Weak male-driven molecular evolution in rodents

(Y chromosome-linked genes/X chromosome-linked genes/substitution rates/sex differences)

Benny H.-J. Chang, Lawrence C. Shimmin, Song-Kun Shyue, David Hewett-Emmett, and Wen-Hsiung Li*

Center for Demographic and Population Genetics, University of Texas, P.O. Box 20334, Houston, TX 77225

Communicated by C. C. Tan, October 25, 1993

ABSTRACT In humans and rodents the male-to-female ratio of mutation rate (α_m) has been suggested to be extremely large, so that the process of nucleotide substitution is almost completely male-driven. However, our sequence data from the last intron of the X chromosome-linked (Zfx) and Y chromosome-linked (Zfy) zinc finger protein genes suggest that α_m is only ≈ 2 in rodents with a 95% confidence interval from 1 to 3. Moreover, from published data on oogenesis and spermatogenesis we estimate the male-to-female ratio of the number of germ cell divisions per generation to be ≈ 2 in rodents, confirming our estimate of α_m and suggesting that errors in DNA replication are the primary source of mutation. As the estimated α_m for rodents is only one-third of our previous estimate of ≈ 6 for higher primates, there appear to be generation-time effects—i.e., α_m decreases with decreasing generation time.

How high is the male-to-female ratio of mutation rate (α_m) in humans and other mammals? This has been an intriguing question for human geneticists and evolutionists since Haldane (1) suggested that the rate of mutation might be much higher in males than in females because the number of germ cell divisions per generation is much larger in the male germ line than in the female germ line. Statistical analyses of hemophilia data led to an estimate of $\alpha_m = -10$ (1, 2). However, such genetic disease data presumably include deletions and insertions as well as base changes and thus cannot give an accurate estimate of α_m in terms of base changes. Miyata et al. (3) compared the average rate of synonymous substitution in X chromosome-linked genes with that in autosomal genes from humans and rodents and concluded that α_m is so large that the female contribution to mutation is negligible and that the process of nucleotide substitution is almost completely male-driven. The same conclusion was reached in a study of only rodent genes (4). However, as explained in *Discussion*, estimates of α_m based on the synonymous substitution rates in nonhomologous X-linked and autosomal genes may not be reliable. Indeed, recent studies of exon and intron sequences of the homologous X-linked (ZFX) and Y-linked (ZFY) zinc finger (ZF) protein genes gave estimates of $\alpha_m \leq 6(5-8)$. However, these latter estimates were based on limited data and could not reject the hypothesis that $\alpha_{\rm m}$ is much larger than 10.

An issue that has not been addressed by previous authors is whether α_m depends on generation time. Under the assumption that errors in DNA replication during germ cell division are the primary source of mutation, α_m is approximated by the male-to-female ratio (α) of the number of germ cell divisions per generation. As explained later, α (and thus α_m) is likely to decrease with decreasing generation time, if the cell cycle time is nearly constant.

To resolve the above issues, we have sequenced the last intron of the zinc finger protein genes (Zfx and Zfy) in mice

and rats. In a previous study we sequenced the homologues of these introns in humans, orangutans, baboons, and squirrel monkeys (8). These two sets of data enable us to show that α_m is not very large and that the much shorter generation time in rodents than in higher primates reduces α_m . To confirm these conclusions we obtained estimates of α in rodents and humans from published data on gametogenesis.[†]

MATERIALS AND METHODS

Sources of Samples. Freshly dissected liver tissues from inbred mice (strain BALB/cAncr) were gifts from B. W. McIntyre (M. D. Anderson Cancer Center at Houston) and frozen kidneys from rats (*Rattus norvegicus*, strain F334) were gifts from T. C. Douglas (University of Texas at Houston). Genomic DNA was extracted from 100 mg of tissue of each of the studied samples by the method in ref. 9.

PCR Amplification. Two 3' PCR primers, one Zfx specific (corresponding to positions 1427–1403 in ref. 10) and one Zfy specific (corresponding to positions 1442–1414 in ref. 11), and a common 5' PCR primer (corresponding to positions 1235–1259 in ref. 10) were designed for the amplification of the last intron of the Zfx and Zfy genes in mouse and rat. The sequences were amplified from 1 μ g of genomic DNA from each of the studied individuals by a regime of 94°C (1 min), 64°C (1 min), and 72°C (2 min) for a total of 30 cycles on a Perkin–Elmer/Cetus DNA thermal cycler in a reaction mix containing 10 mM Tris·HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0.001% (wt/vol) gelatin, 1 unit of Taq DNA polymerase, and the appropriate primers.

Cloning. The major PCR products (≈ 1 kb for the Zfx introns and 1.3 kb for the Zfy introns) were end-filled with Klenow fragment, and the desired DNA fragments, isolated by gel electrophoresis (as noted later, the inseparable mouse Zfy1 and Zfy2 products were isolated together), were purified with Prep-A-Gene gene cleaning kits (Bio-Rad), treated with polynucleotide kinase, and ligated into phosphatase-treated Sma I-digested pBluescript SK+ vector (Stratagene). These were then transformed into competent Escherichia coli XL1/Blue cells and single recombinant colonies were isolated.

Sequencing. For each of the five introns (mouse Zfx, Zfy1, Zfy2 and rat Zfx and Zfy), three clones, each derived from an independent PCR and cloning reaction, were sequenced enzymatically (12) with Sequenase version 2.0 sequencing kits (United States Biochemical) on double-stranded templates purified with Magic Miniprep kits (Promega). The sequence of one of the clones from each intron species was determined entirely on both strands; the other two were sequenced completely from only one strand. Internal se-

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. This article must therefore be hereby marked "*advertisement*" in accordance with 18 U.S.C. §1734 solely to indicate this fact.

Abbreviations: ZF, zinc finger; ZFX and ZFY, X-linked and Y-linked ZF genes.

^{*}To whom reprint requests should be addressed.

¹The sequences reported in this paper have been deposited in the GenBank data base (accession nos. X58927, mouse Zfx; X58928, mouse Zfy1; X58929, mouse Zfy2; X58933, rat Zfx; X58934, rat Zfy).

quencing primers were designed as sequence information accumulated, and they worked for all of the Zfy introns but not for the Zfx introns. For the Zfx introns, 5% Long Ranger gels (AT Biochem, Malvern, PA) were used to obtain extended sequences from the vector primers until overlapping complementary sequences were identified. Restriction maps of these preliminary sequences revealed a single *Hind*III site in mouse Zfx (position 632, Fig. 1) and a single *Hind*III site in rat Zj. (position 673, Fig. 1). Each of the two introns was independently restricted at these sites into two fragments, which were cloned, and recombinant clones were isolated, purified, and sequenced as described above.

RESULTS

Zfx and Zfy Intron Sequences. In contrast to the existence of a single Y-linked ZF gene in other placental mammals examined, including humans, rabbits, dogs, cattle, and horses, the mouse has two Y-linked ZF genes (Zfy1 and Zfy2), which appear to have been derived from a duplication event during relatively recent mouse evolution (11, 13). Our PCR amplifications with the conditions specified above yielded single major products (mouse Zfx, rat Zfx, and rat Zfy) with the exception of male mouse genomic DNA for which two products (corresponding to Zfy2 and Zfy1) were distinguishable

