



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A01K 67/0278 (2020.08); C12N 5/10 (2020.08); C12N 15/8509 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2016139418, 17.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.10.2012

Дата регистрации:
20.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

17.10.2011 US 61/547,974;

13.02.2012 US 61/597,969;

12.06.2012 US 61/658,459

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2014118869 17.10.2011

(43) Дата публикации заявки: 13.12.2018 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 20.02.2021 Бюл. № 5

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):

МАКДОНАЛД Линн (US),

МАКУИРТЕР Джон (US),

ГЮЕР Каган (US),

МИГЕР, Каролина, А. (US),

МЕРФИ Эндрю Джей (US)

(73) Патентообладатель(и):

РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,

ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO2009097006 A2, 06.08.2009.

TAYLOR L.D. et al., A transgenic mouse that
expresses a diversity of human sequence heavy
and light chain immunoglobulins, Nucleic Acids
Res., 1992, Vol.20, N.23, pp.6287-6295. JANSSENS
R. et al., Generation of heavy-chain-only
antibodies in mice, Proc Natl Acad Sci U S A,
2006, Vol.103, N.41, pp.15130-15135. (см. прод.)

(54) МЫШИ С ОГРАНИЧЕННОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПЬЮ ИММУНОГЛОБУЛИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биохимии, в частности к грызуну для продуцирования переменного домена тяжелой цепи человека, к полученной из него клетке, а также к применению указанного грызуна для получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен тяжелой цепи человека, и к применению указанного грызуна для получения антитела человека. Также раскрыт способ получения последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина человека, предусматривающий

амплификацию нуклеиновой кислоты, содержащей реаранжированный ген переменной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека из лимфоцита вышеуказанного грызуна или из гибридомы, полученной из указанного лимфоцита. Изобретение также относится к тотипотентной клетке грызуна для получения грызуна, которая продуцирует переменный домен тяжелой цепи человека. Изобретение позволяет эффективно продуцировать переменный домен тяжелой цепи человека. 6 н. и 19 з.п. ф-лы, 22 ил., 9 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

RIECHMANN L. et al., Single domain antibodies: comparison of camel VH and camelised human VH domains, J Immunol Methods, 1999, Vol.231, N.1-2, pp.25-38. RU2425880 C2, 10.08.2011.

R U 2 7 4 3 5 8 9 C 2

R U 2 7 4 3 5 8 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A01K 67/0278 (2020.08); *C12N 5/10* (2020.08); *C12N 15/8509* (2020.08)(21)(22) Application: **2016139418, 17.10.2012**(24) Effective date for property rights:
17.10.2012Registration date:
20.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
17.10.2011 US 61/547,974;
13.02.2012 US 61/597,969;
12.06.2012 US 61/658,459Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2014118869 17.10.2011(43) Application published: **13.12.2018 Bull. № 35**(45) Date of publication: **20.02.2021 Bull. № 5**

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,
"Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Karpenko
Oksana Yurevna

(72) Inventor(s):

MAKDONALD Linn (US),
MAKUIRTER Dzhon (US),
GYURER Kagan (US),
MIGER, Karolina, A. (US),
MERFI Endryu Dzhej (US)

(73) Proprietor(s):

REGENERON FARMASYUTIKALS, INK.
(US)(54) **MICE WITH LIMITED HEAVY CHAIN IMMUNOGLOBULIN**

(57) Abstract:

FIELD: biochemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a rodent for producing a variable domain of a human heavy chain, to a cell obtained therefrom, as well as to use of said rodent to obtain a nucleic acid sequence, encoding a human variable heavy chain domain, and use of said rodent to produce a human antibody. Also disclosed is a method of producing a nucleic acid sequence, which codes a human immunoglobulin heavy chain variable domain, comprising amplification of a nucleic acid,

containing a rearranged human immunoglobulin heavy chain variable region gene from the above rodent lymphocyte or from a hybridoma derived from said lymphocyte. Invention also relates to a totipotent rodent cell for producing a rodent which produces a variable domain of the human heavy chain.

EFFECT: invention enables effective production of a variable domain of a human heavy chain.

25 cl, 22 dwg, 9 tbl, 4 ex

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Не относящиеся к человеку животные, которые генетически сконструированы в локусе (или в трансгене) варибельной области (V) тяжелой цепи иммуноглобулина для получения антител из ограниченного ряда варибельных сегментов (V_H) (или одного сегмента V_H) тяжелой цепи иммуноглобулинов и/или их вариантов. Не относящиеся к человеку животные, которые содержат варибельный домен тяжелой цепи человека, полученный из единственного варибельного генного сегмента тяжелой цепи иммуноглобулина, например, генного сегмента V_H1-69 иммуноглобулина человека или генного сегмента V_H1-2 человека. Способы получения последовательностей антител у не относящихся к человеку животных, которые применимы для связывания патогенов, включая в себя патогены человека.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Не относящиеся к человеку животные, например мыши, были генетически модифицированы, чтобы быть пригодными инструментами в способах получения последовательностей антител для использования в терапевтических средствах для людей на основе антител. Мышей с гуманизированными локусами варибельной области (например, V_H , D_H и J_H гены, и V_L и J_L гены) используют для создания родственных варибельных доменов тяжелой и легкой цепи для использования в терапевтических средствах на основе антител. Доступны другие мыши, которые продуцируют полностью человеческие антитела с родственными тяжелыми и легкими цепями.

Терапевтические средства на основе антител для лечения человека разрабатывают на основе требуемых характеристик в отношении определенных заранее выбранных антигенов. Гуманизированных мышей иммунизируют предварительно выбранными антигенами, и иммунизированных мышей используют для получения популяций антител, из которых идентифицируют высокоаффинные родственные тяжелые и легкие варибельные домены с требуемыми характеристиками связывания. Некоторые гуманизированные мыши, такие как те, у которых гуманизованы только варибельные области в эндогенных локусах мыши, продуцируют популяции В-клеток, которые схожи по характеру и количеству с популяциями В-клеток мыши дикого типа. В результате чрезвычайно большая и разнородная популяция В-клеток доступна у тех мышей, у которых подвергают скринингу антитела, отражая большое количество различных реаранжировок иммуноглобулина для определения тяжелых и легких варибельных доменов с наиболее необходимыми характеристиками.

Но не все антигены вызывают иммунный ответ, который проявляет очень большое количество реаранжировок из широкого выбора варибельных сегментов (V). Другими словами, гуморальный иммунный ответ человека на определенные антигены практически ограничен. Ограничение отражается в клональной селекции В-клеток, которые экспрессируют только определенные сегменты V, связывающие определенный антиген с достаточно высокой аффинностью и специфичностью. Некоторые такие антигены клинически значимы, т.е. ряд из них представляет собой хорошо известные патогены человека. Возникает предположение, что сегмент V, экспрессированный при иммунном ответе человека, представляет собой сегмент V, который в сочетании с человеческим сегментом D и J более вероятно продуцирует применимое высокоаффинное антитело, чем случайно выбранный сегмент V, который не наблюдался в ответе антитела человека на этот антиген.

Предполагается, что естественный отбор в течение тысячелетий выбрал наиболее эффективную основу или основание, из которого разрабатывается наиболее эффективное

оружие для нейтрализации человеческих патогенов - клонально выбранный сегмент V. В настоящей области техники существует потребность в увеличении и улучшении антител, которые связываются и/или нейтрализуют такие антигены, как рассмотренные выше патогены. Существует потребность в более быстром получении применимых последовательностей из определенных сегментов V, включающих полиморфные и/или соматически мутированные определенные V сегменты, и в более быстром получении применимых популяций В-клеток, содержащих реаранжировки V сегментов с различными сегментами D и J, в том числе соматически мутированными их модификациями, и в частности, реаранжировки с уникальными и применимыми CDR3.

Существует потребность в биологических системах, например, не относящихся к человеку животных (таких как, например, мыши, крысы, кролики и т.д.), которые могут продуцировать терапевтически применимые последовательности вариабельной области антитела из предварительно выбранных сегментов V в увеличенном количестве и разнообразии, чем, например, может быть получено у существующих модифицированных животных. Существует потребность в конструкциях биологических систем, содержащих коммитированную гуморальную иммунную систему для клонального выбора вариабельных последовательностей антител, полученных из ограниченных, заранее выбранных сегментов V, включая без ограничения родственные вариабельные области тяжелой и легкой цепи человека, применимые в производстве терапевтических средств на основе антител человека против определенных антигенов, включая определенные патогены человека.

В настоящей области техники существует потребность в терапевтических антителах, которые способны нейтрализовать вирусные антигены, например, ВИЧ и ВГС, включая антигенспецифические антитела, содержащие тяжелые цепи, полученные из одного вариабельного сегмента человека, и в системе, которая продуцирует разнообразный источник антител, из которых выбирают последовательности терапевтических антител. Существует также потребность в дополнительных способах и не относящихся к человеку животных для получения применимых антител, включающих антитела, которые содержат репертуар тяжелых цепей, полученных из одного V_H сегмента человека, и содержащие разнообразный набор последовательностей CDR, и включая такие тяжелые цепи, которые экспрессируют с родственными вариабельными областями легкой цепи человека. Требуются способы для отбора CDR для связывающих белков на основе иммуноглобулинов, которые предусматривают повышенное разнообразие связывающих белков, из которых производят выбор, и повышенное разнообразие вариабельных доменов иммуноглобулинов, включая композиции и способы для создания соматически мутированных и клонально отобранных вариабельных доменов иммуноглобулинов, для использования, например, в получении терапевтических средств для людей.

Краткое раскрытие изобретения

Предусматриваются генетически модифицированные локусы иммуноглобулинов, которые содержат некоторое ограниченное количество различных генных сегментов вариабельной области тяжелой цепи (т.е. генов V, генов V_H , генных сегментов V_H или генных сегментов V), например, не более одного, двух или трех различных генов V; или не более одного представителя семейства генных сегментов V присутствующего, например, в единственной копии или во множественных копиях и/или содержащий один или несколько полиморфизмов.

Предусматриваются локусы, которые способны к реаранжировке и образованию гена, кодирующего вариабельную область тяжелой цепи, полученного из

рестриктированного репертуара генов V_H , например, представляющих собой один генный сегмент V_H или выбранных из множества полиморфных вариантов одного генного сегмента V_H . Предусматриваются модифицированные локусы

5 иммуноглобулинов, которые включают в себя локусы, содержащие последовательности иммуноглобулинов человека, например, сегмент V человека, функционально связанный с константной последовательностью человеческого (или химеры человеческого/не относящегося к человеку) или не относящегося к человеку иммуноглобулина (и функционально связанный, например, с сегментом D и/или J). Предусматриваются
10 модифицированные локусы, которые содержат множественные копии одного генного сегмента V_H , включая при этом одну или несколько копий, содержащих полиморфный вариант. Предусматриваются модифицированные локусы, которые включают множественные копии одного сегмента V_H , функционально связанного с одним или несколькими сегментами D и одним или несколькими сегментами J , функционально
15 связанными с константной последовательностью не относящегося к человеку иммуноглобулина, например, последовательностью мыши или крысы. Также предусматриваются не относящиеся к человеку животные, содержащие такие гуманизированные локусы.

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые содержат
20 редуцированную вариабельность генного сегмента тяжелой цепи иммуноглобулина (т.е. ограниченное количество вариабельных генных сегментов тяжелой цепи или ограниченный репертуар вариабельных генов тяжелой цепи), причем редуцированная вариабельность генного сегмента тяжелой цепи иммуноглобулина характеризуется наличием не более одного или не более двух вариабельных генных сегментов тяжелой
25 цепи, и при этом присутствующие вариабельные гены тяжелой цепи функционально связаны с человеческой или не относящейся к человеку последовательностью константной области.

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые содержат редуцированную вариабельность генного сегмента тяжелой цепи иммуноглобулина
30 (например, один генный сегмент V_H или ограниченное число генных сегментов V_H , которые представляют собой полиморфные варианты одного генного сегмента V_H), причем редуцированная вариабельность генного сегмента тяжелой цепи иммуноглобулина характеризуется наличием единственного генного сегмента V_H или
35 множества генных сегментов V_H , которые представляют собой полиморфные формы единственного генного сегмента V_H (например, генные сегменты V_H , ассоциированные с высоким числом копий и/или полиморфизмом у людей), и при этом присутствующие вариабельные гены тяжелой цепи функционально связаны с человеческой или не относящейся к человеку последовательностью константной области. Согласно
40 различным вариантам осуществления присутствующие вариабельные гены тяжелой цепи функционально связаны с одним или несколькими генными сегментами D и/или одним или несколькими генными сегментами J в зародышевой линии не относящегося к человеку животного.

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые содержат
45 вариабельный локус тяжелой цепи иммуноглобулина (например, на трансгене или в качестве вставки или замещения в эндогенном вариабельном локусе тяжелой цепи не относящегося к человеку животного), который содержит единственный сегмент V_H , функционально связанный с генным сегментом D и/или J . Согласно различным

вариантам осуществления единственный сегмент V_H функционально связан с одним или несколькими генными сегментами D и/или с одним или несколькими генными сегментами J в эндогенном варибельном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина не относящегося к человеку животного.

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые модифицированы в локусах варибельной области тяжелой цепи их иммуноглобулина для удаления всех или по существу всех (например, всех функциональных сегментов или практически всех функциональных сегментов) эндогенных сегментов V_H иммуноглобулина и которые содержат сегмент V_H1-69 человека (или сегмент V_H1-2 человека), функционально связанный с сегментом D и J или сегментом J в эндогенном варибельном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина не относящегося к человеку животного.

Также предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые модифицированы в локусах варибельной области тяжелой цепи их иммуноглобулина для приведения эндогенных локусов варибельной области в состояние неспособности к реаранжировке с образованием функциональной тяжелой цепи, содержащей эндогенные генные сегменты варибельной области; при этом не относящиеся к человеку животные содержат единственный варибельный генный сегмент человека (V_H1-2 человека или генный сегмент V_H1-69 человека), функционально связанный с сегментом D и J или сегментом J в эндогенном варибельном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина не относящегося к человеку животного.

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые содержат ограниченное количество (например, не более одного или не более двух) генных сегментов тяжелой цепи, функционально связанных с последовательностью человеческой или не относящейся к человеку константной области. Согласно одному варианту осуществления не более одного или не более двух генных сегментов тяжелой цепи, связанных с последовательностью константной области, находятся на трансгене, например, находятся в положении, отличном от эндогенного локуса тяжелой цепи.

Предусматриваются способы получения последовательностей иммуноглобулина человека от не относящихся к человеку животных. Согласно различным вариантам осуществления последовательности иммуноглобулина человека получают из репертуара последовательностей V иммуноглобулина, которые состоят преимущественно из единственного человеческого сегмента V , например, V_H1-69 или V_H1-2 , и одного или нескольких сегментов D и J или одного или нескольких сегментов J . Предусматриваются способы получения последовательностей иммуноглобулина человека от не относящихся к человеку животных, тканей и клеток, причем последовательности человеческого иммуноглобулина связывают патоген.

Предусматриваются способы получения мышей, характеризующихся ограниченным локусом тяжелой цепи иммуноглобулина, причем ограничение касается числа генных сегментов V_H иммуноглобулина. Согласно различным аспектам ограничение относится к одному или не более двум, или к единственному представителю семейства генов V_H (например, к одному или нескольким аллелям V_H , вариантам или их полиморфным вариантам). Согласно различным аспектам локус тяжелой цепи дополнительно содержит один или несколько генных сегментов D_H и один или несколько генных сегментов J_H . Согласно различным аспектам генные сегменты V_H , D_H и J_H представляют собой генные сегменты человека. Согласно различным аспектам генные сегменты V_H , D_H и J_H функционально связаны с не относящейся к человеку константной областью (например,

IgM и/или IgG). Согласно различным аспектам константная область представляет собой константную область мыши или крысы.

Согласно одному аспекту предусмотрен способ получения мыши, содержащей ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, предусматривающий введение описанной в настоящем документе конструкции нуклеиновой кислоты в эмбриональную стволовую (ES) клетку мыши и выделение или идентификацию ES клетки мыши, содержащей конструкцию нуклеиновой кислоты.

Согласно одному варианту осуществления конструкция нуклеиновой кислоты содержит единственный генный сегмент V_H человека, один или несколько генных сегментов D_H человека, а также один или несколько генных сегментов J_H человека.

Согласно одному варианту осуществления конструкция нуклеиновой кислоты содержит один или несколько сайтов сайт-специфической рекомбинации (например, сайт LoxP или Fit).

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, полученная с использованием описанного в настоящем документе нацеливающего вектора, нуклеотидной последовательности или клетки. Согласно различным вариантам осуществления нацеливающий вектор, нуклеотидная последовательность или клетка содержит последовательность ДНК, которая содержит единственный генный сегмент V_H человека (или его полиморфные варианты), один или несколько генных сегментов D_H человека, и один или несколько генных сегментов J_H человека, функционально связанные с не относящимся к человеку константным геном.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения мыши, содержащей ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, включающий замещение локуса тяжелой цепи иммуноглобулина мыши человеческой геномной последовательностью, содержащей единственный генный сегмент V_H человека (или его полиморфные варианты), один или несколько генных сегментов D_H человека, и один или несколько генных сегментов J_H человека, причем генные сегменты V_H , D_H и J_H человека, способны к реаранжировке с формированием химерной тяжелой цепи, содержащей варибельную область человека, функционально связанную с не относящейся к человеку константной областью. Согласно одному варианту осуществления не относящаяся к человеку константная область представляет собой константную область мыши или крысы.

Согласно различным аспектам не относящиеся к человеку животные представляют собой грызунов. Согласно различным аспектам грызуны представляют собой мышей и/или крыс.

Согласно одному аспекту предусматривается модифицированный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит репертуар сегментов V тяжелой цепи, ограниченный по отношению к идентичности V сегмента, и который содержит один или несколько D сегментов и один или несколько сегментов J или один или несколько сегментов J . Согласно одному варианту осуществления сегмент V тяжелой цепи представляет собой сегмент человека. Согласно одному варианту осуществления один или несколько сегментов D представляют собой сегменты D человека. Согласно одному варианту осуществления один или несколько сегментов J представляют собой сегменты J человека. Согласно одному варианту осуществления один или несколько сегментов D и один или несколько сегментов J представляет собой сегменты D и J человека.

Согласно одному варианту осуществления модифицированный локус представляет собой не относящийся к человеку локус. Согласно одному варианту осуществления не

относящийся к человеку локус модифицируют по меньшей мере с одной последовательностью иммуноглобулина человека.

Согласно одному варианту осуществления ограничение касается одного представителя семейства сегментов V. Согласно одному варианту осуществления один представитель семейства сегментов V присутствует в двух или более копиях. Согласно одному варианту осуществления один представитель семейства сегментов V присутствует в виде двух или более вариантов (например, две или более полиморфные формы представителя семейства сегментов V). Согласно одному варианту осуществления один сегмент V представляет собой представителя семейства сегментов V человека. Согласно одному варианту осуществления один представитель семейства сегментов V присутствует в нескольких вариантах, как это наблюдается в человеческой популяции, по отношению к этому варианту. Согласно одному варианту осуществления представителя семейства сегментов V выбирают из таблицы 1. Согласно одному варианту осуществления представитель семейства сегментов V присутствует в нескольких вариантах, как показано для каждого сегмента V, в нескольких аллелях от одной аллели до нескольких аллелей, показанных в правой колонке таблицы 1.

Согласно одному варианту осуществления ограничение относится к генному сегменту V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 человека присутствует в двух или более копиях. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 человека присутствует в двух или более вариантах (например, две или более полиморфные формы гена V_H1-69 человека). Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 человека присутствует в нескольких вариантах, как это наблюдается в человеческой популяции, по отношению к генному сегменту V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 человека выбирают из таблицы 2. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 человека присутствует в нескольких вариантах, как показано для каждого генного сегмента V_H1-69, в нескольких аллелях от одной аллели до нескольких аллелей, показанных в таблице 2.

Согласно одному варианту осуществления ограничение относится к генному сегменту V_H1-2 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 человека присутствует в двух или более копиях. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 человека присутствует в двух или более вариантах (например, две или более полиморфные формы гена V_H1-2 человека). Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 человека присутствует в нескольких вариантах, как это наблюдается в человеческой популяции, по отношению к генному сегменту V_H1-2 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 человека выбирают из таблицы 3. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 человека присутствует в нескольких вариантах, как показано для каждого генного сегмента V_H1-2, в нескольких аллелях от одной аллели до нескольких аллелей, показанных в таблице 3.

Согласно одному аспекту предусматривается локус тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит единственный функциональный сегмент V человека. Согласно одному варианту осуществления единственный функциональный сегмент V человека выбирают из сегментов V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58,

V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-

30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 и V_H7-81. Согласно одному варианту осуществления единственный функциональный сегмент V человека представляет собой сегмент V_H1-69; согласно конкретному варианту осуществления единственный функциональный сегмент V человека присутствует в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 полиморфных формах, обнаруженных в человеческой

популяции. Согласно одному варианту осуществления единственный функциональный сегмент V человека представляет собой сегмент V_H1-2; согласно конкретному варианту осуществления один функциональный сегмент V человека присутствует в 1, 2, 3, 4 или 5 полиморфных формах, обнаруженных в человеческой популяции. Согласно одному варианту осуществления локус тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой модифицированный локус не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления модифицированный не относящийся к человеку локус тяжелой цепи иммуноглобулина присутствует у не относящегося к человеку животного в положении в геноме, в котором находится соответствующий немодифицированный не относящийся к человеку локус у не относящегося к человеку животного дикого типа. Согласно одному варианту осуществления модифицированный не относящийся к человеку локус тяжелой цепи иммуноглобулина присутствует на трансклоне у не относящегося к человеку животного.

Согласно одному варианту осуществления один функциональный генный сегмент V человека представляет собой генный сегмент V_H1-69. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 содержит SEQ ID NO:34. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 происходит из SEQ ID NO:34. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-69 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентичен SEQ ID NO:34.

Согласно одному варианту осуществления один функциональный генный сегмент V человека кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:34.

Согласно одному варианту осуществления один функциональный генный сегмент V человека представляет собой генный сегмент V_H1-2. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 содержит SEQ ID NO:60. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 происходит из SEQ ID NO:60. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H1-2 по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентичен SEQ ID NO:60.

Согласно одному варианту осуществления один функциональный генный сегмент V человека кодируется нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO:60.

Согласно одному варианту осуществления один функциональный генный сегмент V человека функционально связан с одним или несколькими сегментами D и одним или несколькими сегментами J, или одним или несколькими сегментами J. Согласно одному варианту осуществления сегмент V и один или несколько сегментов D и/или J функционально связаны с последовательностью константной области тяжелой цепи иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления последовательность

константной области тяжелой цепи иммуноглобулина выбирают из последовательности C_H1 , шарнира, C_H2 , C_H3 и их комбинации. Согласно одному варианту осуществления каждый из C_H1 , шарнира, C_H2 , C_H3 или их комбинации представляет собой не относящиеся к человеку эндогенные константные последовательности. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один из C_H1 , шарнира, C_H2 , C_H3 или их комбинации представляет собой последовательность человека. Согласно конкретному варианту осуществления C_H1 и/или шарнир представляют собой последовательности человека.

Согласно одному аспекту предусматривается модифицированный эндогенный не относящийся к человеку локус тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий замещение всех функциональных генных сегментов V одним генным сегментом V человека (или один генный сегмент V человека присутствует во множественных полиморфных формах или числе копий), причем локус тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина не способен к реаранжировке с образованием варибельного гена тяжелой цепи, который происходит от генного сегмента V , отличного от единственного генного сегмента V человека (или одного из полиморфных форм или копий).

Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V человека представляет собой V_H1-69 . Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V человека представляет собой V_H1-2 .

Согласно одному варианту осуществления локус содержит по меньшей мере один генный сегмент D_H человека или не относящийся к человеку, и один генный сегмент J_H человека или не относящийся к человеку. Согласно конкретному варианту осуществления локус содержит генный сегмент D_H человека и генный сегмент J_H человека. Согласно конкретному варианту осуществления локус содержит генный сегмент J_H человека. Согласно другому конкретному варианту осуществления локус содержит генный сегмент V_H1-69 человека (присутствует в виде единственной копии или множественных копий различных полиморфных вариантов), все функциональные генные сегменты D_H человека, и все функциональные генные сегменты J_H человека.

Согласно другому конкретному варианту осуществления локус содержит генный сегмент V_H1-2 человека (присутствует в виде единственной копии или множественных копий различных полиморфных форм), все функциональные генные сегменты D_H человека и все функциональные генные сегменты J_H человека. Согласно одному варианту осуществления генные сегменты V , D и J человека (или генные сегменты V и J) функционально связаны с геном константной области в эндогенном локусе тяжелой цепи мыши. Согласно конкретному варианту осуществления локус тяжелой цепи мыши содержит репертуар последовательностей константной области иммуноглобулина мыши дикого типа.

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, причем только функциональный генный сегмент V тяжелой цепи иммуноглобулина не относящегося к человеку животного выбирают из генных сегментов V_H1-2 , V_H1-3 , V_H1-8 , V_H1-18 , V_H1-24 , V_H1-45 , V_H1-46 , V_H1-58 , V_H1-69 , V_H2-5 , V_H2-26 , V_H2-70 , V_H3-7 , V_H3-9 , V_H3-11 , V_H3-13 , V_H3-15 , V_H3-16 , V_H3-20 , V_H3-21 , V_H3-23 , V_H3-30 , $V_H3-30-3$, $V_H3-30-5$, V_H3-33 , V_H3-35 , V_H3-38 , V_H3-43 , V_H3-48 , V_H3-49 , V_H3-53 , V_H3-64 , V_H3-66 , V_H3-72 , V_H3-73 , V_H3-74 , V_H4-4 , V_H4-28 , $V_H4-30-1$, $V_H4-30-2$,

V_H4- 30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 и V_H7-81 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V тяжелой цепи представляет собой генный сегмент V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V тяжелой цепи представляет собой генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, причем не относящееся к человеку животное содержит один функциональный генный сегмент V_H человека (присутствует в виде единственной копии или множественных копий различных полиморфных форм), и причем не относящееся к человеку животное по существу не способно к образованию реаранжированного гена варибельного домена тяжелой цепи иммуноглобулина, который не содержит единственного функционального генного сегмента V_H человека (или одну из полиморфных форм или копий).

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, причем только варибельная область тяжелой цепи иммуноглобулина, экспрессируемая у не относящегося к человеку животного, происходит от одного сегмента человека, выбранного из генных сегментов V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 и V_H7-81 человека. Согласно одному варианту осуществления сегмент человека представляет собой сегмент V_H1-69. Согласно одному варианту осуществления сегмент человека представляет собой сегмент V_H1-2. Согласно одному варианту осуществления единственный варибельный участок тяжелой цепи иммуноглобулина, экспрессируемый мышью, происходит от единственного представителя семейства сегментов V, и согласно одному варианту осуществления только варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина получают из полиморфного варианта единственного представителя семейства сегментов V.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, содержащее ограниченный репертуар генных сегментов V тяжелой цепи иммуноглобулина, причем не относящееся к человеку животное дополнительно содержит один или несколько варибельных сегментов (V_K) легкой цепи к иммуноглобулина человека. Согласно одному варианту осуществления один или несколько сегментов V_K функционально связаны с одним или несколькими сегментами J человека. Согласно конкретному варианту осуществления сегменты J представляют собой сегменты J человека. Согласно другому конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не экспрессирует легкую цепь A, иммуноглобулина. Согласно другому конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не содержит функциональный человеческий или функциональный эндогенный варибельный локус легкой цепи A, иммуноглобулина.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой грызуна. Согласно одному варианту осуществления грызун представляет собой мышь.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное

содержит замещение в эндогенном локусе V κ не относящегося к человеку иммуноглобулина всех или по существу всех функциональных эндогенных сегментов V κ одним или несколькими функциональными сегментами V κ человека. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления замещение представляет собой

5 замещение всеми или по существу всеми функциональными сегментами V κ иммуноглобулина человека.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение в эндогенном локусе V κ не относящегося к человеку иммуноглобулина всех или по существу всех функциональных эндогенных генных

10 сегментов V κ генными сегментами V κ человека, выбранными из V κ 4-1, V κ 5-2, V κ 7-3, V κ 2-4, V κ 1-5, V κ 1-6, V κ 3-7, V κ 1-8, V κ 1-9, V κ 2-10, V κ 3-11, V κ 1-12, V κ 1-13, V κ 2-14, V κ 3-15, V κ 1-16, V κ 1-17, V κ 2-18, V κ 2-19, V κ 3-20, V κ 6-21, V κ 1-22, V κ 1-23, V κ 2-24, V κ 3-25, V κ 2-26, V κ 1-27, V κ 2-28, V κ 2-29, V κ 2-30, V κ 3-31, V κ 1-32, V κ 1-33, V κ 3-34, V κ 1-35, V κ 2-36, V κ 1-37, V κ 2-38, V κ 1-39, V κ 2-40 и их комбинации.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение в эндогенном локусе J κ не относящегося к человеку иммуноглобулина всех или по существу всех функциональных эндогенных сегментов J κ не относящегося к человеку иммуноглобулина одним или несколькими функциональными сегментами J κ иммуноглобулина человека. Согласно

15 дополнительному конкретному варианту осуществления замещение представляет собой замещение всеми или по существу всеми функциональными сегментами J κ иммуноглобулина человека.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение в эндогенном локусе J κ не относящегося к человеку иммуноглобулина всех или по существу всех функциональных эндогенных генных

25 сегментов J κ не относящегося к человеку иммуноглобулина генными сегментами J κ человека, выбранными из J κ 1, J κ 2, J κ 3, J κ 4, J κ 5 и их комбинации.

Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит locus варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который

30 содержит репертуар сегментов V, состоящих преимущественно из единственного сегмента V и/или его полиморфных вариантов. Согласно конкретному варианту осуществления единственный сегмент V тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой V $_H$ 1-69 сегмент человека, и не относящееся к человеку животное дополнительно содержит замещение всех не относящихся к человеку функциональных сегментов D $_H$

35 всеми функциональными сегментами D $_H$ человека, и дополнительно содержит замещение всех не относящихся к человеку функциональных сегментов J $_H$ всеми функциональными сегментами J $_H$ человека, и причем locus варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина функционально связан с генной последовательностью константной

40 области человека или не относящейся к человеку. Согласно конкретному варианту осуществления генная последовательность константной области представляет собой эндогенную генную последовательность не относящейся к человеку константной области. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное реаранжирует сегменты в локусе тяжелой цепи не относящегося к человеку

45 иммуноглобулина с образованием гена, кодирующего варибельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность V $_H$ 1-69 человека, последовательность D $_H$ человека, последовательность J $_H$ человека и последовательность константной области мыши.

Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит локус варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит репертуар сегментов V, состоящих преимущественно из единственного сегмента V и/или его полиморфных вариантов. Согласно конкретному варианту осуществления единственный сегмент V тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой сегмент V_H1-2 человека, и не относящееся к человеку животное дополнительно содержит замещение всех не относящихся к человеку функциональных сегментов D_H всеми функциональными сегментами D_H человека, и дополнительно содержит замещение всех не относящихся к человеку функциональных сегментов J_H всеми функциональными сегментами J_H человека, и причем локус варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулин функционально связан с генной последовательностью константной области человека или не относящейся к человеку. Согласно конкретному варианту осуществления генная последовательность константной области представляет собой эндогенную генную последовательность не относящейся к человеку константной области. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное реаранжирует сегменты в локусе тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина с образованием гена, кодирующего варибельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность V_H1-2 человека, последовательность D_H человека, последовательность J_H человека и последовательность константной области мыши.

Согласно одному варианту осуществления предусматривается В-клетка, которая содержит реаранжированный ген. Согласно конкретному варианту осуществления В-клетка представляет собой В-клетку описанной в настоящем документе мыши которая была иммунизирована представляющим интерес антигеном, и В-клетка кодирует антитело, которое специфически связывается с представляющим интерес антигеном. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген. Согласно конкретному варианту осуществления патоген выбирают из вируса гриппа, вируса гепатита (например, вируса гепатита В или гепатита С) и вируса иммунодефицита человека. Согласно конкретному варианту осуществления В-клетка кодирует соматически мутированное высокоаффинное (например, приблизительно 10⁻⁹ K_D или ниже) антитело, содержащее варибельную область легкой цепи человека (например, варибельную область легкой цепи к человека), которое специфически связывается с представляющим интерес антигеном.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, содержащее ограниченный репертуар сегментов V тяжелой цепи иммуноглобулина, причем не относящееся к человеку животное содержит один или несколько варибельных сегментов (V_λ) легкой цепи λ человека. Согласно одному варианту осуществления один или несколько сегментов V_λ человека функционально связаны с одним или несколькими сегментами J человека. Согласно конкретному варианту осуществления сегменты J представляют собой сегменты J_λ человека. Согласно другому конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не экспрессируют легкую цепь κ. Согласно другому конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не содержит функциональный варибельный локус легкой цепи к человека или не относящегося к человеку.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных сегментов V_λ не

относящегося к человеку иммуноглобулина. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления замещение осуществляется всеми или по существу всеми функциональными сегментами V λ иммуноглобулина человека.

5 Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных не относящихся к человеку сегментов V λ фрагментом кластера А локуса легкой цепи λ человека. Согласно конкретному варианту осуществления фрагмент кластера А локуса легкой цепи λ человека содержит сегменты от V λ 3-27 до V λ 3-1 гена V λ человека.

10 Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных не относящихся к человеку сегментов V λ фрагментом кластера В локуса легкой цепи λ человека. Согласно конкретному варианту осуществления фрагмент кластера В локуса легкой цепи λ человека содержит сегменты от V λ 5-52 до V λ 1-40 гена V λ человека.

15 Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных не относящихся к человеку сегментов V λ фрагментом кластера А и фрагментом кластера В локуса легкой цепи λ человека, причем в результате замещения содержит сегменты от V λ 5-52 до V λ 3-1 гена V λ человека.

20 Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных не относящихся к человеку сегментов V λ . по меньшей мере 12 генными сегментами V λ человека, по меньшей мере 28 генными сегментами V λ человека или по меньшей мере 40 генными сегментами V λ человека.

25 Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит замещение всех или по существу всех функциональных генных сегментов J λ , не относящегося к человеку иммуноглобулина. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления замещение осуществляется всеми или по существу всеми функциональными генными сегментами J λ , иммуноглобулина человека. Согласно различным вариантам осуществления функциональные генные сегменты J λ , человека
30 включают в себя J λ 1, J λ 2, J λ 3 и J λ 7.

Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит локус варибельной области (V $_H$) тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит только единственный сегмент V $_H$, причем единственный сегмент V $_H$
35 представляет собой сегмент V $_H$ 1-69 человека или сегмент V $_H$ 1-2 человека, и дополнительно содержит замещение всех функциональных не относящихся к человеку сегментов D $_H$ всеми функциональными сегментами D $_H$ человека, и дополнительно содержит замещение всех функциональных не относящихся к человеку сегментов J $_H$ всеми функциональными сегментами J $_H$ человека, и причем локус V $_H$ области
40 функционально связан с генной последовательностью константной области человека или не относящейся к человеку. Согласно конкретному варианту осуществления генная последовательность константной области представляет собой генную последовательность не относящейся к человеку константной области, например, эндогенную генную последовательность не относящейся к человеку константной
45 области. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное реаранжирует сегменты в локусе тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина с образованием гена, кодирующего варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую последовательность V $_H$ 1-69 человека (или

последовательность V_{H1-2} человека), последовательность D_H человека, последовательность J_H человека и эндогенную последовательность не относящейся к человеку константной области.

Согласно одному варианту осуществления предусматривается В-клетка, которая содержит реаранжированный ген. Согласно конкретному варианту осуществления В-клетка представляет собой клетку описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного, которое иммунизировали представляющим интерес антигеном, и В-клетка кодирует антитело, которое специфически связывается с представляющим интерес антигеном. Согласно одному варианту осуществления антиген представляет собой белок человека, выбранный из лиганда, рецептора клеточной поверхности и внутриклеточного белка. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген. Согласно конкретному варианту осуществления патоген выбирают из вируса гриппа, вирус гепатита (например, вируса гепатита В или гепатита С) и вируса иммунодефицита человека. Согласно конкретному варианту осуществления В-клетка кодирует соматически мутированное высокоаффинное (например, приблизительно 10^{-9} Kd или ниже) антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи человека (например, вариабельную область легкой цепи А, человека), которое специфически связывается с представляющим интерес антигеном.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, содержащее ограниченный репертуар сегментов V_H иммуноглобулина, причем не относящееся к человеку животное содержит сегмент V_{H1-69} человека (или сегмент V_{H1-2} человека) на трансгене, причем сегмент V_{H1-69} человека функционально связан на трансгене с сегментом D_H человека или не относящимся к человеку и/или с сегментом J человека или не относящимся к человеку, и трансген дополнительно содержит ген константной области человека или не относящейся к человеку или химерную константную область человека/не относящуюся к человеку (например, C_{H1} , шарнир, C_{H2} , C_{H3} или их комбинацию, где по меньшей мере одна последовательность представляет собой не относящуюся к человеку последовательность, например, выбранную из шарнира, C_{H2} и C_{H3} и/или шарнира). Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой мышь или крысу, и ген не относящегося к человеку D , J и/или константной области представляет собой ген мыши или крысы или химерный ген человека/мыши или крысы.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит трансген, который содержит locus вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, который содержит один или несколько генных сегментов V_L и генных сегментов J_L , иммуноглобулина человека или один или несколько генных сегментов V_k и генных сегментов J_k иммуноглобулина человека и ген константной области легкой цепи к или X иммуноглобулина человека, в результате чего трансген реаранжирует у не относящегося к человеку животного для образования реаранжированного гена легкой цепи к или λ иммуноглобулина. Согласно различным вариантам осуществления генные сегменты V_k и J_k человека представляют собой описанные в настоящем документе сегменты. Согласно различным вариантам осуществления генные сегменты V_L и J_L человека представляют собой описанные в настоящем документе сегменты.

Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит трансген, содержащий вариабельный locus тяжелой цепи иммуноглобулина,

который содержит единственный сегмент V, представляющий собой сегмент V_H1-69 человека (или сегмент V_H1-2 человека), один или несколько сегментов D человека, один или несколько сегментов J человека и константный ген человека, функционально связанный с варибельным локусом тяжелой цепи, в результате чего мышь экспрессирует с трансгена полное антитело человека, полученное из сегмента V_H1-69 (или сегмента V_H1-2). Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не содержит функциональный эндогенный локус варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит нефункциональный эндогенный локус варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который содержит делецию эндогенного не относящегося к человеку сегмента D_H и/или эндогенного не относящегося к человеку сегмента J_H, в результате чего не относящееся к человеку животное не способно к реаранжировке локуса варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина с образованием реаранжированного гена не относящегося к человеку антитела. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит делецию последовательности переключения (switch sequence), функционально связанную с эндогенной константной областью тяжелой цепи мышцы. Согласно конкретному варианту осуществления последовательность переключения представляет собой не относящуюся к человеку (например, мышь) последовательность переключения μ . Согласно другому варианту осуществления не относящееся к человеку животное дополнительно не содержит функциональный эндогенный варибельный локус легкой цепи, выбранный из локуса к иммуноглобулина и локуса λ иммуноглобулина. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит делецию последовательности J_k и/или J λ , так что не относящееся к человеку животное не способно к реаранжировке эндогенной варибельной области легкой цепи к не относящегося к человеку иммуноглобулина и/или эндогенной варибельной области легкой цепи λ не относящегося к человеку иммуноглобулина с образованием реаранжированного эндогенного гена легкой цепи к не относящегося к человеку иммуноглобулина и/или легкой цепи λ не относящегося к человеку иммуноглобулина.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит делецию эндогенной последовательности легкой цепи к не относящегося к человеку иммуноглобулина, что приводит к функциональному нокауту эндогенной легкой цепи к не относящегося к человеку иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит делецию эндогенной последовательности легкой цепи λ не относящегося к человеку иммуноглобулина, что приводит к функциональному нокауту эндогенной легкой цепи к не относящегося к человеку иммуноглобулина.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит функционально выключенный эндогенный локус варибельного гена тяжелой цепи иммуноглобулина, и содержит ограниченный репертуар варибельных генных сегментов тяжелой цепи человека (например, не более одного или не более двух). Согласно одному варианту осуществления функциональное выключение содержит модификацию эндогенного локуса варибельного гена не относящейся к человеку тяжелой цепи, выбранную из делеции, вставки, инверсии и их комбинации.

Согласно одному аспекту предусматривается грызун, который содержит репертуар V_H иммуноглобулина, полученный из не более одного сегмента V_H человека или одной или нескольких его полиморф, из сегмента D, выбранного из репертуара одного или

нескольких сегментов D, и из сегмента J, полученного из репертуара одного или нескольких сегментов J. Согласно одному варианту осуществления грызун реаранжирует сегмент V_H человека, сегмент D человека и сегмент J человека и образует

реаранжированную последовательность тяжелой цепи человека, которая функционально
 5 связана с последовательностью константной области человека или грызуна. Согласно одному варианту осуществления последовательность константной области человека и/или грызуна выбирают из C_H1 , шарнира, C_H2 , C_H3 и их комбинации. Согласно одному варианту осуществления грызун экспрессирует легкую цепь иммуноглобулина, которая
 10 содержит переменную область человека, причем легкая цепь состоит в родстве с доменом тяжелой цепи человека, полученным из реаранжированной последовательности тяжелой цепи человека. Согласно одному варианту осуществления грызун не экспрессирует полипептидную последовательность, выбранную из переменного домена не относящейся к человеку тяжелой цепи, переменного домена не относящейся к человеку легкой цепи и их комбинации.

15 Согласно одному варианту осуществления сегмент V_H человека присутствует в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 или более полиморфных вариантах, причем каждый полиморфный вариант функционально связан с сегментом D и/или J, так что каждый полиморфный вариант способен к реаранжировке и образованию
 20 реаранжированного переменного домена тяжелой цепи с любым из одного или нескольких сегментов D и любым из одного или нескольких сегментов J. Согласно одному варианту осуществления грызуна представляет собой мышь или крысу. Согласно одному варианту осуществления репертуар сегментов D содержит два или более сегмента D. Согласно одному варианту осуществления репертуар сегментов J содержит два или
 25 более сегмента J. Согласно одному варианту осуществления сегменты D и/или J представляют собой сегменты человека.

Согласно одному аспекту предусматривается конструкция нуклеиновой кислоты, который содержит последовательность, кодирующую один сегмент V_H иммуноглобулина человека и/или его полиморфные варианты и одну или несколько последовательностей
 30 D_H , и одну или несколько последовательностей J, причем конструкция содержит по меньшей мере одно гомологичное плечо, гомологичное переменному локусу тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина, или сайт рестрикции рекомбиназы (например, сайт lox). Согласно одному варианту осуществления сегмент V представляет собой сегмент V_H1-69 или сегмент V_H1-2 .

35 Согласно одному аспекту предусматривается конструкция нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую единственный сегмент V тяжелой цепи иммуноглобулина человека, причем единственный сегмент V_H представляет собой сегмент V_H1-69 (или V_H1-2). Согласно одному варианту
 40 осуществления конструкция содержит сайт-специфический сайт рестрикции рекомбиназы. Согласно одному варианту осуществления конструкция содержит первое мышинное гомологичное плечо выше по ходу транскрипции от сегмента V_H1-69 (или V_H1-2), и второе мышинное гомологичное плечо ниже по ходу транскрипции от сегмента V_H1-69 (или V_H1-2), и причем первое мышинное гомологичное плечо гомологично области
 45 хромосомы мыши, непосредственно выше по ходу транскрипции от переменной области тяжелой цепи иммуноглобулина мыши, но не включая функциональный переменный сегмент тяжелой цепи иммуноглобулина мыши. Согласно одному варианту осуществления конструкция содержит SEQ ID NO:3. Согласно одному варианту

осуществления конструкция содержит SEQ ID NO:70.

Согласно одному аспекту ограниченный единственный сегмент V_H находится в не относящемся к человеку животном или ограниченный сегмент V_H находится в локусе тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина (например, *in situ* или в трансгене), и не относящееся к человеку животное или локус тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина выбирают из локуса или животного: мыши, крысы, кролика, свиньи, крупного рогатого скота (например, коровы, быка, буйвола), оленя, овцы, козы, курицы, кошки, собаки, хорька, примата (например, мармазетки, макака-резуса). Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное или локус представляет собой локус мыши или крысы.

