(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105646709 A
(43)申请公布日 2016.06.08

(21)申请号 201610086639.5

(22)申请日 2012.01.10

(30)优先权数据
61/431246 2011.01.10 US

(62)分案原申请数据
201280012594.7 2012.01.10

(71)申请人 密执安大学评议会
地址 美国密执安州

(72)发明人 N.W. 卢卡茨 V.A. 多尔加彻夫
S.L. 孔克尔 C.M. 霍加博亚姆
S.H. 范

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 彭昶

(51)Int.Cl.
C07K 16/22(2006.01)
C12N 5/20(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

权利要求书1页 说明书21页
序列表85页 附图6页

(54)发明名称

干细胞因子抑制剂

(57)摘要

本文提供的是涉及干细胞因子抑制剂的方法、组合物和用途。例如,本文提供的是靶向干细胞因子的抗体和用于治疗纤维化和组织重塑疾病的方法。

CN 105646709 A

1.特异性结合干细胞因子(SCF)同工型b的抗干细胞因子抗体或其抗原结合抗体片段。

2.权利要求1所述的抗干细胞因子抗体,其中所述抗体是单克隆抗体、多克隆抗体、线性抗体、双特异性抗体、嵌合抗体或人源化抗体。

3.权利要求1所述的抗原结合抗体片段,其中抗原结合抗体片段是单克隆抗体片段、多克隆抗体片段;或者是Fab、Fab′、$F(ab')_2$、Fv片段或scFv片段。

4.一种用于治疗或预防疾病的组合物,所述组合物包含权利要求1的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段。

5.权利要求4的组合物,其经配制用于给予受试者。

6.权利要求4的组合物,其经配制用于通过以下途径给予受试者:眼部、眼内、胃肠外、局部、口腔、经皮、经鼻、吸入、经颊、耳、静脉内、肌内、皮下、肿瘤内、或腹膜内的途径;或者与一种或多种额外的治疗剂联合施用。

7.权利要求1所述的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段在制备用于治疗受试者的药物中的用途。

8.权利要求1所述的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段在制备用于治疗纤维化疾病、重塑疾病或肺部疾病的药物中的用途。

9.权利要求8的用途,其中所述疾病为异常的胶原蛋白生成、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合症,囊性纤维化、支气管周围纤维化、过敏性肺炎、哮喘、硬皮病、炎症、肝硬化、肾纤维化、实质纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、视网膜纤维化、结节性表皮下纤维变性、纤维组织细胞瘤、纤维胸、肝纤维化、纤维肌痛、齿龈纤维化或辐射诱导的纤维化。

10.权利要求1所述的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段在制备用于检测生物样品中干细胞因子同工型b的表达的诊断试剂中的用途。

11.产生权利要求1所述的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段的杂交瘤。

12.包含编码权利要求1所述的抗干细胞因子抗体或抗原结合抗体片段的核苷酸序列的核酸。

干细胞因子抑制剂

[0001] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2012年1月10日，申请号为201280012594.7(PCT/US2012/020782)，发明名称为“干细胞因子抑制剂”。

[0002] 本申请要求于2011年1月10日提交的美国专利申请序列号61/431,246的优先权，该申请为了所有目的通过引用整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究或研发的声明

[0004] 本发明是在由美国国家卫生研究院颁发的HL059178拨款下借助政府资助进行的。政府对本发明具有一定的权利。

发明领域

[0005] 本文提供的是涉及干细胞因子抑制剂的方法、组合物和用途。例如，本文提供的是靶向干细胞因子的抗体和用于治疗纤维化和组织重塑疾病的方法。

[0006] 背景

[0007] 牵涉组织重塑和纤维化的疾病是全世界死亡的主要原因。在西方世界中差不多45％的所有正常死亡可归因于某些类型的慢性纤维增生性疾病并且相关的卫生保健费用为数十亿美元。组织重塑是现有组织的再生或修复，其可以变化组织的特性(例如，血管重塑)或参与建立组织的动态平衡(例如骨重塑)。纤维化是作为修整或反应过程在器官或组织中形成或产生过量纤维结缔组织，而不是形成纤维组织作为器官或组织的正常组分。纤维化影响几乎所有组织和器官系统，并且纤维化组织可影响癌症转移并且加速移植受者中的慢性移植物排斥。其中纤维化是发病率和死亡率的主要原因的疾病包括间质性肺疾病、肝硬化、肾病、心脏病和系统性硬化症等。

[0008] 干细胞因子(SCF)及其受体c-Kit已牵涉纤维化和组织重塑疾病(El-Koraie等人，Kidney Int.60:167(2001);Powell等人，Am.J.Physiol.289:G2(2005);EI Kossi等人，Am.J.Kidney Dis.41:785(2003);Powell等人，Am.J.Physiol.277:C 183(1999))。c-Kit是III型受体酪氨酸激酶，其存在于许多细胞类型(Orr-Urtreger等人，Development109:911(1990))。其也在分化的早期阶段表达(Andre等人，Oncogene4:1047(1989))且某些肿瘤表现出升高的c-kit的表达。SCF是c-Kit受体激酶特异性的配体。结合导致c-Kit的二聚化及其激酶活性的活化。首先从鼠成纤维细胞的上清液分离出SCF。此时，SCF被称为肥大细胞生长因子(MGF)(Williams等人，Cell 63:167(1990))或造血生长因子KL(Kit配体)(Huang等人，Cell 63:225(1990))。随后从大鼠肝细胞分离出同源物，称为干细胞因子(SCF)(Zsebo等人，Cell 63:195(1990))。相应的人蛋白质被不同地命名为不同的SCF、MGF、青灰因子(SF)(Cell 63:203(1990))。

[0009] 先前的研究已表明c-Kit受体酪氨酸激酶的抑制剂能显著抑制异常组织纤维化(参见，例如Aono，Am.J.Respir.Crit.Care Med.171:1279(2005);Vuorinen等人，Exp.Lung Res.33:357(2007);Vittal等人，J.Pharmacol.Exp.Ther.321:35(2007);Distler等人，Arthritis Rheum 56:311(2007))。然而，这种抑制剂具有若干个缺点。它需要通过口服施用来全身给药，它具有一些与其应用相关的毒性，并且该化合物必须在细胞内递送以发挥

效力。因此，需要替代疗法。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供的是涉及干细胞因子抑制剂的方法、组合物和用途。例如，本文提供的是靶向干细胞因子的抗体和用于治疗纤维化和组织重塑性疾病以及用于研究和诊断性用途的方法。

[0012] 在一些实施方案中，本文的组合物、方法和用途提供涉及抑制干细胞因子(SCF)的疗法。一些实施方案提供靶向SCF的分离的抗体。在一些实施方案中，抑制SCF会影响c-Kit的活性。本发明提供的组合物、方法和用途可用于治疗与组织重塑相关的纤维化疾病和病症。不像某些其它疗法由于干扰一般胞内信号传导途径而产生不希望的副作用，本文提供的实施方案通过调节SCF的活性而消除或减少此类副作用。因此，使毒性降至最小。而且，靶向胞外配体不需要将组合物递送到细胞中以与胞内目标相互作用。在一些实施方案中，将组合物递送到气道中，从而提供了相比于需要口服施用的先前技术的优势，且因此导致全身性生物利用度。

[0013] 在一些实施方案中，本文提供的是包括提供干细胞因子抑制剂和向受试者施用治疗有效量的抑制剂的方法。在一些实施方案中，抑制剂是分离的抗体或其抗原结合片段(例如、Fab、Fab′、$F(ab')_2$和Fv片段等)。在一些实施方案中，抑制剂是小干扰RNA。在更具体的实施方案中，抗体是单克隆抗体或多克隆抗体。一些实施方案提供了特异性结合干细胞因子的抗体或其抗原结合片段。一些实施方案提供了特异性结合包含氨基酸序列SEQ ID No:1或SEQ ID No:8的肽的抗体或其抗原结合片段。

[0014] 在本文提供的方法的一些实施方案中，受试者患有疾病。因此，一些实施方案提供了施用抑制剂可预防疾病的至少一种体征或症状或减轻其严重度。在一些实施方案中，受试者具有干细胞因子的异常活性或受试者具有异常的胶原蛋白生成。在一些实施方案中，受试者患有疾病，所述疾病包括但不限于纤维化或重塑疾病。在另外的实施方案中，疾病是肺部疾病。一些实施方案提供了受试者患有肺部疾病，所述肺部疾病包括但不限于特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征、囊性纤维化、支气管周围纤维化、过敏性肺炎或哮喘。此外，一些实施方案提供了受试者患有疾病，所述疾病包括但不限于硬皮症(sclerodoma)、炎症、肝硬化、肾纤维化、实质纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、结节性表皮下纤维变性、纤维组织细胞瘤、纤维胸、肝纤维化、纤维肌痛、齿龈纤维化或辐射诱导的纤维化。

[0015] 尽管不限于施用方式，但是在方法的一些实施方案中，将抗体递送到受试者的气道中，例如通过鼻内施用。

[0016] 在一些实施方案中，施用抑制剂会降低受体的活性。一些实施方案提供了施用抑制剂会降低干细胞因子与受体的相互作用。在更具体的实施方案中，受体是受体酪氨酸激酶，而在另一更具体的实施方案中，受体是c-Kit。重要的是，本方法不限于靶向受体的位置或干细胞因子的来源。例如，在一些实施方案中，受体在造血祖细胞、黑素细胞、生殖细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞或肥大细胞中发现。另外，在一些实施方案中，干细胞因子源于骨髓细胞、肝细胞、上皮细胞、平滑肌细胞或成纤维细胞。在一些实施方案中，向受试者施用抑制剂会导致直接抑制成纤维细胞活化。

[0017] 一些实施方案提供了包含特异性结合干细胞因子的分离的抗体或其抗原结合片

段(例如蛋白或其肽片段(例如表位))的组合物。例如,一些实施方案提供了特异性结合包含氨基酸序列SEQ ID No:1的肽的分离的抗体或其抗原结合片段的组合物。另外的实施方案提供了结合SCF同工型b前体(例如,以GenBank登录号NP_000890可用的序列(SEQ ID NO:4)的蛋白或肽片段)、或其变体或修饰形式、或SCF同工型a前体(例如,以GenBank登录号NP_003985可用的序列(SEQ ID NO:6)的蛋白或肽片段)、或其变体或修饰形式的抗体或抗原结合片段。一些实施方案提供了结合蛋白或肽、或其变体或修饰形式的抗体或抗原结合片段,所述蛋白或肽为SCF的NCBI Reference Gene Sequence(例如,登录号NG_012098(SEQ ID NO:7))的翻译产物或变体或其片段。一些实施方案提供了结合包含SCF成熟形式的前11个氨基酸(例如,EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8))的肽的抗体或抗原结合片段。

[0018] 一些实施方案提供了抗体或抗原结合片段,其结合编码SCF的核酸或其变体或修饰形式的翻译产物(例如,蛋白或肽)、或其变体或修饰形式。例如,实施方案提供了抗体或抗原结合片段,其结合具有如下序列的核酸的翻译产物(例如,蛋白或肽)、或其变体或修饰形式,所述序列包含由GenBank登录号NM_000899(SEQ ID NO:3)、NM_003994(SEQ ID NO:5)和NG_012098(SEQ ID NO:7)、或其片段或变体(例如,可操作地连接到调控元件(例如,启动子、增强子、聚合酶结合位点等)的突变体、cDNA、表达优化的变体等)定义的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段结合蛋白或肽、或其变体或修饰形式,所述蛋白或肽为编码肽序列EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8)的核苷酸序列的翻译产物。肽和蛋白(及其片段和变体)以及编码肽和蛋白(及其片段和变体)的核酸(及其片段和变体)在一些实施方案中用于产生抗体。还期望的是,用于生产本文提供的抗体的载体、质粒、表达构建体、细胞、细胞系、杂交瘤和有机体。

[0019] 一些实施方案提供单克隆抗体而一些实施方案提供人源化抗体。在一些实施方案中,组合物用于药物或用于制备药物。在一些实施方案中,所述药物用于治疗疾病。组合物作为药物的用途不限于可得以治疗的疾病。例如,在一些实施方案中,疾病为特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合症,囊性纤维化、支气管周围纤维化、过敏性肺炎、哮喘、硬皮病、炎症、肝硬化、肾纤维化、实质纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、结节性表皮下纤维变性、纤维组织细胞瘤、纤维胸、肝纤维化、纤维肌痛、齿龈纤维化或辐射诱导的纤维化。在一些实施方案中,组合物用于研究体外或模型系统(例如体内)的疾病。

[0020] 本文实施方案提供了制备靶向干细胞因子的抗体(例如,单克隆抗体)的方法,其包括以下步骤:提供包含SCF的免疫原性部分(例如,由SEQ ID NO:1或8提供)或由其组成的肽,用肽对宿主进行免疫,从宿主分离免疫细胞,使用免疫细胞制备杂交瘤,以及分离抗体或其抗原结合片段。一些实施方案提供了制备靶向干细胞因子的抗体(例如,单克隆抗体)的方法,其中抗体或其抗原结合片段特异性结合干细胞因子(例如,蛋白或其肽片段(例如,表位))。例如,一些实施方案提供了制备特异性结合包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的肽的分离的抗体或其抗原结合片段的方法。另外的实施方案提供了制备抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段结合SCF同工型b前体(例如,以GenBank登录号NP_000890可用的序列(SEQ ID NO:4)的蛋白或肽片段)、或其变体或修饰形式、或SCF同工型a前体(例如,以GenBank登录号NP_003985可用的序列(SEQ ID NO:6)的蛋白或肽片段)、或其变体或修饰形式。一些实施方案提供了制备结合蛋白或肽、或其变体或修饰形式的抗体或抗原结合片段的方法,所述蛋白或肽为SCF的NCBI Reference Gene Sequence(例如,登录号NG_012098

(SEQ ID NO:7))或变体或其片段的翻译产物。一些实施方案提供了制备抗体或抗原结合片段的方法，所述抗体或抗原结合片段结合包含SCF成熟形式的前11个氨基酸(例如，EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8))的肽。

[0021] 一些实施方案提供了制备抗体或抗原结合片段的方法，抗体或抗原结合片段结合编码SCF的核酸或其变体或修饰形式的翻译产物(例如，蛋白或肽)、或其变体或修饰形式。例如，实施方案提供了制备抗体或抗原结合片段的方法，所述抗体或抗原结合具有如下序列的核酸的翻译产物(例如，蛋白或肽)、或其变体或修饰形式，所述序列包含由GenBank登录号NM_000899(SEQ ID NO:3)、NM_003994(SEQ ID NO:5)和NG_012098(SEQ ID NO:7)、或其片段或变体(例如，可操作地连接到调控元件(例如，启动子、增强子、聚合酶结合位点等)的突变体、cDNA、表达优化的变体等)定义的序列。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段结合蛋白或肽、或其变体或修饰形式，所述蛋白或肽为编码肽序列EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8)的核苷酸序列的翻译产物。肽和蛋白(及其片段和变体)以及编码肽、蛋白及其片段和变体的核酸(及其片段和变体)在一些实施方案中用于制备由提供的技术所提供的抗体的方法。还期望的是，生产可用于生产本文提供的抗体的载体、质粒、表达构建体、细胞、细胞系、杂交瘤和有机体的方法。

[0022] 一些实施方案提供包括以下步骤的方法：提供干细胞因子抑制剂，以及将所述抑制剂施用至细胞或组织。

[0023] 此外，一些实施方案提供了试剂盒，其包括包含特异性结合干细胞因子的分离的抗体或其抗原结合片段的组合物，用于将所述组合物施用至受试者的装置，和/或使用说明。

[0024] 基于本文所包含的教导，其他实施方案对相关领域的技术人员而言将是显而易见的。

[0025] 附图简述

[0026] 结合下列附图，本技术的这些和其它特征、方面和优点将变得更好理解。

[0027] 图1示出的一系列图表表明用抗体抑制SCF降低组织重塑介体的表达。图1A示出的图表表明抗SCF抗体降低用博来霉素处理的肺中羟脯氨酸的量；图1B示出的图表表明抗SCF抗体降低了IL-25mRNA的量；图1C示出的图表表明抗SCF抗体降低IL-13mRNA的量；图1D示出的图表表明抗SCF抗体降低存在于血浆中的可溶性SCF的量。图1E示出的图表表明抗SCF抗体降低IL-25受体的量。

[0028] 图2示出的图表表明IL-4刺激人成纤维细胞中的c-kit表达。

[0029] 图3示出了用于产生SCF特异性的抗体的免疫原性肽的氨基酸序列和对应的核苷酸序列。

[0030] 图4示出的曲线表明SCF特异性的单克隆抗体抑制用于MCP-1生成的HMC-1细胞的活化。

[0031] 图5示出的图表表明在博来霉素损伤后SCF生成缺陷的小鼠中检测到较少量的羟脯氨酸。

[0032] 发明详述

[0033] 本文提供的是涉及干细胞因子抑制剂的方法、组合物和用途。例如，本文提供的是靶向干细胞因子的抗体、产生靶向干细胞因子的抗体的方法和用于治疗纤维化和组织重塑

疾病以及用于研究和诊断用途的方法。在一些实施方案中，本文的组合物、方法和用途提供涉及抑制干细胞因子(SCF)的疗法。一些实施方案提供靶向SCF的分离的抗体。在一些实施方案中，抑制SCF会影响c-Kit的活性。本发明提供的组合物、方法和用途可用于治疗与组织重塑相关的纤维化疾病和瘤疾。

[0034] 定义

[0035] 为了便于理解本技术的实施方案，下面定义多个术语和短语。其它定义在整个详述中提出。

[0036] 在整个说明书和权利要求中，下列术语采用本文明确相关的含义，除非上下文另外明确规定。本文中所用的短语“在一个实施方案中”不一定指相同的实施方案，尽管有此可能。而且，本文中所用的短语“在另一个实施方案中”不一定指不同的实施方案，尽管有此可能。因此，如下所述，本发明的各个实施方案可以容易地组合，而不脱离本发明的范围或精神。

[0037] 此外，本文中所用的术语“或”是包含性的“或”操作符，相当于术语“和/或”，除非上下文另外明确规定。术语“基于”不是唯一的，并且可以基于未被描述的其他因素，除非上下文另外明确规定。此外，在整个说明书中，“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”的含义包括复数指示物。“in”的含义包括“在…中”和“在…上”。

[0038] 术语“蛋白”和“多肽”指包含通过肽键连接的氨基酸的化合物，且可互换使用。由基因编码的“蛋白”或“多肽”不限于由基因编码的氨基酸序列，但包括蛋白的翻译后修饰。

[0039] 当本文所述的术语“氨基酸序列”是指蛋白分子的氨基酸序列时，“氨基酸序列”等类似术语如“多肽”或“蛋白”不意味将氨基酸序列限于与所述蛋白分子相关的完全、天然氨基酸序列。此外，“氨基酸序列”可由编码蛋白的核酸序列演绎。

[0040] 术语“新生的”当用于形容蛋白时是指新合成的蛋白，它没有经历翻译后修饰，包括但不限于糖基化和多肽缩短。术语“成熟”当用于形容蛋白时是指这样的蛋白，其已经受翻译后加工和/或其处于可执行特定功能的细胞位置(例如在膜或多分子复合物内)，如果其未处于该位置则不能执行特定功能。

[0041] 术语“部分”当用于形容蛋白时(如在“给定蛋白质的一部分”中)是指该蛋白的片段。该片段的大小范围可以从4个氨基酸残基到整个氨基酸序列减去一个氨基酸(例如，大小范围包括4、5、6、7、8、9、10或11个…氨基酸至整个氨基酸序列减去一个氨基酸)。

[0042] 术语“同源物”或“同源的”当用于形容多肽时是指两个多肽之间的高度序列同一性或者三维结构之间的高度相似性或活性位点与作用机理之间的高度相似性。在优选的实施方案中，同源物与参考序列具有大于60％的序列同一性，更优选大于75％的序列同一性，进一步更优选大于90％的序列同一性。

[0043] 术语“变体”和“突变体”当用于形容多肽时是指与另一个通常相关的多肽相差一个或多个氨基酸的氨基酸序列。变体可以具有“保守性”改变，其中取代的氨基酸具有相似的结构或化学性质。一类保守性氨基酸取代是指具有类似侧链的残基的可互换性。例如，具有脂族侧链的氨基酸组是甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸；具有脂族-羟基侧链的氨基酸组是丝氨酸和苏氨酸；具有含酰胺侧链的氨基酸组是天冬酰胺和谷氨酰胺；具有芳族侧链的氨基酸组是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸；具有碱性侧链的氨基酸组是赖氨酸、精氨酸和组氨酸；和具有含硫侧链的氨基酸组是半胱氨酸和甲硫氨酸。优选的保守性氨基酸

取代基团是:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸以及天冬酰胺-谷氨酰胺。更罕见地,变体可以具有"非保守性"改变(例如用色氨酸替换甘氨酸)。类似的次要变化还可以包括氨基酸缺失或插入(即加成),或两者。可使用本领域熟知的计算机程序,例如DNAStar软件来找出确定哪个和多少氨基酸残基可以被取代、插入或缺失而不破坏生物活性的指导。可以在功能测定中测试变体。优选的变体具有小于10%,优选小于5%,进一步更优选小于2%改变(不管是置换还是缺失等)。

[0044] 术语"结构域"当用于形容多肽时是指具有独特的结构和/或功能特性的多肽的子部分;通常,这种特性在不同多肽中是类似的。子部分通常包含连续氨基酸,尽管它也包括协力作用的或由于折叠或其他构型而非常邻近的氨基酸。蛋白结构域的实例包括跨膜结构域,和糖基化位点。

[0045] 术语"基因"是指包含对于产生RNA所需的编码序列的核酸(例如DNA或RNA)序列,或多肽或其前体(例如胰岛素原)。功能多肽可由全长编码序列或由编码序列的任何部分编码,只要保留多肽的所需活性或功能性质(例如酶活性、配体结合、信号转导等)。术语"部分"当用于形容基因时是指该基因的片段。该片段的大小范围可以从几个核苷酸到整个基因序列减去一个核苷酸。因此,"包含基因的至少一部分的核苷酸"可包含基因的片段或整个基因。

[0046] 术语"基因"也涵盖结构基因的编码区且包括与编码区5′和3′两个末端相邻、距离任一端大约1kb的序列,使得所述基因对应于全长mRNA的长度。位于编码区的5′端并存在于mRNA上的序列被称作5′非翻译序列。位于编码区的3′端或下游并存在于mRNA上的序列称作3′非翻译序列。术语"基因"包括cDNA和基因的基因组形式。基因的基因组形式或克隆包含被称作"内含子"或"间插区"或"间插序列"的非编码序列中断的编码区。内含子是转录成核RNA(hnRNA)的基因的片段;内含子可含有调控元件如增强子。内含子从核或初级转录物中被除去或"剪接去除";因此内含子在信使RNA(mRNA)转录物中不存在。在翻译过程中mRNA起到的作用是确定新生多肽中的氨基酸的序列或顺序。

[0047] 除了含有内含子,基因的基因组形式还可以包括位于存在于RNA转录体的序列的5′和3′端的序列。这些序列称为"侧翼"序列或区域(这些侧翼序列位于存在于mRNA转录物的非翻译序列的5'或3'端)。5'侧翼区可含有控制或影响基因转录的调控序列,例如启动子和增强子。3'侧翼区可含有指导转录终止、转录后切割和多腺苷酸化的序列。

[0048] 术语"寡核苷酸"或"多核苷酸"或"核苷酸"或"核酸"是指包含两个或更多个、优选超过三个,通常超过十个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的分子。确切大小将取决于许多因素,而这又取决于寡核苷酸的最终功能或用途。寡核苷酸可以以任何方式产生,包括化学合成、DNA复制、逆转录或其组合。

[0049] 术语"具有编码基因的核苷酸序列的寡核苷酸"或编码指定多肽的"核酸序列"是指包含基因的编码区的核酸序列,或者换言之,编码基因产物的核酸序列。编码区可以以cDNA、基因组DNA或RNA形式存在。当以DNA形式存在时,寡核苷酸可以是单链(即有义链)或双链的。合适的调控元件例如增强子/启动子、剪接点、多腺苷酸化信号等可以放置在靠近基因的编码区(如果需要)以允许适当的转录起始和/或初级RNA转录物的正确加工。可选地,本发明的表达载体中使用的编码区可含有内源性增强子/启动子、剪接点、间插序列、多腺苷酸化信号等或者内源性和外源性控制元件的组合。

[0050] 术语“重组体”当形容核酸分子时是指包含借助于分子生物技术连在一起的核酸的区段的核酸分子。术语“重组体”当形容蛋白质或多肽时是指使用重组体核酸分子进行表达的蛋白分子。

[0051] 术语“互补”和“互补性”是指通过碱基配对规则关联的多核苷酸(即核苷酸序列)。例如,序列“5′-A-G-T-3′”和序列“3′-T-C-A-5′”互补。互补性可以是“部分的”,其中仅一些核酸的碱基依据碱基配对规则匹配。或者,核酸之间可以存在“完全”或“全部”互补性。核酸链之间的互补程度对于核酸链之间的杂交的效率和强度具有重大影响。这在扩增反应,以及依赖于核酸之间的结合的检测方法中特别重要。

[0052] 术语“野生型”当形容基因时是指具有分离自天然存在的来源的基因的特征的基因。术语“野生型”当形容基因产物时是指具有分离自天然存在的来源的基因产物的特征的基因产物。术语“天然存在的”当应用于某个对象时是指对象可在自然界中发现的事实。例如,可以从天然来源中分离并没有通过人在实验室中进行有意的修饰的生物体(包括病毒)中存在的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。野生型基因通常是这样的基因,即该基因是在群体中最经常观察到的,并且因此任意指定为“正常”或“野生型”形式的基因。相反,术语“修饰的”或“突变体”当形容基因或基因产物时分别是指与野生型基因或基因产物相比显示序列中的修饰和/或功能特性(即改变的特性)的基因或基因产物。应当指出,天然存在的突变体能够分离;它们通过与野生型基因或基因产物相比具有改变的特性的事实得以鉴定。

[0053] 术语“等位基因”是指基因中不同的变化;该变化包括但不限于变体和突变体,多态性基因座和单核苷酸多态性基因座、移码和剪接突变。等位基因可以在群体中天然存在,或者它可能在群体的任何特定个体的寿命期间出现。

[0054] 因此,术语“变体”和“突变体”当用于形容核苷酸序列时是指与另一个通常相关的核酸序列相差一个或多个核苷酸的核酸序列。“变化”是两个不同的核苷酸序列之间的差异;通常,一个序列是参考序列。

[0055] 术语“反义”是指脱氧核糖核苷酸序列,其脱氧核糖核苷酸残基的顺序是与DNA双链体的有义链中脱氧核糖核苷酸残基的顺序逆向的5′到3′方向。DNA双链体的“有义链”是指DNA双链体中的一条链,它由细胞在其自然状态下转录成“有义mRNA”。因此,“反义”序列是具有与DNA双链体中非编码链相同的序列的序列。术语“反义RNA”是指与目标初级转录物或mRNA的全部或部分互补并通过干扰其初级转录物或mRNA的处理、运输和/或翻译来阻断目标基因的表达的RNA转录物。反义RNA的互补性可以是与特定基因转录物的任何部分,即在5′非编码序列、3′非编码序列、内含子或编码序列处。此外,本文中所用的反义RNA可包含增加反义RNA阻断基因表达的功效的核酶序列的区域。“核酶”是指催化RNA,且包括序列特异性核糖核酸内切酶。“反义抑制”是指能够阻止目标蛋白的表达的反义RNA转录物的生产。

[0056] 本文中使用的术语“引物”是指一种寡核苷酸,无论是在纯化的限制酶切消化中天然产生的还是合成生产的,所述寡核苷酸在被置于诱导合成与核酸链互补的引物延伸产物的条件下(即,在核苷酸和诱导剂如DNA聚合酶存在下以及在合适的温度和pH下)时能够充当合成的起始点。该引物优选为单链以实现最大扩增效率,但是可替代地为双链。如果为双链,则在用于制备延伸产物之前,先处理该引物以分离它的链。优选地,该引物是寡脱氧核糖核苷酸。该引物必须足够长,以在诱导剂的存在下引发延伸产物的合成。该引物的确切长

度将取决于许多因素，包括温度、引物来源和使用方法。

[0057] 术语“探针”是指一种寡核苷酸(即核苷酸序列)，无论是在纯化的限制酶切消化中天然产生的还是通过合成、重组或通过PCR扩增生产的，所述寡核苷酸能够与另一种所关注的寡核苷酸杂交。探针可以为单链或双链的。探针可用于特定基因序列的检测、鉴定和分离。预期本发明中使用的任何探针可以用任何“报告分子”标记，以便在任何检测系统中都可检测到该探针，所述检测系统包括但不限于酶(例如ELISA，以及基于酶的组织化学测定)系统、荧光系统、放射性系统和发光系统。本发明不意图限于任何特定检测系统或标记。

[0058] 术语“分离的”当用于形容核酸时，如在“分离的寡核苷酸”中，是指这样的核酸序列，其被鉴定并且从至少一种在其天然来源中通常与其相关的污染核酸中分离出。分离的核酸以不同于其在自然界中被发现的形式或背景存在。相反地，未分离的核酸，例如DNA和RNA，以其在自然界中存在的状态被发现。未分离的核酸的实例包括：被发现在宿主细胞染色体上与相邻基因接近的给定DNA序列(例如基因)；以具有许多其他编码大量蛋白的mRNA的混合物形式存在于细胞中的RNA序列，例如编码特定蛋白的特定mRNA序列。然而，编码给定蛋白的分离的核酸包括，例如，在细胞中通常表达蛋白质的此类核酸，其中所述核酸处于与天然细胞的染色体位置不同的染色体位置，或者所述核酸的侧翼存在不同于在自然界被发现的核酸序列的核酸序列。所述分离的核酸或寡核苷酸可以单链或双链形式存在。当要利用分离的核酸或寡核苷酸表达蛋白质时，所述寡核苷酸将至少含有有义链或编码链(例如，所述寡核苷酸可以是单链的)，但是可以含有有义链和反义链(即，所述寡核苷酸可以是双链的)。

[0059] 术语“纯化的”是指核酸或氨基酸序列的分子，它们从其天然环境取出、分离或分开。因此“分离的核酸序列”可以是纯化的核酸序列。“基本上纯化的”分子至少60％、优选至少75％、更优选至少90％不含有其他与其天然相关的组分。本文中所用的术语“纯化的”或“以纯化”还指从样品中移除污染物。移除污染蛋白质导致所关注的多肽在样品中的百分比增加。在另一个实例中，在植物、细菌、酵母或哺乳动物宿主细胞中表达重组多肽，并且通过除去宿主细胞蛋白来纯化所述多肽；由此提高样品中重组多肽的百分比。

[0060] 术语包含给定的多核苷酸序列或多肽的“组合物”泛指任何组合物，其包含给定多核苷酸序列或多肽。该组合物可以包括水溶液。包含多核苷酸序列或其片段的组合物可用作杂交探针。在一些实施方案中，多核苷酸序列以水溶液形式使用，所述水溶液含有盐(例如NaCl)、洗涤剂(例如SDS)和其他组分(例如Denhardt溶液、奶粉、鲑鱼精子DNA等)。

[0061] 术语“测试化合物”是指任何化学实体、药品、药物等，它们可以用于治疗或预防人体功能的疾病、病患、疾患或病症，或者改变样品的生理或细胞状态。测试化合物包括已知的和潜在的治疗化合物。可以通过使用本发明的筛选方法进行筛选将测试化合物确定为具有治疗性。“已知的治疗性化合物”是指已显示(例如通过动物试验或之前关于施用于人的经历)在此类治疗或预防中有效的治疗化合物。

[0062] 如本文中使用，在广泛意义上使用的术语“抗体”是指整个抗体、单克隆抗体(包括人、人源化或嵌合抗体)、多克隆抗体及其抗体片段，它们可以结合抗体(例如Fab′、F′(ab)$_2$、Fv、单链抗体)，包含前述的互补决定区(CDR)，只要它们表现出所需的生物活性。

[0063] 本文中使用的“抗体片段”包含完整抗体的一部分，优选为完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab′、F(ab′)$_2$和Fv片段；双链抗体；线性抗体(Zapata

等人,Protein Eng.,8(10):1057-1062(1995));单链抗体分子;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0064] "特异性结合"特定多肽或特定多肽上的表位或对特定多肽或特定多肽上的表位有"特异性"的抗体是结合该特定多肽或特定多肽上的表位,而基本上不结合任何其它多肽或多肽表位的抗体。

[0065] 本文中使用的"有效"或"活性"是指天然或天然存在的生物学和/或免疫学活性。

[0066] 本文中使用的术语"体外"是指人工环境和在人工环境内发生的过程和反应。体外环境包括但不限于试管和细胞培养。术语"体内"是指天然环境(例如动物或细胞)和在天然环境内发生的过程或反应。

[0067] 本文中使用的"抑制剂"是指一种分子,其可以消除、最小化或降低目标的活性,例如生物学、酶、化学或免疫学活性。

[0068] 本文中使用的术语"疾病"是指偏离对于物种成员视为正常的或平均的条件,并且其在对该物种的大多数个体没有不利的条件下对受影响的个体有害(例如腹泻、恶心、发热、疼痛、炎症等)。

[0069] 本文中所用的术语"施用"是指向生理系统(例如受试者受试者或体内、体外或离体细胞、组织和器官)给予药物、前药、抗体或其他试剂,或治疗性处理的行为。对于人体的示例性施用途径可以通过眼睛(眼部)、口腔(经口、皮肤(经皮)、鼻子(经鼻)、肺(吸入)、口腔粘膜(经颊)、耳、通过注射(例如静脉内、皮下、肿瘤内、腹膜内等)等。"共施用"是指向生理系统施用多于一种的化学试剂或治疗性处理(例如放射疗法),所述生理系统例如受试者或体内、体外或离体细胞、组织和器官。本文中使用的与一种或多种额外的治疗剂"联合施用"包括同时(并行)施用和以任何顺序连续施用。治疗性处理的"共施用"可以同时,或以任何时间顺序或物理结合。

[0070] 本文中所用的术语"治疗"包括通过以任何方式将本技术的治疗组合物引入受试者的体内或身体上来减轻或缓解疾病或病症的至少一种副作用或症状。"治疗"指治疗性处理和预防或预防性措施,其中目的是预防或减缓(减轻)靶向的病理疾患或病症。需要治疗的受试者包括已患该病症的受试者以及易患该病症的受试者或要预防该病症的受试者。

[0071] 本文中使用的"治疗有效量"是指足以产生有益或所需的临床效果的治疗剂的量。所述剂量可以一次或多次施用进行施用。然而,精确地确定被认为是有效剂量的量可以取决于每位患者的个体因素,包括但不限于,患者的年龄、大小、疾病的类型或程度、疾病的阶段、施用途径、所用的辅助治疗的类型或程度、正在进行的疾病过程,以及所需的治疗类型(例如积极性治疗与常规治疗)。

[0072] 本文中使用的术语"有效量"是指足以实现有益或所需的结果的组合物的量。有效量可以以一或多次施用、应用或剂量进行施用,且不意欲限于特定的制剂或施用途径。

[0073] 本文中使用的术语"药物组合物"是指活性剂与(按需要)惰性或活性载体的组合,使组合物特别适合用于体内、体外或离体的诊断性或治疗性用途。

[0074] 本文中使用的术语"药学上可接受的"或"药理学上可接受的"是指当向受试者施用时基本不会产生不利反应例如毒性、过敏性或免疫反应的组合物。

[0075] 本文中使用的"载体"包括药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂,它们对于暴露在所用的剂量和浓度的细胞或哺乳动物是无毒的。通常,生理学上可接受的载体是水性pH

缓冲溶液。生理学上可接受的载体的实例包括缓冲剂，例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖，甘露糖或糊精；螯合剂，例如EDTA；糖醇，例如甘露醇或山梨醇；成盐平衡离子，例如钠；和/或非离子型表面活性剂。

[0076] 本文中使用的术语“患者”或“受试者”是指通过本技术的组合物来治疗或经受通过本技术提供的各种试验的生物体。术语“受试者”包括动物，优选哺乳动物，包括人。在优选的实施方案中，受试者是灵长类动物。在更优选的实施方案中，受试者为人。