	Hes 2FY	CTGACCCCCCACC.	-ACTIVICATION	ഹാറാഹാഹാവ		accorrence acac		-TOTACTATICT	DODADOTTA	CTYCTY DC D D1	MCCA		
2	Ppy ZFX	GTGAGGGCGCACG	-AGTTCCATGG	CGCAGCGT	GCTCTGCC	GAGCTCTCAGAG	GAAAC	-TCTAGTATG	ATCCACAGG	GTGTCACAA	IGGCA		
3	PCY ZFX	GTGAGGGCGCACG-	AGTTCCATGG	CGCAGCGT	GCTC	TCAGAG	GAAGC	-TCTAGTATG	TATCCACAGG	GTGTCACAA	IGGCA		
4	Sbo ZFX	GTGAGGGCGCACG-	-AGTTCCATGG	TGCAGCGT	GCTCTGCC	AGCTCTCAGAC	GAAAC	-TCTAGTATG	ATCCACAGG	GTGTCACAAI	IGGCA		
2	PERLIZIX	GIGAGGGGGGGGGGGGG	GAGICCCACAG	TGCAGCGT	GCICCGCA	AGCICICAG	-GCAAT	-GCTAGIGIG	ATCCACAGG	CONTRACTOR	CCC3		
•		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
7	Hsa ZFY	GTGAG							TTCCACAGGO	GTGTTATGAT	CGGAG		
8	Ppy ZFY	GTGAG						~~~~~~	TTCCACAGG	GTGTTATGAT	IGGAG		
9	Pcy ZFY	GTGAG							TTCCACAGG	GTATTATGAT	CGGAG		
11	SDO ZFI	GIGAGGGIICACG-	-AGTICCAIGG	TGCAGIGI	GCICIGAG	AGCIGICAGAA	CARACCA	CONCEPTION NO	ATCCACAGG	GIGITITAAT	n N		
12	Mmai Zfv2	GTAAGGAAGAAAT-	-AATTCTATTG	TGTACAGT	GTTCTA	AATTATATGAG	GAAAT	-GCTGTTGCAT	GTTGACATG	GTATAATGTT	[T	Nenergrener	THEFT
13	Rno Zfy	GTAAGGAAGAAAT-	-AATCCCATTG	TGTAGAGT	CTTCTAA	AATTATATGAG	GAAAC	-ACTGGTTACC	ATTCGTAAGO	GTATAATGAA	GGTT	TTTTGGTTTG-	
,					CORRECTORING		-		-				
2				-TTTTAGCIC	CTAGACCATA	CATAGC-TITC	TCTAT-1	GAACTIGAAA	TATAA1-111	CAGAATICAG	TGATATICA	IGAAIGATTIC	VITIGGA
3				-TTTTAGCTO	CTAGACCATA	TGTAGC-TTTG	TCTAT-T	GAACTTGAAAA	TATAAT-TT	CAGAATTCAG	TGATATTCA	GAATGATTTC	CTTAGA
- 4				-TTTTAGCTO	GCTAGATCATA	TGTAGC-TTTG	STCTAT-T	GAACTTGAAAA	TATAAT-TTT	CAGAATTCAT	TGATATTCAT	GAATGATTTC	CTTGGA
5				-TITTAGTGO	SCTAGACTATG	TGGAGCTTTTG	STGTAT-1	.GAA	TTT	CAGAATICGG	TGATATTCA	IGAATGATTIT	ATTGAT
6			150	-TTTTAGTGO	SCTAGACCATA	ATGTTGCTTTTG	STGTAT-1	GAA	TT	CAGAATTCAG	TGATATTCA	IGAATGATTTT	ATTGAC
7	13	140	150	100 _1111110(CT1)	1/U	180 180	190	200	210 210_0000	220	230 21230	24U NEB 200	250
				-TTTTAGCT	GTAGGCCACA	TGTAT-TTTTA	TGTAT-1	GAATTTGAAAG	AAAAAA-CTT	CAAAATTCAG	TGATATTCAT	GAATGATATT	CTTGGA
9				-TTTTAGCTO	CTAGGCCACG	TGTAT-TTTTG	TGTAT-T	GAATTTGAAAG	AAAACA-TTT	CAAAATTCAG	TGATATTCAT	GAATGATTTT	CTTGGA
10				-TTTAAGCTO	SCTAGGCCACA	TGTAT-TTTTG	STGTAT-1	GAATTTGAAA-	AAAATT-TTT	TTAAATTCAI	TAATATTCAT	GAATGATTTI	CTTTGA
11									GTITI	CATTTAC	TGATAGTCA	GAATAGCTTG	CTTTAG
12	TIGITITIGG	GTTTTGTTTGTTT	GTTTT	GTTTTGACTA	ATCACCACCI	GGTAGCTTTTG	TIGCAT-I	GAATITGAAAA	TTCAAGTTTT	CATTCAC	TGATAGICA	GAATAGCTTG	CTITIGG
13		GITTGCTTGTTT	GITTIGITI	GITTICACIO	CICAACIIGA	GGIAGCIAIIG	IGCATCI	GAATTIGAAAA	TACAAGTIT	CAITIAL	TGATAGICA	GAALAGUIIG	C11100
1	TAAAAAG	AAACAGGACATGGCT	GAAACATGG	atgagaaaaa	TTGAAAAC	TTGGATGATIT	TTATG	TGTACATGGAA	TGAAATC	CCTCAAA	TATGTTATA	G-CATTAAC-	TITITA
2	TAAAAAG	AAACAGGACGTGGCT	GAAACATGG	atgagaaaaa	TTGAAAAC	TTGGA-GATTI	TTATG	TGTACATGGAA	TGAAATC	CCTCAAA	TATGTTATA	G-CATTAAC-	TTTTTA
3	TAAAAAG	AAACAGTACATGACT	GAGAAACATGG	ATGAGAAAAA	TTCAAAAC	TTGGATGATTT	TTATG	TGTACATGGAA	TGAAATC	CCTCAAA	TATGTTATA	G-CATTAAC-	TTIGIA
2	TARAAAG	AAACAGGAGAIGGCI	CAAACAIGG	A1GAGAAAAA MT23_33AA	TTCAAAAC	TIGGAIGAGII	TGAIG	TGTACATGGAA	TGAAATU		TAIGTIACA	G-CATTAAC-	TTTTAA
6	TAAAAAG	GAGTGGG-AATGGAT	CAAACAAGG	ATGAAAAATG	TACAAAAC	TTGAATT	ATA	TGAAAATGAAA	AGGAGTO	CTTTCATCCA	TGTTGGC	GTTCA	GTTTTG
•	26	0 270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380
7	TAAGAAG	AAACAGT-TGTGCA1	CAACCATTC	AGGAAAAAGA	ATTAAAATCC	TCTGGTGATTT	TAG	TGAAAAGGAAA	ATAAAT-	-TTCTAA	AATGTTAC	CTAAC-	-TTT
8	TAAGAAG	AAACAGT-TGTGCA1	TAAACATTCI	AGGAAAAAGA	ATTAAAATCC	TCTGGTGATTT	TAG	TGAAAAGGAAA	ACAAAT-	-TTCTAA	AATGTTAC	CTAAC-	-TIT
9	TAAAAAG	AAACAGT-TGTGCCT	CAAACATTC	AGGAAAAAGA	ATTAAAATCC	TCTGGTGATTI	AG	TGAAAAGGAAA	ATAAAT-	-TTCTAA	AATGTTAC	CTAAC-	-TTT
10	TANANAAG	AAACTAG-TAGGGAT	CAAACATIC	AGGAAGAAGA	ATTAAAATTI ACTTAAAATTI	TCIGGIGATIT	TAG	TGGAAAGGAAA	ACACAT-	TTCTAA	AAIGITAG	SCATCRAT-	TTTT
12	111111-110	AAACAGACTOCAGAI		ACCERTER	ACTINACTCC		V.TTTAAA	~~~~~~~	CCC ATTAATO	Tanca Tanca	TTTTTAAT	STRATCICALA	TTTTAG
13	TAAAA-AAA	TAATAGACTGTAGAT	TAAACATTA	AGAAAAAATA	ACTC	TGATGTT	TTTTAAA		GCCAGAAATG	TGT-TATCC-	TITTTAATO	GCATCTCACA	TTTTAG
1	AATAAATTA	ATACATTTAGA-	GAATCTAI	TGTCAGCATA									
	A BOTH & BOTTON	ATT ATTATTACA	Champ man			ALCONCOC	ATAAT		TTACAGAG	CAGCAGGATA	AGTACTITAG	TTCA-TAIGA	С)
- 1	AATAAATTA	ATATATTTAGA-	GAATCTAT	TGTCAGCATA		AAGCAGGC	ATAAT ATAAT		TTACAGAG TTACCGAG	CAGCAGGATA CAGCAGGATA	AGTACTITAG	TTCA-TATGA	СЛ СЛ
3	ААТАААТТА ААТА	АТАТАТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТАGА-	GAATCTAT GAATCTAT GAATCTAATTAT	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA	 	AAGCAGGC	ATAAT ATAAT ATAAT		TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG	TTCA-TATGA TTCA-TATGA TTCA-TACAA	СА СА СА САТА
2 3 4 5	алталатта Алта Даттта Далалатта	АТАТАТТТАДА- ТАДА- АСАТАТТТАДА- АТАТТАЛА	GAATCTAT GAATCTAT GAATCTAATTAT GAATGATTAT	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA	 	AAGCAGGC AAGCAGGC AAGCGGGC	ATAAT ATAAT ATAAT GTGAT		TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG	TTCA-TATGA TTCA-TATGA TTCA-TACAA TTCATTATGA	СЛ СЛ СЛТЛ ТСТЛСС
2 3 4 5 6	АЛТАЛАТТА АЛТА АЛТТТА АЛАЛАЛТТА АЛАЛАЛТАА	АТАТАТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТАGА- АТАТТААА А	GAATCТАТ GAATCТАТ GAATCTAATTAT GAATGATTAT GAATGATTAT	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA T-TTAATATG		AAGCAGGC AAGCAGGGC AAGCGGGGC AAATGGGT GAATGGGC	ATAAT ATAAT ATAAT GTGAT CTAAT		TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGATATAG	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAACACAATA CAACACAATA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIGAG AGTATGIGAG	TTCA-TATGA TTCA-TATGA TTCA-TACAA TTCATTATGA TTTG-TATGA TTTG-TATGA	СА СА СА САТА ТСТАСС ТСТТСС
3456	АЛТАЛАТТА АЛТАТТА АЛААЛАТТА АЛАЛАЛАТА 39	АТАТАТТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТТАGА- АТАТТААА А 0 400	GAATCТАТ GAATCТАТ GAATCТАТ GAATGATTAT GAATGATTAT 410	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA T-TTAATATG 420	430	AAGCAGGC AAGCAGGC AAGCGGGC AAATGGGT GAATGGGC 440	ATAAT ATAAT ATAAT ATAAT GTGAT CTAAT 450	460	TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG 470	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAACACAATA CAACATA 480	AGTACITIAG AGTACITIAG AGTACITIAG AGTACITIAG AGTACITIAG AGTATGIGAG 490	ЛТСА-ТАТСА ТТСА-ТАТСА ЛТСА-ТАСАА ЛТСАТТАТСА ЛТТСАТТАТСА ЛТТС-ТАТСА 500	СА СА СА САТА ТСТАСС ТСТТСС 510
2 3 4 5 6 7	АЛТАЛАТТА АЛТАТА АЛААЛАТТА АЛААЛАТТА 39 ЛАСТСА	АТАТАТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТАGА- АТАТТААА	GAATCТАТ GAATCТАТ GAATCTAATTAT GAATGATTAT GAATGATTAT 410 GGATCTACTTAT	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA T-TTAATATG 420 TACTAGCATA	430	AAGCAGGC AAGCAGGC AAGCGGGC GAATGGGT 440 AAGCAGGT	ATAAT ATAAT ATAAT GTGAT GTGAT GTGAT 450 ATAAT	460	TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG 470 TTACCGAG TTACCGAG	CAGCAGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAACACAATA CAACACAATA 480 AAGTGGAAGA	АСТАСТИТАС АСТАСТИТАС АСТАСТИТАС АСТАСТИТАС АСТАСТИТСАС 490 АСТАСТИССТАСС	ЛТСА-ЛАТСА ЛТСА-ЛАТСА ЛТСА-ЛАСАА ЛТСАТЛАТСА ЛТТС-ГАТСА 500 ЛТАТТТСТАС	СА СА САТА ТСТАСС ТСТТСС 510 САСТСА
2 3 4 5 6 7 8 9	АЛТАЛАТТА АЛТАТА АЛААЛАТТА АЛЛАЛАТТА АЛЛАЛАТА 39 АЛСТСА АЛСТСА	АТАТАТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТАGА- АТАТТААА 0 400 АСДАААТТАСАТ АСАААТТАСАТ АСАААТТАСАТ	GAATCТАТ GAATCТАТ GAATCТАТ GAATCGATTAT GAATGATTAT 410 GGATCTACTTAT GGATCTACTTAT GGATCTGCTTAT	ГСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГТТСААСАТА Г-ТТААТАТС 420 ГАСТАССАТА ГАССАССАТА ГАССАССАТА	430	AAGCAGGC AAGCAGGC 	ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'GTGAT 'CTAAT 450 'ATAAT 'ATCAT 'ATCAT	460	TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG 470 TTACCGAG TTACCGAG	icagcagata icagcaggata icagcaggata icagcaggata icagcaggata icaacacaata icaacacaata icaacacaata 480 iaagtiggaaga iaagtiggaaga iaagtiggaaga	адтасттта матасттта матасттта матасттта матасттта матастта 490 матасста матас матаст матас матаст матас матаст матас матаст мата мата	STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA SOO STITATITGIAG STITATITGIAG STITATITAIGA	СА СА СА САТА ТGTAGC ТGTTGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA
2 3 4 5 6 7 8 9 10	АЛТААЛТТА АЛТАТТА АЛААЛЛТТА АЛААЛЛТТА АЛААЛЛТТА АЛААЛТТА 39 ЛАСТСА ЛАСТСА ЛАСТСА	АТАТАТТТАGА- ТАGА- АСАТАТТТАGА- АТАТТТААА 0 400 АСGAAATTACAT АСАЛААТТАСАТ АСАЛААТТАСАТ	GAATCTAT GAATCTAT GAATCGATTAT GAATGATTAT 410 GGATCTACTTAT GGATCTACTTAT GGATCTACGTAT	ГСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГТТСААСАТА Г-ТТААТАТС 420 ГАСТАССАТА ГАССАССАТА ГАССАССАТА ГСССАССАТА	430	AAGCAGGC AAGCAGGC 	АТААТ "АТААТ "АТААТ "АТААТ "GTGАТ "CTAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT	460	TTACAGAG TTACCGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG 470 TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG	icagcagata icagcagata icagcagata icagcagata icaacacaata icaacacaata icaacacaata icaacacaata icaacacaata iaagtogaaga iaagtogaagata	АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТСЯЗ АЗТАСТАЗЗ АЗТАССТАЗЗ АЗТАССТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ	STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA SOO STITATITGIAG STITATITAIGA STITATITAIGA STITATITAIGA	CA CA CA CATA TGTAGC TGTTGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA AACAGA
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	АЛТАЛАТТА АЛТАТТА АЛАЛАЛТТА АЛАЛАЛТТА АЛАЛАЛТТА 39 АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА ССАЛСАСТА	АТАТАТТТАДА- ТАТТТАДА- АТАТТАДА- Ададаттада- 400 АСдадаттасат АСАдадаттасат АСАдадаттасат АСАдадаттасат АСАдадаттасат АСАдадаттасат	GAATCTAT GAATCTAT GAATCTAT GAATCGATTAT GAATGATTAT 410 GGATCTACTTAT GGATCTACTTAT GGATCTACTTAT GGATCGACTTAT GGATCGACTTAT	IGTCAGCATA IGTCAGCATA IGTCAGCATA ITTCAACATA ITTCAACATA ITTCAACATA 420 IACTAGCATA IACCAGCATA ICGCAGCATG ICGCAGCATG ICGCAGCATG	430	AAGCAGGC AAGCAGGC AACCGGCC GAATGGGC 440 AAGCAGGT AAGCAGGT AAGCAGGT AAGCAGGC AAGCAGGC 	: 	460	TTACAGAG TTACCAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG 470 TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTACAGTG GCTTACAGTG	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCACCACATA ABO AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA	АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТТАЗ АЗТАСТТСКАЗ 490 АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ АЗТАСТТАЗЗ	STICA-IAIGA STICA-IAIGA STICA-IACAA STICA-IAGA STICA-IAIGA STICATIAGA SOO STIATITATAGA STIATITATAGA STIATITAGA STIATITAGA TICATITAT	CA CA CA CATA TGTAGC TGTTGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA AACAGA
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	алталтта Алтатта Алаалтаа Алалалтаа Алалалтаа Зэ алстса алстса алстса Ссалсалста Ссалсалста	АТАТАТТТАĞА- ТАĞА- АСАТАТТТАĞА- АТАТТААА А О 400 АС	GAATCTAN GAATCTAN GAATCTAN GAATCGATTAN GAATGATTAN 410 GGATCTACTTAN GGATCTACTTAN GGATCTACGTAT GGATCCAGCTTA CAATCCCAGCTTU	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA TTTCAACATA TTTCAACATA 420 TACTAGCATA TACCACCATA TACCACCATA TGCCAGCATG CTTCAAAGT- CCTCAAGGTG	430	AAGCAGGC AAGCAGGC AAGCAGGC GAATGGGC 440 AAGCAGGT 	ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'GTGAT 'CTAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATACTTG	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT	TTACAGAG TTACCAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG 470 TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTACTGTG GCTTA-TGTG	ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAACAACAATA ICAACATA 480 IAAGTGGAAGA IAAGTGGAAGA IAAGTGGAAGA IAAGTGGAAGA IAAGTAAAAC IAAGTAAAAC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACCTAGG AGTACCTAGG AGTACCTAGG AGTACTITAGG AGTACTITAGG AGTACTITAGG AATCAGTCTI A-TCACTCTI	ЭТТСА-ТАТСА ЭТТСА-ТАТСА ЭТТСА-ТАТСА ЭТТСА-ТАТСА ЭТТСА-ТАТСА ЭТТСАТТАТСА ЭТТАТТТАТА ЭТТАТТТАТА ЭТТАТТТАТА ЭТТАТТТАТ	CA CA CA C-ATA TGTAGC TGTTGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA AACAGA