Согласно одному аспекту предусматривается клетка или ткань, причем клетка или ткань происходит из описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного и содержит ограниченный репертуар сегментов V_H . Согласно одному варианту осуществления репертуар сегментов V_H ограничивают до единственного представителя семейства сегментов V_H и/или их полиморфных вариантов. Согласно конкретному варианту осуществления единственный сегмент V_H представляет собой сегмент V_H1 -69 человека или сегмент V_H1 -2 человеческого. Согласно одному варианту осуществления клетку или ткань получают из селезенки, лимфатического узла или костного мозга не относящегося к человеку животного.

Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой ES клетку. Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой В-клетку. Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой зародышевую клетку.

Согласно одному варианту осуществления ткань выбирают из соединительной, мышечной, нервной и эпителиальной ткани. Согласно конкретному варианту осуществления ткань представляет собой репродуктивную ткань.

Согласно одному варианту осуществления клетку и/или ткань, полученные из описанной в настоящем документе мыши, изолируют для использования в одном или нескольких анализах *ex vivo*. Согласно различным вариантам осуществления один или несколько анализов *ex vivo* включают измерения физических, тепловых, электрических, механических или оптических свойств, хирургическую процедуру, измерения взаимодействий различных типов тканей, развитие техник визуализации или их комбинацию.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой мышь.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящийся к человеку эмбрион, содержащий ограниченные описанные в настоящем документе сегменты V_H тяжелой цепи. Согласно одному варианту осуществления эмбрион содержит донорскую ES клетку, которая содержит ограниченный сегмент V_H , и эмбриональные клетки-хозяева.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой мышь.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящаяся к человеку клетка, содержащая хромосому или ее фрагмент описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления не относящаяся к человеку клетка содержит ядро описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления не

относящаяся к человеку клетка содержит хромосому или ее фрагмент в результате ядерной передачи.

Согласно одному аспекту предусматривается ядро, полученное из описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления ядро представляет собой ядро из диплоидной клетки, которая представляет собой не В-клетку.

Согласно одному аспекту предусматривается плюрипотентная, индуцированная плюрипотентная или тотипотентная клетка, полученная из описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно конкретному варианту осуществления клетка представляет собой эмбриональную стволовую (ES) клетку мыши.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящаяся к человеку клетка индуцированная плюрипотентная клетка, содержащая ограниченный репертуар сегментов V_H . Согласно одному варианту осуществления индуцированную плюрипотентную клетку получают от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается гибридома или квадрома, полученная из клетки описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой мышь или крысу.

Согласно одному аспекту предусматривается лимфоцит из описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления лимфоцит представляет собой В-клетку.

Согласно одному аспекту предусматриваются клетки мыши и мышинные эмбрионы, включая в себя без ограничения ES клетки, плюрипотентные клетки и индуцированные плюрипотентные клетки, которые содержат описанные в настоящем документе генетические модификации. Предусматриваются клетки, которые представляют собой XX и XY клетки. Также предусматриваются клетки, которые содержат ядро, содержащее описанную в настоящем документе модификацию, например, модификация, введенная в клетку путем пронуклеарной инъекции.

Согласно одному аспекту предусматривается последовательность варибельного домена антитела, полученная у описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается терапевтическое средство для людей, содержащее варибельный домен антитела, содержащий последовательность, полученную от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения последовательности варибельной области антитела от не относящегося к человеку животного, причем последовательность варибельной области антитела происходит из сегмента V_H1-69 или сегмента V_H1-2 человека, причем способ предусматривает (а) иммунизацию не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, причем не относящееся к человеку животное содержит замещение в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина всех или по существу всех не относящихся к человеку варибельных сегментов единственным варибельным сегментом человека, причем единственный варибельный сегмент человека представляет собой сегмент V_H1-69 или сегмент V_H1-2 , и причем не относящееся к человеку животное по существу не способно

к образованию последовательности варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, который не происходит от V_H1-69 сегмента или V_H1-2 сегмента человека; (b) предоставление не относящемуся к человеку животному возможности развивать иммунный ответ в отношении представляющего интерес антигена; и (c) идентификацию или выделение последовательности варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина не относящегося к человеку животного, причем антитело связывается с представляющим интерес антигеном.

Согласно одному варианту осуществления единственный варибельный сегмент человека представляет собой сегмент V_H1-69 .

Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела происходит из SEQ ID NO:34. Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела идентична SEQ ID NO: 34 по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела содержит SEQ ID NO:34.

Согласно одному варианту осуществления единственный варибельный сегмент человека представляет собой сегмент V_H1-2 .

Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела происходит из SEQ ID NO:60. Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела идентична SEQ ID NO:60 по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления последовательность варибельной области антитела содержит SEQ ID NO:60.

Согласно одному варианту осуществления иммунный ответ на антиген характеризуется титром антител, который приблизительно в 6×10^4 - 5×10^5 раз больше, чем двукратный фон, как определено в анализе ELISA. Согласно конкретному варианту осуществления титр антител приблизительно в 1×10^5 - 2×10^5 раз больше, чем двукратный фон, как определено в анализе ELISA. Согласно конкретному варианту осуществления титр антител приблизительно в $1,5 \times 10^5$ раз больше, чем двукратный фон, как определено в анализе ELISA. Согласно одному варианту осуществления антиген представляет собой рецептор клеточной поверхности человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ для получения репертуара варибельных областей антитела человека у не относящегося к человеку животного, причем варибельные области тяжелой цепи человека репертуара происходят из того же представителя семейства генов V_H и одного из множества сегментов D_H , и одного из множества сегментов J_H , причем репертуар характеризуется наличием последовательностей FR1 (каркасная область 1), CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи иммуноглобулина из единственного представителя семейства гена V_H . Согласно одному варианту осуществления репертуар дополнительно характеризуется наличием множества различных последовательностей CDR3+FR4.

Согласно одному варианту осуществления единственное семейство генов V_H выбирают из семейства V_H 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7. Согласно конкретному варианту осуществления единственное семейство генов V_H представляет собой семейство V_{HI} .

Согласно одному варианту осуществления единственное семейство генов V_H выбирают из V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} и V_{H3-23} . Согласно конкретному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H представляет собой V_{H1-69} . Согласно конкретному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H представляет собой V_{H1-2} .

Согласно одному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи, полученные из сегмента V_{H1-69} . Согласно конкретному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи, полученные из SEQ ID NO:35. Согласно конкретному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи из SEQ ID NO:35.

Согласно одному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи, полученные из сегмента V_{H1-2} . Согласно конкретному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи, полученные из SEQ ID NO:61. Согласно конкретному варианту осуществления репертуар содержит последовательности FR1, CDR1, FR2, CDR2 и FR3 тяжелой цепи из SEQ ID NO:61.

Согласно одному аспекту предусматривается биологическая (т.е. *in vivo*) система для получения множества различных последовательностей CDR3 человека, отражающая множество реаранжировок единственного генного сегмента V_H человека с множеством сегментов D и J человека, причем система продуцирует вариабельные домены тяжелой цепи человека, характеризующиеся наличием последовательностей FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 человека, которые идентичны, но для соматических гипермутаций, причем вариабельные домены тяжелой цепи характеризуются тем, что они соматически гипермутированы и получены из единственного генного сегмента V_H человека и множества сегментов D и J человека; причем система содержит генетически модифицированное описанное в настоящем документе не относящееся к человеку животное (например, грызуна, например, мышь или крысу).

Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека выбирают из V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} и V_{H3-23} . Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой V_{H1-69} . Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой V_{H1-2} . Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека идентифицируют в таблице 1. Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека идентифицируют в таблице 2. Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека идентифицируют в таблице 3.

Согласно одному аспекту предусматривается способ *in vivo* для получения множества последовательностей CDR тяжелых цепей, полученных из реаранжировок единственного генного сегмента V_H человека с множеством сегментов D и J человека, причем способ производит вариабельные домены тяжелой цепи человека, характеризующиеся наличием последовательностей FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 человека, которые идентичны, но для соматических гипермутаций, причем вариабельные домены тяжелой цепи характеризуются тем, что они соматически гипермутированы и получены из

единственного генного сегмента V_H человека и множества сегментов D и J человека; причем система содержит генетически модифицированное описанное в настоящем документе не относящееся к человеку животное (например, грызуна, например, мышь или крысу).

Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает воздействие на описанное в настоящем документе не относящееся к человеку животное представляющим интерес антигеном, предоставление не относящемуся к человеку животному возможности развивать иммунный ответ на антиген, причем иммунный ответ производит множество последовательностей CDR тяжелой цепи, полученные из реаранжировок единственного генного сегмента V_H человека с одним из сегментов D человека и одним из сегментов J человека, и идентификацию набора CDR тяжелой цепи, которые связываются с антигеном. Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает выделение из животного последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует домен V_H человека, который содержит CDR тяжелой цепи.

Согласно одному варианту осуществления последовательности CDR тяжелой цепи происходят из реаранжировки генного сегмента V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления последовательности CDR тяжелой цепи происходят из реаранжировки генного сегмента V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения множества различных последовательностей CDR3 и FR4 у не относящегося к человеку животного, предусматривающий воздействие на не относящееся к человеку животное, которое содержит locus варибельного гена тяжелой цепи иммуноглобулина с репертуаром сегментов V_H , ограниченных до единственного представителя семейства сегментов V_H , представляющего интерес антигена, предоставление не относящемуся к человеку животному возможности развивать иммунный ответ на антиген, причем иммунный ответ производит репертуар В-клеток, чьи варибельные домены тяжелой цепи получены из единственного представителя семейства сегментов V_H и содержат множество различных последовательностей CDR3 и FR4.

Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства сегментов V_H является человеческим. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное выбирают из мыши, крысы и кролика. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген выбирают из лиганда, рецептора, внутриклеточного белка и секретируемого белка. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой описанный в настоящем документе патоген человека.

Согласно одному варианту осуществления единственного представителя семейства генов V_H человека выбирают из V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 и V_H3-23 . Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H человека представляет собой V_H1-69 . Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H человека представляет собой V_H1-2 . Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H человека идентифицируют в таблице 1. Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H человека идентифицируют в таблице 2. Согласно одному варианту осуществления единственный представитель семейства генов V_H человека идентифицируют в таблице 3.

Согласно одному аспекту предусматривается нуклеотидная последовательность, кодирующая переменную область иммуноглобулина, полученную от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

5 Согласно одному аспекту предусматривается аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи или легкой цепи иммуноглобулина, полученного от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается нуклеотидная последовательность переменной области тяжелой цепи или легкой цепи иммуноглобулина, кодирующая переменную область антитела, полученного от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab, F(ab)₂, scFv), полученный от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, содержащая ограниченный
15 локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся наличием единственного генного сегмента V_H человека, одного или нескольких генных сегментов D_H человека и одного или нескольких генных сегментов J_H человека, причем единственный генный сегмент V_H человека находится в эндогенном локусе мыши и генный сегмент V_H
20 функционально связан с одним или несколькими генными сегментами D_H человека, одним или несколькими генными сегментами J_H человека и эндогенным константным геном тяжелой цепи иммуноглобулина.

Согласно одному варианту осуществления мышь дополнительно содержит гуманизированный локус легкой цепи иммуноглобулина, содержащий один или
25 несколько генных сегментов V_L человека и один или несколько генных сегментов J_L человека, причем генные сегменты V_L человека и генные сегменты J_L человека функционально связаны с не относящимся к человеку геном константной области легкой цепи иммуноглобулина. Согласно конкретному варианту осуществления генные
30 сегменты V_L и J_L человека находятся в эндогенном локусе легкой цепи мыши, и причем не относящийся к человеку ген константной области легкой цепи иммуноглобулина представляет собой ген мыши.

Согласно одному варианту осуществления гуманизированный локус легкой цепи иммуноглобулина находится на трансгене, и ген константной области выбирают из
35 мыши, крысы и человека.

Согласно одному варианту осуществления генные сегменты V_L и J_L человека представляют собой генные сегменты V_k и J_k. Согласно одному варианту осуществления генные сегменты V_L и J_L человека представляют собой генные сегменты V_λ и J_λ.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, причем не относящееся к человеку животное содержит репертуар В-клеток, который экспрессирует переменные домены тяжелой цепи иммуноглобулина, полученные из
40 единственного представителя семейства сегментов V. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%,
45 по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% репертуара В-клеток переменного домена тяжелой цепи не относящегося к человеку иммуноглобулина, экспрессированного в репертуаре В-клеток, происходит от того же представителя семейства сегментов V. Согласно конкретному варианту осуществления

процент составляет по меньшей мере 90%. Согласно одному варианту осуществления репертуар В-клеток состоит преимущественно из периферических В-клеток (крови). Согласно одному варианту осуществления репертуар В-клеток состоит преимущественно из В-клеток селезенки. Согласно одному варианту осуществления репертуар В-клеток состоит преимущественно из В-клеток костного мозга. Согласно одному варианту осуществления репертуар В-клеток состоит преимущественно из периферических В-клеток, В-клеток селезенки и В-клеток костного мозга.

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, причем более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более 90% В-клеток не относящегося к человеку животного, которые экспрессируют переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, экспрессируют переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, полученный из единственного представителя семейства генных сегментов V_H . Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере 75% В-клеток не относящегося к человеку животного, которые экспрессируют переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, экспрессируют переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, полученный из единственного представителя семейства генных сегментов V_H . Согласно конкретному варианту осуществления процент составляет по меньшей мере 90%. Согласно одному варианту осуществления все В-клетки, которые экспрессируют домен тяжелой цепи, который происходит из единственного представителя семейства гена V_H .

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированная мышь, которая продуцирует антигенспецифическую популяцию В-клеток в ответ на иммунизацию представляющим интерес антигеном, причем по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более 90% указанной антигенспецифической популяции В-клеток экспрессирует тяжелые цепи иммуноглобулина, все из которых получены из того же генного сегмента V_H . Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере 75% антигенспецифической популяции В-клеток экспрессирует тяжелые цепи иммуноглобулина, полученные из того же генного сегмента V_H . Согласно одному варианту осуществления все антигенспецифические В-клетки экспрессируют тяжелые цепи иммуноглобулина, полученные из того же генного сегмента V_H .

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, содержащее ограниченный репертуар генных сегментов V_H , причем ограничение относится к генному сегменту V_{H1-69} человека или генному сегменту V_{H1-69} , который по меньшей мере на приблизительно 75,5%, 76,5%, 86,7%, 87,8%, 94,9%, 96,9%, 98% или 99% идентичен генному сегменту $V_{H1-69*01}$. Согласно конкретному варианту осуществления ограниченный репертуар выбирают из одного или нескольких вариантов V_{H1-69} фигуры 15.

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, содержащее ограниченный репертуар генных сегментов V_H , причем ограничение относится к генному сегменту V_{H1-2} человека или генному сегменту V_{H1-2} , который по меньшей мере на приблизительно 94,9%, 95,9%, 96,9%, 98% или 99% идентичен генному сегменту V_{H1-2} . Согласно конкретному варианту осуществления ограниченный репертуар выбирают из одного или нескольких вариантов V_{H1-2} фигуры 18.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой мышь.

Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет иммунофенотип, характеризующийся более высоким соотношением зрелых В-клеток к незрелым В-клеткам, по сравнению с мышью дикого типа. Согласно конкретному варианту осуществления соотношение вычисляют у В-клеток, собранных из селезенки. Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет популяцию зрелых В-клеток размером приблизительно 1×10^7 . Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет популяцию незрелых В-клеток размером приблизительно $0,5 \times 10^7$. Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет соотношение зрелых В-клеток к незрелым В-клеткам в селезенке мыши, превышающее приблизительно в 1,5-2 раза проявляемое мышью дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления соотношение вычисляют у В-клеток, собранных из костного мозга. Согласно конкретному варианту осуществления мышь проявляет популяцию зрелых В-клеток размером приблизительно 3×10^5 . Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет популяцию незрелых В-клеток размером приблизительно 7×10^5 . Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет соотношение зрелых В-клеток к незрелым В-клеткам в селезенке мыши, превышающее приблизительно в 3 раза или приблизительно в 3,3 раза проявляемое мышью дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет иммунофенотип, характеризующийся более высоким числом пре-В-клеток в костном мозге, по сравнению с мышью дикого типа. Согласно конкретному варианту осуществления мышь проявляет популяцию пре-В-клеток в костном мозге мыши, которая превышает от приблизительно 2,5 раз до приблизительно 3 раз проявляемую в костном мозге мыши дикого типа. Согласно конкретному варианту осуществления мышь проявляет популяцию пре-В-клеток в костном мозге мыши, которая превышает приблизительно в 2,75 раза проявляемую в костном мозге мыши дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления мышь проявляет иммунофенотип, характеризующийся выбранным из группы, состоящей из популяции CD19⁺ В-клеток селезенки, составляющей приблизительно 80% В-клеток дикого типа, популяции CD3⁺ Т-клеток селезенки, составляющей приблизительно столько же, как и у мыши дикого типа, и их комбинации.

Согласно одному варианту осуществления мышь содержит популяцию лимфоцитов, чье количество CD19⁺ В-клеток в селезенке в % приблизительно такое же, как у мыши дикого типа. Согласно одному варианту осуществления количество CD19⁺ В-клеток в селезенке мыши составляет по меньшей мере 50% от числа CD19⁺ В-клеток в селезенке мыши дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное содержит по меньшей мере от приблизительно 75% до приблизительно 80% CD19⁺ В-клеток в костном мозге, по сравнению с мышью дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления общее количество CD19⁺ костных клеток в бедренной кости мыши составляет не менее, чем приблизительно 30%, 40%, 50%, 60% или 75% от общего числа CD19⁺ клеток костного мозга у мыши дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления мышь экспрессирует IgD и IgM приблизительно на том же уровне, который наблюдался у мыши дикого типа.

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, содержащая ограниченный репертуар сегментов V_H человека, дополнительно содержащая гуманизированный локус вариабельного сегмента легкой цепи иммуноглобулина, причем соотношение легких цепей λ к κ , экспрессируемое у мыши, приблизительно такое же, как и у мыши дикого типа.

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, содержащая ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся наличием единственного генного сегмента V_H , одного или нескольких генных сегментов D_H и одного или нескольких генных сегментов J_H , причем единственный генный сегмент V_H представляет собой полиморфный генный сегмент V_H .

Согласно одному варианту осуществления полиморфный генный сегмент V_H представляет собой генный сегмент V_H человека, который связан с большим числом копий в популяциях человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека выбирают из V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , V_{H3-23} или их полиморфного варианта. Согласно конкретному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-69} . Согласно другому конкретному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-2} .

Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H функционально связан с геном константной области иммуноглобулина человека, мыши или химеры человека/мыши. Согласно конкретному варианту осуществления ген константной области иммуноглобулина представляет собой ген константной области мыши. Согласно одному варианту осуществления константный ген иммуноглобулина содержит последовательность человека, выбранную из C_{H1} человека, шарнира человека, C_{H2} человека, C_{H3} человека и их комбинации. Согласно одному варианту осуществления константный ген мыши находится в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина.

Согласно одному варианту осуществления мышь дополнительно содержит генный сегмент V_L иммуноглобулина человека, функционально связанный с генным сегментом J и константным геном легкой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления генный сегмент V_L и/или генный сегмент J выбирают из генного сегмента κ человека и генного сегмента λ человека. Согласно одному варианту осуществления генные сегменты V_L и/или J представляют собой генные сегменты κ человека.

Согласно различным вариантам осуществления мышь содержит делецию всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_H .

Согласно различным вариантам осуществления не относящееся к человеку животное содержит инактивированный эндогенный локус вариабельного гена тяжелой цепи. Согласно различным вариантам осуществления инактивированный эндогенный локус вариабельного гена тяжелой цепи не функционально связан с эндогенным геном константной области тяжелой цепи.

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, причем мышь характеризуется экспрессией иммуноглобулина сыворотки, причем более 80% иммуноглобулина сыворотки содержит вариабельный домен тяжелой цепи человека и родственный вариабельный домен легкой цепи человека, причем вариабельный домен тяжелой цепи человека происходит из репертуара генных сегментов V_H , состоящего преимущественно

из единственного генного сегмента V_H человека и/или его полиморфных вариантов.

Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-69} человека и/или его полиморфные варианты.

5 Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-2} человека и/или его полиморфные варианты.

Согласно одному аспекту предусматривается мышь, содержащая в своей зародышевой линии, замещение в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_H единственным генным
10 сегментом V_H человека и/или его полиморфными вариантами. Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-69} человека и/или его полиморфные варианты. Согласно одному варианту осуществления единственный генный сегмент V_H человека представляет собой
15 генный сегмент V_{H1-2} человека и/или его полиморфные варианты.

Согласно одному варианту осуществления мышь дополнительно содержит замещение в эндогенном локусе легкой цепи им всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_L одним или несколькими генными сегментами V_L человека. Согласно
20 конкретному варианту осуществления мышь дополнительно содержит один или несколько генных сегментов J_L человека, функционально связанные с генными сегментами V_L человека.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения нуклеотидной последовательности вариабельной
25 области иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления последовательность содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-69} . Согласно одному варианту осуществления последовательность содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-2} .

Согласно одному варианту осуществления нуклеотидная последовательность вариабельной области иммуноглобулина по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична генному сегменту V_{H1-69} человека. Согласно конкретному варианту
30 осуществления нуклеотидная последовательность вариабельной области иммуноглобулина по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична SEQ ID NO: 34. Согласно различным вариантам осуществления генный сегмент V_{H1-69} человека идентифицируют из таблицы 2.

Согласно одному варианту осуществления нуклеотидная последовательность вариабельной области иммуноглобулина кодирует аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична SEQ ID NO: 35.
40

Согласно одному варианту осуществления нуклеотидная последовательность вариабельной области иммуноглобулина по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична генному сегменту V_{H1-2} человека. Согласно конкретному варианту
45 осуществления нуклеотидная последовательность вариабельной области иммуноглобулина по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере

на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична SEQ ID NO: 60 Согласно различным вариантам осуществления генный сегмент V_H1-2 человека идентифицируют из таблицы 3.

Согласно одному варианту осуществления нуклеотидная последовательность 5
вариабельной области иммуноглобулина кодирует аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична SEQ ID NO:61.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения полностью человеческого Fab или полностью 10
человеческого F(ab)₂. Согласно одному варианту осуществления полностью человеческий Fab или полностью человеческий F(ab)₂ содержит вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления полностью человеческий Fab или полностью 15
человеческий F(ab)₂ содержит вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения иммортализованной клеточной линии.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем 20
документе мыши для получения гибридомы или квадromы.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения библиотеки фагов, содержащей вариабельные области 25
тяжелой цепи человека и вариабельные области легкой цепи человека.

Согласно одному варианту осуществления вариабельные области тяжелой цепи 25
человека получают из генного сегмента V_H1-69 человека, который содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56 и SEQ ID NO:58.

Согласно одному варианту осуществления вариабельные области тяжелой цепи 30
человека получают из генного сегмента V_H1-69 человека, который содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57 и SEQ ID NO:59.

Согласно одному варианту осуществления все вариабельные области тяжелой цепи 35
человека получают из генного сегмента V_H1-2 человека, который содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66 и SEQ ID NO:68.

Согласно одному варианту осуществления вариабельные области тяжелой цепи 40
человека получают из генного сегмента V_H1-2 человека, который содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67 и SEQ ID NO:69.

Согласно одному аспекту предусматривается применение описанной в настоящем документе мыши для продукции последовательности вариабельной области для 45
получения антитела человека, предусматривающее (а) иммунизацию описанной в настоящем документе мыши представляющим интерес антигеном, (b) выделение лимфоцита из иммунизированной мыши (а), (с) воздействие на лимфоцит одним или несколькими мечеными антителами, (d) идентификацию лимфоцита, который способен

к связыванию с представляющим интерес антигеном и (е) амплификацию одной или нескольких последовательностей вариабельной области нуклеиновой кислоты из лимфоцита, таким образом получая последовательность вариабельной области.

Согласно одному варианту осуществления лимфоцит получают или выделяют из селезенки мыши. Согласно одному варианту осуществления лимфоцит получают или выделяют из лимфатического узла мыши. Согласно одному варианту осуществления лимфоцит получают или выделяют из костного мозга мыши. Согласно одному варианту осуществления лимфоцит получают или выделяют из крови мыши.

Согласно одному варианту осуществления меченое антитело представляет собой конъюгированное с флуорофором антитело. Согласно одному варианту осуществления одно или несколько конъюгированных с флуорофором антител выбирают из IgM, IgG и/или их комбинации.

Согласно одному варианту осуществления лимфоцит представляет собой В-клетку.

Согласно одному варианту осуществления одна или несколько последовательностей вариабельной области нуклеиновой кислоты содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи. Согласно одному варианту осуществления одна или несколько последовательностей вариабельной области нуклеиновой кислоты содержит последовательность вариабельной области легкой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления последовательность вариабельной области легкой цепи представляет собой последовательность вариабельной области легкой цепи к иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления одна или несколько последовательностей вариабельной области нуклеиновой кислоты содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к.

Согласно одному варианту осуществления предусматривается применение описанной в настоящем документе мыши для продукции последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к для получения антитела человека, предусматривающее (а) иммунизацию описанной в настоящем документе мыши представляющим интерес антигеном, (b) выделение селезенки из иммунизированной мыши (а), (с) воздействие на В-лимфоциты из селезенки одним или несколькими мечеными антителами, (d) идентификацию В-лимфоцита (с), который способен к связыванию с представляющим интерес антигеном и (е) амплификацию нуклеотидной последовательности вариабельной области тяжелой цепи и нуклеотидной последовательности вариабельной области легкой цепи к из В-лимфоцита, таким образом получая последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к.

Согласно одному варианту осуществления предусматривается применение описанной в настоящем документе мыши для продукции последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к для получения антитела человека, предусматривающее (а) иммунизацию описанной в настоящем документе мыши представляющим интерес антигеном, (b) выделение одного или нескольких лимфатических узлов из иммунизированной мыши (а), (с) воздействие на В-лимфоциты из одного или нескольких лимфатических узлов одним или несколькими мечеными антителами, (d) идентификацию В-лимфоцита (с), который способен к связыванию с представляющим интерес антигеном и (е) амплификацию нуклеотидной последовательности вариабельной области тяжелой цепи и нуклеотидной последовательности вариабельной области легкой цепи к из В-лимфоцита, таким образом получая последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к.

Согласно одному варианту осуществления предусматривается применение описанной в настоящем документе мыши для продукции последовательности вариабельной области

тяжелой цепи и легкой цепи к для получения антитела человека, предусматривающее (а) иммунизацию описанной в настоящем документе мыши представляющим интерес антигеном, (b) выделение костного мозга из иммунизированной мыши (а), (с) воздействие на В-лимфоциты из костного мозга одним или несколькими мечеными антителами, (d) 5 идентификацию В-лимфоцита (с), который способен к связыванию с представляющим интерес антигеном и (е) амплификацию нуклеотидной последовательности вариабельной области тяжелой цепи и нуклеотидной последовательности вариабельной области легкой цепи к из В-лимфоцита, таким образом получая последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к. Согласно различным вариантам 10 осуществления одно или несколько меченых антител выбирают из IgM, IgG и/или их комбинации.

Согласно различным вариантам осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген, который поражает людей, включающий, например, вирусный антиген. Иллюстративные вирусные патогены включают в себя, например, 15 главным образом патогены из семейств Adenoviridae, bacteria Picornaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Papovaviridae, Polyomavirus, Rhabdoviridae и Togaviridae. Длина таких иллюстративных вирусов обычно находится в пределах 20-300 нанометров. Согласно различным вариантам осуществления представляющий интерес антиген представляет собой вирусный антиген, выбранный 20 из вируса гепатита (например, вируса гепатита С, вируса гепатита В и т.п.), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или вируса гриппа (например, H1N1).

Согласно различным вариантам осуществления предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для продукции последовательности вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи к для получения антитела человека, 25 дополнительно предусматривающее слияние амплифицированных последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи с последовательностями константной области тяжелой и легкой цепи человека, экспрессию слитых последовательностей тяжелой и легкой цепи в клетке и восстановление экспрессированных последовательностей тяжелой и легкой цепи, таким образом получая антитело человека.

Согласно различным вариантам осуществления константные области тяжелой цепи человека выбирают из IgM, IgD, IgA, IgE и IgG. Согласно различным конкретным вариантам осуществления IgG выбирают из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Согласно различным вариантам осуществления константная область тяжелой цепи человека содержит C_H1, шарнир, C_H2, C_H3, C_H4 или их комбинацию. Согласно различным вариантам 35 осуществления константная область легкой цепи представляет собой константную область к иммуноглобулина. Согласно различным вариантам осуществления клетку выбирают из клетки HeLa, клетки DU145, клетки Lncap, клетки MCF-7, клетки MDA-MB-438, клетки PC3, клетки T47D, клетки TNP-1, клетчик U87, клетки SHSY5Y (нейробластомы человека), клетки Saos-2, клетки Vero, клетки CHO, клетки GH3, клетки 40 PC 12, клетки сетчатки человек (например, клетки PER.C6™) и клетки MC3T3. Согласно конкретному варианту осуществления клетка представляет собой клетку CHO.

Согласно одному аспекту предусматривается способ для получения обратного химерного антитела грызуна/человека, специфичного против представляющего интерес антигена, предусматривающий стадии иммунизации антигеном описанной в настоящем 45 документе мыши, выделения по меньшей мере одной клетки от мыши, продуцирующей обратное химерное антитело мыши/человека, специфичное к антигену, культивирования по меньшей мере одной клетки, продуцирующей обратное химерное антитело мыши/человека, специфичное к антигену, а также получение указанного антитела.

Согласно одному варианту осуществления обратное химерное антитело мыши/человека содержит переменный домен тяжелой цепи человека, слитый с константным геном тяжелой цепи мыши или крысы, и переменный домен легкой цепи человека, слитый с константным геном легкой цепи мыши или крысы, или человека. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи человека содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-69 человека или генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному варианту осуществления культивирование по меньшей мере одной клетки, продуцирующей обратное химерное антитело грызуна/человека, специфичное к антигену, проводят по меньшей мере на одной клетке гибридомы, полученной по меньшей мере из одной клетки, выделенной из мыши.

Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген, который поражает описанных в настоящем документе людей.

Согласно одному аспекту предусматривается способ для получения полностью человеческого антитела, специфичного в отношении представляющего интерес антигена, предусматривающий стадии иммунизации антигеном описанной в настоящем документе мыши, выделения по меньшей мере одной клетки от мыши, продуцирующей обратное химерное человеческое/относящееся к грызуну антитело, специфичное к антигену, получения по меньшей мере одной клетки, продуцирующей полностью человеческое антитело, полученное от обратного химерного антитела грызун/человек, специфичного к антигену, и культивирования по меньшей мере одной клетки, продуцирующей полностью человеческое антитело, а также получение указанного полностью человеческого антитела.

Согласно различным вариантам осуществления по меньшей мере одна клетка, выделенная из мыши, продуцирующая обратное химерное антитело грызун/человек, специфичное к антигену, представляет собой спленоцит или В-клетку.

Согласно различным вариантам осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело.

Согласно различным вариантам осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-69 человека или генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно различным вариантам осуществления иммунизацию представляющим интерес антигеном проводят белком, ДНК, комбинацией ДНК и белка или клетками, экспрессирующими антиген. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген, который поражает описанных в настоящем документе людей.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменную область иммуноглобулина или ее фрагмент. Согласно одному варианту осуществления используют последовательность нуклеиновой кислоты для получения антитела человека или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно одному варианту осуществления используют мышь для получения антигенсвязывающего белка, выбранного из антитела, мультиспецифического антитела (например, биспецифического антитела), ScFv, биспецифического ScFv, диатела, триатела, тетратела, V-NAR, V_{HH} , V_{L} , F(ab), F(ab)₂, DVD (т.е. антигенсвязывающий белок двойного переменного домена), SVD (т.е. антигенсвязывающий белок единственного переменного домена) или

биспецифические активаторы Т-клеток (BiTE).

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения антигенсвязывающего белка человека, предусматривающий воздействие на генетически модифицированное описанное в настоящем документе не относящееся к человеку животное представляющим интерес антигеном, предоставление генетически модифицированному не относящемуся к человеку животному возможности усилить иммунный ответ на антиген, получение из генетически модифицированного не относящегося к человеку животного последовательности нуклеиновой кислоты вариабельного домена тяжелой цепи, кодирующей вариабельный домен тяжелой цепи человека, который специфически связывается с представляющим интерес антигеном, клонирование последовательности нуклеиновой кислоты вариабельного домена тяжелой цепи до последовательности константной области человека, и экспрессирование в клетке млекопитающего антитела, содержащего последовательность вариабельного домена тяжелой цепи человека и последовательность константной области человека. Согласно одному варианту осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку СНО. Согласно одному варианту осуществления генетически модифицированное не относящееся к человеку животное содержит репертуар генных сегментов V_H человека, который содержит преимущественно единственный генный сегмент V_H человека, необязательно присутствующий в двух или более его полиморфных вариантах, функционально связанный с одним или несколькими сегментами D и/или J человека. Согласно одному варианту осуществления репертуар генных сегментов V_H человека находится в эндогенном локусе не относящегося к человеку сегмента V_H . Согласно одному варианту осуществления репертуар генных сегментов V_H человека находится в локусе, который не представляет собой эндогенный локус сегмента V_H . Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека реаранжирует с сегментом D человека и сегментом J человека с образованием реаранжированного гена VDJ человека, функционально связанного с последовательностью константной области, причем последовательность константной области выбирают из последовательности человека и последовательности грызуна (например, последовательности мыши или крысы, или хомяка). Согласно одному варианту осуществления последовательность константной области содержит последовательность, выбранную из C_H1 , шарнира, C_H2 , C_H3 и их комбинации; согласно конкретному варианту осуществления последовательность константной области содержит C_H1 , шарнир, C_H2 и C_H3 . Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен человека и константная последовательность экспрессируют в клетке млекопитающего с родственным вариабельным доменом легкой цепи человека, полученным от той же мыши (например, последовательностью, полученной из той же В-клетки, что и последовательность вариабельного домена человека); согласно одному варианту осуществления последовательность, кодирующая вариабельный домен легкой цепи человека, полученную от мыши, затем сливают с последовательностью, кодирующей константную последовательность легкой цепи человека, и последовательность легкой цепи и последовательность тяжелой цепи экспрессируют в клетке млекопитающих.

Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген представляет собой патоген, который поражает описанных в настоящем документе людей.

Согласно одному аспекту предусматривается способ для получения вариабельного

домена тяжелой цепи антитела, которое связывается с представляющим интерес антигеном, предусматривающий экспрессию в единственной клетке (а) первой последовательности V_H иммунизированного описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного, причем первая последовательность V_H слита с 5 генной последовательностью C_H ; и (б) генной последовательности V_L иммунизированного описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного, причем генная последовательность V_L слита с генной последовательностью C_L человека; поддержание клетки в условиях, достаточных для экспрессии антитела; и 10 выделение вариабельного домена тяжелой цепи антитела. Согласно одному варианту осуществления генная последовательность V_L представляет собой родственную последовательность первой последовательности V_H .

Согласно одному варианту осуществления клетка содержит вторую генную последовательность V_H иммунизированного описанного в настоящем документе не 15 относящегося к человеку животного, причем вторая генная последовательность V_H слита с генной последовательностью C_H , причем первая генная последовательность V_H кодирует домен V_H , который специфически связывается с первым эпитопом, и вторая генная последовательность V_H кодирует домен V_H , который специфически связывается 20 со вторым эпитопом, причем первый эпитоп и второй эпитоп не идентичны.

Согласно одному варианту осуществления все последовательности константной области представляют собой последовательности константной области человека. Согласно одному варианту осуществления представляющий интерес антиген 25 представляет собой патоген, который поражает описанных в настоящем документе людей.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения биспецифического антитела человека, предусматривающий получение биспецифического антитела с использованием генных последовательностей вариабельной области человека из В- 30 клеток описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного.

Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает (а) идентификацию клонально выбранного лимфоцита не относящегося к человеку животного, причем не относящееся к человеку животное подвергли воздействию представляющим интерес антигеном и позволили развить иммунный ответ на 35 представляющий интерес антиген, и причем лимфоцит экспрессирует антитело, которое специфически связывается с представляющим интерес антигеном, (б) получение из лимфоцита или антитела нуклеотидной последовательности, которая кодирует вариабельную область тяжелой цепи человека, которая специфически связывается с представляющим интерес антигеном, и (с) использование нуклеотидной 40 последовательности, кодирующей вариабельную область тяжелой цепи человека, которая специфически связывается с представляющим интерес антигеном, в создании биспецифического антитела. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельная область тяжелой цепи человека содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-2 или V_H1-69 .

Согласно одному варианту осуществления стадии от (а) до (с) выполняют в первый раз для первого представляющего интерес антигена для получения первой последовательности вариабельной области тяжелой цепи человека, и стадии от (а) до 45 (с) выполняют второй раз для второго представляющего интерес антигена для получения

второй последовательности вариабельной области тяжелой цепи человека, и причем первую последовательность вариабельной области тяжелой цепи человека экспрессируют слитой с первой константной областью тяжелой цепи человека с образованием первой тяжелой цепи человека, вторую последовательность вариабельной области тяжелой цепи человека экспрессируют слитой с константной областью тяжелой цепи человека с образованием второй тяжелой цепи человека, причем первая и вторая тяжелые цепи человека экспрессируют в присутствии единственной легкой цепи человека, экспрессированной из реаранжированного генного сегмента V_κ1-39 или V_κ3-20 человека. Согласно конкретному варианту осуществления единственная легкая цепь человека содержит последовательность зародышевой линии.

Согласно одному варианту осуществления способ предусматривает (а) клонирование вариабельных областей тяжелой цепи из В-клеток описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного, на которое воздействовали первым представляющим интерес антигеном, и того же животного или другого не относящегося к человеку животного, которое является генетически таким же и на которое воздействовали вторым представляющим интерес антигеном; и (б) экспрессирование в клетке вариабельных областей тяжелой цепи (а) с той же константной областью тяжелой цепи и той же легкой цепью для получения биспецифического антитела.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует вариабельный домен тяжелой цепи человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H человека, выбранный из V_H1-2 и V_H1-69.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения клетки, которая кодирует вариабельный домен тяжелой цепи человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи человека содержит реаранжированный генный сегмент V_H человека, выбранный из V_H1-2 и V_H1-69.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения вариабельного домена антитела человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен содержит реаранжированный генный сегмент V_H человека, выбранный из V_H1-2 и V_H1-69.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения антитела человека, предусматривающее получение антитела с использованием генной последовательности вариабельной области человека из В-клеток описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления антитело человека представляет собой биспецифическое антитело человека. Согласно конкретному варианту осуществления биспецифическое антитело содержит один вариабельный домен тяжелой цепи, полученный из реаранжированного генного сегмента V_H1-2 или V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления генные последовательности вариабельной области человека содержат реаранжированный генный сегмент V_H1-2 или V_H1-69 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается использования описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для выбора вариабельного домена тяжелой цепи иммуноглобулина человека. Согласно одному варианту осуществления

вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H человека, выбранный из V_{H1-2} или V_{H1-69} .

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для производства лекарственного средства (например, антигенсвязывающего белка) или для продукции последовательности, кодирующей вариабельную последовательность лекарственного средства (например, антигенсвязывающего белка), для лечения заболевания или нарушения человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельная последовательность лекарственного средства содержит полиморфный генный сегмент V_H человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельная последовательность лекарственного средства содержит генный сегмент V_{H1-69} человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельная последовательность лекарственного средства содержит генный сегмент V_{H1-2} человека.

Согласно одному аспекту предусматривается конструкция нуклеиновой кислоты, кодирующей вариабельный домен иммуноглобулина, полученный у описанной в настоящем документе мыши. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен тяжелой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H человека, выбранный из V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} или V_{H3-23} . Согласно другому конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-2} человека. Согласно другому конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-69} человека.

Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен легкой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен легкой цепи к, который родственен вариабельному домену тяжелой цепи человека, который содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-69} человека. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен легкой цепи к, который родственен вариабельному домену тяжелой цепи человека, который содержит реаранжированный генный сегмент V_{H1-2} человека.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения конструкции нуклеиновой кислоты, кодирующего вариабельный домен иммуноглобулина человека. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен легкой цепи. Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен легкой цепи к, который содержит реаранжированный генный сегмент V_k человека, выбранный из V_{k4-1} , V_{k5-2} , V_{k7-3} , V_{k2-4} , V_{k1-5} , V_{k1-6} , V_{k3-7} , V_{k1-8} , V_{k1-9} , V_{k2-10} , V_{k3-11} , V_{k1-12} , V_{k1-13} , V_{k2-14} , V_{k3-15} , V_{k1-16} , V_{k1-17} , V_{k2-18} , V_{k2-19} , V_{k3-20} , V_{k6-21} , V_{k1-22} , V_{k1-23} , V_{k2-24} , V_{k3-25} , V_{k2-26} , V_{k1-27} , V_{k2-28} , V_{k2-29} , V_{k2-30} , V_{k3-31} , V_{k1-32} , V_{k1-33} , V_{k3-34} , V_{k1-35} , V_{k2-36} , V_{k1-37} , V_{k2-38} , V_{k1-39} и V_{k2-40} .

Согласно одному варианту осуществления вариабельный домен представляет собой вариабельный домен тяжелой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H ,

выбранный из V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 или V_H3-23 . Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-69 человека. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается использование описанной в настоящем документе мыши для получения переменного домена иммуноглобулина человека. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи κ , который содержит реаранжированный генный сегмент V_κ человека, выбранный из $V_\kappa4-1$, $V_\kappa5-2$, $V_\kappa7-3$, $V_\kappa2-4$, $V_\kappa1-5$, $V_\kappa1-6$, $V_\kappa3-7$, $V_\kappa1-8$, $V_\kappa1-9$, $V_\kappa2-10$, $V_\kappa3-11$, $V_\kappa1-12$, $V_\kappa1-13$, $V_\kappa2-14$, $V_\kappa3-15$, $V_\kappa1-16$, $V_\kappa1-17$, $V_\kappa2-18$, $V_\kappa2-19$, $V_\kappa3-20$, $V_\kappa6-21$, $V_\kappa1-22$, $V_\kappa1-23$, $V_\kappa2-24$, $V_\kappa3-25$, $V_\kappa2-26$, $V_\kappa1-27$, $V_\kappa2-28$, $V_\kappa2-29$, $V_\kappa2-30$, $V_\kappa3-31$, $V_\kappa1-32$, $V_\kappa1-33$, $V_\kappa3-34$, $V_\kappa1-35$, $V_\kappa2-36$, $V_\kappa1-37$, $V_\kappa2-38$, $V_\kappa1-39$ и $V_\kappa2-40$.

Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен тяжелой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H , выбранный из V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 или V_H3-23 . Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-69 человека. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит реаранжированный генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается применение описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен тяжелой цепи человека. Согласно одному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи человека характеризуется наличием последовательностей FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 человека, полученных из полиморфного генного сегмента V_H человека. Согласно конкретному варианту осуществления генный сегмент V_H человека выбирают из генного сегмента V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 или V_H3-23 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_H1-69 человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей домен V_H человека, способ, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, позволяя не относящемуся к человеку животному развивать иммунный ответ на представляющий интерес антиген, и получение из него последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей домен V_H человека, который связывается с представляющим интерес антигеном. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает получение последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей домен V_L человека, который родственен домену V_H человека, предусматривающий выделение В-клетки, кодирующей домен V_H человека

и домен V_L человека, и получение из него последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепи. Согласно различным вариантам осуществления домен V_H человека получают от реаранжированного генного сегмента V_{H1-69} или V_{H1-2} человека. Согласно различным вариантам осуществления домен V_L человека выбирают из домена V_K или V_λ человека.

Согласно одному аспекту предусматривается применение описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного для получения терапевтического средства для людей, предусматривающее иммунизацию не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, предоставление не относящегося к человеку животному возможности развивать иммунный ответ, и получение из животного последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен иммуноглобулина, который связывается с представляющим интерес антигеном, а также применение переменного домена иммуноглобулина в терапевтическом средстве для людей. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен тяжелой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи получают от реаранжированного генного сегмента V_{H1-69} или V_{H1-2} человека. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи получают из реаранжированного генного сегмента V_K или V_λ человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения терапевтического средства для людей, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, предоставление не относящегося к человеку животному возможности развивать иммунный ответ, и получение из животного последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен иммуноглобулина, который связывается с представляющим интерес антигеном, а также применение переменного домена иммуноглобулина в терапевтическом средстве для людей. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен тяжелой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи получают от реаранжированного генного сегмента V_{H1-69} или V_{H1-2} человека. Согласно одному варианту осуществления переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи получают из реаранжированного генного сегмента V_K или V_λ человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения антигенсвязывающего белка человека, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, позволяя не относящемуся к человеку животному развивать иммунный ответ, получение из мыши последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен иммуноглобулина, который специфически связывается с представляющим интерес антигеном, клонирование последовательности нуклеиновой кислоты в вектор, подходящий для экспрессии нуклеиновой кислоты, причем последовательность нуклеиновой кислоты клонируют в рамке считывания с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей константную область иммуноглобулина человека или ее функциональный фрагмент, и внедрение вектора в клетку млекопитающего, и поддержание клетки в условиях, подходящих для экспрессии антигенсвязывающего

белка, который содержит переменный домен иммуноглобулина и константную область иммуноглобулина или его функциональный фрагмент. Согласно одному варианту осуществления антигенсвязывающий белок представляет собой антитело человека. Согласно конкретному варианту осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, полученные от описанной в настоящем документе мыши. Согласно конкретному варианту осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, полученный от описанной в настоящем документе мыши. Согласно различным вариантам осуществления переменный домен тяжелой цепи происходит от реаранжированного генного сегмента V_H1-69 или V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая антигенсвязывающий домен человека, полученный от описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного. Согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует домен V_H иммуноглобулина человека. Согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты кодирует домен V_H иммуноглобулина человека и родственный домен V_L человека. Согласно различным вариантам осуществления домен V_H человека происходит от реаранжированного генного сегмента V_H1-69 или V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения антитела человека, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, позволяя не относящемуся к человеку животному развивать иммунный ответ, сбор лимфоцита (например, В-клетки) из иммунизированного животного, слияние лимфоцита с клеткой миеломы с образованием клетки гибридомы, получение из клетки гибридомы последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует домен V_H человека и домен V_L человека, клонирование последовательности нуклеиновой кислоты в рамке считывания (т.е. в функциональной связи) с последовательностью константной области человека для создания тяжелой цепи иммуноглобулина и легкой цепи иммуноглобулина, и экспрессию тяжелой и легкой цепей в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело. Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой клетку СНО. Согласно различным вариантам осуществления V_H домен человека происходит от реаранжированного генного сегмента V_H1-69 или V_H1-2 человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения антитела человека, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, позволяя не относящемуся к человеку животному развивать иммунный ответ, сбор лимфоцита (например, В-клетки) из иммунизированного животного, получение из лимфоцита последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует домен V_H человека и домен V_L человека, клонирование последовательности нуклеиновой кислоты в рамке считывания (т.е. в функциональной связи) с последовательностью константной области человека для создания тяжелой цепи иммуноглобулина и легкой цепи иммуноглобулина, и экспрессия тяжелой и легкой цепей в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело. Согласно одному варианту осуществления клетка представляет собой клетку СНО. Согласно различным вариантам осуществления V_H домен человека происходит от реаранжированного генного сегмента V_H1-69 или V_H1-2 человека.

Согласно различным аспектам представляющий интерес антиген представляет собой патоген, который поражает описанных в настоящем документе людей. Согласно различным аспектам представляющий интерес антиген представляет собой вирус, который способен инфицировать человека. Иллюстративные антигены, которые могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах и применениях включают микробы или микроорганизмы, такие как вирус, бактерия, прион или грибок или любой другой патоген, вызывающий заболевание у людей. Специалисту в настоящей области техники после прочтения раскрытия будут понятны те патогены человека, которые будут применимы для описанных в настоящем документе способов и применений. Различные аспекты и варианты осуществлений могут быть использованы совместно, если специально не указано иное или контекст ясно запрещает совместное использование.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано общее изображение, без соблюдения масштаба, серии стадий нацеливания и молекулярного конструирования, используемые для создания нацеливающего вектора для конструкции модифицированного локуса тяжелой цепи, содержащего единственный генный сегмент V_H1-69 человека, двадцать семь генных сегментов D_H человека и шесть генных сегментов J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина.

На фиг. 2 показано общее изображение, без соблюдения масштаба, серии стадий нацеливания и молекулярного конструирования, используемые для создания нацеливающего вектора для конструкции модифицированного локуса тяжелой цепи, содержащего единственный генный сегмент V_H1-2 человека, двадцать семь генных сегментов D_H человека и шесть генных сегментов J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина.

На фиг. 3 показаны контурные графики спленоцитов, гейтированных по отдельным лимфоцитам и окрашенных на наличие CD 19 (В-клетка) и CD3 (Т-клетка), от мыши дикого типа (WT) и мыши, гомозиготной по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO).

На фиг. 4А слева показан процент CD19+В-клеток в селезенках, собранных от мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO). Справа показано количество CD19⁺ В-клеток на селезенку как для мышей дикого типа (WT), так и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO).

На фиг. 4В слева показан процент CD19⁺ В-клеток в костном мозге, собранном из бедренных костей мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO). Справа показано количество CD19⁺ В-клеток на бедренную кость как для мышей дикого типа (WT), так и мышей, гомозиготных по единственному генному

сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 5 показаны контурные графики спленоцитов, гейтированных по $CD19^+$ В-клеткам и окрашенных на экспрессию $Ig\lambda^+$ и $Ig\kappa^+$, от мыши дикого типа (WT) и мыши, гомозиготной по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 6 показаны контурные графики спленоцитов, гейтированных по $CD19^+$ В-клеткам и окрашенных на наличие иммуноглобулина D (IgD) и иммуноглобулина M (IgM), от мыши дикого типа (WT) и мыши, гомозиготной по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 7 показано общее количество промежуточных В-клеток ($CD19^+IgM^{hi}IgD^{int}$), зрелых В-клеток ($CD19^+IgM^{int}IgD^{hi}$) и соотношение количества зрелых и незрелых В-клеток в собранных селезенках от мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 8 показаны контурные графики клеток костного мозга, гейтированных по синглета, окрашенным на наличие иммуноглобулина M (IgM) и B220, от мыши дикого типа (WT) и мыши, гомозиготной по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 9 показано общее количество незрелых ($B220^{int}IgM^+$) и зрелых В-клеток ($B220^{hi}IgM^+$) в костном мозге, выделенном из бедренной кости мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 10 показаны контурные графики клеток костного мозга, гейтированных по $CD19^+$ В-клеткам и окрашенных на наличие $ckit^+$ и $CD43^+$, от мыши дикого типа (WT) и мыши, гомозиготной по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H НО).

На фиг. 11A показан процент $CD19^+$ В-клеток в популяциях про-В-клеток ($CD19^+CD43^+ckit^+$) и пре-В-клеток ($CD19^+CD43^-ckit^-$) из костного мозга, собранного из бедренных костей мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина

(1 г V_H HO).

На фиг. 11В показано абсолютное количество клеток на бедренную кость в популяциях про-В-клеток (CD19⁺CD43⁺ckit⁺) и пре-В-клеток (CD19⁺CD43⁻ckit⁻) из костного мозга, собранного из мышей дикого типа (WT) и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO).

На фиг. 12 показана относительная экспрессия мРНК (у-ось) V_H1-69, полученных из тяжелых цепей очищенных В-клеток селезенки с помощью количественного ПЦР анализа с использованием зонда, специфичного к генному сегменту V_H1-69 человека у мышей, гомозиготных по замещению эндогенных V_H, D_H, J_H тяжелой цепи, а также по замещению эндогенных генных сегментов V_κ и J_κ легкой цепи генными сегментами V_H, D_H, J_H, V_κ и J_κ человека (Hκ), мышей дикого типа (WT), мышей гетерозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HET) и мышей, гомозиготных единственному генному сегменту V_H человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H HO). Сигналы нормируются по отношению к экспрессии мыши Ск.

На фиг. 13 показано выравнивание нуклеотидов второго экзона для каждого из тринадцати представленных аллелей для гена V_H1-69 человека. Основания строчными буквами обозначают различия зародышевой линии среди аллелей.

Определяющие комплементарность области (CDR) обозначены прямоугольниками вокруг последовательности. Тире обозначают искусственные пробелы для правильного выравнивания последовательностей. V_H1-69*01 (SEQ ID NO:34); V_H1-69*02 (SEQ ID NO:36); V_H1-69*03 (SEQ ID NO:38); V_H1-69*04 (SEQ ID NO:40); V_H1-69*05 (SEQ ID NO:42); V_H1-69*06 (SEQ ID NO:44); V_H1-69*07 (SEQ ID NO:46); V_H1-69*08 (SEQ ID NO:48); V_H1-69*09 (SEQ ID NO:50); V_H1-69*10 (SEQ ID NO:52); V_H1-69*11 (SEQ ID NO:54); V_H1-69*12 (SEQ ID NO:56); V_H1-69*13 (SEQ ID NO:58).

На фиг. 14 показано выравнивание белка в зрелой последовательности вариабельного гена тяжелой цепи для каждого из тринадцати представленных аллелей для гена V_H1-69 человека. Аминокислоты строчными буквами обозначают различия зародышевой линии среди аллелей. Определяющие комплементарность области (CDR) обозначены прямоугольниками вокруг последовательности. Тире обозначают искусственные пробелы для правильного выравнивания последовательностей. V_H1-69*01 (SEQ ID NO:35); V_H1-69*02 (SEQ ID NO:37); V_H1-69*03 (SEQ ID NO:39); V_H1-69*04 (SEQ ID NO:41); V_H1-69*05 (SEQ ID NO:43); V_H1-69*06 (SEQ ID NO:45); V_H1-69*07 (SEQ ID NO:47); V_H1-69*08 (SEQ ID NO:49); V_H1-69*09 (SEQ ID NO:51); V_H1-69*10 (SEQ ID NO:53); V_H1-69*11 (SEQ ID NO:55); V_H1-69*12 (SEQ ID NO:57); V_H1-69*13 (SEQ ID NO:59).

На фиг. 15 показан процент идентичности/процент сходства матрицы для выровненных белковых последовательностей зрелого вариабельного гена для каждого из тринадцати представленных аллелей для гена V_H1-69 человека. Процент идентичности

среди аллелей V_H1-69 указан над затемненными прямоугольниками, и процент сходства указан под затемненными прямоугольниками. Значения процента идентичности и процента сходства определяли с помощью инструмента выравнивания ClustalW (v1.83), используя программное обеспечение Mac Vector (Mac Vector, Inc, Северная Каролина).

На фиг. 16 показано выравнивание нуклеотидов второго экзона для каждого из пяти представленных аллелей гена для гена V_H1-2 человека. Основания строчными буквами обозначают различия нуклеотидов зародышевой линии среди аллелей. Определяющие комплементарность области (CDR) обозначены прямоугольниками вокруг последовательности. Тире обозначают искусственные пробелы для правильного выравнивания последовательностей. $V_H1-2*01$ (SEQ ID NO:60); $V_H1-2*02$ (SEQ ID NO: 62); $V_H1-2*03$ (SEQ ID NO:64); $V_H1-2*04$ (SEQ ID NO:66); $V_H1-2*05$ (SEQ ID NO:68)

На фиг. 17 показано выравнивание белка в зрелой последовательности варибельного гена тяжелой цепи для каждого из пяти представленных аллелей для гена V_H1-2 человека.

Аминокислоты строчными буквами обозначают различия зародышевой линии среди аллелей. Определяющие комплементарность области (CDR) обозначены прямоугольниками вокруг последовательности. Тире обозначают искусственные пробелы для правильного выравнивания последовательностей. $V_H1-2*01$ (SEQ ID NO: 61); $V_H1-2*02$ (SEQ ID NO: 63); $V_H1-2*03$ (SEQ ID NO: 65); $V_H1-2*04$ (SEQ ID NO: 67); $V_H1-2*05$ (SEQ ID NO: 69).

На фиг. 18 показан процент идентичности/процент сходства матрицы для выровненных белковых последовательностей зрелого варибельного гена для каждого из пяти представленных аллелей для гена V_H1-2 человека. Процент идентичности среди аллелей V_H1-2 указан над затемненными прямоугольниками, и процент сходства указан под затемненными прямоугольниками. Значения процента идентичности и процента сходства определяли по инструменту выравнивания ClustalW (v1.83), используя программное обеспечение Mac Vector (Mac Vector, Inc, Северная Каролина).

На фиг. 19 показан титр антител от мышей, гомозиготных по локусам варибельных генов тяжелой и легкой цепи к человека (Нк, $n=4$), и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H1-69 человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H1-69 ; $n=10$), которые были иммунизированы рецептором клеточной поверхности человека (антиген А).

На фиг. 20 показан титр антител от мышей, гомозиготных по локусам варибельных генов тяжелой и легкой цепи к человека (Нк, $n=5$), и мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H1-69 человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина (1 г V_H1-69 ; $n=5$), которые были иммунизированы двумя различными вакцинами против гриппа.

На фиг. 21 показан процент (у-ось) примированных IgM тяжелых цепей, характеризующихся заданной аминокислотной длиной для области V_H1-69 CDR3 (х-ось), от мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H1-69 человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина и гомозиготных по замещению эндогенных варибельных локусов легкой цепи к варибельными локусами легкой цепи

к человека, которые были иммунизированны рецептором клеточной поверхности человека (антиген А).

На фиг. 22 показан процент (у-ось) примированных IgG тяжелых цепей, характеризующихся заданной аминокислотной длиной для области V_H CDR3 (х-ось), от мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H1-69 человека, двадцати семи генным сегментам D_H человека и шести генным сегментам J_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина и гомозиготных по замещению эндогенных вариабельных локусов легкой цепи к вариабельным локусам легкой цепи к человека, которые были иммунизированны рецептором клеточной поверхности человека (антиген А).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение не ограничивается конкретными способами и описанными экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Кроме того, следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для цели описания конкретных вариантов осуществления и не предусматривается для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения определяется формулой изобретения.

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе термины и фразы, включают в себя те значения, которые термины и фразы имеют в настоящей области техники, если иное прямо не указано или явно не следует из контекста, в котором используется термин или фраза. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, теперь будут описаны конкретные способы и материалы. Все упомянутые публикации включены в настоящий документ посредством ссылки.

Фраза "существенный" или "по существу" при использовании для обозначения количества генных сегментов (например, "по существу все" генные сегменты V) включает в себя как функциональные, так и не функциональные генные сегменты и включает в себя, согласно различным вариантам осуществления, например, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более 96% или более, 97% или более, 98% или более или 99% или более всех генных сегментов; согласно различным вариантам осуществления "по существу все" генные сегменты включают в себя, например, по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% функциональных (т.е. не псевдогенов) генных сегментов.

[0001] Термин "замещение" включает в себя помещение последовательности ДНК в геном клетки таким образом, чтобы заменить последовательность в геноме гетерологичной последовательностью (например, последовательность человека у мыши) в локусе геномной последовательности. Помещенная таким образом последовательность ДНК может включать в себя один или несколько регуляторных последовательностей, которые представляют собой часть исходной ДНК, используемой для получения помещенной таким образом последовательности (например, промоторы, энхансеры, 5'- или 3'-нетранслируемые области, соответствующие последовательности сигналов рекомбинации и т.п.). Например, согласно различным вариантам осуществления замещение представляет собой замену эндогенной последовательности гетерологичной последовательностью, что приводит к производству генного продукта из таким образом помещенной последовательности ДНК (содержащей гетерологичную последовательность), но не экспрессии эндогенной последовательности; замещение эндогенной геномной последовательности последовательностью ДНК, которая кодирует

белок, который характеризуется аналогичной функцией, что и белок, кодируемый эндогенной геномной последовательностью (например, эндогенная геномная последовательность кодирует ген иммуноглобулина или домен, и фрагмент ДНК кодирует один или несколько генов иммуноглобулина человека или доменов). Согласно различным вариантам осуществления эндогенный ген или его фрагмент заменяют соответствующим человеческим геном или его фрагментом. Соответствующий человеческий ген или его фрагмент представляет собой человеческий ген или фрагмент, который представляет собой ортолог, гомолог или по существу идентичный или такой же по структуре и/или функции, как эндогенный ген или его фрагмент, который заменен.

Было выполнено точное замещение *in situ* шести миллионов пар оснований переменных областей мышинных локусов тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H - D_H - J_H) ограниченным локусом тяжелой цепи иммуноглобулина человека при сохранении окружающих последовательностей мыши интактными и функциональными в гибридных локусах, включая все гены константной цепи мыши и регионы транскрипционного контроля локуса (фиг. 1 и фиг. 2). В частности, единственный генный сегмент V_H , 27 генных сегментов D_H и шесть генных сегментов J_H человека были введены посредством химерных основанных на ВАС нацеливающих векторов в ES клетки мыши с использованием технологии генетической инженерии VELOCIGENE® (смотрите, например, патент США №6586251 и Valenzuela, D.M., et al. (2003). High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. *Nat Biotechnol* 21, 652-659).

Не относящиеся к человеку животные с ограниченными генными сегментами V_H иммуноглобулина

Предусматриваются не относящиеся к человеку животные, содержащие локусы иммуноглобулина, которые содержат ограниченное количество генов V_H и один или несколько генов D , и один или несколько генов J , а также способы их получения и использования. После иммунизации представляющим интерес антигеном не относящиеся к человеку животные генерируют популяции В-клеток с переменными областями антител, полученными только от ограниченного, заранее выбранного гена V_H или набора генов V_H (например, заранее выбранный ген V_H и его варианты). Согласно различным вариантам осуществления предусматриваются не относящиеся к человеку животные, которые генерируют популяции В-клеток, которые экспрессируют переменные домены человеческих антител, которые представляют собой переменные домены тяжелой цепи человека, вместе с родственными переменными доменами легкой цепи человека. Согласно различным вариантам осуществления не относящиеся к человеку животные реаранжируют переменные генные сегменты тяжелой цепи человека и переменные генные сегменты легкой цепи человека из модифицированных эндогенных локусов иммуноглобулина мыши, которые включают замещение или вставку нереаранжированных не относящихся к человеку последовательностей переменной области переаранжированными последовательностями переменной области человека.

Ранняя работа по организации, структуре и функции генов иммуноглобулина была проведена частично на мышах с недееспособными эндогенными локусами и сконструированными для получения трансгенных локусов (помещенных в случайном порядке) с частичными генами иммуноглобулина человека, например, частичный репертуар генов тяжелой цепи человека, связанный с константным геном человека, случайным образом вставленным в геном в присутствии или в отсутствие трансгена

легкой цепи человека. Хотя этих мышей было несколько меньше, чем оптимально для получения применимых высокоаффинных антител, они способствовали определенным функциональным анализам локусов иммуноглобулина. Некоторые из этих мышей содержали всего лишь два или три, или даже всего лишь единственный варибельный ген тяжелой цепи.

Сообщалось о мышах, которые экспрессируют полностью человеческие тяжелые цепи иммуноглобулина, полученные из единственного гена V_H5-51 человека и 10 генов D_H человека, и шести генов J_H человека, с константными генами μ и $\gamma 1$ человека, на случайно вставленном трансгене (и недееспособных эндогенных локусах иммуноглобулина) (Xu and Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of V_H Is Sufficient for Most Antibody Specificities, Immunity 13:37-45). Полностью человеческие тяжелые цепи иммуноглобулина этих мышей в основном экспрессируются с одной из всего двух полностью мышинных легких цепей X , полученных из эндогенного локуса легкой цепи X мыши (только $V\lambda 1-J\lambda 1$ или $V\lambda 2-J\lambda 2$), и не могут экспрессировать легкую цепь k (мыши представляют собой $Igk^{-/-}$). Эти мыши проявляют строго ненормальную дисфункцию в развитии В-клеток и экспрессии антител. Количество В-клеток, как сообщается, составляет 5-10% от дикого типа, содержание IgM 5-10% от дикого типа и содержание IgG1 только 0,1-1% от дикого типа. Наблюдаемый репертуар IgM выявил крайне ограниченную множественность J-сегментов. Полностью человеческие тяжелые цепи отображают в основном одинаковую длину CDR3 по антигенам, одну и ту же частоту использования J_H (J_H2) в антигенах и начальный остаток Q множественности сегментов J, таким образом отражая определенную нехватку разнообразия CDR3. Почти у всех полностью мышинных легких цепей λ были замены W96L в $J\lambda 1$ в качестве начального остатка множественности сегментов J. Как сообщается, мыши не в состоянии продуцировать любые антитела против бактериального полисахарида. Поскольку варибельные домены человека образуют пару с легкими цепями мыши, применимость варибельных областей человека сильно ограничена.

Сообщалось о других мышах, у которых есть только единственный ген V_H3-23 человека, гены D_H и J_H человека и гены легкой цепи мыши, но они проявляют ограниченное разнообразие (и, следовательно, ограниченную применимость) отчасти из-за потенциала ошибочного спаривания между доменами V_H человека и V_L мыши (смотрите, например, Mageed et al, 2001, Rearrangement of the human heavy chain variable region gene V3-23 in transgenic mice generates antibodies reactive with a range of antigens on the basis of V_H CDR3 and residues intrinsic to the heavy chain variable region, Clin. Exp. Immunol. 123: 1-5). Аналогичным образом, мыши, которые несут два гена V_H (3-23 и 6-1) вместе с генами D_H и J_H человека в трансгене, содержащем константный ген μ человека (Bruggemann et al, 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100 kb of the human IgH locus, Eur. J. Immunol. 21:1323-1326), и экспрессируют их в цепи IgM человека с легкими цепями мыши, могут проявлять репертуар, ограниченный ошибочным спариванием (Mackworth-Young et al, 2003, The role of antigen in the selection of the human V3-23 immunoglobulin heavy chain variable region gene, Clin. Exp. Immunol. 134: 420-425).

Также сообщалось о других трансгенных мышах, которые экспрессируют ограниченные V_H полностью человеческие тяжелые цепи с трансгена человека, случайным образом вставленном в геном, с ограниченным репертуаром λ человека,

экспрессированным с полностью человеческого случайным образом вставленного трансгена (смотрите, например, Taylor et al, 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, *Nucleic Acids Res.* 20(23):6287-6295; Wagner et al, 1994, Antibodies generated from human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, *Nucleic Acids Res.* 22(8): 1389-1393). Тем не менее, трансгенные мыши, которые экспрессируют полностью человеческие антитела из случайным образом интегрированных в геном мыши трансгенов, и которые содержат поврежденные эндогенные локусы, как известно, проявляют существенные различия в иммунном ответе, по сравнению с мышами дикого типа, которые влияют на разнообразие

вариабельных доменов антитела, получаемого из таких мышей.

Применимые не относящиеся к человеку животные, которые продуцируют разнообразную популяцию В-клеток, которые экспрессируют вариабельные домены антитела человека от ограниченного репертуара генов V_H и одного или нескольких генов D и одного или нескольких генов J, будут способны продуцировать, предпочтительно согласно некоторым вариантам осуществления репертуары реаранжированных генов вариабельной области, которые будут достаточно разнообразны. Согласно различным вариантам осуществления разнообразие включает в себя разнообразие множественности сегментов J, соматическую гипермутацию и полиморфное разнообразие в последовательности гена V_H (для вариантов осуществления, где гены V_H присутствуют в полиморфных формах). Комбинаторное разнообразие происходит в спаривании гена V_H с одним из множества родственных вариабельных доменов легкой цепи человека (которые, согласно различным вариантам осуществления, содержат разнообразие множественности J-сегментов и/или соматические гипермутации).

Не относящиеся к человеку животные, содержащие ограниченный репертуар генов V_H человека и полный или по существу полный репертуар генов V_L человека, будут согласно различным вариантам осуществления продуцировать популяции В-клеток, которые отражают различные источники разнообразия, такие как разнообразие множественности сегментов J (например, соединение VDJ, VJ, присоединения P, присоединения N), комбинаторное разнообразие (например, родственный ограниченный V_H тяжелой цепи человека, легкой цепи человека) и соматические гипермутации.

Согласно вариантам осуществления, включающим ограничение репертуара V_H до одного гена V_H человека, один ген V_H человека может присутствовать в двух или более вариантах. Согласно различным вариантам осуществления присутствие двух или более полиморфных форм гена V_H будет обогащать разнообразие вариабельных доменов популяции В-клеток.

Изменчивости в последовательностях зародышевой линии генных сегментов (например, генов V) вносят вклад в разнообразие ответа антител у людей. Относительный вклад в разнообразие благодаря различиям последовательности гена V изменяется среди генов V. Степень полиморфизма варьирует в семействе генов и отражается во множестве гаплотипов (участки последовательности с унаследованными полиморфизмами), способных производить дополнительное разнообразие, как это наблюдается в различиях гаплотипов V_H между связанными и несвязанными индивидуумами в человеческой популяции (смотрите, например, Sroufe et al, 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the V_{HIII} Gene Family, *J. Immunol.* 143(2): 706-711). Основываясь на данных от определенных полиморфных семейств генов

V_H человека, некоторые предположили, что разнообразие гаплотипов в зародышевой линии вносит основной вклад в неоднородность генов V_H в человеческой популяции, что отражается в большом разнообразии различных генов V_H зародышевой линии в человеческой популяции (смотрите, Sasso et al, 1990, Prevalence and Polymorphism of Human V_H3 Genes, J. Immunol. 145(8): 2751-2757).

Хотя человеческая популяция отображает большое разнообразие гаплотипов по отношению к репертуару генов V_H благодаря широко распространенному полиморфизму, определенные полиморфизмы отражаются в преобладающих (т.е. консервативных) аллелях, наблюдаемых в человеческой популяции (Sasso et al, 1990). Полиморфизм V_H может быть описан в двух основных формах. Первая представляет собой вариацию, вытекающую из вариации аллелей, связанной с различиями в нуклеотидной последовательности между аллелями одного и того же генного сегмента. Вторая вытекает из многочисленных дубликатов, вставок и/или удалений, которые произошли в локусе тяжелой цепи иммуноглобулина. Это привело к уникальной ситуации, в которой гены V_H, полученные путем дублирования из идентичных генов, отличаются от их соответствующих аллелей одной или несколькими нуклеотидными заменами. Это также напрямую влияет на количество копий генов V_H в локусе тяжелой цепи.

Полиморфные аллели варибельных генных сегментов тяжелой цепи иммуноглобулина человека (гены V_H) в значительной степени были результатом вставки/удаления генных сегментов и единственных нуклеотидных различий в кодирующих областях, оба из которых характеризуются потенциалом иметь функциональные последствия на молекулу иммуноглобулина. В таблице 1 представлены функциональные гены V_H, перечисленные по семейству генов V_H человека и количеству идентифицированных аллелей для каждого гена V_H в локусе тяжелой цепи иммуноглобулина человека. Есть некоторые данные для предположения, что полиморфные гены V_H были вовлечены в чувствительность к таким определенным заболеваниям, как, например, ревматоидный артрит, в то время как в других случаях связь между V_H и заболеванием была менее ясна. Эта неоднозначность была приписана числу копий и присутствию различных аллелей в различных популяциях человека. На самом деле, несколько генов V_H человека демонстрируют вариации числа копий (например, V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 и V_H3-23). Согласно различным вариантам осуществления описанные в настоящем документе гуманизированные мыши с ограниченными репертуарами V_H содержат множественные полиморфные варианты отдельного представителя семейства V_H (например, два или более полиморфных вариантов V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 или V_H3-23, заместив все или по существу все функциональные сегменты V_H мыши в эндогенном локусе мыши). Согласно конкретному варианту осуществления два или более полиморфных варианта описанных в настоящем документе мышей находятся в количестве вплоть до и включая в себя число, указанное для соответствующего представителя семейства V_H в таблице 1 (например, для V_H1-69, 13 вариантов; для V_H1-2, пять вариантов; и т.д.).

Обычно наблюдаемые варианты определенных генов V_H человека известны в настоящей области техники. Например, один из наиболее сложных полиморфизмов в

локусе V_H принадлежит гену V_H1-69 . Ген V_H1-69 человека содержит 13 известных аллелей (Sasso et al, 1993, A fetally expressed immunoglobulin V_H1 gene belongs to a complex set of alleles, Journal of Clinical Investigation 91: 2358-2367; Sasso et al, 1996, Expression of the immunoglobulin V_H gene 51pl is proportional to its germline gene copy number, Journal of Clinical Investigation 97(9): 2074-2080) и существует по меньшей мере в трех гаплотипах, которые несут дубликаты гена V_H1-69 , что приводит к множественным копиям гена V_H в данном локусе. Эти полиморфные аллели включают в себя различия в определяющих комплементарность областях (CDR), которые могут существенно влиять на антигенную специфичность. В таблице 2 представлены известные аллели для V_H1-69 человека и SEQ ID NO для последовательностей ДНК и белка зрелых вариабельных областей тяжелой цепи. В таблице 3 представлены известные аллели для V_H1-2 человека и SEQ ID NO для последовательностей ДНК и белка зрелых вариабельных областей тяжелой цепи.

Репрезентативные последовательности геномной ДНК и полномерного белка гена V_H1-69 представлены в SEQ ID NO:1 и SEQ ID NO:2, соответственно. На фиг. 13 и фиг. 14 представлены выравнивания тринадцати известных V_H1-69 аллелей ДНК и белка, соответственно. Репрезентативные последовательности ДНК и белка гена V_H1-2 представлены в SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:61, соответственно. На фиг. 16 и фиг. 17 представлены выравнивания пяти известных V_H1-2 аллелей, соответственно. На фиг. 16 и фиг. 17 представлен процент идентичности/сходства матрицы для выравнивания белковых последовательностей, соответствующих тринадцати известным V_H1-69 аллелям и пяти известным V_H1-2 аллелям человека, соответственно. Согласно различным вариантам осуществления модифицированный локус настоящего изобретения содержит ген V_H , выбранный из таблицы 1, присутствующий в двух или более числе копий, причем число копий включает в себя число аллелей, включительно, представленные в таблице 1. Согласно одному варианту осуществления модифицированный локус настоящего изобретения содержит ген V_H1-69 , выбранный из таблицы 2, присутствующий в двух или более числе копий, причем число копий включает в себя число аллелей, включительно, представленные в таблице 1. Согласно одному варианту осуществления модифицированный локус изобретения содержит ген V_H1-2 , выбранный из таблицы 3, присутствующий в двух или более числе копий, причем число копий включает в себя число аллелей, включительно, представленные в таблице 1.

Хотя широко обсуждается варианты осуществления, использующие ограниченный репертуар V_H человека в мыши, также предусматриваются другие не относящиеся к человеку животные, которые экспрессируют ограниченный репертуар V_H человека.

Такие не относящиеся к человеку животные включают в себя любые из тех, которые могут быть генетически модифицированы, чтобы экспрессировать описанный в настоящем документе ограниченный репертуар V_H человека, включая в себя, например, мышь, крысу, кролика, свинью, корову (например, корову, быка, буйволу), оленя, овцу, козу, курицу, кошку, собаку, хорька, примата (например, мармозетку, макака-резуса) и т.п. Например, для тех не относящихся к человеку животных, для которых подходящие генетически модифицируемые ES клетки не легкодоступны, используют и другие способы для получения не относящегося к человеку животного, содержащего генетическую модификацию. Такие способы включают в себя, например, модификацию генома не ES

клетки (например, фибробластов или индуцированных плюрипотентных клеток) и использования ядерной передачи для передачи модифицированного генома подходящей клетке, например, яйцеклетке, и постепенное формирование модифицированной клетки (например, модифицированного ооцита) у не относящегося к человеку животного при

5 подходящих условиях с образованием эмбриона. Способы модификации генома не относящегося к человеку животного (например, генома свиньи, коровы, грызуны, курицы, и т.п.) включают в себя, например, использование цинк-пальцевой нуклеазы (ZFN) или эффекторной нуклеазы, подобной активаторам транскрипции (TALEN) для изменения генома для включения ограниченного репертуара V_H человека. Таким

10 образом, согласно одному варианту осуществления предусматривается способ для редактирования генома не относящегося к человеку животного для включения в него ограниченного репертуара V_H человека, содержащего стадию редактирования генома, используя ZFN или TALEN для включения в себя не более одного или не более двух

15 генных сегментов V_H человека (или их полиморфных вариантов), причем не более одного или не более двух генных сегментов V_H человека функционально связаны с последовательностью константного гена иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления последовательность константного гена выбирают из константной последовательности тяжелой цепи человека и не относящейся к человеку константной

20 последовательности тяжелой цепи. Согласно одному варианту осуществления константная последовательность представляет собой не относящуюся к человеку, и не более одного или не более двух генных сегментов V_H человека функционально связаны с не относящейся к человеку последовательностью константного гена в эндогенном локусе иммуноглобулина человека.

25 Согласно одному аспекту не относящееся к человеку животное представляет собой небольшое млекопитающее, например, из надсемейства *Dipodoidea* или *Muroidea*. Согласно одному варианту осуществления генетически модифицированное животное представляет собой грызуна. Согласно одному варианту осуществления грызуна выбирают из мыши, крысы и хомяка. Согласно одному варианту осуществления грызуна

30 выбирают из надсемейства мышиных. Согласно одному варианту осуществления генетически модифицированное животное представляет собой животное из семейства, выбранного из *Calomyscidae* (например, мышевидные хомячки), *Cricetidae* (например, хомячок, крысы и мыши Нового Света, полевки), *Muridae* (истинные мыши и крысы, песчанки, колючие мыши, хохлатые крысы), *Nesomyidae* (рипидомисы, скальные крысы,

35 белохвостые крысы, Малагасийские крысы и мыши), *Platacanthomyidae* (например, колючие соневидные хомяки) и *Spalacidae* (например, кроты, бамбуковые крысы и цокоры). Согласно конкретному варианту осуществления генетически модифицированных грызунов выбирают из истинной мыши или крысы (семейство *Muridae*), песчанки, колючей мыши и косматого хомяка. Согласно одному варианту

40 осуществления генетически модифицированная мышь представляет собой представителя семейства *Muridae*.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой грызуна, который представляет собой мышь линии C57BL. Согласно одному варианту осуществления линию C57BL выбирают из C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6N, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr и C57BL/01a. Согласно другому варианту осуществления мышь представляет собой мышь линии 129. Согласно одному варианту осуществления

45 линию 129 выбирают из группы, состоящей из 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1

(например, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S6, 129S9/SvEvH (129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 (смотрите, например, Festing et al. (1999) Revised nomenclature for strain 129 mice, Mammalian Genome 10:836, смотрите также Auerbach et al. (2000)

Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6- Derived Mouse Embryonic

5 Stem Cell Lines). Согласно одному варианту осуществления генетически модифицированная мышь представляет собой сочетание вышеуказанной линии 129 и вышеуказанной линии C57BL (например, линии C57BL/6). Согласно другому варианту осуществления, мышь представляет собой сочетание вышеуказанных линий 129 или сочетание вышеуказанных линий C57BL/6. Согласно одному варианту осуществления
10 линия 129 сочетания представляет собой линию 129S6 (129/SvEvTac). Согласно другому варианту осуществления мышь представляет собой сочетание из линии, полученной от 129/SvEv и C57BL/6. Согласно конкретному варианту осуществления мышь представляет собой сочетание из линии, полученной от 129/SvEv hC57BL/6, как описано в Auerbach et al. 2000 BioTechniques 29:1024-1032. Согласно другому варианту осуществления мышь
15 представляет собой сочетание линии BALB, например, линия BALB/C. Согласно другому варианту осуществления мышь представляет собой сочетание линии BALB (например, линия BALB/C) и вышеуказанной линии.

Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой крысу. Согласно одному варианту осуществления крысу выбирают
20 из крысы линии Wistar, линии LEA, линии Sprague Dawley, линии Fischer, F344, F6 и Dark Agouti. Согласно одному варианту осуществления линия крысы представляет собой сочетание двух или более линий, выбранных из группы, состоящей из Wistar, Lea, Sprague Dawley, Fischer, F344, F6 и Dark Agouti.

25

30

35

40

45

Таблица 1

	Семейство V _H	Ген V _H	Аллели	Семейство V _H	Ген V _H	Аллели
5		1-2	5		4-4	7
		1-3	2		4-28	6
		1-8	2		4-30-1	1
		1-18	3		4-30-2	5
	V _{H1}	1-24	1	V _{H4}	4-30-4	6
10		1-45	3		4-31	10
		1-46	3		4-34	13
		1-58	2		4-39	7
		1-69	13		4-59	10
					4-61	8
15		2-5	10			
	V _{H2}	2-26	1	V _{H5}	5-51	5
		2-70	13			
		3-7	3	V _{H6}	6-1	2
20		3-9	2			
		3-11	4	V _{H7}	7-4-1	5
		3-13	4		7-81	1
		3-15	8			
		3-16	2			
25		3-20	1			
		3-21	4			
		3-23	5			
		3-30	19			
		3-30-3	2			
		3-30-5	1			
30	V _{H3}	3-33	6			
		3-35	1			
		3-38	2			
		3-43	2			
		3-48	4			
35		3-49	5			
		3-53	4			
		3-64	5			
		3-66	4			
		3-72	2			
40		3-73	2			
		3-74	3			

45

Таблица 2

Аллель IgHV1-69	Учетный номер	SEQ ID NO: (ДНК/Белок)
IgHV1-69*01	L22582	34/35
IgHV1-69*02	Z27506	36/37
IgHV1-69*03	X92340	38/39
IgHV1-69*04	M83132	40/41
IgHV1-69*05	X67905	42/43
IgHV1-69*06	L22583	44/45
IgHV1-69*07	Z29978	46/47
IgHV1-69*08	Z14309	48/49
IgHV1-69*09	Z14307	50/51
IgHV1-69*10	Z14300	52/53
IgHV1-69*11	Z14296	54/55
IgHV1-69*12	Z14301	56/57
IgHV1-69*13	Z14214	58/59

Таблица 3

Аллель IgHV1-2	Учетный номер	SEQ ID NO: (ДНК/Белок)
IgHV1-2*01	X07448	60/61
IgHV1-2*02	X62106	62/63
IgHV1-2*03	X92208	64/65
IgHV1-2*04	Z12310	66/67
IgHV1-2*05	NM855674	68/69

Антиген-зависимое использование гена V_H

Антиген-зависимое преимущественное использование генов V_H может быть

использовано в разработке терапевтических средств для людей, направленных на клинически значимые антигены. Способность продуцировать репертуар переменных доменов антител с использованием конкретного гена V_H может обеспечить значительное преимущество в поиске высокоаффинных переменных доменов антител для использования в терапевтических средствах для людей. Исследования, касающиеся частоты использования гена V_H наивной мыши и человека в переменных доменах антител показывают, что большинство переменных доменов тяжелой цепи не происходят от любого определенного единственного или преимущественно используемого гена V_H . С другой стороны, исследования ответа антител на определенные антигены показывают, что в некоторых случаях определенный ответ антитела отображает смещенное использование определенного гена V_H в репертуаре В-клеток после иммунизации.

Хотя репертуар V_H человека довольно разнообразен, по некоторым оценкам ожидаемая частота использования любого данного гена V_H , предполагая случайный выбор генов V_H , составляет приблизительно 2% (Brezinschek et al, 1995, Analysis of the Heavy Chain Repertoire of Human Peripheral B Cells Using Single-Cell Polymerase Chain Reaction, J. Immunol. 155: 190-202). Но использование V_H в периферических В-клетках у людей искажается. Согласно одному исследованию функциональное избытие генов

V соответствует схеме $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H2} > V_{H5} > V_{H6}$ (Davidkova et al, 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45: 62-73). Одно из ранних исследований показало, что частота использования семейства V_{H3} была приблизительно 0,65, в то время как частота использования семейства V_{H1} была приблизительно 0,15; эти и другие наблюдения показывают, что сложность зародышевой линии репертуара V_H человека не точно отражена в компартменте периферической В-клетки у людей, имеющих нормальный репертуар V_H зародышевой линии, ситуация, которая близка с наблюдаемой у мыши, т.е. экспрессия гена V_H нестохастическая (Zouali and These, 1991, Probing V_H Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by In Situ Hybridization, J. Immunol. 146(8):2855-2864). Согласно одному сообщению частота использования гена V_H у людей, от наибольшей к наименьшей представляет собой $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H6}$; реаранжировки в периферических В-клетках, показывают, что частота использования семейства V_{H3} выше, чем можно ожидать, основываясь на относительном числе генов V_{H3} зародышевой линии (Brezinschek et al, 1995). Согласно другому сообщению частота использования V_H у человека соответствует схеме $V_{H3} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H1} > V_{H4} > V_{H6}$, основанной на анализе периферийных небольших иммунокомпетентных В-клеток, активированных митогеном лаконоса (Davidkova et al, 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human B Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). В одном из докладов утверждается, что среди наиболее часто используемых представителей семейства V_{H3} находятся 3-23, 3-30 и 3-54 (Brezinschek et al, 1995). В семействе V_{H4} представитель 4-59 и 4-4b обнаруживались относительно более часто (там же), а также 4-39 и 4-34 (Brezinschek et al, 1997, Analysis of the Human V_H Gene Repertoire, J. Clin. Invest. 99(10):2488-2501). Другие утверждают, что активированный репертуар тяжелой цепи искажен в пользу высокой экспрессии V_{H5} и более низкой экспрессии V_{H3} (Van Dijk-Hard and Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, Immunology 107:136-144). Другие исследования утверждают, что к наиболее часто используемым генам V_H в репертуаре взрослого человека относится V_{H4} -59, а затем V_{H3} -23 и V_{H3} -48 (Arnaout et al, 2001, High-Resolution Description of Antibody Heavy-Chain Repertoires in Humans, PLoS ONE 6(8): 108). Хотя исследования частоты использования основаны на относительно небольшом количестве образцов, таким образом, проявляют высокую дисперсию, взятые вместе исследования показывают, что экспрессия V гена не представляет собой чисто стохастический процесс. В действительности, исследования с определенными антигенами установили, что в некоторых случаях результаты свидетельствуют четко против определенных частот использования и в пользу других.

Со временем стало очевидно, что наблюдаемый репертуар варьируемых доменов тяжелой цепи человека, созданных в ответ на определенные антигены, сильно ограничен. Некоторые антигены связаны почти исключительно с нейтрализующими антителами, содержащими только определенные конкретные гены V_H , в том смысле, что эффективные нейтрализующие антитела получают, по сути, только из одного гена V_H . Так обстоит дело в отношении ряда клинически важных патогенов человека.

Были обнаружены производные V_{H1} -69 тяжелых цепей в различных репертуарах

антигенспецифических антител терапевтического значения. Например, V_H1-69 часто наблюдались в транскриптах тяжелых цепей репертуара IgE лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с atopическим заболеванием (Bando et al, 2004, Characterization of V_Hs gene expressed in PBL from children with atopic diseases: detection of homologous V_H1-69 derived transcripts from three unrelated patients, Immunology Letters 94: 99-106). Производные V_H1-69 тяжелых цепей с высокой степенью соматической гипермутации также встречаются в В-клетках лимфомы (Perez et al, 2009, Primary cutaneous B-cell lymphoma is associated with somatically hypermutated immunoglobulin variable genes and frequent use of V_H1-69 and V_H4-59 segments, British Journal of Dermatology 162: 611-618), в то время как некоторые производные V_H1-69 тяжелых цепей с существенными последовательностями зародышевой линии (т.е. практически без соматической гипермутации) были обнаружены среди аутоантител у пациентов с заболеваниями крови (Pos et al, 2008, V_H1-69 germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Journal of Thrombosis and Haemostasis 7: 421-428).

Дополнительно, были найдены нейтрализующие антитела против таких вирусных антигенов, как ВИЧ, грипп и гепатит С (HCV), чтобы использовать последовательности, полученные из V_H1-69 зародышевой линии и/или соматически мутированные (Miklos et al, 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin V_H genes show frequent use of V_L-69 with distinctive CDR3 features, Blood 95(12):3878-3884; Kunert et al, 2004, Characterization of molecular features, antigen-binding, and in vitro properties of IgG and IgM variants of 4E10, an anti-HIV type I neutralizing monoclonal antibody, Aids Research and Human Retroviruses 20(7): 755-762; Chan et al, 2001, V_H1-69 gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen, Blood 97(4): 1023-1026; Carbonari et al, 2005, Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of V_H1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: A model of infection-driven lymphomagenesis, Journal of Immunology 174: 6532-6539; Wang and Palese, 2009, Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins?, Nature Structural & Molecular Biology 16(3): 233-234; Sui et al., 2009, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, Nature Structural & Molecular Biology 16(3): 265-273; Marasca et al., 2001, Immunoglobulin Gene Mutations and Frequent Use of V_H1-69 and V_H4-34 Segments in Hepatitis C Virus-Positive and Hepatitis C Virus-Negative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, Am. J. Pathol. 159(1):253-261).