[0077] 本文中使用的术语“样品”以其最广泛的意义使用。在一种意义上其可以指动物细胞或组织。在另一种意义上，它意在包括从任何来源获得的样本或培养物，例如生物和环境样品。生物样品可以从植物或动物(包括人)获得并且涵盖流体、固体、组织和气体。环境样品包括环境材料，例如表面物质、土壤、水和工业样品。这些实例不应被解读为限制适用于本技术的样品类型。

[0078] 本技术的实施方案

[0079] 尽管本文的公开内容是指某些示例性实施方案，但是应当理解，这些实施方案是作为实例提出，而不是作为限制。

[0080] 1.SCF抑制剂

[0081] 干细胞因子(SCF)是c-Kit受体激酶特异性的配体。SCF与c-Kit的结合导致c-Kit的二聚化和其激酶活性的活化，这是对于血细胞生成、黑素原生成和能育性是重要的。通过c-Kit，SCF的作用是促进细胞存活、增殖、分化、粘附和功能活化。c-Kit的异常活化可导致疾病，包括纤维化和组织重塑缺陷。特别地，存在具有已知重塑缺陷的多种肺部疾病以及影响其它器官和组织的其它慢性组织重塑疾病。例如，涉及纤维化或组织重塑缺陷的疾病的具体实例为特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合症，囊性纤维化、支气管周围纤维化、过敏性肺炎、哮喘、硬皮病、炎症、肝硬化、肾纤维化、实质纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、结节性表皮下纤维变性、纤维组织细胞瘤、纤维胸、肝纤维化、纤维肌痛、齿龈纤维化或辐射诱导的纤维化。

[0082] 因此，干扰SCF和c-Kit之间的相互作用可用于治疗或研究涉及引起纤维化和组织重塑缺陷的c-Kit的异常活化的疾病。c-Kit受体在造血祖细胞、黑素细胞、生殖细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和肥大细胞上发现。因此，防止SCF与c-Kit的相互作用可以改变数种疾病相关细胞群体的活化，该细胞群体均已牵涉纤维化和组织重塑疾病表型。

[0083] 此外，SCF诱导纤维化反应中的关键介体，IL-25和IL-13。数据表明IL-25可以驱动IL-13以T细胞和抗原非依赖性方式表达。因此，这些方法可在无抗原特异性应答下发展并且因此长期维持重塑和纤维化疾病。可以预期建立复杂的级联，其中SCF诱导IL-25，其反过来诱导产生IL-13，肌成纤维细胞分化和胶原蛋白生成。IL-4已被鉴定为纤维化相关的细胞因子。

[0084] 2.抗体

[0085] 在一些实施方案中，抑制SCF与c-Kit相互作用的能力借助于识别SCF的抗体来达成。抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体，并且例如可以是人、人源化或嵌合抗体。针对目

标抗原的单克隆抗体通过多种技术来制备，所述技术包括常规单克隆抗体方法学，例如Köhler和Milstein的体细胞杂交技术(Nature 256:495(1975))。尽管在一些实施方案中，体细胞杂交方法是优选的，但也涵盖其它生产单克隆抗体的技术(例如B淋巴细胞的病毒或致癌转化)。

[0086] 可以预期，针对SCF的抗体可用于本文所述的实验性、诊断性和治疗性方法。在某些实施方案中，本文提供的抗体用于检测生物样品中SCF的表达。例如，可将包括组织活检的样品切片并且使用例如免疫荧光或免疫组织化学来检测蛋白。可选地，可将来自样品的单个细胞分离，并且通过FACS分析在固定细胞或活细胞上检测蛋白质表达。此外，可在蛋白质阵列上使用抗体来检测SCF的表达。在其它实施方案中，在体外基于细胞的测定或体内动物模型中使用本文提供的抗体以通过抑制SCF来降低表达c-Kit的细胞的活性。在一些实施方案中，通过施用治疗有效量的针对SCF的抗体将抗体用于治疗人类患者。

[0087] 为了生产抗体，可通过用对应于所需表位(例如，SCF片段，例如，包含由SEQ ID NO:1或8或其免疫原性部分提供的序列的片段)的肽注射来对各种宿主动物进行免疫，所述宿主动物包括但不限于兔子、小鼠、大鼠、绵羊、山羊等。可通过用抗原进行免疫(例如，通过注射)产生SCF抗体，所述抗原包含SCF同工型b前体(例如，以GenBank登录号NP_000890可用的序列(SEQ ID NO:4)的蛋白或肽片段)或其变体或修饰形式的肽、一部分或全蛋白、或SCF同工型a前体(例如，以GenBank登录号NP_003985可用的序列(SEQ ID NO:6)的蛋白或肽片段)或其变体或修饰形式的肽、一部分或全蛋白。也可通过用SCF的NCBI Reference Gene Sequence(例如，登录号NG_012098(SEQ ID NO:7))或变体或其片段的翻译产物进行免疫来产生抗体。

[0088] 在一些实施方案中，所述肽与免疫原性载体(例如白喉类毒素、牛血清白蛋白(BSA)或匙孔血蓝蛋白(KLH))缀合。使用各种佐剂来提高免疫应答，取决于宿主物种，包括但不限于弗氏佐剂(完全和不完全)、矿物凝胶如氢氧化铝、表面活性物质如溶血卵磷脂、普郎尼克多元醇、聚阴离子、肽、油乳剂、匙孔血蓝蛋白、二硝基酚和潜在有用的人佐剂如BCG(卡介苗)和短小棒状杆菌。

[0089] 多克隆抗体可通过任何已知方法来制备。可通过多次皮下或腹膜内注射在无菌盐水中稀释的任选地缀合至KLH、血清白蛋白等的相关抗原(纯化的肽片段、全长重组蛋白、融合蛋白等)，通过对动物(例如兔子、大鼠、小鼠、驴等)进行免疫来产生多克隆抗体，并且将所述多克隆抗体与佐剂组合以形成稳定的乳剂。然后从经如此免疫的动物的血液、腹水等回收多克隆抗体。收集的血液凝结，并且倾析血清，通过离心来澄清，并测定抗体滴度。可以根据本领域的标准方法(包括但不限于亲和色谱、离子交换色谱、凝胶电泳和透析等)从血清或腹水中纯化多克隆抗体。

[0090] 为了制备单克隆抗体，可使用提供通过培养中的连续细胞系生产抗体分子的任何技术(参见例如Harlow和Lane，Antibodies:A Laboratory Manual，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，NY)。这些技术包括但不限于最初由Köhler和Milstein开发的杂交瘤技术以及三瘤(trioma)技术、人B细胞杂交瘤技术(参见例如Kozbor等人，Immunol.Today，4:72(1983))、和生产人单克隆抗体的EBV-杂交瘤技术(Cole等人，Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy，Alan R.Liss，Inc.，第77-96页(1985))。

[0091] 在本文提供的一些实施方案中，由杂交瘤制备抗体。采用杂交瘤法，如上所述对小

鼠、仓鼠或其它适当的宿主动物进行免疫以通过淋巴细胞引发将特异性结合免疫性抗原的抗体的生产。可选地，可在体外免疫淋巴细胞。免疫后，分离淋巴细胞，并使用例如聚乙二醇将其与适合的骨髓瘤细胞系融合以形成杂交瘤细胞，杂交瘤细胞随后可以从未融合的淋巴细胞和骨髓瘤细胞中选出。通过免疫沉淀、免疫印迹或通过体外结合测定例如放射免疫测定(RIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定生产特别针对所选抗原的单克隆抗体的杂交瘤，然后可使用标准方法(Goding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,Academic Press,1986)在体外(例如培养中)或作为动物中的腹水肿瘤在体内繁殖所述杂交瘤。然后，如对于上文多克隆抗所述，可从培养基或腹水液中纯化单克隆抗体。

[0092] 用于制备杂交瘤的优选动物系统是鼠系统。在小鼠中生产杂交瘤是一种众所周知的方法。免疫方案和分离用于融合的经免疫的脾细胞的技术是本领域已知的。融合伴侣(例如鼠骨髓瘤细胞)和融合方法也是已知的。本技术的实施例方案提供由杂交瘤生产的抗体(例如单克隆抗体)，所述杂交瘤通过用为SCF蛋白的一部分或片段的肽对小鼠进行免疫而制备。例如，一些实施方案提供了抗体或抗原结合片段，其通过用例如以GenBank登录号NP_000890可用的序列(SEQ ID NO:4)的蛋白、或肽片段或其变体或修饰形式、或通过用例如以GenBank登录号NP_003985可用的序列(SEQ ID NO:6)蛋白或肽片段、或其变体或修饰形式进行免疫来结合SCF。一些实施方案提供了结合蛋白或肽、或其变体或修饰形式的抗体或抗原结合片段，所述蛋白或肽为SCF的NCBI Reference Gene Sequence(例如，登录号NG_012098(SEQ ID NO:7))的翻译产物或变体或其片段。

[0093] 例如，本技术的实施例提供由杂交瘤生产的单克隆抗体，所述杂交瘤通过用氨基酸序列SEQ ID NO:1或8的肽对小鼠进行免疫而制备。还预期的是涉及使用包含一个或多个取代、缺失、插入或其他改变的SEQ ID NO:1或8的变体制备的抗体的方法和组合物，只要所述变体生产SCF特异性的抗体。生产SEQ ID NO:1或8和其类似序列的多肽可根据本领域熟知的各种技术来达成。例如，SEQ ID NO:1或8的多肽或其变体可使用细胞表达系统和编码SEQ ID NO:1或8的多肽或其变体的核酸来生产。举例来说，根据SEQ ID NO:1的多肽可使用根据SEQ ID NO:2的核苷酸序列来生产。

[0094] 而且，针对人蛋白的人单克隆抗体可以使用携带完整的人免疫系统而不是小鼠系统的转基因小鼠来产生。将来自转基因小鼠的脾细胞用所关注的抗原进行免疫，所述抗原用于生产分泌对人蛋白的表位具有特异性亲和力的人单克隆抗体的杂交瘤。

[0095] 单克隆抗体也可通过重组DNA技术领域技术人员已知的其它方法来产生。例如，组合抗体展示可用于产生单克隆抗体(参见例如，Sastry等人，Proc.Nat.Acad.Sci.USA,86:5728(1989);Huse等人，Science,246:1275(1989);Orlandi等人，Proc.Nat.Acad.Sci.USA,86:3833(1989))。如上所述用免疫原对动物进行免疫后，克隆所得到的B-细胞库的抗体谱。通常，已知通过使用寡聚体引物和PCR的混合物而用于获得不同免疫球蛋白分子群体的可变区的DNA序列的方法。例如，对应于5′前导(信号肽)序列和/或构架1(FR1)序列的混合型寡核苷酸引物，以及保守的3′区域的引物可用于扩增和分离来自多种鼠抗体的重链和轻链可变区(参见例如，Larrick等人，Biotechniques,11:152(1991))。类似的策略也可用于扩增来自人抗体的人重链和轻链可变区(参见例如，Larrick等人，Methods:Companion to Methods in Enzymology,2:106(1991))。

[0096] 可选地，单克隆抗体也可以通过使用重组DNA方法来制备，如描述于美国专利4,

816,567中。编码单克隆抗体的多克隆抗体(例如,从成熟B细胞或杂交瘤细胞)例如通过使用特异性扩增编码抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸引物的RT-PCR进行分离,并且其序列使用常规程序来确定。然后将所分离的编码重链和轻链的多核苷酸克隆到适当的表达载体中,其当将该表达载体转染到不另外生成免疫球蛋白的宿主细胞诸如大肠杆菌(E.coli)、猿COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞中时,使单克隆抗体通过该宿主细胞产生。此外,所需物种的重组单克隆抗体或其片段可从所述的噬菌体展示文库分离(McCafferty等人,1990,Nature,348:552-554;Clackson等人,1991,Nature,352:624-628;和Marks等人,1991,J.Mol.Biol.,222:581-597)。

[0097] 编码单克隆抗体的多核苷酸可以多种不同的方式使用重组DNA技术进一步修饰以产生替代抗体。在一些实施方案中,可以将例如小鼠单克隆抗体的轻链和重链的恒定结构域1)取代例如人抗体的那些区域以产生嵌合抗体,或2)取代非免疫球蛋白多肽以产生融合抗体。在其它实施方案中,截短或去除所述恒定区以产生单克隆抗体的所需抗体片段。此外,可以使用可变区的定点诱变或高密度诱变来优化单克隆抗体的特异性、亲和力等。

[0098] 例如,还预期的是嵌合小鼠-人单克隆抗体,这些抗体可以通过本领域已知的重组DNA技术来生产。例如,编码鼠(或其它物种)单克隆抗体分子的恒定区的基因用限制酶消化以去除编码鼠恒定区的区域,并且编码人恒定区的基因的等同部分被取代(参见,例如Robinson等人、PCT/US86/02269;欧洲专利申请184,187;欧洲专利申请171,496;欧洲专利申请173,494;WO 86/01533;US 4,816,567;欧洲专利申请125,023(各自通过引用整体并入本文);Better等人,Science,240:1041-1043(1988);Liu等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,84:3439-3443(1987);Liu等人,J.Immunol.139:3521-3526(1987);Sun等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,84:214-218(1987);Nishimura等人,Proc.Res.,47:999-1005(1987);Wood等人,Nature,314:446-449(1985)和Shaw等人,J.Natl.Cancer Inst.,80:1553-1559(1988))。

[0099] 嵌合抗体可以进一步通过用来自人可变区的等同序列替换不直接参与抗原结合的可变区的序列进行人源化。人源化嵌合抗体的一般综述由S.L.Morrison,Science,229:1202-1207(1985)和由Oi等人,Bio Techniques,4:214(1986)提供。那些方法包括分离、操作和表达核酸序列,所述核酸序列编码来自至少一条重链或轻链的免疫球蛋白可变区的全部或部分。这种核酸的来源是本领域技术人员熟知的。然后编码嵌合抗体或其片段的重组DNA可以被克隆入适当的表达载体中。

[0100] 合适的人源化抗体可通过CDR取代来生产(参见,例如,US5,225,539;Jones等人,Nature,321:552-525(1986);Verhoeyan等人,Science,239:1534(1988);和Beidler等人,J.Immunol.,141:4053(1988))。特定人抗体的所有CDR都可以用至少一部分非人CDR替代或只有一些CDR可用非人CDR替代。仅需要替代对于人源化抗体与Fc受体结合而言重要的CDR的数目。

[0101] 抗体可通过任何方法人源化,所述方法能够用衍生自非人抗体的CDR代替人抗体的CDR的至少一部分。人CDR可利用寡核苷酸定点诱变用非人CDR替代。

[0102] 还预期了嵌合和人源化抗体,其中特定氨基酸已被取代、缺失或添加。特别地,优选的人源化抗体在框架区中具有氨基酸取代,例如以提高与抗原结合。例如,在具有小鼠CDR的人源化抗体中,位于人构架区的氨基酸可以被位于小鼠抗体中的相应位置的氨基酸

替代。已知在某些情况下这种取代可提高人源化抗体与抗原的结合。

[0103] 在本文提供的某些实施方案中，可取的是使用抗体片段。已知多种用于生产抗体片段的技术。传统上，通过完整抗体的蛋白水解消化来衍生这些片段(例如Morimoto等人，1993，Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117和Brennan等人，1985，Science，229:81)。例如，抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段(称为Fab片段)，每个片段具有单个抗原结合位点和残余Fc片段。胃蛋白酶处理得到$F(ab')_2$片段，该片段具有两个抗原联合位点，并且仍能够交联抗原。

[0104] 然而，这些片段现在通常由如上所述的重组宿主细胞直接生成。因此，Fab、Fv和scFv抗体片段均可在大肠杆菌或其它宿主细胞中表达和从其分泌，从而允许生成大量的这些片段。可选地，此类抗体片段可由上文讨论的抗体噬菌体文库分离。抗体片段还可以是线性抗体，例如如描述于美国专利5,641,870中，并且可以是单特异性或双特异性的。用于生产抗体片段的其它技术对于熟练的专业人员将是显而易见的。

[0105] Fv是最小抗体片段，其包含完整的抗原识别和抗原结合位点。该区域由紧密、非共价缔合的一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的二聚体构成。在该构型中，每个可变结构域的三个CDR相互作用以限定V_H-V_L二聚体的表面上的抗原结合位点。六个CDR共同赋予抗体以抗原结合特异性。然而，甚至单个可变域(或仅包含三个抗原特异性CDR的Fv的一半)具有识别并结合抗原的能力，但亲和力比整个结合位点低。

[0106] Fab片段也包含轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab片段与Fab′片段的不同之处在于在包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸的重链CH1结构域的羧基末端添加数个残基。$F(ab')_2$抗体片段最初生产为Fab′片段对，它们之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其它化学缀合也是本领域技术人员已知的。

[0107] 本文提供的技术还涵盖修饰抗体以增加其血清半衰期。这可以通过例如以下方法来实现：通过抗体片段中适当区域的突变而将补救受体结合表位引入到抗体片段中，或者将所述表位引入到肽标签中，然后将肽标签融合到抗体片段的任一端或抗体片段的中间(例如通过DNA或肽合成)。

[0108] 本技术包括与本文提供的嵌合抗体、人源化抗体、和人抗体、或其抗体片段基本同源的变体和等效物。这些可以含有例如保守性取代突变，即一个或多个氨基酸被相似的氨基酸取代。例如，保守性取代是指一个氨基酸被属于相同一般类别的另一个氨基酸取代，诸如，例如一个酸性氨基酸被另一个酸性氨基酸取代，一个碱性氨基酸被另一个碱性氨基酸取代，或一个中性氨基酸被另一个中性氨基酸取代。保守性氨基酸取代所指的意思在本领域中是熟知的。

[0109] 另外的实施方案利用本领域已知的用于构建Fab表达文库的技术(Huse等人，Science，246:1275-1281(1989))以允许快速且容易鉴定具有所需特异性的单克隆Fab片段。

[0110] 此外，该技术涵盖特异性识别SCF的双特异性抗体。双特异性抗体是能够特异性识别并结合至少两种不同表位的抗体。双特异性抗体可以是完整抗体或抗体片段。用于制备双特异性抗体的技术是本领域常用的(Millstein等人，1983，Nature 305:537-539；Brennan等人，1985，Science 229:81；Suresh等人，1986，Methods in Enzymol.121:120；Traunecker等人，1991，EMBO J.10:3655-3659；Shalaby等人，1992，J.Exp.Med.175:217-

225;Kostelny等人,1992,J.Immunol.148:1547-1553;Gruber等人,1994,J.Immunol.152:5368;和美国专利5,731,168)。

[0111] 所述的用于生产单链抗体的技术(U.S.4,946,778;通过引用并入本文)可适于生产所需的特异性单链抗体。单链Fv抗体片段包含抗体的V_H和V_L结构域,其中这些结构域存在于单一多肽链中。优选地,Fv多肽进一步包含V_H和V_L结构域之间的多肽接头,该接头使得单链Fv抗体片段能够形成抗原结合所需的结构。关于单链Fv抗体片段的综述,参见Pluckthun的The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编辑,Springer-Verlag,New York,第269-315页(1994)。

[0112] 3.其它SCF抑制剂

[0113] 还预期抑制SCF可以通过多种其它类型的抑制剂来实现。例如,在一些实施方案中,小干扰RNA(siRNA)可用来靶向和降解SCF mRNA。siRNA是长度为20-25个核苷酸的双链RNA分子。尽管其特征不受限制于,但是通常siRNA为21个核苷酸长,并且在两端上具有2-核苷酸3′突出端。每条链具有5′磷酸基团和3′羟基。在体内,该结构是通过dicer酶处理的结果,所述酶将长的dsRNA或小发夹RNA转化为siRNA。然而,也可以合成siRNA并且将其外源引入细胞中以产生所感兴趣的基因的特异性敲除。序列已知的基本上任何基因可以基于与适当定制的siRNA的序列互补性被靶向。例如,本领域普通技术人员可合成siRNA(参见,例如,Elbashir等人,Nature411:494(2001);Elbashir等人Genes Dev 15:188(2001);Tuschl T等人,Genes Dev 13:3191(1999))。

[0114] 在一些实施方案中,RNAi用于抑制SCF。RNAi表示一种进化上保守的细胞防御来控制外源基因在大多数真核生物(包括人)中的表达。RNAi通常由双链RNA(dsRNA)触发,并引起单链目标RNA(例如mRNA)的序列特异性降解。mRNA降解的介体是小干扰RNA(siRNA),其通常由长dsRNA通过细胞中的酶促切割而产生。siRNA一般为大约21个核苷酸的长度(例如21-23个核苷酸长度)并且具有碱基配对结构,其特征在于两个核苷酸3′突出端。在向细胞引入小RNA或RNAi后,据信将序列递送至称作RISC(RNA诱导的沉默复合体)的酶复合体。RISC识别目标并用内切核酸酶切割它。应当注意,如果更大的RNA序列被递送到细胞,则RNA酶III酶(例如Dicer酶)将较长的dsRNA转化成21-23个核苷酸的双链siRNA片段。在一些实施方案中,RNAi寡核苷酸被设计成靶向融合蛋白的连接区。化学合成的siRNA变成对于在培养的体细胞中哺乳动物基因功能的全基因组分析有效的试剂。超过它们用于验证基因功能的价值,siRNA也具有作为基因特异性治疗剂的巨大潜力(参见例如,Tuschl和Borkhardt,Mo/ecu/ar Intervent.2002;2(3):158-67,通过引用并入本文)。

[0115] siRNA转染到动物细胞中导致有效的、持久的特定基因的转录后沉默(Caplen等人,Proc Natl Acad Sci US.A.2001;98:9742-47;Elbashir等人,Nature.2001;411:494-98;Elbashir等人,Genes Dev.2001;15:188-200;和Elbashir等人,EMBO J.2001;20:6877-88,其均通过引用并入本文)。用siRNA进行RNAi的方法和组合物描述于例如美国专利6,506,559,通过引用并入本文。

[0116] siRNA特别有效地降低靶向的RNA的量及其蛋白产物,通常至检测不到的水平。沉默效应可持续数月,并且极其特异-目标RNA与siRNA的中心区域之间的一个核苷酸错配常常足以防止沉默(Brummelkamp等人,Science 2002;296:550-53;和Holen等人,Nucleic AcidsRes.2002;30:1757--66,其均通过引用并入本文)。

[0117] 设计siRNA中的重要因素是存在用于siRNA结合的可及位点。Bahoia等人，(J.Biol.Chem.,2003;278:15991-97,通过引用并入本文)描述了使用称为扫描阵列的一种DNA阵列以寻找mRNA中用于设计有效的siRNA的可及位点。这些阵列包括寡核苷酸，该寡核苷酸的尺寸范围从单体至某个最大值，通常共聚体(Co-mer)，其通过逐步加入序列中的每个碱基使用物理屏障(掩模)合成。因此，阵列代表目标基因区域的完全寡核苷酸互补序列。目标mRNA与这些阵列的杂交提供了该目标mRNA区域的详尽可及性特征。这种数据可用于设计反义寡核苷酸(范围为7聚体到25聚体)，其中重要的是达到寡核苷酸长度与结合亲和力之间的折中，例如以保留效力和目标特异性(Sohail等人，Nucleic AcidsRes.,2001;29(10):2041-45)。用于选择siRNA的其它方法和关注描述于例如WO 05054270、WO05038054A1、WO03070966A2，J Mol Biol.2005年5月13日;348(4):883-93，J Mol Biol.2005年5月13日;348(4):871-81，和Nucleic Acids Res.2003年8月1日;31(15):4417-24，其各自通过引用整体并入本文。此外，软件(例如MWG在线siMAX siRNA设计工具)是商业或公共可获得的，用于选择和设计的siRNA和RNAi试剂。

[0118] 在一些实施方案中，本发明利用包括平端的siRNA(参见例如US20080200420，通过引用整体并入本文)，突出端(参见例如US20080269147A1，通过引用整体并入本文)、锁核酸(参见例如WO2008/006369、WO2008/043753和WO2008/051306，其各自通过引用整体并入本文)。在一些实施方案中，siRNA经由基因表达或使用细菌来递送(参见例如Xiang等人，Nature 24:6(2006)和WO06066048，其各自通过引用整体并入本文)。

[0119] 在其它实施方案中，利用shRNA技术(参见例如20080025958，通过引用整体并入本文)。小发夹RNA或短发夹RNA(shRNA)是紧密发夹环的RNA的序列，其可用于通过RNA干扰来沉默基因表达。shRNA使用引入细胞中的载体并且利用U6启动子以确保总是表达shRNA。该载体通常被传递到子代细胞，使基因沉默能够遗传。shRNA发夹结构通过细胞机器切割成siRNA，其随后结合到RNA诱导的沉默复合物(RISC)。该复合物结合并切割匹配siRNA且与其结合的mRNA。shRNA通过RNA聚合酶III转录。

[0120] 本发明还包括包含如下所述的本发明的RNAi化合物的药物组合物和制剂。

[0121] SCF以跨膜形式和可溶形式两者存在。从跨膜形式切割SCF可溶性结构域后，SCF从细胞表面释放以作为c-Kit的配体起作用。因此，预期SCF活性可以通过抑制可溶性SCF从膜结合形式的释放来改变，例如，通过抑制或降低从膜结合形式裂解可溶性结构域的蛋白酶的活性。

[0122] 此外，预期SCF可以被化学品(例如小分子，例如药物)或者其它结合或修饰SCF的生物试剂抑制。例如，本领域的普通技术人员可设计和产生RNA适体或其它核酸适体，它们例如通过使用SELEX或本领域已知的其它体外进化方法来特异性地识别并结合SCF。此外，可通过如下抑制SCF活性：特异性降低SCF或诱导SCF的改变构象，使其不能有效地与c-Kit相互作用。在一些实施方案中，SCF抑制剂是一种“设计的锚蛋白重复蛋白”(DARPin)(参见例如，Stumpp MT&Amstutz P,“DARPins:a true alternative to antibodies”,Curr Opin Drug Discov Devel 2007,10(2):153-59，为了所有目的通过引用并入本文)。在一些实施方案中，SCF被小分子抑制，例如结合SCF且阻断其功能的小分子(例如抑制其结合和/或其它与c-Kit受体的相互作用(例如活化相互作用))。

[0123] 可以预期，可通过抑制SCF的表达来影响SCF活性，例如通过抑制SCF的转录，通过

抑制SCF的翻译，通过抑制SCF mRNA的加工，通过抑制SCF多肽的加工。通过抑制SCF多肽的折叠，通过抑制SCF在细胞内运输，或通过抑制SCF插入到质膜中。SCF活性可以通过染色质结构或其它表观遗传调节SCF的装置的变化(例如DNA甲基化的变化)来改变。此外，SCF活性可以通过在囊泡或其它阻碍其对c-Kit的作用的细胞隔室中特异性隔离SCF来改变。

[0124] 4.使用SCF抑制剂的疗法

[0125] 抑制SCF可用于治疗疾病的疗法。因此，本文提供了包括抑制SCF以使患有疾病的个体获益的疗法。特别地，如本文所示，涉及纤维化和组织重塑的疾病状态表现出异常的SCF活性。例如，分离自具有纤维化或组织重塑表型的患病个体的成纤维细胞直接响应SCF，其导致产生更严重的表型(包括增加的胶原生成)。因此，如本文所示，抑制SCF可显著影响包括炎症和目标组织重塑的严重疾病后果的产生。还预期的是在产生与具有动态病程或更加可以预测的病程的急性和慢性病症相关的纤维化的期间靶向SCF的疗法。可受益于抑制SCF的疗法的适应症包括但不限于，特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合症，囊性纤维化、支气管周围纤维化、过敏性肺炎、哮喘、硬皮病、炎症、肝硬化、肾纤维化、实质纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、结节性表皮下纤维变性、纤维组织细胞瘤、纤维胸、肝纤维化、纤维肌痛、齿龈纤维化或辐射诱导的纤维化。

[0126] 重要的是，靶向SCF的疗法降低或消除与其它类似疗法(例如靶向c-Kit的那些疗法)相关的毒性效应。这些不需要的毒性效应与靶向细胞内(而不是细胞外)目标以及产生的细胞信号传导中的更广泛和一般的变化相关。尽管该疗法并不局限于它们的施用途径，但是本文提供的技术的实施方案通过鼻内施用经气道SCF递送抑制剂。这种施用能够将治疗剂直接递送到牵涉纤维化和组织重建的肺病中的目标组织，而不是依赖于通过口服施用的组合物进行全身递送。

[0127] 在某些实施方案中，含有有效浓度的SCF特异性抗体的生理上适宜的溶液可通过局部、眼内、胃肠外、口服、鼻内、静脉内、肌内、皮下、或通过任何其它有效的装置来施用。特别地，抗体可通过鼻内施用被递送到受试者的气道中。可选地，组织可以通过用针直接注射或通过插管或其它递送管来接收生理上适宜的组合物(例如无菌的溶液，诸如盐水或磷酸盐缓冲溶液、悬浮液或乳液)，其包含有效浓度的SCF特异性抗体。任何有效的成像装置诸如X射线、超声波扫描图或光纤显像系统可以用于定位目标组织和引导施用。在另一个替代方案中，包含有效浓度的SCF特异性抗体的生理上适宜的溶液可被全身施用到血液循环中以治疗不能直接到达或解剖学上分离的组织。这类操作的共同目标是将有效浓度的SCF特异性抗体与目标组织充分接触以实现SCF特异性抗体接触组织。

[0128] 至于向受试者施用SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)，预期以药学有效量施用SCF抑制剂。本领域普通技术人员认识到，药学有效量根据所用的治疗剂、受试者的年龄、状况和性别、以及受试者的疾病的程度而变化。通常，该剂量不应大到引起不良副作用，例如高粘滞性综合征、肺水肿、充血性心力衰竭等。该剂量也可以由各个医师或兽医调节来获得所需的治疗目的。

[0129] 如本文中使用，术语“药学有效量”所涵盖的实际量将取决于施用途径、待治疗的受试者的类型和所考虑的特定受试者的物理特性。确定该量的这些因素及其关系是医学、兽医和其它相关领域的熟练从业者熟知的。该量和施用方法可以经过调整来获得最佳效力，但将取决于以下因素，诸如体重、饮食、并行的药物治疗、和本领域技术人员将认识到的

其它因素。

[0130] 在一些实施方案中，SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)根据本文提供的技术以药学有效量施用。在一些实施方案中，SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)以治疗有效剂量施用。可以对给药量和频率进行选择以产生有效水平且基本上没有有害作用的SCF抑制剂。当施用时，SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)的剂量范围通常为0.001至10,000mg/kg/天或剂(例如0.01至1000mg/kg/天或剂;0.1至100mg/kg/天或剂)。

[0131] 药物组合物优选包含一种或多种本文发明化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。药学上可接受的载体是本领域已知的，诸如描述于例如Remingtons Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro编辑,1985)中的那些载体。

[0132] 在一些实施方案中，向受试者施用单一剂量的根据本文提供的技术的SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)。在其它实施方案中，在两个或更多个由小时、天、周等隔开的时间点施用多个剂量。在一些实施方案中，在长时间(例如长期)施用化合物，例如施用数月或数年的时间(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多的月或年;例如受试者的一生)。在这些实施方案中，化合物可以定期(例如每天、每周等)服用，且服用较长的持续时间。

[0133] 在一些实施方案中，SCF抑制剂(例如SCF特异性抗体)与另一种化合物或一种以上其它化合物(例如2种或3种或更多种其它化合物)共施用。

[0134] 5.试剂盒

[0135] 本文的一些实施方案提供用于治疗受试者的试剂盒。在一些实施方案中，试剂盒包括SCF抑制剂和合适的溶液和缓冲液。实施例包括所有对照和使用说明。

实施例

[0136] 材料和方法

[0137] SCF核苷酸序列和蛋白

[0138] 编码干细胞因子(SCF)的人基因也称为试剂盒配体并且具有官方标志KITLG和HGNC号数量HGNC:6343。SCF还被称为SF;MGF;SCF;FPH2;KL-1;Kitl;SHEP7;和kit-配体。已发现该基因的两个编码不同同工型的转录物变体。SCF(试剂盒配体)同工型b前体可以GenBank登录号NM_000899(mRNA转录物;SEQ ID NO:3)和NP_000890(蛋白序列;SEQ ID NO:4)可用。SCF(试剂盒配体)同工型a前体可以GenBank登录号NM_003994(mRNA转录物;SEQ ID NO:5)和NP_003985(蛋白序列;SEQ ID NO:6)可用。NCBI Reference Gene Sequence具有登录号NG_012098(SEQ ID No:7)。对于这两种同工型，第一25氨基酸包括信号肽并且成熟形式包括始于氨基酸26。成熟形式的前11个氨基酸是EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8)。

[0139] 博来霉素模型

[0140] 通过i.t.注射溶解于60μl磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的0.003U博来霉素(Blenoxane,无菌硫酸博来霉素;Bristol-Meyers Pharmaceuticals,Evansville,IN;0.15U/Kg小鼠体重)在无特异性病原体(SPF)雌性CBA/J小鼠(6-8周龄;The Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)中诱导间质性肺纤维化。对照通过相同的途径接受60μl的PBS。所有程序在无菌环境中进行并且由制度动物护理和使用委员会批准。

[0141] 全肺组织学

[0142] 麻醉剂施行安乐死后，来自博来霉素攻击的小鼠的全肺用用10％福尔马林完全膨胀，切开，并置于新鲜福尔马林中24小时。常规组织学技术用于将整个肺包埋在石蜡中，并且5μm全肺切片用苏木精和曙红染色。

[0143] 抗-SCF多克隆抗体的生产和施用

[0144] 抗-SCF抗体通过用重组(全蛋白)SCF对兔子进行免疫并且产生多克隆SCF特异性抗体而产生。用蛋白G柱从血清中分离多克隆抗体。将分离的IgG部分进行定量并且以悬浮于盐水中的指定浓度使用。以类似的方式分离来自免疫前血清的IgG，用作对照。简言之，在用博来霉素治疗后7天，通过鼻内施用向小鼠给予100、150或200μg对照或抗-SCF。每天重复这种处理直至施用博来霉素后12天。因此，治疗方案被认为是治疗性的。

[0145] 小鼠抗人单克隆抗体的产生

[0146] 在识别免疫原性人肽(例如，SEQ ID NO:1或8)后，用标准协议对小鼠进行免疫。确定指示免疫和融合杂交瘤的高滴度血清抗体。分析来自各个克隆的培养物上清液的SCF特异性抗体并且基于特异性对上清液进行选择。将生产针对肽的特异性单克隆抗体的五个杂交瘤进行繁殖并且随后在生物学相关的培养物中测试具有最高滴度的单克隆。在一些实施方案中，具有序列EGICRNRVTNN(SEQ ID NO:8)的肽用于产生抗体(例如单克隆抗体)。在一些实施方案中，SCF蛋白序列(例如，由SEQ ID NO:4和/或SEQ ID NO:6提供)的任何肽片段(例如，抗原片段)用于产生抗体。在一些实施方案中，SCF的突变体或变体形式(例如，包含关于由SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:6提供的序列的一个或多个氨基酸取代)用于提供用于产生抗体的肽。应当理解，这些实施方案包括所用的分子生物学领域中已知的蛋白和肽的添加、缺失、取代、翻译后修饰(例如糖基化、环化、N-和C-末端修饰等)和其它变化，以提供用于产生抗体的肽。

[0147] 测试小鼠抗人单克隆抗体

[0148] 为了证明单克隆抗体抑制SCF，对SCF敏感的肥大细胞系进行测试。第一次使用表达c-Kit且对SCF响应的HMC-1细胞系、肥大细胞瘤细胞系。简言之，将HMC-1细胞在特定生长培养基中培养并且以1×10^6个细胞/ml的浓度接种于24孔组织培养板中。将重组人SCF(1-100ng/ml)与单克隆抗-SCF抗体(12μg/ml)混合，然后于37℃孵育30分钟。孵育后，将抗体/SCF或单独SCF加入到HMC-1细胞。在1小时或24小时后，收获培养的HMC-1细胞，作为单克隆抗体抑制SCF的指示测量mRNA和蛋白质水平。

[0149] 通过定量PCR分析mRNA表送

[0150] 将待测试的细胞或组织分散于1ml Trizol试剂(Invitrogen)中。如所述(Invitrogen)分离RNA，将5μg的mRNA逆转录，以评价基因表达。细胞因子mRNA的检测使用先前可得的引物/探针组(PE Biosystems，Foster City，CA)进行确定，并且使用ABI Prism 7500Sequence Detection System(Applied Biosystems，Foster City，CA)进行分析。作为用于标准化mRNA表达的对照测定GAPDH mRNA。相对于未攻击的小鼠中的基因表达计算基因表达的改变。