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	алтлалтта лататта лалалалта лалалалта лалалалта 39 ластса ссалсалста ссалсалта ссалсалта	АТАТАТТТКАА- ТАСА- ТАСА- АТАТТКАА	GAATCTAI GAATCTAI GAATCTAI GAATGATTAI GAATGATTAI 410 GGATCTACTTAI GGATCTACTTAI GGATCGACTTAI GGATCGACTTAI CAATCCAGCTIX CAACCCAGCTIX	IGTCAGCATA IGTCAGCATA IGTCAGCATA ITTCAACATA ITTCAACATA ITCTAGCATA IACCAGCATA IACCAGCATA IACCAGCATA IACCAGCATG ICCCAGCATG ICTCAAAGTG ICTCAAAGTG	430 TIGATTATTGT	AAGCAGGC AAGCAGGC AAGCAGGC 440 AAGCAGGT AAGCAGGT AAGCAGGC 	ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'GTGAT 'CTAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATAAT 'ATACTTG 'ATACTTG	460 ACTATTAGTT ACTAT-AGT TATTAGTTT	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAAGTGTG GCTTAATGTG	icaccaggata icaccaggata icaccaggata icaccaggata icaccacagata icaccacagata icaccacagata 480 iaactugaaga iaactugaaga iaactugaaga iaactugaaga iaactuaaac iaactuaaac iaactuaaac	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIGAG 490 AGTACTAGG AGTAGG AGTACTAGG AGTACTAGG AGTACTAGG AGTA	57ТСА-ТАТСА 57ТСА-ТАСАА 57ТСА-ТАСАА 57ТСС-ТАТСА 57ТТС-ТАТСА 500 57ТАТТТОГАС 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТТАТА 500 57ТАТТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТТАТА 500 57ТАТТТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТАТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТАТАТАТА 500 57ТАТТТАТАТАТАТАТАТА 57ТАТТТАТТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТ	CA CA CA C-ATA TGTAGC TGTTGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA TACT-A
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	алтралтта алтата аларалтта аларалтта аларалтта аларалтта зэ алстса алстса салсаста ссалсаста ссалсаста	АТАТАТТТАДА- КАТАТТТАДА- АГАТТТАДА- АТАТТАДА- О 400 АС	GANTCТАІ GAATC-AATTAI GAATC-AATTAI GAATGATTAI GAATGATTAI 410 GGATCTACTTAI GGATCTACTTAI CAATCCAGCTTA CAATCCAGCTTA CAATCCAGCTTA CAGTCCAACTTA	TGTCAGCATA ISTCAGCATA ISTCAGCATA ITTCAACATA I-TTAATATO 420 TACTAGCATA IACCAGCATA IACCAGCATA IGCCAGCATA ICGCAGCATG CTTCAAAGT- CCTCAAGGC CCTCAAAG-	430 TTGATTATTGT	AACCAGGC 	ATAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT "CTAAT "CTAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT "ATAAT "ATACTTG "ATACTTG	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG 470 TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAATGTG GCTTAATGTG GCTTAATGTG	CACCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAACATA 480 IAAGTOGAAGA IAAGTOGAAGA IAAGTOGAAGA IAAGTAAAAC IAAGTAAAAC IAAGTAAAAC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTACCTAG AGTACCTAG AGTACTIAG AGTACTIAG AGTACTIAG AGTACTIAG ATCAGICTI A-TCCITICI	571CA-TAIGA STICA-TACAA STICA-TACAA STICA-TACAA STITG-TAIGA STITG-TAIGA STITG-TAIGA STATTIGTAG STIATTIACAA STICTITACA TICTITAT	CA CA CATA TGTAGC TGTAGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA GACAGA AACAGA TACT-A
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	АЛТЛАЛТТА АЛТЛ АЛТТТА АЛАЛАЛТА АЛАЛАЛТА АЛАЛАЛТА 39 АЛСТСА АЛСТСА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ТТССТАТ-Т	АТ — АТАТТТАДА- — ТАДА- АС — АТАТТТХДА- АГАТТТХДАА — С. 0 400 С. — С. АДААТТАСАТ АС — АДААТТАСАТ АС — АДААТТАСАТ АС — АДААТТАСАТ АС ТСАААСТТАТТАСАТ АСТСАААСТТАТАСА АСТСАААСТАТТАТА С. С. С. АДАСТАТТАСАТ С. С. С. АДАСТАТТАСАТ С. С. С. АДАСТАТТАСАТ С. С. С. АДАСТАТТАСАТ С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСАТАТТАСА С. С. С. АДАСТАТТАСА С. С. С	GAATCТА GAATCТА GAATC-AATTA GAATGATTA GAATGATTA GGATCTACTAAT GGATCTACTAAT GGATCTACGTA GGATCTACGTA CAATCCAGGTT CAATCCAGCTT CAATCCAGCTT CAGTCCAACTTY	TGTCAGCATA TGTCAGCATA TGTCAGCATA TTTCAACATA T-TTAATATO 420 TACTAGCATA TACCAGCATA TACCAGCATA TACCAGCATA CGCAGCATA CTTCAAGGTG CCTCAAGGTG CCTCAAGGTG	430 TIGATTATIGT	AAGCAGGC 	ATAAT ATAAT ATAAT CTAAT CTAAT 450 ATAAT ATCAT ATAAT ATAAT ATACTTG ATACTTG ATACTTG	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAATGTOG GCTTA-TGTOG GCTTA-TGTOG GCTTAATGTOG	САССАСАСАТА ССАССАССАСАТА ССАССАСАСАТА ССАССАСАТА ССАССАСАТА АОТОСВАСА МАСТОСВАСА МАСТОСВАСА МАСТОСВАСА МАСТАВААС МАСТАВААС МАСТАВААС ТОСОТ	АБТАСТТТА МБТАСТТТА МБТАСТТТА МБТАСТТТА МБТАСТТАВ МБТАСТТАВ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАССТАББ МБТАСТТАББ	57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАСАА 57ГСА-ТАСАА 57ГСА-ТАТСА 57ГГС-ТАТСА 500 57ГАТТТС-ТАТСА 501 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТТАТАА ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТСА ТТСТТТАТСА ТТСТТТАТСА ТТСТТТАТСА - АТАТТТААА	CA CA CA CA CATA TGTAGC TGTAGC 510 GACAGA GACAGA GACAGA GACAGA AACAGA TACTA
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	АЛТАЛАТТА АЛТА АЛТАТТА АЛАЛАЛТА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ТТССТАТ-Т	АТАТАТТТКАА- АСАТАТТТКАА- АТАТТТААА 0 400 АСААААТТТАСАТ АСААААТТТАСАТ АС АСТТААА-СТТОТКА АСТТСАААСТТОТКА АСТТСАААСТТОТКА ССТТСБТ-АТGАТGA СТТСБТ-АТGАТGA	GANTCТА GANTCТА GANTCТА GANT	ТСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГСТСАССАТА ГТТСААСАТА ГТТСААСАТА ГАСТАССАТА ГАССАССАТА ГСССАСАТА ГСССАСАТА ГСССААСАТС ССТСААСТС ССТСААСТС ГСТСАСТС ГСТСАСТС ГСТСАСТС ГСТССАСТС ГСТСАСТСС ГСТСАСТСС ГСТСАСТС ГСТС	430 	AAGCAGGC 	АТААТ АТААТ ХАТААТ ХАТААТ СТААТ 450 ХАТААТ ХАТСАТ ХАТСАТ ХАТААТ ХАТААТ ХАТААТ ХАТАСТТG ХАТАСТТG ХАТАСТТG	460 ACTATTAGTT ACTAT-AG-T TATTAGTTT	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG 470 TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TGTQ GCTTA-TGTQ GCTTA-TGTQ GCTTA-TGTQ TTA	САССАСАСАТА ССАССАСАСАСА ССАССАСАСАТА (САССАСАСАТА (САССАСАТА 480 1200 1000	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАА АБТАСТТАА АБТАСТТАА АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТАБ АЛСАЛСТТА	57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 500 57ГАТТТСГАСА 500 57ГАТТТСАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГСТТАТТАСА 57ГСТТАТТАСА 57ГСТТАТТАСА 57ГСТТАТТАТА 57ГСТТАТТАТА	CA CA CA CATA CATA TGTRGC 510 GACAGA GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA TACTA CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 12 13	АЛТАЛАТТА АЛТА АЛТАТТА АЛАЛАЛТА АЛАЛАЛТА 39 АЛСТСА АЛСТСА ССАЛСЯСТА ССАЛСЯСТА ССАЛСЯСТА ССАЛСЯСТА ТТССТАТ-Т ТТССТАТ-Т	ATATATTTRGA	GAATCТА GAATC-AATTA GAATC-AATTA GAAT-GATTA GAAT-GATTA GGATCTCACTTA GGATCTCACTTA GGATCACCTTA GGATCACCTTA CAATCCAGCTTAGCTT	TGTCAGCATH TGTCAGCATH TGTCAGCATH TTTCAACATH T-TTAATATG 420 TACTAGCATH TACCAGCATH TACCAGCATH TACCAGCATH TACCAGCATH CGCAGCATG CTTCAAAGTG CCTCAAAGTG CCTCAAAGTG CCTCAAAGTG CCTCAAAGTG CCTCAAAGTG CCTCAAAGTG	430 	AAGCAGGC 	АТААТ АТААТ ХАТААТ ХАТААТ СТСААТ 450 ХАТААТ ХАТСАТ ХАТСАТ ХАТАСТТСО ХАТАСТТСО	460 Actattagtit Actattagtit Actat-AgT Tattagtit	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGATATAG 470 TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAATGTG GCTTAATGTG GCTTAATGTG GCTTAATGTG GCTTAATGTG 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICAGCAAGA ICAGCAAGA ICAGCAAGA ICAGCTAAAAC ICAGGT ICGGC ICGGC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTAGA AGTACCTAGG AGTACCTAGG AGTACTAGG AGTACTTAGG AGTACTTAGG AGTACTTAGG AGTACTAGG AGTACTTAG	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСАТТЦС-ТАЦА 500 57ГАТТЦСТАТА 57ГАТТТАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТАТАТАТАТА	CA CA CA CATA CATA TGTAGC 510 GACAGA GACAGA GACAGA AACAGA TACT-A CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 2 3 4	АЛТАЛАТТА АЛТАТА АЛТАТА АЛАЛАТА АЛАЛАТА АЛАЛАТА АЛАЛАТА АЛАЛТА ААСТСА ААСТСА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ТТССТАТ-Т ТТСССТАТ-Т	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAGA AC ATATTTAGA- AC ATATTTACAT AC ATATTTACAT AC ATATTTACAT AC	GANTCТА GAATCТА GAATCТА GAATC	ТСТСАСАТА ТСТСАССАТА ГСТСАСАТА ГТТСААСАТА ГТТСААСАТА ГАССАССАТА ГАССАССАТА ГАССАССАТА ГСССАССАТА ГСССАССАТА ССТСАААСТ- ССТСААСТСААС ГАТТАА ГАТТАА ГАТТАА	430 	AAGCAGGC 	ATAAT	460 ACTATTAGTTT NCTAT-NGT TATTAGTTT		CACCAGGATA ICACCAGGATA ICACCAGGATA ICACACAGATA ICACACAATA ICACACAATA ICACACAATA ICACAGATA IACTIGGAAGA IACTIGGAAGA IACTIGGAAGA IACTIAAAC IACGTAAAAC IACGTAAAAC ITGGGT ITGGG ITGGG	АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТАБ СТАСТСТА АТСАСТСТА АТСАСТСТА АТСАСТСТА АТСАСТСТА	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАСАА 57ГСА-ТАСАА 57ГСА-ТАТСА 500 57ГАТТАТАТА 500 57ГАТТАТАТАТА 57ГАТТАТАТАТА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТАТА 57ГАТТАТАТАТАТА 57ГАТТАТАТАТАТА 57ГАТТАТАТАТАТАТАТА 57ГАТТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТАТА	CA CA CA CA CATA TGTAGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA TACT-A CTT CTT CTT
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 12 3 4 5	ААТАААТТА ААТАТТА АААААТТА ААААААТТА Зэ ААСТСА ААСТСА ААСТСА ССААСАСТА ССААСАСТА ССААСАСТА ССААСАСТА ССААСАСТА ТТССТАТ-Т ТТССТАТ-Т ТТССТАТ-Т ТТССТАТ-Т	АТАТАТТТАСА- АСАТАТТТАСА- АСАТАТТТАСА- АСАТАТТТАСА- О 400 АСАТАТТАСАТ АСАТАТТАСАТ АСАТАТТАСАТ АСАТАТТАСАТ АСТТСАА-СТТОТАС АСТТСАА-СТТОТАС АСТТСА-АТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА СТТСТАТСАТСА	GANTCТА GANTCТА GANTCТА GANT	ТСТСАСАТР ГСТСАССАТР ГТСАСАСАТР ГТСАСАСАТР ГТСААСАТР ГАСТАССАТР ГАСТАССАТР ГАССАССАТР ГАССАССАТР ГАССАССАТР ГСССАСАСАТР ГСССАСАСАТР ГСССАСАСТР ГСССАСАСАТР ГСССАСАСАТР ГСССАСАСАТР ГАСТАА	430 	AAGCAGGC 	ATAAT	460 	ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ ТСАСАGАВ ТСАСАGАВ ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ ТТАСАGАВ GCTTA-TGTO GCTTA-TGTO GCTTA-TGTO GCTTA-TGTO 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA KCAC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAGG AGTACTIAGG AGTACTIAGG AGTACTIAGG AGTACTIAGG ATACTITAG ATACTITAG	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАСАА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСАТТАТСА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА ТТСТТАТАТА ТТСТТАТАТА ТТСТТАТАТА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА	CA CA CA CATA TGTACC 510 GACTCA GACTCA GACCAA GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13 1 2 3 4 5 6	АЛГААЛТТА АЛТТТА АЛАТТА АЛААЛТГА АЛААЛТГА АЛААЛТГА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА 	АТАТАТТТКАА- ТАСА- АТАТТКАА	GANTCТА GAATCТА GAATCТА GAATCТА GAATC	ТОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТСЛОСАТР ПОТЛОСАТР ПОТЛОСАТР ПОТЛОСАТР ПОТЛОСАТР ПОТСЛАВОТ СТСАЛАВОТ ССТСАЛАВОТ ССТСАЛАВОТ ССТСАЛАВОТ ПОТСЛАСТР ПОТЛА ПОТЛА ССТСАЛАВОТ ПОТЛА ПО	430 		ATAA1	460 ACTATTAGTTT ACTATTAGTTT TATTAGTTT	TTACAGAG TTA	CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAACA-AATA (CAACAATA 480 AAGTOGAAGA (AAGTOGAAGA (AAGTOGAAGA (AAGTAAAACA AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC (CAGGT (TGGGT (1) (CGGT	АБТАСТТТА АБТАСТТТА МБТАСТТТА МБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТКА АБТАСТТКА АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТТАБ АБТАСТТАБ	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГАТТЧАТА 57ГАТТЧАТА 57ГАТТЧАТА 57ГАТТЧАТА 57ГАТТЧАТА ТАЦТТАТАС ТАЦТТАТАС ТАЦТТАТАС ТАЦТТАТАС СТАТТТАТАС СТАТТТАТАС СТАТТТАТАС СТАТТТАТАС СТАТТТАТАС СТАТТТААС	CA CA CA CATA TGTACC 1GTACC 510 GACTGA GACTGA GACTGA AACAGA AACAGA AACAGA TACT-A CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 7	АЛГААЛТТА АЛГАТА АЛГАТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АОТСА 	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAGA ATATTTAGA ATATTTAGA AC	GANTCТА GAATCТА GAATCТА GAATC	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР 420 ТОТСЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОТСЛАЛАСТ-	430 		ATAAT	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 5590		CAGCAGGATA CCAGCAGGATA ICAGCAGGATA ICACACAGATA ICACACAGATA ICACACAGATA ICACACGATA ICACAGGATA ICACAGGATA ICAGTOGAAGA IAAGTOGAAGA IAAGTOGAAGA IAAGTOGAAGA IAAGTAAAAC IAAGTAAAAC IGGGT IGGGT ITGGT 610 TIGGT	АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТАВ 490 АБТАССТАБС АБТАССТАБС АБТАССТАБС АБТАСТТАБСТТАБС АБТАСТТА	ТТСА-ТАЦА ТТСА-ТАКА ТТСА-ТАСА ТТСА-ТАСА ТТСА-ТАСА 500 ТТАТТБЛАТА 500 ТТАТТБЛАТА ТТАТТБЛАТА ТТАТТБЛАТА ТТАТТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТАТА ТТСТТТАА ТТСТТТАА ТТСТТТАА	CA CA CA CA TGTACC TGTACC 510 GACNGA GACAGA GACAGA AACAGA TACT-A CTT CTT CTT CTT 640 CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13 1 2 3 4 5 6 7 8	АЛГААЛТТА АЛТТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА ЗЭ АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ТТССТТАТТ ТТССТТАТТ ТТАСТАТСТ ТТАСТАТСТ ТТАСТАТССТ ТТАСТАТССТ ТТАСТАТССТ	АТАТАТТТАСА- АСАТАТТТАСА- АСАТАТТТАСА- АТАТТТААА 0 400 АССАНАТТАСАТ АСАНААТТАСАТ АСАНААТТАСАТ АСАТААТТАСАТ АСТТСАА-СТИТОТАС АСТТСАА-СТИТОТАС АСТТСАА-АТТОТСА- СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТСГ-АТСАТСА СТТАТ-АТАССАА СТТАТ-АТАССАА 0 5:30 ТАСТТГТТТСА-АТАССА 0 5:30	GANTCТА GANTCТА GANTCТА GANT	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОСТЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОТСЛАЛАСТ- СОТСЛАЛАСТ- ТОТС	430 		ATAAT	460 ACTATTAGTT ACTAT-AGT TATTAGTT 5590	TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 GCTTAATGTO GCTTAATGTO GCTTAATGTO 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA 480 AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTAAAAC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IGGGC IIGGT 610	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АТСАТТАБ АТ	ЛТСА-ТАТЦА ЛТСА-ТАСАА ЛТСА-ТАСАА ЛТСА-ТАСАА ЛТСА-ТАСАА ЛТТС-ТАТСА ЛТТС-ТАТСА ЛТТСТТАТАСА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА ЛТАТТТАСАА - АТАТТТААА - АТАТТТААА	CA CA CA CA TGTAGC 510 GACTGA GACAGA GACAGA AACAGA TT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 11 12 13 1 2 3 4 5 6 7 8 9 9	АЛГААЛТТА АЛГАТТА АЛГАТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА ЗЭ АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА ССАЛСАСТА ТТОСТТАТТ ТТОСТТАТТ ТТОСТТАТТ ТТОСТТАТТ ТТАСТТ ТТАСТАЛСС ТТАСТАЛСС ТТАСТАЛСС	АТАТАТТТАСА- АТАТТТАСА- АСАТАТТТХСА- АГАТТТААА	GANTC ТА GANTC ТА GANTC ТА GANTC ТА GANT GATTA GANT GATTA GANTC	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛАСАТР ТОТСЛАСАТР ТОТСЛАСАТР АСТИВОЛТ ТОСЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОССЛОСАТР ТОТСЛАЛСТ ТО ТОТСЛАЛСТ ТОТСЛАЛСТ ТОТСЛАЛСТ ТОТСЛАЛСТ ТО ТОТСЛАЛСТ ТО ТОТСЛАЛСТ ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО	430 		ATAAT	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTA TTA TTA	CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAACAACAATA (CAACAATAA (CAACAATAA (CAACAATAA (CAACAATAA (CAACAATAA (CAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAATAA (CAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAACAACAACAA (CAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAA	АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТТАВ АБТАСТТГАВ 490 АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТАБ	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГСА-ТАЦА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТА 57ГАТТАТАТА ТАЦТТАТАТА ТАЦТТАТАТА - АТАТТТАА - АГАТТТАА - АГАТТТАА - АГАТТТАА - АССТТАА - ОСЛЯТТАА - ОСЛЯТТАА	CA CA CA CATA TGTAGC 510 GACTGA GACAGA AACAGA TT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 7 8 9 9 10	АЛГААЛТТА АЛГА АЛГТГА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА ТГССТАТП ТГССТАТП ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ ТГАСТАТТ	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAGA ATATTTAGA ATATTTAGA ATATTTAGA AC	GANTCТАЗ GAATCТАЗ GAATCТАЗ GAATC	ТОТСЛОСАР ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОСТЛОСАРА ТОССЛОСАРА ТОССЛОСАРА ТОТСЛАЛАС- ТОТСЛА	430 		ATART	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACCGAG TTACCGAG TTACCGAG TTACCGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTA TTA TTA TTA	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAACACAATA CAACACAATA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTAGAAGA CAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC TGGG TGGG fGGG fGGT fGGT fGGT fGGT fGGT	АБТАСТТТАО АБТАСТТТАО АБТАСТТТАО АБТАСТТТАО АБТАСТТТАО АБТАСТТАО АБТАССТАО АБТАСТАО АБ	ТТСАТАТЦА ТТСАТАСАА ТТСАТАСАА ТТСА.ТАТСА ТТСА.ТТАТСА ТТТС-ТАТСА 500 ТТАТТТАТКА ТТАТТТАТАА ТТАТТТАТАА ТТСТТТАТ	CA CA CA TGTAGC 510 GACTGA GACAGA AACAGA AACAGA CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13	АЛГААЛТТА АЛГТРА АЛААЛТА АЛААЛТА АЛААЛТА АЛААЛТА АЛААЛТА ЗЭ АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ССАЛСАСТА ТТССТАТТ ТТССТАТТ ТТССТАТТ ТТССТАТТ ТТАСТАТСС ТТССТАТС-Т ТТССТАТС-Т ТТССТАТС-Т ТТССТАТС-Т	АТАТАТТТАДА- АСАТАТТТАДА- АСАТАТТТАДА- АТАТТТАЛА	GANTCТА GANTCТА GANTCТА GANTCТА GANT	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОСТЛОСАТР ТОСЛОСАТР ТОСЛОСАТР ТОСЛОСАТР ТОСЛОСАТР ТОТСЛАЛАСТ- СОТСЛАЛАСТ- ТОТСЛАЛА	430 		ATAAT	460 ACTATTAGTTT ACTATTAGTTT 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TGTAG GCTTA-TGTAG GCTTA-TGTAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTA	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGCACAATA (CAGCAGCACAATA (CAGCAGATA AAGTGGAGAGA (CAGCAGATA (CAGCAG	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАВ АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТАБ	ЛТСА-ТАТЦА ЛТСА-ТАЦА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАЦА ЛТСА-ТАЦА ЛТТС-ТАЦА ЛТТС-ТАЦА ЛТАТТТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТС	CA CA CA CA INGTAGC 510 GIACRGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13 1 2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 8 9 9 10 11 12 13	АЛГААЛТТА АЛГАТТА АЛГАТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА АЛААЛТТА 39 АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА ССАЛСАСТА ТТОСТТАТП ТТОСТТАТП ТТОСТТАТП ТТОСТТАТП ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС ТТАСТАЛОС	AT ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAAA- ATATTTAAA- ATATTTAAA- AC AAAATTACAT AC AAAATTACAT AC AAAATTACAT AC AAAATTACAT AC AAAATTACAT AC AAAATTACAT AC	GAATC TAI GAATC TAI GAATC TAI GAATC TAI GAATC GATTAI 410 GGATC TACTTAI GGATC TACTTAI GGATC CACTTAI CAATCC AGCTTI CAACCC AGCTTI CAACCC AGCTTI CAACCC AGCTTI CAACCC AGCTTI CAACCC AGCTTI CAACCC AGCTI TTTGCAI TTTGCCAI GCTC TTTGCAI GCTC TTTGCAA GCTC TTTGCAA CTTTGC AA	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛАСАТР ТОТСЛАСАТР ТОТСЛАСАТР ТОТСЛАСАТР АСТИВОЛИКА СОСОСТАТРАНИИ ТОСЛОСАТР ТОСЛСАСАТО ТОТСЛАЛОСТ ТО ТО ТОТСЛАЛОСТ ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО ТО	430 		ATART	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590 TTTCCTCAATA TTCCCTCAATA	TTACAGAG TTA TTA TTA 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAACAAGATA (CAACAAGATA (CAACAAGATA (CAACAAGA 480 AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTAAAAC AAGTAAAC AAGTAAAC AAGTAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAAAAC AAGTAA	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАВ АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАССТАБ АБТАСТТАБ	ЛТСА-ТАЦА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТТСА-ТАСА ЛТТСА-ТАСА ЛТТСА-ТАСА ЛТАТТТАТАСА ЛТАТТТААС	CA CA CA CGACTGA GTAGC TIGTAGC TIGTAGC GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA TACT-A CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	АЛГААЛТТА АЛГА АЛТТГА АЛЛААЛТА АЛЛААЛТА АЛЛААЛТА ЗЭ АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА 	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAAA O 400 AC ANAATTTACAT AC	GANTCТАЗ GRATCТАЗ GRATCТАЗ GRATC	TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TACTAGCAP TACTAGCAP TACCACCAP TACCACCAP TACCACCAP TACCACCAP TACCACCAP TATCAA	430 		ATAAT	460 	TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACCAGAO TTACCAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTA TTA TTA TTA TTA TTA TTA TTA TTA TTA	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA 480 INAGTUGAAGA INAGTUGAAGA INAGTUAAAAC INGGT 610 TAGGT 610 TAGGT 7TGGG 1TAGGT 610 TAGGT 7TGGGC TTAGGT 610 TAGGT 7TGGGCCTUTA	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТАБ	ТТСАТАЦАА ТТСАТАСАА ТТСАТАСАА ТТСА.ТАЛТА ТТТСА.ТАЛТА ТТТС-ТАЛТА 500 STTATTTGTACA STTATTTATA STATTTATAA TTCTTTATAA TTCTTTATAA 	CA CA CA CA (GTACA 510 GACAGA ACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 12 13 11 12 13	АЛГААЛТТА АЛТТРА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛОТСЯ 	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC	GANTCТАЗ GAATCТАЗ GAATCТАЗ GAATC	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TACTAGCAPE TACCAGCAPE TACCAGCAPE TACCAGCAPE TACCAGCAPE TACCAGCAPE TACTAAGT COTCAAAGT COTCAAAGT COTCAAGTA TATTAA	430 430 TIGATTATTIGT 		ATART	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAATGTO GCTTAATGTO GCTTAATGTO GCTTAATGTO 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGGATA (CAGCAGATA (CAGCAGATA (CAGCAGATA (CAGCTAAAAC (CAGCAGTAAAAC (CAGCAGTAAAAAC (CAGCAGTAAAAC (CAGCAGTAAAAAC (CAGCAGTAAAAAC (CAGCAGTAAAAAC (CAGCAGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАВ АБТАССТАБ АБТАСТАБ АБТАСТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТСАБ АБТАСТС	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГАТТТАТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 57ГАТТТАСА 47ГАТТТАСА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - АТАТТТААА - ССАТТААА - ССАТТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА	CA CA CA CA CA CATA TIGTAGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 12 13 10 11 12 13 10 11 12 13 10 10 11 12 13 10 10 11 12 13 10 10 11 12 13 10 10 10 11 12 13 10 10 10 11 12 13 10 10 10 11 12 13 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	АЛГААЛТТА АЛГТГА АЛГТГА АЛАЛАЛТА АЛАЛАЛТА ЗЭ АДСТСА АДСТСА АДСТСА АДСТСА ССАЛСАСТА ТТОСТАТП ТТОСТАТП ТТОСТАТП ТТОСТАТП ТТОСТАТП ТТАСТ	АТАТАТТТАСА- КАСА- АСАТАТТТХСА- АГАТТТААА	GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANT	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TACTRAGCAPE TACTRAGCAPE TACTRAGCAPE TACCACCAPE TOCCAGCAPE TOTCAAGCAPE TOTCAAGCAPE TOTCAAGCAPE TATTAA	430 		ATART	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590 	TTACAGAG TTA TTA TTA TTA TTA TTA 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A80 AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAC AAGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАА АБТАСТТАА АБТАСТТАА АБТАССТАА АБТАССТАА АБТАССТАА АБТАСТТАБ АБТАСТСТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТСТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТА	STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICA-TAIGA STICATATIGING STICATITATA SOU STATITATA SOU STATITATA STATITAANA TAICTITATA TICITIATA- TICITATA TICITATA ATAITAAN ATAITTANA ATAITTANA ATAITTANA CONSTING CONSTINA	CA CA CA CA CATA TGTAGC TIGTAGC 510 GACAGA AACAGA GACAGA AACAGA GACAGA AACAGA CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT CTT
2 3 4 3 4 5 6 7 7 8 9 10 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 1 2 3 4 5 6 7 7 8 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 7 8 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 2 3 4 5 6 6 7 7 8 9 10 11 12 2 3 13 1 12 13 1 12 13 1 12 13 1 12 13 1 12 13 1 12 13 1 12 13 1 1 12 13 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	АЛГААЛТТА АЛГА АЛГТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛСТСА 	AT ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC CARATTTCARA ATATTTARAA AC CARATTTCARA AC CARATTTCARA AC ANANTTACARA AC	GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTC	ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОТСЛОСАРА ТОССЛОСАРА ТОССЛОСАРА ТОССЛОСАРА ТОТСЛАЛАСТ- ТО	430 		ATAAT	460 	TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTACAGAO TTA 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA 480 INAGTCGAAGA INAGTCAAAC INGGAT 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGG 1TGGGC 1TGGGC 1TGGGCCTTTA TT TT	АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТТА АБТАСТТАВ АБТАСТТАВ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТТАБ АБТАСТАБ АБ	ТТСАТАЦАА ТТСАТАСАА ТТСАТАСАА ТТСА.ТАЦАА ТТСА.ТАЦАА ТТСА.ТТАЦАА 500 STATTTGEAG STATTTACAG STATTTACAG STATTTACAG TTCTTTATACAG TTCTTTATACAG TTCTTTATACAG TTCTTTATACAG TTCTTTATACAG 	CA CA CA CA CATA IGTACC 510 GACAGA ACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 33 4 5 6 7 8 9 11 12 13 1 2 3 1 2 3	АЛГААЛТТА АЛГТРА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ ЛАГТСА ССАЛСТА ССАЛСТАТТ ТГССТАТТ	АТ — АТАТТТКАА АС — АТАТТТКАА АС — АТАТТТКАА АТАТТТКАА АТАТТТКАА АС — САКАТТКСАТ О 400 АС — САКАТТКСАТ АС — АЛААТТКСАТ АС — АЛААТТКСАТ СТТОТ-АТСАТСТОТКА АС СТСАААСТАТТСКАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСА СТТОТ-АТСАТСА СТТОТ-АТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-АТСАТСАТСА СТТОТ-ТСТОСАТСАТСА СТТОТ-СТТОС-ТТССА- СТТОТ-СТТОСАТСАТСА СТОТОТ-СТТОС-ТТССА- СТТОТ-ССТТОС-ТТССА- СТОСТТОС-ТТССА- СТТОТ-ССТТОС-ТТССА- СТСОТОСТТОС- СТТОТ-ССТТОС-ТТССА- СТОСТОС-СТТОС- СТТОТ-ССТТОС-ТТССА- СТОСТОС- СТСОТ-ССТТОС- СТОСТ-ССТСАССАСТОСТСО- СТСОТОС- СТСОТ-ССТТОС- СТОСТОС- СТОСТО- СТОСТ- СТОСТО- СТОСТ- СТОСТО- СТОСТ	GANTCТАІ GAATCТАІ GAATCТАІ GAATC	TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TACTAGCAP TACCAGCAP TACCAGCAP TACCAGCAP TACCAGCAP TOTCAAAGT COTCAAAGT COTCAAAGT COTCAAAGT COTCAAGTA TATTAA	430 430 		ATART	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TGTAG GCTTA-TGTAG GCTTA-TGTAG GCTTA-TGTAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A80 AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTAAAAC TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA TGGGCCTTA		ЛТСА-ТАЦАА ЛТСА-ТАЦАА ЛТСА-ТАЦАА ЛТСА-ТАЦАА ЛТСА-ТАЦАА ЛТСА-ТАЦАА ЛТТАТТАЦАА ЛТТАТТАТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТ	CA CA CA CA CA CA TGTAGC TIGTIGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT
3 4 5 6 7 8 9 10 112 13 4 5 6 7 8 9 100 112 13 4 5 6 7 8 9 100 112 13 12 13 4	АЛГААЛТТА АЛГА АЛГТГА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГССТАТТ ТГАСТС ТГАСТАТС ТГАСТАТС ТГАСТАТТ	AT ATATTTAGA ATATTTAGA AC ATATTTAGA AC ATATTTAGA ATATTACAT AC ANAATTACAT AC ANAATTACAT AC	GANTCTAI GAATCTAI GAATCTAI GAATCTAI GAATA	ТОТСКОСАР ТОТСКОСАР ТОТСКОСАР ТОТСКОСАР ТОТСКАСАР ТОТСКАСАР ТОТСКАСАР ТОТСКАСАР ТОТСКАСАР ТОССКОСАР	430 430 TIGATTATIGT AAAT AAAT AAAT 		ATART	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590 TTTCCTCAATA TTCCCTCAATA TTCCCTCAATA TTTTTGTCACC TTTTTGTCACC	TTACAGAG TTA 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCACAGGATA 480 AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTAGAAGA AAGTAGAAGA AAGTAAAAC AAGTAAAC AAGTA		57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСАТТАТСА 57ГСАТТАТСА 57ГСАТТАТСА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА 57ГАТТТАТАТА ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- ТТСТТТАТ- СТАТТТААТА- - АТАТТТААТА- - ССАСТТААС 630 - 0САСТТААС - 0САСТТАА 30САТТТААА 30САТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА 30САТТТААА	CA CA CA CA TGTAGC 510 GACTGA GACAGA AACAGA GACAGA AACAGA TACT-A CTT C
3 4 5 6 7 7 8 9 10 112 13 1 2 3 4 5 6 7 7 8 9 100 112 13 12 13 12 13 12 3 4 5	АЛГААЛТТА АЛГА АЛГТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛОТСА АЛОССА 	AT ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC	GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTC	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TACTRAGCAPE TACTRAGCAPE TACCACCAPE TACCACCAPE TACCACCAPE TOTCAAAGC TOTCAAAGC TOTCAAAGC TOTCAAAGC TOTCAAAGC TOTCAAAGC TATTAA	430 		ATAAT	460 	TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 GCTTA-TGTO GCTTA-TGTO GCTTAA-TGTO GCTTAATGTO 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAGCAGGATA CAACACAATA CAACACAATA A800 AAGTUGAAGA AAGTUGAAGA AAGTUGAAGA AAGTUGAAGA AAGTUGAAGA AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC AAGTTAAAAC TGGGC TTGGG TTGGG TTGGG TTGGG TTGGGC TTGGGC TTGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA		ТТСАТАТЦА ТТСАТАЦА ТТСАТАСАА ТТСА.ТАЦА ТТСА.ТАЦА ТТСА.ТАЦА ТТСА.ТАЦА ТТСТ.ТАЦТАТА 500 STATTTATATA STATTTATA TTCTTTATATA TTCTTTATATA TTCTTTATATA TTCTTTATA 	CA CA CA CA CATA IGTACC IGTACC IGTACC IGTACCA GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT C
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 33 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 12 13 12 13 4 5 6 7 8 9 11 12 33 4 5 6	АЛГААЛТТА АЛТТРА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА Э АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА 	AT	GANTC TAI GRATC TAI GRATC TAI GRATC TAI GRATC TAI GRATC GATTAI 410 GGATC GATTAI GGATC GTTA GGATC	TOTCHGCAP TOTCHGCAP TOTCHGCAP TOTCHGCAP TOTCHGCAP TOTCHGCAP TOTCHGCAP TACTHGCAP TACTHGCAP TACCACCAP TACCACCAP TOTCHAAGT TOTCHAAGT TOTCHAAGT TOTCHAAGT TOTCHAAGT TOTCHAAGT SSO TATTAA	430 430 		ATAR1	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTAATGTG GCTTAATGTG GCTTAATGTG 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A80 AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTAAAAC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TAGGT TAGGT TAGGT TAGGT TAGGT TAGGT TAGGC TAGGC TAGGC TAGGC TAGGC TAGGC TAGGC TAGGC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTACCTAG AGTACCTAG AGTACTAG AGTACTAG AGTACTTAG AGTACTTAG AGTACTA	ЛТСА-ТАТЦА ЛТСА-ТАТСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСАТТАТСА ЛТТС-ТАТСА ЛТТС-ТАТСА ЛТТСТТАТАТА ЛТАТТТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТ	CA CA CA CA CA INGTAGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT C
2 3 4 4 5 6 7 8 9 9 100 111 122 13 1 1 2 3 3 4 5 6 7 8 9 100 111 122 13 1 1 2 3 3 4 5 6 7 7 8 9 100 111 12 13 1 2 3 3 4 5 6 7	АЛТААЛТТА АЛТАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА 	AT ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC	GANTCTAI GRATCTAI GANTCTAI GANTCTAI GANTGATTAI 410 GGANCTACTAA GGANCTACTATAI GGANCTACOTAI GGANCTACOGATI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCCAACTTAI CAATCAACTAI CONTINICAAC 	ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОТСЛОСАТР ТОС	430 430 TIGATTATIGT 		ATART	460 ACTATTAGTTT ACTAT-AGT TATTAGTTT 590 	TTACAGAG TTA 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA 480 AAGTOGAGAGA AAGTOGAAGA AAGTOGAAGA AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAAAC AAGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTACTAG AGT	57ГСАТАТЦА 57ГСАТАЦА 57ГСАТАЦА 57ГСАТАЦА 57ГСАТАЦА 500 7ГАТТТGГАЛ 500 7ГАТТТGГАЛ 500 7ГАТТТGГАЛ 7ГАТТТАТА 500 7ГАТТТАТАТА ТТСТТТАТ ТТСТТТАТ ТТСТТТАТ ТТСТТТАТ ТТСТТТАТ ССАЛТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА АГАТТТААА ССАЛТТААА 300-0САЛТТААА	CA CA CA CA TGTAGC 510 GACTGA GACAGA AACAGA AACAGA TACT-A CTT C
3 4 4 5 6 7 8 9 9 100 111 122 133 4 5 6 7 8 9 100 111 122 133 4 5 6 7 8 9 100 111 112 13 1 2 3 3 4 5 6 7 8	АЛГААЛТТА АЛГА АЛТТРА АЛАЛАЛТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА 	AT ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- AC	ДАНТСТАЗ ДААТСТААТТАЗ ДААТСТААТТАЗ ДААТСТААТТАЗ ДААТСТААТТАЗ ДААТС-ДАТТАЗ ДААТ	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TACTAGCAPE TACCACCAPE TOCCACAPE TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TATTAA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 550 EATTBA 50 CATAAGTT MITTAAA 50 CATAAGTT MITTAAA 50 CATAAGTT MITTAAA 50 CATAAGTT MITTAAA 50 CATAAGTT MITTAAA 50 CATAAGTT	430 		ATART	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TATACAGAG GCTTA-TATACAGAG GCTTA-TATACAGAG GCTTA-TATACAGAG 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A800 AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYAAAAC TGGGC TGGGC 1TGGT 610 TAGGT 610 TAGGT TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTACTAG AGTAG AGTACT	57ГСА-ТАТЦА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 57ГСА-ТАТСА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА 500 57ГАТТТАТАТА ТТСТТТАТАТА ТТСТТТАТАТА 	CA CA CA CA CA IGTACC IGTTOC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT C
3 4 5 6 7 8 9 0 1	АЛТААЛТТА АЛТА	AT ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAAA- AC	GANTC TAI GAATC TAI GAATC TAI GAATC TAI GAATC TAI GAATC GATTAI 410 GGATC ACTAC	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TACTAGCAPE TACTAGCAPE TACTAGCAPE TACTAGCAPE TACTAGCAPE TOTCAAGGTO CCTCAAGGTO CCTCAAGGTO CCTCAAGGTO TATTAA	430 		ATAR1 ATARA1 ATARAT GTGAT CTAAT GTGAT CTAAT ATACTTG ATACTTG ATACTTG ATACTTG ATACTTG ATACTTG STACATTG ATACTTG STGC-CTC GCCCTCC GCCGCAAA GTGGAAA GTGGAAA GTGGAAA GTGGAAA	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG 470 TTACAGAGAAA AAAGCAGAAA AAAGAGAGAAA	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A80 AAGTGGAAGA AAGTGGAAGA AAGTGAAGA AAGTAAAAC AAGTAAAAC TAGGT TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGC TGGGCCTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGGCCTTTA TGGTGGACTT	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTACCTAG AGTACCTAG AGTACTAG AGT	ЛТСА-ТАТЦА ЛТСА-ТАТСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТСА-ТАСА ЛТТС-ТАТСА ЛТТС-ТАТСА ЛТТСТТАТАТА ЛТАТТТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТТАСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТТСА ЛТАТСА ЛТАТТСА	CA CA CA CA TGTAGC 1GTTAGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT C
3 4 5 5 6 7 8 9 9 10 111 12 3 4 5 6 7 8 9 9 10 111 12 3 4 5 6 7 8 9 9 10 111 12 3 4 5 6 7 8 9 10 111 12 3 4 5 6 7 8 9 10	АЛГААЛТТА АЛГА АЛГТГА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА ЗЭ АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА АЛСТСА 	AT ATATTTTAGA- TAGA- AC ATATTTTAGA- AC ATATTTAGA- ATATTTAGA- AC	GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTCТАЗ GANTC GANTGATTA3 410 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACTAATTA3 GGANCTACGAATTC CGANCTACGAATTC CGANCTACGAATTCCAGTTC GANCCAGATTCCAGTTTTCCAG GTTCTTTGCAG GTTC GTTG GTTG GTTG GTTG GTTG GTTG GTTG GTTA	TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOTCAGCAP TOCCACAP TOTCAGCAP T	430 		ATART	460 460 	TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TGACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTACAGA0 TTA 	CAGCAGGATA CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA AGCTVGAGAGA AAGTVGAAGA AAGTVGAAGA AAGTCAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAC AAGTCAAAAAAAC AAGTCAAAAAAAAAAAC AAGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTAC	571САТАТЦА 571САТАЦА 571САТАСАА 571САТАСАА 571СА.ТАТСА 500 571АТТТАТАТА 571ТС.ТТАТТАТАСА 571АТТТАТАТА 571АТТТАТАТА 571АТТТАТАТА 571АТТТАТАТА 571АТТТАТАТА 571АТТТАТАТА 	CA CA CA CA CATA TGTAGC 510 GACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA AACAGA CTT C
3 4 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 12 13 4 5 6 7 8 9 11 12 12 13 12 3 4 5 6 7 8 9 11 12 12 3 4 5 6 7 8 9 11 12 12 3 4 5 6 7 8 9 11 12 12 12 13 12 14 5 6 7 8 9 11 12 12 13 12 13 12 14 12 15 12 12<	АЛГААЛТТА АЛТТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА АЛАЛАТТА Э АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА АЛОТСА 	AT ATATTTTAGA- TAGA- AC	GANTC TAI GANTC TAI GANTC TAI GANTC ATTAI GANTC ATTAI GANTC ATTAI GANT GANTATIAI GANTC ATTAI GANTC GANTATIAI GANT GATTAI GGANTCACTAI GGANTCACTAI GGANTCACTAI GGANTCACTAI CAACCAAGATTAI CAACCAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGTTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGTTAI CAACCAAGATTAI CAACCAAGTTAICAAGATTAI CAACCAAGATTAI CATTITICAA CTITITICAA CTITITICAA CTITITICAA </td <td>TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAACO SOTOA</td> <td>430 </td> <td></td> <td>ATARAT ATARAT ATARAT GTGAT GTGAT GTGAT GTGAT ATACTT ATACTT ATACTTG ATACTTG ATACTTG </td> <td>460 </td> <td>TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC TTA </td> <td>CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A800 AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYAAAAC</td> <td>AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTAC</td> <td>571САТАЦА 571САТАЦА 571САТАСАА 571САТАСАА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СТТАТАТА 571СТТАТАТА 571СТТТАТА. 571СТТТАТ. 571СТТТАТ. 571СТТТАТ. - АТАТТТААА - АТАТТТААА </td> <td>CA CA CA CA CA IGTACC IGTACC IGTACCA IGTACA</td>	TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAGCAPE TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAAAGO TOTCAACO SOTOA	430 		ATARAT ATARAT ATARAT GTGAT GTGAT GTGAT GTGAT ATACTT ATACTT ATACTTG ATACTTG ATACTTG 	460 	TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TGACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG TTACAGAG GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC GCTTA-TGTAC TTA 	CAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA CCAGCAGGATA A800 AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYGAAGA AAGTYAAAAC	AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTITAG AGTACTIAG AGTAC	571САТАЦА 571САТАЦА 571САТАСАА 571САТАСАА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СА.ТАЦАТА 571СТТАТАТА 571СТТАТАТА 571СТТТАТА. 571СТТТАТ. 571СТТТАТ. 571СТТТАТ. - АТАТТТААА - АТАТТТААА 	CA CA CA CA CA IGTACC IGTACC IGTACCA IGTACA