Искажение частоты использования V_H наблюдается также в гуморальном иммунном ответе на гемофильные инфекции типа В (Hib PS) у людей. Исследования показывают, что семейство V_HIII (подсемейство V_HIIIb, в частности, V_H9.1) характеризует исключительно гуморальный ответ человека на Hib PS, с разнообразными генами D и J (Adderson et al., 1991, Restricted Ig H Chain V Gene Usage in the Human Antibody Response to Haemophilus influenzae Type b Capsular Polysaccharide, J. Immunol. 147(5): 1667-1674; Adderson et al, 1993, Restricted Immunoglobulin V_H Usage and VDJ Combinations in the Human Response to Haemophilus influenzae Type b Capsular Polysaccharide, J. Clin. Invest. 91: 2734-2743). Гены J_H человека также отображают искаженную частоту использования; J_H4 и J_H6 наблюдаются приблизительно в 38-41% в периферических В-клетках у людей (Brezinschek et al, 1995).

Как сообщалось, частота использования V_H у ВИЧ-1-инфицированных людей искажена относительно использования V_H3 и в пользу семейств генов V_{H1} и V_{H4} (Wisniewski et al, 1996, Human Antibody Variable Region Gene Usage in HIV-1 Infection, J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology 11(1):31-38). Однако анализ кДНК костного мозга от инфицированных пациентов показал значительное использование V_H3 , не экспрессированных в функциональном репертуаре В-клеток, где Fab, отражающие использование V_H3 , проявляли эффективную нейтрализацию ВИЧ-1 in vitro (там же). Можно предположить, что гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-1 инфекцию, возможно, ослабляется вследствие ограничения V_H ; описанные в настоящем документе не относящиеся к человеку модифицированные животные (не инфицированные ВИЧ-1), могут быть таким образом полезны для получения доменов нейтрализующих антител, полученных из определенных генов V_H , присутствующих у описанных в настоящем документе генетически модифицированных животных, но полученных из разных генов V_H , чем наблюдаемые в ограниченном репертуаре инфицированных людей.

Таким образом, способность продуцировать высокоаффинные переменные домены антител человека у ограниченных по V_H мышей, например, (ограниченный, например, представителем семейства V_H3 и его полиморфой (полиморфами)) иммунизированных ВИЧ-1, может предусматривать богатый источник для разработки эффективных терапевтических средств для людей, нейтрализующих ВИЧ-1, путем получения ограниченного (например, ограниченный представителем семейства V_H3 и его полиморфы (полиморф)) репертуара такой иммунизированной мыши.

Ограничение ответа человеческого антитела на определенные патогены может снижать вероятность получения переменных областей антител от инфицированных людей, которые могут служить трамплинами для разработки высокоаффинных нейтрализующих антител против патогена. Например, иммунный ответ человека на инфекцию ВИЧ-1 клонально ограничен по всем инфекциям ВИЧ-1 и в развитии СПИДа (Muller et al, 1993, B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally restricted antibody response in HIV-1 infection, Scand. J. Immunol 38: 327-334; Wisniewski et al, 1996). Дополнительно, гены V_H вообще не присутствуют во всех полиморфных формах у любого определенного индивидуума; определенные индивидуумы в определенных популяциях обладают одним вариантом, в то время как индивидуумы в других популяциях обладают другим вариантом. Таким образом, наличие биологической системы, которая ограничена одним геном V_H и его вариантами будет согласно различным вариантам осуществления предусматривать до сих пор неиспользованный источник разнообразия для продукции переменных областей антител (например, тяжелые и легкие родственные домены человека) на основе ограниченного гена V_H . Таким образом, согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, которое содержит множество полиморфных вариантов не более одного, или не более двух представителей семейства генных сегментов V_H человека. Согласно одному варианту осуществления не более одного, или не более двух генных сегментов V_H человека функционально связаны с одним или несколькими генными сегментами D_H человека, одним или несколькими генными сегментами J_H человека и человеческим или не относящимся к человеку генным сегментом константной области. Согласно одному

варианту осуществления константная область находится в эндогенном локусе константного гена не относящегося к человеку иммуноглобулина. Согласно одному варианту осуществления, не относящееся к человеку животное дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, полученную из последовательности V_L человека, например, реаранжированный или нерееаранжированный генный сегмент V_L человека или реаранжированная последовательность V_L/J_L человека. Согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, полученная из последовательности V_L человека, находится в эндогенном локусе не относящегося к человеку гена V_L ; согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, полученная из последовательности V_L человека, находится на трансгене. Согласно конкретному варианту осуществления не относящееся к человеку животное не в состоянии экспрессировать вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, который сам содержит эндогенный генный сегмент V_L или J_L и содержит не более одного или не более двух генов легкой цепи, которые кодируют реаранжированные домены V_L человека (например, из не более одного или не более реаранжированных последовательностей V_L/J_L человека).

Генетически модифицированные мыши, которые экспрессируют вариабельные области тяжелой цепи человека с ограниченным использованием генного сегмента V_H , применимы для получения относительно большого репертуара разнообразия множественности сегментов J , комбинаторного разнообразия и соматически мутированных высокоаффинных вариабельных областей тяжелой цепи иммуноглобулина человека от иначе ограниченного репертуара. Согласно одному варианту осуществления ограниченный репертуар относится к заранее определенному ограничению в количестве и/или идентичности генов зародышевой линии, что приводит к невозможности образовать у мыши реаранжированный ген тяжелой цепи, который происходит от любого гена V , кроме предварительно выбранного гена V . Согласно вариантам осуществления, которые используют предварительно выбранный ген V , но не предварительно выбранный ген D и/или ген J , репертуар ограничен по отношению к идентичности гена V , но не гена D и/или J (например, репертуар состоит в основном из не более одного или не более двух генных сегментов V_H (и/или их полиморф), а также множества генных сегментов D и множества генных сегментов J). Идентичность предварительно выбранного гена V (и любого предварительно выбранного гена D и/или J) не ограничивается каким-либо конкретным геном V .

Разработка такой мыши, которая реаранжировала бы единственный ген V_H (присутствует в виде единственного сегмента или набора вариантов) с различными генными сегментами D и J человека (например, сегментами D_H и J_H) предусматривает перестановочную машину *in vivo* разнообразия множественности сегментов J /комбинаторного разнообразия/соматической гипермутации, которая может быть использована для повторения мутаций в результирующих реаранжированных последовательностях вариабельной области тяжелой цепи (например, в зависимости от обстоятельств может быть $V/D/J$ или V/J). У такой мыши процесс клональной селекции работает для выбора подходящих вариабельных областей, которые связывают представляющий интерес антиген, основанные на единственном заранее выбранном гене V_H (или его вариантах). Поскольку компоненты клональной селекции мыши предназначены для селекции, основанной на единственном заранее выбранном генном

сегменте V_H , фоновый шум (например, большое разнообразие не являющихся антигенсвязывающими доменов V_H , полученных из многих генных сегментов зародышевой линии) в значительной степени ликвидирован. С помощью правильного отбора генного сегмента V_H относительно большее число клонально отобранных антигенспецифических антител может быть подвергнуто скринингу в течение более короткого периода времени, чем с помощью мыши с большим разнообразием сегментов V .

Предварительный отбор ограниченного репертуара и ограничение мыши по единственному сегменту V предусматривает систему для перестановки множественности сегментов $V/D/J$ со скоростью, которая согласно различным вариантам осуществления выше, чем наблюдаемая у мышей, которые иначе должны рекомбинировать до 40 или более сегментов V с областями D и J . Удаление других сегментов V освобождает локус для образования большего количества комбинаций $V/D/J$ для предварительно выбранного сегмента V , чем иначе наблюдается. Увеличенное число транскриптов, к которым приводит рекомбинация предварительно выбранного V с одним из множества сегментов D и одним из множества сегментов J , будет поддерживать эти транскрипты в системе клональной селекции в виде пре-В клеток, и система клональной селекции, таким образом, предназначена для циклирования В-клеток, которые экспрессируют предварительно выбранную область V . Таким образом, более уникальные реаранжировки области V , полученные от предварительно выбранного сегмента V , могут быть подвергнуты скринингу организмом, чем это было бы возможно в ином случае в заданный промежуток времени.

Согласно различным аспектам описываются мыши, которые повышают разнообразие множественности сегментов рекомбинаций $V/D/J$ для предварительно выбранной области V , потому что все или по существу все рекомбинации в вариабельном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина будут в предварительно выбранном сегменте V и сегментах D и J , которые помещены в таких мышах. Таким образом, мыши предусматривают способ получения разнообразия сегментов CDR3 с использованием основания или ограниченного репертуара генов V_H .

Согласно одному аспекту предусматривается не относящееся к человеку животное, причем популяция В-клеток не относящегося к человеку животного экспрессирует тяжелые цепи иммуноглобулина, которые получают из не более одного или не более двух генных сегментов V_H человека. Согласно одному варианту осуществления каждый из не более одного или не более двух генных сегментов V_H человека присутствует в двух или более полиморфных формах. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека присутствует в трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 полиморфных формах. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное экспрессирует вариабельный домен легкой цепи человека, полученный из генного сегмента V_L человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения популяции В-клеток у не относящегося к человеку животного, причем популяция В-клеток экспрессирует тяжелые цепи человека, полученные из единственного генного сегмента V_H зародышевой линии человека и двух или более генных сегментов D человека и двух или более генных сегментов J человека; способ, содержащий стадию иммунизации описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном, и позволение не относящемуся к человеку животному развивать иммунный ответ на

представляющий интерес антиген, причем иммунный ответ включает в себя экспрессию тяжелых цепей человека на поверхности В-клеток в популяции В-клеток. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой грызуна (например, мышь или крысу). Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека, сегмент D_H человека и сегмент J_H человека функционально связаны с не относящимся к человеку геном константной области. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую домен V_L человека. Согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая домен V_L человека, связана с генной последовательностью константной области не относящейся к человеку легкой цепи.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения не относящегося к человеку животного, которое экспрессирует популяцию иммуноглобулинов, характеризующихся наличием тяжелых цепей, которые происходят из множества реаранжировок единственного генного сегмента V_H человека (или единственного представителя семейства генов V_H человека) и одного из множества генных сегментов D_H и одного из множества генных сегментов J_H . Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-69} человека. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека представляет собой генный сегмент V_{H1-2} человека.

Согласно одному аспекту предусматривается способ получения популяции переменных доменов тяжелой цепи иммуноглобулина человека, чьи CDR1 и CDR2 происходят от того же генного сегмента V_H зародышевой линии, и чьи CDR3 происходят от генного сегмента зародышевой линии и двух или более сегментов D человека, и двух или более сегментов J человека; способ, предусматривающий иммунизацию описанного в настоящем документе не относящегося к человеку животного представляющим интерес антигеном и предоставление не относящемуся к человеку животному развить иммунный ответ на представляющий интерес антиген, причем иммунный ответ включает в себя экспрессирование переменных доменов тяжелой цепи человека в тесной связи с переменным доменом легкой цепи. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное представляет собой грызуна (например, мышь или крысу). Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека, сегмент D человека и сегмент J человека функционально связаны с не относящимся к человеку геном константной области. Согласно одному варианту осуществления не относящееся к человеку животное дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую домен V_L человека. Согласно одному варианту осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая домен V_L человека, связана с генной последовательностью константной области не относящейся к человеку легкой цепи.

Согласно одному аспекту предусматривается генетически модифицированное не относящееся к человеку животное, причем не относящееся к человеку животное не способно экспрессировать не относящийся к человеку домен V_H , и причем каждая тяжелая цепь иммуноглобулина популяции тяжелых цепей, экспрессированных у животных, содержит домен V_H человека, содержащий CDR1 и CDR2, которые идентичны, но для одного или нескольких соматических гипермутаций, и причем популяция тяжелых

цепей содержит множество последовательностей CDR3, полученных из множества реаранжировок с множеством генных сегментов D и J.

Согласно одному аспекту предусматривается биологическая система для получения изменения в идентичности и длине CDR3, содержащая генетически модифицированное
 5 описанное в настоящем документе не относящееся к человеку животное, причем не относящееся к человеку животное содержит не более одного или не более двух генных сегментов V_H человека и два или более генных сегмента D, и один или несколько генных сегментов J, причем не относящееся к человеку животное дополнительно содержит гуманизированный локус легкой цепи иммуноглобулина. Согласно различным
 10 вариантам осуществления не относящееся к человеку животное в ответ на иммунизацию представляющим интерес антигеном производит иммунный ответ, который включает экспрессию популяции тяжелых цепей иммуноглобулина, характеризующихся наличием у каждой CDR1 и CDR2, которые отличаются только соматической гипермутацией, и CDR3, которые отличаются реаранжировкой и соматической гипермутацией. Согласно
 15 одному варианту осуществления биологическая система представляет собой мышь, которая генетически модифицирована, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления генный сегмент V_H человека и генный сегмент V_L человека находятся в эндогенных локусах мышинного тяжелого и легкого иммуноглобулина, соответственно. Согласно одному варианту осуществления один
 20 или несколько генных сегментов V_H человека и генный сегмент V_L человека находятся на трансгенах (т.е. в локусе, отличном от эндогенного локуса иммуноглобулина).

Примеры

Предусматриваются следующие примеры, чтобы описать специалистам в настоящей
 25 области техники, как производить и применять способы и композиции согласно настоящему изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения считают своим изобретением. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия, а давление равно или близко к атмосферному. В вышеизложенных примерах, когда указывается использование наборов и реагентов
 30 от различных поставщиков, все процедуры были проведены в соответствии с требованиями производителя.

Пример 1. Конструкция ограниченных локусов тяжелой цепи

Уникально сконструированный локус тяжелой цепи человека, содержащий единственный генный сегмент V_H человека, расположенный перед всеми генными
 35 сегментами D_H и J_H человека создали с помощью серии реакций гомологичной рекомбинации в бактериальных клетках (BHR) с использованием ДНК бактериальной искусственной хромосомы (BAC). Несколько нацеливающих конструкций для создания единственного V_H , содержащего локус тяжелой цепи, сконструировали с использованием
 40 технологии генетической инженерии VELOCIGENE® (смотрите, например, патент США №6586251 и Valenzuela, D.M., et al. (2003). High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. Nat Biotechnol 21, 652-659).

Конструкция ограниченного локуса тяжелой цепи V_H1-69 человека. Вкратце, четыре модификации выполнили с использованием ДНК BAC человека для создания
 45 нацеливающей конструкции, содержащей генный сегмент V_H1-69 человека со всеми сегментами D_H и J_H человека (фиг.1). Согласно первой модификации модифицированная BAC человека, содержащая множественные дистальные (5') генные сегменты V_H человека, включая V_H1-69 , расположенные выше гигромициновой кассеты выбора, и

5' гомологичное плечо мыши было нацелено со второй спектиномициновой кассетой, которое также содержало модифицированную последовательность сигнала рекомбинации (RSS; BHR 1, фиг 1, вверху слева). Эта модифицированная последовательность сигнала рекомбинации (RSS) вводила две точечные мутации (Т в А и G в А) в 3' области RSS гена V_H1-69 человека, изменяя нонамер RSS на оптимальную консенсусную последовательность. Таким образом, первая модификация (BHR 1) создала геномный фрагмент человека, содержащий генный сегмент V_H1-69 человеческий с модифицированной 3' RSS, уникальный сайт рестрикции AsiSI, расположенный приблизительно в 180 п.о. ниже по ходу транскрипции от RSS и спектиномициновую кассету (фиг. 1, посередине слева).

Вторая модификация (BHR 2) включала в себя использование неомициновой (Нео) кассеты, окруженной сайтами FRT, для удаления гигромициновой кассеты и 5' генных сегментов V_H человека выше по ходу транскрипции от генного сегмента V_H1-69 . Эту модификацию нацеливали 5' на генный сегмент V_H1-69 человека, чтобы оставить интактными около 8,2 т.п.о. промоторной области V_H1-69 человека и 5' гомологичного плеча мыши (фиг.1, внизу слева).

Третья модификация (БГР 3) включала в себя другую спектиномициновую кассету, окруженную уникально сконструированными сайтами 5' PI-Seel и 3' AsiSI, нацеленными на геномный фрагмент человека, содержащий первые три функциональных генных сегментов V_H человека и все генные сегменты D_H и J_H человека (фиг. 1, посередине справа). Геномный фрагмент человека ранее нацеливали на неомициновую кассету, и он содержал гомологичные плечи 5' и 3', содержащие мышиную геномную последовательность 5' и 3' эндогенного локуса тяжелой цепи, включая в себя интронный энхансер 3' и ген IgM. Эта модификация удаляла геномную последовательность 5' мыши и генные сегменты V_H человека, оставляя приблизительно 3,3 т.п.о. межгенной области V_H-D_H выше по ходу транскрипции от генного сегмента D_H1-1 человека, все сегменты D_H и J_H человека и геномный фрагмент 3' мыши, содержащий интронный энхансер 3' и ген IgM (фиг. 1, внизу справа).

Четвертую модификацию получали с помощью использования уникальных сайтов PI-Seel и AsiSI (описанные выше) для лигирования двух модифицированных ВАС от BHR 2 и BHR 3 (фиг.1, внизу в центре), которые производили окончательную нацеливающую конструкцию. Окончательная нацеливающая конструкция для создания модифицированного локуса тяжелой цепи, содержащей единственный генный сегмент V_H человека и все генные сегменты D_H и J_H человека в ES клетках, содержала от 5' до 3', 5' гомологичное плечо, содержащее приблизительно 20 т.п.о. мышинной геномной последовательности выше по ходу транскрипции от эндогенного локуса тяжелой цепи, 5' сайт Frt, неомициновую кассету, 3' сайт Fit, приблизительно 8,2 т.п.о. промотера V_H1-69 человека, V_H1-69 человека с модифицированной 3' RSS, 27 генных сегментов D_H человека, шесть сегментов J_H человека, а также 3' гомологичное плечо, содержащее приблизительно 8 т.п.о. мышинной геномной последовательности ниже по ходу транскрипции от генного сегмента J_H мыши, включая 3'интронный энхансер и ген IgM (фиг. 1, внизу). Нацеливающий вектор V_H1-69 человека (SEQ ID NO:3) линейаризовали и электропорировали в гетерозиготные ES клетки мыши для удаления эндогенного локуса тяжелой цепи.

Конструкция ограниченного локуса тяжелой цепи V_H1-2 человека. С использованием

описанных выше стадий, другие полиморфные генные сегменты V_H , связанные с константными областями тяжелой цепи мыши, используют для конструкции серии мышей, содержащих ограниченное число сегментов V тяжелой цепи иммуноглобулина (например, 1, 2, 3, 4 или 5), причем сегменты V представляют собой полиморфные варианты представителя семейства генов V . Иллюстративные полиморфные генные сегменты V_H происходят от генных сегментов V_H человека включая в себя, например, V_{H1-2} , V_{H2-26} , V_{H2-70} и V_{H3-23} . Такие генные сегменты V_H человека получают, например, путем синтез *de novo* (например, технология Blue Heron, Bothell, WA) с использованием последовательности, доступные из опубликованных баз данных. Таким образом, фрагменты ДНК, кодирующие каждый ген V_H , согласно некоторым вариантам осуществления, получают независимо для включения в описанный в настоящем документе нацеливающий вектор. Таким образом, множественные модифицированные локусы тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащие ограниченное число генных сегментов V_H , конструируют связанными с константными областями тяжелой цепи мыши. Иллюстративная стратегия нацеливания для создания ограниченного гуманизированного локуса тяжелой цепи, содержащего генный сегмент V_{H1-2} человека, 27 генных сегментов D_H человека и шесть генных сегментов J_H человека, показана на фиг. 2.

Вкратце, модифицированный клон ВАС человека, содержащий три генных сегмента V_H человека (V_{H6-1} , V_{H1-2} , V_{H1-3}), 27 генных сегментов D_H человека и шесть генных сегментов J_H человека (смотрите USSN 13/404075; поданный 24 февраля 2012, который включен в настоящий документ посредством ссылки), используют для создания ограниченного гуманизированного локуса тяжелой цепи, содержащего генный сегмент V_{H1-2} человека. Этот модифицированный клон ВАС функционально связывает вышеупомянутые генные сегменты тяжелой цепи человека с интронным энхансером мыши и константной областью IgM. Ограниченный локус тяжелой цепи на основе V_{H1-2} человека получают с помощью двух гомологичных рекомбинаций с использованием описанного выше модифицированного клона ВАС человека.

При первой гомологичной рекомбинации, 205 п.о. генного сегмента V_{H6-1} человека (от приблизительно 10 п.о. выше по ходу транскрипции (5') от стартового кодона V_{H6-1} в экзоне 1 до приблизительно 63 п.о. ниже по ходу транскрипции (3') от начала экзона 2) в модифицированном клоне ВАС человека удаляют с помощью бактериальной гомологичной рекомбинации с использованием спектиномициновой (*aadA*) кассеты, окруженной уникальными сайтами рестрикции PI-SceI (фиг. 2, BHR 1). Это позволяет впоследствии удалять кассету *aadA*, не нарушая другие генные сегменты человека в ограниченном локусе тяжелой цепи.

Для второй гомологичной рекомбинации, 5' конец модифицированного клона ВАС человека, включая в себя весь генный сегмент V_{H1-3} человека и около 60 п.о. ниже по ходу транскрипции (3') от генного сегмента, удаляют с помощью гомологичной рекомбинации с использованием гигромициновой кассеты, содержащей окруженные 5' AsiSI и 3' AscI сайты рестрикции (фиг. 2, BHR 2). Как описано выше, спектиномициновую кассету необязательно удаляют после подтверждения финального нацеливающего вектора, включая удаление двух генных сегментов V_H человека, окружающих генный сегмент V_{H1-2} человека (фиг. 2, внизу). Иллюстративный

нацеливающий вектор V_H1-2 человека представлен в SEQ ID NO:70.

Использование полиморфных генных сегментов V_H в ограниченном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина представляет собой новый подход к получению антител, популяции антител и популяции В-клеток, которые экспрессируют антитела, содержащие тяжелые цепи с различными CDR, полученными из единственного генного сегмента V_H человека. Использование комплекса соматической гипермутации животного-хозяина вместе с комбинаторной ассоциацией с реаранжированными переменными доменами легкой цепи иммуноглобулина человека приводит к конструированию уникальных тяжелых цепей и уникальных пар V_H/V_L , которые расширяют иммунный репертуар генетически модифицированных животных и повышают их применимость в качестве платформы для создания нейтрализующих антител, специфичных к человеческим патогенам.

Таким образом, использование описанной выше стратегии для включения дополнительных и/или других полиморфных генных сегментов V_H в локус тяжелой цепи иммуноглобулина мыши позволяет продуцировать новые репертуары антител для использования в нейтрализации человеческих патогенов, которые могли бы эффективно ускользать от иммунной системы хозяина.

Описанные выше нацеленные ES клетки использовали в качестве доноров ES клеток и вводили в 8-клеточный эмбрион мыши с помощью способа VELOCIMOUSE® (смотрите выше). Мышей, несущих гуманизированный локус тяжелой цепи, содержащий единственный генный сегмент V_H человека, все генных сегментов D_H и J_H человеческий, функционально связанные с генами константной области иммуноглобулина мыши, определяли путем генотипирования с использованием модификации анализа аллелей (Valenzuela et al, смотрите выше), который обнаружил присутствие неомициновой кассеты, генного сегмента V_H человека и области в генных сегментах D_H и J_H человека, а также эндогенные последовательности тяжелой цепи. В таблице 4 представлены праймеры и зонды, используемые в этом анализе для подтверждения мышей, несущих ограниченный локус тяжелой цепи, содержащий единственный генный сегмент V_H1-69 человека, 27 генных сегментов D_H человека и шесть генных сегментов J_H человека.

Мыши, несущие сконструированный локус тяжелой цепи, который содержит единственный генный сегмент V_H человека, могут быть отнесены к линии FLPe делеторных мышей (смотрите, например, Rodriguez, C.I. et al. (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-ZoxP. Nature Genetics 25: 139-140) для того, чтобы удалить любую неомициновую кассету Frt'ed, введенную нацеливающим вектором, который не удаляют, например, на стадии ES клеток или в зародыше. Необязательно, неомициновая кассета остается в мышах.

Потомство является генотипированным, и выбирают детеныша, гетерозиготного по гуманизированному локусу тяжелой цепи, содержащей единственный генный сегмент V_H человека, все сегменты D_H и J_H человека, функционально связанные с эндогенными константными генами иммуноглобулина мыши, для характеристики репертуара тяжелой цепи иммуноглобулина.

Таблица 4

	Название (область обнаружения)	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
5	hug (гигромициновая кассета)	Прямая: TCGGCGCGAT CTTAGCC Обратная: TTGACCGATT CCTTGCGG Зонд: ACGAGCGGGT TCGGCCCCATT C	4 5 6
10	neo (неомициновая кассета)	Прямая: GGTGGAGAGG CTATTCGGC Обратная: GAACACGGCG GCATCAG Зонд: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	7 8 9
	hIgH9T (геномная последовательность D _H – J _H человека)	Прямая: TCCTCCAACG ACAGGTCCC Обратная: GATGAACTGA CGGGCACAGG Зонд: TCCCTGGAAC TCTGCCCCGA CACA	10 11 12
15	77h3 (генный сегмент V _H 1-69 человека)	Прямая: CTCTGTGGAA AATGGTATGG AGATT Обратная: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT Зонд: АТАГААСТГТ САТТТГГТСС AGCAATCCCA	13 14 15
20	mIgHA7 (геномная последовательность D _H – J _H мыши)	Прямая: TGGTCACCTC CAGGAGCCTC Обратная: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C Зонд: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	16 17 18
	88710T (геномная последовательность V _H 3' мыши)	Прямая: GATGGGAAGA GACTGGTAAC АТТТГТАС Обратная: TTCCTCTATT TCACTCTTTG AGGCTC Зонд: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	19 20 21
25	mIgHd10 (геномная последовательность V _H 5' мыши)	Прямая: GGTGTGCGAT GTACCCTCTG AAC Обратная: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC Зонд: СТААААТГС ТАСАСТГГГ GCAAAACACC TG	22 23 24
30	mIgHp2 (геномная последовательность J _H мыши)	Прямая: GCCATGCAAG GCCAAGC Обратная: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG Зонд: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	25 26 27

Пример 2 Характеристика мышей, экспрессирующих тяжелые цепи, полученные из единственного генного сегмента V_H человека

35 Описанных в примере 1 мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи оценивали на экспрессию и развитие В-клеток с помощью проточной цитометрии.

Вкратце, селезенки и костный мозг собирали у мышей дикого типа (n=3 в группе; шесть недель, самки или самцы) и у мышей, гомозиготных по единственному генному 40 сегменту V_H человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанным с константными областями тяжелой цепи мыши. Эритроциты из селезенки лизировали с помощью лизирующего буфера ACK (Lonza Walkersville) с последующим отмыванием полной средой RPMI.

45 Проточная цитометрия. Клетки (1×10⁶) инкубировали с мышинными антителами CD16/CD32 (2,4G2, BD PHARMINGEN™) на льду в течение 10 минут, после чего метили следующими панелями антител в течение 30 минут на льду. Панель костного мозга: мышинные антитела FITC-CD43 (1 B11, BioLegend), PE-ckit (2 B8, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEND®), APC-eFluor 780-

B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-CD19 (MB19-1, EBIOSCIENCE®). Панель костного мозга и селезенки: мышинные антитела FITC-Igк (187.1, BD Biosciences), PE-Igλ, (RML-42, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (11/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26с.2а, BIOLEGEND®), Pacific Blue-CD3 (17A2, BIOLEGEND®), APC-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-H7-CD19 (ID3, BD Biosciences). Костный мозг: незрелые В-клетки (B220^{int}IgM⁺), зрелые В-клетки (B220^{hi}IgM⁺), про-В-клетки (CD19⁺ckit⁺CD43⁺), пре-В-клетки (CD19⁺ckit⁻CD43⁻), незрелые Igк⁺ В-клетки (B220^{int}IgM⁺Igк⁺Igλ⁺), незрелые Igλ⁺ В-клетки (B220^{int}IgM⁺Igк⁻Igλ⁺), зрелые Igк⁺ В-клетки (B220^{hi}IgM⁺Igк⁺Igλ⁻), зрелые Igλ⁺ В-клетки (B220^{hi}IgM⁺Igк⁻Igλ⁺). Селезенка: В-клетки (CD19⁺), зрелые В-клетки (CD19⁺IgD^{hi}IgM^{int}), переходные/незрелые В-клетки (CD19⁺IgD^{int}IgM^{hi}). Костный мозг и селезенка: Igк⁺ В-клетки (CD19⁺Igк⁺Igλ⁻), Igλ⁺ В-клетки (CD19⁺Igк⁻Igλ⁺).

После окрашивания клетки отмывали и фиксировали в 2% формальдегиде. Сбор данных проводили на проточном цитометре LSRII и анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJO™ (Tree Star, Inc.). Результаты для компартмента селезенки показаны на фиг. 3, 4А и 5-7. Результаты для компартмента костного мозга показаны на фиг. 4В и 8-11В.

Экспрессия V_H человека. Экспрессию генного сегмента V_H1-69 человека определяли у мышей, гетерозиготных и гомозиготных по генному сегменту V_H1-69 человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанными с константными областями тяжелой цепи мыши, с помощью анализа количественной ПЦР с использованием зондов TAQMAN®.

Вкратце, CD19⁺-клетки очищали из селезенки групп мышей (n=3 в группе), используя мышинные микрогранулы CD 19 (Miltenyi Biotec) в соответствии с требованиями завода-изготовителя. Общую РНК очищали с использованием мининабора RNEASY™ (Qiagen) и геномную РНК удаляли с использованием обработки, не содержащей РНазу ДНКазой на колонке (Qiagen). Приблизительно 200 нг мРНК обратно транскрибировали в кДНК с использованием набора First Stand cDNA Synthesis (Invitrogen) и затем амплифицировали с использованием универсального мастер-микса для ПЦР TAQMAN™ (Applied Biosystems) с использованием системы обнаружения последовательности ABI 7900 (Applied Biosystems). Использовали уникальные комбинации праймер/зонд для специального определения экспрессии производных V_H1-69 тяжелых цепей человека (табл. 5). Относительную экспрессию нормализовали к константной области к мыши (тСк). Результаты показаны на фиг. 12.

Таблица 5

Название	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
hIgHV1-69	Смысловая: AACTACGCAC AGAAGTTCCA GG	28
	Антисмысловая: GCTCGTGGAT TTGTCCGC	29
	Зонд: CAGAGTCACG ATTACC	30
mСк	Смысловая: TGAGCAGCAC CCTCACGTT	31
	Антисмысловая: GTGGCCTCAC AGGTATAGCT GTT	32
	Зонд: ACCAAGGACG AGTATGAA	33

Пример 3 Гуморальный иммунный ответ у мышей, экспрессирующих тяжелые цепи,

полученные из единственного генного сегмента V_H человека

Гуморальный иммунный ответ определяли у мышей, гомозиготных по локусам варибельного гена тяжелой и легкой к цепи человека (Hк), и у мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанным с константными областями тяжелой цепи мыши (1 г V_H НО), с помощью сравнительной иммунизации с использованием человеческого рецептора клеточной поверхности (Антигена А).

Иммунизация. Сыворотку собирали у группы мышей до иммунизации описанным выше антигеном. Антиген (2,35 мкг каждого) вводили в начале первичной иммунизации, смешанного с 10 мкг олигонуклеотида CpG (Invivogen) и 25 мкг Adju-phos (Brenntag) в качестве адъювантов. Иммуноген вводили через подушечку лапы (п.л.) в объеме 25 мкл на мышь. Впоследствии мышей повторно иммунизировали через п.л. в количестве 2,3 мкг антигена вместе с 10 мкг CpG и 25 мкг Adju-phos в качестве адъювантов на 3, 6, 11, 13, 17 и 20 день для достижения в общей сложности шести повторных иммунизации. У мышей брали кровь на 15 и 22 дни после четвертой и шестой повторной иммунизации, соответственно, и антисыворотку оценивали на титры антител с антигеном А.

Титры антител определяли в сыворотке иммунизированных мышей с использованием анализа ELISA. Девяносто шести луночные планшеты для микротитрования (Thermo Scientific) покрывали антигеном А (1 мкг/мл) в фосфатном буфере (PBS, Irvine Scientific) в течение ночи при 4°C. На следующий день планшеты отмывали фосфатным буфером, содержащим 0,05% Tween 20 (PBS-T, Sigma-Aldrich) четыре раза, используя машину для мойки планшетов (Molecular Devices). Затем планшеты блокировали с помощью 250 мкл 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA, Sigma-Aldrich) в PBS и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем планшеты отмывали четыре раза в PBS-T. Сыворотки от иммунизированных мышей и предварительно иммунные сыворотки серийно разводили в десять раз в 0,1% BSA PBS-Т, начиная с 1:100, и добавляли к блокированным планшетам в двух экземплярах, и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Последние две лунки оставляли пустыми для использования в качестве вторичного антитела контроля. Планшеты снова отмывали четыре раза PBS-T в машине для мойки планшетов. Разведение 1:5000 козьего антитела к мышинному конъюгированному вторичному антителу IgG-Fc-пероксидаза хрена (HRP, Jackson ImmunoResearch) добавляли в планшеты и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Планшеты снова отмывали восемь раз PBS-T и развивали с использованием в качестве субстрата ТМБ/Н2О2. Субстрат инкубировали в течение двадцати минут, и реакцию останавливали с помощью 1 н H₂SO₄ (VWR). Планшеты считывали на спектрофотометре (Victor, Perkin Elmer) при 450 нм. Титры антител рассчитывали с использованием GRAPHPAD PRISM™ (GraphPad Software, Inc)..

Титр сыворотки рассчитывали как разведение сыворотки в экспериментальном диапазоне титрования при сигнале связывания с антигеном, эквивалентном двухкратному превышению фона. Титр антител для гуморального иммунного ответа против рецептора клеточной поверхности человека (антиген А) приведены на фиг. 19.

В аналогичном эксперименте гуморальный иммунный ответ определяли у мышей, гомозиготных по локусам варибельного гена тяжелой и легкой к цепи человека (Hк), и у мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанным с константными областями тяжелой цепи мыши (1 г V_H НО)) по сравнительной иммунизации с использованием вакцин против вируса гриппа FLUVIRIN® (Novartis Vaccines) и FLUMIST® (MedImmune

LLC).

Вкратце, сыворотку собирали у группы мышей до иммунизации описанным выше антигеном (как описано выше). Мыши ($n=5$), гомозиготные по единственному генному сегменту V_H (V_H1-69) человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанным с константными областями тяжелой цепи мыши (1 г V_H HO) иммунизировали интраназально (и.н.) FLUMIST® (живой ослабленной вакциной против гриппа) в 1/3 обычной дозы на мыш. Одна нормальная доза FLUMIST® содержит $10^{6,5-7,5}$ ОЕФ (относительная единица флуоресценции) живой ослабленной вакцины против гриппа. Таким образом, каждую мыш примировали с помощью 70 мкл FLUMIST® в день 1, после чего повторно иммунизировали на 3, 6, 11, 13, 17, 20 день для достижения в общей сложности шести повторных иммунизации. В этой иммунизации вспомогательные вещества не использовали. У мышей брали кровь на 15 и 22 день после 4 и 6 повторной иммунизации, соответственно, и антисыворотки оценивали на титры антител к FLUMIST® (как описано выше).

Подобным образом, в иммунизациях с FLUVIRIN®, предварительно иммунизированную сыворотку собирали у мышей до начала иммунизации. Мыши ($n=5$), гомозиготные по единственному генному сегменту V_H (V_H1-69) человека, всем генным сегментам D_H и J_H человека, функционально связанным с константными областями тяжелой цепи мыши (1 г V_H HO) иммунизировали FLUVIRIN® (трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа) через подушечку лапы (п.л.) в объеме 75 мкг каждого из гемагглютинаина/мыш/повторной вакцинации. Мышей примировали на 1 день с последующей повторной вакцинацией через ф.р. на 3, 6, 11, 13, 17, 20 день для достижения в общей сложности шести повторных иммунизации. В этой иммунизации вспомогательные вещества не использовали. У мышей брали кровь на 15 и 22 день после 4 и 6 повторной иммунизации, соответственно, и антисыворотки оценивали на титры антител к FLUVIRIN® (как описано выше).

Титр сыворотки рассчитывали как разведение сыворотки в экспериментальном диапазоне титрования при сигнале связывания антигена, эквивалентном двухкратному превышению фона. Титр антител для гуморального иммунного ответа против FLUMIST® и FLUVIRIN® приведены на фиг. 20.

Как показано в этом примере, титры антител, полученные у мышей 1 г V_H HO, были сопоставимы с полученными у мышей, имеющих множество генных сегментов V_H человека (H_k), как для рецептора клеточной поверхности человека, так и вирусного антигена (например, гриппа). Таким образом, мыши, содержащие локусы тяжелой цепи иммуноглобулина, ограниченные до одного генного сегмента V_H , способны развивать устойчивый иммунный ответ на антиген способом, сравнимым с мышами, имеющими локусы тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащие множество генных сегментов V_H человека (например, 80 V_H).

Пример 4. Анализ частоты использования генов антител и длины CDR3 у мышей с ограниченным локусом тяжелой цепи иммуноглобулина

Спленциты собирают из мышей, гомозиготных по единственному генному сегменту V_H человека в эндогенном локусе тяжелой цепи и гомозиготных по замещению эндогенных вариабельных локусов легкой цепи к вариабельными локусами легкой цепи к человека, иммунизированными рецептором клеточной поверхности человека (антигена А) анализировали на частоту использования генного сегмента тяжелой и легкой цепей

с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) на мРНК из В-клеток селезенки.

Вкратце, селезенки собирают и гомогенизируют в 1×PBS (Gibco) с использованием предметных стекол. Клетки осаждали в центрифуге (с ускорением 500g в течение 5 минут), а эритроциты лизировали в лизирующем буфере АСК (Gibco) в течение 3 минут. Клетки отмывали с помощью 1×PBS и фильтровали с использованием фильтра с ячейкой 0,7 мкм. В-клетки выделяли из клеток селезенки с использованием магнитного позитивной селекции MACS для CD 19 (Miltenyi Biotec). Общую РНК выделяли из осажденных В-клеток с помощью набора RNeasy Plus (Qiagen). ПолиА⁺ мРНК выделяли из общей РНК с использованием мини-набора прямой мРНК Oligotex® (Qiagen).

Двухпочечную кДНК получали из мРНК В-клеток селезенки с помощью 5'-RACE с использованием набора синтеза кДНК SmarTer™ Pico (Clontech) с заменой подаваемой обратной транскриптазы и dNTP с Superscript® II и dNTPs (Invitrogen). Репертуары антител V_H и V_K амплифицировали из кДНК с использованием праймеров, специфичных для константных областей IgM, IgG или IgK и 5' RACE праймеров SmarTer™ (табл. 6). Продукты ПЦР очищали с использованием набора для очистки ПЦР QIAquick® (Qiagen). Второй раунд ПЦР выполняли с использованием того же праймера 5' RACE и двухраундового праймера 3', специфичного для константных областей IgM, IgG или IgK (табл. 7). Продукты второго раунда ПЦР очищали с использованием системы SizeSelect™ E-Gel® (Invitrogen). Третью ПЦР проводили с праймерами, которые добавляли 454 адаптеров и штрих-кодов. Продукты третьего раунда ПЦР очищали с использованием гранул XP Agencourt® AMPure® (Beckman Coulter). Очищенные продукты ПЦР количественно определяли с помощью кПЦР SYBR® с помощью набора количественной библиотеки KAPA (KAPA Biosystems). Суммарные библиотеки подвергали ПЦР в эмульсии (emPCR) с использованием набора 454 GS Junior Titanium Series Lib-A emPCR (Roche Diagnostics) и двунаправленному секвенированию с использованием инструмента Roche 454 GS Junior в соответствии с требованиями завода-изготовителя.

Биоинформационный анализ. 454 последовательности сортировали на основе идеального совпадения со штрих-кодом образца и обрезали для соответствия определенному качеству. Последовательности аннотировали на основе выравнивания реаранжированных последовательностей иммуноглобулина в базу данных сегментов V(D)J зародышевой линии человека с использованием локальную установку Igbblast (NCBI, v2.2.25+). Последовательность помечали как неоднозначную и удаляли из анализа, если были обнаружены множественные лучшие попадания с идентичными сцепленными генами. Набор скриптов Perl разработали для анализа результатов и сохранения данных в базе данных mysql. Область CDR3 определяли между консервативным кодоном C и мотивом FGXG для легких цепей и мотивом WGXXG для тяжелых цепей. Длину CDR3 определяли с использованием только продуктивных антител. Из последовательностей нуклеиновых кислот и предсказанной аминокислотной последовательности антител, частоту использования гена идентифицировали для последовательностей примированных IgM (15650), примированных IgG (18967) и примированных Ig (26804). Результаты показаны в таблице 8, в таблице 9, на фиг.21 и фиг.22.

В таблице 8 представлен процент наблюдаемых генных сегментов D_H и J_H человека, используемых в последовательностях переменных областей производных V_H1-69 тяжелой цепи, примированных IgM (15650 последовательностей) и примированных IgG

(18967 последовательностей). Генные сегменты D_H4-4/D_H4-11 и D_H5-5/D_H5-18 человека представлены в таблице 8 вместе из-за одинаковой идентичности последовательностей между соответствующими парами генных сегментов D_H. В таблице 9 представлен процент генных сегментов V_κ и J_κ человека, наблюдаемых среди легких цепей (26804 последовательности), родственных вариабельных областей производных V_H1-69 тяжелой цепи. Процентные показатели в таблицах 8 и 9 представляют округленные значения и в некоторых случаях могут не составлять 100%, когда суммируются.

Длина аминокислотной области CDR3 примированных IgM производными V_H1-69 тяжелых цепей показана на фиг.21. Длина аминокислотной области CDR3 примированных IgG производных V_H1-69 тяжелых цепей показано на фиг. 22.

Как показано в таблицах 8 и 9, мыши, согласно настоящему изобретению продуцируют антигенспецифические антитела, содержащие производные V_H1-69 тяжелых цепей, которые демонстрируют различные реаранжировки генного сегмента V_H1-69 человека с различными сегментами D_H человека и сегментами J_H человека.

Дополнительно, антигенспецифические антитела содержат родственные легкие цепи человека, содержащие домены V_κ человека, получаемые в результате различных реаранжировок генных сегментов V_κ и J_κ человека.

Таблица 6

Праймер	Последовательность (5'-3')
Наружный 3' Cg1	GGAAGGTGTG CACACCGCTG GAC (SEQ ID NO: 71)
Наружный 3' Cg2ac	GGAAGGTGTG CACACCACTG GAC (SEQ ID NO: 72)
Наружный 3' Cg2b	GGAAGGTGTG CACACTGCTG GAC (SEQ ID NO: 73)
Наружный 3' Cg3	AGACTGTGCG CACACCGCTG GAC (SEQ ID NO: 74)
Наружный 3' mIgM CH1	TCTTATCAGA CAGGGGGCTC TC (SEQ ID NO: 75)
Наружный 3' mIgκC	AAGAAGCACA CGACTGAGGC AC (SEQ ID NO: 76)

Таблица 7

Праймер	Последовательность (5'-3')
Внутренний 3' mIgG1/2b CH1	AGTGGATAGA CWGATGGGGG TG (SEQ ID NO: 77)
Внутренний 3' mIgG2a/2c CH1	AGTGGATAGA CCGATGGGGC TG (SEQ ID NO: 78)
Внутренний 3' mIgG3 CH1	AAGGGATAGA CAGATGGGGC TG (SEQ ID NO: 79)
Внутренний 3' mIgM CH1	GGAAGACATT TGGGAAGGAC TG (SEQ ID NO: 80)
Внутренний 3' mIgκC-2	GGAAGATGGA TACAGTTGGT GC (SEQ ID NO: 81)

Таблица 8

	Д _Н человека	IgM	IgG	Ј _Н человека	IgM	IgG
5	1-1	1,2	6,0	1	7,5	1,5
	1-7	39,9	9,0	2	3,3	4,2
	1-14	0,5	2,3	3	22,2	12,8
	1-20	2,3	1,4	4	51,5	36,4
	1-26	3,5	5,7	5	10,5	9,5
	2-2	1,1	3,2	6	4,9	29,4
10	2-8	0,7	0,6			
	2-15	0,3	1,2			
	2-21	0,7	0,3			
	3-3	6,3	5,2			
	3-9	0,6	0,6			
	3-10	0,9	10,3			
15	3-16	0,9	2,0			
	3-22	5,1	2,7			
	4-4/4-11	1,5	4,0			
	4-17	1,5	4,7			
	4-23	11,5	2,4			
	5-12	1,1	1,8			
20	5-5/5-18	1,3	3,2			
	5-24	0,3	3,3			
	6-6	1,8	4,5			
	6-13	6,1	7,4			
	6-19	3,0	5,1			
	6-25	0,1	0,6			
25	7-27	3,3	7,3			
30						
35						
40						
45						

Таблица 9

	V _к человека	Наблюдаемый %	J _к человека	Наблюдаемый %
5	1-5	3,4	1	28,1
	1-6	1,3	2	25,3
	1-8	0	3	12,1
	1-9	1,3	4	22,5
	1-12	1,0	5	11,1
10	1-13	0		
	1-16	2,5		
	1-17	3,6		
	1-22	0		
	1-27	0,5		
15	1-32	0		
	1-33	14,3		
	1-35	0		
	1-37	0		
	1-39	1,6		
20	2-4	0		
	2-10	0		
	2-14	0		
	2-18	0		
	2-19	0		
25	2-23	0		
	2-24	0,7		
	2-26	0		
	2-28	0		
	2-29	0		
30	2-30	1,9		
	2-36	0		
	2-38	0		
	2-40	1,5		
	3-7	0		
35	3-11	2,7		
	3-15	3,9		
	3-20	41,2		
	3-25	0		
	3-31	0		
40	3-34	0		
	4-1	13,2		
	5-2	0,1		
	6-21	0		
	7-3	0		

Настоящее изобретение может относиться, в частности, к следующим перечисленным ниже вариантам осуществления изобретения:

1. Мышь, содержащая ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся наличием единственного генного сегмента V_H человека, одного или нескольких генных сегментов D_H человека и одного или нескольких генных сегментов J_H человека, причем единственный генный сегмент V_H человека представляет

собой полиморфный генный сегмент J_H.