[0151] 细胞因子生成的确定

[0152] 使用购自Bio-Rad Laboratories(Hercules，CA)的基于Bio-Plex珠的细胞因子测定对细胞因子的蛋白水平进行定量。使用标准方案，使用该方法可以快速且持续地评价细胞因子的水平。

[0153] 统计学分析

[0154] 使用Prism GraphPad软件分析数据。除非另有说明，否则所示数据代表两个或更多个实验。通过单向ANOVA、随后Newman-Keuls后检验确定所有实验的统计学显著性。显著性差异被视为$P<0.05$。

[0155] 来自患者群体的肺成纤维细胞的分离和繁殖

[0156] 密歇根大学医学院的机构审查委员会批准了该研究。所有患者进行了临床评价，包括胸部射线照相术、肺功能测量、和光纤支气管镜之前的薄片计算机断层摄影术。在这些患者中，间质性肺炎由。症状的编译、生理症状和射线照相术发现确定。在2000年5月至2002年5月之间，通过密歇根大学医学院的临床核心设施由疑似患有间质性肺炎的患者获得外科肺活检。在经受胸廓切除的患者中由切除的样本获得组织学正常肺。每个活检使用无菌技术在层流操作台中分别进行处理，然后经处理用于培养原代成纤维细胞系。两名病理学家未察觉任何其他临床发现，独立地评论每个活检并且组织学分类是基于先前出版的特发性间质性肺炎的标准。

[0157] 将间质性肺炎和正常活检切碎并且分散的组织碎片置于150-cm^2细胞培养烧瓶(CorningInc.,Corning,NY)中，其含有补充有15％胎牛血清(DMEM-15,BioWhittaker)、1mmol/L谷氨酰胺(BioWhittaker)、100U/ml青霉素(BioWhittaker)、100μg/ml链霉素(BioWhittaker)和0.25μg两性霉素B(Fungizone;BioWhittaker)的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(DMEM,BioWhittakerWalkersville,MD)。在37℃和5％CO_2恒温箱中将所有原代肺癌细胞系维持于DMEM-15中并且进行连续传代(总共五次)以得到纯的肺成纤维细胞群体。所有原代成纤维细胞系以第6代至第10代用于下述的实验中并且所有实验在可比较的条件下进行。

[0158] 1.抗SCF抗体降低纤维化和炎症

[0159] 在开发本技术实施方案的同时进行的实验证实了抗-SCF抗体降低纤维化和炎症。如所述在小鼠中诱导肺纤维化。在博来霉素损伤后第7天，使小鼠经受利用抗-SCF抗体的治疗，所述抗体通过鼻内施用用递送到气道中。继续治疗直到博来霉素暴露后第12天。第16天收获肺，用显微镜检查，并且拍摄一系列显微照片。肺组织学证实了抗-SCF抗体减轻整体炎症。此外，减轻Masson's三色染色，它表示胶原蛋白沉积。

[0160] 2.抗-SCF抗体降低SCF、羟脯氨酸、IL-25和IL-13的水平

[0161] 在开发本技术实施方案的同时对羟脯氨酸和特定细胞因子的水平进行监测。检查来自上述实验的肺组织切片中是否存在羟脯氨酸(一种胶原前体)。该数据显示抗-SCF抗体以剂量依赖性方式降低羟脯氨酸的生成和SCF的血浆水平(图1A和图D)。另外，作为mRNA水平的函数测量的IL-25和IL-13表达减少，IL-25受体的表达也如此(图1B、图C和图E)。

[0162] 特别地，该实验测试BLM模型中抗SCF抗体治疗的效应(图1)。在第0天用盐水(图1，“SAL”)或BLM(图1，“BLM”)治疗。在第8和12天，以指定的剂量用非免疫(图1，“IgG”)抗体或抗-SCF抗体(图1，“aSCF”)通过气管内治疗不同组。获得并检查各治疗组的H&E染色的肺组织切片。纤维化通过生物化学方法被定量为肺羟脯氨酸含量(图1A)。然后通过实时PCR分析肺的IL-13mRNA(图1C)。从SAL-或BLM-台疗的小鼠收集的血浆和肺组织随后通过ELISA分析可溶性SCF(图1D)或通过实时PCR分析IL-25mRNA(图1B)。数值表示平均值±标准误差($n=7$)。单个星号(*)表示与盐水对照组相比的统计学显著性($P<0.05$)，而双星号(**)表示相

对于BLM+IgG对照组的显著性。

[0163] 3.IL-4刺激人成纤维细胞中的c-kit表达

[0164] 在开发本技术实施方案的同时进行的实验显示IL-4刺激c-kit在人成纤维细胞中的表达。除了肺部炎症的小鼠模型之外，SCF受体还在被诊断为患有过敏性肺炎且因此具有促-纤维化环境的患者的成纤维细胞群体中表达。使来自患者(正常)和被诊断患有过敏性肺炎的患者的肺的正常区域的肺成纤维细胞生长。在用1或10ng/ml的IL-4刺激后测量c-kit的表达。使用实时PCR测定各个细胞系(133、131、173、177A、177B)。当用IL-4(一种纤维化有关的细胞因子)刺激时，与生长的来自患有非纤维化疾病的患者的肺成纤维细胞相比，来自过敏性肺炎患者的成纤维细胞显示c-kit的显著上调。数据表明SCF活化来自炎性病变的成纤维细胞，而不是来自正常组织的那些，并且促进纤维化相关基因(包括胶原蛋白)的表达(图2)。

[0165] 4.小鼠抗人单克隆抗体阻断SCF诱导的HMC肥大细胞活化

[0166] 在开发本技术实施方案的同时进行的实验显示SCF特异性单克隆抗体抑制用于MCP-1生产的HMC-1细胞的活化。肥大细胞的活化是SCF诱导的典型反应，该反应可用于监测SCF介导的细胞因子反应的抗体中和。先前的研究已经表明在肥大细胞中SCF强烈上调单核细胞趋化蛋白(MCP)-1。产生针对SEQ ID NO:1的单克隆抗体(图3)。使用用100ng/ml SCF刺激的人肥大细胞系HMC-1测试这种抗体的功效试验。用重组SCF预孵育单克隆抗体(6μg/ml)5分钟，然后将SCF或SCF加上抗-SCF放置在培养的HMC-1细胞(1×10^6个细胞/ml)上。随后将细胞孵育12小时，然后收集无细胞上清液并且用Bio-Plex分析MCP-1。该数据说明SCF特异性单克隆抗体抑制用于MCP-1生成的HMC-1细胞的活化(图4)。

[0167] 5.经受BLM-诱导的损伤的SCF-缺乏的小鼠具有减轻的纤维化

[0168] 在开发本文提供的技术的实施方案期间，检查$Kit1^{S1}/Kit1^{S1-d}$突变体小鼠中的SCF缺陷(图5)。这些小鼠具有一个等位基因(S1)中的SCF基因的完全缺失以及另一个等位基因($S1^d$)中的膜结合配体的缺失，这显著降低可溶性SCF的表达。当使这些小鼠及其野生型对照(WT)经受BLM-诱导的肺损伤时，通过羟脯氨酸分析在形态(Masson三色染色)和生物化学上，与野生型小鼠相比突变小鼠中的纤维化显著降低(图5)。

[0169] 在第0天野生型和SCF缺陷小鼠用盐水(“SAL”)或BLM(“BLM”)治疗，21天之后收获肺。纤维化通过生物化学方法被定量为肺羟脯氨酸含量。数值表示平均值±标准误差(n＝3)。单个星号(*)表示与WT盐水治疗的对照平均值相比的统计学显著性($P<0.05$)，而双星号(**)表示与WT BLM治疗组相比的显著性。

[0170] 也在S1/S1d小鼠注意到类似的对细胞因子表达和端粒酶诱导的抑制。这些数据合在一起表明了SCF/c-Kit信号诱导的肺纤维化的关键性作用。

[0171] 上述说明书中提及的所有出版物和专利均为了所有目的通过引用整体并入本文。在不脱离所述技术的范围和精神的前提下，对本技术的所述组合物、方法和用途的各种修改和变更对于本领域技术人员而言将是显而易见的。虽然本技术已结合具体示例性实施方案进行描述，但应当理解，受权利要求书保护的本发明不应过分地受这些具体实施方案的限制。实际上，对于药理学、生物化学、医学科学或相关领域技术人员明显的所述用于实施本发明的方式的各种修改意欲在下列权利要求的范围之内。

序列表

<110> The Regents of the University of Michigan
Lukacs, Nicholas W.
Dolgachev, Vladislav A.
Kunkel, Steven L.
Hogaboam, Cory M.
Phan, Sem H.

<120> 干细胞因子抑制剂

<130> UM-31623/WO-1/ORD

<140> PCT/US 2012/020782
<141> 2012-01-10

<150> US 61/431,246
<151> 2011-01-10

<160> 8

[0001] <170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ser Ser Ser Asn Arg Lys Ala Lys Asn Pro Pro Gly Asp Ser Cys
1 5 10 15

<210> 2
<211> 45
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
tcgtcgtcga accgcaaagc gaaaaacccg ccgggcgatt cgtgc 45

<210> 3

<211> 5460
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3

[0002]

gggcttcgct cgccgcctcg cgccgagact agaagcgctg cgggaagcag ggacagtgga 60

gagggcgctg cgctcgggct acccaatgcg tggactatct gccgccgctg ttcgtgcaat 120

atgctggagc tccagaacag ctaaacggag tcgccacacc actgtttgtg ctggatcgca 180

gcgctgcctt tccttatgaa gaagacacaa acttggattc tcacttgcat ttatcttcag 240

ctgctcctat ttaatcctct cgtcaaaact gaagggatct gcaggaatcg tgtgactaat 300

aatgtaaaag acgtcactaa attggtggca aatcttccaa aagactacat gataaccctc 360

aaatatgtcc ccgggatgga tgttttgcca agtcattgtt ggataagcga gatggtagta 420

caattgtcag acagcttgac tgatcttctg gacaagtttt caaatatttc tgaaggcttg 480

agtaattatt ccatcataga caaacttgtg aatatagtgg atgaccttgt ggagtgcgtg 540

aaagaaaact catctaagga tctaaaaaaa tcattcaaga gcccagaacc caggctcttt 600

actcctgaag aattctttag aatttttaat agatccattg atgccttcaa ggactttgta 660

gtggcatctg aaactagtga ttgtgtggtt tcttcaacat taagtcctga gaaagattcc 720

agagtcagtg tcacaaaacc atttatgtta ccccctgttg cagccagctc ccttaggaat 780

gacagcagta gcagtaatag gaaggccaaa aatccccctg gagactccag cctacactgg 840

gcagccatgg cattgccagc attgttttct cttataattg gctttgcttt tggagcctta 900

tactggaaga agagacagcc aagtcttaca agggcagttg aaaatataca aattaatgaa 960

gaggataatg agataagtat gttgcaagag aaagagagag agtttcaaga agtgtaattg 1020

tggcttgtat caacactgtt actttcgtac attggctggt aacagttcat gtttgcttca 1080

taaatgaagc agctttaaac aaattcatat tctgtctgga gtgacagacc acatctttat 1140

ctgttcttgc tacccatgac tttatatgga tgattcagaa attggaacag aatgttttac 1200

tgtgaaactg gcactgaatt aatcatctat aaagaagaac ttgcatggag caggactcta 1260

ttttaaggac tgcgggactt gggtctcatt tagaacttgc agctgatgtt ggaagagaaa 1320

gcacgtgtct cagactgcat gtaccatttg catggctcca gaaatgtcta aatgctgaaa 1380

aaacacctag ctttattctt cagatacaaa ctgcagcctg tagttatcct ggtctctgca 1440

agtagatttc agcttggata gtgagggtaa caatttttct caaagggatc tggaaaaaat 1500

gtttaaaact cagtagtgtc agccactgta cagtgtagaa agcagtggga actgtgattg 1560

gatttggcaa catgtcagct ttatagttgc cgattagtga tatgggtctg atttcgatct 1620

cttcctgatg taaaccatgc tcacccatat cccactatac aaatgcaaat ggttgcctgg 1680

ttccatttat gcaagggagc cagtactgaa ttatgccttg gcagagggga gactccaaaa 1740

gagtcatcgc aggaagaagt taagaacact gaacatcaga acagtctgcc aagaaggaca 1800

ttggcatcct gggaaagtcc gccttttccc ttgaccacta tagggtgtat aaatcgtgtt 1860

[0003]

tgcaaaatgt gttatgatgt gtttatattc taaaactatt acagagctat gtaaagggac 1920

ttaggagaaa atgctgaatg taagatggtc ccatttcaat ttccaccatg ggagagccta 1980

aaaataaatt atgacattta gtatctaagg ttagaaaacc acgcccacat gctaatatgg 2040

gtgttgaaaa ctaggttact tataatgcaa ggaatcagga aactttagtt atttatagta 2100

taatcaccat tatctgttta aaggatccat ttagttaaaa tcgggcactc tatattcatt 2160

aaggtttatg aattaaaaag aaagctttat gtagttatgc atgtcagttt gctatttaaa 2220

atgtgtgaca gtgtttgtca tattaagagt gaatttggca ggaattccca agatggacat 2280

tgtgctttta aactagaact tgtaagacat tatgtgaata tcccttgcca atttttttta 2340

taataagaaa acatctgact aaagtcaaag aatgatttct tatggtttat tttgatgaaa 2400

gttcttttaa catgtcttga atgtacacat aaaggaatcc aaagctttcc attctaactt 2460

aatctttgtg ataacattat tgccatgttc tacaaccgta agatgacagt tttcaatgta 2520

gtgacacaaa agggcatgaa aaactaactg ctagctttcc tttcatttca aaagtccaag 2580

aatttctagt atatttggat tttagcttct gttcaaagca aatccagatg caactccagt 2640

aagtggcctt tgctcttttt tgtaccaaag agcccagatg attcctacag tccctttctt 2700

ctctaacatg ctgtggttcc ttaaatatga gtaatttctc taagatataa cccaggtgct 2760

ttgagaagct gcattaaggt gttcaggccc tcagatatca catggtacac ttgattagta 2820

ataaaaccag agatcaattt aaattgctga taggtcctgt ctcagtgtgt ggcattgact 2880

gttttcagga aaatagatac agattaatat gagttatgcg tgtaggttgt gtatagattg 2940

agaagataga tacttctcaa tctagtagtt tgatttattt aaccaatggt ttcagtttgc 3000

ttgagcatat gaaaatcctg cttaatgtgc ttaagagtat aataaatgtg tacttttgtc 3060

ctcaaaccta gtagctgggt tttaacactc atggacatgg tcttaatcaa tggagttaaa 3120

taaacaaatt cagcaagtta ttaaatctga catggtagga gaggggagat gtgtcctgct 3180

[0004]

tattaaatgt gttggtccat tgaaagttac atggattgcc aatttttaaa acactaaagt 3240

tgaataaaat gcatgaacaa tagaaaaatg ctgaacatta ttttggatgc tagctgcttg 3300

gacattaact gtgttatttc tgctttgaga tgaaaatata tatttatctt tgcttatttt 3360

atcccagatg tgttctgaat atccttcttc ataaatcatg gaaaactcac tgctgagata 3420

gtaaaccatg aaatcgcctt ttcagttggt gccatgtatc tgacagttcc atcttggaag 3480

gtttcaaaat taccttttaa aatgatctca gaagtctgta gattctcaat gatactgaaa 3540

gctttgcacc tctttggtag aaaccaggtc tatttagaaa atggctttat gataaatgtt 3600

gcctcctgag tgataatgaa gtgttcctgg atattgtatt gtaatttaat gtgcttacca 3660

cactgccaca ttttaatgag tcagagaaaa attaattttt cttcaataca ataatagaac 3720

aagtagccta ttctcttaaa aagtatgtga aaagaaaatt atgaaaaaat atgcatacct 3780

aatgaagtat tggttttagt aagaattaaa tacatttcat tgagctttaa agtactttgg 3840

agaaactttg gggcacgttt tcctactcta attcaactaa agttataaat aaagagaaaa 3900

actcattcag aaatcatgga ttttaaaaat attttactgc agccaagttt tcatttcaaa 3960

atgtaatttc agtttggagc ttttaggcat tatgtatatt taaaaaatat attcttcaaa 4020

aatgcatttt ggcatggtgg gatggatgtt gcaaaagata tccggagcct ccagtctgtc 4080

attaactgat atggtaaatc acctctcttc tttgggtctc aatttttat ttatctatat 4140

ggtaaactca gagatcactc cttaggggtg agtcctattg caatatgacc gacaaagaag 4200

acaaaatagc attgaaacta acccatacaa aatatccaac tctggattct gtgaataagt 4260

atcttgacca taaaaagtca ttgctgttct tgtttctaat gtaaatagtg tccattagta 4320

aaagtgaaat tcagtcttaa gtagggtgaa ttggatcacc atttacacaa gagatggctt 4380

tttcctttgc ttgaataaac attttggatc acctccaaag aatgaaaacc agtagtacgt 4440

tttagtcata ttagtcagga tgagaaacta taagatgtgt gtaacatttg gaaatgcacc 4500

[0005]

aaagtgagcg tttaaatctt ctcattttat tgaaaactaa gagcagaaaa tgtaaaatgc 4560

tcatgaaggt tttgaatgcc aaaagatatt ttagaatcaa tttataaagg ggtaattcat 4620

taattacact ttaaaattgg aaagtgggat aagaaatcta aagtaaacca gcttatcttt 4680

gaaacaatat tattttgaaa ttggctttaa aataaaacca ttcagattga aattctaatt 4740

agctcatttg tggagtttga tcacacaatt cataatgttg ctgctttcca ttaactagtc 4800

ttgaaatgcc tttgtttgta aaaataaaat aatggtactt tcattttata acaaggtgtt 4860

tttttcaaga aataatccat gctaaaatgg atatttgtga tcctgaaatg tttactaagc 4920

attgtaaatt tatttataac tgccatctcc aactacatcc ttatgatgtt tttaacaata 4980

aaattaaaac aactgttaaa ctaaaaacca caccgttttc cagtacttga tctctgagct 5040

acaatactca ctaaatataa ttttccaatc aaaatattct attctatatt ctaagggtta 5100

atatgtgatt atagtgtcca cttgccacca ttttttaaa tcaatggact tgaaaagtat 5160

taatttagat ggatgcgcag atataccctc agttcagtca tagattggag tttgcatata 5220

ataatgtaaa tgtatgtcga cactattcta aatagttcta ttatgactga aatttaatta 5280

aataaaaaag gttgtaaaat gtgatgtgta tgtgtatata ctgtatgtgt acttttttaaa 5340

ataggtgtat gtcccaaccc ttttttatac aggtttgaat ttaaaattac atgatatata 5400

catatacttt attgttctaa ataaagaatt ttatgcactc tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5460

<210> 4
<211> 273
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Lys Lys Thr Gln Thr Trp Ile Leu Thr Cys Ile Tyr Leu Gln Leu
1 5 10 15

[0006]

Leu Leu Phe Asn Pro Leu Val Lys Thr Glu Gly Ile Cys Arg Asn Arg
20 25 30

Val Thr Asn Asn Val Lys Asp Val Thr Lys Leu Val Ala Asn Leu Pro
35 40 45

Lys Asp Tyr Met Ile Thr Leu Lys Tyr Val Pro Gly Met Asp Val Leu
50 55 60

Pro Ser His Cys Trp Ile Ser Glu Met Val Val Gln Leu Ser Asp Ser
65 70 75 80

Leu Thr Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser Asn Ile Ser Glu Gly Leu Ser
85 90 95

Asn Tyr Ser Ile Ile Asp Lys Leu Val Asn Ile Val Asp Asp Leu Val

100 105 110

Glu Cys Val Lys Glu Asn Ser Ser Lys Asp Leu Lys Lys Ser Phe Lys
115 120 125

Ser Pro Glu Pro Arg Leu Phe Thr Pro Glu Glu Phe Phe Arg Ile Phe
130 135 140

Asn Arg Ser Ile Asp Ala Phe Lys Asp Phe Val Val Ala Ser Glu Thr
145 150 155 160

Ser Asp Cys Val Val Ser Ser Thr Leu Ser Pro Glu Lys Asp Ser Arg
165 170 175

Val Ser Val Thr Lys Pro Phe Met Leu Pro Pro Val Ala Ala Ser Ser
180 185 190

[0007]

Leu Arg Asn Asp Ser Ser Ser Ser Asn Arg Lys Ala Lys Asn Pro Pro
195 200 205

Gly Asp Ser Ser Leu His Trp Ala Ala Met Ala Leu Pro Ala Leu Phe
210 215 220

Ser Leu Ile Ile Gly Phe Ala Phe Gly Ala Leu Tyr Trp Lys Lys Arg
225 230 235 240

Gln Pro Ser Leu Thr Arg Ala Val Glu Asn Ile Gln Ile Asn Glu Glu
245 250 255

Asp Asn Glu Ile Ser Met Leu Gln Glu Lys Glu Arg Glu Phe Gln Glu
260 265 270

Val

<210> 5
<211> 5376
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
gggcttcgct cgccgcctcg cgccgagact agaagcgctg cgggaagcag ggacagtgga 60

gagggcgctg cgctcgggct acccaatgcg tggactatct gccgccgctg ttcgtgcaat 120

atgctggagc tccagaacag ctaaacggag tcgccacacc actgtttgtg ctggatcgca 180

gcgctgcctt tccttatgaa gaagacacaa acttggattc tcacttgcat ttatcttcag 240

ctgctcctat ttaatcctct cgtcaaaact gaagggatct gcaggaatcg tgtgactaat 300

aatgtaaaag acgtcactaa attggtggca aatcttccaa aagactacat gataaccctc 360

aaatatgtcc ccgggatgga tgttttgcca agtcattgtt ggataagcga gatggtagta 420

[0008] caattgtcag acagcttgac tgatcttctg gacaagtttt caaatatttc tgaaggcttg 480

agtaattatt ccatcataga caaacttgtg aatatagtgg atgaccttgt ggagtgcgtg 540

aaagaaaact catctaagga tctaaaaaaa tcattcaaga gcccagaacc caggctcttt 600

actcctgaag aattctttag aatttttaat agatccattg atgccttcaa ggactttgta 660

gtggcatctg aaactagtga ttgtgtggtt tcttcaacat taagtcctga gaaagggaag 720

gccaaaaatc cccctggaga ctccagccta cactgggcag ccatggcatt gccagcattg 780

ttttctctta taattggctt tgcttttgga gccttatact ggaagaagag acagccaagt 840

cttacaaggg cagttgaaaa tatacaaatt aatgaagagg ataatgagat aagtatgttg 900

caagagaaag agagagagtt tcaagaagtg taattgtggc ttgtatcaac actgttactt 960

tcgtacattg gctggtaaca gttcatgttt gcttcataaa tgaagcagct ttaaacaaat 1020

tcatattctg tctggagtga cagaccacat ctttatctgt tcttgctacc catgacttta 1080

tatggatgat tcagaaattg gaacagaatg ttttactgtg aaactggcac tgaattaatc 1140

atctataaag aagaacttgc atggagcagg actctatttt aaggactgcg ggacttgggt 1200

ctcatttaga actlgcagct galgttggaa gagaaagcac gtgtctcaga ctgcatgtac 1260

catttgcatg gctccagaaa tgtctaaatg ctgaaaaaac acctagcttt attcttcaga 1320

tacaaactgc agcctgtagt tatcctggtc tctgcaagta gatttcagct tggatagtga 1380

gggtaacaat ttttctcaaa gggatctgga aaaaatgttt aaaactcagt agtgtcagcc 1440

actgtacagt gtagaaagca gtgggaactg tgattggatt tggcaacatg tcagctttat 1500

agttgccgat tagtgatatg ggtctgattt cgatctcttc ctgatgtaaa ccatgctcac 1560

ccatatccca ctatacaaat gcaaatggtt gcctggttcc atttatgcaa gggagccagt 1620

actgaattat gccttggcag aggggagact ccaaaagagt catcgcagga agaagttaag 1680

aacactgaac atcagaacag tctgccaaga aggacattgg catcctggga aagtccgcct 1740

[0009]

tttcccttga ccactatagg gtgtataaat cgtgtttgca aaatgtgtta tgatgtgttt 1800

atattctaaa actattacag agctatgtaa agggacttag gagaaaatgc tgaatgtaag 1860

atggtcccat ttcaatttcc accatgggag agcctaaaaa taaattatga catttagtat 1920

ctaaggttag aaaaccacgc ccacatgcta atatgggtgt tgaaaactag gttacttata 1980

atgcaaggaa tcaggaaact ttagttattt atagtataat caccattatc tgtttaaagg 2040

atccatttag ttaaaatcgg gcactctata ttcattaagg tttatgaatt aaaaagaaag 2100

ctttatgtag ttatgcatgt cagtttgcta tttaaaatgt gtgacagtgt ttgtcatatt 2160

aagagtgaat ttggcaggaa ttcccaagat ggacattgtg cttttaaact agaacttgta 2220

agacattatg tgaatatccc ttgccaattt tttttataat aagaaaacat ctgactaaag 2280

tcaaagaatg atttcttatg gtttattttg atgaaagttc ttttaacatg tcttgaatgt 2340

acacataaag gaatccaaag ctttccattc taacttaatc tttgtgataa cattattgcc 2400

atgttctaca accgtaagat gacagttttc aatgtagtga cacaaaaggg catgaaaaac 2460

taactgctag ctttcctttc atttcaaaag tccaagaatt tctagtatat ttggatttta 2520

gcttctgttc aaagcaaatc cagatgcaac tccagtaagt ggcctttgct ctttttgta 2580

ccaaagagcc cagatgattc ctacagtccc tttcttctct aacatgctgt ggttccttaa 2640

atatgagtaa tttctctaag atataaccca ggtgctttga gaagctgcat taaggtgttc 2700

aggccctcag atatcacatg gtacacttga ttagtaataa aaccagagat caatttaaat 2760

tgctgatagg tcctgtctca gtgtgtggca ttgactgttt tcaggaaaat agatacagat 2820

taatatgagt tatgcgtgta ggttgtgtat agattgagaa gatagatact tctcaatcta 2880

gtagtttgat ttatttaacc aatggtttca gtttgcttga gcatatgaaa atcctgctta 2940

atgtgcttaa gagtataata aatgtgtact tttgtcctca aacctagtag ctgggtttta 3000

acactcatgg acatggtctt aatcaatgga gttaaataaa caaattcagc aagttattaa 3060

[0010]

atctgacatg gtaggagagg ggagatgtgt cctgcttatt aaatgtgttg gtccattgaa 3120

agttacatgg attgccaatt tttaaaacac taaagttgaa taaaatgcat gaacaataga 3180

aaaatgctga acattatttt ggatgctagc tgcttggaca ttaactgtgt tatttctgct 3240

ttgagatgaa aatatatatt tatctttgct tattttatcc cagatgtgtt ctgaatatcc 3300

ttcttcataa atcatggaaa actcactgct gagatagtaa accatgaaat cgccttttca 3360

gttggtgcca tgtatctgac agttccatct tggaaggttt caaaattacc ttttaaaatg 3420

atctcagaag tctgtagatt ctcaatgata ctgaaagctt tgcacctctt tggtagaaac 3480

caggtctatt tagaaaatgg ctttatgata aatgttgcct cctgagtgat aatgaagtgt 3540

tcctggatat tgtattgtaa tttaatgtgc ttaccacact gccacatttt aatgagtcag 3600

agaaaaatta atttttcttc aatacaataa tagaacaagt agcctattct cttaaaaagt 3660

atgtgaaaag aaaattatga aaaaatatgc atacctaatg aagtattggt tttagtaaga 3720

attaaataca tttcattgag ctttaaagta ctttggagaa actttggggc acgttttcct 3780

actctaattc aactaaagtt ataaataaag agaaaaactc attcagaaat catggatttt 3840

aaaaatattt tactgcagcc aagttttcat ttcaaaatgt aatttcagtt tggagctttt 3900

aggcattatg tatatttaaa aaatatattc ttcaaaaatg cattttggca tggtgggatg 3960

gatgttgcaa aagatatccg gagcctccag tctgtcatta actgatatgg taaatcacct 4020

ctcttctttg ggtctcaatt ttttatttat ctatatggta aactcagaga tcactcctta 4080

ggggtgagtc ctattgcaat atgaccgaca aagaagacaa aatagcattg aaactaaccc 4140

atacaaaata tccaactctg gattctgtga ataagtatct tgaccataaa aagtcattgc 4200

tgttcttgtt tctaatgtaa atagtgtcca ttagtaaaag tgaaattcag tcttaagtag 4260

ggtgaattgg atcaccattt acacaagaga tggctttttc ctttgcttga ataaacattt 4320

tggatcacct ccaaagaatg aaaaccagta gtacgtttta gtcatattag tcaggatgag 4380

[0011]

aaactataag atgtgtgtaa catttggaaa tgcaccaaag tgagcgttta aatcttctca 4440

ttttattgaa aactaagagc agaaaatgta aaatgctcat gaaggttttg aatgccaaaa 4500

gatattttag aatcaattta taaaggggta attcattaat tacactttaa aattggaaag 4560

tgggataaga aatctaaagt aaaccagctt atctttgaaa caatattatt ttgaaattgg 4620

ctttaaaata aaaccattca gattgaaatt ctaattagct catttgtgga gtttgatcac 4680

acaattcata atgttgctgc tttccattaa ctagtcttga aatgcctttg tttgtaaaaa 4740

taaaataatg gtactttcat tttataacaa ggtgtttttt tcaagaaata atccatgcta 4800

aaatggatat ttgtgatcct gaaatgttta ctaagcattg taaatttatt tataactgcc 4860

atctccaact acatccttat gatgttttta acaataaaat taaaacaact gttaaactaa 4920

aaaccacacc gttttccagt acttgatctc tgagctacaa tactcactaa atataatttt 4980

ccaatcaaaa tattctattc tatattctaa gggttaatat gtgattatag tgtccacttg 5040

ccaccatttt tttaaatcaa tggacttgaa aagtattaat ttagatggat gcgcagatat 5100

accctcagtt cagtcataga ttggagtttg catataataa tgtaaatgta tgtcgacact 5160

attctaaata gttctattat gactgaaatt taattaaata aaaaaggttg taaaatgtga 5220

tgtgtatgtg tatatactgt atgtgtactt tttaaaatag gtgtatgtcc caaccctttt 5280

ttatacaggt ttgaatttaa aattacatga tatatacata tactttattg ttctaaataa 5340

agaattttat gcactctcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 5376

<210> 6
<211> 245
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

[0012] Met Lys Lys Thr Gln Thr Trp Ile Leu Thr Cys Ile Tyr Leu Gln Leu
1 5 10 15

Leu Leu Phe Asn Pro Leu Val Lys Thr Glu Gly Ile Cys Arg Asn Arg
20 25 30

Val Thr Asn Asn Val Lys Asp Val Thr Lys Leu Val Ala Asn Leu Pro
35 40 45

Lys Asp Tyr Met Ile Thr Leu Lys Tyr Val Pro Gly Met Asp Val Leu
50 55 60

Pro Ser His Cys Trp Ile Ser Glu Met Val Val Gln Leu Ser Asp Ser
65 70 75 80

Leu Thr Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser Asn Ile Ser Glu Gly Leu Ser
85 90 95

Asn Tyr Ser Ile Ile Asp Lys Leu Val Asn Ile Val Asp Asp Leu Val
100 105 110

Glu Cys Val Lys Glu Asn Ser Ser Lys Asp Leu Lys Lys Ser Phe Lys
115 120 125

Ser Pro Glu Pro Arg Leu Phe Thr Pro Glu Glu Phe Phe Arg Ile Phe
130 135 140

Asn Arg Ser Ile Asp Ala Phe Lys Asp Phe Val Val Ala Ser Glu Thr
145 150 155 160

Ser Asp Cys Val Val Ser Ser Thr Leu Ser Pro Glu Lys Gly Lys Ala
165 170 175

Lys Asn Pro Pro Gly Asp Ser Ser Leu His Trp Ala Ala Met Ala Leu
[0013] 180 185 190