FIG. 1. (Figure continues on the opposite page.)



FIG. 1. Alignment of the sequences of the last intron of the X- and Y-linked ZF protein genes of primates and rodents. The X-linked introns are above and the Y-linked introns are below the line for the alignment position numbers. Species are indicated at the beginning of the alignment: Hsa, *Homo sapiens*; Ppy, *Pongo pygmaeus*; Pcy, *Papio cyanocephalus*; Sbo, *Saimiri boliviensis*; Mmu, *Mus musculus*; and Rno, *Rattus norvegicus*. The primate ZFX introns contain an Alu element (not shown) located between alignment positions 758 and 759. Total length of introns is indicated at the end of the alignment.

but inadequately separated. The latter two products were shot-gun cloned and their identities were clarified after sequencing by comparing the flanking exons included in the PCR amplification (293 bp from the Zfx genes and 365 bp from the Zfy genes) with published cDNA sequences (11, 13). All sequences completely matched the published mouse sequences (10, 11) with the exception of the mouse Zfy1, which contained a C residue (conserved in human ZFX and ZFY and mouse Zfxand Zfy^2) at a position 7 nucleotides upstream from the 5' splicing junction of the last intron, corresponding to the A residue at position 1317 of Ashworth *et al.* (13). The $C \rightarrow A$ transversion causes a change from glutamine to lysine. To rule out the possibility of DNA recombination during PCR amplification involving Zfy1 and Zfy2, two primers were constructed to specifically amplify the potentially variant region of the Zfy1gene; the sequence of this product was found to be in agreement with our three independently derived sequences. This reconfirmed that the sequence of the last intron of the Zfyl gene determined in this study was an authentic one and the $C \rightarrow A$ transversion in Ashworth et al. (13) may be due to a variant or different mice strains. Illustrated in Fig. 1 is the alignment of the nucleotide sequences for the last introns of mouse and rat Zfxand Zfy genes and their primate homologues, ZFX and ZFY.