2. Мышь по варианту 1, содержащая делецию всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_H, D_H и J_H.

3. Мышь по варианту 1, у которой единственный генный сегмент V_H человека выбирают из V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 и V_H3-23.

4. Мышь по варианту 3, у которой единственный генный сегмент V_H человека представляет собой V_H 1-69.

5. Мышь по варианту 3, у которой единственный генный сегмент V_H человека представляет собой V_H 1-2.

6. Мышь по варианту 1, у которой единственный генный сегмент V_H человека функционально связан с человеческим или не относящимся к человеку геном константной области иммуноглобулина.

7. Мышь по варианту 6, у которой ген константной области иммуноглобулина представляет собой ген константной области мыши, крысы или человека.

8. Мышь по варианту 1, дополнительно содержащая один или несколько генных сегментов V_L иммуноглобулина человека, функционально связанных с одним или несколькими генными сегментами J_L человека.

9. Мышь по варианту 8, у которой один или несколько генных сегментов V_L человека и/или один или несколько генных сегментов J_L человека выбирают из генных сегментов κ и λ человека.

10. Мышь по варианту 8, у которой один или несколько генных сегментов V_L иммуноглобулина человека и один или несколько генных сегментов J_L человека функционально связаны с не относящимся к человеку геном константной области легкой цепи.

11. Мышь по варианту 10, у которой не относящийся к человеку ген константной области легкой цепи выбирают из гена константной области κ или λ мыши или крысы.

12. Мышь, содержащая в своей зародышевой линии замену в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_H, D_H и J_H единственным генным сегментом V_H человека и/или его полиморфными вариантами, одним или несколькими генными сегментами человека и одним или несколькими генными сегментами J_H человека.

13. Мышь по варианту 12, дополнительно содержащая замену в эндогенном локусе легкой цепи иммуноглобулина всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_L и J_L одним или несколькими генными сегментами V_L и одним или несколькими генными сегментами J_L человека.

14. Мышь по варианту 12, у которой единственный генный сегмент V_H человека выбран из генного сегмента V_H 1-69 и V_H 1-2 человека.

15. Клетка или ткань, происходящая из мыши по варианту 1 или 12.

16. Способ получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей домен V_H человека, предусматривающий:

(а) иммунизацию мыши по варианту 1 или 12 представляющим интерес антигеном;

(б) предоставление указанной мыши возможности развивать иммунный ответ на представляющий интерес антиген; и,

(в) получение последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей домен V_H человека из указанной мышцы.

17. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина по меньшей мере на 75% идентична SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 58.

18. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина содержит SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58 или их полиморфные варианты.

19. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина кодирует белок, который по меньшей мере на 75% идентичен SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 59.

20. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 68.

21. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина содержит SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68 или их полиморфный вариант.

22. Способ по варианту 16, в котором последовательность области V_H иммуноглобулина кодирует белок, который по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67 или SEQ ID NO: 69.

23. Применение мышцы по варианту 1 или 12 для получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен тяжелой цепи человека.

24. Применение по варианту 23, при котором переменный домен тяжелой цепи человека характеризуется наличием последовательностей FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 человека, происходящих из полиморфного генного сегмента V_H человека.

25. Применение по варианту 24, при котором генный сегмент V_H человека выбирают из генного сегмента V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} или V_{H3-23} человека.

26. Применение по варианту 25, при котором генный сегмент V_H человека представляет собой V_{H1-2} .

27. Применение по варианту 25, при котором генный сегмент V_H человека представляет собой V_{H1-69} .

28. Применение мышцы по варианту 1 или 12 для получения антитела человека, при котором антитело человека содержит переменный домен тяжелой цепи, происходящий из реаранжированного генного сегмента V_{H1-2} человека, генного сегмента V_{H1-69} человека или их полиморфного варианта.

29. Применение по варианту 28, при котором реаранжированный генный сегмент V_{H1-69} человека по меньшей мере 75% идентичен SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 58.

30. Применение по варианту 28, при котором реаранжированный генный сегмент V_H1-2 человека по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 68.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

5 <110> Macdonald, Lynn
McWhhirter, John
Gurer, Cagan
Hosiawa, Karolina A.
Murphy, Andrew J.

10 <120> Restricted Immunoglobulin Heavy Chain
Mice

<130> 1370A-WO

<150> 61/658,459

<151> 2012-06-12

15 <150> 61/597,969

<151> 2012-02-13

<150> 61/547,974

<151> 2011-10-17

<160> 81

20 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 872

<212> DNA

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> synthetic

<400> 1

gcaggattta gggcttggtc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60

gttttctttc tcatcgtaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcatatg 120

30 caaataacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180

taacaaccac attcctcctc taaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240

gacctggagg ttcctctttg tgggtggcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtcctaa 300

ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcacccctg tgtcctctcc 360

acagggtgtcc agtcccaggt gcagctgggtg cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420

35 tctctcgtga aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480

tgggtgcgac agggcccctg acaagggctt gagtggatgg gagggatcat ccctatcttt 540

ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacgaatcc 600

acgagcacag cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660

tgtgcgagag acacagtgtg aaaaccacaca tcctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720

40 aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca gggtttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780

atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840

aagataatta ttccattcaa gagtcgtaat at 872

<210> 2

<211> 118

45 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 2

Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 5 20 25 30
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 35 40 45
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 50 55 60
 10 Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
 65 70 75 80
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 85 90 95
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 15 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 115

<210> 3

<211> 99294

20 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 3

25 aagcttatct ctctgttgct cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
 ctcttccagc ttttgtctcc aaccctcatt ctcttctttc tttttttttt taaattatat 120
 gttctctgtc tttttaaaaa actttttaaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
 tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caaccacta tcccaccac cactccac 240
 ttcttgggcc tggcattcac agtgactga gacatataaa gtttgcacaa ccaatgggcc 300
 30 tctctttcca ctgatggccg actaggccat cttctgatac atatgcagct agagacacga 360
 gattctgggg gtactgggta gttcatattg ttgttccacc tatagggttg cagatccttt 420
 tagctccttg ggtactttct ctagctcctc cattgggggc cctgtgatcc atccaatagc 480
 tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct aggcccccaga tagtctcaca agagacagct 540
 atatctgggt cctttcagca aaatcttgct agtgtatgca acgggtgtcag agtttgaag 600
 35 ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctagt tggttcatcc ttttgtctca 660
 gtcctaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgttt tgttcccagt tctaaggagg 720
 ggcaaagtat ccacactttg gtcttcattc ttcttgagtt tcatgtgttt tgcaaattgt 780
 atcttatatc ttgggtattc taagtttctg ggctaatac cacttatcag tgagtacaca 840
 ttgtgtgagt tcttttgtga ttgggttacc tcaactcagta tgatgccctc caggtccatc 900
 40 catttgccta ggaatttcat aaattcattc tttttaatag ctcaagtagta ctccattgtg 960
 tagatgtacc acattttctg tattcattcc tctgttgagg ggcactctggg ttctttccag 1020
 cttctggcta ttataaataa ggctgctatg aacatagtgg agcatgtgac cttcttaccg 1080
 gttgggacat cttctggata tatgccagg agaggtattg ctggatcttc cggtagtact 1140
 atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaact gatttccaga gtggtagta ccagcttgca 1200
 45 atcccaccaa caatgagagg agtggttcgtc tttctccaca tcctcaccag catgctgctg 1260
 tcacctgaat ttttgatgct tagccattct gactgggtgtg aggtggaatc tcagggttgt 1320
 tttgatttgt atttccctga tgattaagga tgctgaacat tttctcaggt gcttctcagc 1380
 cattcagtat tcttttaggtg agaattcttt gtttagctct aagccccatt tttttaatgg 1440

gggtatttga ttttctggag tccaccttct tgagtttttt tttccatttt ttattacata 1500
 atttcctcaa ttacatttcc aatgctatcc caaaagtcct ccataccctc cccccccaa 1560
 ttccctaccc accccttccc attttttttg ccctggcggt cccctgtact ggggcatata 1620
 aagtttgtgt gtccaatggg cttctctttc cagtgatggc tgactaggcc atcttttgat 1680
 5 acatatgcag ctagagtcaa gagctcccgg gtactgggta gttcataatg ttgttccacc 1740
 tatagggttg cagatccctt tagcttcttg ggtactttct ctagctcctc cattggggagc 1800
 cctgtgatcc atccaatagc tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct agggcccggc 1860
 atagtctcac aagagacagc tacatctggg tccttttgat aaaatcttgc tagtgtatgc 1920
 aaggggtgtca gcatttgga gctgattatg ggggtggatcc ctggatatgg cagtctctac 1980
 10 atgggtccatc cttttgtctc agctccaaac tttgtctctg taacttcttc catgagtgtt 2040
 ttgttcccaa ttctaaggag gggcatagtg tccacacttc attcttcatt cttcttgagt 2100
 ttcatgtgtt tagcaaattg tatcttatat cttgggtatc ctaggttttg ggctaataatc 2160
 cacttatcag tgagtacata ttgtgtgagt tcctttgtaa atgtgttacc tcaactcagga 2220
 tgacgccctc caggtccatc catttggtga ggaatttcat aaattcattc tttttaatag 2280
 15 ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340
 ggcactctggg ttcttttatag gttctggcta ttataaataa ggttgctatg aacatagtgg 2400
 agcatgtgtc cttcttaccg gttgagacat cttctggata tatgccagg cgaggtattg 2460
 ctggatcctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgccagact gatttccaga 2520
 gtggttgtag aagcctgcac tctcaccaac aatggaggag tgttctctt tctccacatc 2580
 20 cagccagca tctgctgtca cctgaatttt tgatcttagc cattctgact ggtgtgagg 2640
 ggaatctcag ggttggtttg atttgcattt ccctgatgat taaggatgtt gaacattttt 2700
 ttcaggtgct tctctgccat tcggtattcc tcaggtgaga attctttgtt cagtctctgag 2760
 cccattttt taatgggggt atttgatttt ctgaagtcca cttcttgag ttctttatat 2820
 atgttgagata ttagtcccct atctgattta cgataggtaa agatcctttc ccaatctgtt 2880
 25 ggtggtcttt ttctcttatt gacggtgtct tttgccttgc agaaactttg gagtgagttc 2940
 tttatatata ttggatatta gtcccctatc tgatttagga taggtaaaga tcctttccca 3000
 atctgttggt gacctttttg tcttattgac ggtgtctttt gccttgaga atctttgcaa 3060
 ttttatgagg tcgcatttgt caattctcga tcttacagca caagtcatg ctgttctgtt 3120
 caggaatttt tcctctgtgc ccatacttc gaggttttta cctgctttct cctctatatg 3180
 30 tttgagtgtc tctggtttta tgtggagttc cttaatccac ttagatttga ccttagtaca 3240
 aggagatagg aatggatcaa ttgcgattct tctacatgat aaccgctagt tgtgccagca 3300
 ccatttggtg ataagtctgt cttttttcca ctggatggtt tttgtccct tgtctaagat 3360
 caagtgacca taggtgtgtg ggttcatttc tgggtcttca attctatttc attgggtctac 3420
 ttgtctgttg ttataaccag accatgcaga ttttatcaca attgctctgt agtagagttt 3480
 35 taggtcaggc atggtgatta caccagaggt tttttttatc cttgagcaga gtttttgcta 3540
 tcctagggtt tgtgttattt cagatgaatt tgcagattgc ctttccagt tcgttgaaga 3600
 attgagttgg aattttgatg gggattgcat tgaatctgta gattgctttg gcaatatagc 3660
 ctttttact atattgatcc tgccaatcca tgagcatggg agatctttcc atcttctcaa 3720
 atcttcttta atttctttct tcagagactt gaagttcttg tcatacagat ctttacttc 3780
 40 cttagttaga gtcacgctaa ggtattttat attatttggt actattgaga aggggtgtgt 3840
 ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgtg 3900
 ttagttaatc tcatatccag ctacttcact gaagcggttt atcaggttta ggagttctct 3960
 ggtgtaattt ttaggtcac tcatatatac tatcatatca tctgcaaaaa gtgacatttt 4020
 gacttcttcc tttccaattt gtatcccctt gatctccttt tgtgtcgaa ttgctctggc 4080
 45 aaggacatca agtactatat tgaataggta gggagaaaat cggcaccctt gtctagtcct 4140
 tgatttttagt aggattgctt caagtttctc accatttact ttgatgttgg ctactgggtt 4200
 gctgttgaat gctttttatc atgttttaggt atgggccttg aattcctgat ctttccaaga 4260
 cttttatcat gaaagggtgt tggattttgt caaatgcttt ctccagcctt tcattctgag 4320

gttgtgtctg tctttttccc tgagatgggt ttcctgtaag cagcaaaatg ttgggtcctg 4380
 tttgtgtagc ccgctctgtta ttctatgtct ttttattggg gagttgagtc cattgatatt 4440
 aagatatatt aaggaaaagt aattgttgct tcctattatt tttgttttta aagttggcat 4500
 tctgttcttg tggctgtctt ctttttaggtt tgttgaagga ttcctttctt gctttttcta 4560
 5 ggtcgtgggt tccatccttg tattcatttt ttttctgtta ttatccttg aaggactgga 4620
 ttcattggata gataatgtgt gaatttggtt ttgtcttgga atacttttgt ttctccatct 4680
 acggtaattg agagtttggc tgggtatagt agcctgggct ggcaattgtg ttgtcttagt 4740
 gtctatataa tgtctgtcca ggatcttctg gctttcatag tctgtgggtga aaaatctggt 4800
 gtaattctga taggcttgcc tttatatgtt acttgaattt ttcacttact gcttttaata 4860
 10 ttctttcttt atttagtgca tttgttggtc tgattattat gtgtcgggag gaatttcttt 4920
 tctggtccag tctatttgga gttctgtagg cttcttgtat gttcacgggc atctctttct 4980
 ttaggtttgg gaagttttct tctataaatt tgttgaagat atttgctggc ctttcaagtt 5040
 gaaaatgttc attctcatct actcctatta ttcgtatggt tggctctctc attgtgtcct 5100
 ggatttcctg gatgttttga gttaggatct ttttgcattt tccattttct ttgattgttg 5160
 15 tgcagatgtt ctctatggaa tcttctgcac ctgatattct ctcttccatc tctttagatc 5220
 tgttgctgat gctcgcact atggttccag atttctttcc tagggtttct atctccagt 5280
 ttgccccact ttgggttttc tgtatagtgt ctacttccct ttttagatct agtatggtt 5340
 tgttcatttc catcacctgt ttgggtgtgt tttcctgttt ttctttaaag acttgcaact 5400
 ctttagcaga gttctcctgt atttaagtga gttattaaag tccttcttga tgtccagtac 5460
 20 cataattgtg agatatgcct ttaaatacaa gtctaggttt ttgggtgtgt tggggtgcc 5520
 tggactggct gagttgggag tgctgcattc tgatgatggt gagtggctct ggtttctgct 5580
 agtaagattc ttacatctgc ctttcgcat ctggtaatct ctggagtcag ttgttaaagt 5640
 tgtctctggt taaagcttgt tcctctcgtg attctgttat tctcttccag cagacctggg 5700
 agactagctc tttcctgagt ttcagtggtc agagcactct ctgcaggcag gatttcctct 5760
 25 ttcaggaag gtgcacagat atctggtgtt cagatttgcc tcctggcaga agatgatggc 5820
 ctgaaacagg acctgtccca gaagctgtta gcttctgtag tcaacactgt cacctgtgca 5880
 gactagtctc ggtggagtcc gggaaccaag atgtctcctg cagatgctct ggcatccct 5940
 tctgggccgg gtgatcacct ctctctggc agggaagggt cctggtgtc tggaaaccga 6000
 aaagggggct gcctcagaag ctctgtggct actgcctgtc ccagaagctg ttagcttctg 6060
 30 tagtccacac tctcacctgt gcagactagt cttggtggag tctgggaacc aagatgtctc 6120
 ccgcagatgc tccagccatt ctctctttc tgttgcttat tttgacctat gaaatcctgg 6180
 acatatagtt ctagtgttgc ttgtaatctc ttttctaagc caaggaattt tttttatcta 6240
 gggcacaatc ttttgagaag acatattaaa tcaagagaat aaatattgca agaccaataa 6300
 atgataaggt atctattttc tttaaatcca tcgctgtcaa accattcaaa atatcctcac 6360
 35 ataaagccaa aaagatatatt attgtgtttc catcttagt tgagttcaag tcaatatattt 6420
 ggtgccattt tgttgacagta aatctctaac acaaatatgc ctgggcaatg aaaacacaac 6480
 tcagtttaata tgaatacaga ttgttcagat ctaccactac actaccatct tcttcatcta 6540
 agagaccctc tagaacttgc agtttctcca ggcttgtgc ttctgcgctg cttttcttct 6600
 tcttctctt ctacattgct tctctcataa acctacttct ttttttccct ctttctgttc 6660
 40 catcttccct tttatctgcc caatcattag ctctccttta tttacaaat taagggtgtga 6720
 agccggtttc taggaaatca cctgagtgt gacttggtcc ttgttcagag ccacgcacag 6780
 gagaacagaa ttaacatcaa atataattat cccagggct atccacaaca cgtgcatcct 6840
 ataagatcac cacggactaa tgctggtctt caattacaac ataaacaaca aaaacccac 6900
 atatatgtgg aaacaaatcg aactatacaa agaataatg aaaccaggag cttgttcttt 6960
 45 gagaaaaatc aacaagatag ataaaccctt agccagacta accagagggc acagagacag 7020
 tatccaaatt aataaagtca gaaatgaaa gaagacataa caatgaaata tatcttaaaa 7080
 taattaatct gttttagtagc tattagcagt tgaaaaatatt aaaatcatgt tctacaaacg 7140
 tggaattatt attgataatt ttctcactgt gcttgaaatt agcattttct taatgtttaa 7200

cttcaaagag tttttgctat tttgaaatat taaacatata cttactgata aaataatttc 7260
 cctcctaaca acactgataa tcttttttta agtaaactga ttattagaca atgtacacag 7320
 atatataatg tgttttaaat actctcccac tgtcaggtgg tatcatatag ggcctttgaa 7380
 tataattttta aatgtattat ttgtaatat ttatggctct tcctatgctt atttctgaaa 7440
 5 gaatatatttg tatgttttga aacaatttag tatttaacat tagatatagg atcctcagtt 7500
 atggatagta ttaaataattc attaatgata tttttaaggt ataaaaggat atgaatataa 7560
 aagtttaaca aattttatgt attatttgat tctaaaaata ctcaatatta ttaatatgtt 7620
 tgatgtttta aatgcattta aataataaaa acatttaaaa aaataaaatc aagaaatgag 7680
 gttctaagca gaggtcaagg aaaatgagga atagaaaaat agtaaaaatc aatatgtcca 7740
 10 tttattcaag gaaagctcct acatagacat tgcaccagat tagcaaatat tatggtcctc 7800
 atattagttt aagttaggag actatgctta tgttatctat ttacattcta aggagcctag 7860
 acatttgatg atggattaca ttataagagg aggatgtcta cttaagtagg catgaacgcc 7920
 tgtgcattgc accctatgag ttccatcagc attccatgat tggagtatga agaacagcat 7980
 tatagacatt acccagaacc ttagtggttc tagaatgcca agataaaaaca atctaaccctt 8040
 15 ctggatagta gggataaatg ttccatatatc atcagaattc actggtgccc tgaggatgtt 8100
 accctgctaa ctgacaattc acaggacatc acatggattc tgataagttg cagaaaagag 8160
 gagatgcatt caattgggtcc tctccttct aagctgcaat attaggtgca tccaatttgt 8220
 gaacttcaat ttagattaca atagacatga ataactctgaa ttcattgtagt acatattttt 8280
 gttttaatat gagttaccat tgttcagaaa attaaataca catgatcaca tattcctaca 8340
 20 tagtgctggt agtttttcac atctctggga caatattcca aatatctcct tcattagtga 8400
 aaatatcaac tactgtaaag cttagctaac atgcctttgc aggaataaga acatcctgga 8460
 ttgaaagcta cacagggaga tgtaaaactt tctaagcaca cacattctcc atccattagg 8520
 atcatggtcc atgagatttt tctctctctc ttcttcccat taaatgcatg tacatgcagg 8580
 ttgggaaaca gattgtgttg cagaatacat ttgcttgatt tccacttcct tctcaatgca 8640
 25 aatatttttg aagtgttaat tttgctgtga gtaccacagt gggtcttgct ctttctgttg 8700
 actcctgtct gtgaatgttc cagggaattca cacatggaca cacgtggggc tgcactctgag 8760
 ctccagactc actgttggtcc ttctgtcctc agctgtctctg gcccaggcac agcctcgtga 8820
 attcaacaaa gaccctgatc tctcttggtt acacctcatt acaaatggga actgttagag 8880
 gtggacccaa ctgcatttcc atgaggaaaag cacatgagtt tgagaggggtc gttgatgata 8940
 30 aggtagaaac aactttaatt cataggctga gatatcagtc atcacctcca gataaacaag 9000
 agccatttct tcttgcactc gagccctgta agcacactag ctttaggaat atgttactgc 9060
 tgaagtcaga ttgggcaact tcatagtata caatagaaaa tctacctgca gatgagttca 9120
 gaaccagcag ggggcacaaat ggggccaaga atccctagca gagagatgtg gtgtgtgtgc 9180
 aggggactct gcactcctctg tggtttcctt tcttaactta catgtacctg tagtgattga 9240
 35 catgtaacgt ttccacgctc aaacactgtg aagatacttt gctaaacact tcaaagattt 9300
 atgttttctt gatgtgtgca tgtgtgtatt cttttttgtt tttagacaca gggtttctct 9360
 gtgtagtcct ggctgccctg gaactcactc tgtagaccag gctggcctcg aactcagaaa 9420
 tctgcctgct tctgcctccc aagtgtgaa gttaaagaca tgtgccacca ttgcctggcc 9480
 atgtgtgtat tcttgatgca ctcttctgtt gacagatata cagtttattt ccataattta 9540
 40 tttattgtga tgggtgctgca ataactactt atgtacaaat gtttctgaag tatatttagt 9600
 tttggtcatt tgggtgatta ttttttctt tctagtatat agcatttttg aaaggtagat 9660
 attaatgtga tgtatgggaa ggaggctgta aattctaata acttagctgc ttttgaaatt 9720
 tgtcctcaat tctatcatcc ttgtaaccac cttaaatcca tctattagcc ttgtcacaag 9780
 tgagccactg tctcaggctg caaatctttt tatagattag gtcgtgatgt tacatccaca 9840
 45 gcctctgcac aatgctcagg ggtgggatat gggatgaatt ccctcagaca gcattaggac 9900
 ttggatctca gcagactgat tcttgaccca aatgtctctt cttctctagc aggagtaagt 9960
 ccttatctaa gatgtactct gctcatgaat atgcaaatca attgagtcta tgggtggtaaa 10020
 tatagggatg tctacacccc tcaaaaactt aagatcactg tcgtcttcac agtcacagga 10080

	gtacacagga	catcaccatg	tgttggagct	gtatcatcct	cttcctgtta	gcaacagctg	10140
	cacgtaaggg	gcttacagta	gcaggcttga	ggctctggcca	tacactcatg	tgacaatgac	10200
	atccactctg	tccttccctt	cacaggtgtg	cactcccagg	tccagctgca	gcagtctggg	10260
	gctgagctgg	tgaggcctgg	ggcctcagtg	aagatttcct	gcaaggcttt	tggttacacc	10320
5	ttcacaaacc	atcatataaa	ctgggtgaag	cagaggcctg	gacagggcct	ggactggatt	10380
	ggatatatta	atccttataa	tgattatact	agctacagaa	ccagaagttc	aagggcaagg	10440
	ccacattgac	tgtagacaaa	tcctccagca	cagcctatat	ggagcttagc	agcctgacat	10500
	ctgaggactc	tgcagtctat	tactgtgcaa	gacacagtgc	tacaaacaca	tcctgagtgt	10560
	gtcagaaacc	ctggaggaga	agcaagcaga	gctggaatgg	agatgacaga	aagattatca	10620
10	tttagacttg	ctcagaaaaga	gaaattttga	atgcccattt	attgcctctt	ccttacagta	10680
	ctatagtgcc	tgtttttgtt	gacattttca	aactaatttc	caaagtcact	accacaattt	10740
	acaatcacat	aaaaagcaag	caaggataac	attattttct	gtgcttactt	gccattttata	10800
	ttcttgctta	ttctcatctc	actgagggtc	tattgggaca	ttaaattttct	ggggttactt	10860
	tttattaaaa	atttttcatt	attcattcac	tttacatcct	tctagtcttc	ctctcacaca	10920
15	tgccctatcc	ctttctcctc	tgagaggatg	gagccctccc	taccctcgta	cccccttacc	10980
	caggcacatc	aagtgtctgc	agtactagga	atattctctg	tcaatgctgc	cagacaaggc	11040
	agacaagtta	ggggatcagg	attcacagga	aggcaacagc	ttgagggaca	gccccactg	11100
	aagttattgg	tggattcaca	tgaagactga	gttgcacatc	tgctacatat	attcaggggt	11160
	cctattttaca	gctcaagtag	actcttggtg	gtggtttagt	ctcttagaac	cccaagtgtc	11220
20	caggttagtt	gactctgtgg	gtcttccttt	ggagttccta	tcccctccag	atccctcagt	11280
	tcttctccca	actcttccat	aagacacccg	taggtccatc	caatgtttgg	ttttgggttt	11340
	ttctgcatct	gcttcagtca	gctgctgggt	ggagcatctc	tgaggataat	tatgagaagc	11400
	tcttatgtgc	aagcataaca	ggatatcatt	attagtgtca	gggactgggtg	cttggccatg	11460
	ggatgggtct	caagtttggt	cagttatttg	gccattccca	cagtctctga	taatctttgt	11520
25	ccctgcattt	cttgtagaca	ggaaaaatat	tgggttgaaa	gttttgtggg	tggtgtggcg	11580
	tctctattgc	tccactgggc	ttctttctgg	atataggagt	ttgcctcttc	aggttccata	11640
	ttcccaaagt	agtgtgtcac	actaagggtc	ctcccataca	gagggacact	cattctcttg	11700
	ccacgtctct	gtccaccttc	attggacctg	aggttcctga	atcatacaga	actgcatgtg	11760
	tgcaaccaca	cagaacaagg	ctatctatca	gaggcctacc	ataccaggac	catcaagggt	11820
30	caccttactc	ccaatactga	ctacaaaaag	aacatcaagg	accaatgcag	tctatatgga	11880
	taaacacact	tgaaagaaca	caaacaagat	tgagggcaac	atgacacctc	caaagcatac	11940
	ctaaccgagt	acagcatgcc	ctggatatcc	taacacaatc	aaaacacaag	aaagttacct	12000
	taaattccagt	cttataaagg	tgatgaaggc	ctttaaatag	gaaatgaatt	aatccttagg	12060
	ataatacagg	acaatacatt	cgaacagata	gaggctctta	ggaggaaaga	aataaatccc	12120
35	tcaaagacat	acatgaaaat	acaattaaac	aggtgaaagt	aataactaca	atgggtgtaag	12180
	acctaataat	ggaaatagaa	gcaataaagt	aacacaaaact	tagaatcttg	aaggtggaaa	12240
	acctagagaa	caggaatact	agatgcaagg	atgatatctt	ctaggtccat	ccatttgctt	12300
	gcacaattta	tcatgtcctt	gcttttaata	gttgaacagt	atttcattgt	ttaaataaac	12360
	cacatgttct	gtctccattc	tctggatgag	gggtgagca	agtttttcca	cattctggct	12420
40	attacaaata	gagctgctat	gaacctagta	gaaaacatat	cctgtgtatg	gtggagagtt	12480
	ttggagtata	tcaccaagag	tgttatagct	gggtcttcat	gtagaactat	tcctaatttt	12540
	ctgagaaatc	ccaagtcaga	tttctagaat	ggttggtcaa	gtgttcactc	caaccatcaa	12600
	tggaggactg	ttttccttgc	cagcatgtgc	tgtattttga	gtttttgatc	ctagccagtt	12660
	ttatcctgca	tttcacactt	agatatggac	tatggtacag	gacagagaga	aaccaacctt	12720
45	ctactcacca	ggatattcta	cctgctacca	atttatttat	ttatttattt	atttatttat	12780
	ttattttattt	atttatttat	attagagaac	aacaccatgc	agtttagaag	aagtactaag	12840
	acgtcagtga	tgttatactg	tgccaaacct	tgcatgttac	aatctcagct	ttcaggttaag	12900
	acagtgcattg	actcttatgc	agtgccaaact	gttttctgat	tgtatttatg	gtctattgcc	12960

taggaatgac ctccctctcaa ataaacatgg tcaaaagccc atggcctgag atgacagagc 13020
 ccctagtaga ccctagttgt atttctgaag tttagatatac ataatagactt ataaatactt 13080
 atgtttatac aatagattag agctgctctc agccatgacc aaggagcttc tgtgttcaat 13140
 gaataatgat tgatgcagac attcgtgagt ggtcaaagtgt gtgagaatga ttagagagtc 13200
 5 ctcagccaca caagcgtaa tgatatgaac tttccaatat attaactgta ttaatgaata 13260
 aatgcagaca tcatatgaga tctcattagt agttcttagg tattgcattt ttatatacaa 13320
 ttatgcatat cagtacatta tagtgtataa aggaaattgt ctagcataat agagaaaaat 13380
 aggacagtca agaaacaaaa gagtagaaat tatgggtgaa atatgcagtg tgaaatatatt 13440
 acatgaaaat tttaaccata tgtaaaattg ttattttttgt ttttcagaat gagtttgctc 13500
 10 attctttgac atttttattc ctgtgtgaaa tatatcagga tcatatgtat cccattctga 13560
 tgggtctgact tccactggga atttccaata tatctcttcc aactaactga ccagtttctt 13620
 tttttcttat tttctctctt tctcgttttg ttttgctttg ttttgttttt caagacaggg 13680
 tttctctgtg tagctctggc tgtcctggaa ctactttgt agatcaggct ggcttcgagc 13740
 tcataaatcc acttgctctc gcctcctgag tgctgggatt aaaggagtgg ctaccacgcc 13800
 15 cggctagttt ttttttttct tataagaaca acatttactg gatggctact tacatattca 13860
 gaggttcagt caattattat caaggcagaa gcatggcagt ggtccagtag tcatggcact 13920
 ggggaaggag ctgagagatc tacatcttgc tccaaaggga aagaggaata gtctgacttc 13980
 catgtgtttc agaggagggg ttcatattccc acccccacag tgacacactt cctccaacac 14040
 ggccacacct cctaataattg ccaactcttg atcaagcata ttcacaccac aaaggaaagt 14100
 20 ttagagataa acattaagaa aattaatgaa gtcattttat cttatatgct caacatgact 14160
 agtacttaaa accataattt tacatgtaca atatttcatg gcataacata ttttttatat 14220
 ttttattaga tattttcttt atttatattt caaatgtgat accctttccc aattcccctc 14280
 caaaaatccc ctatgccttc ccctcatagc cagctcccaa acccaccac tctgtcttc 14340
 tggtcctggc attcccctat actggggcat aaaaccttca caggaccaag tgcctcttct 14400
 25 ccattgatgg ccaattaggc catcctctgc tacatatgca gctagagcca tgagttccac 14460
 catgtgtttt ctttgattgg tggtttagtt ccaggagagct ctgggggtat tggttagttc 14520
 atattgttcc tcctatgggg ctgcaaacc tttcagcccc ttgggtattt tttctagctc 14580
 cttcattggg gaccctgtgc tccatccaat ggatgagtga gcctccactt ttgtatttgt 14640
 caggaaactgg cagagtctct caggagacaa ttatatcagg ctctgtcag caaaatctcg 14700
 30 ttggcatctg caatagtgtc tgggtttggg ggttgtttat gggatggatt tctgggtggg 14760
 gcagtctctg gattgtcatt ccttttagtct ctgcttccac ctttgtcttt gtaactccat 14820
 ccatgggtat tttgttcccc cttcaaagaa ggatcaaaat atccacactt tagtcttctt 14880
 tcttcttgag tctcatgtgt ttttcaaatt gtatcttggg tattctgagc ttctaggcta 14940
 atatccactt atcagtgagt gattatcatg tctgttcttt tgtgattgag ttacctact 15000
 35 tagcatgata tcctccaggc ctatccattt gtctaagaat ttcataaagt cattgtcttt 15060
 aatagctgca tcgtactcaa ttgtgtaaat gcaccacatt ttctttatcc attcctctgt 15120
 tgagggacac ttgggtttttc ccagcttctg gttattataa ataaggctgc tatgaacata 15180
 gtggaacatg tgtccttagt acatgttggg acatcttctg ggtatatgcc caggagtggg 15240
 attgctggat cttctgggtg tactatgtcc aaatttttgg ggaaccatca aactgatttc 15300
 40 ctgagtgggt gtacaagctt gcaatcccac accagcaata gtggaatgtt catctttgtc 15360
 caagtccttg ccagcatctg ctgtcacctg agtttttgat cttagccatt cttactgggtg 15420
 tgaggtggaa tcttggggtt gttttgattt gcatttccct gatgtttaag ggttttgaac 15480
 attttttaggt gcttattaga catttgggtat tcctcagttt agaaatcttt gtttagctct 15540
 gtaccacatt tttgaatagg gttatttggg tttctggagt ctaacttctt gagttctttg 15600
 45 tacatattgg atattagccc tctatcagat ttagaattag taaggatctt tccccaaact 15660
 gttgggtgggt cttttgtctt attgacagtg tactttgcct tagagaagct ttgcaatttt 15720
 atgaggtccc atttgtcaat tcttgatctt atagtacaag ccattgggtct tttgttcagg 15780
 aatttttccc atgtgtccat atgttcaagg catttcccca ctttctccac tacaagtttt 15840

agtgtctctg gttttatgtg gaggtccttg atccacttag atttgagctt tgtacaagga 15900
 gataagaatg gatagattca cattcttcta catgctctct gccagttgag ctagcaccat 15960
 ttgttgaaaa tgctgtcttt tttttccccc actggatggg ttttagctct tttggccaag 16020
 atcaagtgac cattggtgtg tgggttcatt tcttggctct caattctagt tcaactgactt 16080
 5 acctgtttgt cactgtacaa ggaccatgca gcttttttca caattgctct gtagtacagc 16140
 ttgaggtctg ggatggtgat tctaccagag agattctttt actgttgtga ataatttttg 16200
 ctatcatagg atattttttt atttcagatg aattttacaaa ttgctctttc taactctgtg 16260
 aacaattgag ttggaatttt gattgtgatt gctttgaata ctcaagatat aattttacaaa 16320
 acacatgaaa cttacaaggg actactaaag tgcagatact tcgatccttc ttagaagggg 16380
 10 gaacaaaata cccatagatg gagttacaga gacaaagttc ggagcagaga ctataggaac 16440
 gaccatccag aggtccacct ggggatccat catgtaaaca accacccaaa acagacacta 16500
 ttgtggatgc caagaagaac ttgctgacag gagtctgata tagctgtctc ttgagaggct 16560
 ctgccagggc ctcagaaagt ggaggctcac agccatccat tggatggagc acaggggtccc 16620
 caatgaagga gctagagaaa gtactcaagg agctgaaggg gtttgcagcc ccataggagg 16680
 15 aacaacaata tgaactaacc agtaccacca gagctccctg ggactaaacc accaatcaaa 16740
 gaaaacacat ggagggactt gaagctcttg ctgcatttat agcagaggat ggcctagatg 16800
 gtcacatgag ggaggagagg tcaatggtcc tgggaagggt ccatgcccca gtatagggga 16860
 atgccagggc caggaagcag gagtgggtgg gctggggatc agggaggggg agatgatagg 16920
 gcattttcag tggggaaact aggaaagagg ataacattta aaatataaat aaagaaaata 16980
 20 tctaattaaa aaggattacc tatgtgcatg ggagctcatg agcagcaggg gtcactctaa 17040
 ggccaataat ccacatagag cgatgagctg tgtgtgaaca ggactctgta tcctctgtgg 17100
 tttcctttct taagtgtatt aactgatctg tccagctgtg attgacatgt gatgtctcca 17160
 tgctcaagcc cagtaaagat tctctgttaa ataccttaca gacttatgtt tacttgtttt 17220
 tatttgcttt tcataattttt ttaaaaagtc atacaatgta ttctaataac tcattctccc 17280
 25 atctccaatt tattctaagt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgat 17340
 aaagcacccc ccccccaaaa aaaaaaccca accaaccaaa aaaaaaaaaa gccaaaggaat 17400
 ttaaaagggg attgaaagca aataaaaact aaacaaaaaa gtaaaaacta cacacacaca 17460
 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacactca cacacacaca cacacaccac 17520
 acacacacac acccatgcac gaacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 17580
 30 acacacacac acacatggaa tccagtaaaa ccacaactct ttacccatga tacacaggaa 17640
 aatataagtc aaacaaacag aatggaagaa ggtggtatta taaaaatgtc tgcacaaaata 17700
 ccattaagtt cattttcttg ttggctacca actgctaagc ctgtctccct tgattaattg 17760
 tgcttatcat cccctatgaa ctccattgga ggacactaat tttccttct gtctccagga 17820
 attgaagtgt tgcagaactc tcagtagctt tatttacctg cacaatacag cctctaattc 17880
 35 aaccagtga aattaccaca tgagagactt ccaaatgaaa gaacaggtaa agttgtctac 17940
 tggcaagctt agtaatatca tgtaaagtcc ttagaattta atgacatatg tcatcctctg 18000
 aggttaataa atccattttg gtgcatatat accctgaact caccactaac ataatacaac 18060
 aattaaaaaa ttccaacatg gatgcagagg aatccctgag ggacatttgt tgatttgtga 18120
 gcacaatata attatttttt ggggggggaaa tgtctgaatg ttaactcttt accagtgata 18180
 40 atctattcta ttaatgtgta cataggtagc actaattaaa atcactgtgt tatcaggtaa 18240
 tgaaacagag gaagtaggat gctgggaaac agacttttg aaggtcccaa gggaaaccac 18300
 agggacctag tggatgata ttatggtgag agtcctgaga gtggtcatag attatagcat 18360
 atttcatatg caattgaaaa tttcaaagaa tgaaaatcct tatgaaatat agaaataaca 18420
 actttactta tgtacatata cttcatagta caatttttac actgtgcata tttctcctgt 18480
 45 aacatctggt tcctcctatt ttcctttatt ctcctagaca atttactga tacaatctca 18540
 tgtttttgta taaatagttg tatataacta ttaaatacat aagctgttaa tgagtcttca 18600
 ttaatgtctg tgattttttt attgtcttaa ttaatactat tatctctaata tgcattccaca 18660
 ttttcaaaag caatgtaaat ttcttactca tttctgttca aaaacttctg ttgttgtatc 18720

attaccatgc cttagtgata aaatcctttc ttgacacatc tatagctatt gctataattt 18780
 agttattgat gatcctcctg caataatcat tgataggtaa atattttaag cacttttact 18840
 tttagtcatt ttagtgagat ttgaagtagt atataacctg ttggaaaggc aaatattaat 18900
 tccatatatg tgaaagaaga cgctaaaact aaaaacatta gccactttta gatattcttct 18960
 5 ccttcttctt cttcttcttc ttcttcttct tcttcttctt cttcttcttc ttcttcttct 19020
 tcttcttctt cttcttcttc tcttcttctt ctcttcttcc ttcttcttct cttcttcttc 19080
 ctcttcttcc tcttcttcc ttcttcttcc cttcttcttc ttcttcttcc cttcttcttc 19140
 ttcttcttcc cttcttcttc ttcttcttcc cttcttcttc ttcttcttcc cttcttcttc 19200
 ttcttcttct tcttcttctt tttcttcttct tcttcttctt tttcttcttct tcttcttctt 19260
 10 tttcttcttct tcttcttctt tttcttcttct ctcttcttcc ttcttcttcc ttcttcttcc 19320
 ccttcacctt ccccttcttc ccttcttctt ttcccttctt ccttcttctt aatctacaat 19380
 ctgttaacat attaacatgt cccagagtag agcaacagac tcaggtcaaa catctactga 19440
 gaaatttgcc catgtagtta acatctacag catctgtcta ggggttacia aaagtctatg 19500
 ggatacaatt cctcagaaag gaataggatt tggacctgag catactgctg cctaacacat 19560
 15 gaaatggcag ttcttctcca gctggactag gtccttaact aagaaatgca ctgctcatga 19620
 atatgcaaat tacccaagtc tatggcagta aatacagaga tgtccacacc ctgaagacaa 19680
 cctatgaaca atgttctctc cacagtccct gaagacactg attctaggac cgaagttcct 19740
 attccgaagt tcctattctc tagaaagtat aggaacttct cgcgcgtctg gcctccgagg 19800
 cctccgcgcc ggggttttggc gcctcccgcc ggcgcccccc tcttcacggc ggcgctgcc 19860
 20 acgtcagacg aaggcgccag cgagcgtcct gatccttccg cccggacgct caggacagcg 19920
 gcccgctgct cataagactc ggccttagaa cccagtatc agcagaagga catttttagga 19980
 cgggacttgg gtgactctag ggcactgggt ttcttctcag agagcggaac aggcgaggaa 20040
 aagtagtccc ttctcgccga ttctgcggag ggatctccgt gggcggtga acgccgatga 20100
 ttatataagg acgcgccggg tgtggcacag ctagtctcgt cgcagccggg atttgggtcg 20160
 25 cggttcttgt ttgtggatcg ctgtgatcgt cacttgggtga gtagcgggct gctgggctgg 20220
 ccggggcttt cgtggccgcc gggccgctcg gtgggacgga agcgtgtgga gagaccgcca 20280
 agggctgtag tctgggtccg cgagcaaggt tgccctgaac tgggggttgg ggggagcgca 20340
 gcaaaatggc ggctgttccc gagtcttgaa tggaaagacgc ttgtgaggcg ggctgtgagg 20400
 tcgttgaaac aagggtgggg gcatggtggg cggcaagaac ccaaggtctt gaggccttcg 20460
 30 ctaatgcggg aaagctctta ttcggttgag atgggctggg gcaccatctg gggaccctga 20520
 cgtgaagttt gtcactgact ggagaactcg gtttgtcgtc tgttgcgggg gcggcagtta 20580
 tggcggtgcc gttgggcagt gacccgtac ctttgggagc gcgcgccctc gtcgtgtcgt 20640
 gacgtcacc cttctgttgg ctataaatgc aggtggggc cacctgccgg taggtgtgcg 20700
 gtaggctttt ctccgtcgca ggacgcaggg ttccgggccta gggtaggctc tcctgaatcg 20760
 35 acaggcgccg gacctctggt gaggggaggg ataagtgagg cgtcagtttc tttggtcggg 20820
 tttatgtacc tatcttctta agtagctgaa gctccggttt tgaactatgc gctcgggggt 20880
 ggcgagtgtg ttttgtgaag ttttttaggc accttttgaa atgtaatcat ttgggtcaat 20940
 atgtaatttt cagtgttaga ctagttaaatt gtccgctaaa ttctggccgt ttttggtttt 21000
 tttgttagac gtgttgacaa ttaatcatcg gcatagtata tcggcatagt ataatacgac 21060
 40 aagggtgagga actaaaccat gggatcggcc attgaacaag atggattgca cgcaggttct 21120
 ccggccgctt ggggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggtgc 21180
 tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg cagggcgccg cggttctttt tgtcaagacc 21240
 gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcag gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc 21300
 acgacggggc ttcttgcgc agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg 21360
 45 ctgctatttg gcgaagtgcc ggggcaggat ctctgtcat ctcacctgc tcctgccgag 21420
 aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc 21480
 ccattcgacc accaagcgaa acatcgcac gagcgagcac gtactcggtt ggaagccggt 21540
 cttgtcgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc 21600