Pro Ala Leu Phe Ser Leu Ile Ile Gly Phe Ala Phe Gly Ala Leu Tyr
195 200 205

Trp Lys Lys Arg Gln Pro Ser Leu Thr Arg Ala Val Glu Asn Ile Gln
210 215 220

Ile Asn Glu Glu Asp Asn Glu Ile Ser Met Leu Gln Glu Lys Glu Arg
225 230 235 240

Glu Phe Gln Glu Val
245

<210> 7
<211> 94673
<212> DNA

<213> 智人

<400> 7

[0014]

agaatactct gtgaacttat tatgtatttc atcattttca aggctggtaa aatcacacgc 60

cttcacatag gcaaagagaa cttcacattc ttgtagtttg gaaactccat aggaaggaga 120

tactgttccc cattagctca agcacaaaag tcccacagtg gattctgatt ggcccatctc 180

atgtgatgta cccattcctc caccaatcag gactggacag atcagggtac taagcctatc 240

tccgatagtg gaaggaggtg ggaaaacaga accatgtgaa tgacagtctc tcttgaaaga 300

taaggaatag tctgaattct ctaagtgaaa gtgagtgcta ataatggaag aagagtgaca 360

ggaaagtgtg ctaagcaaat aaaaaaaaaa aaaatctaag ccgggcatgg tggctcacgc 420

atgtaattcc agcactttgg gaggccaagg cgggcagatc acctgaggtc agcagttcga 480

gaccagcctg agcaacatgg agaaaccccg tctctactga aaatacaaaa cttagtcagg 540

catggtggtg catgtctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 600

aacctgggag gcagaggttg cgtgagccaa gatcatgcca ttgcactcca gattgggcaa 660

caagagtgaa gctctgtccc ccccccgacaa aaaaaaattc ctaaccacag tccatatgtc 720

taggttagat catggtttic ccatttatca attgagggat cttgagcaaa tcaccatact 780

tctttgatcc tcagtttcct tatttatcaa gtagaaaagt taaaaattac ctctcttaca 840

tgattgtcat aagaagttat tgacagaata taaactaagg gcttagacca attcctggct 900

tatatgggca acagcaacct aattgaccaa tatttaaggg attcgctctg ttctttcccc 960

tgtgacagat attgacaata aaataatgag caagggcagt cataattact ttaaccaaat 1020

agtcaaacaa acaaatacaa aactgcagtt gttttataaa aaataggtaa ttcatgctcg 1080

actttatagt aagaggagaa ttgaacaaag caaagagatc agggaaaacc tccctgagga 1140

agaaaatata gggaatactg agttgagatc tacatgataa atgcatactt actgggcaca 1200

atgatagggt gaaacaaagt ggtccaaaca gaggcagaaa ggagggtatt tgcaaatggc 1260

ctgaggtgag aattatgagg acagaagggc cttggccctg gaaaaaaggg agcacataat 1320

gaattgacct tggagaagga gggagaggcg agatcctgga ggccttgaag gctttgctaa 1380

ggtgctaatt tctttattcc aagagcaatg gcaagccacc aaagagcttt cagcagagga 1440

aatttcatga tcaaagaggc attcttctcc ttttcccccc cctctagtca ctcaaagaca 1500

gatatagaca gtctgtctcc ggtctggctt ggtcaggcaa taagtttcag tttgtgagag 1560

acatttttta aaagaaaaat attgaaaaca atatgtgtgt ctaaaagaag atatccacaa 1620

aatagtgaat gaacaagaga tatttcacat gcacaaagca agataagact tatttggtaa 1680

attacacctg cctcttaaca acaaaaacga taaagctcag gaaaaaagct tttcaaaatt 1740

ggattaatca ataatagcat gagtgacgaa tagtattgaa agtattcaag taaaaattag 1800

ataatcatga aataactttc tacccagtgt gttaaatgtt gaattccctg agttgtataa 1860

tggtagcctg ctatttccat aagaaaacat cccccatccc tcctgtccac ctgggacata 1920

[0015]

gccctgcctc ttgttcagtt taaaggaact ccttggtttt tcttctgcga atcaactgaa 1980

tgctggcctg catcccctat caaaagccag tcttaaggag agatctcagt cattctgacc 2040

catttgtgac ttccatataa gcctacccaa aatctttcat ttgcatatta gctctttcta 2100

atcccttgga tatttgcttc gacattctct tgattcaagt aacattatta cacaacaaaa 2160

ctgtaatgca gcagtatgag ggaaacaaaa gatacagtta cgtatgagaa agtcagtgat 2220

attaagaaag ctagaaccag ggaatggtgg aggtgggagg aggagacaga actgagaggg 2280

aaaaaaaatg gaaagaggga gaaagagaga ggagaatgag aatgcattgt aggagatgaa 2340

cgtagcatgt attattgagt tgaatgaaaa gaaattgaac tgaatttctg ttaggaacac 2400

tgccttgttt ctttaaacct ggtacaacaa attaggccat tcctttctat tggtctcata 2460

aaatccgtat ggttagattt atgattccca ggcttcagta actctcatac cattttgatt 2520

attttgtcg tatctgtcct cctttagtac tacttgttat ttacttaatg ttatacatga 2580

aagtgagttt atattgacac taaatatttc ttttcttggg gggaaaatgg tggtaaaggg 2640

gtacaaagtt ttagttagac aggatgaata agttctggag atttattgta cagcatgata 2700

actacagtta atgtactgta tacagttaac ccttgaacaa cacaggtttg aactgtatgg 2760

gtctacttat atgcaatttt tttttcaaac tcagatggaa aatacagtgt tctagagatg 2820

taaaacccat gtataagcag ggctgacttt tgtgtctgca cgttctgcag ggttgactgt 2880

gggacttgaa tatatgtaga ttttggtata cctgaaaggt ctaggaatca atcccctgaa 2940

tatactgagg tactccaaaa ctacaaagag tagatgttaa atactctcag ctcccaaaaa 3000

tgatgagtat gtgaggtgat ggatatacta tttagcctga tttaataatt tcacaatgta 3060

tacataagca gaacatcaca ttgtacgtgg taaatagata ctatttttgt caaatataac 3120

ttaataaagc tggagaaaaa aaataaaatt ctccacttca aaaaagcctt aaaggggccg 3180

ggtgcagtgg ctcacgcctg taatcccagc actttggaag gctgaggcag gcggatcacc 3240

[0016]

tgaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aaaatggtga aaccccgtct ctactaaaac 3300

aacaacaaca acaacaaaaa tacctgggcg tggtggtggg cacctgtaat cccagctact 3360

tgtgagactg aggcgggata atcgcttaaa cctgggaggc ggaggctgca ttgagccgag 3420

attgcgtcat tgcacttcag cctgggagac agagcgagat tccatctaaa aaataaaaaa 3480

taaaaataaa tcttgaagaa aaaaaaaaca atcatttgct atgcctccag tatccaaatt 3540

aagctcattt tgatatttga tgttcgatat atttgtacta agagtaccta atgtataaaa 3600

atctttctaa gcaactatca acttggaatc atgattgatg tgctgtctat acatattttt 3660

tctaacatga gaaagtgaga acgcagtccc ccactaaatt atgcagtcga gtttcccaca 3720

tttggggaaa tcacagaagt cagcacatct ggagtgaaat aaacaagctt cgccctgatt 3780

acaggtttgg catattcatg tttaacaaac gcaccggaac taattaaagc aaatttggac 3840

tcctactcta ttattaaaat aactaattcc taaactcata cattattctt tcttttaaag 3900

atcactgatg ttaatgttca gctaatattt tcttttaaaa aattaatgaa atgctttgga 3960

atgttctcca gttatacaaa caaaaacaga cacattctgg agaatcaata aaatatttga 4020

agtatttttt aagactgtac agctggagct ccaggtttaa attagagctc tgccatttac 4080

tagatatggt tggtcaagaa aattaacctt gtatttcatc gtccataaaa tgggaataaa 4140

ataataagat ctacactaat agatttgatg aaagaattta atgagataat ctatgcgaag 4200

ttcttagtct ggcacctggc acatgaataa gtgcatcaca taatgatgtt agctattatt 4260

attgtggttg cattatcttt ccgttcaaaa aagtacaact ttcaaagcct tgctgtgttg 4320

gcgacctgta gtttaataat ctatcgcttc tctttcaatc ttaatttcta aagacacagt 4380

aacaaaccat tccaaatgaa gcgtctcccc ttgcaatact taaccttgag tcaacaattc 4440

ttgtaattat taaatattca ttcactaaag taattgtttt ttttaaaaaa tagaggtgat 4500

aggacaatgg cctaactaca gatcgcaatt aaactttatt tctctaaggc aggcagggtg 4560

[0017]

aattctttgc tccgaacctc ccggactcct ctcccctctc gactttgtat aacagaggga 4620

gctccgagcc ctctctggcg cgcgaggtat ttcgtctgtc cccgggggtg ccaggtgagc 4680

cccagcggat ccgggagggt aagctgggac tcctcgcgag cagtagctgc agggtaccaa 4740

gcttcgccct ctgcgtcccc gcgccttcgc ggtctcccgc cagtgcaggt ccggggcccc 4800

caggcgagcg gacaaggttg gcctaatctg ccaaacttct ggggcattta ccgtgctctg 4860

gccgccctcc cgattcttcc ctccgcgccc ttgcctgctt ctcgcctacc ccgggctccg 4920

gaagggaagg aggcgtgtcc ggagcaggcg ggcgggaact gtataaaagc gccggcggct 4980

cagcagccgg gcttcgctcg ccgcctcgcg ccgagactag aagcgctgcg ggaagcaggg 5040

acagtggaga gggcgctgcg ctcgggctac ccaatgcgtg gactatctgc cgccgctgtt 5100

cgtgcaatat gctggagctc cagaacagct aaacggagtc gccacaccac tgtttgtgct 5160

ggatcgcagc gctgcctttc cttatgaaga agacacaagt gagtagggcg cgcccgggag 5220

ctcccaggct ctccaggaaa aatcgcgccc ggtgccccgg ggaagccggc gctccctggg 5280

acttgcagct ggggcgtgca gggctgtgcc tgccgggtga gacaagagga tgcgggggag 5340

gccggcgtgg tgtgtgatcc cgagccgagc cgggtgagcc agggagaaaa ggagtgggag 5400

tgctgagagg gagccagtgt caagtttgga gcctcagcag ttaagttttg agctgtcagt 5460

cggaaaccgt aattcccgtc tggtggaaag attggctttt gggccatgga atgttaagtt 5520

atcacgggaa ggcatgtctt tgcataggag acggttttcc cgtggattcc aggagattat 5580

gaaacagcac cccacgcgcc accctcacta gctctctcac tcagatttat ttgtgtagcc 5640

ccgaggtggg cgccgggcac caggagcggc gcgaacgcgg gtgcagccgc gggagcgaag 5700

ccaacgcgga actcctaagc ggcagctctc ggcggggcgg gaacctgccc gcctgcccgg 5760

gaaacttggc tctcggcggt gtctgcctag tttgcagctc tgtgtgggct ctaaagagct 5820

ctagtacctc cacaatgcac gcacctttt ccatttcaaa agggataaag gctttttata 5880

[0018]

aaataggcac ctctgaatga tagtgattga gataattccc agtgctgcta aattctgcat 5940

tatacataaa gcactgtggg taaagcgctg cctgggggga caattagatt ttttttccc 6000

ttgaagaaaa tacctggttc ttcgtttaga aagggccgcc acggtgcccc tatccacagt 6060

tctcttcacc attgttgatt gttacctcct ctcactttcc cccttagaaa ttgttatgtg 6120

ttatctgccg cggttggcta agggttgccc tttcaccccc cagaggttct gttggagatt 6180

gcagttcctg aaatgtgtgg aaggggtgga agtggtgggg aaaaaggaaa ccggggtgtt 6240

tgtacacatc gttggtgtag aatgaaggca tcaatgtgct caaaatgctt tatcaaatga 6300

cctgcttagc atcatatttt aaacagatat ctaggcctgc aaaaagttgc aagactctag 6360

ccccttgtac cggtgtggta aaaggcaggg gaaagggaca ttgcctggct aaaagaggct 6420

tgcatagtct ctagagcact ctctaagaga aaagacgcga tgtgcctctc ccctctctta 6480

caagcaggtt agctttcagg caaggcattg agcaccgcac ctggaatcac cacagcgtgc 6540

tgtcgaaatg caaatgttaa agattcttgc aacaaaagaa aagttttatt gtaatctctt 6600

gatttagaca agctttctgc gaaattataa gaagggtaga gacctattcc ttcttatagt 6660

agcatctgct cccatggatg gtggtgagat ctgggggaag aagctgctac cttctagttc 6720

aggaaaaagag cctaaacctt cctatttaaa caagaacaca ggagacagat aaggttaatg 6780

tccaacactc caaagccagg ggatgtacta tcaagtcact ttgagaggca gtaggatttga 6840

ttatccttgc acccttgctt tgcaaaacaa atgtgagctc tgtaatctcc tttctcgctt 6900

tgattaaatg gctgtgtaaa tcggattaca tggaataatt ccattgaaaa ctagaaagag 6960

gtcaatctag tctgaaacat tgtgactgtg gcattagtga ctcagtgctg ccgaccagag 7020

aaatttgaga aagctaagta ttttagatat gtgacctgtt cggtcacaca tcacacaagt 7080

taaagtgcag gccctttggg ggaacttgct gatgttaaac ggcttgtagg caaaggaggg 7140

cagtacccct gttgaatgaa ggcattcatt gcctaggatc taatgacctt caaggttttt 7200

[0019]

tttaagaata cttctagcga ttccacagtc actgaaaaag gggacactgg aaatagccca 7260

aaatcaataa aataatctgc agaaatggag gaggggatta gatctttcat attgttaaat 7320

tttctaatcc aaaaattaca aagacatttt ctgtgcaatg ctgcatggat ggaaggtagc 7380

ctatgtaaat tggacattaa gaaataggat cgattgttct gattctaatg ttatcctcac 7440

cagggaagaa tatctattaa tatttagtag tttaaatagt catttataaa catggcatca 7500

ataccatggt tctattataa agcaacttgt tctgtactct cctactaccc cacatataaa 7560

aaaaatttat agtaatattt taaaatgggg tttgatttga attacacagc tctccaagaa 7620

tcatggggac tccaggtatt ctggcctttc cgtcaagcta agtaagtgtg aaaattccat 7680

caacaaccac ttggggtttg atgaatgatt cattcattta gcatgttggt acacttcagt 7740

atttccaata taatgacaca ggcaataaat ttaagcacag ttctacagaa atgaatgtct 7800

tttgaatttt tcagatttct gtttgatttt attttattca gattgtgtgg ttttacagtt 7860

ttctagaggt gtttgtggct tgggcttaga aaaaacatct ctttcaatgt gtaactattt 7920

tttaaacata atattctgat acaccatatt ggataacaat caaggcacca tattttgcaa 7980

cactgattaa gatttggtta aaagtgccat tagcttaatg tgcctggtgt tacatttatc 8040

aatgttgtgc ttacatttta gtttggggat ggtttgtgag aagtgtcata actcctgtca 8100

atttcagaaa tactgagata agaaagattg atcttgcaaa caatgtaaaa aaggccattt 8160

taggcatact aactctcaga gaataagcaa atagaatgct aattttcact actccaaaga 8220

aaatatctct tttatgtctg tatgaagttt gtcatgtggg tgatgatgca agtttacttt 8280

gtagaagaaa attaacatac ttatgaaaag agcatttttt tagtcttgtc cttaagatca 8340

ctcaatttgg aatgtatgct ttgaataatt ccaatttatg tagcttttaa ttgatacatt 8400

ctgccaagac tttaaaaccc aagtgctaag ttgattacat ttaacataaa acaaggaaaa 8460

taaccatatg gaaatctgaa agtctgggcc aaaccaatta aaattgctaa attttattta 8520

[0020]

cgtctaactg ctgatttgaa gatagcaaat tctgggtcac attttttttt taataatagg 8580

tgactgaaat gtttccatca ccataaatca cataaaaatt tctcactcaa atagcaagtg 8640

tgggtattgg aggttttta catggattgg caaattccac tacatgtggc cttcgcttta 8700

tatctgagaa taaaccatat ctgagcatat atgagaaaca cctaaaatat ggttggtaga 8760

aggattctag gttctagctt ctgaagactt agattctaat tcctgtttta ctactcatga 8820

gacaaatgac cttaggcaaa tatttgttaa acttttgggg atttctgttt tttgtaatct 8880

gtatgatgat tataaaagtt ataaagattt ttctcgcatg gtggttttaa ggactaaatg 8940

aaattttata tgtgtcttta taccagcata gtagcttact atatgtacag tttgaattta 9000

ttgttcctga gaagagagtg cctgctggcc tacttttaca agccagagaa aaactgactt 9060

attgcaggta aattatgcct aatgaaccaa gcacagagac caagttttcc taaatctacg 9120

tctgtcgatt tggtgactcc catgataggc taatatctgt ttatagacta taattaagac 9180

acatcaatcc aggaatatgt gaagacaaag gtgatatgtg ggcttaagag gtgctacgtt 9240

tttgaaggtt tttcttttaa agtacaaatg aatgagataa ttagaataga aaatagaaat 9300

ggaaaatgga aatattatct ttatcgctga ctcagtttca tatttctaca ctcttgctaa 9360

gttctccttg tatgattcta aggaattatt tcattttatt ttattttatt ttggactaaa 9420

gagacttggt tagtttccca tccctaatgt tctcgcactt gcttttctga gtgaggccat 9480

gcattcattt ctgtggggtg tctttgttgt ctttaccagg caacgtgcag tgacattttt 9540

ttttcattat gctagtttga gacttttatt tttcttttct ggattatctt aatgttccct 9600

tttgtaaatt atttttattc ccttttgtaa attttattcc cttttgtaaa ttagggcaag 9660

gcatttggat ataaatctct gaagagtgat cttttatctt tctttctagc acataaatca 9720

tgagcagctg caagaaactg ttcttggtct tacacactgt tcttggtctt agtcacgtgt 9780

gtagacagaa caatttacaa aacaagttga gggaacacca agatattttt ataatatatg 9840

[0021]

ctgctttcag ggttgttttg tataggctct gtttcataga aacaattgac tgcagccttt 9900

ctgatttata gatgcagcaa gatgtgtttg ccttttcact taattatggg tatactaaaa 9960

actgtttaca ggggctggga gtttaagaga attgtcatga tctcatctct acctatttct 10020

ttctctatag aaaaaagagg tgggggagtg attttctcat agttggggct catggttctt 10080

tctttaaaat cataatgtgt gtcatctaaa ggaagactgt tctttatgta cctgtctttg 10140

tcctttggct acattttact atttttgtag gctgccactt tggcttggat attaggaggc 10200

tgatttcttt tattaacctg gataataagt agtagtaatt tgggaaatta tttgaactcc 10260

agatcttagt ttgctcaact gtaaaatgag taagtgagac taggtgattt ctaagtgcct 10320

tctggttcta aaattctcta tttctaaagt actagtaaaa tagatatttg aaccagatgg 10380

tatttaagct tccttcagtt ctcagattta tgcagccatt gcttcagtgt gaatgcacat 10440

tataaccatt gttttatgat tatgaataag ccaatgggga gaaatgaagg agatttaaat 10500

ttagactgtt ctacttttat gcatttcacc tactgcttga tatttcttig taaaaagaat 10560

ggtatttaca ctttcctgtt ttagcaaaat ccatagttaa agaggatctt tactttctct 10620

gttctaaatt tttaagttct atgaaaaaga attctaagat aaagtcagct aaccagagga 10680

gataagctta caaaaggtaa tgcttccctg tatttgcctg ttttttttct gtcccttaa 10740

cttccagtac gtgtgtgcat ggagttgaaa tggagaaaga aaaccaagaa gggatctgat 10800

gatgtagtag aaagagcact gaggggagaa tcagaggaac tgatcctacc ctttgctctg 10860

cctcaagatg tgtgaccttg gactagtctc ccagtcttag tatctctgaa tcatgcccaa 10920

gatagttaat cctgagaaga tagtgaagat gagaggctgc agctggagac acggaggtgg 10980

aaagaggagg gagcctcagg gaaaggcagt tcctgcagat gatactatgc caaatctctc 11040

cttggctggc ttttgtctgg gtccagtacc atccttggaa cagtgcttgc ttacctcctt 11100

tccttagctg agagctggag caaacccagc agctagccgt agccctttic ttttttttctt 11160

[0022]

ttttttttt tcttttagca gtcagaagct atggcagtct tttcttgttg acatgagaat 11220

attccaagat cagctggacc ctcctcaagc taggagaaca cacatttctc agaaaacagg 11280

gccacaacca tgaagataat gttcttctct aatcactggc attgcccact gagctatcca 11340

ctaaaacaaa gtttagaatt gaggcaatag tctagaaaat ttaaaaaaaa aaaaaagtag 11400

caatggctat tattgggata tttggatgca gaaattcagc acttgacttt gtgcctgtag 11460

ctgttgccct ggggctcttg aatgctgctg attagaacat gggtaaattg ggagggagcg 11520

gggcaataag gtagcctttt ctgtgttcca ggtacacaga cagcagctca aactttgtct 11580

gttgctcaca aagaatgcct ttgctcttta gggtgaccat gtaaaaggac atgaaaggac 11640

caccgcaaac tcatcggtgc tcacttgaaa aagcaagcct tgttcacctt tgcagaaagg 11700

gcatccccac tgcataattg catccctgtg caaacctggg aagaaagagc acaggttgga 11760

ggggggcgtt gtgtttgtct tgtatgccca tactgtgttg ccttttcagg agcagaagtt 11820

catctgctga acataagccc tgtgagtgct tagaactttt ccctcttttt caccttgaca 11880

taaaatccct aaagctgagg accttteeet ttcaatgtct tcactctgct ccagggctga 11940

attgcatctc attattggct tgtttcacct aaatgtgagt atttgagtgg cagtgaacca 12000

ggttgcctct aaggaataca actgaataat ggtggtctat tgtgaaggaa cctcttaggg 12060

ccctacagtg ctgagttttc tactgtttac ttggagttcc tttctcagtg ccttcccaaa 12120

caactgcctt gggaaaacac acagattctt tggcttccaa gaagagtgtg acagagaaag 12180

tgtgctttgt tataaaggcc ttgtcaccct cctggatgtg ttatccatat cgatgtactg 12240

gctgttaaaa ttcatgttca ctgcagaact ctagatggag gagtggtaag aagggagggt 12300

agagatgttt tcatataaaa ttgtttctaa tgtgatctag aaaacccaag gattgcaaca 12360

cagacctcag cagtcataca tcattattta tggttctgtg taaatgtaca atttaacgct 12420

tctgaaatag taaacacatt agggatttcc ttttttgatg aacaaccaaa agctctgtga 12480

[0023]

ttgctttagt ttggatttct cgcaacttta gaaaactgct gtattccgtg ggcctactc 12540

ataaatcttt gatgtgctct gttagtcaga ggactgacct tagcacattt gtcattctgc 12600

tgtttgaaag atacattatc acagtatagg agaatggctg gtgctttcta cttccaggtg 12660

gtccaaagtg ggaactaaac aaaatgaggg gataataaag ggattaggca acattcatga 12720

aaaattcaga ggaaattatt agcataatgt ttttactatt tggatgacat taattgtatg 12780

tagaaaagca ctgaactaca aaatagggct tacataattc ttccaatatc tttgtaacaa 12840

attatatata tatatatata tatataataa tgtatataat atatatataa tgtacatatt 12900

tatatttatt cttagcccct gcccagaaaa gtgtttttaa aactttactt cctgtttgta 12960

atgtactgaa gccacagtac tctatgcttt aataatactt taaaaataat gtacctttt 13020

ttaaaatatg aaactagggt ctttaagaaa aaaatgtatt taggcattta ttaggcttgc 13080

ttgatttatt tcatatatag atacacatat gactgtagct aattttaatt taaaattata 13140

agtagcttct aataatacta gcaaatcctt atataatgct cacaatgtca ggacctgttc 13200

taagccgttt gcatttattt atttatattt ttcaataatg agacttttaa atccaagact 13260

gatttgacca tttattgttt gcacttctgt acaaatgtca cacataatga ttcaacttga 13320

agagatgaaa tttactgtac tatgtgtcaa gtgtttggca tttaaatgtg tagccatttt 13380

aaatagcttc tatcattata ttataaaatc aaaccatcct gataatagat catgccaaaa 13440

tggcacttag tagaaaacag ttccaagatt aattaattca cagcactttt ccgctgagag 13500

gtagttatta ttttttttaaa ccccatttca cagataggaa aactaagaca aggtctttct 13560

cctgccaatc ccaggtgttt attgcaaaag agactcagct ggcattaacc acagcgcatt 13620

agtgtggctt atttaatacc tcaaagatat gcattctgtt tacatgaaca ttgaatcaaa 13680

aacaaatgca actcagatgt tcaaaaaagc tgccagtaat agaatttgga caacaaaaat 13740

ttcatgattg cagttgcctc aaagagtggc tcctgccaac tgctcagtaa atacacttgg 13800

[0024]

aatgttgtga aatgaatgga gacctaattc aggttgttag atactgatac atttttttata 13860

agccttttt ctaatggcaa aattttaaca attgtgctag gtctgttata cacacaaatg 13920

tgtttggtgc atgactggca aggctacttt gtttactatt ttacagcatt aattttcagt 13980

gaatgcataa catcatttac ttagtgaaac tggagacaat gtgagagaat agcaaaggtt 14040

tgaatggata tagatcaaat gtagtattgg ttctgccact taccaacccc agtaagtttt 14100

tctctttgaa cttcactttc tcaatattta aaatgggcac agaagtaacc acctagtagt 14160

agtattgatg tgataattaa aagagataga ctgtctaaca tcacagcaac tggcacttac 14220

ttaatagagc attgtttcct tctctaaaag aatagtaaat cacacagaac attatacaaa 14280

tctgtatgct gtaagaaata acttcagtgt tagtaattcc tggctttggc tatagggctt 14340

tcataaataa aaaaattaaa accaatcctt agagactaat agcttaactc tcttatttat 14400

acgttatcta tcttatttga cactcataaa cacccttagc aaatttttag aaaattttcc 14460

caattttatc ttctttactt ttctcccctt tctgttgaaa agaaataaca aagtaggcca 14520

aagacaagct gtttaagaag taagagcagc ttactgaata aggaaatata agacaaatta 14580

ataagttaat aactgtgaat tactccccat gggtgaaaca ccatgccaca aactgcacaa 14640

gtgtatctca ttcgattgta gcaaaatgtt gtaaaataca tattattatt tggcatcatt 14700

ttttttaaca aagaaaaata aaaaccctga agttcagaga gattaagaaa acttgcccaa 14760

aatgagaatt taaaaagtgc aagtggaaga gtttgtattt gaagccaagc ctatttaaat 14820

ctaaaggcca gattccttct aatcactaca atataatgca ccaatataga cacgcatgca 14880

tacacataca aactgaaagg gttgaacttc tttgtttttt ttttgttgtt gttgttgttt 14940

tttctaattt atttgtggag aagaagatgc aatttaactt tacaccagaa agactgagag 15000

caggcaaagc tgagtcctct ggttgagtga tgagttgctt ctgaccccac actcctcagt 15060

acttaccaga agtgtaaatg gctgtatgtg agcaacactc ccacaggtca gggagcctgg 15120

[0025]

gtttcctcat caggctttcc cacccatctc cccagcagtc aaatggaaac cccttgcctg 15180

actcatctga ctgttgtgag ggaatctcat tgtaaactct aaagatgtcg tcttacttta 15240

tggaatcagg aattacttca ttgccaaaaa gctttctgtc tttcaaataa agtggtactt 15300

tgttggcaga gggcagattt taaaatattt taaagttatg tttcaaaata acttcttgga 15360

aatagaaaga tacttcagaa agtactttta tcaatttgct ctgatcctct ttacatgatg 15420

ttttggaaga tggttttaaa tgtctgtgat catattagga aattatttga taataatgtc 15480

gtttatgtct ggcttttaaa gctaccagcc atttatattg tggcctttgt tttgttcatt 15540

tcttatcaat ccaactgcat taatattaaa aaaaatattt tctgcattaa tatcgcaaga 15600

ttttaaatgg gtgattgtca gcacaacctt atcagcagca tcaccttgta acatactcaa 15660

tagcagttta gtacaaatga aaatgttggc taaaaagtcc tggcatcatc tcaacacagg 15720

taaaggagac aacagaacag agatgtgctt aaccaaactc tgcagtcaga tggtctgctt 15780

tggttgccta agaacgaaaa cctcttagcc tcaatttccc catctgccaa acagaatgag 15840

caatggtaca tttatcatag gtagttataa ggataaaatg aaataatcca caaaaaagca 15900

cttagtccag tgctggacac caagaaaata ctaaataaac atttactctt gctattacca 15960

ttaaacaaat ggtaatgtaa tgcttatcaa tagtgatggc tcctttctta aagaaagtga 16020

ctttaactgc aaaatctcca ctaccagagt gaaagggaaa gttgaagcaa tttatccaag 16080

taactccagc ctcaaattca cttttgtcct gagtaatgta gttgttttta ttcttttttt 16140

aaaacaaaaa ctgaaaaaga aaaatgtgta taattagaat cacaaaagag tttacctaga 16200

gcaaagttac ttctttctat catgtgccca agatcgcggc accaatatgt ggtggctggc 16260

ttatgaaaca gattcggatt cagagctcgc attcccaagc tctttgcttt acctggaatt 16320

agggggacag aacatgagtc attcccattt tgaatcagtg agtgattgcc tacttttccc 16380

tatatgagtg aagtcatttt cagcatccat agaaatatag ccacttgtca aaagaaaatg 16440

[0026]

gaaagaacat ggcttttgtg tcaaaagcat atagatttta cctctggctc ttgactctag 16500

cttgacatgg gaccttaggc aatttattta tctttcctta accttctctt aaacttctgt 16560

aaaatggaag aataatactt tgcagcttcc ttctcttgtt tcctcactct ttttttctct 16620

ccttctttcc ttgttctttc ccttcttttt tttaaaaacc tggaaataat gttatatacc 16680

taatttgtaa tcacgattca caatcactca aataattgta ctattagaaa acaatgtttt 16740

tcagaattaa cacggtttcc tgctctaatt ttaagaagta aattatattt ctcaaagtgt 16800

ttggctcatt ggccttgtgt agactggaag aagcatgggg tttggagtta gacagaatga 16860

gagttaaatc ttagctccac tattatgatt acaacatgat atttatttcc ttcctctagg 16920

ccccaatatc ctcattggtg taatggggtt gtaggggtaa tagtacatag ttggaagaac 16980

acaagaatta aatgagatta tagtctgggc atggtggttt atgtctgcaa tccaaacact 17040

ttggaagaca gaggcaggag gattgcttga gcccaggagt ttgagaacag cctgggcaac 17100

atagtgagac cttgtctcta caaaaatatt ataaataaaa taaataaata aataaataaa 17160

taaataaata aataaataaa tgagataata tgtggaaatt gtctgaccca gaagtgatgc 17220

tcaataaatt gtatctgtaa gctttaggga atggattatg ccagcagaca catcagtatg 17280

tattagactg tctgctctgt gtctgtaagg atgttgacac atgttggcga cctcacaagt 17340

tgtgaaagtc aagagagtta attaactgag cagtgctcta catactatac tgtccattca 17400

gaggcctagt gttgttgtat tgttctcaga cttgagcaat aaaaaatata aattttccaa 17460

gtacatgaaa actttagttt attaatgtct tctaaaatga gcctcaaatt agtttttgta 17520

tagtatgatc atgaatagct ttggagactc ataaatctgg aatcatctct tcaaactgta 17580

tgactttgag tcacttgatt cttcggataa cattctgatt ttctcacttg taaaatgagg 17640

tttataatag tgtctaagtc ctaaggtgac tgtgaggatt aaatgagcta atgcataaga 17700

agggcattag gacaggtacc agaaaacctc ggtaaatgtt agctcctttc aaataaaatg 17760

[0027]

cagttttgca ttcaaaggtt gttcgtttgt tgtttttatt ttttttgcat gtgttgaatt 17820

taataacttt atagaatcaa cagtttggaa atgtttccat tatgaattca ggttttattt 17880

tcttgtcagt gactctgttt agtttaaggg cttggttgtc cagattcatc tttgagtaag 17940

ttttgtatca atcaagacag atgcaagtta cttttatcag tccattactt caggtaaaca 18000

agcattccat tctttgacag aacattaaac tgttatgttc tttttgatgg agtgctgatt 18060

tgttcaaaac acttgtgaaa gagagaaaac agctcctgtt ttataactct tttgtaatac 18120

aaagtttgtt tccaaaggtt ttctggaagt ttcttgattg aatctttgat tgtggatacc 18180

acagtgatta atttaccaag ccggaaaatg tgggaagtaa ttttgggttc agttcagagt 18240

gggatctaac acaacacttt gaaccaatat taaaatgcag aaatctcttt tagatattga 18300

aaaagaaaaa caaatatata tatattaaag tccctgcttt taaggcctaa aggagaatgt 18360

agtagaaaca ctgacatgtg taatttttgt gaattgctta ggaacagaat tagatttaaa 18420

aaggaattcc ttttgcactt ttccctgaag atttgtgtcc tagcatttga ggagtaatac 18480

aggaaagtca gaacaagaac ttactgacag cgcaggagat ccatgtccta aattcatgta 18540

tgtggtactg tattgctatg cagctttcag gatgtccatt ttattgtcca tcaaaatgta 18600

ggggtagatc ctataatttt aaaggttctt tctaatgcac acaatctaga gttattaaca 18660

gaagtctgac tgtgtcatta ccctggctaa aatcctctac cgactttaca ttaccctcag 18720

gataaagtcc aaaccctcag cacactatac aaggtcctct gtggtttggc tgttgcttat 18780

ctccaccact cccgagtggt aagtttcatt ccagcgtcac ctaactatgt acaatgacat 18840

accaatattg ctgcacttgg tttccaaggc cctgagggcc tcgcatttgg gtagctttga 18900

tggtctctac tccaggaagt cctccctgac ttttgtttgc tctttttcct cagccccctct 18960

ccctactatg ttgtttagtg atcttaccct gagctcctgt agcatttaaa aaaacaatca 19020

tatcacttat cacattatat tgaagttatt tttttactta cctagctaag ttgtctaaca 19080

[0028]

ctggtatccc tagctagtgg cacagtgcca aaatattgat aaaggttttc tgaactaaac 19140

tatgaattta atgccaaatg tctctttgag ggacaacatc cacctgtcag cattctaaga 19200

atggatccag acatttgaca attttgtgcc tgctgacctc agcagacaca tgaaactgca 19260

tgtaacactg tcctgtataa acatacatac attgttcaaa cagaattttc ctcagagaga 19320

gaaatgataa atgagccact ttgggtggta gaagagaatg gagacagtaa attaaaaata 19380

aataaataaa taaaggagaa ggtgaggcca ttgcttgcca ttcttaagga aatgacacaa 19440

taggctgaat gacaagggcc agttaaaact cgctaatgcc agatatatga agacttaaga 19500

accagaaagg attttagggc agaatattgt tgatgatgat gaagaggaaa aatgttgatt 19560

tccgatgctt attctctgtg ccaggtcctg agctaaatgt gttacatact ttatgtctcc 19620

tgattctccc cacctgtgag ggtggtggta gtgtgattat tccatttgat acaagaggag 19680

gaatctgagc tcacagaggt tgagcaaatt tctcagcatc ttacaactct cagtcatcaa 19740

acctgatctg tttgttccta atttcttgct tagtattagt actgttgaca ttttattttc 19800

tcacctagag attttgtttg tttgtttctt tgtttgttta aatggagtct cgctctgtca 19860

ccaggctgga gtgcagtggt gcaatctcag ctcactgcaa cttccgcctc ccaggtttaa 19920

gtgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggcacgtgc caccactccc 19980

ggctaatttt tgtatttta gtagagatgt ggtttcacca tgttggccag gatggtctcg 20040

atctcttgat ctcgtgatct gcctgcctca acctcccaga gtgctgggat tacaggcctg 20100

agccaccgtg cccagccgag attttttttg atacataata attcatgaga ctattacaaa 20160

tatggtaaat ggattcttcc ttcccagctc acccacactc aagatgcttc ctttaaaatt 20220

ctgttaacaa tttgtgctag ttaataggta gctagtgcaa tactcaagta aaggatgttg 20280

tgtagttttg gatactgaga tgtatagtct ttgtctaaaa ggagttgaaa gacagaaata 20340

tgacaatatg agagggttta gatgattcta ttagaatgat atttatgtat ttaaaacaga 20400

[0029]

tatggttaag gagttcagca aaaataatgt ctcaatacat aagatcagag attaagcgtg 20460

gaggaagaaa gttggagaag gattaacaag aagtgatgtt ttcaaatttc atgtgtggtt 20520

agaagccatc atcttagtga ctcaaggcag taatactact gctttacaat acagtgctct 20580

aaaataatgt tacagatatt gcatgtactt ttaaaaacat atatcatttt ggggatactc 20640

tttgatgcca agtttaaaaa attctgaagt gtttaaaatg atacaaactt agagcatgat 20700

ctgtgttcct ttttttttta atcaggtaag cttcttggtt ttgggtgtag atctgaaaag 20760

ttaacatttc ttgaaccaat aaaatgtttc cagttttata taattatatc acaaagtcta 20820

ccttctgcct tgatttgcaa agaaaagctc caaaaaggac cataaagaag aggagataac 20880

acacaaatgg tgagcaatga agtagatgta caaaatggtt tgtgcagatt tggcacttaa 20940

aacatacagc agccgaagta catcttaaat ttcatttagt gaatatattg ctcacgagtc 21000

cctctcttca tttcctgagg aagtagatcc ctattctctc ccatatggtg agaaaatctc 21060

tttgctatcc agtttcectg tttacatttg ttcttccatc cccttctgat tcctcagcaa 21120

agcagctgct ttgaaaagaa gctcaaagga ttaccttgaa atggttaccc actctccccc 21180

ttttctgctc caagaagaaa gtttctttct gtattttccc agcattatta agagtcaaga 21240

cttgaggcct taaggtacat ttcctatatt cttcttttgt tttaaacttg aaagcaaaat 21300

aatcttccca agtctaccat gaggatgaat ttcagaatgc acaataactt acatttaccg 21360

agaaaactgt taagtcagaa tcttctaaaa tagagataac aataacaagt gtgatgccag 21420

tactcctatc ctgatacatt gtaaaaaatc atctccttcc ttactgtgtc ctacatcctt 21480

ttttctttte ttttttttg agatggagtt ttgctcttgt tgcccctgct ggagtgcaat 21540

ggtgcaatct tggcttactg taacctctgc ctcccgggtt caagcaattc tcctgcctca 21600

gcctccctag tagctgggat tacaggtgcc caccaccatg cccagctaat tttttgtatt 21660

tttagtagag gtggggtttc cccatgttgg ccaggctggt ctcgaactcc tgaccttagg 21720

[0030]

tgatccgccc accttggtct cccaaattgc tgggattaca ggtgtgagcc actgcgcccg 21780

gccacatctt cctttcttaa tgaatttaga gtctcctcct acatcaaaat ggtattagag 21840

agaatgctaa ggataattcc atggatctca cgataaacaa ttggaataaa agagcttgcc 21900

acttagtcat gattattagc atgaaaatgt gatgatgcag cctattttgg gggagggatg 21960

aagtgtcatt gaatcagctc atgagtagtc tggcatgcga ctttctgttt cttgcaaaca 22020

agttgcatga taggggaaca tcaacactat gccagtgtgt ccctgaagaa aaggtagctg 22080

gttttgtttt ggtcaaagta ggaatgagtc tggaaaggga ttcagtttta tgaacattgt 22140

tttgcctgct ttagaaaaga tgacagatag ataagagtca accaatgctt tgggaagaga 22200

taagattagc atttaaaagc ttaacccatg tcatcacttc tgggtatgtc ttccctgagt 22260

gaaatcttat tctttgcatg cattttgaat gctgaatcac catgaataat ttttatgaat 22320

ggctacttta gaaatgttaa tggattgcaa ctcattgggg aaataaaaaa tttatggttg 22380

cgtattacaa taaattctaa ataaagcagt atatggaatt gttgacttct cagagacttc 22440

cagtgaactt actgcaggac agtgtctaca tttcagctct gtgtgatact ttcagtgttt 22500

tcgctttttt aatatgcccc ttttgtcaa taaaggaaag aaactccact ttatacttac 22560

gtagtttctt cagaaagggga gctctgggga ttttatagcc aggtcagccc ttcaattttg 22620

ggccacatct accaggagaa gcatttttca atgattgttc attcattaaa attgtctatt 22680

tacgttgtcc ctgcccttct tggagcttgt agtctactca tggttttata gcctagtttt 22740

ccacttacat ggacctaggg aagtattaaa ggtacaaaga aaatggttaa aagttcaaac 22800

tgagaagcat ttagctaatc gtcactattt gaatttagaa gttattgagc ctaagagtga 22860

gaaggatgac aatggtttat acccaactga tgaacaaaac cctcctgttt atccttcact 22920

cattcattct aaatatattt acgaggggct tcttcacacc tgccattgcc ttagtcagtc 22980

tgacaaaaca gggagggact gaaagtccat atggcacctt atggtgctca cagtcaagtg 23040

[0031]