Male-to-Female Ratio of Mutation Rate. From the rodent sequences in Fig. 1 we computed the number of nucleotide substitutions per site (K) by Tajima and Nei's (14) method (Table 1). The K value between mouse Zfy1 and Zfy2 was significantly smaller than that between rat Zfy and either of mouse Zfy1 and Zfy2, supporting the hypothesis that mouse Zfy1 and Zfy2 were derived from a relatively recent duplication (15). The K value between rat Zfy and mouse Zfy1, but the difference was not statistically significant; the average for the two values is 0.182, which will be denoted by Y to signify that it is from Y-linked sequences. The K value between rat and mouse Zfx was only 0.128, which will be denoted by X. So,

Y/X = 0.182/0.128 = 1.42. Under the assumption that errors in DNA replication during germ cell division are the primary source of mutation, $\alpha_m = \alpha$ and $Y/X = 3\alpha/(\alpha + 2)$ (ref. 3), from which we obtain $\alpha_m = 1.80$.

More rigorously, we want to estimate the ratio E(Y)/E(X), where E means taking expectation; in practice we use the observed values of X and Y to estimate the ratio and so we are actually estimating Y/X. Note that $E(Y)/E(X) \approx E(Y/X)$ $- E(X)V(Y)/E(Y)^3$, where V(Y) is the variance of Y. From Table 1 we can assume that V(Y) is $\approx 0.016^2$, which is the smaller of the variances for the two Y values, and E(Y) =0.182 and E(X) = 0.128. We then have $E(Y)/E(X) \approx 1.422 0.005 \approx 1.42$. Using the formula $V(Y/X) \approx V(Y)/E(X)^2 +$ $E(Y)^2V(X)/E(X)^4$, we obtain a standard error of ≈ 0.21 . Therefore, our estimate of E(Y)/E(X) is 1.42 ± 0.21 , and the 95% confidence interval for this ratio is (1.0, 1.84), from which we find that the 95% confidence interval for α_m is approximately (1.0, 3.2); the mean of α_m is 1.80.

Evolutionary Relationships Among Mammalian Zfx and Zfy**Genes.** Table 2 shows the K values for all pairwise comparisons of the five rodent intron sequences obtained in this study and the eight primate intron sequences obtained in our previous study (8). Using the neighbor joining method (16), we constructed a phylogenetic tree (Fig. 2), which revealed that the rate of nucleotide substitution was faster in the Y-linked introns than in the X-linked introns, that the rodent

 Table 1.
 Number of nucleotide substitutions per site between intron sequences

	X intron	Y intron						
Sequence	Mouse Zfx	Mouse Zfyl	Mouse Zfy2					
Rat Zfx	0.128 ± 0.015							
Mouse Zfy2		0.071 ± 0.010						
Rat Zfy		0.172 ± 0.016	0.192 ± 0.017					

Gaps are not included in the comparison.

		X intron						Y intron						
	Sequence	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	Human X		0.7	0.8	1.5	4.1	4.1	3.0	3.0	3.0	3.1	4.9	5.1	5.7
2	Orangutan X	2.1		0.9	1.4	4.2	4.2	3.0	3.1	3.0	3.3	5.0	5.1	5.7
3	Baboon X	2.8	3.1		1.4	4.1	4.2	3.0	3.0	2.9	3.2	5.2	5.2	6.0
4	S. monkey X	7.9	7.6	7.6		4.2	4.1	3.2	3.2	3.1	3.3	5.0	5.2	5.6
5	Mouse X	37.4	39.2	38.3	39.4		2.0	4.4	4.4	4.1	4.8	6.6	6.5	7.3
6	Rat X	38.6	40.0	40.1	38.9	14.1		4.9	5.2	5.0	5.3	6.3	6.5	7.2
7	Human Y	26.2	26.2	25.9	28.6	42.2	47.8		1.1	1.2	2.1	4.6	4.6	5.6
8	Orangutan Y	26.9	27.5	26.6	29.7	43.4	51.0	4.8		1.3	2.0	4.7	4.7	5.6
9	Baboon Y	25.6	26.3	24.6	28.0	39.0	48.9	5.8	6.1		2.2	4.6	4.6	5.6
10	S. monkey Y	28.5	30.0	29.2	31.0	46.2	52.2	14.8	14.7	15.7		5.1	5.3	6.5
11	Mouse Y1	50.5	50.6	52.7	51.0	66.4	64.8	46.6	47.5	46.5	51.3		1.2	2.1
12	Mouse Y2	52.5	52.6	53.6	53.0	65.7	66.7	47.4	48.2	46.8	53.4	5.8		2.3
13	Rat Y	57.6	57.7	60.2	57.0	70.8	71.9	55.6	56.6	56.5	63.6	15.1	17.2	

Table 2. Mean (below diagonal) and standard error (above diagonal) of the number of nucleotide substitutions per 100 sites between intron sequences

Only regions that are shared by all sequences are compared—i.e., any region containing a gap in any of the sequences is excluded from comparison. For this reason, the regions compared tend to be better conserved than those excluded and the K values in the table tend to be smaller than those in Table 1 and in ref. 8. S. monkey, squirrel monkey.