gccaggctca aggcgcgcgat gcccgcacggc gatgatctcg tcgtgaccca tggcgatgcc 21660
 tgcttgccga atatcatggg ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg 21720
 ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagag 21780
 cttggcggcg aatgggctga ccgcttcctc gtgctttacg gtatcgccgc tcccgattcg 21840
 5 cagcgcacatg ccttctatcg ccttcttgac gagttcttct gaggggatcc gctgtaagtc 21900
 tgcagaaatt gatgatctat taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttcctg 21960
 tcatactttg ttaagaaggg tgagaacaga gtacctacat tttgaatgga aggattggag 22020
 ctacgggggt ggggggtggg tgggattaga taaatgcctg ctctttactg aaggctcttt 22080
 actattgctt tatgataatg tttcatagtt ggatatcata atttaaaca gcaaaaccaa 22140
 10 attaaggggc agctcattcc tcccaactcat gatctataga tctatagatc tctcgtggga 22200
 tcattgtttt tctcttgatt ccacttttgt ggttctaagt actgtggttt ccaaagtgtg 22260
 cagtttcata gcctgaagaa cgagatcagc agcctctgtt ccacatacac ttcattctca 22320
 gtattgtttt gccaagtctt aattccatca gacctcgacc tgcagcccct agagaagttc 22380
 ctattccgaa gttcctattc tctagaaagt ataggaaactt cctaggggtt caccgggtta 22440
 15 atggcatgtc ccctgttagt ggttcatgca agcagaagct gtatcctgtt tgacaaagat 22500
 tcagcatgaa aggtcctgct acctaaaaaa aaatagacag atgagattta attaacctaa 22560
 ataatttttt tcacaacaac agagtgaata cgcaatttac agaatgacag aaaacttttg 22620
 cacactttgc ctgtgacagg gaactaatat gaagaatttg caaggaactc aaacaactct 22680
 acaacaacaa cagcaacaag aaccaaataa ctccgttaaa atgagcaaag gacatgagta 22740
 20 gacattttca aaagaacaca tagaaatgga taataaatat ataaacaata ctcaacatca 22800
 ctaaccatca gggaaatgca aattaaaacc acaataagat atcatcttcc accagtcaca 22860
 atgactatta ctaaaaactc aaataatatc agatgttgct gaggatggga aatgaaggca 22920
 actcttagac attgttgatg aggatgtaga tgagtacaac ctctgtggaa aatggatggg 22980
 agatttccca gaaaactaga aatagaactg tcatttggtc cagcaatccc actactgggt 23040
 25 aactacccaa aggaaaataa actattattt caaaaagata cccaccttct atgcttacca 23100
 taaaactact ctcaatagca catatgtcaa actgagtgtc tgccaaccga tgattttata 23160
 aaagaatata gcatgtatgc acaattcaat actagtcagc cacaataagg aatgaaactg 23220
 tgtcttttgc agcaagatgc atagaagtgg gggacaatat aattagtga ctaactcaca 23280
 aacagaatgt cacatgtcac acattattac ttgtaagtgg gaggtaaaca gcgtgtacac 23340
 30 aaggatttgt agagagaaat tacacacatt ggagacttac aaggatgggc gggcagaagg 23400
 tgggagcatg atgagtcatt acataacagg cacaatataa aataattaag aattgaccaa 23460
 tgatcttaaa attaaaatgt agaatatgat caataaatga acttgatatt agttgacctc 23520
 attaaattta aaaacttttt ctactcaaat gactgtaaga aaatgaatgc ccggttacag 23580
 atgagaaact gtttgcgagt caaataacca ccaatgtaac tataataaga aacttcagaa 23640
 35 ctcaactgtg aataaaaaag aaacaactga tggataaatt aggcaagggt ttctacagac 23700
 atttcgtcaa agaagatgtg cagatgacac tgaagcatat aaacaggatc tcaacaggat 23760
 tttccgttag agaaattcaa atcaagcccg caaagagaca ccactgtaca ctttttaaaa 23820
 tggctgaaat taagaagaaa tacagataac atcaatgctg gtgagcatac caggttgcta 23880
 gaggctaaaa cattgctaac aggaatgcaa aatgaaacag atactcagga aaataatttt 23940
 40 tagttttctc taaaatcaaa cataccctta acacctgaat atttgcatca gagaaaaaca 24000
 atcttacatt cacgcataac ttctattcaa atattcaaga tatcgtgtgt atgtgtgtta 24060
 gaaagtaaaa ataacataaa tgtctcaaaa tttgaatagg tgaagaacta ggaagcatct 24120
 ataaattgaa taccaccagc aataaaaaaa taacaagtga ccgatacata aactattaca 24180
 ggtgaactcc agacattgtg ctaagtgaga gaagccagtc tcaaagatca aaggacaca 24240
 45 gctgtaagca ccacggtcat cctcaggtgt cagtggtttg ggctggactt tctgtgtctc 24300
 tttcctgacc agaccagat attgagctcc accacttgca gatggaaaat cctattttca 24360
 accatgcagt gaggtttgaa ctgcttcaca gactgaacga aacaaacacg ggctcctttg 24420
 aacagcgtcc ggcatttgtt ccaaccacaa gagaacgtcc ctgagctctc ccacctctc 24480

	ggttctctcc	tgcaagccag	cagccctgca	gtttagcctg	catctcccgt	gcatccaccc	24540
	atctccctcc	aagcaccttc	ccccacaccc	tccactgttt	ctgagagcac	aggcaggctt	24600
	tgaacttttc	cgcattctgt	tgttattgaa	gttaggatgt	ttaggaccaa	cttaaggatc	24660
	atattttatg	actgaattcc	agtgcccctt	ctctcctggg	acagagtgca	taaccaagtt	24720
5	tctgcagggtg	gagacgaagt	tgagcttttt	tcttcctcag	cctaggagat	gagcgctaata	24780
	tggagggttg	gcagaagctt	cccaccatcc	cagcactttg	gttctggtgg	ggcggaatcg	24840
	gtgccatagg	gcagagctag	aaaccgcgga	ctgaatgttc	ccagtggcac	tggaccacag	24900
	gcagagcctc	catccacgag	tggggctcta	tgggaagaagt	gagtctctgg	ctctcagtag	24960
	ctctcgtcca	gcactgaacc	tcagcatcat	gtgctgtgtg	cagggtcaga	gggccaacgt	25020
10	actggccctt	gggaaagcgt	ttcctctggt	gggagtgggt	agaagggtgc	ctgtcttctt	25080
	ggctgcatct	gtccgcagtg	gagtttacat	catgctgagc	tgggatgtgg	aaggaaggaa	25140
	gagcatctta	gatcaaatat	gatgactggc	cttactgagt	tttctagatt	ttcctgaata	25200
	aatgtttctt	cactcactgt	gtgctgttag	agtctttcca	aacctgtaat	ttcccaaaat	25260
	aattttcact	ggtctcatga	gggcatggat	tcattgagcc	cctcatgctg	tcaaagagaa	25320
15	atagaactgt	tttttttttt	cacttcatag	cgaacatcca	tgggttatca	aataatgggc	25380
	tggcttttct	tccaacactt	tacagacacc	atcaattttc	ttcttgctta	taagggttta	25440
	accagaagaa	tgctgtcatg	gtctttttctg	ttcttttgga	aggaaatgcc	cctctactca	25500
	cctccacttg	tctgcctgta	tttctatttg	tctttggttt	tcaacaattt	taataagatt	25560
	tacctaaatg	tgtgtggggg	gagcatgggg	tgttattctg	ctgttctgtg	ttctctgaga	25620
20	tgcatggatt	caccatttac	tctgtctcca	tttttgtaga	aacaattaga	aaaaaagtca	25680
	gtatgagccc	agaaacaagc	ctccctgaag	tgggcacagg	accacctggg	ggcgctcagg	25740
	accactgaa	cacaagagcc	agccccaggg	caggtgcaga	tgcgggttaa	gttctgggtt	25800
	cctgtcaacc	ctgtggcttc	ctctccataa	aacagtttcc	tttgtggcat	atctctggat	25860
	tccttatcct	gttcttcctg	tgaagtctct	gaagaagaaa	catttgctgt	aacaagagaa	25920
25	aaactttctc	acatgcacca	aaggcagagt	cacctacagt	cacttactcc	tgtttctcaa	25980
	tgtcaataag	ttaccaatgc	ttctgaagtt	aatcagctaa	atctataaaa	ggtgcggtgt	26040
	ttaactcagc	attacagccc	agctcaacag	aactccaaag	gtcagccagc	agcagccagg	26100
	aaaaagtgca	tgctgggcat	tggggcagag	ggagttacca	tccagtgcaa	gagaagaaag	26160
	cccccggtg	ggtcattgtc	aggactccaa	tcccacagtt	ccaattgtag	gtgatgccag	26220
30	gcaaaggaag	agagacccca	ccaatggtta	gtgtggatgt	cgagtttgat	gtttccacac	26280
	tcacactcca	ggtgaatatg	aaaagattta	ttagctctat	ttctgaggtg	tctgctgaga	26340
	gcagcacagt	cctctcaaga	aattacagat	tggaaatttc	tcagtagagc	aggaaaggag	26400
	gctggctcag	ggctttataa	tgattttggtg	gtgggggtcgg	cggggggggg	ggggcggttc	26460
	tactcaggag	aaggagcttg	tgtgatttaa	acctcacact	gacatcacat	gaggagctt	26520
35	ccatgatttc	ttactagatt	tcccatgtgt	gggggacaag	gatgaggagg	aataaacctt	26580
	aattcatcag	catcaaggca	ccaaaaatat	gacctgacac	tttattctcc	ctagcagctt	26640
	aagaaaatga	gtgaaaaaga	gagataagag	tccacccatg	tgctgaaaag	catagctctt	26700
	ggtaaagacg	agaaaaaggc	actcctacga	agaaggggtt	gggcagaagc	tttatgtctga	26760
	agggtttggc	taaagagaca	taatcaacag	gttacaggag	gggctactga	tgttcatgga	26820
40	ggtggtcctc	acacatgcat	actgaacaaa	catgtctgta	acgtatgacc	cctgttcact	26880
	taccagtggg	gacttagcat	ttaaattcat	tccagtcagg	ccctatgtgc	aaacagcaga	26940
	agcagagaca	caaagggtact	caggggtgcag	cctctgtgaa	cggccagagc	caggccatgg	27000
	tcagcgtctc	cggattagga	gaaagttcct	gatatcactg	tagtgttcaa	tcaaagctgg	27060
	ggttatgggt	tgtggaacag	gggtcagttc	atcagggggg	gggctgcaat	tgtcttcata	27120
45	gtgcttgtct	cagtgccggg	gcttactgag	ccactagaga	aaaagggtta	attgagcttc	27180
	tttaaaatca	acattttgaa	ttattttatca	gacgtttcaa	atatgtcatg	ttgttttagat	27240
	tctattgctg	gagagtttaag	gtgatatttg	gggttttgta	actctgtttt	ttcatacttc	27300
	ctgaattgct	tatctgtttg	cttttcatta	gctaaactat	cgcttcttct	tatttttttaa	27360

	ttcattctga	ttttgatgaa	tattttaattc	ccttttagaat	gtgaatataa	tgtacattgt	27420
	gtgggtat	tgatttttgg	tcttggttta	cttagtggca	aagactctgt	aagagttcct	27480
	tgtctataga	tagccattat	ttagtggctt	tctgaaatgg	tggttttagt	accaaagtac	27540
	tggaactgtg	agtaggctca	ctgccccctg	caggtcctag	atagtggagg	cctcaggaac	27600
5	tgtttctcat	ttggaatgcc	tttgtttcag	cagattttgt	gttgggttgt	taagttcacc	27660
	ctccacatta	gtagatgtcc	ttacagatta	gagctgactc	tggtagaagc	agttgagtgc	27720
	atgcttgata	tctgtgcaca	gggagaagct	ctctgttgcc	tcaggcgatg	gactgggtcta	27780
	tgaaatgcac	agtgacctga	gttccctgct	cagccccctga	gaggtggacc	aagctggaca	27840
	cacatgagcc	accgagcctg	gcaagcaaaa	gcgccagcct	tgatggaaat	ggcgagctga	27900
10	gcggcatcta	ctcagtggtg	tttcttttgt	tattaagagc	tttagtgtgg	tggtgttttc	27960
	aaattcccg	tgtagtagta	atatactggg	tatgtgagca	ggcccgtgg	cttttgcg	28020
	gttggaatca	ccgaagtaat	gagaagctaa	tctcattttc	aactgctgta	cactgggtgt	28080
	attgagtttg	tatgaggtca	tgcagtttga	acgtcaggcc	agtaggtgg	gctcgagg	28140
	aagagccggc	tatggtggca	gcagaagggt	ttatgcttta	ctggtgatta	aagtgggaaa	28200
15	cttggcggtg	tccagatctt	agagaaaaga	tttttagtta	tttctcattc	aacctgatac	28260
	tacctgaaag	tctctcgaat	gtaactttta	ttttgtcgag	atgggttctt	tctataccca	28320
	ttttttatgt	tttttttgtg	aaaggatgtt	gtttcatcaa	atgcgttttc	agcatcaatt	28380
	gaaaaaagtt	atatgtggat	taaagatcaa	aatgtaaaac	ctaactat	aaaacctctg	28440
	gataataaca	taggaaacag	aatttaggag	gtaagaactg	acaaaggttt	tataatgaaa	28500
20	atgctagaag	tagttgcaac	aaaattgaaa	attgacaaat	gggacctaa	taaattaaag	28560
	aacttctgta	cagcaaaaaga	cactatcgac	agagtaaaca	ggcaacctac	agaatgggaa	28620
	ataaaatatt	tgcagcctat	acatctgaca	aagggtccgac	acttagtata	tacatggaaa	28680
	tttaacaaac	atacaagaaa	taaaaagtga	ccaaaggaca	tgaaaagaca	cttcaaaaaa	28740
	gacctacatg	tggccaacaa	gcataggaaa	aatgctgtaa	tatcactatc	attagagaaa	28800
25	tacatatcaa	aacctcaatg	aggtaccgtc	tcacatcagt	caggatggct	aatcttaaaa	28860
	aaaaaataac	agatttttta	ggttacagaa	aaaaggggaa	atttatacac	ttttggcg	28920
	aatataaatg	agttcaacca	ttgtggaaa	cagtgtgggt	atccctccaa	taacctaaaa	28980
	cagaagtttc	atttgaccca	acaatcctac	aactggacat	atacctaaag	gaatataaac	29040
	atgtagggtc	actgcagcac	tatccacaat	agcatagaca	tggaatttac	ctaaatcccc	29100
30	atcactggca	gaatgataga	gaaaaatgtg	gtacatacaa	ccatggaata	ctatgcagct	29160
	aaggaaagaa	tgaaactatg	tcctttgtag	gaacatgatg	gaactggcag	tcaatactct	29220
	tagaaaacta	attcaggaac	agaaaaccag	atattatata	ttctccctta	tttgttggag	29280
	ataaaataaaa	gcaaataatc	ttccagggcc	tgagtccttc	ttattcaaca	agtcattcta	29340
	aattaagtgt	tcagcaagtt	gctgatactc	atctaaatat	tctatttcat	ctggggccact	29400
35	tacatcactc	aaaaagcaat	gagagctata	tttctaagg	gggttctagg	ataataaata	29460
	cctgaatagt	gagaatatga	aggatatgga	aactgggcca	cttatatcac	tcaaaaagga	29520
	atgagagcta	tatttataag	gggggttcta	ggataataaa	tacctgaata	gtgagaatat	29580
	gaaggatatg	gaaactgggc	cacttatatc	actcaaaaag	caatgaaagc	tatatttaca	29640
	aggggggttc	taggataata	aatatctgaa	tagtgagaat	atgaaggata	tggtatggtt	29700
40	ttttttaact	caatgggcac	ataactgtgg	gagatactat	attcctatga	agaaggtatt	29760
	cagacttcag	agataagtaa	tgtttcctac	attgtgcttg	tgacttggaa	gcagtggatt	29820
	gaagagtgtg	ataagtgcc	agaccaagca	gaacagaaat	cagcatgtaa	agatgatgat	29880
	ctatggatat	gatctaaaac	catgtaaata	cttcaaaata	ttctatttta	tgagttttga	29940
	aataaaacac	aaacttatc	aaaatacaaa	ttacttggta	attattttgg	gagctatgag	30000
45	ttcaccaaga	aactcaaatt	cctattttcta	tttcaacccc	tgatttcctac	tgtcaatggg	30060
	agggaagtct	cagaaccaat	cacacatcag	acggcaaatc	tgtcaaccaa	gagtctttcc	30120
	actgaaggac	ctgggaggtc	aggacctca	ggaaagtgtc	ggggaccctg	tcttgggagt	30180
	gcccagcaga	tctcagaact	ctccatgggt	cctgctggac	actcatgtag	ggtaacgagt	30240

	ggccaccttt	tcagtgttac	cagtgaagctc	tgagtgttcc	taatgggacc	aggatgggtc	30300
	taggtgcctg	ctcaatgtca	gagacagcaa	tgggtcccaca	aaaaaccag	gtaatcttta	30360
	ggccaataaa	atgtgggttc	acagtgaagga	gtgcatcctg	gggttggggg	ttgttctgca	30420
	gcgggaagag	cgctgtgcac	agaaaagctta	gaaatggggc	aagagatgct	tttcctcagg	30480
5	caggatttag	ggcttgggtc	ctcagcatcc	cacacttgta	cagctgatgt	ggcatctgtg	30540
	ttttctttct	catcctagat	caggctttga	gctgtgaaat	accctgcctc	atgcatatgc	30600
	aaataacctg	aggtcttctg	agataaataat	agatatattg	gtgccctgag	agcatcacat	30660
	aacaaccaca	ttcctcctct	gaagaagccc	ctgggagcac	agctcatcac	catggactgg	30720
	acctggaggt	tcctctttgt	ggtggcagca	gctacaggta	aggggcttcc	tagtcctaag	30780
10	gctgaggaag	ggatcctggg	ttagttaaaag	aggattttat	tcacccctgt	gtcctctcca	30840
	cagggtgtcca	gtcccagggtg	cagctgggtgc	agtctggggc	tgagggtgaag	aagcctgggt	30900
	cctcggtgaa	ggtctcctgc	aaggcttctg	gaggcacctt	cagcagctat	gctatcagct	30960
	gggtgcgaca	ggccctctga	caagggtctg	agtggatggg	agggatcatc	cctatctttg	31020
	gtacagcaaa	ctacgcacag	aagttccagg	gcagagtcac	gattaccgag	gacaaatcca	31080
15	cgagcacagc	ctacatggag	ctgagcagcc	tgagatctga	ggacacggcc	gtgtattact	31140
	gtgcgagaga	cacagtgtga	aaaccacat	cctgagagtg	acaaaaacc	tgaggagaaa	31200
	ggcagctgtg	ccgggctgag	gagatgacag	gggttattag	gtttaaggct	gtttacaaaa	31260
	tgggttatat	atttgagaaa	aaaagaacag	tagaaacaag	tacatactct	aattttaaga	31320
	taaataattcc	attcaagagt	cgtaataataa	gccaaattca	cagagtggaa	aaggcgcat	31380
20	cgcgagagcag	gggatcctta	gatattgggt	gggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	31440
	gggtgtctta	gactgttttg	tgctgttaga	atagaatacc	caagactggg	aaattttatac	31500
	tgaacggaaa	tttatttctc	acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acagggtgcca	31560
	gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	31620
	tcttgctgtg	tcacacacatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	31680
25	ccttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	31740
	catactgtta	caatggcaat	gaaatttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcattcaaa	31800
	ccacagcaag	ggtgtctcta	cctcctctct	cagggcacat	gcagaaagag	ctgcaactgc	31860
	acgtccttcc	tccgtccatc	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcataatc	ctgtgaccca	31920
	ggagggtctg	catagggggg	gctcctgcct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	31980
30	ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctggggcca	agacagtcac	aggacgcac	atttatcatc	32040
	aaggaggctg	aggggttgagt	ctccagggtcc	agggaactcc	ccacaaagtg	ggaaccctgc	32100
	ccagctccac	acagcctctg	ctggggggacc	ctgctctggg	gcagagcctg	gggacagggtc	32160
	ttgagctcag	ccagagtctg	cctccctgtc	atttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	32220
	tggagcccag	cccccatctg	accttacagg	gccaaggctg	gggccctggg	ttccctcaa	32280
35	ggcgagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttcctcca	32340
	gagcccccaa	gcatcacggc	accaagaagg	gtaggaccct	ggcctgagga	attggcacca	32400
	aagccccaga	aactaccctg	gacaccatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	32460
	tgccctccct	tctgatccca	cctgagggtg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	32520
	ccccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgcccct	gggggacccc	tggccagtct	32580
40	gtgcaaagaa	gtcaccaccc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	32640
	gagcatggcc	cggctgctgc	agggatgggtc	tcctggtcct	cagagcatgg	ccgggtgct	32700
	gcagggatgg	tctcctgggtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	32760
	aggcccccca	gtgctctatt	gtcagggtctc	cctccacccc	cccgacccaa	gagagagcca	32820
	gaccccagca	aggcttccag	tggcttcagg	tcacacccct	aggctgaccc	cagccccatt	32880
45	aacacctgcc	tgagaaagct	ccacgcacca	gaactgaccg	tctgtctcaa	ctcttgacct	32940
	ccggttctca	gggctgtctgc	tgaaaagggt	gcaactgcac	atccttctc	cgtccgttcc	33000
	cgatgtccgt	gtgtctcctg	tggccaggaa	ggtctttctc	gggacctgag	agccgctccc	33060
	tgaagtgtcc	ccattgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	33120

	ctgacctcaa	cagtggccgg	cacggacaca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	33180
	gctgggcaac	ttttcccttc	cccgcagact	gagccccgag	cacctccct	gctcccctac	33240
	cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	33300
	ctagagtcgg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttctt	ccacctgaac	tcaagtctgc	33360
5	ctatgtttac	ctaatacacac	ctggtggaca	gtttggacaa	acttgcacac	tcagagacac	33420
	agacacttct	agaaatcatt	atctccctgc	cccggggacc	ccactccagc	agaagtctgc	33480
	taggcactgg	cctggggcct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcct	gcctggetcc	33540
	tgtccccagg	tccagagtca	gagcagactc	cagggacgct	gcaggctagg	aagccgcccc	33600
	ctccaggcca	gggtctagt	cagggtgcca	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcaggaatga	33660
10	ctggggccaca	cccctcccgt	gcacgcccc	tcttgccctg	caccccacag	cccagcccc	33720
	cgtgctggat	gccccccac	agcagagggtg	ctgttctgtg	atcccctggg	aaagacgccc	33780
	tcaacctcca	ccctgtccca	cggcccaagg	aagacaagac	acaggccctc	tcctcacagt	33840
	ctccccacct	ggctcctgct	gggacctca	aggtgtgaac	agggaggatg	gttgtctggg	33900
	tggcccctag	gagcccagat	cttcactcta	cagaccccaa	ccaagcacc	cccttctgca	33960
15	gggcccagct	catccccctc	ctcctccctc	tgctctcctc	tcgtcgctc	tacgggaaat	34020
	ccgggactca	gcagtaacct	tcaggaagca	ggggccaggc	gccgtttaat	aggaggcttc	34080
	ctcacaatga	aacttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	34140
	actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	34200
	gtcgtctgct	gtcctgctca	gcccacagca	cgcattggagg	atctgagggtg	ccacacctga	34260
20	cgcccaggcc	agaacatgcc	tccctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgctggagg	34320
	gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tcctattaac	ccagaggaaa	34380
	actaacagga	ccaagcacc	ctccccgttg	aagctgacct	gcccagaggg	gcctggggcc	34440
	accccacaca	ccggggcgga	atgtgtacag	gccccggtct	ctgtgggtgt	tcgcctaact	34500
	ggggctccca	gtgctcacc	cacaactaaa	gcgagcccca	gcctccagag	ccccgaagg	34560
25	agatgccgcc	cacaagccca	gcccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	34620
	agattctgaa	cagccccgag	tcacgggtgg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	34680
	tgtgtccaaa	actgtctcct	ggcccctgct	ggaggccgcg	ccagagaggg	gagcagccgc	34740
	ccgaacctta	ggtcctgctc	agctcacacg	accccagca	cccagagcac	aacggagtcc	34800
	ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccagggggt	catggaaggg	gctggacccc	34860
30	atcctactgc	tatggtccca	gtgctcctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	34920
	cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	cccaggcag	cacaggcata	34980
	aaccccatat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccctg	ggggacaccg	35040
	accctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggacaaa	gaccccgccc	35100
	ctgtctctgt	ccctcactca	ggacctgctg	cggggcgggc	catgagacca	gactcgggct	35160
35	tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttctt	tcctgccctg	35220
	cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaatcac	agaggcccca	ggctgagggtg	35280
	gtgggggtgg	aagaccccc	ggagggtggc	cacttccctt	cctcccagct	ggaaccacc	35340
	atgaccttct	taagatagg	gtgtcatccg	aggcagggtc	tccatggagc	tccttcagg	35400
	ctcctccccg	gtcctcacta	ggcctcagtc	ccggtgcggg	gaatgcagcc	accacaggca	35460
40	caccaggcag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcccaag	cccacattct	ggagcagagc	35520
	aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggtcccc	accgcccccc	cgcacacccc	acccaccctt	35580
	gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatgggg	tatggactta	gggtctcact	35640
	cacgtggctc	ccctcctggg	tgaaggggtc	tcatgcccag	atccccacag	cagagctggg	35700
	caaagggtgga	ggcagtggcc	ccagggccac	cctgacctgg	accctcaggc	tcctctagcc	35760
45	ctggctgccc	tgtgtccct	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggcacc	35820
	gcccataagg	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	acccccaaga	35880
	ctgggacctg	ccttctgcc	accgcttgta	gctccagacc	tccgtgcctc	ccccgaccac	35940
	ttacacacgg	gccaggggagc	tggtccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgcctggca	36000

	ctcggggccgc	tgccacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	36060
	tccctccttc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	acccacacc	ctggggaggc	36120
	ccaacctgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttcc	tgcccatcca	gacaacctg	36180
	gggtcccac	cctgcagcct	acaccctggt	ctccacccag	acccctgtct	ctccctccag	36240
5	acacccctcc	caggccaacc	ctgcacatgc	aggccctccc	cttttctgct	gccagagcct	36300
	cagtttctac	cctctgtgcc	tacccctgc	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttcct	36360
	ctcctggggc	ccctgagcca	tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccagtc	36420
	cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gctcccctct	tggacccagc	cctggtattt	36480
	ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgccctcac	tgcccggtta	36540
10	cacggcagcc	tcctgtgcac	agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	36600
	gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	36660
	ctgcaggggag	gctcggcact	ccctgtaaaag	acgaggggatc	caggcagcaa	catcatggga	36720
	gaatgcaggg	ctcccagaca	gccagccct	ctcgcaggcc	tctcctggga	agagacctgc	36780
	agccaccact	gaacagccac	ggagcccgt	ggatagtaac	tgagtcaagt	accgacctgg	36840
15	agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	36900
	cccagacccc	tactggcg	ccccagaaca	ccgcgtggaa	acagaacaga	cccacattcc	36960
	cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	cccagcacca	gccctgagaa	acaccaggca	37020
	acggcatcag	agggggctcc	tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	37080
	cttcccttga	ccaaaaacag	ggtccacgca	actccccag	gacaaaggag	gagccccctg	37140
20	tacagcactg	ggctcagagt	cctctcccac	acaccctgag	tttcagacaa	aaacccccctg	37200
	gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgactcc	37260
	cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	37320
	agctgctata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgtttccac	37380
	ttctggagct	gaggggctgg	ggggagcgtc	tgggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	37440
25	tgccccaaac	gcaccagact	cccccccaga	catcacccca	ctggccagtg	agcagagtaa	37500
	acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaaagag	ctttggcggg	37560
	tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttcctg	37620
	tgcagatagt	tccataaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	37680
	agtgtgggaa	gggcacaggg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	37740
30	agtttgccct	gtgcccacaa	tgtgcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	37800
	ctaaagagag	aatcagtga	atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	37860
	tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	37920
	taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcaacaaag	37980
	cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	gccctccctg	agagcctcat	gggcaaagat	38040
35	gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagcccca	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	38100
	gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aaccagaca	gccagaagga	38160
	caacagttag	ggttacagg	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaattgga	38220
	gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	38280
	ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	38340
40	atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggtcgttac	ttctactggg	gaaggaagag	38400
	ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	38460
	acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	taaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	38520
	ctgtgttttag	aaaattctca	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taaccaggt	38580
	tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	38640
45	gagacattga	tgatgtatcc	caaagaaaat	gacttttaaag	agaaaaggcc	tgatatgtgg	38700
	tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	38760
	gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	38820
	ccgaggacat	atacccccaa	ggacggcaca	gttgggtacat	tccggagaca	agcaactcag	38880

ccacactccc aggccagagc ccgagagggga cgcccatgca cagggaggca gagcccagct 38940
 cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcaggcacag agcatgggct 39000
 gggaggaggg gcagggacac caggcagggg tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 39060
 tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacctc acctggcctg 39120
 5 gacctcacct ggcctagacc tcacctctgg gcttcacctg agctcggcct cacctgactt 39180
 ggaccttgcc tgtcctgagc tcacatgatc tgggacctcac ctgacctggg ttccacctga 39240
 cctgggcttc acctgacctg ggcctcatct gacctggggc tccctggcct ggacctcacc 39300
 tggcctgggc ttccacctggc ctcaggcctc atctgcacct gctccaggctc ttgctggaac 39360
 ctcagtagca ctgaggctgc aggggctcat ccagggttgc agaattgactc tagaacctcc 39420
 10 cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggccag ggaatataaa agcctgaat 39480
 gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 39540
 agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagcctc agggcacagg tgggcacgga 39600
 cactgtccac ctaagccagg ggcagacccg agtgtccccg cagtagacct gagagcgctg 39660
 ggcccacagc ctcccctcgg tgcctgcta cctcctcagg tcagccctgg acatcccggg 39720
 15 tttccccagg cctggcggtg ggtttggggg gaggtctgtg tccctgtggg attacgattt 39780
 ttggagtggg tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctgggaac 39840
 cttctgccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat ttgactgag 39900
 gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtga gcccgtagcc caaacacaca 39960
 gggcagcagg cacaacagac aagccacaaa gtgaccaccc tgagctcctg cctgccagcc 40020
 20 ctggagacca tgaaacagat ggcaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtccaa 40080
 caggctctga tcgtgctgc cctccaatac cagtccggat ggggacaggg ctggcccaca 40140
 ttaccatttg ctgccatccg gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctggggcac 40200
 atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gaggtagggc accaggaagg tggggctggc 40260
 cctgtgcact gtccctgccc ctgtgggtccc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc 40320
 25 tcttgggtca tttccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtccatca 40380
 tctgcctgg cgtcctgag tctgcgcct ttccaaacct caccgggaa gccaacagag 40440
 gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac cttccagaaa tctctgtctc tctcccagt 40500
 gggcacccctc ttccagggca gtccctcagt atatcacagt gggaaccac atctggatcg 40560
 ggactgcccc cagaacacaa gatggccac agggacagcc ccacagcca gcccttccca 40620
 30 gaccctaaa aggcgtccca cccctgcat ctgcccagg gctcaaactc caggaggact 40680
 gactcctgca caccctcctg ccagacatca cctcagcccc tcttgaagg gacaggagcg 40740
 cgcaagggtg agtcagaccc tcttgcctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggctc 40800
 tgagatcccc aggcgcgac accactgtca atggggggcc cagacgcctg gaccagggcc 40860
 tgcgtgggaa aggcctctgg gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tctactgtg 40920
 35 tgactacagt aactaccaca gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg 40980
 tttatgcaca cttctccgct cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt 41040
 ctgcccagac cctcggcctc tagggacatc ttggccatga cagcccagg gctggtgccc 41100
 cacacatcgt ctgccttcaa acaagggtt cagagggctc tgaggtgacc tccctgatga 41160
 ccacagggtg cctggccctc tccccaccag ctgcaccaga ccccgctatg acagatgccc 41220
 40 cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tcttccaac 41280
 acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggttggaat caagaggaca gcatccccc 41340
 ggctcccaac aggcaggact cccacaccct cctctgagag gccgctgtgt tccgtagggc 41400
 caggctgcag acagtcccc tcacctgcca ctagacaaat gcctgctgta gatgtcccca 41460
 cctggaaaat accactcatg gagccccccag cccagggtac agctgtagag agagtctctg 41520
 45 agggccctaa gaagtagcca tgcccagttc tgccgggacc ctcggccagg ctgacaggag 41580
 tggacgctgg agctggggcc atactgggac acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 41640
 gcacatgccg gggagcacc agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag 41700
 gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccccag 41760

	tccccagttcc	tggggggcccc	tggcacagct	gtcttgaccc	tctctattcc	ctgggaagct	41820
	cctcctgaca	gccccgcctc	cagttccagg	tgtggttatt	gtcagggggt	gtcagactgt	41880
	ggtggataca	gctatgggta	ccacagtggg	gctgcccata	gcagcaacca	ggccaagtag	41940
	acaggccctc	gctgtgcagc	cccaggcctc	cagctcacct	gcttctcctg	gggctctcaa	42000
5	ggctgctgtt	ttctgcactc	tcccctctgt	ggggaggggt	ccctcagtgg	gagatctgtt	42060
	ctcaacatcc	cacggcctca	ttcctgcaag	gaaggccaat	ggatgggcaa	cctcacatgc	42120
	cgcggctaag	ataggggtgg	cagcctggcg	gggacaggac	atcctgctgg	ggtatctgtc	42180
	actgtgccta	gtggggcact	ggctcccaaa	caacgcagtc	cttgccaaaa	tccccacggc	42240
	ctcccccgct	aggggctggc	ctgatctcct	gcagtcctag	gaggctgctg	acctccagaa	42300
10	tggctccgtc	cccagttcca	gggcgagagc	agatcccagg	ccggctgcag	actgggaggc	42360
	cacccccctc	ttcccagggt	tactgcaggg	tgaccagggc	aggaaatggc	ctgaacacag	42420
	ggataaccgg	gccatcccc	aacagagtcc	acccccctcct	gctctgtacc	ccgcaccccc	42480
	caggccagcc	catgacatcc	gacaacccca	caccagagtc	actgcccggt	gctgccctag	42540
	ggaggacccc	tcagccccca	ccctgtctag	aggactgggg	aggacaggac	acgccctctc	42600
15	cttatgggtc	ccccacctgg	ctctggctgg	gacccttggg	gtgtggacag	aaaggacgct	42660
	tgcctgattg	gcccccagga	gcccagaact	tctctccagg	gaccccagcc	cgagcacccc	42720
	cttaccacag	acccagccct	gccccctcct	ccctctgctc	tcctctcatc	accccatggg	42780
	aatccagaat	ccccaggaag	ccatcaggaa	gggctgaggg	aggaagtggg	gccactgcac	42840
	caccaggcag	gaggctctgt	ctttgtgaac	ccaggagagg	gccagcctcc	tagagggtat	42900
20	ggtccaccct	gcctatggct	cccacagtgg	caggctgcag	ggaaggacca	gggacggtgt	42960
	gggggagggc	tcaggggccc	gcgggtgctc	catcttggtg	gagcctatct	ctctcaccca	43020
	cggactcgcc	cacctcctct	tcaccctggc	cacacgtcgt	ccacaccatc	ctaagtccca	43080
	cctacaccag	agccggcaca	gccagtgcag	acagaggctg	gggtgcaggg	gggccgactg	43140
	ggcagcttcg	gggagggagg	aatggaggaa	ggggagttca	gtgaagaggc	ccccctcccc	43200
25	tgggtccagg	atcctcctct	gggacccccg	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	43260
	aagcaggatg	ggagaatctg	tgcgggaccc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggctc	43320
	aggccagata	caaaagcccc	tcagtgcagc	ctccactgca	gtgctggggc	tgggggcagc	43380
	cgtcccccac	caggatgaac	ccagcacccc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	43440
	catgaaggag	caggatatgg	gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	43500
30	tgccacgtcc	tgccttgagg	ggaacccctt	tctctagtcc	ctgcaggcca	ggaggcagct	43560
	gactcctgac	ttggacgcct	attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	43620
	gggatgagga	cgccccgtca	aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	43680
	aggtcccca	acaaaccagg	aagtttctga	aggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	43740
	ctcgtcccac	agtgcactc	gccaggccag	aaaccccatc	ccaagtcagc	ggaatgcaga	43800
35	gagagcaggg	aggacatggt	taggatctga	ggccgcacct	gacacccagg	ccagcagacg	43860
	tctcctgtcc	acggcacccct	gccatgtcct	gcatttcttg	aagaacaagg	gcaggctgaa	43920
	gggggtccag	gaccaggaga	tgggtccgct	ctacccagag	aaggagccag	gcaggacaca	43980
	agccccctcc	ccattgaggc	tgacctgccc	agagggctcct	gggcccaccc	aacacaccgg	44040
	ggcggaatgt	gtgcaggcct	cggtctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ctcacagtgc	44100
40	tcaccccaca	cctaaaacga	gccacagcct	ccggagcccc	tgaaggagac	cccggcccaca	44160
	agcccagccc	ccaccagga	ggccccagag	cacagggcgc	cccgtcggat	tctgaacagc	44220
	cccagatcac	agtgggtata	actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tccaaaacgg	44280
	tctcctggcc	acagtgcggg	gccccgccag	agaggggagc	agccacccca	aacccatggt	44340
	ctgccggctc	ccatgacccc	gtgcacctgg	agccccacgg	tgtccccact	ggatgggagg	44400
45	acaagggccg	ggggctccgg	cggtctgggg	caggggcttg	atggcttcct	tctgccgtgg	44460
	ccccattgcc	cctggctgga	gttgaccctt	ctgacaagtg	tcctcagaga	gtcagggatc	44520
	agtggcacct	cccaacatca	accccacgca	gcccaggcac	aaaccccaca	tccaggggca	44580
	actccaggaa	cagagacacc	ccaataccct	gggggacccc	gacctgatg	actcccgtcc	44640

	catctctgtc	cctcacttgg	ggcctgctgc	ggggcgagca	cttgggagca	aactcaggct	44700
	taggggacac	cactgtgggc	ctgacctcga	gcaggccaca	gacccttccc	tcctgccctg	44760
	gtgcagcaca	gactttgggg	tctgggcagg	gaggaacttc	tggcagggtca	ccaagcacag	44820
	agcccccagg	ctgagggtgg	cccaggggga	accccagcag	gtggcccaact	acccttcctc	44880
5	ccagctggac	cccattgtct	cccgaagata	gggtgtccat	ccaaggcagg	tcctccatgg	44940
	agcccccttc	aggctcctct	ccagacccca	ctgggcctca	gtccccactc	taggaatgca	45000
	gccaccacgg	gcacaccagg	cagcccaggc	ccagccaccc	tgcagtgtccc	aagcccacac	45060
	cctggaggag	agcagggtgc	gtctgggagg	ggctgggctc	cccaccccca	ccccacctg	45120
	cacacccac	ccacccttgc	ccgggcccc	tgcaggaggg	tcagagcccc	catgggatat	45180
10	ggacttaggg	tctcactcac	gcacctcccc	tcctgggaga	aggggtctca	tgcccagatc	45240
	cccccagcag	cgctggtcac	aggtagaggc	agtggcccca	gggccaccct	gacctggccc	45300
	ctcaggctcc	tctagccctg	gctgccctgc	tgtccctggg	aggcctgggc	tccaccagac	45360
	cacagggtcta	gggcaccgcc	cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	45420
	aagctccaga	cccccaggcc	cgggacctgc	cttgctgcta	cgacttcctg	cccagacct	45480
15	cgttgccctc	ccccgtccac	ttacacacag	gccaggaagc	tgttcccaca	cagaccaacc	45540
	ccagacgggg	accacctggc	actcagggtca	ctgccatttc	cttctccatt	cacttccaat	45600
	gcctctgtgc	ttcctccctc	ctccttcctt	cgggggagca	ccctgtgcag	ctcctccctg	45660
	cagtccacac	cctggggaga	cccgaccctg	cagcccacac	cctggggaga	cctgaccctc	45720
	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttgc	caccaccaa	gacagccctg	gggtcctgtc	45780
20	cctacagccc	ccaccagtt	ctctacctag	acccgtcttc	ctccctctaa	acacctctcc	45840
	caggccaacc	ctacacctgc	aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	45900
	gcctgtgccc	acccccgtgc	tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttcctc	tcctagggcc	45960
	cctgagggat	ggcattgacc	gtgccctcgc	acccacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	46020
	tcctggccac	tccagcccca	ctccctctc	aggcctggct	ctggtatttc	tgggacaaag	46080
25	ccttacccaa	gtctttccca	tgcaggcctg	ggcccttacc	ctcactgccc	ggttacaggg	46140
	cagcctcctg	tgcacagaag	cagggagctc	agcccttcca	caggcagaag	gactgaaag	46200
	aaatcggcct	ccagcgcctt	gacacacgtc	tgctgtgtgc	tctcactgcc	cgcacctgca	46260
	gggaggctcg	gcaactccctc	taaagacgag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	46320
	cagggctacc	agacatccca	gtcctctcac	aggcctctcc	tgggaagaga	cctgaagacg	46380
30	cccagtcaac	ggagtctaac	accaaacctc	cctggaggcc	gatgggtagt	aacggagtca	46440
	ttgccagacc	tggaggcagg	ggagcagtga	gcccagagcc	acaccatagg	gccagaggac	46500
	agccactgac	atcccaagcc	actcactggt	ggtcccacaa	caccccatgg	aaagaggaca	46560
	gaccacacagt	cccacctgga	ccagggcaga	gactgctgag	accagcacc	agaaccaacc	46620
	aagaaacacc	aggcaacagc	atcagagggg	gctctggcag	aacagaggag	gggaggctctc	46680
35	cttcaccagc	aggcgcttcc	cttgaccgaa	gacaggatcc	atgcaactcc	cccaggacaa	46740
	aggaggagcc	ccttgttcag	cactgggctc	agagtcctct	ccaagacacc	cagagtttca	46800
	gacaaaaacc	ccctggaatg	cacagtctca	gcaggagagc	cagccagagc	cagcaagatg	46860
	gggctcagtg	acaccgcgag	ggacaggagg	atthttgtgg	ggctcgtgtc	actgtgagga	46920
	tattgtacta	atggtgtatg	ctatacccac	agtgcacag	ccccattccc	aaagccctac	46980
40	tgcaaacgca	ttccacttct	ggggctgagg	ggctggggga	gcgtctggga	aatagggtctc	47040
	aggggtgtcc	atcaatgccc	aaaacgcacc	agactccccct	ccatacatca	caccaccag	47100
	ccagcgagca	gagtaaacag	aaaatgagaa	gcaagctggg	gaagcttgca	caggcccaa	47160
	ggaaagagct	ttggcggtg	tgtaagaggg	gatgcgggca	gagcctgagc	agggcctttt	47220
	gctgtttctg	ctttcctgtg	cagagagttc	cataaactgg	tgctcgagat	caatggctgg	47280
45	gagtgaagcc	aggaggacag	cgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	ccgctatcct	47340
	acactgtcat	ctttcgaaaag	tttgccctgt	gccacactg	ctgcatcatg	ggatgcttaa	47400
	cagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtgaag	ggatttgag	cacagatctg	47460
	aataaattct	ccagaatgtg	gagcagcaca	gaagcaagca	cacagaaagt	gcctgatgca	47520

	aggacaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	tctgaaaagc	47580
	cctggcagga	actccctgtg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	ccagagccct	47640
	ccctgagagc	ctcatgggca	aagatgtgca	caacagggtg	ttctcatagc	cccaaactga	47700
	gagcaaagca	aacgtccatc	tgaaggagaa	caggcaaata	aacgatggca	ggttcatgaa	47760
5	atgcaaacc	agacagccac	aagcacaaaa	gtacaggggt	ataagcgact	ctgggtgagt	47820
	tcatgacaat	gctgagtaat	tggagtaaca	aagtaaaactc	caaaaaatac	tttcaatgtg	47880
	atttcttcta	aataaaat	acaccctgca	aaatgaactg	tcttcttaag	ggatacattt	47940
	cccagttaga	aaaccataaa	gaaaaccaag	aaaaggatga	tcacataaac	acagtgggtg	48000
	ttacttctgc	tggggaagga	agagggtatg	aactgagata	cacaggggtg	gcaagtctcc	48060
10	taacaagaac	agaacgaata	cattacagta	ccttgaaaac	agcagttaaa	cttctaaatt	48120
	gcaagaagag	gaaaatgcac	acagtttgtg	ttagaaaatt	ctcagtcac	caactgttcat	48180
	aatagcaaag	acattaaccc	aggtcggata	aataagcgat	gacacaggca	attgcacaat	48240
	gatacagaca	tatatattagt	atatgagaca	tcgatgatgt	atcccaaat	aaacgacttt	48300
	aaagagataa	agggctgatg	tgtggtggca	ttcacctccc	tgggatcccc	ggacaggttg	48360
15	caggctcact	gtgcagcagg	gcaggcgggt	acctgctggc	agttcctggg	gcctgatgtg	48420
	gagcaagcgc	agggccatat	atcccgagg	acggcacagt	cagtgaattc	cagagagaag	48480
	caactcagcc	acactcccca	ggcagagccc	gagagggacg	cccacgcaca	gggaggcaga	48540
	gcccagcacc	tccgcagcca	gcaccacctg	cgcacggggc	accaccttgc	aggcacagag	48600
	tgggtgctga	gaggaggggc	agggacacca	ggcaggggtg	gcaccagag	aaaactgcag	48660
20	acgcctcaca	catccacctc	agcctcccct	gacctggacc	tactggcct	gggcctcact	48720
	taacctgggc	ttcacctgac	cttggcctca	cctgacttgg	acctcgctg	tccaagctt	48780
	tacctgacct	gggcctcaac	tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggtttta	cctgtcctgg	48840
	aactcacctg	gccttggett	cccctgacct	ggacctcatc	tggcctgggc	ttcacctggc	48900
	ctgggcctca	cctgacctgg	acctcatctg	gcctggacct	cacctggcct	ggacttcacc	48960
25	tggcctgggc	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctcg	ggcctcacct	gcacctgctc	49020
	caggctcttg	tggagcctga	gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	49080
	tgactctaga	agtctccac	atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggt	ggccctggga	49140
	atataaaaat	ctccagaatg	atgactctgt	gatttgtggg	caacttatga	acccgaaagg	49200
	acatggccat	ggggtgggta	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	49260
30	gacacagggt	ggcacggaca	ctatccacat	aagcgaggga	tagaccagag	tgtcccaca	49320
	gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	cccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	49380
	agccctggac	atcccagggt	tccccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	49440
	actgtggtat	tacgatattt	tgactggtta	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	49500
	aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgctcctca	49560
35	ggtcagcccc	ggacatcccg	ggtttcccca	ggctgggcgg	taggtttggg	gtgaggtctg	49620
	tgtcactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	49680
	tcaaaaacc	atccctggga	gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	49740
	ccatgttagg	attttgatcg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	49800
	cagcctgtga	cccaaaccg	cagggcagca	ggcacgatgg	acaggcccgt	gactgaccac	49860
40	gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcaccctaca	49920
	ggtcacccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgctgct	gccctcccaa	cgccagtcca	49980
	aatgggacag	ggacggcctc	acagcaccat	ctgctgcat	caggccagcg	atcccagaag	50040
	cccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagtagggg	50100
	caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtggtcc	ctggcctgcc	50160
45	tggccctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcctggggac	50220
	agccggagct	gggcgtcgct	catcctgccc	ggccgtcctg	agtctgctc	atttccagac	50280
	ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	50340
	aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttcagg	acagtcctca	gtggcatcac	50400

	agcgggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggccccc	atgcctggac	50460
	caggggcctgc	gtgggaaagg	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	50520
	ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaacccagtg	gcaaaaactg	gctggaaacc	50580
	caggggctgt	gtgcacgcct	cagcttggag	ctctccagga	gcacaagagc	cgggcccagg	50640
5	gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctggtg	50700
	ccctgcacac	catcttcctc	caaatagggg	cttcagaggg	ctctgaggtg	acctcactca	50760
	tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gaccctgtct	tgacagatgc	50820
	cccgattcca	acagccaatt	cctgggaccc	tgaatagctg	tagacaccag	cctcattcca	50880
	gtacctcctg	ccaattgcct	ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	50940
10	caggctccca	acaggcagga	ctcccgacac	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttcgcga	51000
	ggggcaggcc	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	51060
	cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	51120
	ctcgaggccc	ctaagaagga	gccatgcccc	gttctgccgg	gaccctcggc	caggccgaca	51180
	ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	51240
15	gagagcacat	gccggggagc	acccagcctc	ctgtcgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	51300
	ggaggctgca	gaggcctctc	caggagagaca	ctgtgcatgt	ctggtacct	agcagcccc	51360
	cacgtcccca	gtcctggggg	cccctggctc	agctgtctgg	gccctccctg	ctccctggga	51420
	agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	51480
	ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtggtgcc	gcccatagca	gcaaccaggc	51540
20	caagtagaca	ggcccctgct	gcgcagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	51600
	ctctcaaggc	tgctgtctgt	cctctggccc	tctgtgggga	gggttcctc	agtgggaggt	51660
	ctgtgctcca	gggcagggat	gattgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	51720
	tcccgccctg	agagggtgcag	gcagcaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	51780
	cccattgtgg	gcatttgaga	gtgctgtgcc	cccggcaggc	ccagccctga	tggggaagcc	51840
25	tgtcccatcc	cacagcccgg	gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	51900
	ctatgatcct	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttgagc	51960
	accacccggc	cccctggaaa	tgaggctgtg	agcccagaca	gtgggcccag	agcactgtga	52020
	gtaccccggc	agtacctggc	tgcagggatc	agccagagat	gccaaaccct	gagtgaccag	52080
	cctacaggag	gatccggccc	caccagggcc	actcgattaa	tgctcaaccc	cctgccctgg	52140
30	agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaagggaag	52200
	tcaagggtctg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacagggtgg	52260
	gcagacggct	gtggacggga	catattgctg	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggt	52320
	agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgtta	ggggctggcc	52380
	tggaatcctg	ctgtcctagg	aggctgtgta	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	52440
35	ggcgagagca	gatcccaggc	aggctgtagg	ctgggaggcc	acccctgccc	ttgccggggg	52500
	tgaatgcagg	tgcccaaggc	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	52560
	accagagtgc	gccccttcct	gctctgcacc	ctgcaccccc	caggccagcc	cacgacgtcc	52620
	aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gaccagcac	cctgaggagg	52680
	tcttgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	52740
40	cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccag	cccacaccct	gagaggaacg	tctgtctcca	52800
	gcctctgcag	gtcgggaggc	agctgacccc	tgacttgagc	ccctattcca	gacaccagac	52860
	agaggcgag	gccccccaga	accagggttg	agggacgccc	cgtcaaagcc	agacaaaacc	52920
	aaggggtgtt	gagcccagca	agggaaggcc	cccaaacaga	ccaggagggt	tctgaagggt	52980
	tctgtgtcac	agtggggtat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	53040
45	acccatttcc	aagtcagcgg	aagcagagag	agcagggagg	acacgttttag	gatctgagac	53100
	tgcacctgac	acccaggcca	gcagacgtct	cccctccagg	gcacccacc	ctgtcctgca	53160
	tttctgcaag	atcagggggc	gcctgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	ggccccctgt	53220
	acaccaagga	ggagttaggc	aggccccgag	cactctcccc	attgaggctg	acctgccag	53280

	agagtccctgg	gccccacccca	cacaccggggg	cggaatgtgt	gcaggcctcg	gtctctgtgg	53340
	gtgttccgct	agctgggggct	cacagtgtctc	acccacacacc	taaaatgagc	cacagcctcc	53400
	ggagcccccg	caggagaccc	cgcccacaag	cccagcccc	acccaggagg	cccagagct	53460
	cagggcgccc	cgtcggattc	cgaacagccc	cgagtcacag	cggtataac	cggaaccacc	53520
5	actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	53580
	agggcagcag	ccactctgat	cccattgtcct	gccggctccc	atgaccccca	gcacgcggag	53640
	ccccacagtg	tccccactgg	atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	53700
	ggggcttgat	cgcatacctt	tgccgtgggt	ccagtgtccc	tggctggagt	tgacccttct	53760
	gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	53820
10	acaggcacia	acccacatc	cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataccctgg	53880
	gggaccccg	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	53940
	accctgcctc	tgctctgtc	cctcactcag	gacctgtctc	cgggcgaggc	cttgggagca	54000
	gacttggggt	taggggacac	cagtgtgacc	ccgacctga	ccaggacgca	gacctttcct	54060
	tcctttcctg	gggcagcaca	gactttgggg	tctgggccag	gaggaacttc	tggcaggctc	54120
15	ccaagcacag	aggccacagg	ctgagggtgg	cctggaaaaga	cctccaggag	gtggccactc	54180
	cccttcctcc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcaggt	54240
	gtccttgga	gccccattca	gactcctccc	tggacccac	tgggcctcag	tcccagctct	54300
	ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgtcca	54360
	agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccacccacc	54420
20	cccacctgca	cacccacccc	accctgccc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccc	54480
	atggggatat	gacttaggg	ctcactcacg	tggctcccat	catgagtga	ggggcctcaa	54540
	gcccagggtc	ccacagcagc	gcctgtcgca	agtggaggca	gaggcccgag	ggccaccctg	54600
	acctgggtccc	tgagggttct	gcagcccagg	ctgccctgct	gtccctggga	ggcctgggct	54660
	ccaccagacc	acagggtccag	ggcaccgggt	gcaggagcca	cccacacaca	gtcacagga	54720
25	agaagataag	ctccagaccc	ccagggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttctgtccc	54780
	cagacctggg	cgccctcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	54840
	aacaaccccc	aaccaggacc	gcctggcact	cagggtggctg	ccatttcctt	ctccatttgc	54900
	tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctgggtcctc	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagtcc	54960
	ctgcagccca	caccctgggg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgtgtctc	55020
30	ttactgcca	cccagaaaac	tctgggggtcc	tgtccctgca	gtccctaccc	tgggtctccac	55080
	ccagacccct	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgtcac	ctgcaggccc	55140
	tgtcctcttc	tgtcgtaga	gcctcagttt	ctccccctg	tgcccacacc	ctacctctc	55200
	ctgcccacaa	ctctaactct	tcttctcctg	gagcccctga	gccatggcat	tgacctgtcc	55260
	ctcccaccac	ccacagccca	tgcctcacc	ttcctcctgg	ccactccgac	cccggccctc	55320
35	ctcaggccaa	gccctgggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	55380
	ctgggtctct	gccctcactt	cccgggtaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcaggagg	55440
	ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	55500
	gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgcacct	gcagggaggc	tccgactcc	ctctaaagac	55560
	aagggatcca	ggcagcagca	tcacggggaga	atgcagggtc	cccagacatc	ccagtctctc	55620
40	cacaggcctc	tcctgggaag	agacctgcag	ccaccaccaa	acagccacag	aggctgtgtg	55680
	atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcaggggag	cagtgtgccc	gagccatac	55740
	catagggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatggtggcc	ccataacaca	55800
	cctaggaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	55860
	cagcaccagc	cccaagaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctccc	agaaagagag	55920
45	gaggggagat	ctccttcacc	atcaaagtgt	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcaac	55980
	tccccagga	caaaggagga	gccccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	56040
	accctgagtt	tcagacaaca	acccgctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagaccaa	56100
	agccagcaaa	agggacctcg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	56160

	gtcactgtga	ggatattgta	gtggtggtag	ctgctactcc	cacagtgaca	cagacccatt	56220
	cccaaagccc	tactgcaaac	acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	56280
	gaagtagggg	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	56340
	cacccccacca	gccagcgagc	agggtaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgacac	56400
5	ggccccaagg	aaagagcttt	ggcgggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	56460
	ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagttcca	taaactggtg	ttcaagatca	56520
	gtggctggga	atgagcccag	gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	56580
	ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaaag	tttgcttgtg	gaccacacta	ttgcatcatg	56640
	ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtgagat	gaatttgacg	56700
10	catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaaca	cacagaaagt	56760
	gcctgatgca	aggacaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	56820
	tctgaaaagc	cttggcagga	tctccctgcg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	56880
	ccagagccct	ccctgagagc	gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	56940
	ctcaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaataagc	aatggtaggt	57000
15	tcatgcaatg	caaaccacaga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	57060
	ggttgagtgc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaataact	57120
	ttaatgtgat	ttcttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	57180
	ataaactttc	ccctggaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgatc	acataaacac	57240
	agttgtgggt	acttctactg	gggaagggaag	agggatagag	ctgagacaca	cagagtcggc	57300
20	aagtctccaa	gcaagcacag	aacgaataca	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	57360
	tctaaatcgc	aagaacagga	aaatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtccagca	57420
	ctattcataa	tagcaaagac	attaacccag	gttggataaa	taaatgatga	cacaggcaat	57480
	tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	cccaaagaa	57540
	atgactttta	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	57600
25	caggttgcag	gcacactgtg	tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tcctggggcc	57660
	tgatgtggag	caagcgcagg	gctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	57720
	agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccaggc	agagcccag	agggacgccc	acgtacaggg	57780
	aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccacctgtgc	acgggccacc	accttgacag	57840
	cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	agggtgagca	cccagagaaa	57900
30	actgcagaag	cctcacacat	ccacctcagc	ctccccctgac	ctggacctca	cctgggtctgg	57960
	acctcacctg	gcctgggcct	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	58020
	ctggacctca	cctggcctcc	ggcctcacct	gcacctgtc	caggtcttgc	tggaacctga	58080
	gtagcactga	ggctgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctcccac	58140
	atctgacctt	tctgggtgga	ggcatctggt	ggccctggga	atataaaaag	ccccagaatg	58200
35	gtgcctgcgt	gatttggggg	caattttatga	acccgaaaag	acatggccat	ggggtgggta	58260
	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gacgcggaca	58320
	ctatccacat	aagcgaggga	cagacccgag	tgttcctgca	gtagacctga	gagcgtgagg	58380
	cccacagcct	cccctcggtg	ccctgctgcc	tcctcaggtc	agccctggac	atcccggtt	58440
	tccccaggcc	agatggtagg	tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	58500
40	tttgggggag	ttatcgttat	acccacagca	tcacacggtc	catcagaaac	ccatgccaca	58560
	gccctccccg	caggggaccg	ccgcgtgcc	tgttacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	58620
	atgggtatgg	tggctaccac	agcagtgcag	cccatgaccc	aaacacacag	ggcagcaggc	58680
	acaatggaca	ggcctgtgag	tgacctgtgt	gggctccagc	ccgccagccc	cggagaccat	58740
	gaaacagatg	gccaagggtca	ccccacagtt	cagccagaca	tggctccgtg	gggtctgcat	58800
45	cgctgctgcc	ctctaaccac	agcccagatg	gggacaaggc	caaccccaca	ttaccatctc	58860
	ctgctgtcca	cccagtggtc	ccagaagccc	ctccctcatg	gctgagccac	atgtgtgaac	58920
	cctgagagca	ccccatgtca	gagtaggggc	agcagaaggg	cggggctggc	cctgtgcact	58980
	gtccctgcac	ccatggtccc	tcgcctgcct	ggccctgaca	cctgagcctc	ttctgagtca	59040

	tttctaagat	agaagacatt	cccggggaca	gccggagctg	ggcgtcgcctc	atcccccccc	59100
	gccgtcctga	gtcctgcttg	tttccagacc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	59160
	cacacagtca	gagacaaaga	accttccaga	aatccctgtc	tcactccccca	gtggggcacct	59220
	tcttccagga	cattcctcgg	tcgcatcaca	gcaggcaccc	acatctggat	caggacggcc	59280
5	cccagaacac	aagatggccc	atggggacag	ccccacaacc	caggccttcc	cagaccccta	59340
	aaaggcgtcc	cacccccctgc	acctgccccca	gggctaaaaa	tccaggaggc	ttgactcccc	59400
	cataccctcc	agccagacat	cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	59460
	gtgagtcaga	cccacctgcc	ctcgatggca	ggcggggaag	attcagaaaag	gcctgagatc	59520
	cccaggacgc	agcaccactg	tcaatggggg	cccagacgc	ctggaccagg	gcctgcgtgg	59580
10	gaaaggccgc	tgggcacact	caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	59640
	ggtgactacc	acagtgatga	aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggaccatgc	59700
	acacttctca	gcttgagact	ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgaggg	tttgtagcca	59760
	gacccctcgg	ctctagggac	accctggcca	tcacagcgga	tgggctgggt	ccccacatgc	59820
	catctgctcc	aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttcactcat	gaccacaggt	59880
15	gccctggccc	cttccccgcc	agctacaccg	aacctgttcc	caacagctgc	cccagttcca	59940
	acagccaatt	cctggggccc	agaattgctg	tagacaccag	cctcgttcca	gcacctcctg	60000
	ccaattgcct	ggattcacat	cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	60060
	acaggcagga	ctcccgca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggccaggcc	60120
	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctgga	60180
20	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	cccaggggat	60240
	ctaagaagga	gccatgcgca	gttctgccgg	gaccctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	60300
	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	60360
	gccggggagc	acccagcctc	ctgctgacca	gaggcccgct	ccagagccca	ggaggctgca	60420
	gaggcctctc	caggggggaca	ctgtgcatgt	ctggctccctg	agcagccccc	cacgtcccca	60480
25	gtcctggggg	cccctggcac	agctgtctgg	accctccctg	ttccctggga	agctcctcct	60540
	gacagccccg	cctccagttc	cagggtgtgg	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtgggtgga	60600
	tacagctatg	gttaccacag	tgggtgctgc	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	60660
	ccctgctgtg	cagccccagg	cctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggtcac	60720
	tgttgtctgt	actctgccct	ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggtc	tggttctcaac	60780
30	atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccgcggc	60840
	taagataggg	tgggcagcct	ggcgggggac	agtacatact	gctgggggtgt	ctgtcactgt	60900
	gcctagtggg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	60960
	ctgctagggg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	61020
	ccgtccccag	ttccagggcg	agagcagatc	ccaggccggc	tgcagactgg	gaggccaccc	61080
35	cctccttccc	agggttcact	ggagggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	61140
	actgcgccat	cccccaacag	agtcagcccc	ctcctgctct	gtacccccga	ccccccaggc	61200
	cagtccacga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctggggcgga	61260
	cccctcagcc	cccaccctgt	ctagaggact	tgggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	61320
	tggttccccc	acctgcctcc	ggccggggacc	cttgggggtgt	ggacagaaaag	gacacctgcc	61380
40	taattggccc	ccaggaaccc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccag	caccccccta	61440
	cccaggaccc	agccctgccc	ctcctccctc	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	61500
	cggtatcccc	aggaagccat	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccaccg	61560
	ggcaggaggc	tccgtcttcg	tgaacccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	61620
	acctgcctg	gggctccccc	cgtggcaggc	tgcggggaag	gaccaggggc	ggtgtggggg	61680
45	agggctcagg	gccctgcggg	tgctcctcca	tcttcgggtga	gcctccccct	tcacccaccg	61740
	tcccgccccc	ctcctctcca	ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtcctacct	61800
	acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgcagggggg	ctgccagggc	61860
	agcttcgggg	aggggaaggat	ggaggggagg	gaggctcagt	aagaggcccc	cttccctcgg	61920

	gtccaggatc	ctcctctggg	acccccggat	cccatcccc	cctggctctg	ggaggagaag	61980
	caggatggga	gaatctgtgc	gggaccctct	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	62040
	ccagacccaa	aagcccctca	gtgagccctc	cactgcagtc	ctgggccttg	gtagcagccc	62100
	ctcccacaga	ggacagaccc	agcaccgccg	agaagtccct	ccagggggag	ctcagagcca	62160
5	tgaaagagca	ggatatgggg	tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	62220
	ccgggaccca	ccatgggagg	aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	62280
	cggaccccac	tccagacacc	agacagaggg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	62340
	gatccgtcaa	ggcagacaag	accaaggggc	actgacccca	gcaaggggaag	gctcccaaac	62400
	agacgaggag	gtttctgaag	ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gctggtacca	62460
10	cagtgcact	cgccaggcca	gaaaccccg	cccaagtcag	cggaagcaga	gagagcagg	62520
	aggacacgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccagg	gcagcagacg	tctcccctcc	62580
	agggcaccct	ccaccgtcct	gcgtttcttc	aagaatagg	gcggcctgag	ggggtccagg	62640
	gccaggcgat	aggtccctc	taccccaagg	aggagccagg	caggaccgca	gcaccgtccc	62700
	cattgaggct	gacctgcca	gacgggcctg	ggcccacccc	acacaccggg	gcggaatgtg	62760
15	tgcaggcccc	agtctctgtg	ggtgttccgc	tagctggggc	ccccagtgtc	cacccacac	62820
	ctaaagcgag	ccccagcctc	cagagccccc	taagcattcc	ccgcccagca	gccagcccc	62880
	tgccccccac	caggaggccc	cagagctcag	ggcgctggt	cggattctga	acagccccga	62940
	gtcacagtgg	gtataactgg	aacgaccacc	gtgagaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	63000
	tggcagcagt	cggaggcccc	gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaacct	atgtcctgcc	63060
20	ggttcccatg	acccccagca	cccagagccc	cacggtgtcc	ccgttgata	atgaggacaa	63120
	gggctggggg	ctccggtggt	ttgcggcagg	gacttgatca	catccttctg	ctgtggcccc	63180
	attgcctctg	gctggagttg	acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccg	63240
	gcacctccca	atatcaacct	caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaactc	63300
	caggagcaga	gacaccccaa	cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	cccactggaa	63360
25	tccgccccag	agtctaccag	gaccaaaggc	cctgccctgt	ctctgtccct	cactcagggc	63420
	ctcctgcagg	gcgagcgctt	gggagcagac	tcggtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	63480
	aactttgatg	aggccactga	cccttccttc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttggggtc	63540
	tgggcaggga	agaactactg	gctggtggcc	aatcacagag	ccccagggcc	gagggtggcc	63600
	caagaaggcc	ctcaggaggt	ggccactcca	cttcctccca	gctggacccc	aggtcctccc	63660
30	caagatagg	gtgccatcca	aggcaggtcc	tccatggagc	ccccttcaga	ctcctcccg	63720
	gacccccactg	gacctcagtc	cctgctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccaggaag	63780
	cccaggccca	gccaccctgc	agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	aggggtgcgtc	63840
	tgggaggggc	taacctcccc	acccccacc	ccccatctgc	acacagccac	ctaccactgc	63900
	ccagaccctc	tgcaggagg	ccaagccacc	atgggggatg	gacttaggg	ctcactcacg	63960
35	tgcctccctc	cctgggagaa	ggggcctcat	gccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	64020
	ggaggcagt	gccccagggc	caccctgacc	tggcatctaa	ggctgtcca	gccagacag	64080
	cactgccgtt	cctgggaagc	ctgggctcca	ccagaccaca	ggtccagggc	acagcccaca	64140
	ggagccacc	acacacagct	cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	64200
	gccttcctgc	caccacttac	acacaggcca	gggagctgtt	cccacacaga	tcaaccccaa	64260
40	accgggactg	cctggcacta	gggtcactgc	catttccttc	tccattccct	cccagtgcct	64320
	ctgtgtctcc	tccttctggg	gaacaccctg	tgcagccctc	ccctgcagcc	cacacgtctg	64380
	ggagacccca	ccctgcctcg	ggccttttct	acctgctgca	cttgccgccc	acccaaacaa	64440
	ccctgggtac	gtgaccctgc	agtcctcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	64500
	tctaaacacc	cctcccaggc	caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	64560
45	agcctcaggt	tttcctacct	gtgcccaccc	cctaaccctc	cctgcccaca	acttgagttc	64620
	ttcctctcct	ggagcccttg	agccatggca	ctgaccctac	actcccaccc	acacactgcc	64680
	catgccatca	ccttcctcct	ggacactctg	accccgctcc	cctccctctc	agaccgggcc	64740
	ctgggtatttc	caggacaaa	gctcacccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgcctcact	64800

	gcctgggttac	acgggagcct	cctgtgcgca	gaagcagggga	gctcagctct	tccacaggca	64860
	gaaggcactg	aaagaaatca	gcctccagt	ccttgacaca	cgccgcctg	tgtctctcac	64920
	tgctgcacc	tgaggagg	ctccgcactc	cctctaaaga	tgagggatcc	aggcagcaac	64980
	atcacgggag	aatgcagggc	tcccagacag	cccagccctc	tcgcaggcct	ctcctgggaa	65040
5	gagacctgca	gccaccactg	aacagccacg	gaggtcgctg	gatagtaacc	gagtcagtga	65100
	ccgacctgga	gggcagggga	gcagtgaacc	ggagcccata	ccataggggac	agagaccagc	65160
	cgctaacatc	ccgagcccct	cactggcggc	cccagaacac	cccgtggaaa	gagaacagac	65220
	ccacagtccc	acctggaaca	gggcagacac	tgctgagccc	ccagcaccag	ccccaagaaa	65280
	cactaggcaa	cagcatcaga	gggggctcct	gagaaagaga	ggaggggagg	tctccttcac	65340
10	catcaaattg	ttcccttgac	caaaaacagg	gtccacgcaa	ctcccccagg	acaaaggagg	65400
	agccccctgt	acagcactgg	gctcagagtc	ctctctgaga	caggctcagt	ttcagacaac	65460
	aaccgcgtgg	aatgcacagt	ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	65520
	cggtgacacc	agtctcctgt	agggacagga	ggattttgtg	ggggttcgtg	tactgtgag	65580
	catattgtgg	tggtgactgc	tattcccaca	gtgacacaac	cccattccta	aagccctact	65640
15	gcaaacgcac	ccactcctgg	gactgagggg	ctgggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	65700
	gggtgtccat	caatgcccaa	aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	65760
	gtgagcagag	taaacagaaa	atgagaagca	gctgggaagc	ttgcacaggc	cccaaggaaa	65820
	gagctttggc	aggtgtgcaa	gaggggatgt	gggcagagcc	tcagcagggc	cttttgctgt	65880
	ttctgctttc	ctgtgcagag	agttccataa	actggtattc	aagatcaatg	gctgggagt	65940
20	agcccaggag	gacagtgtgg	gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	66000
	gtcatctttt	gaaagtgtgc	cctgtgccca	caatgctgca	tcaggggatg	cttaacagct	66060
	gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgagcacag	atctgaataa	66120
	atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaagg	66180
	aaagttcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	66240
25	caggaaactg	ctgtgacaaa	gcagaaccct	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttcctg	66300
	agaacctcat	gggcaaagat	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagcccca	actatggggc	66360
	tggaacaaag	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	66420
	aatgcaaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggct	ttgcggttga	66480
	gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaag	ccccaaaaat	acttttaatg	66540
30	tgattttctt	taataaaaaat	ttacacccgg	caaaatgaac	tatcttctta	agggataaac	66600
	tttcccctgg	aaaaactata	aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	66660
	ggttacttct	actgggggaag	gaagagggta	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	66720
	cctaacaaga	acagaacaaa	tacattacag	taccttga	acagcagtta	aacttctaaa	66780
	tcgcaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gttttagaaaa	ttctcagtcc	agcactgttc	66840
35	ataatagcaa	agacattaac	ccagggttga	taataaagcg	atgacacagg	caattgcaca	66900
	atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatcccca	agaaatgact	66960
	ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	67020
	tgagggctca	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	67080
	tgagcagggc	acagagctgt	atatcccca	ggaagggtaca	gtcagtgc	tccagagaga	67140
40	agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacccatgca	cagggaggca	67200
	gagcccagca	cctccgcagc	caccaccacc	tgcgcacggg	ccaccacctt	gcaggcacag	67260
	agtgggtgct	gagaggagg	gcagggacac	caggcagggt	gagcaccag	agaaaactgc	67320
	agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	67380
	acctgacctg	gacctcacct	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	67440
45	cctcacctgg	cctcgggcct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	67500
	ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	67560
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	67620
	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggctctgctg	67680

	gagcctgagt	agcactgagg	ctgtagggac	tcatccaggg	ttggggaatg	actctgcaac	67740
	tctcccat	ctgacctt	tgggtggagg	cacctggtg	cccagggaat	ataaaaagcc	67800
	ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	67860
	ggtgggtagg	gacagtaggg	acagatgtca	gcctgaggtg	aagcctcagg	acacaggtgg	67920
5	gcatggacag	tgtccacct	agcgagggac	agacccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	67980
	agcgctgggc	ccacagcctc	ccctcggggc	cctgctgcct	cctcaggtca	gccctggaca	68040
	tcccggttt	ccccaggcct	ggcggtagg	ttgaagtga	gtctgtgtca	ctgtggtatt	68100
	actatgatag	tagtggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	68160
	tgggagcctc	ccaccacagc	cctccctgcg	ggggaccgct	gcatgccgtg	ttaggatttt	68220
10	gatcgaggac	acggcgccat	gggtatggtg	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	68280
	acacacgggg	cagcagaaac	aatggacagg	cccacaagt	accatgatgg	gctccagccc	68340
	accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggtcacc	ctacaggtca	tccagatctg	68400
	gctccaaggg	gtctgcatcg	ctgctgccct	cccaacgcc	aaccagatgg	agacagggcc	68460
	ggccccatag	caccatctgc	tgccgtccac	ccagcagtc	cggaagcccc	tccctgaacg	68520
15	ctggggccacg	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccatgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	68580
	ggggctggcc	ctgtgcactg	tactgcccc	tgtggtccct	ggcctgcctg	gccctgacac	68640
	ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttccagggga	cagccggagc	tgggagtcgc	68700
	tcatcctgcc	tggctgtcct	gagtcctgct	catttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	68760
	gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	68820
20	cagtgcagaga	aacctctctc	cagggtttct	cttctctccc	acctcttcc	aggacagtcc	68880
	tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggcccccaga	acacgcgatg	68940
	gccccatggg	acagcccagc	ccttcccaga	cccctaaaag	gtatccccac	cttgccactg	69000
	ccccagggct	caaactccag	gaggcctgac	tcctgcacac	cctcctgcca	gatatcacct	69060
	cagccccctc	ctggagggga	caggagcccc	ggagggtag	tcagaccac	ctgccctcaa	69120
25	tggcagggcg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	69180
	ggggggcccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcagg	69240
	gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	actacggtgg	taactcccac	agtgatgaaa	69300
	ccagcagcaa	aaactgaccg	gactcgcagg	gtttatgcac	acttctcggc	tcggagctct	69360
	ccaggagcac	aagagccagg	cccaggggtt	tgtgcccaga	ccctcggcct	ctagggacac	69420
30	ccggggccatc	ttagccgatg	ggctgatgcc	ctgcacaccg	tgtgctgcca	aacaggggct	69480
	tcagagggct	ctgaggtgac	ttcactcatg	accacaggtg	ccctgggtccc	ttcactgcca	69540
	gctgcaccag	acctgttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggccgg	69600
	gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	tacctcctgc	caattgcctg	gattcccatc	69660
	ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	69720
35	cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	ccctcacctg	69780
	cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	69840
	cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tcgaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	69900
	ttctgccggg	acctcggcc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	69960
	gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	ccagcctcc	70020
40	tgctgaccag	agaccctgcc	cagagcccag	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	70080
	agtgcacatg	tgggtccctga	gcagccccc	ggctctctag	cactgggggc	ccctggcaca	70140
	gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctcctg	acagccccgc	ctccagttcc	70200
	aggtgtgggt	attgtcagg	gggtgccagg	cgtggttag	atggctacaa	ttaccacagt	70260
	gggtgccgccc	atagcagcaa	ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	70320
45	ctccagctca	cctgcttctc	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccctc	tggccctctg	70380
	tggggaggg	tccctcagt	ggagggtct	gtccagggc	agggatgact	gagatagaaa	70440
	tcaaaggctg	gcagggaaag	gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	70500
	ccatggagtc	acagagccac	ggagccccc	gtgtgggcgt	gtgagggtgc	tgggctccc	70560

	gcaggcccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	ccgtcccaca	gcccaggtcc	ccaggggag	70620
	caggcacaga	agctgccaag	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcatccactc	70680
	cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	acccagcccc	ctggaaacaa	ggcggggagc	70740
	ccagacagtg	ggcccagagc	actgtgtgta	tcctggcact	aggtgcaggg	accacccgga	70800
5	gatccccatc	actgagtggc	cagcctgcag	aaggacccaa	ccccaaccag	gccgcttgat	70860
	taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tcggcttccc	70920
	aggccctcat	ccctccaagg	aaggccaaag	gctgggcctg	ccaggggcac	agtaccctcc	70980
	cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	71040
	cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctacaaaaa	tccccactgc	71100
10	ctccccctgt	aggggctggc	ctgggtctct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcca	71160
	ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggcca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	71220
	aggccacccc	tgtccttgcc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	71280
	cacagggatg	actgtgccat	gccctacctc	agtccgcccc	tttctactct	gcaaccccc	71340
	ctccccaggt	cagcccatga	cgaccaacaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	71400
15	cctggggagg	accctcagc	ccccaccctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	71460
	ctctctcctt	atgggttcccc	cacctggctc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	71520
	ggacgcctgc	ctaattggcc	cccaggaacc	cagaacttct	ctccaggggac	cccagccga	71580
	gcacccccctt	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	71640
	ccatgggaat	ccagaatccc	caggaagcca	tcaggaaggg	ctgaaggagg	aagcggggcc	71700
20	gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctcctag	71760
	agggtatggt	ccaccctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	71820
	acggtgtggg	ggagggctca	gggccctgca	ggtgctccat	cttgatgag	cccatccctc	71880
	tcacccaccg	accgcgccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	71940
	agtcccacct	acaccagagc	cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	72000
25	ccgccagggc	agctttgggg	agggaggaat	ggaggaaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	72060
	cctccccctg	gtctaggatc	cacctttggg	acccccggat	cccatcccc	ccaggctctg	72120
	ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggaccctct	cacagtggaa	tacctccaca	72180
	gcggctcagg	ccagatacaa	aagccccctc	gtgagccctc	actgcagtgc	cagggcctgg	72240
	gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcaccccgaa	gaagtccctg	cagggggagc	72300
30	tcagagccat	gaaggagcaa	gatattgggg	ccccataact	ggcacagacc	tcagctccat	72360
	ccaggcccac	caggacccac	catgggtgga	acacctgtct	ccggcccctg	ctggctgtga	72420
	ggcagctggc	ctctgtctcg	gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	72480
	agaaccagtg	ttgagggaca	cccctgtcca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgctgagc	72540
	ccagcaaggg	aaggccccca	aacaaaccag	gaggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	72600
35	gggtatagca	gcggctacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtcag	72660
	ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	72720
	gccaacagat	gtctccccctc	cagggcgccc	tgccctgttc	agtgttcctg	agaaaacagg	72780
	ggcagcctga	ggggatccag	ggccaggaga	tgggtcccct	ctaccccgag	gaggagccag	72840
	gcgggaatcc	cagccccctc	cccattgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggaccacc	72900
40	ccacacaccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	72960
	tgccagtcct	caccccacac	ctaagggtgag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	73020
	ccacccagca	gcccagcccc	tacccaggag	gcccagagc	tcagggcgcc	tgggtggatt	73080
	ctgaacagcc	ccgagtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	73140
	tgtccaaaac	tgtctcccgg	ccactgctgg	aggcccagcc	agagaaggga	ccagccgccc	73200
45	gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	73260
	ttggatggtg	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	73320
	acaggcacaa	accccaaatac	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	73380
	gggaccctgg	ccctgggtgac	ttcccactgg	gatccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaag	73440

	acccccaccgc	tgtctctgtc	cctcactcag	ggcctgctga	ggggcggggtg	ctttggagca	73500
	gactcagggtt	tagggggccac	cattgtgggg	cccaacctcg	accaggacac	agatttttct	73560
	ttcctgccct	ggggcaacac	agactttggg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	73620
	accaagcaca	gagccctgac	tgaggtgggtc	tcaggaagac	ccccaggagg	gggcttgtgc	73680
5	cccttctctt	catgtggacc	ccatgcccc	caagataggg	gcatcatgca	gggcagggtcc	73740
	tccatgcagc	caccactagg	caactccctg	gcgcccgtcc	ccactgcgcc	tccatccccg	73800
	ctctggggat	gcagccacca	tggccacacc	aggcagccc	ggtccagcaa	ccctgcagtg	73860
	cccaagccct	tggcaggatt	cccagaggct	ggagcccacc	cctcctcatc	ccccacacc	73920
	tgcacacaca	cacctacccc	ctgcccagtc	cccctccagg	agggttggag	ccgcccatag	73980
10	ggtgggggct	ccagggtctca	ctcactcgct	tcccttcttg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	74040
	cgggtcccccc	tgacggcgct	gggcacagggt	gtgggtactg	ggccccaggg	ctcctccagc	74100
	cccagctgcc	ctgctctccc	tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	74160
	agccccaggg	agccgcccac	tgccagctca	caggaagaag	ataagcttca	gacctcagg	74220
	gccgggagct	gccttctctg	cacccttcc	tgccccagac	ctccatgccc	tcccccaacc	74280
15	acttacacac	aagccaggga	gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaccca	ggacggcctg	74340
	gcactcgggt	cactgccatt	tctgtctgca	ttcgtctcca	gcgccccctg	gttccctccc	74400
	tcctccctcc	ttcctttctt	cctgcattgg	gttcatgccg	cagagtgccca	ggtgcaggtc	74460
	agccctgagc	ttggggtcac	ctcctcactg	aaggcagcct	cagggtgccc	aggggcaggc	74520
	aggggtggggg	tgaggcttcc	agctccaacc	gctccactag	ccgagactaa	ggaagtgaga	74580
20	ggcagccaga	aatccagacc	attccatagc	aatggattt	cattaaagtt	accagacttc	74640
	agtgtaaagta	acatgagccc	catgcacaac	aatcccttat	gaaggggaag	tcagtgtcgc	74700
	ctcggatttc	ttgaaaaaca	caaaaactta	tcaatgcctg	taaaagtctg	ttggaaagaa	74760
	aatatgattc	aagaatgtta	tgcccaacaa	agctggcata	ttttctaccc	ggacacactc	74820
	agggaaatgtg	gtcccttgag	tgcttctctc	actgcgtaaa	tcctacgtgg	tgtttaagca	74880
25	tattcataaa	tgtgtatgtc	tatttttatg	tgtaagatgg	ttcattttta	ttttatztat	74940
	tcaatatgta	caataaagaa	tattgacaaa	taggctggac	atggtggctc	ccacctgtaa	75000
	tcccagccct	ttgggaggcc	gaggcgggca	gatcacctga	ggtctggagt	tcgagaccag	75060
	cctggccaac	atgatgaaaa	cccatctcta	ctaaaaatac	aaagattagc	caggcatggt	75120
	ggtgcatgcc	tgtaatccca	gccactcagg	aggctgagac	aggagaaatg	cgtgaacccg	75180
30	gaaggcggag	gttgcagtga	gccgagatca	caccactgca	ctccagcctg	gcgacagagc	75240
	aagattccat	ctcaaaaaaa	aaaaaagaca	aagaaatttg	tttttttgaa	taaagacaaa	75300
	tttcatcaca	cgaagataaa	gatgcaaagc	tccagacagg	aaggcacgga	cagcacagtg	75360
	aagcccggag	cgggcgctgg	ggggccaggg	gcatggcggg	ggtgccagcg	tctctcggtt	75420
	cctaccatgg	ccactccagc	ctgtgttctc	acgaggatgg	ctgtgcaatg	ctaggagcgt	75480
35	gttcgaagct	ctagggcaac	cactggaagt	gaggctgagg	agcagagccc	agaggcccg	75540
	ggagctgatg	aaaagaaagc	tggagaaagt	gtttgtgcc	tccaacatg	gtaagaaaag	75600
	atagaaagag	agagcacacg	gcaaagggag	cttgctgagg	gactctttac	aatggcttgc	75660
	acagagctca	gggggtctgg	gaggctaggg	ccctgcgcag	ggcagtcacc	ccagcctgct	75720
	gaccaagggtt	tgctgcaggc	agctctgggg	gtggttgagg	cgcggtccct	ggagccaccc	75780
40	ctcaagggaa	cgaggcagca	gagtgggcca	aggcccagg	cggctgcaag	gctgcccagg	75840
	acttgggggtc	cttacatcag	cagccactga	tgcagctggc	ccagagagag	gcgccgagca	75900
	ggttgccctcc	aggggacaaa	ccaggctcga	gagggtgagg	cagtggatgg	agccacaaca	75960
	accccgggca	cgggtgacac	gcacgttcat	gcacatctga	cccttctctc	ctcaccaaac	76020
	agggtccccct	gccttcccca	tggttgcgaa	aaagcaaaat	gtagacgttt	tttctttttt	76080
45	aattcatggt	ttaattgaca	aatgaagccg	tatatattta	ttgtgtacaa	catgatgctt	76140
	taaaatatgt	atacatcggt	gaacagcaac	gttgagctaa	tttaacacgc	attacttcac	76200
	atacttgtca	tcttttgtgg	cgagaatgct	taaaatccac	tctcttagta	ttttttaaga	76260
	atgcaataca	ttgttgtcaa	ctgtgggtcac	cgcatgcat	agccaagctc	ccgacctcac	76320

	cctcctgcc	gctcaggctg	tgcattcctt	caccagcatc	ccccaccccg	gcccttgcc	76380
	ctggtaacta	ccactctata	ctctacgtat	gagttcagct	ttttaagatt	ccacagatga	76440
	atgagatcat	acagtatttg	ctttctatgc	ctggcttatt	ttagttaaca	cactgtcctc	76500
	cagatccatc	cgttggtgca	aatgacaggg	tttcattcct	tttaaagtct	aaagagtatt	76560
5	ccattgtgtc	aatggacctc	atttgcttta	tccatgcatc	aactatggac	atttaggttg	76620
	attccatttc	ttagctgttg	tggatggtgc	tgcagtaaac	atggggctgc	agatgtctct	76680
	tcaacatact	gacatcatgt	cctttggata	aatacccagt	agtgggatcg	ctggatcaca	76740
	atgtacagtt	ttttttttaa	tggaaacttt	catttttttg	tgaaattagg	aaaacagata	76800
	aaaccacag	aatccaaaat	atatgtgaag	atgccaaaa	cagttgacat	tgggcagagg	76860
10	tcacatggaa	ggaagtgaat	acatgacggg	gtgtgagggc	ccagaggcag	ctgaaatacg	76920
	ctttctaaac	acaaggacct	cttctgagag	ggcagaagtt	ttatcctgca	catgcaatga	76980
	ccagcacagc	taaaatacac	tttctaaaca	tgaggacctc	ttctgagagg	gcagctttat	77040
	cctgcaaata	caatgaccag	cacaggaccc	agaataaaga	gagttgccag	cggacgcctg	77100
	gtgtccatgt	gtccagggtga	gttcgagatg	cggacggcgc	tgccagcca	gtcacacctt	77160
15	aagtcaatct	gctgcatgca	tttgtccttg	ccacagcaga	aaacgagaaa	gcctttgggc	77220
	tgcaaagctt	cacaggctcc	tcttctcccg	actccatgga	aacagctaca	aagagcaggc	77280
	ccagtagagc	ttaattcatg	aaaatgagta	ataaacttga	actggaacag	tatcgacttt	77340
	ttagaaacgg	cagcaaagtg	tataaaaaat	attcaccaga	acaatatttc	caaacgatga	77400
	gatgagaatt	tcagccaagt	aatcctccat	ggatagaaaa	taatgaaggg	attggattta	77460
20	tgaaggaaaa	tcattggagct	caaatacaag	aaaagagaat	caaaaatgaa	caggaggaga	77520
	taaaatatgg	tttgcccaaa	gttacaaaat	aaatttttta	aaaacccttc	atcatggcaa	77580
	gtagaaagag	cgagaggaaa	aacagatccc	gtggaagaca	caaataggac	atggggagaa	77640
	aatgaatga	gatgaaacag	agcagaaaata	aaatttttacg	gaactaaaga	caagtgatct	77700
	gaacctgcct	gggggcctggg	ggacctcgcc	accctgaagg	gaaagaacat	gcctggctgg	77760
25	ctttgccacc	tgctcattgc	agagccccac	agcttgcaac	aaacataggc	ggtagccagg	77820
	gagtgggttac	agcaggcctt	gagcaagacc	cagtgttggtg	ctgacttcag	gtctgaccca	77880
	gcactgtcat	agtgggtggtg	tccatagtgg	tagtgggggt	gcttgtgtca	ctccaccccc	77940
	atctccagga	ggctcagaac	agacagagag	agactccatt	tgtttgggag	aaagtaaggg	78000
	atgagaacaa	gagtctctgc	ctggtaaatcc	agagaattat	tctagatctt	ggccaagatt	78060
30	atcaaagcag	tacctctatg	agtcttttg	gcttgaggatc	cccctaaagc	agatatagct	78120
	aagatcacaa	cacccaagtc	cttttgaata	tgtgggaaga	cttccaagg	acaggagcaa	78180
	acaaacaagc	ccagactgca	aaaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	78240
	atgcccaggc	actgaagaac	atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	78300
	accagtgaac	taaataaggc	accaggggacc	agtctcgag	aaatagaggt	atgttatctt	78360
35	tcagagaatt	caaagtagct	ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtga	78420
	aggaattcag	aatcctatcc	gataaaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	78480
	gcagaaatta	tggagctgaa	aaatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcatc	agagtatttt	78540
	catagcctca	tatatcaagt	agaagaaaga	attagtgagc	ttgaaaacag	gctatttgga	78600
	aaagcacgat	aaaaggagac	aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctacag	78660
40	gatctagaaa	atagcctcaa	aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggaggta	78720
	gagaaagagg	gatggagagt	ttattcaaaag	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	78780
	agaaagatat	caatatccaa	atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaatgcaa	78840
	agaagactac	ctcaaggcat	tcaataactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaga	78900
	tcctaaaagc	agcaaaaagaa	aagaaatgaa	taaaataacta	tggagctcca	atatgtctgg	78960
45	cagcagactt	ttcagtgaag	acttttatatg	ccaggagaga	gtgtcataat	ggattttaaag	79020
	tgctgaaggga	aaaaactttt	accctcgaac	agtatagctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	79080
	tgaaggagaa	ataatttggt	tccagacaaa	tgttgaggga	tttcatgaac	accagacctg	79140
	tcttttaaga	aatgctaaag	ggagtacttc	aatcagaaag	aaacacgtta	gtgaacaata	79200