taagaaacag ataataagca aaactggttg gcgatgttgc aattctattg tgtaaatatg 23100

gaaaccagct gctgaggatt gaattgtaca ttgtccagcc ttcatctctg ccccattata 23160

tgtacctggg tttattctct agtaacacaa tttagatagt gccagtacct tggtctgtac 23220

catataaaag agaattttat tgaaggagaa cttttatgag caattcagta gcagttagca 23280

atacatacaa tccacaaata tggaggatta tgtactatga gaaaggacca aatcaaggtg 23340

ctagaggtaa gaatgacgga taagaataat ataatcctca ttcttatacc atgtatattc 23400

ttgttgggag gaacagatga taagagtaaa ctaattgggt aatcaaaata atttctgaga 23460

atgaaaagtg cttaagggaa agcaaaactg tgatgtgatg tgatgtgata agaggtgctc 23520

cttaagacag gttacctggg aaggcttctc tgagaaggtg atatttgaac tgagtcctga 23580

atgatgagaa caacttgcca ttggcaaagc ccaaaaagga gaaaactggc agcagcaagt 23640

acaaagggct tgaggcagga attaccttcc aggtatttca ggaacataaa ggaggccagt 23700

gtggctagag catggtggga agataaaggt tactaaggcg taaacatgga gttggacaag 23760

tctgtcttcc gaaggtctct gtaggccttg attaggagtt ggagtcttac tgtaaatgta 23820

atgggaaggc attgggagat tttaagcagg tagtgatcat gttttatata ttcccagaag 23880

aagatactat tgtgagtaat aagtctgaaa gcaaagaagg ctatttagag gatccctgta 23940

atcttccagt aagagtgtgc taagagctta gcacaagcta aagttgtaca agatgaaatg 24000

gagagaaatg agttttgaga tttattttgc tggtagaaaa tatgatcaga tgtggaaata 24060

ggggactggg aagaatcaag gatagtgccc agatttttgg cttaaaccac cattcttcaa 24120

gtttgggcat gatgttacta ggaatgcttg ttctagacag caatgacaat agccatagca 24180

aacatttata aaggtgtatt atttgacagg tactatacta aatgcccact tacataacta 24240

tatttaatcc tcagcaaacc tataaagtca gttctgttat tacacccatt tacagatgag 24300

gaaactgagg cccagaatga taaaataact ttccaacggc cataaggatt gtgtcaaagt 24360

[0032]

agaaattaag atatgggcag tctgattcta aggttgatgt tttccaaccc cctcctctat 24420

accacttctc tgtgcatgag taaacacact gttttctttc tttctttctt tttttttttt 24480

tttttttttt ttttgagaca gagtctcgct ttgttaccca ggcttgagtg cagtggtgcg 24540

atctcggctc accgcaacct ccgcctccca ggttcaagcg attctcctgc ctcagccccc 24600

caggtagctg ggactacagg cgcatgccac catgcccggc taatttttt attttagta 24660

gagacggggt ttcactgtgt tggccaggct ggtctcgaac tcctgacctt gtgatccgcc 24720

cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc cacagcgccc agccaacaca 24780

ctgttttcta aagctgtttt ggatatatta gtgaagctga agttgacttt tgaaactttg 24840

ctatttaggt taacattcac ctgttgccca aacaattttt gcctcacttt tatactaggt 24900

agaaaagagc ctgcctgctt ggaagagcgg atccaaatcc aagctcaggg ggcagtttca 24960

caacctcttt atttcacttt ccagggctga tctttaatct atggggaggc agaggataaa 25020

tgagattgtt tacaattatt atgtgcaatt aaaaagaaaa cacatttttt aaaaaatggg 25080

ttgtattgtg aatgattgta tagtcattta ctgttagcaa agcttttaga atatttaagg 25140

gatcaataaa gataaaatta taactgtagc atcaactgtg gtttaactgt agctaactga 25200

actagctata gttaactatt aactgtaatt aacaaaataa taattagagc attaatagtc 25260

atgtaatgtt ctcatagatc tgccaattgg cttgtgagtg ctttacataa cattgtctta 25320

tgtaatcttt tcaaaactgc aaaaacatgt tatcatcaca agaaaactga gtctcagaga 25380

ggttacataa tttgctctgg attacaacac gtgacagcac caggatttga atccatatct 25440

tactttgata acgttctctg ttttaaatgt catcatcttc ataaacagtg agcctgcaat 25500

tgacatatat tgttatcaga agaacaagtc ctgggcatgt cattgaacct gcagttgtag 25560

agtattgtta ccagagaaat gtgtctcagg catgtcaatg aatctgcaat tgaagtttat 25620

tgttaccaga ggaacttgtc ccaggcatgc caactgtaaa tgctttgctg tgtttcagct 25680

[0033]

ggtagaattg tattaaactc tcatggattg cctataaaaa attggtcttt tttaaaattt 25740

aaaataatcc ttatttttca acttgaattg tgaaacacta atgggaaatt tctaaggaaa 25800

attttgacca cccttaggag aaataaatgc ttaattactg ggctttttcc ccttgttttg 25860

cttaggattt aattttggac aatatagtct actctgcctg attgaaacct gggatatact 25920

tcaaagagta tattgaagtg catttgatgg cctgtggaat ttttggaagg gccgtaggag 25980

cagactgcaa gctgagcttc cagaacactc ccagcactca gaacttaagt ccactacagt 26040

ctgtaaatat gttgcggcca gtgcagaaag ctgttactgc tgctgactgg agggtcttgc 26100

tgcccgcagt accaactaag ccaataaaat gcatgcccac agccagcctg tcttctcgag 26160

tatttccttc ccatatcaga tcttgcagtc acgcctaatt ggcagaaccg aagtcccatc 26220

tacaaccctg gataacttaa agggcgtctg ataaatggag tttttagctt tccagccatg 26280

atagtttaga gggatatgct aggagaatat tggaatggca attgaaagag acaatcaaca 26340

gtattctgtg cactcaatac acttaacttt tcttatcttt tttgttttta atttccatag 26400

gttattgggg aacagggggt gtttggttac atgagtaagt tctttagtgg tgatttgtga 26460

gattttggtg cacccatcac ccaagtagta tacactgtac ccaatttgtc atcttttatc 26520

cctcacccce ctcaagttac tctaaatcaa gagcacctag tatgtagccc ttcaatcaaa 26580

tacaacgttg tatatctttt aagacatttt tgttttgttt gttttcttta acaatataac 26640

actcatgaac tatctaaaat attatatctc agactttata gagtacctaa taatcacata 26700

gagggcttac taaaagatgt gctttcctga gatgcaccct cagaaatttg gattccctct 26760

gacatgcagg aatctgtatt ttaattaaac accccagatg attacacttt catctaaaca 26820

taacacagct gactcccttg gtttcagttg gaacaccttc agtgaaagaa ggaacatttt 26880

aacagtttat tccatcccac taaaaaggca gttggtatgt ctcacacaca ttgcataatt 26940

cgcaaagcca gtttgtgacc tttgccaatc aagcttgtca tctgatgtga cagagaaaac 27000

[0034]

gatcaagatt gtgaacgttc tttgagctca tgtctctagc tccactcatt ttgatgatat 27060

ttggaagcag ttaaagtaga gtataaagat ttagtttatt ctcatgtagt aaaagatcca 27120

ggttggtggg tggcgggtcg tgaggggtgg ggggaacttt gttgaaaatt ttctgagctg 27180

cttcctcaga tttttattta tttatttatt tatttaaaag gtcttgtgag actaaacttg 27240

tcagattttc agtagcagat gtgaaaatac atatgagcac attaattaca tccatagtgg 27300

gaaaaaaaca caaaaaggtt ctaggaaatt caggcattca gtctcagatt gggcacttgg 27360

gatcagatgg caactgaagc ctatgctcat ttcacatcac caaatggttt ggagttcaaa 27420

atattttaga gattttaaat aattacataa ttttttgattt acatgagatc tcactttcag 27480

aagcaagtca cgtatttgaa agagtataaa ttatgattta tgtttctgta gctgttttta 27540

gagagctaca gccctcagat tcttgtacat cagggtgatg tacaaccctc agattcttgt 27600

acatcagggt agttcaattt taagagcagc tagttggcat aagagtaaac ggtgcccgtg 27660

tccatggagt gctgaagatg cagatttcag aacttttcatg aatttttaaa attatgtttc 27720

catactttgg ccggtgttgg gggaggtctg ctcgtcttat ttctttgaaa atacacactt 27780

attgcagaga gttggcggta gatatataaa cctagctaac ttaaagggca tctgagaaat 27840

ggcgttttta gttttccaga cgtgatagtt gagaattaaa ctagtaccca tcagttttct 27900

agactagctc agtctgttac acatcattat cctcacagaa attagaatta gtcattagct 27960

cgcatctcct taaaattaag tggattatac tgtgtagggg attttttttcc cctctgcttt 28020

gtataactgc taaagagctt tatgaatagc taatgatcta ctttttaaac cattgttact 28080

aattagatag tctatactgc tgtcacaaat gcttactcta ttatgtacat ctttattaaa 28140

attagtaaca gtaaaaacct gaacactcag gccctatatt cttgcctgag gtaccagtct 28200

tttatcaggg atttttacac agggtcaaaa cttctgagct cacctggctc tgttaacccc 28260

aggtgagttg ttccctattc ctaggccatt taaaaaagag aaatgctgag tttattattt 28320

[0035]

tagtcccact ctttcagggc tgtgtgttcc cttctaccaa gaccgaagtg aacttttcta 28380

gcccttttcca tgatcactca ctctcttctt tctttttttgg caaactgtag taatataccc 28440

ttgaaattcc ctcatactca ttcactcctg tagtccatcc actgtgattg acttttagtt 28500

ccatcaactc aatggcaact gccctcatta aggtcagctc cattaagtac tctttagtaa 28560

acatcatatt gacatctttt agtgcttgtt ttattcattg ccctctccct ttggtatttt 28620

ttttccattg gctgctgtac cccacaatca actgatttcc ctctcatgta tttggcttca 28680

cattctctca tctcctacac agatagttca tgatagaatg gtatctatct atggtatggt 28740

agtattcact aaggtttttg gtgataaact cccagactcc tgctgcctct tctcttccta 28800

catatctgga tcagcagata gcaccacttt ttacacagtc acccaaactg gaacctggaa 28860

gtcatttgtg cctcttcccc ttttgaccct accctctttt cattagtcac caagatcttc 28920

cgttctactt ccatatcctg ttgaacgtgt tcatttctct ccattctcac tgccactgcc 28980

ctagttaagg cccttatcat ctcagcttg gattacttca gtgacctcct aatgggcctc 29040

atgcccccag gtttgttgcc ctctctcccc cagtccatcc ttcattctga tgcctgataa 29100

acctttaac aataaatcag atcttgacac tcccttgctt aaaatcattc caggtctccc 29160

cagtgctttt aaaatgaaat ctaaatcaat tagcaaggag ggcctctgca tatctctcta 29220

gccttgcctt ttttttttt tttgcttatt ctttgaaact tattttccaa tggagtaaaa 29280

aaatcacaga attctaagaa catgccttgt ttccacactt ctgtgggcac ctgctacttc 29340

ctctctcagg ggtcttctcc ctcactaact ttgagttggc tgcccccgat caccttgga 29400

gaagcttctc ccccagaaa ctatcagccc ctccctcaaa tgcccctgtc ccccaaatgc 29460

ccccctcccc aagtcaggtt tagctgtact tggggcaggg ggcagttgag ggaggggctg 29520

ggccttttct ctctgactcc caccactgtg ctgtgttctc tagtagcttg agcttcctga 29580

ggccagtgat catagtcttt ctgtctttat cttatgtatt tattagatac tccatacatg 29640

[0036]

tctgttaaat gaagaagtgg cccctgggat aatgttacta gaagtctgaa agcacccaat 29700

tttgttttta taagaagaaa caacttatcg ctttattttt tgggtttctc ccctccctct 29760

agctatgtaa atttttgttt aagctatagc taagtgtaac ttgatttacc tgctcgactc 29820

atttattcaa cctggtaata acttgacatg taatttcaat ttgaaactga ttgagttaaa 29880

gagacctata tgccttctgt aacatgaccc tttaaaataa aatttagtag ttcattaaat 29940

ataaatgaag tcagttttat tatctaactg gcctagtatt tttctttcca gcatagatag 30000

tgtaggtttt ggtttatatc caatccagca atttcctagc aaagtggcca taaggaagtt 30060

acctaatctc tcccgaattg tgttttgctc acctgcagag tagggtaata atatctacct 30120

ggttgatggg aggattacag gaaataatat ctgcaaactg cttgtcctat gcacagcccc 30180

ttagaagtca atatattttg agttatttcc actttaagta gtatttacat gtagaacgag 30240

gactgattat taaagggtga atttccccaa atttttctca tgcattgaat accttgaaat 30300

ctttaaattc ccgttacatt aaattcccct attatattac attgtctgcc ttttcatatt 30360

aagcaacttc tttctagttt ttttttgtta taagagcata ttcattacat attttaatga 30420

tcacccatat tttaaaacat ttttagctta cttcttcaca aaagggaagt tagaagagta 30480

tctttacaag attttggcac ccaccaattt ggactccaag ttggtctgag tttcaattag 30540

ttactctggt aacatctgtt ttattgatag tagttaagtt tcaaaaacta acaaatctac 30600

taaatgtttc agttgtccct ttaagattac ttaacagtgc ttagagaaga attttagtct 30660

gtgtaagatg attaggtatt ttccttataa tgtttaatgg taaatttttа agcaattaaa 30720

aagatctgaa aaaagaagtc atatagaact gaatggttat tcaccaaatg aggatcctgt 30780

tgttggttta catagattat ttttggaaga tatggttcat atgagttaag aagacctgaa 30840

ctcaggacca attaccatac ctgtatcttg gtaacttgct ttcctgtctt tgggtagttg 30900

agccagttgg ctctctttcca aaatacattt gggctacaag ggaactgcct gcttcaatag 30960

[0037]

ctggtatgca ggattaaaga gaagatgaat gttgtttttg gcagcagctg ctgttttgtt 31020

cagggcagct ctaataccat ttcgtaggtc tgtgcataaa gaaaatgagc tacacaaaca 31080

cttaactctc tttttgactt tgtgacgtct gtaatatgga ccctgacaat gcatatttta 31140

aaatcacttc tcatattcat agagaaaaaa aggctttttt tctgtatttt atttttttgt 31200

ttttccaagt ttagaggatt ggtatcttct ggtttcttga acagcatatg tccccctgat 31260

attcttaggc tgcatgcatt ttaatttcta ctgaaggaaa ggaatctgca gtgtgactta 31320

tgtgttgcaa cacacgttca gattaagtcc atggtttgtt ttgggtgttt gtagctcctt 31380

ttcctggcat gtggcctttt actgtaagga aagctctgtg ttcaggaggg attggttatt 31440

gagtgaatag tccactggag tctgctgatg tttgttctca acaaaaatga aaattaagca 31500

agacctttgc ctttgaggtc ttcaacctca tcttcttgta aatccctccc accccagact 31560

tctttaaagt acttttctag tactgtctgc tactgtctgc tcccagaaaa ggaccagcca 31620

catctgtcac tgatgttaac ataaatttta gtcagtatta cttcectcta ccagaactgt 31680

ttctactgca tgccttggtt gtaacagtgc acacagattt ctcattattt tttttcctaa 31740

tcatgtaaat gatttgaagg caacatttag caatgaaagg attattggaa ttttgtgtgt 31800

tgtgggggaa taaacggggg acacttttga tgcatgtttc tgaaaacaaa aatcgagaac 31860

tacccaggac gatatgtgtc tatacaatga aagactatcc agaaatgagg ggttatcaca 31920

caatgagctt gacctagaga gaaaagttgt acaatgataa aacaaagtag ccaaagaaaa 31980

atgtcatata cagctgcaga gaatgttaac agaaaaaaaa aatagatgat tacccaaact 32040

gaaaagatac attttagagc agaagtcaca aacacaggga cattttgctt cagtgtatct 32100

ccattagggt gtgtgtgagc gtgtgtgcac acccacatat ttaggcaccc tattccctca 32160

gagtttccag aaattggaag aagaggaaga gaaaacaaag ataaatattt tgttgatata 32220

ttggaacatg tcatttaatt ggaagtcagt tgtctgttaa ctgaagctac tctaaacaca 32280

[0038]

gttcagaact aagaaataaa tgaaaaaggt gtgtgaactc aaagtcagtg tcaaaatatt 32340

catgtgctaa aggtcatact ctttgtatat gggagatcta ctctataaag tcttttctca 32400

gaaagtttta ctcaaacatt tttgaagtac ttgtcttctg gtttcctagc cgatgcaaag 32460

cccataaacc acacaacaaa taattgcata acacccatag tttgaatagt ttctcatttg 32520

attcttacta ctagttcatg agatgggtaa ggcaaaaatt atttttacta tcattttata 32580

ggctgataaa tggatactca gggagattag ctgacttgtt tgaagtcaca tgggaaggga 32640

ctgagaggtt ttctggatcc atgttctgcc catggtttcc aaaagcgttt tttttttta 32700

atttcttctt gcccttggaa acctttgttt aaacagaatc ttactcagag gcatgaacaa 32760

ataaaacaac aaaaaaagct gagctgctct gcttaaaata aagggtgcgg gccaataatt 32820

ctggcagagg caattcactt tcctcatttg gaatagcttg accatcacta cactacacct 32880

ttcattcatt catteattcc aaaagtattt caattgagct gtgttttatt tttctattgc 32940

tgctgtaata aattaccaaa aatttagtga ctggccgggt gcagtggctc atacctgtaa 33000

tctcagcatt ttgggaggct gaagtgggtg gattacctga gctcaggagt tcaagaccag 33060

cctggccaac atggtgaaac tctgtctcta ccaaaaatac aaaaaaaaaa agaaaagaaa 33120

aaggccagcc atggtggcag gcacctataa tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag 33180

aatcacttga atctgggagg cggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgcatccca 33240

gcctgagcaa cagagagaga ctctgtcaaa aaaaaaaaaa aaaaattatc ataattttga 33300

agatcaaatg ttcaaaataa ggctcactta catcaaagta tcagttggac tatgttgctt 33360

tccaaaggct ctaggggaga atctatttct ttctcttttg cagcttctag aagctgccta 33420

catttcttga ctcttggtcc cttctctcta ttttcaatgc cagcaaggac atgttgagtc 33480

cttttcaggt cacatttccc cgacccttct tccatcatcg cacctctctc tgaacagagc 33540

tggaaaatag tctccatttt taaggaccat ggggattaga ttggacccag ggaatctagg 33600

[0039]

atagtctctt catctctagt tcttaacgta atcatgtctg gaaagtccat tttgccatgt 33660

gtggtgatgt attcacaagt tccaagaatt aggacatgga catctttggg gccattatac 33720

ttcctgctgt aagctcccat atgggacaca tgttgtgttc atcatcaaga gtgcaggaga 33780

ctagaaatag gcatgttagc agtaacaata tgttgcaagt aatgacctga caatctgggg 33840

gaaacaggaa aactaaggaa caaacaaatg aaacctaaaa taaattttta aaagttatac 33900

aaacaagtac agtaatttgg aaccacttgg agaagggaag ctacaactac ataactgaga 33960

tactttgaaa gtcttccttt tatttgatga acctgaaccg tcacagaaaa gcaaagttta 34020

atatttcaat tcactgttta agaaatcaaa gtgtgtgtac aatattagaa agacttctgt 34080

gtagaaaagt taatactgaa aagtttcttt tttatataaa gaagtaagct ctgcatttca 34140

gctctctcct gagtatactg atgaaggagg tgtcattact gcttggcaaa aatctcaata 34200

tttctaactt gattatctcc ctgtcctaat gtttagctat gccagaatga attctttaat 34260

tttatgaaag gtggatattt ttaatggtag caaagtatat gcaaaattaa attacaatat 34320

gaatttattt ataatggctt taaaataaag ggctttaaga aatataggtt tttcagagat 34380

atttgaatgt tcataagcta acatagattt aattttagca ttgacccagt ggatttttac 34440

aaaatgaaca aaactgtgtc tttgtaagat atttgaattt aactgatgca aaaaaaattt 34500

atgttgccct gatcaaatca ttcttcaatt attatagcag tctgtgttga tatattttaa 34560

ggaactatca aaggacatat attaaaaatt atgatgactt gaataatata gactattcag 34620

ctgtggcatg gaatatggaa cagacttgtc tccatatgct tgatatttgc aaaagtatta 34680

aagttttaga gatctgctat cgcatcacag ttctcacaaa ccatctaaca gatttgcagg 34740

agttctggga cagtgtagag gggctaaaag gacaggagtt agaattggac agacctgggc 34800

ttactgattt caccactcag aagtcaccaa acctccctgt acctcaactc cttcatcttt 34860

aaaattagga tatatgaaag ttatttttt ccttattaga tatccaagat gcttggtgta 34920

[0040]

tagtaaatgt tcagtaactt ttagctctat tcatggaatt gttcccaaaa cacaaccagc 34980

atctgcattc acattccagc gctctgcctg atagcattga actacctata ctcctattta 35040

aagccacact tcctacttga gaactgaatc tcaccccttc tttcctgctc aaggctgttg 35100

cccaagcagt cccctctctt ctgacctata ttgccaattg cttcctccta ctggatcatt 35160

cccataggca tacactcatt ctggtatttc aaccttctta caaataaaac tctcttcacc 35220

cccaatttct tgccagctac ttccccatct tggttttatt tatttatgtg tttgtttatc 35280

cagttgctct cctttgaagg aaaactcttc aaaacagctg ttcatactca ctgtttctgg 35340

ttaatctcat ctcctgcttt ctaaaaccca ctgtagactg gcttttttccc ataccacttc 35400

aataaaactg ctcttgttaa tattaccagt gaccttaatg ttgccaaacc agtggtcagt 35460

tatcagtcct tatcttactc ggcctataac tggcatttga catagtttga ccctattttc 35520

cttaaagtac ttttttaaag tcttggcttc cttccatgat ctttttgctt tgctctcttg 35580

gactcttttg tgggttctca ctcttctgtc agatcccttа aggttagaac accatagcat 35640

gcgcagttct ttgttctttt ttatacttit actcactccc ttggtgatct catccactca 35700

tttgcttata tatggaaggt tatcatattt atatctgcac cccaagtttc cctcctaagt 35760

ccagatttaa atatcttgac ctggcattat cactagaata tctcaaagac atcttaaact 35820

taacatactc aaaatttaac tcctgatctg cctcccaaac cttctctacc cccagtcttc 35880

cccatatcag ttgatggcaa caccatcttt ccataccaaa gttcttatag tcatctttga 35940

ctctttctct caaatcgtac tctgtcagga aattctcatg gttcagcctt cagaagatgt 36000

ccagaatcta accactttca gtcaatgtat tactataacc ctttcttgat tggattacag 36060

cagcaacctc ccaacttgtc ggtttcattt tctacctgtt gtcaccctaa agtctatttt 36120

tattatagca atcagactga tcttatttaa ttaatttatt tttattctga agtatatatc 36180

cctcctctgc tcaaaatctt gcaatgaatc ctattttatt caagtaagag tcaatgtctg 36240

[0041]

ggcaataggc ttcaacgccc tacatgagct gtcctctcca ttgtctctct gacatcatca 36300

tcttctactg ctccctaatt tactcttgct atgtcttaaa taacagatgc cttaaataga 36360

ccttaggacc ttggcaccag cttttctctc tgtatgcagt actcttccca cagatgtctg 36420

cgtggatcac tgccttagct ttgtccaatc tttggtgaaa ttttgtcttc ttaatgagac 36480

acttatcaat attaccctgt taaaaatttc aagctgtttc cacccatact gcaatctctg 36540

gaaagaaaag agtacagtta gttctatggc tcttctcgag actcagagat gcctggtgat 36600

ttgaccctcc ctataagtct tctttcaaca aggactcaag aaacttttag gtgtacatct 36660

atacttcctc caagggaatt cagctgaagt tactaggtag caggcactga tgtgtgcttt 36720

attacaagca tatgtcatgc actgatatgt attaatattt tattgttgag actggtactg 36780

gtgggggtag ctgctctaga aaatgaatag aagttcatgc catatcccta aaaagctgct 36840

cagctagcaa ggtataagca gaaggaatga ttctacctac ccaacatcac ctatcattgc 36900

cacacgtatc ttgagtgttc agtgactttc tgatattaga gatggcctgg gagtctgctc 36960

tgcttgtgct gtatgtactc ttttgttatc taacttttt ttttttggt gatgtagtct 37020

agcttttgtc gccaggctag agtgcagtgg cgcaatcttg gctcactgca acctccgcct 37080

cacgggttca aacgattctc ctgcctcagc ctcccgagta cctgggatta caggcatgca 37140

ctgccacacc cagctaattt ttgtattttt agtagagatg gggattcacc atgttggcca 37200

ggctggtctc gatctcctga cctcgtgatc cgcccacctc ggcctcctaa agtgctggga 37260

ttacaggcat gagccaccac gcccggccaa cctaaccttt cttaaaactc agcagtacac 37320

ttggtgctgg gcaaagcctt ggtgctgggc aaagcagtac acatggtgac tcatgactgt 37380

gattgtcact ctgaacccaa gatcaccagt aaggcagagt agacattatg atcccaatcc 37440

cctttacctt gctctaatct tatttttccc atagcttttg acacctttg acatactgta 37500

taacctagtt acttatgttt gttgattaag ccttatgagg gcaggaattt tgttcattat 37560

[0042]

ataggcctag cacctaggac aatgcctggt atacaccaga tactcaataa atacttgtta 37620

gatgaatgag aaaacaaacg tttctttagt atttattcaa tgccaggcgt aaaggattgc 37680

gaagaccagt aacagaattt ctgccattac atttctttga gcaaaggata tgattatggt 37740

catttctgag attggtccat tacagagatc cttagagaaa gttcccaaat cacatcagaa 37800

agaggggttt agagaaatat atttccaggg aggttacgtc ttagcaatga caatataaaa 37860

gaaagctgac tttaataaat tatatttaca catgtgaagg aagactgtta ttaagggaca 37920

gtttgtatgt aggggttgtc tgtccaaaaa gaagaatcct caaacagaaa taatttatac 37980

aacttagtct tcactgtggt ccaagaaaga tgatactatg aagagtgtga ccccacaatg 38040

ctagaagtag ccttaaataa aattatgcag gattactgct aaaatagacc atggtggtaa 38100

gggaataaaa ggatttcaat cttgaataca aaccactata tccatgtaat tagcattgta 38160

gttttagaaa ttttagcaaa taataatcat tatttgttct agtataatat ctagttagca 38220

tgcagatatt aattgaaaat aataatccag ttcctttta atatggctag ctatgtaaat 38280

agagaagatt tctagccatg tgcatctgga ctcttgtgta attttaagat tttacagaag 38340

aatggtatct cataaaagaa tgtgcacata ttttaagatg tcttcacatc tgcatggttt 38400

tgtcatgctg tttatttttc ctggaacgtt catcttttct ttgtcagccc ttgcaagtcc 38460

tccttgtcct cctaaatcca gccacagtca catttcttt ctggctttc ttggcactgt 38520

cttcctgcaa ctggttctcc cccttaaggt taattgatta attgcttcct cttctgtgtt 38580

ccgaaagtgt ttatcacaag atgtgagtgt tatttattta cctgcctctg agtttcaagg 38640

gcatcttcaa catctttgtt accctagtga ctggcgttgt tcctgttgca taatatatat 38700

tcaataaatg gttattgaat ttgagcatca ggatatattt ttaccttgac cactgattga 38760

cccagcaaat atttattcag gacttttat atgcaagaca ctgtgttatg tgttgtgaag 38820

atactacaaa gataaatcag ttgcacaagt tcttgaaact ctacagtgta ataaggaaaa 38880

[0043]

ataagtcatg cataaaagca actataatac ataatagaaa atgttatttt caagccgatg 38940

tgtaggttat gtgtgttcga gagagagaga gagaagacag attactttct gctagggttc 39000

aagaatgcct tcctgttggc taaggaaata ttttccttaa gtggctaaaa agctgtgttt 39060

caaaatattc ttttgatgtc tcacaaattc agtggaattc tcttaggtct aaaaatatac 39120

atctctctca ctttaacttg gtgtgctatt gtagattatt ggattaaagc actgctcagg 39180

gattatgctg cttcttgcca agcagtctac atttaaagta gaaataagat gtttcttttg 39240

gtgccataag gtatacattt tatgcattct ctagttttta gaagataccc taagggctaa 39300

gtctttaaca tgctgctaca agtttattcc taattgccat tgggaaattg gctgaagaaa 39360

gtttttaaca aaagttaaca atattgtcat tgagagaata attcaaaatg gattttaact 39420

aaaagctttt aaaaactttg gtgagcatag cttgaatgcg taatatttaa ttgcatttaa 39480

gccaataaca tatattagac tggtcttttt gtgcatcaag gcattagatg ttaaaagttt 39540

gaatgattac agatcttaac tgatgatcac caagcaattt ttctgttttc atttagactt 39600

ggattctcac ttgcatttat cttcagctgc tcctatttaa tcctctcgtc aaaactgaag 39660

ggatctgcag gaatcgtgtg actaataatg taaaagacgt cactaaattg gtaagtaagg 39720

aatgctttac cgtgctgtgt aaaaaagagc tgtggctctt tttcctgtgc ttgttgataa 39780

aagatttaga ttttcttgc cccaaagtaa tgttttccta aagtggggaa agtaatcact 39840

gggttacaat aaagggttta tagaaagcag gtagtgagat atttagggtc atggataatt 39900

tgttggtaaa actggctagt tgcacaccac tgctgtgact gcttctttgc tggtcttctc 39960

cccatccttc ataggcagtg aaggaccttg gagagttcgc tgtgtgctga tgggcttgcc 40020

ccagcttgtt ccccataatc tctccagtgg gtttcccagc atgttctatt ccccttcaca 40080

tgtcttccta ctcttcttta aaaagtctaa cgaaaggaaa tctgaaatgg ctattctccc 40140

aattcaatca gcaggaagac cctgtcacat gtcagtgggt gtttgctcct tcagggaaca 40200

[0044]

tagagaggtg attcattgcc cacatgttga agggactcat ctccctggtt tgtcacattg 40260

aactcttccc tcagcgaaag catttgcatt gcttccccaa gtcactgcca gctccatgct 40320

atgcttctcc agatgctttc tctcaagatc aagccacaga gtgggcataa cacatctgga 40380

atgcatcctt cccaaccgtc acgatctagg ggagatctta catgcttttt tgaaccatgt 40440

atgatttcgg gatgaacaaa gcttgagaag caatttttaa attcctagtt atttaaatac 40500

tgactagaga acggaggtga tgcgagaata ggtaagaaat gagggttgtg atatggagaa 40560

aaggatgaaa agtttatttt ttgaggtact gggataagga gtagaagggg ctctatttat 40620

cttccctcct cttgatatat attttctggt gtatatgtct tattttgggt ttataataga 40680

acttcaaaac agaagtttaa ggccactgtt gaagtcttgc tagcttagcc tcaatataga 40740

attagaaaca cacagacaca atttatacaa attccttagg acccagagag ttcaggttta 40800

aaagcattct tccatgcagc agcagcagat gtatcagtat gtcttacttg agggaactgt 40860

gagcaaagcc atgcaagagt tgtctgctat atacccagtt agctattgtg tatagggatg 40920

ggggtgaggg gggagtactt ttttttttt aaaaacatac tgtttaaaaa tagatcatgt 40980

ttttttcct tgagttgctt gttagtttgt gacccaagaa acaatactaa aaggacagta 41040

tgtgtttaaa atctaacttt tgtgaatgac ctggattcta gtctagactt aacatgtgat 41100

ggctgtgtga ccttagtcaa ggcacttgac cccttctagc ctcagtttct tcatctgtta 41160

aatagagata atatgtcagc gggatctgag gataaattgt aataatgcag cctaagccca 41220

tagtgagcac agtgcctagc acatagtaaa tatttgacac acagcacata gtaaacagtg 41280

ttagacactg ttactatttt atgattatgt gaacttaggg aagaggaacc atactaagtg 41340

cctcagttca gagctgaaat gagtgtcagg tggcattact ggaagtagga tggtagtaag 41400

caccatgaga tcagtcacta tcttagctcc catctgacta cttacgccca tgcctaaatt 41460

catttatcaa taaattgttc tcagattcta gaagctattg acaagaccaa gcaggatcat 41520

[0045]

acagaaaatg ttatagtaaa cttgtgcgag atgacctagt ctagcaaaca tgcacatgat 41580

cttagctttc tataaggaag ataaagtttt tagagacaag atgaaggaaa aaaataagtc 41640

tacaaagcaa gatagaccct tgaagatgta atggtgcaaa actacttttt aatgtatgtt 41700

atcttaatac ccaatggtct aagtcagttg ttggctaaat ttttcatctg ggaattttaa 41760

tggtgatatg agaagggcgg ggaaagcaaa gtagatgatg ttcattaaat gtttgctggg 41820

tgagtgaaga agaggaaatg atgtgcttta ctttagtgag catcacaatc acctgtcatg 41880

ctgatgaaaa ttatgggtac ctctattcac aatagcaaag acttggaacc aacccaaatg 41940

tccatcaata atagaagact ggataaagaa aatttcacaa atatacacca tggaatacta 42000

tgcagccata aaaaaagatg agttcatgtc ctttgaaggg acatggatga agctggaaac 42060

aattattctc agcaaaatat cacaagaaca gaaaaccaaa caccgcatgt tctcactcat 42120

aagtgggagt tgaacaatga gaacacaagg acacagggag gggaacatta cacactgggg 42180

cctgttgggg ggtgggggcc tggaagaggg atagcgtttg gagaaatacc taatgtaaat 42240

gacgagctga tgggtgcagc aaagcaacat gatacatgta tacctatgta acaaacctgc 42300

acgttgtgca catgtaccct agaacttaaa gtataataat aataataaaa attacaggtg 42360

cctgggacta caccaagaaa ctactttggt aagtctgaaa aagggatcca aacatctata 42420

ttttaacaa aattctgaaa ggaggcttaa gagcaattgc tctagatggt ctcttctgtc 42480

attgtttaga aaccaaaatg tcttgactct tatttaatct caattcctat tatgactagt 42540

tatcatctgt gttgtataga cttataagga tgccagatta atacaaatct ccaaaatatg 42600

tttaaagtag gtcactactt tagaaccagc agatcacagt ctctcaggga cttatttaag 42660

gtacagctct aagggcatca ctataccgaa tctcaacttg tggagatggg gtgtgagaac 42720

cctaatgttt ccaactagca tctacataaa agttatttat gtagaagtat caggactgct 42780

taggccataa tgtttataga gtgtgtgtgt gtgtgtgcat gtgtgtgtgt gtattttaat 42840

[0046]