X-linked introns evolved faster than the primate X-linked introns, and that the rodent Y-linked introns evolved faster than the primate Y-linked introns. These results are in agreement with the view that the rate of nucleotide substitution was faster in Y-linked sequences than in X-linked sequences (3, 4, 8) and that the rate of nucleotide substitution was faster in rodents than in primates (17-19).

The fact that the X- and Y-linked ZF genes are found in all eutherian species studied (11) suggests that the two genes diverged prior to the eutherian radiation. It has been proposed that the anomolously high similarity between the human ZFX and ZFY cDNA sequences resulted from gene conversion of ZFY by ZFX during primate evolution (6, 7, 20). In contrast, the sequences of the last introns of ZFX and ZFY in higher primate reveal no evidence of gene conversion (8). The additional rodent data might detect a more ancient gene conversion but the observation that the X-linked introns and the Y-linked introns belong to two separate clusters (Fig. 2) implies no gene conversion between the last introns of ZFX and ZFY. However, the branch separating these clusters is very short, and thus it remains uncertain whether the primate and the rodent ZFY genes share a common origin prior to or have arisen separately after the rodent-primate split.

DISCUSSION

To estimate α_m , Miyata *et al.* (3) and Wolfe and Sharp (4) obtained X/A \approx 0.60, where X and A were the average

synonymous substitution rates in X-linked and autosomal genes, respectively. As this ratio is even smaller than the theoretical minimum value 0.67 predicted for $\alpha_m = \infty$, it implies that α_m is infinitely large. This approach, however, has some potential problems (8, 20). (i) It assumes that synonymous changes are selectively neutral. If synonymous changes are subject to some, even very weak, selective constraints, then selection is more effective in reducing the rate in X-linked genes than in autosomal genes because in males an X-linked gene is present in a single copy and in females one of the two copies may be inactivated. (ii) The mutation rates for nonhomologous sequences may be different, because the mutation rate depends on the nucleotide composition (e.g., G and C are more mutable than A and T) and neighboring nucleotides (21, 22). The X-linked and autosomal genes they used are not homologous. The large variation in synonymous rate among genes (4, 20) might be due to either or both of the preceding factors. However, Miyata et al.'s (3) study included a pair of homologous Y-linked and autosomal pseudogenes. Since this pair of sequences should not have the above potential problems, it is not clear why they gave an estimate of $\alpha_m = \infty$; however, it could be due to statistical fluctuations, for the data were limited.

In this and the previous study we have tried to avoid the above problems but there may still be some potential problems. (i) Although the sequences we used are homologous (i.e., share a common ancestor), they are located on different chromosomes and there is the possibility that the mutation



FIG. 2. Phylogenetic tree of the rodent and primate X-linked and Y-linked ZF genes.

rate per replication may not be the same for different regions of the genome (23). (ii) Changes in introns may not be completely free of selective constraints. In this case, the Zfyintron may evolve faster than the Zfx intron for three reasons: (a) Selection is likely to be less effective against the Y intron than the X intron because Zfx and Zfy are expressed in males, whereas Zfx alone is expressed in females or, in other words, Zfy might be dispensable but Zfx is not; (b) The effective population size of the Y chromosome is smaller than that of the X chromosome so that the substitution rate is expected to be faster for the Y chromosome than for the X chromosome (24); (c) the absence of recombination on the Y except for the pseudoautosomal region may affect the rate of substitution because of such effects as hitchhiking. However, if only a small part of the intron (e.g., signals for splicing) is subject to functional constraints, then the effect of selection would not be strong. At any rate, selection is likely to elevate the substitution rate in the Y intron and thus also the estimate of α_m , and this would only strengthen our conclusion that the difference in mutation rate between male and female rodents is much smaller than estimated previously.

Previously we obtained an estimate of $\alpha_m \approx 6$ in higher primates but the 95% confidence interval was from 2 to 84, so we could not exclude the possibility that α_m is indeed very large (8). The most significant result of the present study is that our estimate of α_m in rodents is only 1.8 with the 95% confidence interval from 1 to 3, indicating weak male-driven evolution in rodents. With the addition of the rodent data one can now be quite confident that the α_m values in primates and rodents are far smaller than suggested by Miyata et al. (3) and Wolfe and Sharp (4).

Limited data on the sex difference in spontaneous mutation rate are available for the mouse, as a by-product of the extensive work on the mutagenic effect of radiation (see ref. 25). The observed frequencies per locus were 7.9×10^{-6} for the males and 4.9×10^{-6} for the females, leading to a ratio of 1.6, which is close to our estimate. However, six of the seven mutations observed in females occurred in the offspring of one female and could be due to a premeiotic event. When these six mutations were counted as one, the total number of observed mutations in the females was reduced to 2, and the frequency per locus in the females became 1.4 \times 10^{-6} , so that the male-to-female ratio increased to 5.6. This is higher than our estimate, but not significantly so because it is based on only two observed mutations.

We have made an effort to estimate the numbers of germ cell divisions per generation in females (n_f) and males (n_m) and the ratio $\alpha = n_{\rm m}/n_{\rm f}$ in mice, rats, and humans from published data on gametogenesis (details to be presented elsewhere). In the development of a female mouse, the number of DNA replications in the germ line (i.e., from zygote to mature egg) is $n_f \approx 28$. In the development of a male mouse, the number of germ cell divisions in the germ line from zygote up to the formation of stem spermatogonia is \approx 30. Spermatogenesis requires 10 further DNA replications to the production of spermatids, initiating on day 6 after birth and occurring on average every 8.6 days in adult male mice (26, 27). The span of high reproductivity in laboratory mice is approximately from 2 to 8 months. If we assume that the average reproductive age of male mice in the wild is 5 months, then a stem spermatogonium would have gone through 5 \times $30/8.6 \approx 17$ divisions and the total number of DNA replications from birth to age 5 months is approximately $n_{\rm m} = 30 +$ 10 + 17 = 57. Therefore, $\alpha = n_m/n_f \approx 57/28 = 2.0$. If the average reproductive age is 2 or 8 months, then α becomes 1.7 and 2.4, respectively.

For the rat, $n_f \approx 29$, the number of cell divisions in the male

germ line to form stem spermatogonia is \approx 32, the spermato-

average reproductive age of males is 20 years, then the number of DNA replications for stem spermatogonia from puberty (age 13) to 20 is $(20 - 13) \times 23 \approx 160$, $n_{\rm m} \approx 40 + 5$

> ductive age of males is 25, then α becomes ≈ 9.7 . Although these estimates of α are rough, they are very close to the estimates of $\alpha_m \approx 2$ for rodents and $\alpha_m \approx 6$ for humans and other higher primates. This agreement suggests that errors in DNA replication during germ cell divisions are indeed the primary source of mutation and that the contribution of replication-independent factors such as oxygen radicals to mutation is considerably less important. Moreover, the 3-fold difference between our estimates of α_m for rodents and higher primates and also between our estimates of α for the two groups of organisms suggests that α_m and α decrease with decreasing generation time.

> We thank Drs. M. L. Meistrich and A. R. Bellve for advice on spermatogenesis. This study was supported by National Institutes of Health grants.

- Haldane, J. B. S. (1947) Ann. Eugen. 13, 262-271.
- Winter, R. M., Tuddenham, E. G. D., Goldman, E. & Matthews, 2. K. B. (1983) Hum. Genet. 64, 156-159
- Miyata, T., Hayashida, H., Kuma, K., Mitsuyasa, K. & Yasunaga, 3. T. (1987) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 52, 863-867. Wolfe, K. H. & Sharp, P. M. (1993) J. Mol. Evol. 37, 441-451.
- 4.
- Lanfear, J. & Holland, P. W. H. (1991) J. Mol. Evol. 32, 310-315. 5. Hayashida, H., Kuma, K. & Miyata, T. (1992) J. Mol. Evol. 35, 6.
- 181-183.
- Pamilo, P. & Bianchi, N. O. (1993) Mol. Biol. Evol. 10, 271-281. 7
- 8. Shimmin, L. C., Chang, B. H.-J. & Li, W.-H. (1993) Nature (London) 362, 745-747.
- Ellsworth, D. L., Rittenhouse, K. D. & Honeycutt, R. L. (1993) 9. BioTechniques 14, 214-217
- Mardon, G., Luoh, S.-W., Simpson, E. M., Gill, G., Brown, L. G. 10. & Page, D. C. (1990) Mol. Cell. Biol. 10, 681-688.
- Mardon, G. & Page, D. C. (1989) Cell 56, 765-770. 11.
- Sanger, F., Nicklen, S. & Coulson, A. R. (1977) Proc. Natl. Acad. 12. Sci. USA 74, 5463-5467.
- Ashworth, A., Swift, S. & Affara, N. (1989) Nucleic Acids Res. 17, 13. 2864.
- Tajima, F. & Nei, M. (1984) Mol. Biol. Evol. 1, 269-285. 14.
- Mardon, G., Mosher, R., Disteche, C. M., Nishioka, Y., McLaren, A. & Page, D. C. (1989) Science 243, 78-80. 15.
- Saitou, N. & Nei, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4, 406-425. 16.
- Wu, C.-I. & Li, W.-H. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 17. 1741-1745.
- 18. Britten, R. J. (1986) Science 231, 1393-1398.
- Li, W.-H., Tanimura, M. & Sharp, P. M. (1987) J. Mol. Evol. 25, 19. 330-342.
- 20. Shimmin, L. C., Chang, B. H.-J., Hewett-Emmett, D. & Li, W.-H. (1993) J. Mol. Evol. 37, 160-166.
- Li, W.-H., Wu, C.-I. & Luo, C.-C. (1984) J. Mol. Evol. 21, 58–71. Bulmer, M. (1986) Mol. Biol. Evol. 3, 322–329. 21.
- 22
- Wolfe, K. H., Sharp, P. M. & Li, W.-H. (1989) Nature (London) 23. 337, 283-285.
- 24. Charlesworth, B., Coyne, J. A. & Barton, N. H. (1987) Am. Nat. 130, 113-146.
- Vogel, F. & Rathenberg, R. (1975) Adv. Hum. Genet. 5, 223-318. 25.
- 26. Huckins, C. (1971) Anat. Rec. 169, 533-558.
 - Clermont, Y. (1972) Physiol. Rev. 52, 198-236. 27.

831 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (1994)

genesis cycle occurs every \approx 12.9 days (27), and the period of

maximal fertility of laboratory rats occurs between 100 and 300 days after birth. If we assume that the average reproductive

age of males in the wild is 7 months, then a stem spermatogo-

nium would have gone through $7 \times 30/12.9 = 16$ divisions, the total number of DNA replications in the male germ line is n_m

In humans, $n_{\rm f} \approx 33$. The estimation of $n_{\rm m}$ is more difficult

because data are more scanty than those for rodents. We

estimate the number of cell divisions from zygote to stem

spermatogonia at puberty to be \approx 40; spermatogenesis re-

quires five further DNA replications, and the spermatogen-

esis cycle occurs every ≈ 16 days or 23 cycles per year. If the

+ 160 = 205, and $\alpha \approx 205/33 = 6.2$. If the average repro-

 $\approx 32 + 10 + 16 = 58$, and thus $\alpha \approx 58/29 = 2.0$.