gtttgaaaag aagtggagtg ttcctatcct aacttactaa tttcatttat tcaaacagca 42900

acatgagtga ctgttgagat ttatggatgt agataatcac agcctttctc tatacatggt 42960

ggggcagagc atcttgaagg aagtcgggaa tactaggttt ttttaatacc agctccacta 43020

ttacctggct gtgtggcctt ggacaaatca ctgaatcttt ctggcattca atttcctaat 43080

ttttcaaatg aggaacatgg acatgatcaa tagttattaa tctagggctg acaaacttca 43140

aatgcttaca catgaagctc agaattgtgc tgccttcata tgccttatgt tcatttctga 43200

ggagagtgtg tagcttttat catttctcag agaaatctaa gaccccaaag aagataagaa 43260

ctactaaatt agagaaactt ggaggccttt ttcagctttg aaattatttt attccataat 43320

gatgtttttt tcaggttgca cctcttggaa taattcaata ataactcgac tgaaggaggt 43380

tatataggat gagaggaatt tgctttgcag acataacctt gctacatttt atgtgaggga 43440

aagaaagtgg cctgacagtc catttttgcc tgtgctcaca gttattcctt caatggaaat 43500

cattcctttg cagcccctac cagtttcatc tttgcattag gtggcaacct gcactgtgcc 43560

cacacacttg aagtttttt gcttgaagtg attctcatgt cacagaagcc catgatttat 43620

gactttaatg tcaaattttt tttttaattt cttcttgaac actttgtact gccccccacgg 43680

tccccgtggt ttttattcga aatgcttctg gcctgtttac taagcataat agttcatcta 43740

tttacagaac attttgcttt gtttctaaaa aaatgttgca acatttgttt taaatggcaa 43800

actcagactt acctaaagaa agggtcaagt atctgggaag aggatgaatc aagcttttat 43860

aacttgtatc tatgggatag ttaggttgca gattttagta gttgtaattg ttcatatagg 43920

aaggaaatcc agatattgaa aaagttcaaa ctagttttct ctgtgtattc tccctactct 43980

tctctttgtt tgtgacgact ttgtttcttc atttgaggca atttaactca atatgatttt 44040

gttgctaaaa agaaaaaatg ttttgtcttt aactttctat tgggtaatga cttgtcttcc 44100

tcaaaatgtt tcttaaggtc ccatctccat ctcgtaaagg tgaaattact ctgtcttttc 44160

[0047]

aaggtcagtc tacaaattag taagatagca ttagaacaaa ggaatctatt gtcttcctgg 44220

tcttgtgata ggcacttatt tcaagttggc tatatttata catgattcat ggagattatc 44280

gtaatgagag attataaaaa tatcctcaga taacacattt tcacactttg aatagacagt 44340

tttgattaat tctgattatt tttcttcttc aaatattatt gttctcaagt agaattacca 44400

ctgcattaaa gtgaagaatt ggagtctctg aatgtcccca tttctggatg aattctaagc 44460

ttttcttcag atgacctagg tatatcatta atagtgaaga tttcacataa ttttgtttga 44520

ccttcgaaaa ataatagttt gaaagatagt tttcaaattt tattttatta ggttgcaata 44580

tttagcattt taatttctgc tcctgtggtc agcagaaaat tctttctcta tttaaagcta 44640

aatttaggac attttgtatt ttaaaaaaag gactattaga aataatattt attaaaactc 44700

tagatagatt gctatattat caagcatatg agtcttattg ttaggaaaac attgttcttc 44760

ctttatagaa taaactactt ggataatatg tcttctgctc attgaatttt tatttttatc 44820

ttttgtagag atgtgggtcc cattatgttg cccaggctgg tctcaaactc ctggccccaa 44880

gagatcctcc cacctctgcc tctcaaaatt ctgggattac aggtgtaagc caccatgtgc 44940

agcctgctcc ttggtttttt agaacaatag ttatgagtac acagacacca tgcagaaaca 45000

ctttgcatgg attgtctcct ttacttttca taaccttaca agataactat ttttagccca 45060

gtatattggt tagaaagctg agatctagtg gtatttagta atctgattat catcacttgg 45120

gaaatagttg agtagaggtt tgacccctta actacctatc attgaggcac agtaatgcag 45180

ttcataattt ataatgcctt cccagtagtt taagatgtaa gtttcaacta caattaatga 45240

attatcattg taacctactg aattttattt cctgaatagt agtcaccttа tcttactgtg 45300

attaggaagc tatcatattg tagaagctca gttagttact taattggaat catcatcata 45360

aggtgtgtca tcatcataag gtatgtcatc atcatgaggt attatacact ccctaaatat 45420

tgtagtttat aatctcttct atttgaaaga aaaaattgtt atctatcttt atttagatat 45480

[0048]

tctttactga ggaacgatga ccttgaaaag cctcctgaag ttgtcatctt aatttttttt 45540

tgagacaggg tgtctatcac ccagtctggg gtacagtggt gcaatcatgg ctcactggag 45600

cctcaaactc ctgggctcaa gtgatcctcc tgcctcagcc tctctagtag ctgggactcc 45660

agagtagttg ccaccatacc tgactaattt tttaaatttt tttcttgaga tggactctca 45720

ctttgttgcc aagtctggtc tcaaactcct ggctttaagc aatcctctca ccttggcttc 45780

ttaaagcagt aggattacag gtatgaacca ctgtgcctg ccaatttatt tttaatcact 45840

aattgagtta ccatttttaaa aaagtccagt tacatttgaa aactataggt aatacacctg 45900

gttggttaga tttttagtca atattagtgg tagataattt tttaggagaa acaaagaagc 45960

aaaaagcttt tttgggggggt gttatttctg aaggttgaac aactaacata gtaagctact 46020

gtacctgagt gaacgatgat agaagtgtag agcttttttc ctctacagcc atgattatta 46080

aactttgcta ggtctgaaaa tcatagactc tttccccaga aaagttgaca taggcacagc 46140

attttgtaaa agtgtcaagg gagtcataga taactaatga attttgattc ctgccttgga 46200

cttgggagag acagcataac aagtaagggt cttgcaaaga tgtccaaggt ggccactgat 46260

ctcatgagat ttagggacct cagtgaccct tgaaccatga gatccaaagg tttttagatc 46320

agtgatctag agaggaagtt aagtgttctg actttgagtt atttttcttc tgagtccaaa 46380

tacctgcagg gtgtggtatg cagccagtgc cagtttggct tgcaaagact tcttgttggc 46440

caagtctcca gcatttccaa atgctgttct cccatggatg ttttttccagt gtcactggac 46500

atggtcaatc attaagacat ccaaagaaga cagtaaatgg ttcccacctа gcacagttag 46560

ctcatcatcc agtaacttgt ttttgcagtt ttttatttta caatctggca tagtattgac 46620

atccttgcac tccaaaccag agctcattag aatgagttgg cctttggtaa aattttccgt 46680

caattaattt ttttttgcca tgaatttctt tagtagaaca gatttgtttt ttaaaatacg 46740

tagccttggt tacttatcca cttaaccctа ccaataggga atactcccctg gactctagac 46800

[0049]

ctggttcctg cttttctagt ttccagtttg catgtaaaca tttaatgtat attcaaattc 46860

ctagtggtct tctaatcttt tgtctgtctc tgttttctct ttgctccaaa ctgtcttccc 46920

atactaatct tggtatttta ctaccaggtt ccttctctgc tgaaacacat tcagtgttgc 46980

atcaccactt acgtaagtaa gtcaaaccag actgaattta tagaaattat ctagtttgcc 47040

ctctttatct tacagacaag gagtagaact tccacagaga tgatgctatg tgtctaagca 47100

gaagcaactt gctgtggagt tctgatggta gaactgttcc tactgtacct tactacctac 47160

catttgacct ccctagctca acatttggag ggtctctctc aaaggcagtt ttcctggaat 47220

atttcttatc tcttaactgg tctccctaac acattatgag ctttcccatt tctttgcctt 47280

tgcataagac ccttcctcta tctagactgt cccactccct cgcatttagt attaatagaa 47340

attcatactc attcacatac catgcctaac taagcactta gtattttata tgagttattt 47400

tatccttata aatccatcag ctagattcta tatgattccc atgtgacaca tgtaaaaatt 47460

taggctgaag tagatgaagt gacttgccca agacttctga gttagtaggt ttcagggcca 47520

ggatccaacc tgagtggtct gtctccagaa cctgtgctat taatccatac attaaattca 47580

ctgcctctaa ggagtatttt ccaagttgca ggccataggc tccctctact ctgtgaaact 47640

ttccacagtg atatatatca gagaagcaga atttatttca tggttatctg tgctttctgg 47700

aaggtgagtc aatatactac ggggttgaat atttcctacc caaaatgctt gggaccaaaa 47760

gtgtttcaga tttcattttt ttttttcaga ttttagaata tttgtggttt tttcttttta 47820

atatactttc aactattatt tttgattcag cagctacatt tgaaggttta ttacttgggt 47880

atattgtatg atgctgaggt ttggggtatg attgatccca tcacccaggt agtgaacatg 47940

gtacccaata ggtagttttt ttaaccctgt cttcctgctt cctatctagt tgtccctggt 48000

atctattgtt gccatcttta tttccatgag tatgcagtgt ttagtcccca cttgtaagtg 48060

agaacatgca atatttggtt ttctgttcct gtgttaattc actgacaatg atggcctcca 48120

[0050]

gctgcatcca tattcctgcg aaagacatga ttttattgtt ttttttgtg gctgcatagt 48180

attccatggt gtatatgtat cacattgtct ttattcagtc cattgttgat aggcacatag 48240

gtcgattcca tgtctttcta ttgcgaatag tactgtgatg aacgtacaaa tgcatgggtt 48300

tatttggtag aaggacttat tttggatata cacccagcaa tgggattgct gggttgaatg 48360

gtagttctga attctttgag aaatccccaa atttctttcc acagtggctg aacagtgtat 48420

atgcattccc ttttctctgc agccacacca gcatctgttg ttttttgaca ttttttaaa 48480

ttatacttta agttctgggg tacaagtgca gaacgtgcag tttgttacat aggtatacac 48540

gtgccatggt ggtttgctgc agccatcaac ccctcaccta cattaggtat ttctcctagt 48600

gctatccttc gcctagcccc ccaataccca acaggccctg gtgtgtgatg tttccctccc 48660

tgtgtccatg tgttctcatt gttcaactcc cacttatgag tgagaacatg tggtgtttgg 48720

ttttctgttg ttgtgttagt ttactgagaa tgattgtttc cagcttcatc catgtctctg 48780

caaaggacat gaactcatcc tttttatggc tgcatattat tccatgctgt atatgtgcca 48840

cattttcttt atccagtcta tcactgatgg acatttgggt tggttccaag tctttgctat 48900

tgtgaatagt gccgcaataa acatacgtgt gaatgtgtct ttatagtaga atgatttata 48960

atcctttgtg tatataccca gtaatgggat cgctgggtca aatggtattt ctggttctag 49020

atccttgagg aatcgctaca ctatcttcca caatggttga actaatttac actcccacca 49080

acatgacagc cattctaacc cctatgagat ggtgtcttat tgtggttttg atttgcattt 49140

ctctgttgat tagtgaggtt aagcaatttt tcatatgttt cttggcccct tgcatatctt 49200

cttttgagaa atgtctgtgt cttttgctta cttgttgttt atggggttat tttttgcttg 49260

ttgaattgtt taagttcctt atagattctg gatattagat ctttgttgga tgcatagttt 49320

acaaatattt tcccccattc tgtaggttgt ctatttactc tgttagtagt ttcttttgct 49380

gtgtagtagc tctttagttt aattagctcc caattgtcat tttttgtttc tgttggaatt 49440

[0051]

gcttttgagg acttagtcat aaattattcc ccaaggccaa tgtccagaat ggtgtttact 49500

aagttttctt ccagcatttt tacagtgtgg ggccttacat tttaatcttt aattcctttt 49560

gagttaattt ttgtatgtgt tgaatagtag gggtctagtt ccattcttct gcatatagct 49620

agccagttat cccagcacca tttattgaat agggagtcct ttccctattg tgtatgtttg 49680

ttgactctgt caaagatgac atggcttgta tgcatgtagc tttattttag atttcagatt 49740

agagatgttc aatctgtata aatgcttaga aagtaatatt aacacaataa tttattaagc 49800

gaccacaaat atctacaact tgactttcta agttctcttc caaatgtaat tagaaggaaa 49860

ccaatgaaaa ccaaggacgt aataatggga tactgcgcta taggtagatg tgctgagccc 49920

cagcacacaa agccagggtt tgcatcctac ctgcaccagt tactcctaat gcgtgtacct 49980

tggggatacc ggttaacctc tctgagtttc catgacctca tttgtaaaat aagcttaata 50040

taatctctca tggggttgtg gtagagactg tatatgaaaa cttgttttaa attataaagc 50100

acgtttcaaa aacagtatta tttttcagtc tcaccagaaa ttgaatatca gtaaatcagc 50160

ttaacgaata aattacttta ttattataca ctgccctacc accagtggta gaatgtagat 50220

ttcagtgttt ttatcaggga acttcctata agccttcttt gaaccaatat ttgtatataa 50280

attattcatg aaatggaatt ggtcaccata ctctttacat tttctttgct ttttagacat 50340

atactcagat cccacacttt ctaaatacta atctagttga ttgtattttt gtatttttaa 50400

aataatataa attatgctta agaaagggct ggattgttaa gcagcttgtg ttcagaatac 50460

ctgccacttc ttgctgcgtt tttctatctg gaatgccttt aatttacctg gtttattcaa 50520

aatgagatag aatattgctg cttacttatc gcttteacat ctgcaacagg tctgctctgt 50580

ctttgtcact agggtttaca taaaatgact agacgctttt tcctttcaaa gatgaggatg 50640

aagattaaga agagaaaaga aattatggaa gcttggtgga aagtttgaga ggaagaaagt 50700

taagtgtaaa gaataaggga gttaacgcca aaaataaatg aacaaaaatg ccgtcatgtc 50760

[0052]

tggcagctca ggtgtgtttt caataagcag caatggaatg gacacggtgg ctcatgactg 50820

taatcccagc attttgggag gccaaggcag gcagatcact tgaggccagg agtttgagac 50880

cagactggcc aacatagcaa aaccccgtct ctgctaaaaa tacaaaaatt agccaggtgt 50940

agtggtgcgt gcctgtaatc ccagaggctg acacatgcga ggattcctta agcccaggag 51000

gtggaggttg gagtgagcca ggattgtgct actgcactcc agcctgggtg acagagtgag 51060

actctgtacc aaaaaaagaa aaaaaaagca gcaatgattc taatatttta tttagggtgg 51120

tatgaagaag gttgatggtg aagattcaca agtggaaaat acccagaaca agtgcccaga 51180

gggtgtagag tgtgaaaata tgtagtggag ctaagagaca agggaggctc ttctctccag 51240

ggacctgagt tctagtctag acttaacatg tgatggctgt gtgaccttag tcaaggcact 51300

tgaccccttc tagcctcagt ttcttcatct gttaaataga ggtaatatgt cagcgggatc 51360

tgaggataaa ttgtaataat gcagcccaag cccatagtga gcacagtgcc tagcacatag 51420

taaatatttg atacgtgtta gacactgtta ctattttatg attatgtgaa cttagggaag 51480

aggaaccata ctaagtgcct cagttcagag ctgaaatgag tgtcaggtgg cattactgga 51540

agtaggatgg tagtaagcac catgagatca gttactatct tagctcccat gtgactactt 51600

atgcccatgc ctaaattcat ttatcaataa attgttctca gattctagaa gctattgaca 51660

agaccaagca gaatcataca gaaaatgtta tggtaaactt gtgcgagatg acctagtcta 51720

gcaaacatgc acatgatctt agctttctat aaggaagata aagtttttag agacaaggtg 51780

aaggaaaaaa taagtctaca aagcaagata gacccttgaa gatgtaatgg tgcaaaacta 51840

ctttttaata tatgttatct taatacccaa tggtctaagt cagttgttgg ctaaattatt 51900

catctgggaa ttttaatggt gacataagag aaggttgcgg acagcaaagt tggtacagtg 51960

tgtaggaagg aagagaacct agaactctgt aacttactag ggttatatgc ctccaaagtc 52020

agttgccggt atagctctca gtaaagaaca tggattgagt gtttataatg tgtttggcac 52080

[0053]

attcatctgt cttaattcta aatgaccatt tgacataggt atcttgatct tcattgtata 52140

aatgagagga accaacatac agagtttaga tttgtcccag attcctttgt cctaaaccta 52200

ttgcttattc acttatgcca gaatgactga tgtaagtaag tcagacgtta tttaaagcct 52260

tcaaaagaac ctaggcaaat atttgagact tctcaaatgt tcagccgaag gtaagagaat 52320

taagttacat cacaaaatga atctttctaa attatttctt ataaagcatt tgcatctcat 52380

aagtagcatt gttttttga agtttcactg atcatttttt aggttcaaca taaaatagtt 52440

ctcaaatttg ggtgcacatc ggaatcacct ggaggacttg ttaagtaaga ttcagtagct 52500

ctggtatggc ctgagaatat gcatttctga cagattccct attgctggca catcactttg 52560

aggtccacat tttgagaacc actgacataa aaagcatgta ttttatgatt aatcctatgg 52620

aggaacaagt aggaaaatag tccttgaggg gaattccaag atcacaggtg gaagctgaaa 52680

ttcagatcat gtttccaaaa ctcagtaggt tatacctagc caggcataac tgaatttgga 52740

gtctaaaaga tctgtattat cacttttta ttttgaagga tgcctttga ttacagaggg 52800

aaatcaagga ttaaaaatca atatacatgt aaatattgaa attcattggt aactttaaaa 52860

agcacaacag ttttgtgtgc ttttctccaa agcactacaa atatgattaa ttgatgtata 52920

agaattttct tatggaattt tttttttgt ctctgtaggt ggcaaatctt ccaaaagact 52980

acatgataac cctcaaatat gtccccggga tggatgtttt ggtatgtaaa ctacatttct 53040

gagtttcatt ttagtagctc atagaagaaa tgggatcatt catattgaga tagtacacta 53100

gctgctattt aggagcttgc ttattgtcag gatttgaaga atttatcttt ggaatttgac 53160

ttgcaggctt ttttttcccc ctcttaagca actgttaaac tttatcagtg atcatttcag 53220

cacatatatc ctagacctgt atagttgttc ttcactatcc ttaggaaatt ggttccagga 53280

caccttccga ccctccatcc tccccactca ctccaccatc aggataccca aatcctagga 53340

tgctcaagtc atttctatga atggcatagt atttgcatat aacctatgca cattcttctg 53400

[0054]

tatactttat ttttaaattt ttatttttca ccatggaagg cacactggaa ctcctgtgtg 53460

ttccaggagt ttagttccag gaatttggaa ctaaattaaa ttatttctaa attaattcta 53520

aattaattct aatactgaat ataatgccta tattacataa atcattgtta tgctctgctt 53580

ttaaaatttg ctttatgttt tcttattgtt tgaatatttt ccatctttgg ttggttgaat 53640

ccgtggatac agagggccat ctgtacttcc aaagtaaata cgattatctt ctttagacct 53700

agccacagat tttctcattt tccttaagca tccccctaaa aaaggacttc agtgtaagtt 53760

tatgtaaatt ctttttcata gctgacctac ctcacttgtt taatttgaaa gcacaatttg 53820

atttactagc agtgcaatag attcttagaa ccttacaaca agtgtatgtg tttactatta 53880

taagtactac tctgttgctg aaaccaagaa attttaatta ttttttctcat tacacagtat 53940

cagaattcat acattaagaa atatttcaag catagagaat aatgtaatat ctgtatacct 54000

atcacagagc ttatcaaacc ttaccattgt gcaatatttg cttcaaatat atttttaata 54060

atgaaacatt acaaatgtaa ctaatgccct atgtatgctc cttctctgtc ttcattaatc 54120

cccagtttgt ctcttagtgg taacacttat tctgagctgg acttttttcat tccaatgtgt 54180

gctttcaggg cttgtaatgt ggacagcatt cactagtgtt atgtagagca ggaggagcat 54240

tctcttatat gtttactgca gtgtatgcac ccatacataa gacatggaac tttttgaata 54300

tttaataatt ttatgttaag cttctatact ttgaagttcg cttatatctt tcaacatgct 54360

ttgacaagtt gttttatgtt gactcatttc aactactgta ctgtgtttct tgagtaaatt 54420

taaaaccatt tgagttactc tcttctctac aactctcatc tttccataat ctaccaaaac 54480

ttattaaaca tctactttgt gtaggttttg accaattttt gtggatcagt ccatcaaagt 54540

tgttaccaat ttaaacacat cattatgtgc ttgtgcttaa aatgcatttc aaagactaca 54600

aggctgtcat ttcaagagaa tgtcaaagct acatttcttt ttattagtaa gcattttagc 54660

atgaactacc taaagttttt tttagaattc cttagaacat gtatcttcat gttgaaccat 54720

[0055]

ttatcctcaa gcctatgtca atgtctatcc tattgagtta gggggagttc tctggaaata 54780

gaaatggaaa attattagca gcctgaaagt taattaattt tattatttgg ttactaagca 54840

agtatttagt taggaaaaac taaccaggag ccagcacttt ggcagacact tgaagaaaca 54900

aacacacacc aattaggcaa tgatctttag ttcaaaaagt ttagtaattg ggaaggcagg 54960

caggggggat tatgtggcct ttttataaca cttttccatt tgcaaaatga tttcacatat 55020

taattttctt ggctgattag aaaaactctg aggaaggtaa aatagctatt atgattccta 55080

ttttacaaat gatatattga gctttacagc gcaaaagtat tttgcccaag gctatacaat 55140

tagaacgtga cagagtctta aaaagaaacc cgtaggtcat cagactctta accctgggtt 55200

acggaaagtg aggatctata taattacaac acttagggaa agtgtttgaa gggaagcctc 55260

taggtaataa agacccaccc cagatccttc ctgactgcag cagcatttag gattgtgatt 55320

gccaagcacc caaagataac ctgctgctct ttgaaaaaca aatgctaaac tgaaaacaac 55380

taaatagaat ttttgtgct ggtataatca tagaatatgc taaatcatag atttcaatgt 55440

cggcttgtga tagcaagagc caagcttgtg aaaataaagc tgattcactg ccacatattt 55500

tgtgcttgtt tctgtaattg agaaaaatct actattgatt ctggcatgct atactggcac 55560

aactggagaa acactgttct tcttggccac caccatgggc aagaaaaaca aggccacgtt 55620

tagagcattg gacagaacca ggggtctcac cctttgtttt accttcattt tgacatgttc 55680

gtttctgcga agaccagagg agtttcccag tggggaggcc tctgattatt tgcgagtggt 55740

cagagtccca gctgccttat cttttgtctt taaacaatag agggtggagt gggaatgggt 55800

gccaaaaaga ttctctggtg ccaaagcaat aaaattctgc ccatgggcac tgggcagaag 55860

aaagctctag aatagaatac actttattt ttatttttat tttgccttca ttttaaaaaa 55920

cagctaaatt ctcctagaaa agggagttca cttttccaag gtccttctta gaaaattacc 55980

tagcagattc tgtctcacaa atagcagggt gtgatcaacc acttagtatt taaatctaac 56040

[0056]

gataatcacc aatgctattt taaactcttt gaaactatta tattgccgga ctgttgaaat 56100

ttcctttaac ttcctaacct taaagaatac ctggatattt ctggtctttt acatttactg 56160

gtaatgttat tgtagaaaga ataaaaatgg cattgctgaa ttgttgccac acaccttcat 56220

tcacttgaac ttccatagca tttacataaa ctgtgggttg cttgtaatat ttgagtttaa 56280

aaatcttcat ttttaaaaaa attttttat ttttagctat tatggataca taagagttgt 56340

gtatatttat ggggtacacg tgatattttg atgcaaccat acagtgtgta atgatcaaat 56400

cagagtaact ggaatattca tcagctcaac tttacaattt ctttgtgtta ggaacattcc 56460

aattccactc ttttagttat tttgaaacag acatttttat taactgtgcc acctattttg 56520

ctactgaaca ctggatctta ttcgtttttc aatttttact taaagtatat attcatcagt 56580

tttcttttag ttttttattt gcaaataatt ttaaatttac aaaaacgttg caagaatatt 56640

taaagaacac ccatgtgccg tttaatccag attcacctat ttcaagtatt tttaacattc 56700

tgcctcattt gctttatcag ttgctttctt tctatgtatg catgtgtgtt ttattatgtt 56760

tctgaacttc ttgaataagt tgtatactga tgcatacatg gccatttact cttaaatact 56820

tcagtgtgta tttcctatgt gaaggatatt ttcttaccta aacacagtac atttgcaact 56880

tcaacacatt ttacaataat tatagtactt taatctaggt ctgcatttca atttagcttt 56940

tttgttttg ttttgtttt ttgtttttg catttctttt ccttcagtat aagatcctat 57000

ctaggattgg aattttcatt ttgataccat gtaaataatg actcccaaag atgccttgtt 57060

ttgggaatat attacctgac atggcaaaaa ggactttgca gatgtaatta aattaaggat 57120

ttatagatgg aaaagttatt ttggattatc caggtggtcc cactctgatt tacatgagtt 57180

cttataaaag ggaggcagga gtgtcagagc cagagaggga gatttgaaaa tattacactg 57240

ctggcttcaa agatggaaga gggattcaca agccaaggaa cgcacatggc ctctgaaagc 57300

tggaaaaggc aaagaaaatg attttccttt tacagcatcc aaaagaaaca cagccctaat 57360

[0057]

gaataccttg gtattagcct attcagacct attttaaact tctgacctcc agaactgtaa 57420

aataacaaat ttgtgctgct ttaagccacc aagtttgtag tactttgtta tagcagcaat 57480

aataagctac tacatcctgt ctctctagtc tcctttaaga tttcctcagg ctttctttgt 57540

ctttatggca ctgacatttt tgaatgagac agtcctcccc tttaagaaaa gtgtttctct 57600

ttgcaacatt tgattgatgt ttcttaatgc ttctgtggag cttatgcaat tcaagtgaca 57660

atgctacgaa agtgatgatt tgtgctcagg taaccacatc cagaggcaca cagagtccat 57720

cctctcctca tggtgctgtt tgttttgatc atctggttaa gatgttcaac tgtttatgta 57780

tatttactca ttcacaattt ggggagagac actttaaggc catataagca atccttctcc 57840

ttctcaaagt ttctcccaca gatttagcat ctattgatga tacttacctg aaccaatctt 57900

tgctatcatt gtcagttttt cgttcagact ttttaaaggc acagctaaat atggaagtga 57960

ttggcagcat gtgatgccac tctaacaata agccttccaa acttcttccc tcttcagtac 58020

ccttcctcag gtatgcacaa tttcacttct tggctattct catcttttt tgcctggccc 58080

tgttacttac ctctgggctc tttccatttt ctttgatacc tgaggattta ttatttgatg 58140

ttttgattct tcctgaatag acagagtgat ttaaaaagaa atacatccaa tcatttcatt 58200

cctgtttctt tatattcatt gaatggcttt ttgctgctct taggaaacag gaaaaggagc 58260

tgcttcaaca aggcctccaa gactgtagtg atctagctgg gcacagtggc tcacgcctgt 58320

aatctcagca tttgggagg ctgagacagg tggatcatga ggtcaggaga tcgagaccat 58380

cctggttaac acagtgaaac cccgtctata ctaaaaatac agaaaattag ctgggcgtgg 58440

tggcgggcgc ctgtagtccc agctactcag gaggctgaga caggagaatg gcgtgaacct 58500

gggaggtgga gttttcagtg agccaagatt gcaccactgc actccaggct gggtgacaga 58560

gcgagactcc gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaga ctatactgat ctggcacctt 58620

tccacatcct ttttcagtcc tttatcgtta tcgttaccag ttccttgctg ccacatagct 58680

[0058]

tcttgcctgg ctttctctat tcctggaatc ctgattggtt cttttgtcta gctaacacct 58740

gattctttta gattttggtt ttgatttttg atgaaaccaa attgttctac tggaaactct 58800

tctcatcgca ctcctcagag tagcagtttt ggatgtattt gtgggatgat ttaatagata 58860

atcttccacc aacctgtaaa cttcacaaag gtaggaacta tattcttttt gctctgcatt 58920

agattctcag tgcctcatgg atgctcatat gcatttaatg aatatttgct gaaagaaagt 58980

gaagaaagga aggaggaaga aaatttccct accatataat catttgtaat ttccttgagg 59040

cacagatttg aacttagttc acaaggttat aatgatgagg tgagtgccta taactcgtca 59100

cacagtatct gcactgcaac gttattatct tcttttagat acgtgtgaat tttttgaaat 59160

attttaggtg taagaattgt attatgcaat tttggggaat cacagcttct ttaagccttt 59220

ggttctactg ctttaattga gttatttttg cattcaagaa cctgcttatt gttcccattt 59280

actaaaggct gagagccaga ttcctgaacc taatgttcat gactctctgt aatccttccc 59340

taccctaacc aactcatctg aataccccatt attccccaac acaaacttgc cacctcagcc 59400

acatgcatca ctgcctccta aaataatgcg cctgttctca aaggatgccc tttcttctcc 59460

catccactta tccaaattct acccatagaa tcatgcaata tcttgggggct taacccatct 59520

tagtggtcat ctcctccaag gtcagtttaa gatttctctt tcacacaagg acattttctg 59580

ctctttcagc ccacattttc tctcccatgt atcatttgat caggtgctac tctgtgctga 59640

gtgttttgct tgatgctgga gcttggtggt cagcaatact atcattgcac ctgctatgtg 59700

gaccctatct tttagtttat tatcttgtga cttctatgga atttgtccag aagctattca 59760

tcttgggtac atgatcatat attgcttaca tagagcttaa tattttaagt gttatatatt 59820

tgtctcaaag tattatcgtg agaaataatt aaaatacaaa aaatatgagt tgtggtgtgc 59880

atataataac atcagatacc atcattatta ttttgttgtt gtgttctctt tttactatat 59940

tttgactatc tacagagcaa ggttgaaatc ttttactcct gtgtatctcc tcaccattct 60000

[0059]

ttagacaatc caatgcatat agtcgctcct caaaaaatag ttatgaataa acatttaact 60060

cttggcaaaa atgctagatt tccaaatctt gaaggagccc atcttattag tttagattcc 60120

tgtggttttc actaatagta aaagtcccat tattataagg acactaaaga atagcatgtc 60180

acctaagggc atgggtgcaa caggccccat gaaaagactg gaaccaggat tggaaactat 60240

cagtttttcc ttctccatct ctgaatctct gtttctccgc ctcattctat ttgtgcagat 60300

attttctcct ttgttccagt cacttggtag aatgtaactg cccaagagct gccaggttta 60360

catatttcaa tttcagccct attcagagat taattatcag tttctaatga tcaataccaa 60420

ttttggggag gaacgttctg gttggcctat ccaagtcagg tgtctaccat catccaacca 60480

actatggcta cagggaaagt tcaccgtttg taagcatgga ttctgaggct ccactcctat 60540

gatgcggcat tctctctata aaaatagacg tcagccaaat agacacttgt agtcaactat 60600

ttatctgcct cgatctccca tgtaataaga aagtatttat ttaaaaggaa taagcataaa 60660

atgttagttg aatgaataaa atatgacatt aaatgctatt ttaagtagtt cttttgtata 60720

ctgtactaca gcacaggggc ccgtcttcct aataagtgat tatattaaga tgctgttcag 60780

attatctagg ccattattct ctgatagaaa tacaatggaa gccacgttca taatcttaat 60840

tgtctggtag caacactaaa aaaaaaataa ataaaaacga gcagctgaaa ttaagtataa 60900

tgaaatttat ttagccccat gtatccaaaa tattgtcatt tcaccttaaa atcaatataa 60960

aaattattaa tggaatgttt tatatgtttc atattattca aaatccacag tgtgttttac 61020

atctgcaaca tattacagtt catacactaa attttcatta gaaatagtta ttccatattt 61080

agatttttta ataaaattta ccattgagaa gatagtcaca tttctgtgtt ttccaaacat 61140

acttaaaagt tccagcctct aaatagggtg atattattga cttttcaatt taaagaaatt 61200

ataattaagt aaaatgaaaa ttttagctct gcagtcacat tcaatgcatt ttgagtgaga 61260

ggagctgcag atggatagtg ggattcccat attggccagc atcgattaga atttatttta 61320

[0060]

tagatggaga aactgaagcc ctgaatagat taaatgactt gcctgaaatc acaaagtgaa 61380

ttgacagagt tgggactaaa aactgggcct ctagttcatc gttgctgccc tcactcccca 61440

aacccctgtg ctgttccttc actgttctat tttagggcgg gcctaggggc catttatagg 61500

tctgccctgg gaaataacac atatttagag tgctttggtt gattaccatc ttaatcagat 61560

tgagatttct acggcacttt aattcaaaca agaaatgtaa agttagatgc ctaaagtgaa 61620

cactgaagac ccaaattaat tgtttaggga gaggactaaa ataaatcatt acaaaaccca 61680

gctaatccaa agagaagtta agatttcgga gactacactg gcaacatgaa catgcaatat 61740

tttgcaaagt gcttttatag gaaacttta aatttgcctg cccatggaat gtttgagagt 61800

agaatgtcag ctttctagcc acaacgaaaa aaaccaaaag aacagtaaat aaagtccaca 61860

aatggcaatt gtcacaattc ctcagagaaa tttaccttca ttggtatgac tctggattaa 61920

ctgaaatgaa acagaaagaa ccatttctat tccaaagaga tttcttaatt gagccgaaga 61980

atcgtgtctg gtccagacgt gagaccacat gggtcatagt gaattcagca gaaaaaaaca 62040

cttcagtttt atgtgctttc actattctca tggctactag aacaaaatga gtgatcgaga 62100

gtcctggttt ctcgcgtttc tgtgtaaatt tgttatgtaa cctggaacga gacacttcac 62160

tactctaagc cttgattttc ccgcttatac aattggtgag actggtcctc agtattcctt 62220

ctaggtctgg aattctggtg attctgatga catggctcta gattttgatt gcacatccca 62280

gaggtagatg ctgaaagcac aaacagaaag gtacacttcg tgccctaggc atgcatacgt 62340

ctaattccag caagactgaa gtttgacacg aattaaagaa agtaaaacaa aaacaaactg 62400

ggtggtaatg ctggtattta gattaatcag attagaaggc tgggtgaata ctccttatga 62460

atattcttag aaacctcata gtttatgagc caggcttttc actctgagaa tctctaattg 62520

gtatttcacc aactcctgtg aaaagaacgt tctcactggg tagatactag ctttaggccc 62580

tataagaaag aacatagata tctctctgtg aatagctacc aaattgaaag taatgtaaag 62640

[0061]

tgcttcagtg aagaagtgtt acagtattat tttgtctact ttcagcttct taatccgtaa 62700

atcttaccgt gactgctctt aaagactgtc tgtggggtgg gcgcggtggc tcactcctgt 62760

aatcccagca ctttgggaaa ccgagatggg tggatcacct ggagtcagga cttcaagatt 62820

agcctagcca acatggtgaa atcccatctc tactaaaaaa acaaaagtta gctgggcgtg 62880

gtggcagatg cccgtaatcc caactactca ggaggctgaa gcaggagaat cgcttgaacc 62940

caggaggcag aggttgcagt gagctgagac cacgccattg cactccagcg tgggcgagaa 63000

gagcaagact gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagactg tgcatctaat accaatgtgg 63060

aataatgtgt caaattattt cacctaataa accagcacag tttcttgaat gaggcaggag 63120

atagagagga gaaagcatgc cagaattagc aagtctccag gatgatttta aaacacatgg 63180

tttatttcag ccggtttctc aaatttactg gttctggaac tacagagatt ctgtgtcaca 63240

tattctgtgg aattaatata ttacctttta aaaatttatg cttagtctta gaatgtgcat 63300

atatttctgt tgttggtctt tggaaacagt catattccta gttatgttta gaatactttt 63360

aattttattc attttaaatt atatatttta tttaatcatt tagcgagatc atgatttggt 63420

gttcatggta ctttaaaatt cctaaggaag ttcacagttt ttgactgaat tgtcagtggt 63480

agtgagatgc tagcagtcca atatcattga gtcaatatca ttgagtcagt ttggattcta 63540

gaataataac atgttataag tacataggga tagaaagcac atgtttttag tagtcctagc 63600

tagagctgct ataattaacc aagaaaacat aagacagaag ctatcaagaa agaaggtaag 63660

aaattgagag catggagtca agaaaaaagt ttttacactc aaagcagaat ctatatgttt 63720

cttcttttgg aaacaataca tacaggcgaa taaagcatca aattacatgc acatcaggaa 63780

tttaaaagca atcatttgtg tcacctttga catcctgtat gactgtcaat tttcttaatc 63840

ctttatattt tctagtgaaa gagagaacat tatatcttac tttcttctaa tgaatatcat 63900

tgagtaaata tttatataaa actatttaag tttaaaatat ctctgaaaaa taagaaacag 63960

[0062]

tgataatatc atttattaag gcaaacaaaa agtacgtttg taaatttgac aatctttaat 64020

catttatttc ataatcataa tcgtggagga attgaaaaac agaaagacct gctatcacct 64080

cacaaatgaa atacttagtt cattgtgttt tattctcctt gcaaatcatt gacgatattt 64140

aattaaaaat tacaaaactg ctagacattc cagtcaaaac tagtttcctc tcttacaagc 64200

aggcagatca aaactgactg acatttaata ttatttgttt accttcattt tatctttaat 64260

aaactcaaga atcttaaaaa gccaatatat acatggttaa acaaattact gaaaaataga 64320

actttgaatt tatgattcag ccttttccaa agaaacaata gcacaagcaa aaataaaaaa 64380

tgagtgaaac atgattacaa gtgttttaga aatacacgat ttttcagctg tgtaggcacg 64440

tagtttatat caactatcaa caaattgttc atgactttag aagggcaaac attagagtag 64500

gattagattg tggaatttcc atggtttaac tctaagaaag cacaggattg gggttggaaa 64560

ttttactgga aagagttgat tgtttagact gttgatttag ttatgtgaaa atgggaggag 64620

gtagggtaat agctaaatag gaactagaat ataaaatgta aacatagagt tcggttgaaa 64680

atagtgatca acagaagtgg cagtaagtac cccagaattc ctcagcttaa aaataagaaa 64740

caaatcaaca aaacattttc tactttaacc acaaaaaaaa agcaaaatga acaaagtacc 64800

cattcatata agacaactac cacagaaact aaaggaatgt cttaattcaa aacaaggaat 64860

ttgattttgg ttcttacttg ccagagatcc taggcaagca tactcataaa gtgaggaaat 64920

agagtcctaa gagattaata cctggaattt cattgttaga aaaatttgca caatttcaac 64980

ggaatgaatt ggtgaaagct actctatcac ataaatacta ttcaaatagc aatttacagt 65040

gtatgctgtg ttccatatcc taggaaatct gttcattgtt gatagggctg acggtctata 65100

aggaattatc actccctaaa aggaaagaaa cttgcagagc aattcagcat ccaaggaaag 65160

actgacagct ttgaaagaga cctgataatg atgcaagtag gaacttgcat gtgcttgaag 65220

taagcactga tttaacaaaa caaagactct gttctgcaca tactttggaa acacatattc 65280

[0063]

tttgagaact tggttatgac gagttgaaat ggccacttga actaaattcc catgttgaga 65340

tttgtttatc cttcttatct gaagccagag ccaacaatcc taaaagtttt gagtgacatt 65400

taatggttcc aggaattggg gcttacctat ctgcagataa acctgcttcc tttttggctg 65460

tattatatta agtaaaacag ttctgttaaa tgaatataaa gtggtcccct ctatacttta 65520

gaataaataa atgacttgag ccagatgcag tgactcacgc ctctaatccc agcattttag 65580

aatgctgagg agggaggatt gcttgaggcc aggagttcaa gagcagcctg agcagcaaag 65640

caagatccca tttatataaa aaaattaaaa attagccaca cttggtagca tgcgccttgt 65700

agtgccagct acttgggagg ctgaagtggg aagatcactt gggcccagga attcaacatt 65760

gcagtgaacc atgattgcac cctgcactа cagcccagga ctcagagaga gagcctgtct 65820

ctgtaaaaaa ttaaagcata aataaataaa taaataaata aaaggcttga cttttcccac 65880

agagatattc tgctggtaaa tagagaaata aagcttagta gtttgattta ttttccatga 65940

catcagttac tctgagtaca atatttttgt tacaagttgt attaaattat ttgtgctttt 66000

aatgagccaa ttcaatgtta ttcttaataa caatgttatt tttgtcactg cagcatttca 66060

gcagtgttca aaatacatca gagtttccac ttaaaagatc tttataagag aaaagataac 66120

acattaaaat catataaagc atgcaaactt acaacctcct cctcctgtta caagagtccc 66180

tcctcctatt acaatagtcc ctcctcctcc tgtcacacta gtcccttctc ttcctgttac 66240

aataacccct gtcctcctat tacaacattt taagtaatgt aatattaatt ttaaaaatct 66300

ggccaggcac ggtggttcat gcttgtaatc ccagcacatt gggaagctga gacgggtgga 66360

tcatttgagg tcaggaagtt tgagacagcc tggccaacat ggtgaaactt cctctctact 66420

aaaaataaaa aagtagccag gcatggtggc aggcacttgt aatctgagct actcgagagg 66480

ctgaggcagg agaatcactt gagtaactaa aacgatagct ttgaagagta ctccgagttt 66540

tatggcactt acttattaaa atagctgttt tgtctctttt ttcatatctt gcagccaagt 66600

[0064]

cattgttgga taagcgagat ggtagtacaa ttgtcagaca gcttgactga tcttctggac 66660

aagttttcaa atatttctga aggcttgagt aattattcca tcatagacaa acttgtgaat 66720

atagtggatg accttgtgga gtgcgtgaaa gaaaactcat ctaaggtaac tttgtgttca 66780

ttgggattat ttttcattac gcttctctaa aaacccatgc ttcttggtgc tgttggggaa 66840

aatgaggcac ctttatttat gatattttga ttgtataaac ttcaaattta aaaatcttgt 66900

tcagatgagc aaagaaaaca agtatttgca gttatactgc aatactgaag tgcacattca 66960

aacttaaatg ttgtcatcta atacaaaaat aaaacttatt tacattacaa tgcaaaatca 67020

gtcctgcctt tatctttatt cttcataagt gaagtccttg aaacctttct attaagttac 67080

aagtgttcat ttaaatggaa aattgtctgt aataaacaca tatcctttta tgcataatgt 67140

aatcacccca taggtcacag caaaggaata cattttggct cctcaaagtc attggataac 67200

tgatcatcac caacttcagg atatgggcat gacatatgga ataggcaatg tactccagaa 67260

aataagagtg agatattgga gtttaaattc tggctctgtc gctaatgagt tctgtgagcg 67320

taacttcttt gtacctcact ttctttatct ttaaaatggg ggcaatgcca gaattcatct 67380

aacagggtcg acgttaggtt atttgccatg agtactttaa caccctacct agcaaaataa 67440

atattaataa aatttgatgt ttttcatca cactgtgtct atagcaaaat catgcttagg 67500

agacctgatt tggtatacag ttcaaatggc caaagattag cttaggagac ttatgtaagt 67560

ttaaattcaa agttttaagc aggattctgt accttaatac ctaaatgctt tttcctgtgt 67620

cccatctaaa ttccagctat tctgtaagac ccaacttcaa tcccatttgt actatcctat 67680

cttataattc ttaccatact aataatccaa tcactacctt taatctttgt attattttct 67740

aatttccaaa gtcagaatgt ggtgttaacc actctttcat attactactg catatagtgt 67800

gccaatggca ttcaaaagaa gtagagatca caaaaagtag agtgcatcac acaaggtgtc 67860

acaaaggaaa taacatgtgc attagagcct taaagatgag ttaggtaaat gagttaggtc 67920

[0065]

aatggtgatg ttgggaagaa cactgcaaac aacaaagaat gtgcatttac taatcatggc 67980

actttggtgg gaacccagga gattaccaat tatatttctc agttgttttg gagattgagt 68040

tactgtatat aaagcactta gaatagtcca tagtaagtaa cagatagttg tttattttgg 68100

ttacctactt ttctttataa tccattatgt atccctacaa catagctttg atttgctttg 68160

gggaatttta tattaatttt atatcaatta atcataccat ttttattatt ttgggacttg 68220

cctctttcac tcagctttag gtttagaaga tgtatccact ttaaagcata tagctgtagt 68280

taaccttctc ttgaattgaa ctccactaat tcaatatatc actagttatt aagccactct 68340

gtctggattg acataagtga tacagatatt gctgcaaaaa aacttttta tatgtctgat 68400

ggtatatatg tgcaatagtt tcagtaggtt atttacctga gaatggaatt tctgagtcac 68460

aggatggtca catgtctaac tttactggat aatatcaaat gtaccaactt acattatctc 68520

agcagtatgt aagagttccc ttgccaatat ttagtatcat ctgactttct aatttttgga 68580

tattagagca tgcattatgg tgtggttttt ttttttttt tctaaagact ggaagttctt 68640

gtaatggagg ggtcttttaa aaataaaccc tcatgttttt aatgagcatc tctaaagaaa 68700

aatatcccca gcttgttttt aaggttattt attttatttt atttttgcc atgacattgt 68760

gttcactgcc ccagattcaa cttgtgatcc cactgggatc actaccctgc attaccaatc 68820

tgaattacat acgttaaaac agccatctaa aagtgctagt tgtaagagtc taaatacttg 68880

aatcttgag agacatattt atagtccatt atcttcacct cagttaagtc tgaagactat 68940

ttgaaaaatg taatcctatt ttttcttcta ggatctaaaa aaatcattca agagcccaga 69000

acccaggctc tttactcctg aagaattctt tagaattttt aatagatcca ttgatgcctt 69060

caaggacttt gtagtggcat ctgaaactag tgattgtgtg gtttcttcaa cattaagtcc 69120

tgagaaaggt aagacatgta agcatttcca gttcaaatgt aaacaacaaa cttaaatctt 69180

ccctatgtag taagaatcta cctctgtgtt aagctgtagc aagatacatg catgtacgtc 69240

[0066]

taataaaaaa gcagatatca atagcacaga agaaactaat gattgtagat ttgtgggttt 69300

ctaacccaaa gcaatattca tcagtttcaa attagtgagc tgtttgtgag taaacaatat 69360

atgagatggc cactcatacc ttttctcatc taatatttgc cagtaattac aattatatta 69420

ttctgtacct ccagtctact taatggtcct tctcaaattt tttcttaagg atctaactct 69480

aagtcacaaa ttctgatcct ccccagttac tctgattaa gactcttttt tcccttcact 69540

gggtccctat aatacaaacc tggattcatt gctttctttt tttaatgaga aattaccatc 69600

aatgtgtcat tatttgtatt tattaacata tttattcaat aagtatttgt tctacaaggt 69660

gataatggtg gatttcttag taaaatagaa tagcaggacc cagtatgaaa taaataggat 69720

ctgaatactc tagatttggg aagcagacct ggcaagtaat ctggtattgc acttcacctt 69780

tcagggactc tataactcat acaaatcacc atataacact gacacattat tgctttctat 69840

ttagattcca gagtcagtgt cacaaaacca tttatgttac cccctgttgc agccagctcc 69900

cttaggaatg acagcagtag cagtaatagt aagtacatat atctgattta atgcatgcat 69960

ggctccaatt agcacctata ggagtattgc atgggctttc aaggaaactt ctacatttat 70020

tattattgat actgttctgt tactgttatt ccttttatgg tcttcttgag acttaagttt 70080

gtagaattaa atttccctag agctggagat aatgtttaga gaattaggcc aataaatttt 70140

ctgctgaggt tattttaaat aagacataaa attaatttta gaaatatgat ttatgccttt 70200

tgttgaatca ttaacatata ttctgtgtgg aatgtgtctg acaaaaacgg aagtttaaaa 70260

ttaagtgtat aaatgctggt tgttaacata tattctgtgt ggaatgtgtc tgacaaaaac 70320

ggaagtttaa ttgtataaat gctggttgta tagaattcca aagatatttt cagatttgtg 70380

tatatcagta tttactattg cgcatttgga aatttgatga ttttgttatt ttaccacaga 70440

attatatgct tgatgagaat aggcttattt ttctgaaatt tctgtcctct tttgccaaga 70500

acccaatttt ctttgaaaat ccagacaaag gtcattataa agtttattgt atttactaaa 70560

[0067]

tactctctag cctcatggaa ggtgcaggaa gaataaaaac catcttgtga tctaggctaa 70620

aaaagtcatc ccttaggact tataaatggg gcactgtcat ttgttcaggg acttagaaga 70680

cctatctgtg aaaagaagta atcaatttat tactaattca taatagcttg ttacaatgca 70740

gaacatttaa aaaaactcta aaatacaatt tacttatttt ggaatttttt gccaccaaaa 70800

cctgacctga agtgatttga ggctatttat agtctattta tctttctaaa agtgaatata 70860

tattttacta atgaaatatt aatgtatttg attacagaat gctacccagg attcactggg 70920

gatagtatat gttatacatt atgtgcagga cagaatcttc tgaaacctaa aattctaaat 70980

tacgtagcat atcagttcta aaatgtgtca aaaagggact agagccctgt ttgtgtgtta 71040

gtcaattaag ggttttctta ccaactatgg attttattaa cattttcaaa ggagcaactt 71100

ttgtcttctt aaattctctg cttatatttc attgatttct aatctttatt atttccttcc 71160

atttgctttg tgtttcattt actccacttt ttctagcttt tcgaagtgga aaaattagat 71220

cattgatttt aaactatttt tgctaattac aagcacttaa aggtataaat tttcttaaat 71280

acactgcttt agctgcacct cacacatttt tgtgttgtga tttattatt tttctaaata 71340

tttgtcaact gtgatttctt ctttgattca tggataatat aaaagtgcgt tgtttgatgt 71400

caaaaagttt gagattttcc tatatatctt attgttacta gtctatgaat tttgttgtca 71460

gaaaacatac tctataattt ttttgaaatg tactgaaact attttatgta tgttatttaa 71520

ctgttgaatg cagcattcaa atttggccaa aatggttgat agtgttgttt atatcttccc 71580

ttccttatta agctttttgt ctaatttta ttaattattg agaaaaggga attgaaaata 71640

ttaacttttg attgtggatt tgtctgattt tccatttggt tttgggtttt ttgcttcata 71700

tattttaaag ctttattatt atgggcttat acattgatta ttgttagatc ttccctgttt 71760

aattgacctt ttaatcttac tgaaatatcc ctcattatct ctgatagtgc tttttgtctt 71820

gaagtttatt ttgtctgata ttagagcaaa tctttcttat gcttactgtt ttcatggtat 71880

[0068]

atgtttggct ttcctttatt ttcagtctgt tgtctgtatt tttaaagtac atctctagta 71940

gacaacatac acttgggctt cactatttta tttagtgtat ctctgattgt taattagagt 72000

gcttcatcca tttctatgta ataaatcatt ggtatagttg gattttaatc caccatttcc 72060

ttacttgttt tttatctgtc ccatttgtgt attgaccttc tgttccttat ttctagccct 72120

ttttttttgg ttaattattt ttttctagt gtttaattag tgttggattt tcaacagcac 72180

cctttgcat tattttgtgg ttattttgga aattaaagta tacactttaa cttgtaatat 72240

tctacttaga gttactattg tagcacttga gaaaaaaatg caagaacctt gaaacagggt 72300

agttttattt acccataccc atcttttgtg tcatcattga catatattaa catatctaca 72360

tcagttataa atttcacaat acagtctaca atacacaatg cagttcaatt atttctttga 72420

actgtcatac gtattttaaa gtaagagaag aagaaatata ttgtctttta tattaacctg 72480

catatttatt atttcctgta cccttcattc cctcttgtca gtccaggttt ccatttggta 72540

ttaatttcct tcaggctgaa aaacattcta tagcatctct tataatacag atctgctggc 72600

aacaaattct tttttctttt taattggaaa atatctttgt tttgtcttcc atgtagcagg 72660

tacttttttac tagatattga agtctgggta cacaggattt tttttctttt agtcttttaa 72720

aaatatcact atagtattcc tgcagttatt gtttctgaaa aaaataaaaa aggtagccac 72780

catttgtctt atttttaccc tgtatgtaca gggtcatttc ttcctctgcg ttctttcaaa 72840

gtgttctcct tttaacatt tgagctagaa tatgcctatg agtggttttc tttgtattta 72900

tctttcttga gatttgtcaa gcttttggat ctatatattt gttttccctc aaatttgggg 72960

aaaaaatagt cataaatttt tcaaattttt taatccattt tatctatcct ctcattctga 73020

gatactactt gcatatatgt tagcagattg ctagtgtgtc ataggtcgca gaagttttgt 73080

tcatttattt atcctctttt ctctgtgttc ttctgagtaa tttctacttg tctgctttca 73140

agttcattga ccttttgttc tgccatctct gatctgctga atttttcatc cagtgaatta 73200

[0069]

ttctatttat gaatttatat tttctgttct agaatgtcca gttaattgtt taatgtattt 73260

catatttctc tgctggaatt ttccatctgc atactcatta tgaaaaaaaa ttctttttg 73320

tcacttaaat ataatagctg ctctaaagtt cttgtctcca aatttcaaca cataggtcat 73380

ctcagagttg atgtctattg acttcttcct ctctgattag gggtcacatt tccttttaaa 73440

tggttagtga ttgtttaata tatgctggat attatgaatt ctatgctgtt gaatatcttt 73500

cagattctat agcgtttctt tagaggctat tgaattgtgt tttggtagga ggttcgaata 73560

gtagcagatg aggtttatct tttctcccag ccttgttttt aaactttctt gggtacaagg 73620

gaaagtagcc ttattcctaa ggcatggaat atctgagata tctgtaaagt gctcagaaaa 73680

tctctccaat attgcttgtc ttaataattt tgtccccatt gttctgtgtc tgctagggcc 73740

tctactaaga ttatagcttc ccatgagttt ggtgtttggt tatttttttt tattataatt 73800

ttatttttg gtcaggtttt gtgacttctc tactggtgca tatacagctt attattggac 73860

cagtaactta aggagattca tctagggatt tctgatgctc cttctttgca cagctccctt 73920

cttccaaata acctagatct agaaactcca gctgcatcgg cagccctgaa cttcaatctc 73980

tgactcctta gcttagtgag gccattggtc cttgtttgaa ctctgtcttc cacacctcaa 74040

tctgaaagtg caccccagac aggagagctg aaagccagaa aaccagggca aacatgagcc 74100

tcacttagtg tggatgccct gtctcgtgaa ttacacattt gtactgctgt tcactaattt 74160

ctgaaaagag ttgcctcata atttgtctag aattataatt acttaggttg gaaaggctag 74220

tctgctacca tcgtatttgg aaacaaaagt ctttcctact aattttaaaa gacaaactaa 74280

atataaaata cctattcaat cccgtgcctc tgaatctgag attacttttt aaattgcaag 74340

atgaatggac agccttcttt tttgttcact gtttcttttt tcttcctttt taaaaaattt 74400

tgagtcttgc attgtcagca acttttagct aggtgatgtc actcatgaat atgccactta 74460

gatacctctg cacaggacaa gattttgtgg tgctaacatt cagagagaaa cagacgtaaa 74520

[0070]

taaaatactc atagtacagt atacaatatg tatcataata gaattatgca aatgttttta 74580

ggtgtagcac aaaggggtga agacttttt gggagaaggg ttagggaaat ttgaagaaag 74640

catgctagtt ttcagggata actcaaaagc tggccatgtc agagtaccag ggcatatgaa 74700

aacttattac agagatgtga gtgtgtaagg aaaagtcatg ggagaatgga ataacataca 74760

aacctattag ttatccaaag ggaattatgt ttatagcata acagtaatat cctttatgat 74820

aagcaaagag aatgtttaaa agatgtttta tgtttgagat tcttgcagac agtacctaaa 74880

tgatagagaa agaaatccta actttgacat tatcttatac attttctaga aatagtcttg 74940

acccaacctt cctggactca tataccagtc aagttaaact cttttgactc ttcggtcaaa 75000

tggaagatca taatacctcc ttcacagagt ttctgtgagt tttaagtgag ttagtacaca 75060

tgtgcttgga gacataactg atgtcttata agagttcatc attaagtact agaacaatga 75120

gatgcaataa gactttggat cagtaattat gttgaacctt tagtgagctc tggatctgaa 75180

tcaaggaaga atactcattt gcttgtttca taagcaccaa gataaccatg tcacaggcat 75240

ggtgctccta aaaatgctca ctctaaaaag aagttcagca aaattatagc acaattcttt 75300

gtgttctgta tttctacaga tgttggttat tattagtcaa atgaaacaag tcagttccca 75360

agatttctgg acagtgaata gttttggtaa taaggagata taattaatat ggtaataacc 75420

caggaatttg ggattactca aatccggccc agatgagctt cctctccaca taaattctct 75480

gcaggctatc tttgcataaa atcaaaactt tgttgtcagc ttaagttttg tccccaaata 75540

cccttcattt gggccttgag gcatgcaatt caaatctcat tgattcctac tcgatagctg 75600

cagtggaaag tattgaaagt cattccctgg aggtataagc aaatctcttc tgataaagtt 75660

ctttttgtct gcctgcaaga gggacagtag tatccctgat ggaccaaagg cctggttctt 75720

aagccccacg catgaacaag tgaaataaaa aaagtgaggt aacattgacc tctatgggag 75780

gtgaagctca gtaacctatg ggcgcttccc ccaaccctcc tctccactgc cgccccgcca 75840

[0071]

tccagtcttt gctgtttctc tccctccctg tctcctgcag gaagattgct gctgtgtctt 75900

agtcagactc caggattgtg tattggctca cagtcttagg gatggaactg tcaacatggt 75960

agtcaccgca ctctcagaga gcaagtctga gctttcttta gtaaggcctc ccacacagct 76020

ttgttggaag ccccttcctt agatgctatc cttctgcctg agaaaggttt taggtagcaa 76080

attccagaat atctcactct ttagtaagct gcttttttgct tttgagtctg gtctttcctt 76140

tggtctgagt ggtgaatttc aagacttagg tttggtcttt gtatagaaca agaagaacat 76200

ggtgtttggc taccttgatt acagggcatc tggctgaccc aacgtagata atggagttct 76260

ccatagcatc ttcctagctt gttagagttt tccattggat tttaaggaca aaatcttaat 76320

taatttattt gttctctctg tgtacattga ttatggcctc ttaaggaggt tacctagtaa 76380

atctattgta attacatacc agcaatccca atagataatg ggggccacag cagattggcc 76440

ttcaaggaga accaaaacag ccaaatgatt tatttacaaa cagtattatt aaaattcctc 76500

aaatggtgcg aattgtttgt aaccctgaat ccatttcata tagagagcac ttttatagat 76560

agtagttaaa tcccaaacga gtccacgtaa tcttacataa tccttaaaat agctctgtta 76620

ttgtaatgat agtactttaa ttataccaaa tcccatttta ttactcagat ttattttggt 76680

gagaaaattc acattgggct ccaacttgag atggtaaaac atatctccca tggggctata 76740

ggatgtgggg tgggccagga ggaggaatcc taaggaggat attcatggtt atgtgaatgg 76800

aagaccctat ttctgacaac tccctacgtg gggatcacca gcaccttatt gttcatccct 76860

cactgtctcc tccccaaca cacacacaca cacacacaca cacacgtgag cacacatcca 76920

tacatcccat cattagagtc tccttggaaa cataccattt ataggatgag ggaatttcct 76980

gctctcagtt cacatatggt agaggaatgg gctgttcctg tcctcaccat agtagataaa 77040

atctatttct gacttatcaa gttaaatcta tgaattaatt tttccctgta agatgttgat 77100

acacacatag tagatctatt attttatatt atgtactcta ggtactttgt atgttaaata 77160

[0072]

ggtataggta tatagaaaaa tctgtcaaaa taagtttcat gttggaagag acccttgtgg 77220

gagatgtgtt ttgtttattt aattcgtgaa tcattctgct ccttttttt ttttaaagac 77280

agagtcttgc tctgttgccc aggctggagt gcagtgacat gatctcggct cattacgact 77340

tccgcctccc gggttcatgc gattctcctg cctcagcctc cgtagtagcc gggattacag 77400

gcatgcgcca ccacacccag ctaatttttg tatttttagt agagacgggg ttttaccgtg 77460

ttggctgggc tggtcttgaa ctctggatct caggtgatct gcttgactcg gcctcccaaa 77520

gtgctgggat tacaggggtg agccaccaca tccaacctaa attcatgaat catttgctt 77580

ctcatggaag agccaggcag gatcaagaaa ggtgtcccaa accaattcca tatatgttct 77640

ctctcattga gtttcttatt tagacgtagt atgggacaac actagtgcct tcaaccattc 77700

cccttagtgt tagtcttaag ctttccaaca ttaaaagtcc aaactcttag tccgttgcac 77760

agtggcatcc gacaaatgtg tgttgaagat atgaacgtgg aaacagccat gattctaagc 77820

atgagatacc taaaaatact ataaccacag tgcacataca attatttaat attttcaaca 77880

gtccaaacat agctgaatgc atacagatct tgatccaggt tgtaaaatgt catgtttaaa 77940

atttctgagc aagctgtcaa gagtgagaaa gcaaaaagat tttagaagat aaaggcatgg 78000

gagatagatt tgcttgatag tataagtcat tttcccccca gaaatatatt aagtctgtgt 78060

tccatatgtg tcagaattac ccaagccaga tctctttctg tctctgtgat ttctttcttt 78120

tttaatgcat tcatcttttg gagactacat ggatttatat tgccttgcaa aagcaatatt 78180

cagcagaaaa atcaatcttt tgaatacttt aaacagatat aggtccagaa tgtgttacag 78240

aaacagttaa aaacaaccac agcataagag caaaacttct agaatggata tgctgtattc 78300

atcagtgtgt tctttaaatt atagggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac 78360

actgggcagc catggcattg ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag 78420

ccttatactg gaaggtaagt ggtaccattc ctttttttaa aaatatgcta tgtttacata 78480

[0073]

aattatcatc ttttttttcct caagaaatga tcctttaaga aaacagtgaa ttctacctta 78540

gcttataatc taaacaaaat ttaaatttta taaagtttcc tgtttctcat tatgtctgga 78600

gacaatccct ctagctgata attcacgctt aagaattagg aactggtgtt aatagcctga 78660

actaaatatg aaaaggaaga tctgacgaaa atcatatgat atacttaaaa gacaaataga 78720

aatgtcattt gtattatctg ctattttgga tttctactct tttgttctct tcttattgaa 78780

gcctgtctaa aattttaaaa tgtgcaaaaa tcattgtgac tcagcttctt gaaatgtctt 78840

ttgaatttga ttaagtgtca gcttctttat tactctttag ccccccaacat cctaaaaatg 78900

ttgagttgat agtaccatgc agctttcata attttttatt acaaagatat tttgcatgct 78960

acatgctgaa aaaactgtta ttggagttat tgccataaaa gataaaagtg gagtccactt 79020

acctcttaaa tattagacca ttcattgatt attttacagt atatgtcttt cttctttttc 79080

cagaagagac agccaagtct tacaagggca gttgaaaata tacaaattaa tgaagaggat 79140

aatgagataa ggtattttgt tttgctaaat gtgtgcccaa tcaagcatga cattgccatt 79200

tcacacactg tgtacctgcc cataatgtct ttaagaagtc cttcactcat gacagtagct 79260

cctaaccagt gagtcccaac tctatccatg tttctgatgt ctcactctct cttcagtgct 79320

gcatctccat ttacctacag aataccttca cataattgtc ttcatgactc ttcttagggt 79380

ttgtaaaggg gttacctctg ctttcttatt taagtaaggc agcagaatct tctcagactc 79440

ctggttgtgg aactctggag gcacatttgc tcatgttctg tcttttccac acttttatca 79500

aaacatactg attcagctct tggagcgtct tcctaagctt agttctttca gtaggaagca 79560

ttatcatcac tgacatcttt atgatctcat gagttgctgc cactgatctt ttctttagcc 79620

cttctaaact caacctttag tcacactctt ctgtaaaccc tggttcatag tgtgacttct 79680

tattcaaaat acgttcagtg attttctctt gtatatttta tatatctttt attttactct 79740

ggctttcaga gcccttaact attctcaaca tactcgttgt tttctctaaa gctgaataca 79800

[0074]

aaatttgctg taagatgact ttccattcac tgtagctggc tcttgtcatt ctttcacctt 79860

accctatact gcccagcact catatgttcc cttacctttg attataattt tcatttggtg 79920

tgttgccttc tctcatgtca tgcctgtatg tatacacaga cacatatgaa atgcatatag 79980

gcatgcttgg tatgtgtata tgcatataca gagaaagaaa tgttttaact acttggaaag 80040

actaccttaa gacaaatgaa gtcttccctc ttccctatag taataagaag gtaggctccc 80100

cattcaattt tgcaatcttc tgctactata tttacagaaa agctgccttt tacaatgccg 80160

agatcatggt gtacctcaga atctctgacc aagagcaaat aagcattttt tcttattgtt 80220

tttcagtatg ttgcaagaga aagagagaga gtttcaagaa gtgtaattgt ggcttgtatc 80280

aacactgtta ctttcgtaca ttggtaagtt ttttttcttct ttccttttttt tttctttttt 80340

ttattatact ttaagttcta gggtacatgt gcacaatgtg caggtttgtt acgtatgttt 80400

acatgtgcca tgttggtgtg ctgcacccat taactcgtca tttacattag gtatatctcc 80460

taatgctatc ccttcccccc ccccccacec catgacaggc tccattgtgt ggtgttccct 80520

accctgtgtc caagtgttct cattgttcaa ttcccaccta tgagtgagaa cacgcagtgt 80580

ttggttttct gtccttgcga tagtttgctc agaatgatgg tttccagcct cagtcataca 80640

tgtgcatgtg tctttagagc agcatgattt ataattttat aatcctttgg gtatataccc 80700

agtaatggga tgcctgggtc aaatggtgtt tctagttcta gatccctgag gaatcaccac 80760

actgacttcc acaatggttg aactacttta cagtcccacc aacagtgtaa aagtgttcct 80820

atttctccac atcctctgca gcacctgttg tttcctgact ttttaatgat caccatttcta 80880

actggtgtga gatggttatc tcattgtggt tttgatttgc atttctctga tggccagtga 80940

tgatgagcat tttttcacgt gtctgttggc tgcataaata tcttcttttg agaagtgtct 81000

gttcatatcc ttcgcccact ttttgatggg gttgtttgat tttttcttgt aaatttgttt 81060

aagttctttg cagattctgg atattagtcc tttgtcagat gggtagattg taaaaatttt 81120

[0075]

aattcaaact gaaatatttta gcaagaacta tacagcatat gagatgccaa agtttagaaa 81180

caaacttcat tagtaagtct tctatcaagc agatgtcagt atgttggctg aagctgttac 81240

ataattgaaa tgtgcatatc taattcattg tgtattctcc agttttgaaa ggtaagcagt 81300

gtttgtcctg actagtggat tcatctagtg tgggatatgc acaaaaatta acagttgtat 81360

gtttacttag actgtttttg agaccagaaa attaattaga caagggaaat atagcaaatt 81420

aggactaaaa ttaagtatta ctaatagaat aaaaatatat ggaatcaatt ttatttaggt 81480

gtgaccacta taacatgact gtatcccatg tgttagatgc tgaaacaaga gaaaaccaga 81540

atgtttccct gccattttca ggaaaaagag aaaacatcca aatatcttag agtcaggaga 81600

gtaagatttt ccaggtcaat tgccaccttc cacatgacta gtaataatta tgcattataa 81660

tagttcagag cccaggatgc acggaacata aacgcatggc agacaggtgc tgtgactgtg 81720

tgggtctgcg gagggattgt gggagaaagg agagtaagat gtggctagaa ggtactggta 81780

tcattatctc ctgtcccgtc tgctttctct gctcccttgc tgcagatact gttgcgggaa 81840

gacccacagc tgcattaact taatcagtat tgattcatgc tgtccctcac ttttgcttct 81900

gctaattggc tgttattttt gttactggca tggaatcctg agagcattta ccacagttgc 81960

atgcgaatat tctctcctct ttcaaattcc tcatttcttc tgtgcattcc ctcattgtca 82020

aaggattatt tactctcctc tttattacct agatagtctg tggtggattc cttctttacc 82080

ctgcaagtca ctgcccttcc agctttaact cctgtcccag gttcagagat ttgtctctag 82140

acttaatctt cttcagtgga actgagtcat aaattatctt gcctcctgta tgagcttact 82200

tttatggtta tacagcaaca ttttttaaca actcaagata acatgatata attatgttgc 82260

acatttctct aacactgtaa tactttattc tacacactct gtcactttta ccttcaatca 82320

tactcttgat taacatgtcc gtagcatgaa tagcaccctc tattttctgc tgcccattgc 82380

cacttctttc taggctcatt cttcctgtca aataatgtaa atggatagac cgtttgcttg 82440

[0076]

acacttttta ttttccgaag caatatttcc caagctgaaa ccatgctttt tcctagaaat 82500

tcattttttt gcctttgaac cataagatga gattcactgt tttcttttt ttttccttcc 82560

ttttcttctt cttgacagcc atttcagttc tctcaagtgg cattcacaaa ccacacatta 82620

aatggttaat tgagtcttaa atgctcaaat gctcaagtaa tgtcctctgt tgtttggttt 82680

gggattgcat tgctgggatc ctgttttggc acacaggtct ttaatcatgt ggttttaatt 82740

acgacattcg tcccatgaca tttgggagtg gattaggata cggaaaccca ggccatttgt 82800

ttaggaggaa aaaagatggt attttaaagc aaccatagtc aaacaactta tgaatgtgtt 82860

gaatagtcag ttagcattcc aagaaaagag ttaggtcttt ctgtttcttg ctgtaccctc 82920

aacacctaac ttgctgcccg tgcattgttg gctctctata aatgtttgtt gaatgagaga 82980

ctgagtgagt gactcagccc taaatgaaag tttaagcaaa tggcaaagaa gattgttctt 83040

ctgaagtagg gtttgttttt atcttttgtg tgaatgtgtg tatttaatgt attgggttgg 83100

attaatgaga cagcaaggta tgcatatcaa gggggaatat aatcacatga gaaattaact 83160

aataaattat ttttcttaag gtatgaatta ttactcatgt ataaaatgaa tcacattagc 83220

caggttaaag aagccagaat tatccagaaa aaaacccagc tcacttattc agtagtcaat 83280

gggaaataga tggcagaatg aatgaaaaca tgactcattc tccttcacaa agtgccttac 83340

tcgtcatctc tgcaaagctc caccaaggct caggtcacat actgccacct acaaaaacct 83400

gacttcccaa atgaaaataa tctctatttc tggccctcta aatagatttc atatgacact 83460

tggtaggaca tcacagtcac ctaaatgaac attttgtgcc cttttcaaaa ccataaactc 83520

ttagggggca ggatttttt ttcttaattt agttttggag ccccactaaa caatgtcact 83580

tatactgtgc acatataaat gatgaataac tatttgttga ataaattaat ggaaagatga 83640

atgaatatct cagaattaca ataagatgag aataaaatat atgaaaataa aaacagaaat 83700

aaacttgtat gtgtctatga gtacataaga attcaaatgc tgagggaaaa gtaggaaaag 83760

[0077]

aggtagaaaa gggccagttc gtcctcagaa tctgaaaacc ccaaagtaaa aatgtgtgta 83820

tatcatttgt aatcatctat tgactaccca ttatatgaag taaaccctta catttggcct 83880

tctaccagca gagatggaaa accctccaag gaactcttaa gtctagttcc tagataggtg 83940

tgtagtagag ggaaggtctg ggagaacaaa ctgtgatgtg gttggagaga aaatcttcta 84000

aaaaataaga ataaccgtag taaaaaatgc caagacagaa ataaaatgtg gagttgcaat 84060

tatacattta aaaaatagat ataatttgga ttataatcat tttcttggtt aacaaggaag 84120

gggaaaaata caaggaatga ctcaggttta tggcaaggat ttctccctga aatggaagtt 84180

tcaccaacta aaacaaatta aatcaagaca aatattggaa cactagaata gagaacatat 84240

gggctagttc tcttaaggaa ataacctata attggaaaat gaaaagaagg agggtttaat 84300

atcttaacta caaggaacaa acgtggaagg aatgtattga actagaaaca acaacaaaaa 84360

aagttgcacc taggaataaa taggccagga gtggtagctc attcctgtaa tcccagtacc 84420

ttgggggget gaggtgggag gatcacttga gcccaggagt tcgagaccag cctgggaaac 84480

ataggaagac cccatctcta caaataattt aaaaattggg tgggcatagt ggtatgcacc 84540

tatggtctca gctactcagg aggctgaggc aggaggattg cctgagcccg agaggttgag 84600

gctgtaataa gccatgatca aatcacagca ttccaacctg ggtgatagag caaggcctgg 84660

tctcaaaata taaaaataaa aaattaactg aagtgtgttt atttgacacc atgcgtgaga 84720

acagctatgt gaaaagttaa aaatttactt ggtcacatag cttatgccaa atatccatag 84780

tagcatccta caaaaacctt tttcatattg ggttgtggat agcaaagatt aagatagata 84840

aataaaacag atggattaca ttaaaaactt tatgttaata cgttacagga aacttttgct 84900

ctttactctt cccacaaatg tgattccaac aaactctagc aggtgcattg atggatgcaa 84960

agcttaatat aactttgttg tgtcctcaaa ttgtttatag cctacaaaag gaaatcagac 85020

atatacataa taaccaattt ttaaaagtga actaaaagtt tacagagtta ctttgatcaa 85080

[0078]

agtccaggcc tctgcatatg ttcatacaag ttgtgaattc aacacagttc tagatactgg 85140

aatgaatgac atattagaat tgagcacacc caaatacagt tacctatttt tgaaaggaga 85200

gagaaatcac taacaatagg agaaaagctt cactttgtaa gtggtggagg tagcatctgt 85260

actgagcaca tggcgtaaac taagtcagta tagtcccaaa gtagaaactg tgttcaaggg 85320

tcagtttgga cagttggatt ccagtggaag tcacatataa agagttaaat gctgagaaga 85380

aagggtgagc atcggtttga gaaagggttt gaattccagg aatggggctt aaatgccttg 85440

tgtcacataa ggaggtattg ggagaaaatg gtgtaggaaa gatgtgggtg acaatcaaag 85500

ctgaggtgtg agaaaactaa tcgggtgttg gtatggcaag atgtacggga gtggttaact 85560

agagaaattg agtccactta ccaggccagt ctttaaataa gatgtgagag agaatgacaa 85620

ctgaattagc atcagggcca ggaaataaga aagcatagac catttgaaga cattgcagta 85680

aaagaatcaa caaatcctag ttactaatgg gatgtgagac ttggcatcac aggcagaact 85740

caagaatgat ttggagacta tgggacttac cagagtgcgg tggcattaac aggaaatgga 85800

aaatcaggag aagaagctgt tggtaaatat tattgaaact aaccagtggc caaatatgtt 85860

agactggaac ttcagataac agtcaggcct ggaaagaatg atttgcaatt tgagagttat 85920

ctgcaaagaa tcttatttga gaccttgaaa gagaaattgc ttagtcacag aaatggcccc 85980

gtgtggttga tagtaaatag catgggtttg attgtggaga ggttcactaa agaaatacaa 86040

acaaaatttt ggtatatctg agctaagggg gaagaaaata aatcttagaa ttggaataaa 86100

ggacaagctg aagacaagct tggaaattta ggcctcaagg cttggcaatg gttggttacc 86160

aaatagcaag acctgtgatt ctttgctaga tgtttcctaa gactttcaaa gctttgggag 86220

tttggtttct gtagatacat tgtaaagcag atgattagaa aggattaggc ttggattcaa 86280

gccttgactc tttggtgtag aatactagat gaatttatat cagttatcag ttcatgtctt 86340

ttaaaccctg gtttttcatg tgtaatgagg gttagtgata aatgtactct tcttatttca 86400

[0079]

caagggttct tgcaagaacc caggttatca ttataaaaat tgtagttttg ttctatggga 86460

aaacaggtgc cagtctttac gtttattttc tttgctaagt gacccgggga caaaaatcaa 86520

aaatagattt ccaatcttct ctacatttaa ttctctctct ctctctttct ttcttgagag 86580

tctttctttc ttaagagtct tgctctgtag cccaggctgg agtgcagtgg cgtgatctca 86640

gctcactgca acctccgcct cctgggttga aggggggttt gtgcctcacc cccagagtag 86700

ctgggactac agatgtgcac taacacaccc agctaatttt tgtatttttа gtagagacag 86760

ggtttcacca tgttggccag gctggtctca aactcctgac ttcagatgat ccgcctacct 86820

cagcctctca aagtgctggg attacaggtg tgagccacca tgcctgtcct atatttaatt 86880

ctctatatta agctttgtgt ttccaattat ttatacattt aaaaaataca tcctttgct 86940

ttttgtgatt ccctttgct ttctaaccat gcttttaaaa tatcttctat atattttgga 87000

tttctgaagt tttatcttag tatctcttaa tttttgttct agatttaatt ctgatttcct 87060

aaatacaggt tgtctagctt ctagagttct ctgcttggta aattgttgta taagacagtt 87120

tttaatatat tacatttaga gagactggaa aaatattgca attcttatta cactatggaa 87180

ttttatggct aatctgtgta atgatctcaa tactttaaaa acagtgatct gtgatgctgg 87240

gttgataaac aaggacaaaa gtagtgaaag agattgagca gagaagacga gaaatgcaaa 87300

acacatttat ttagagactg ggattgaaga tgggatgata ccatctatat gtatttttt 87360

taagtagaga aggaaataca aatactttac tggaaagttg aaacatctga aagctagtag 87420

attaacacaa gtactgaata actaaaacaa aatatggctt tcatgcttca acaagtacaa 87480

taagctatgc tgaggccaaa cgaactttcc ccagaacttt gttgggatgc ggtgccaaga 87540

ttacagtctt tctttttttg gttggaagta ttgaacgaaa tctttctgct gctatttcct 87600

cagctggaag aaatgattgc tagaacctaa ctagatagtc aagatactag agcggctcag 87660

tggccatgtg aggctattac ttgttggtgg ccattgacca gcttctccac ctgtcttagg 87720

[0080]

gatctctttc atgctactcc atctatctcc atttctctaa tctccactct ccagacactt 87780

tgttcgtcaa tccttctccc ttcacccctg tttactacct tttataatct tgctagagaa 87840

attcaaagct aactaagttg ataattatat tatcacaaac tgagatcatt ggtagaatgt 87900

caggaggtat gaaagtcaca gggtgaaata tttattgagt gtctattaag tgccagacat 87960

tattataaga gtggaggtac agcagtaaaa gagatagaga agctccctgc cctcatggag 88020

cttacatttt aatgggagga catagataat aaacaaaaag taagattgtt tcagataatg 88080

tgttaccaag gagatcatag aaaatgactg atcactgcat ctaagaaaat atttatgaag 88140

ttcttttctg ctatataagt gaagcataca ttgcaaattt gttactcatt ctgtggtcat 88200

atatgatttc ggctattgag atttttaaaa aggcagaagg cagatacacc ataatctctc 88260

ttttcttcct tcctttctag gctggtaaca gttcatgttt gcttcataaa tgaagcagct 88320

ttaaacaaat tcatattctg tctggagtga cagaccacat ctttatctgt tcttgctacc 88380

catgacttta tatggatgat tcagaaattg gaacagaatg ttttactgtg aaactggcac 88440

tgaattaatc atctataaag aagaacttgc atggagcagg actctatttt aaggactgcg 88500

ggacttgggt ctcatttaga acttgcagct gatgttggaa gagaaagcac gtgtctcaga 88560

ctgcatgtac catttgcatg gctccagaaa tgtctaaatg ctgaaaaaac acctagcttt 88620

attcttcaga tacaaactgc agcctgtagt tatcctggtc tctgcaagta gatttcagct 88680

tggatagtga gggtaacaat ttttctcaaa gggatctgga aaaaatgttt aaaactcagt 88740

agtgtcagcc actgtacagt gtagaaagca gtgggaactg tgattggatt tggcaacatg 88800

tcagctttat agttgccgat tagtgatatg ggtctgattt cgatctcttc ctgatgtaaa 88860

ccatgctcac ccatatccca ctatacaaat gcaaatggtt gcctggttcc atttatgcaa 88920

gggagccagt actgaattat gccttggcag aggggagact ccaaaagagt catcgcagga 88980

agaagttaag aacactgaac atcagaacag tctgccaaga aggacattgg catcctggga 89040

[0081]

aagtccgcct tttcccttga ccactatagg gtgtataaat cgtgtttgca aaatgtgtta 89100

tgatgtgttt atattctaaa actattacag agctatgtaa agggacttag gagaaaatgc 89160

tgaatgtaag atggtcccat ttcaatttcc accatgggag agcctaaaaa taaattatga 89220

catttagtat ctaaggttag aaaaccacgc ccacatgcta atatgggtgt tgaaaactag 89280

gttacttata atgcaaggaa tcaggaaact ttagttattt atagtataat caccattatc 89340

tgtttaaagg atccatttag ttaaaatcgg gcactctata ttcattaagg tttatgaatt 89400

aaaaagaaag ctttatgtag ttatgcatgt cagtttgcta tttaaaatgt gtgacagtgt 89460

ttgtcatatt aagagtgaat ttggcaggaa ttcccaagat ggacattgtg cttttaaact 89520

agaacttgta agacattatg tgaatatccc ttgccaattt tttttataat aagaaaacat 89580

ctgactaaag tcaaagaatg atttcttatg gtttattttg atgaaagttc ttttaacatg 89640

tcttgaatgt acacataaag gaatccaaag ctttccattc taacttaatc tttgtgataa 89700

cattattgcc atgttctaca accgtaagat gacagttttc aatgtagtga cacaaaaggg 89760

catgaaaaac taactgctag ctttcctttc atttcaaaag tccaagaatt tctagtatat 89820

ttggatttta gcttctgttc aaagcaaatc cagatgcaac tccagtaagt ggcctttgct 89880

ctttttgta ccaaagagcc cagatgattc ctacagtccc tttcttctct aacatgctgt 89940

ggttccttaa atatgagtaa tttctctaag atataaccca ggtgctttga gaagctgcat 90000

taaggtgttc aggccctcag atatcacatg gtacacttga ttagtaataa aaccagagat 90060

caatttaaat tgctgatagg tcctgtctca gtgtgtggca ttgactgttt tcaggaaaat 90120

agatacagat taatatgagt tatgcgtgta ggttgtgtat agattgagaa gatagatact 90180

tctcaatcta gtagtttgat ttatttaacc aatggtttca gtttgcttga gcatatgaaa 90240

atcctgctta atgtgcttaa gagtataata aatgtgtact tttgtcctca aacctagtag 90300

ctgggtttta acactcatgg acatggtctt aatcaatgga gttaaataaa caaattcagc 90360

[0082]

aagttattaa atctgacatg gtaggagagg ggagatgtgt cctgcttatt aaatgtgttg 90420

gtccattgaa agttacatgg attgccaatt tttaaaacac taaagttgaa taaaatgcat 90480

gaacaataga aaaatgctga acattatttt ggatgctagc tgcttggaca ttaactgtgt 90540

tatttctgct ttgagatgaa aatatatatt tatctttgct tattttatcc cagatgtgtt 90600

ctgaatatcc ttcttcataa atcatggaaa actcactgct gagatagtaa accatgaaat 90660

cgcctttttca gttggtgcca tgtatctgac agttccatct tggaaggttt caaaattacc 90720

ttttaaaatg atctcagaag tctgtagatt ctcaatgata ctgaaagctt tgcacctctt 90780

tggtagaaac caggtctatt tagaaaatgg ctttatgata aatgttgcct cctgagtgat 90840

aatgaagtgt tcctggatat tgtattgtaa tttaatgtgc ttaccacact gccacatttt 90900

aatgagtcag agaaaaatta atttttcttc aatacaataa tagaacaagt agcctattct 90960

cttaaaaagt atgtgaaaag aaaattatga aaaaatatgc atacctaatg aagtattggt 91020

tttagtaaga attaaataca tttcattgag ctttaaagta ctttggagaa actttggggc 91080

acgttttcct actctaattc aactaaagtt ataaataaag agaaaaactc attcagaaat 91140

catggatttt aaaaatattt tactgcagcc aagttttcat ttcaaaatgt aatttcagtt 91200

tggagctttt aggcattatg tatatttaaa aaatatattc ttcaaaaatg cattttggca 91260

tggtgggatg gatgttgcaa aagatatccg gagcctccag tctgtcatta actgatatgg 91320

taaatcacct ctcttctttg ggtctcaatt ttttatttat ctatatggta aactcagaga 91380

tcactcctta ggggtgagtc ctattgcaat atgaccgaca aagaagacaa aatagcattg 91440

aaactaaccc atacaaaata tccaactctg gattctgtga ataagtatct tgaccataaa 91500

aagtcattgc tgttcttgtt tctaatgtaa atagtgtcca ttagtaaaag tgaaattcag 91560

tcttaagtag ggtgaattgg atcaccattt acacaagaga tggcttttte ctttgcttga 91620

ataaacattt tggatcacct ccaaagaatg aaaaccagta gtacgtttta gtcatattag 91680

[0083]

tcaggatgag aaactataag atgtgtgtaa catttggaaa tgcaccaaag tgagcgttta 91740

aatcttctca ttttattgaa aactaagagc agaaaatgta aaatgctcat gaaggttttg 91800

aatgccaaaa gatattttag aatcaattta taaaggggta attcattaat tacactttaa 91860

aattggaaag tgggataaga aatctaaagt aaaccagctt atctttgaaa caatattatt 91920

ttgaaattgg ctttaaaata aaaccattca gattgaaatt ctaattagct catttgtgga 91980

gtttgatcac acaattcata atgttgctgc tttccattaa ctagtcttga aatgcctttg 92040

tttgtaaaaa taaaataatg gtactttcat tttataacaa ggtgtttttt tcaagaaata 92100

atccatgcta aaatggatat ttgtgatcct gaaatgttta ctaagcattg taaatttatt 92160

tataactgcc atctccaact acatccttat gatgttttta acaataaaat taaaacaact 92220

gttaaactaa aaaccacacc gttttccagt acttgatctc tgagctacaa tactcactaa 92280

atataatttt ccaatcaaaa tattctattc tatattctaa gggttaatat gtgattatag 92340

tgtccacttg ccaccatttt tttaaatcaa tggacttgaa aagtattaat ttagatggat 92400

gcgcagatat accctcagtt cagtcataga ttggagtttg catataataa tgtaaatgta 92460

tgtcgacact attctaaata gttctattat gactgaaatt taattaaata aaaaaggttg 92520

taaaatgtga tgtgtatgtg tatatactgt atgtgtactt tttaaaatag gtgtatgtcc 92580

caaccctttt ttatacaggt ttgaatttaa aattacatga tatatacata tactttattg 92640

ttctaaataa agaattttat gcactctcat aaatttaccc tgtcatttta tatcttaagg 92700

ttatcacata tgtctacaac atggttgaac atttattaag ctacagtcaa aattttctgt 92760

ggaaactttt gtcattaatc tagattttat taagctacag tcaaaatttt ctatggaaac 92820

ttttgtcatt aatctagatt ttgttgaaat atggacacaa ggggataaga aattatttaa 92880

attcaataaa tatttattga ttactaaaat aagtaatcaa ggaaaataaa aaatgaatta 92940

acacgacgtt tgctttcaag agatttataa cttgtctgga gaaaagaaat gcaatagata 93000

[0084]

tatagaaaag cactataata gatatagata cagaaaatag atacagatat agaaaagcag 93060

tataatatgt atagtcccctg aagtaaatac ctacatgcaa aacagaggtc cagttaatgt 93120

gcttagggca tgcaggaagg agaaatggat acagaataag ggagactgtg gaggaattga 93180

tgtttgggct aatacttaga aggatgagac aaatttttat agtgagaatt atgcccagtc 93240

agggcagcat tttccataga aagaagttat aaaatttcta agcttatttt accaactcaa 93300

acaggtatgt ccttagcata caccaaataa aaagacacac ggagagataa gaccagaccc 93360

ttcaatgtaa cagtgagtgc agacactatt cttagggtcc ctgagaagcc tagactcctt 93420

tgcttgtttc tgagaagagg aatgacgaga tcaaaacgca ctacggatcc tgtgatttag 93480

gcagtagata atcatcctgc ttaaccactg gttgctattt gactctcaag cacataccct 93540

tgctatatga caccacactt attcacccac catttctttt cagaatttgc tgattctctc 93600

tcctctgttt acctttttata ttgccaactt cgaccaatat atgactagat aactagaata 93660

gcctcctaac tgatcacatg attctacttt caccctttt caatcagttc atcacattat 93720

agtcaataat agggagacat ctggtgtgtg tgtgtgtgtg tatgtgtgtg tgtgtgtgtg 93780

tgtgtgtgtg tgtgtttctg gctaaaacac ttggatggct tctcattatt ttttagctaa 93840

agcccaaact cttcaacaca gcctacaagg ctctacttga gccatctcat ctttttgtt 93900

ttgttttgtt ttggattgct gattgttttt gcctttaatc cataaacaac atgaaggttg 93960

ggcccataaa tactaatata actgcagtcc taaaatttag tgcaaattat tagtggaatt 94020

gaaacaaaat gtgatctaaa tagctatcac ctgttgtact gagaagttat tttttaagat 94080

ttttattatg gacaatttga aatatatgca aaagtcgata agatagtgta ataaattcat 94140

ataaccataa ccctacttca accttactca actcctgaat aatcttgttt tatctaaact 94200

ccctatccac tccccatttt gtatcatttt caggaaagta cttaaaagta tttgatctgg 94260

aaacatttct atgtatatct ctgttaactt tcagaaagcg taaccctgat acccttgtta 94320

[0085]

tacctaagaa aagttattaa caatttctta ataccaagga gccaacaagt atttacattt 94380

taactctttt acactgtaca ctgcagtatt gcactagagt agggtataaa atacagttaa 94440

aagtcccccc tgaacattaa agttagtttc cctggaggta aacactgcta attattcctc 94500

attaacttct agaatttttt ggcatgtaca aactatatat acatgtatat acaatactag 94560

tctctaactt tatctctttc atttattagg agaacgcaga acactacatc agcctagata 94620

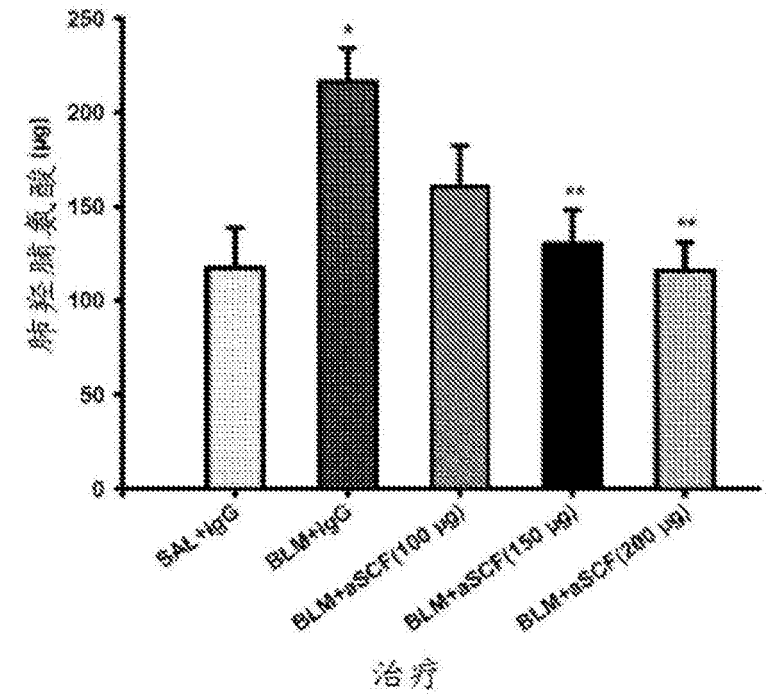
aatctttacc cactgcacca taataaccag gaaattatag ataggcatta cga 94673

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

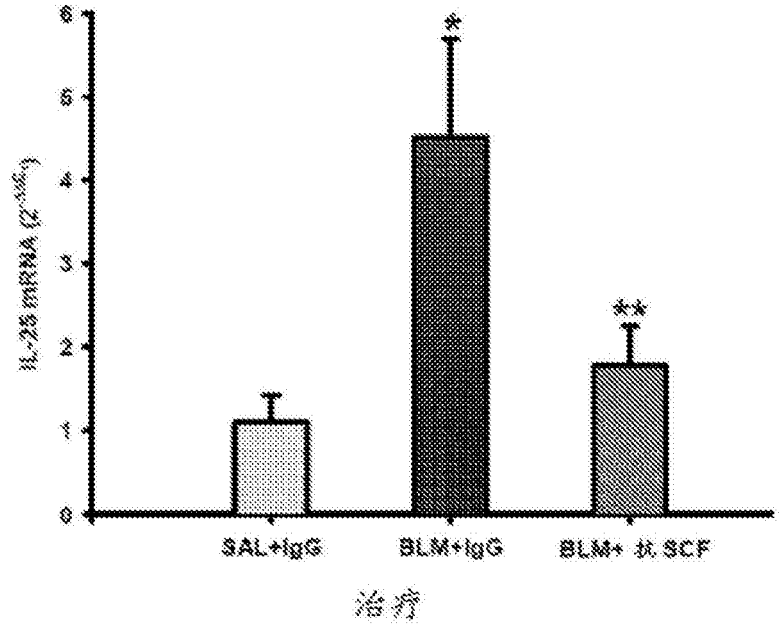
<400> 8

Glu Gly Ile Cys Arg Asn Arg Val Thr Asn Asn

[0086] 1 5 10

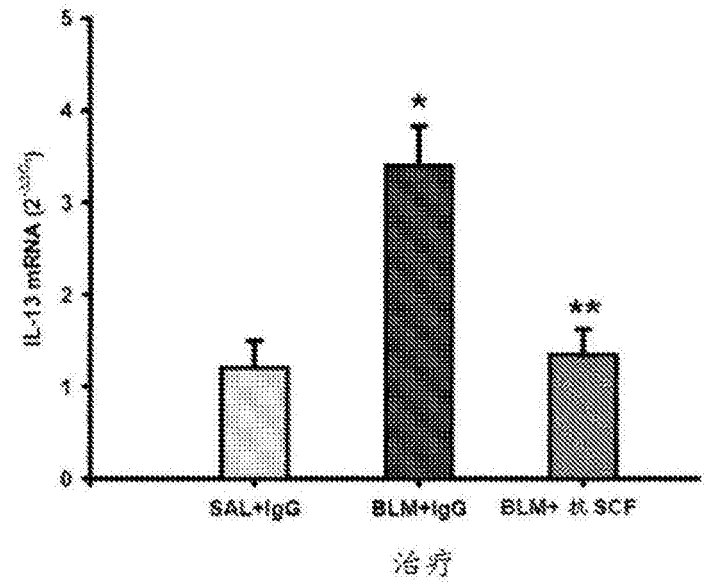

肺羟脯氨酸 (μg)
250
200
150
100
50
0
*
**
**
SAL+IgG
BLM+IgG
BLM+aSCF(100 μg)
BLM+aSCF(150 μg)
BLM+aSCF(200 μg)
治疗

A

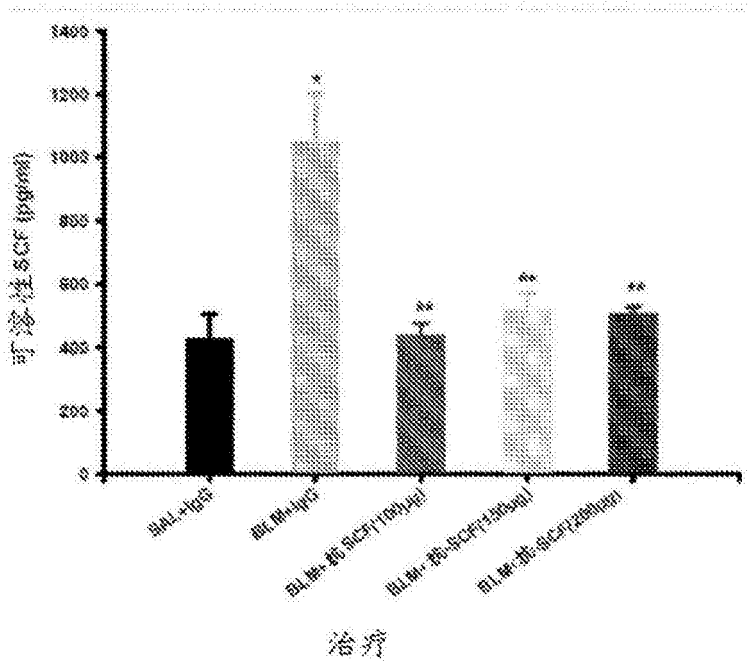

IL-25 mRNA
6
5
4
3
2
1
0
*
**
SAL+IgG
BLM+IgG
BLM+ 抗 SCF
治疗

B

图1

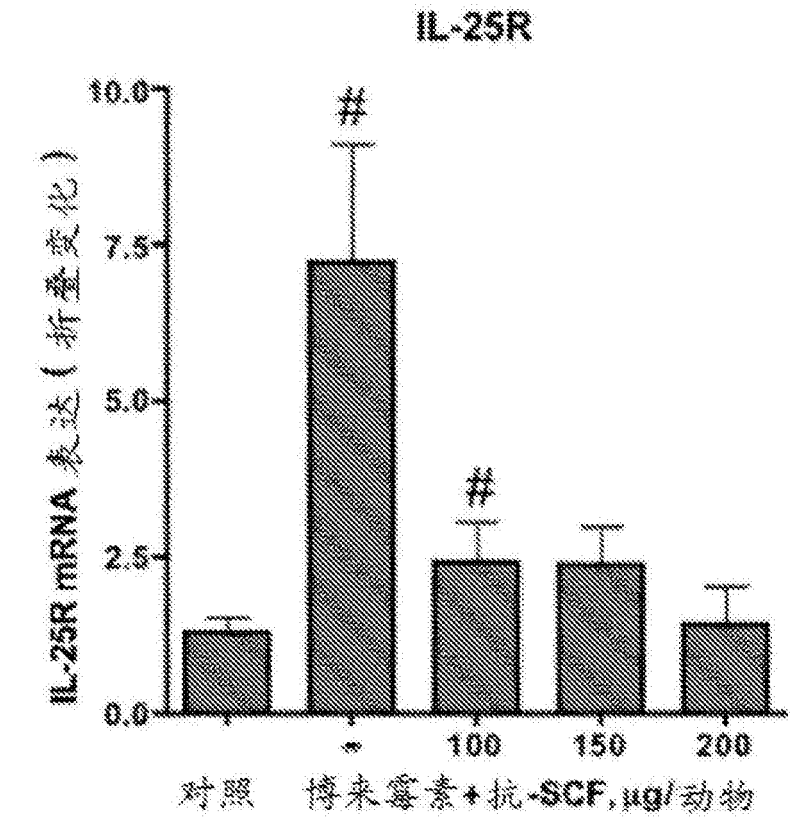

IL-13 mRNA (2^-ΔΔCt)
0
1
2
3
4
5
*
**
SAL+IgG
BLM+IgG
BLM+ 抗 SCF
治疗

C


肝冷冻 SCF (pg/ml)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
*
**
**
**
SAL+IgG
BLM+IgG
治疗

D

图1(续)


IL-25R
IL-25R mRNA 表达（折叠变化）
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
#
#
-
100
150
200
对照
博来霉素+抗-SCF，μg/动物

ε

图1(续)

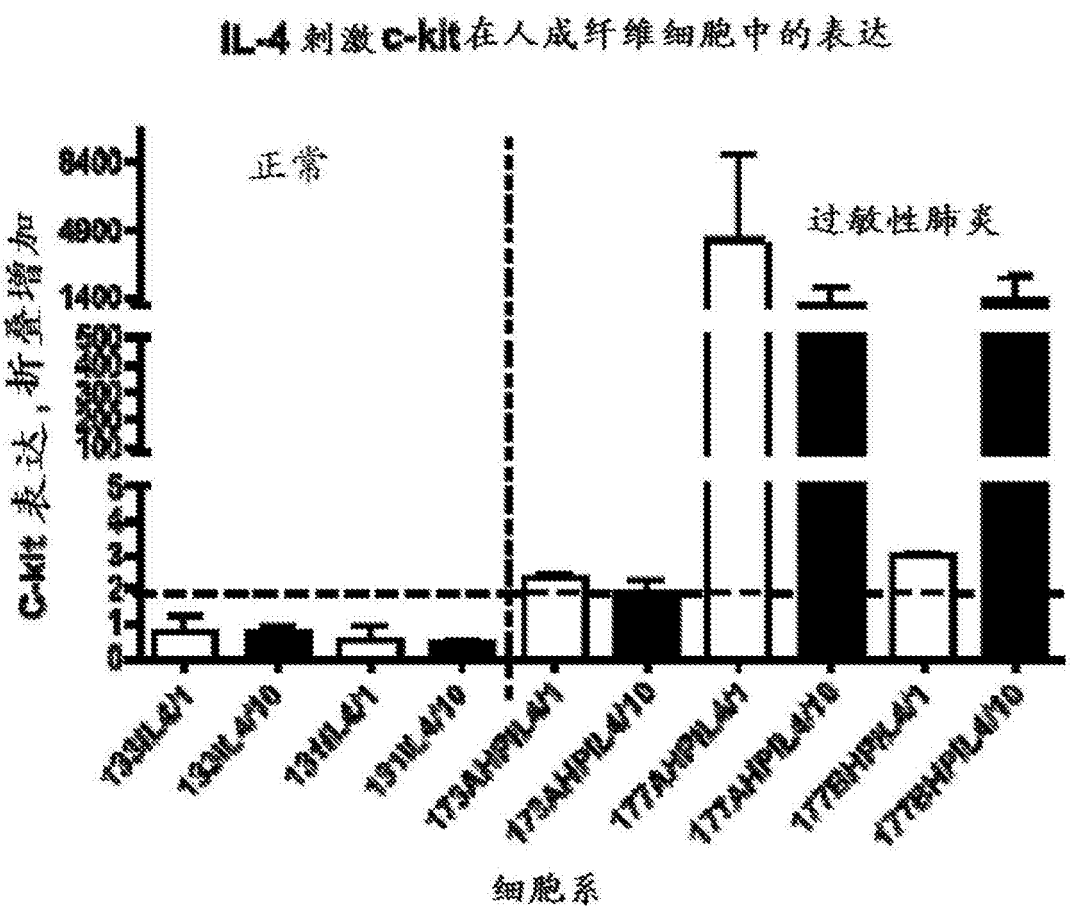


图2

免疫原性肽的氨基酸序列用于生产SCF特异性抗体
(SEQ ID NO: 1)

Ser Ser Ser Asn Arg Lys Ala Lys Asn Pro Pro Gly Asp Ser Cys

核苷酸序列对应于SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列 (SEQ ID NO: 2)

TCG TCG TCG AAC CGC AAA GCG AAA AAC CCG CCG GGC GAT TCG TGC

Ser Ser Ser Asn Arg Lys Ala Lys Asn Pro Pro Gly Asp Ser Cys

图3

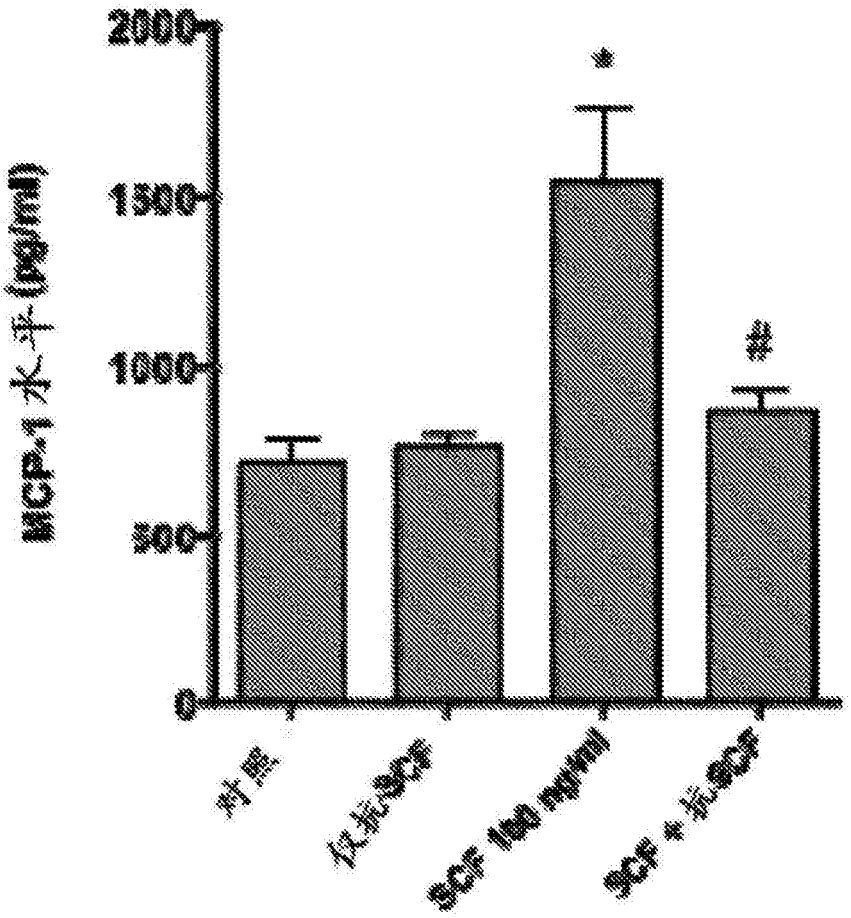


图4

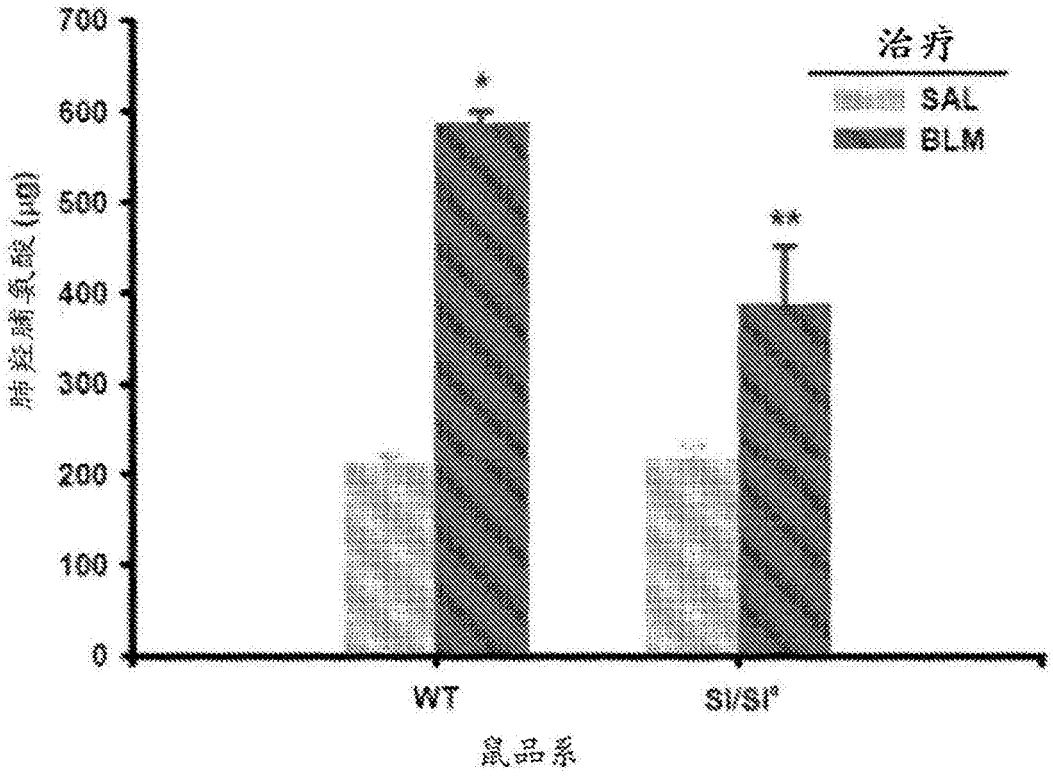


图5

Abstract

Provided herein are methods, compositions, and uses relating to inhibitors of stem cell factor. For example, provided herein are antibodies targeting stem cell factor and methods for treating fibrotic and tissue remodeling diseases.