	agaaatcatc	tgaaggcaca	aaactcaccg	gtaatagtaa	gtacacagaa	aaacacagaa	79260
	tattataaca	ctgtaactgt	ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgtttgttt	gtttgtttgt	79320
	ttgtttttgt	tttttagacg	agttttgctc	cagcccaggc	tggagtgcaa	tggcacatc	79380
	tcagctcact	gcaacttcca	cctcccgggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	79440
5	gtagctggga	ttacaggcat	gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	79500
	ggtgtttcac	catgttggtc	aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	79560
	caatgaaaaa	taataactac	aacttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aaatcataac	79620
	aaaaagttaa	aagggtggag	gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	79680
	acttgtctgt	ttatgcaaac	agtgttaagt	tgtcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	79740
10	atactatttg	caagcctcat	ggtaacgtca	aacccaaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	79800
	aacaaaaagc	aagaagctaa	attacgtcat	cagagaaaat	caccttcact	aaaaggaaga	79860
	cggagaaaaag	aatgaagaga	gagaagacca	aaagcaaata	gcaatatggc	aggagtaagt	79920
	ccttacttat	caataatacc	attgaatgta	aatggactaa	actctccaat	caaaagacat	79980
	agagtggctg	aatcaattaa	agaaaaaaca	agaccattg	atctgttgct	cacaagaaac	80040
15	acactttatc	tataaagaca	cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	80100
	cgccaatgga	aaccaaagaa	agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	80160
	tcaagacaaa	aactataaga	agagacaagg	tcactaatga	taaacaggct	aattcagcaa	80220
	gaggatataa	caattgtaaa	tatatatgca	ccaatgctg	gagcaccag	atatataaag	80280
	caagtattta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	80340
20	caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	80400
	ggacttaatc	tgcactatcg	accaaagga	tctaacagat	atttacagaa	catttcatcc	80460
	aacagctgca	gaacacacat	tcttttcctc	agcacataga	tcattctcaa	ggatagacca	80520
	tatgttgggt	cacaaaacaa	gttttaaaat	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	80580
	cttctgtgac	cacaatggac	taaaactaga	aatcaataac	aagaggaatt	ttggaaacta	80640
25	tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	80700
	tgaaattttt	cttgggaacga	atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaacc	tatgggatac	80760
	agcaaaagca	gtactaagag	ggaagtttac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	80820
	aaaacttcaa	taaaaaaacc	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	80880
	caaatccaaa	attagtagaa	gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	80940
30	atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacaggtt	gttttcttga	aaagttaaac	81000
	aaaattgaca	aaccttttagc	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	81060
	tcagagatga	aaaaggtgac	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcattagt	81120
	gctactataa	gcaactatat	gccataaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	81180
	tagacacata	caacctccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	81240
35	taacaagtaa	tgagatcaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	81300
	ccgacggctt	cactgctgaa	ttctaccaaa	catttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	81360
	tcaaactatt	ccaaaaaata	gagggtggaag	gaatacttca	aaactcatta	tacgaggcca	81420
	gtattaacct	gacaccaaaa	ctagacaaaag	acacatgaaa	aaaagaaaac	tacaggccaa	81480
	tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	81540
40	tacacattag	aaagttcact	catcatgacc	aagtggaatt	tatctaactt	gggatgcaaa	81600
	gatggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	81660
	aaaaccattt	gatcatttaa	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaaattc	aacattcctt	81720
	cataataaaa	attctcttct	atactaggta	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	81780
	catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttcctcta	81840
45	cgatctggaa	catgacaaaag	atgcccaactt	tcactactgt	tattcaacat	agtactggaa	81900
	gtcctagctg	gagcgatcag	acaagagaaa	gatataaaaag	acatccaaat	tggaaaggaa	81960
	taagtcaaat	tatcctcatt	tgcataatgg	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	82020
	tccaccaaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	82080

	tcaacataca	aaaatcagta	gcattttctat	atgccaaacaa	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	82140
	ttaaaaagta	accctatttta	caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaagagg	82200
	taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	82260
	aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcatgga	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	82320
5	tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	82380
	tcacagaaat	agaaaaaaaa	aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaga	cccagaatag	82440
	ccaaagctct	cctaagcaaa	aagaacgaaa	ctgtaggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	82500
	tctactacag	agctatagat	agtaacccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	82560
	agagacaaac	agaacaaaat	ttaaaaaccc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaatt	82620
10	catttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctggggaata	gataatgata	tctcttcaat	82680
	aaatagtgtg	gggaaaactg	gatatccata	tacataacag	tgaaactaga	cccctctctc	82740
	tctcactata	tacaaaaatc	aaatcaaaaat	tgtttaagga	cttaaatacta	agacctcata	82800
	ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttggcg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	82860
	gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaatgggat	82920
15	cacatcaagt	taaaaagctt	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	82980
	cccacagaat	gggagaaaaat	atttgaaaaa	tacctatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	83040
	atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	agtgtctatag	aaaaaaaaat	ctaataatct	83100
	gatttaaaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	83160
	aaaccgacat	ggaacgggtg	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	83220
20	ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaat	ggctgatatc	cagaagacag	83280
	gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaaggggagc	ccccatacac	tgttgctggg	83340
	attgtaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttctcaaaa	aaactgaaag	83400
	aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaaggaagt	83460
	cagtatatga	agaggatatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	83520
25	gatttggaag	caacctaagt	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtgggtgcat	83580
	atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aagggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	83640
	atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaag	tgaaataagc	caggcacaga	aagacaaaac	83700
	ttacaatggt	cttacttatt	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	83760
	aaagagtaaa	aggatgggta	ccagatgctg	agaacgggtg	tgggggggata	gggaaagggtg	83820
30	gcagtgggta	acgggtacaa	aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	83880
	cagcaagggtg	gctatagtca	gtaatttagt	tgtatatttt	taataatgaa	aggtgtataa	83940
	ttggattggt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	84000
	tgtgattatt	tcacattgca	cgcctagatc	aaaacatcca	atgtaccca	taaatatata	84060
	catcttctat	gtaccataa	aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaaga	ggtgacagat	84120
35	atggaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtacctaa	gaaagaatgg	84180
	agtcacgtgc	atctcaggag	ccaccattct	aagccaatct	tctctgggtc	tctcagtcac	84240
	cctaccaata	cgtgggcaat	cttggtttat	ttcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	84300
	taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taattaatct	tagaaagaac	taatttgggc	84360
	acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	84420
40	tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	84480
	ggtaggacaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaaagaag	tagtggatag	tccagagtct	84540
	atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtctc	aaacattcta	84600
	taatccataa	tctcatgatg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaagggtgctt	84660
	ggagaaccca	gggccaagaa	ccaaaagtaa	atattaagtg	tccttaactg	cgagactaag	84720
45	atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatgggtg	tctgcctgac	84780
	aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	84840
	actgcctcac	tccaaataac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaacaaaa	ttgggcatat	84900
	tagacagtac	aaacaaatc	taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	84960

	agatggaggg	gaaaaggaag	aggaaaccag	gtaatttcat	actcgtatat	agtaaagaac	85020
	taaagtacat	tgtccaaaga	agaacaaaga	atatttttga	aagttataaa	ggtagccact	85080
	acacatagaa	gatagcaaag	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	85140
	gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	85200
5	aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	85260
	taaaacccaa	ctctatatag	catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	85320
	cttgggcaaa	attcacccca	agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagt	85380
	ccatgccagg	gaagatgatt	ctcctcagac	cttctcctca	ctctcccagt	cctcttaggg	85440
	aaggaattgg	gtgttagagg	agggagactc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtgggtgtg	85500
10	tcttgcgttg	cttctgacct	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	85560
	ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	ggtggaagcg	85620
	tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	85680
	caacgcgttc	tccctaacct	gggagtgaca	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataccctg	85740
	tgttctagcc	atctggccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	85800
15	accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	85860
	ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgctcttggt	85920
	ttctccttct	ccaggaccgc	acgggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgctctc	85980
	ctgcttctag	gcccagaccc	tcccttgttc	ctgaccccg	gcctttccct	ctggcttgga	86040
	catccagggc	cctgtctcag	ctggggagct	gctcctgtct	aaggactgtc	ttccgcggga	86100
20	tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtaag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86160
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86220
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86280
	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	86340
	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	86400
25	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86460
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86520
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86580
	gccacgggag	cggagcagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgtgtgg	gccacgtgag	86640
	cggagcgccc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	86700
30	cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	86760
	cccaggagat	gccagctgtt	gggagaggct	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggc	86820
	ctgccctggc	cacccattgt	aggatccagc	cgccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	86880
	ctgggtgtgtg	cttgtggcag	gtggggggcag	agggtcctca	ggccagagag	ccactcccc	86940
	agcgccagac	caccctcttc	ctcactcccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	87000
35	ccatcagggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	87060
	gttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	87120
	ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcagggtccc	ccgtcctgcc	tggaaccctg	87180
	taggaaactc	cacaaaccgc	cgccattctg	tccacacccc	tacaggagcc	ccaaccctct	87240
	ccccacatcc	aggcttccct	cccagacccc	tcacccctgc	ccgcacgggtg	cctgaggggg	87300
40	ccttcttggg	cagcgcctaa	gcaagcccc	agcacccttc	ggccccttca	aggcacacag	87360
	gccccctttc	caccacagct	caggaaacca	cctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	87420
	cccagccttt	gccttgccctg	ttcctctccc	tggaactctg	ccccgacaca	gaccctcccc	87480
	agcaagcccg	caggggcacc	tcccctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	87540
	cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgctcacacc	tggccccagg	cctcagcctc	87600
45	cctgagggcc	ccaccacagc	cgcgctctgg	cagtgggtgcg	tgcaaagccc	ctcaccacaga	87660
	ctcggcgga	ggcagccagt	gcaggcctgg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgccac	87720
	ttccctggca	cccacatgg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	87780
	aagggaccca	gcactgggtg	acacgcaggg	agcccacgcc	agggcgccgt	ggtgagtgag	87840

	gcccagtgcc	accactgag	gcctcccgtt	cagtgggacg	acggtgaaca	ggtggaacca	87900
	accaggcaac	ccccgccggg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	87960
	tgcaggccag	cgaggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctcccctg	88020
	gccaccgcca	cccgggcctc	tctgctgctg	ggaaaacaag	tcagaaagca	agtggatgag	88080
5	aggtggcgtg	acagaccag	cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	88140
	cacttggcag	ccttcagcac	tctaattgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	88200
	tccagagtga	ctggcagggt	tgagggtctg	ggtctccac	gtgttttggg	gctaacagcg	88260
	gaagggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gcccttgac	ccgaccgcc	ctggagaccg	88320
	cagccacatc	agccccagc	cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggtctgagct	88380
10	gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	88440
	ccgggacccc	gggctgtggg	tttctgtagc	ccctggctca	gggctgactc	accgtggctg	88500
	aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggtcaccgt	ctcctcaggt	gagtctgctg	88560
	tctggggata	gcggggagcc	aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	88620
	gggacagggtg	ctcagcaaag	gaggtcggca	ggaggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	88680
15	gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgac	tctggggccg	tgccaccctg	88740
	gtcactgtct	cctcagggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	88800
	ccaggccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	88860
	ccatccctgg	ggtctccgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	88920
	ggccagctgg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	88980
20	ccctccacag	gtagcaagca	ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	89040
	cctgggctgg	ggctggggcg	tggtgtttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgcttttagtg	89100
	tggtctacaag	tgcttgagc	actggggcca	gggcagccc	gccaccgtct	ccctgggaac	89160
	gtcaccctc	cctgcctggg	tctcagccc	gggtctgtg	tggtgggga	cagggacgcc	89220
	ggctgcctct	gctctgtgct	tgggccatgt	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcacag	89280
25	gtttgtgtct	gggcaggaac	agggactgtg	tccctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	89340
	caagggacaa	tggtcaccgt	ctcttcaggt	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	89400
	gggcccagcg	tcctctgtcc	tgagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggtctgcg	89460
	ctggggccatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	89520
	aaggcctttc	tttgggaact	gggactctgc	tgctggggca	aagggtgggc	agagtcatgc	89580
30	ttgtgctggg	gacaaaatga	ccttggggaca	cggggctggc	tgccacggcc	ggcccgggac	89640
	agtcggagag	tcaggttttt	gtgcaccctt	taatggggcc	tcccacaatg	tgactacttt	89700
	gactactggg	gccagggaac	cctggtcacc	gtctcctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	89760
	tcttgcttta	actctgaagg	gttttctgct	atttttgggg	ggaaataagg	gtgctgggtc	89820
	tcttgccaag	agagccccgg	agcagcctgg	ggggctcagg	aggatgccct	gaggcaacag	89880
35	cggccacaca	gacgaggggc	aagggtccca	gatgctcctt	cctcctgagc	ccagcagcac	89940
	gggtctctct	gtggccaggg	ccaccctagg	cctctggggg	ccaatgcca	acaacccccg	90000
	ggccctcccc	gggctcagtc	tgagagggtc	ccagggacgt	agcggggcg	cagttcttgc	90060
	ctggggctct	ggcattgttg	tcacaatgtg	acaactgggt	cgacccttg	ggccagggaa	90120
	ccctggtcac	cgtctcctca	ggtgagtcct	caccaccccc	tctctgagtc	cacttaggga	90180
40	gactcagctt	gccagggtct	cagggtcaga	gtcttgagg	catttttgag	gtcaggaaag	90240
	aaagccgggg	agagggaccc	ttcgaatggg	aaccagcct	gtcctcccca	agtcgggcca	90300
	cagatgtcgg	cagctggggg	gctccttcgg	ctggtctggg	gtgacctctc	tccgcttcac	90360
	ctggagcatt	ctcaggggct	gtcgtgatga	ttgctgggtg	ggactctgtc	ccgctccaag	90420
	gcaccgctc	tctgggacgg	gtgccccccg	gggttttttg	actcctgggg	gtgacttagc	90480
45	agccgtctgc	ttgcagttgg	acttcccagg	ccgacagtgg	tctggcttct	gaggggtcag	90540
	gccagaatgt	ggggtacgtg	ggaggccagc	agagggttcc	atgagaaggg	caggacaggg	90600
	ccacggacag	tcagcttcca	tgtgacgcc	ggagacagaa	ggtctctggg	tggtctgggtt	90660
	tttgtggggg	gaggatggac	attctgccat	tgtgattact	actactacta	cggataggac	90720

gtctggggcc aaggggaccac gggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctctagggcc 90780
 tttgttttct gctactgcct gtgggggtttc ctgagcattg cagggttggtc ctcgggggcat 90840
 gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcactgggggt gccttgagga 90900
 tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 90960
 5 ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taatcttga tatttgtccc 91020
 tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gaggcttttag 91080
 gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatgggtg ttggtggagtc 91140
 cctggatgat gggatagggg ctttggaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 91200
 tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 91260
 10 agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 91320
 agggacaaaag agtggagtg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 91380
 ttgtttaaaa cttcatttgt tggaggaga gctgtccttag tgattgagtc aaggggagaaa 91440
 ggcactctag ctcgggtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggtctgg tggagcctgc 91500
 aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 91560
 15 tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatat tgtgacttta aaatgtgaga 91620
 gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 91680
 tgtttgtgta gaactgatat tacttaaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggtctctctc 91740
 ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 91800
 aattgagcaa tgttgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 91860
 20 ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 91920
 taaacttgta gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaaaca ctctgtccag cccacacaaa 91980
 ccgaaagtcc aggtcagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 92040
 ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gagttcaacc ttttaatttt 92100
 agcttgagta gttctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtattttaga 92160
 25 attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 92220
 atatatattag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggctctcc 92280
 attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tcttttttag 92340
 ttgtttgttt tgccctacta ttaagacttt gacattctgg tcaaacggc ttcacaaatc 92400
 tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaataaat 92460
 30 gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctggttgg ttggtgagag gacactcagt 92520
 cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 92580
 ccctgcttat tgttgaatgg gccaaagggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 92640
 actttgggtc tcccaccacg acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 92700
 ctggctgctc atggaccagc cagcctcggg ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 92760
 35 tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 92820
 ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 92880
 gcttttaggg gagaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 92940
 catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 93000
 agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tgggaattatt 93060
 40 tcagttaagt gtattagttg aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 93120
 ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 93180
 cagtggtttt taatggtggg tttaatatag aaggaaattt aattggaagc taatttagaa 93240
 tcagtaagga gggaccacag ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 93300
 ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 93360
 45 tttgaagttg ccagtaaatg tacttcctgg ttgttaaaga atggatcaa aggacagtgc 93420
 ttagatccga ggtgagtggt agaggacagg ggctggggta tggatacgca gaaggaaggc 93480
 cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 93540
 gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 93600

	tgagcaaaat	taagggaaca	aggttgagag	ccctagtaag	cgaggctcta	aaaagcacag	93660
	ctgagctgag	atgggtgggc	ttctctgagt	gcttctaaaa	tgcgctaaac	tgaggtgatt	93720
	actctgaggt	aagcaaagct	gggcttgagc	caaaatgaag	tagactgtaa	tgaactggaa	93780
	tgagctgggc	cgctaagcta	aactaggctg	gcttaaccga	gatgagccaa	actggaatga	93840
5	acttcattaa	tctaggttga	atagagctaa	actctactgc	ctacactgga	ctgttctgag	93900
	ctgagatgag	ctggggtgag	ctcagctatg	ctacgctgtg	ttggggtgag	ctgatctgaa	93960
	atgagatact	ctggagtagc	tgagatgggg	tgagatgggg	tgagctgagc	tgggctgagc	94020
	tagactgagc	tgagctaggg	tgagctgagc	tgggtgagct	gagctaagct	ggggtgagct	94080
	gagctgagct	tggctgagct	agggtgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	94140
10	ggggtaagct	gggatgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	94200
	gagctggggg	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggct	gagctggggg	gagctgagct	94260
	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gggggtgagct	94320
	gagctggggg	gagctgagct	gagctggggg	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	94380
	gggggtgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggg	gagctgagct	gagctgagct	94440
15	gggggtgagct	gggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctggggg	94500
	gagctgggct	gagctggggg	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggg	gagctgagct	94560
	gagctggggg	gagctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94620
	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94680
	gggggtgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	94740
20	gggctgagct	gggggtgagct	gagctggggg	gagctgagct	gagctgggct	gagctgagct	94800
	gagctggggg	gagctgagct	gagctggggg	gagctgagct	gagctgagct	gggggtgagct	94860
	gagctgagct	gggctgagca	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	94920
	gggctgagct	gggctgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	94980
	gggctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gagctggggg	gagctggggg	gagctgagct	95040
25	gggggtgagct	gagctggggg	gagctgagct	gagctggggg	gagctgagct	gggggtgagct	95100
	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctagggt	gaactgggct	95160
	gggtgagctg	gagttagctg	agctgaggtg	aactgggggtg	agccgggatg	ttttgagttg	95220
	agctgggggta	agatgagctg	aactgggggta	aactggggatg	agctgtgggtg	agcggagctg	95280
	gattgaactg	agctgtgtga	gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagctgg	95340
30	ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	95400
	tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	95460
	aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaa	cttgaatgag	cggggctgag	95520
	ctggactcag	atgtgctaga	ctgagctgta	ctggatgatc	tgggttaggg	tgatctggac	95580
	tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcgccag	gttgaactag	gctcagataa	gttaggctga	95640
35	gtagggcctg	gttgagatgg	ttcgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	95700
	tgggctgagc	tgggttggga	gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	95760
	tggggtgagc	taagaataga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tcggctggga	tcaattggaa	95820
	attatcagga	tttagatgag	ccggactaaa	ctatgctgag	ctggactggg	tggatgtgtt	95880
	gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaatgagga	aggctgagca	95940
40	aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	96000
	tgagtaggtc	taaactgagt	taaaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	96060
	cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	96120
	ggaccagtta	ggctaggacc	tcgttctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtttc	96180
	aagatgattc	catgagtcct	ccccgcccc	aacataaccc	accttcctcc	tacctacac	96240
45	gcctgtctgg	tgtgtaaatac	ccagctttgt	gtgctgatac	agaagcctga	gcccctcccc	96300
	cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	96360
	gaagccaagc	aggacaggcc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	96420
	gaacgggtgt	tcatgcccc	agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	96480

	tctctccctg	tctgtgaagg	cttccaaagt	cacgttcctg	tggctagaag	gcagctccat	96540
	agccctgctg	cagtttcgtc	ctgtatacca	ggttcaccta	ctaccataatc	tagccctgcc	96600
	tgccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	96660
	ggcaagaaga	cagattctta	cccctccatt	tctcttttat	ccctctctgg	tcctcagaga	96720
5	gtcagtcctt	cccaaagtgc	ttccccctcg	tctcctgcga	gagccccctg	tctgataaga	96780
	atctgggtggc	catgggctgc	ctggccccggg	acttcctgcc	cagcaccatt	tccttcacct	96840
	ggaactacca	gaacaacact	gaagtcaccc	agggatcag	aaccttccca	acactgagga	96900
	cagggggcaa	gtacctagcc	acctcgcagg	tgttgctgtc	tccaagagc	atccttgaag	96960
	gttcagatga	atacctggta	tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcatg	97020
10	tgccccattcc	aggtagaagc	caaaccctcc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	97080
	cagaggggagc	agcgggggtg	ggcttagggc	aagctgagct	cacaccttga	cctttcattc	97140
	cagctgtcgc	agagatgaac	cccaatgtaa	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	97200
	ctggccccctg	accacgcaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaac	97260
	cgatcacagt	atcctggcta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	97320
15	cggtgaccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaaccata	caaggtcata	agcacactta	97380
	ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	97440
	gtctcacctt	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgaagtgg	cctgggctaa	97500
	gccaatgcc	tagccctccc	agattaggga	agtcctccta	caattatggc	caatgccacc	97560
	cagacatggg	catttgctcc	ttgaactttg	gctccccaga	gtggccaagg	acaagaatga	97620
20	gcaataggca	gtagaggggt	gagaatcagc	tggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	97680
	tttggggggat	ggagactaag	cttttttcca	acttcacaac	tagatatgtc	ataacctgac	97740
	acagtgttct	cttgactgca	ggtcctcca	cagacatcct	aaccttcacc	atccccccct	97800
	cctttgccga	catcttcctc	agcaagtccg	ctaacctgac	ctgtctggtc	tcaaacctgg	97860
	caacctatga	aacctgaat	atctcctggg	cttctcaaag	tgggtgaacca	ctggaaacca	97920
25	aaattaaaat	catggaaagc	cctcccaatg	gcaccttcag	tgctaagggt	gtggctagt	97980
	tttgtgtgga	agactggaat	aacagggaag	aatttgtgct	tactgtgact	cacagggatc	98040
	tgccttcacc	acagaagaaa	ttcatctcaa	aaccaatgg	taggtatccc	cccttcctt	98100
	cccctccaat	tgcaggaccc	ttcctgtacc	tcatagggag	ggcaggctct	cttcaccct	98160
	atcctcacta	ctgtcttcat	ttacagaggt	gcacaaacat	ccacctgctg	tgtacctgct	98220
30	gccaccagct	cgtgagcaac	tgaacctgag	ggagtcagcc	acagtcacct	gcctgggtgaa	98280
	gggcttctct	cctgcagaca	tcagtgtgca	gtggcttcag	agagggaac	tcttgcccca	98340
	agagaagtat	gtgaccagt	ccccgatgcc	agagcctggg	gccccaggct	tctactttac	98400
	ccacagcatc	ctgactgtga	cagaggagga	atggaactcc	ggagagacct	atacctgtgt	98460
	tgtaggccac	gaggccctgc	cacacctggg	gaccgagagg	accgtggaca	agtccactgg	98520
35	taaaccacaca	ctgtacaatg	tctccctgat	catgtctgac	acaggcggca	cctgctattg	98580
	accatgctag	cgctcaacca	ggcaggccct	gggtgtccag	ttgctctgtg	tatgcaaact	98640
	aacctgtca	gagtgaagat	ttgcatttta	taaaaattag	aaataaaaaa	aatccattca	98700
	aacgtcactg	gttttgatta	tacaatgctc	atgcctgctg	agacagttgt	gttttgcttg	98760
	ctctgcacac	accctgcata	cttgccctcca	ccctggccct	tcctctacct	tgccagtttc	98820
40	ctccttgtgt	gtgaactcag	tcaggcttac	aacagacaga	gtatgaacat	gcgattcctc	98880
	cagctacttc	tagatatatg	gctgaaaagt	tgcattgctg	caggctgact	ctagaggatc	98940
	ccgggtacc	gagctcgaat	tcgccctata	gtgagtcgta	ttacaattca	ctggccgtcg	99000
	ttttacaacg	tcgtgactgg	gaaaaccctg	gcgttaccca	acttaatcgc	cttgacgac	99060
	atcccccttt	cgccagctgg	cgtaatagcg	aagaggcccc	caccgatcgc	ccttcccaac	99120
45	agttgcgcag	cctgaatggc	gaatggcgcc	tgatgcggta	ttttctcctt	acgcactctgt	99180
	gcgggtatttc	acaccgcata	tgggtgactc	tcagtacaat	ctgctctgat	gccgcatagt	99240
	taagccagcc	ccgacacccg	ccaacacccg	ctgacgcgaa	ccccttgccg	ccgc	99294

<210> 4

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 4
 tgcggccgat cttagcc 17
 <210> 5
 <211> 18
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 5
 15 ttgaccgatt ccttgccg 18
 <210> 6
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> synthetic
 <400> 6
 acgagcgggt tcggccatt c 21
 <210> 7
 25 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 30 <400> 7
 ggtggagagg ctattcggc 19
 <210> 8
 <211> 17
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 8
 gaacacggcg gcatcag 17
 40 <210> 9
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> synthetic
 <400> 9
 tgggcacaac agacaatcgg ctg 23
 <210> 10

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 10
 tcctccaacg acaggtccc 19
 <210> 11
 <211> 20
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 11
 15 gatgaactga cgggcacagg 20
 <210> 12
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> synthetic
 <400> 12
 tccctggaac tctgccccga caca 24
 <210> 13
 25 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 30 <400> 13
 ctctgtggaa aatggtatgg agatt 25
 <210> 14
 <211> 26
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 14
 ggtaagcata gaaggtgggt atcttt 26
 40 <210> 15
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> synthetic
 <400> 15
 atagaactgt catttggtcc agcaatccca 30
 <210> 16

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 16
 tggtcacctc caggagcctc 20
 <210> 17
 <211> 21
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 17
 15 gctgcagggg gtatcagggtg c 21
 <210> 18
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> synthetic
 <400> 18
 agtctctgct tcccccttgt ggctatgagc 30
 <210> 19
 25 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 30 <400> 19
 gatgggaaga gactggtaac atttgtag 28
 <210> 20
 <211> 26
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 20
 ttctctatt tcactctttg aggctc 26
 40 <210> 21
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> synthetic
 <400> 21
 cctccactgt gttaatggct gccacaa 27
 <210> 22

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 22
 ggtgtgcatg gtaccctctg aac 23
 <210> 23
 <211> 25
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 23
 15 tgtggcagtt taatccagct ttatc 25
 <210> 24
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> synthetic
 <400> 24
 ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg 32
 <210> 25
 25 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 30 <400> 25
 gccatgcaag gccaagc 17
 <210> 26
 <211> 24
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 26
 agttcttgag ccttaggggtg ctag 24
 40 <210> 27
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> synthetic
 <400> 27
 ccaggaaaat gctgccagag cctg 24
 <210> 28

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 28
 aactacgcac agaagttcca gg 22
 <210> 29
 <211> 18
 10 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 29
 15 gctcgtggat ttgtccgc 18
 <210> 30
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <223> synthetic
 <400> 30
 cagagtcacg attacc 16
 <210> 31
 25 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 30 <400> 31
 tgagcagcac cctcacgtt 19
 <210> 32
 <211> 23
 <212> DNA
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 32
 gtggcctcac aggtatagct gtt 23
 40 <210> 33
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> synthetic
 <400> 33
 accaaggacg agtatgaa 18
 <210> 34

<211> 296
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 5 <223> synthetic
 <400> 34
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 10 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
 <210> 35
 <211> 98
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 35
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 20 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 25 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 30 85 90 95
 Ala Arg
 <210> 36
 <211> 294
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 36
 caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 40 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294
 <210> 37
 45 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

<223> synthetic

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 10 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 38

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 38

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 25 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

<210> 39

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 45 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 85 90

<210> 40

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

5 <400> 40

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttgggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 41

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> synthetic

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 20 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 25 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Ala Arg

<210> 42

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

35 <220>

<223> synthetic

<400> 42

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 40 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 43

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 5 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 10 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 44

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 44

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 25 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 45

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 35 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 40 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 45 85 90 95

Ala Arg

<210> 46

<211> 233

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 5 <400> 46
 agaagcctgg gtcctcgggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60
 atgctatcag ctgggtgcga caggcccctg gacaagggtc tgagtggatg ggaaggatca 120
 tccctatctt tggtagcaga aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180
 cggacgaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233
 10 <210> 47
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <223> synthetic
 <400> 47
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 1 5 10 15
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 20 20 25 30
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
 35 40 45
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 50 55 60
 25 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 65 70 75
 <210> 48
 <211> 296
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 48
 cagggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 35 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
 <210> 49
 40 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 45 <400> 49
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

RU 2 743 589 C2

20 25 30
 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 5 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 10 Ala Arg
 <210> 50
 <211> 296
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15 <220>
 <223> synthetic
 <400> 50
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 20 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
 <210> 51
 <211> 98
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 51
 30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg
 <210> 52
 <211> 296
 45 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic

<400> 52
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
5 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
<210> 53
<211> 98
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
15 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
20 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
25 85 90 95
Ala Arg
<210> 54
<211> 296
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 54
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
35 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
<210> 55
40 <211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
45 <400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

RU 2 743 589 C2

20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
5 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
10 Ala Arg
<210> 56
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens
15 <220>
<223> synthetic
<400> 56
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
20 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
<210> 57
<211> 98
25 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 57
30 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
40 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg
<210> 58
<211> 296
45 <212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic

<400> 58
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
5 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
<210> 59
<211> 98
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
15 1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
20 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
25 85 90 95
Ala Arg
<210> 60
<211> 305
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 60
gagccactc ccaggtgcag ctgggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
35 cagtgaaggc ctcctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccag taccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggtcgtg tattactgtg 300
cgaga 305
40 <210> 61
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
45 <223> synthetic
<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

RU 2 743 589 C2

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
5 Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
10 85 90 95
Ala Arg
<210> 62
<211> 307
<212> DNA
15 <213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 62
gagcccaactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
20 cagtgaaggt ctcttgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacagggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcacat gaccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307
25 <210> 63
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
30 <223> synthetic
<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
35 20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
40 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg
45 <210> 64
<211> 307
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> variation
 <222> (124)...(124)
 <223> n=a, g, t, or c
 5 <400> 64
 gagccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cttggggcct 60
 cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
 tgcnacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
 gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcacat gaccaggac acgtccatca 240
 10 gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
 cgagaga 307
 <210> 65
 <211> 98
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (38)...(38)
 <223> Xaa=any amino acid
 20 <400> 65
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 25 Tyr Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 30 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg
 <210> 66
 35 <211> 294
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> synthetic
 40 <400> 66
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggtg ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 45 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaga 294
 <210> 67
 <211> 98
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 67

```

5  Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
    1             5             10             15
    Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
        20             25             30
    Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
10             35             40             45
    Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
        50             55             60
    Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
    65             70             75             80
15  Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
        85             90             95

```

Ala Arg

<210> 68

<211> 346

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 68

```

25  aggatgtggg ttttcacact gtgtctctcg cacagtaata caccgaccgtg tcgtcagatc 60
    tcagcctgct cagctccatg taggctgtgc tgatggacgt gtccctgggtc atgggtgacct 120
    tgccctgaaa cttctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgatc cgtcccatcc 180
    actcaagccc ttgtccaggg gcctgtcgca cccagtgcac atagtagccg gtgaaggtgt 240
    atccagaagc cttgcaggag accttcactg agggcccagg cttcttcacc tcagccccag 300
30  actgcaccag ctgcacctgg gagtggacac ctgtggagac tcgcga 346

```

<210> 69

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35 <220>

<223> synthetic

<400> 69

```

    Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
    1             5             10             15
40  Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
        20             25             30
    Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35             40             45
    Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
45  50             55             60
    Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
    65             70             75             80
    Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

```

Ala Arg

<210> 70

<211> 150288

5 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 70

10 gcgcgccctg gcatggagga aatgacaaag attattagat tgaagacttt ctcagaaaat 60
 gatattaagt cattaaggaa aaggaacaat ataaacgtgt atttgagaaa ttttaattat 120
 ttgagagatt tttcatacaa tattttattct gcaagcaaat ttcagggatt gaattaataa 180
 aactgataca gaacttcctc tgtagggtatc tgtgtaaaca tcaatttctg aatcagtgtt 240
 gtaaataattt tggaacacac acacaaatca catttttatct ctacttttat ctctattttt 300
 15 aaaaatgcca aaaaaactca ttttgtgcat gtagcatttt gaattccac catcaatgca 360
 tgatagtctt tggttttcca cattcatatt gccatttatc attatgagaa ttgtgtgttt 420
 taaccattct aatagggtgag taatgggtatc taatttttag ttaaagtcac atttccctaa 480
 taaaaattca catttaacaa ttttcatata atttttgcca agatgcctct tctcatattt 540
 gggttcatttt taactgcatt gttttctttt gattagtgtt aagtttactt gcatattgat 600
 20 tataaaatca ttaacaaat taaaagaatt catttaacaa atatgtgact tggaagtatt 660
 ttctccaagt ctgcggctgt cttttactcc cttatcagta tgtattgcag aaaagtgtgt 720
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttatacaaat ttagatttaa aaaatgtaa atgttattca 780
 tccacagatc atgtcttttg tattatatct gaaatctcat tataaaatac agtaatagca 840
 attacttttt ccacgtctct aatctcaggc tacaatcaac tcatgagtgt ttaagcttca 900
 25 cctacttgat tagaggacta tcaacctaac atattttgaa tacttctgta aaaagatgtg 960
 ttctctttcc tattattttct ttatttgatc acttattaat atgtgtattg gtttatggat 1020
 gtctattttca tactctgaag aagatccatg ctacattatt cattttattt ttcaaaccac 1080
 cacggcttta ttatgtgctg ggagctcatt gagtttggt cctgcaccc tacagctcac 1140
 ctcatgcttt tgtttttgaa cacttccctg tttcctgcta ttataataaa ttctaaactc 1200
 30 attttctata ttatcttttt catacataga atcagccatt tttctaaaga ttgcttgctt 1260
 ctgatgttaa agaatagtat ttaaaaaatt gtaatactgg gtatgtgcat tgttaatgtg 1320
 gtataagtac ttgcaggacc tctcaaccaa ctggcctagt aaactatgta tctaaccctc 1380
 tgtaaatgtga ttacattaaa aatgagaaca cactggtctc tctaccaat tatgctacca 1440
 catggatctt tctagccttc cttccttgac tgtctataac ctctcactgc aaaatgagga 1500
 35 accccatcca accatatgcc atttttattac ttagctgcac aatttcagga cacatgcata 1560
 gcagtatcag aaatgtaaag ctgtaccctt gtaggaaaca tgtttatcta ctagaataga 1620
 gtgcttatgt tcagtttctt tacactttta acttacagag tttcctcatt ttcaaagttc 1680
 cttaggtcag caacttcatt ttccactttc ttcagtggag tcatttcaat gacactgtat 1740
 aatttgattt atttgaaaatt ctataaaaagc caaaactgta gtcaagtga caacaacata 1800
 40 tagaggatat tcgaggagt tagagactgg tataaaataa gttaaaaaga cactgtttta 1860
 gaagattaaa attattttta gtgatatgca atggttcaga tatgacacaa ttaatttgct 1920
 taagcacata gttttgtgat ggaaaatata aacctaaata tatacaatta aaaaaaatt 1980
 tagcagttca ttaaccaag gatcaaatgc agattgtata aaattatctc attacttatt 2040
 ttgtgagggg ggagatttca tgagatgtat gcaacaaaga atgaggtaat tttcctgatt 2100
 45 tgcataatag atgttgccat tactaaaga cctttaattt tttaaattgt ttttttttta 2160
 aatcaatttt ctatgtgacc cagggtttttt tctcttgaca agcaaataac ccacaggatt 2220
 attttctttc cttgggtgag aaatatctcc ccaaacttca gctcagttca ggcatacact 2280
 gtccctgaat gggcattttac cctcagatgg gtacacacac ctgtcaacat gtggactctt 2340

	ctgtcagaca	aacgcacctt	tactcacgtg	gattcttctc	tcagacaaaac	acacatgtcc	2400
	ccacgtggac	tctttcctca	gactaccaca	tatgttctta	catttactct	ttcctcagaa	2460
	aacagacatt	tcctcatgtg	gactcttgtc	tcagacaagc	aaacatgtct	ccatgtgaac	2520
	tcttcactca	cataagtaca	catatgtcca	cattgactgt	ttccttacac	aagtacatat	2580
5	atccaatgtc	gaattgttct	gtggcaaaat	gatctcaaga	taatgataat	cataaaccct	2640
	ctccctgaca	aggcatagat	ctgtatTTTT	ttcattgcaa	cctaactttg	ccttattgtc	2700
	aagaacagta	gtttgcagct	ctaaatatac	caattagaga	caggtgtcca	ttttctctgg	2760
	aaacgtatTT	ttatgttctt	actggacata	tttgttgata	atgtttgcta	ttatgaagat	2820
	accccaacag	tgtccacatt	agagaataaa	aaatagtaat	gggcagatta	actctgtgca	2880
10	tccagaccca	gaaatccttt	gaccttgact	tccctgaaat	gtagacacag	aggatggatg	2940
	agcaatgctg	agcagtgcac	ccatgaccac	aaaaagaaag	acgtggaaat	gtgtcccctc	3000
	cacttctcat	gaaaggcagc	tcatcccctg	ttccctcagg	ccctggcgag	gagccacccc	3060
	atgtctgtgc	ccttcctcag	tgtccacacc	gtggggtctg	cattgatctg	gattctcttc	3120
	tcatccccgt	caatattagt	gtccttcgta	aatcagggtcc	agctgtggct	tctcctcacg	3180
15	gggctgttct	cagtctgttt	gctgtgttca	cggaagtcct	gtgtgaagtt	tactgatgga	3240
	gtcagagggg	gaaaaaattt	acagcccagt	ggtgagactc	tcctgcaaag	cctctggttt	3300
	cacctttact	ggttacagca	tgagcttggg	ccagcacgct	tcacaacagg	gataggtgtg	3360
	ggtgccaaca	gtgagtgatc	aagtatgaat	tctcagggtt	actttccatg	agtacaaata	3420
	aattaacaat	ctcaagcaac	acccttttaa	gtgcagtctg	ccttacaatg	accaatctga	3480
20	aagccaagga	caaggtcatg	tattactgtg	agtgacacag	tgagggaac	cctgtgtgag	3540
	cccagacaca	aagctcaccg	cagggagaca	ggaggggact	atgtggtaga	tgctgctcag	3600
	aaccaccagg	gggcatcagg	accatcaggg	aggggtgcaca	gaaccaccag	gaggggctca	3660
	ggacaccagg	gggcgctcag	aaccaccagg	gggccctcag	gacaccagag	ggtgctcaga	3720
	accaccagga	ggcgctcagg	acaccagggg	gcgctcagaa	cactaggagg	tgctatgaat	3780
25	cactaggggg	cgctcaggac	acaagggagc	actcagaacc	accaggggata	gctcaggata	3840
	ccaggggggca	ctcggaaccg	ccagggggcg	ctcaggacac	tagggggcg	tcagaaccac	3900
	caggggggcac	tcaggaccat	cagggagggg	gcacagaacc	accaggaggg	gctcaggaca	3960
	ccagggggcg	ctcaggacca	caagggggcc	ctcaggacac	cagggggcac	tcggaaccac	4020
	caggggggcac	tcagaaccat	cagggagggg	gcacagaacc	accaggaggg	gctcaggacc	4080
30	accaggaggg	gctcaggaca	ccagggggcg	ctcagaacac	taggaggtgc	tatgaatcac	4140
	tagggggcg	tcaggacaca	agggagcact	cagaaccacc	agggatagct	caggacacca	4200
	gggggcactc	ggaaccgcca	gggggcgctc	aggacactag	ggggcgctca	gaaccaccag	4260
	gaggcactca	ggaccatcag	ggaggggtgca	cagaaccacc	aggaggtgct	caggacacca	4320
	gggggcgctc	agaacactag	gaggtgctat	gaactactag	ggggcgctca	ggacacaagg	4380
35	gagcactcag	aaccaccagg	gatagctcag	gataccaggg	ggcactcgga	accgccaggg	4440
	ggcgctcagg	acactagggg	gcgctcagaa	ccaccagggg	gcactcagga	ccatcaggga	4500
	gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gacaccaggg	ggcgctcagg	accacaaggg	4560
	ggccctcagg	acaccagggg	gcactcgga	ccaccagggg	gcactcagaa	ccatcaggga	4620
	gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gaccaccagg	aggtgctcag	gacaccaggg	4680
40	ggcgctcaga	acactaggag	gtgctatgaa	tcactagggg	gcgctcagga	cacaagggag	4740
	cactcagaac	caccagggat	agctcaggac	accagggggc	actcggaacc	gccagggggc	4800
	actcaggaca	ctagggggca	ctcagaaccg	ccaagggg	ctcagaagaa	gcaggggggtg	4860
	ctcagaacac	cagaggggtg	tcagaagcac	cagggggcg	tcaggacacc	aaagggcact	4920
	catgagactg	tggcaagggg	gtgctgagaa	ccacaggatg	tgaccaagac	accaaggggc	4980
45	actcagaact	gccagggggg	gctcaggaca	ccagaggatt	ctcagaacca	ccaggggatg	5040
	ctcaggaaac	tagcggggtg	tcagaaccac	cggaggacac	tcagaaaacc	aggggatgct	5100
	caggaaccac	cagggggcg	ccacgacacc	agagggcagt	cagaaccacc	ggggcatgct	5160
	cagaaccacc	agggggcgct	caggacacca	ggggatgctc	aggacactag	gggcgctcag	5220

gaaccaccag gggacgctca ggacactagt aggggtctcag aaccaccagg ggatgctcag 5280
 gacactaggg ggcgctcagg aaccaccagg ggtcacccag gacaccagg gtcgctcagg 5340
 aaaccagagg gtgcccagga aaccagggga ggttcaggaa ccaccagggg gcactgagga 5400
 caccaagggg tgctcagaac caccaggggg cgctcaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5460
 5 cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga cactagtagg cactgaggaa 5520
 ccaccagggg gggctcagga cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5580
 cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gggctcagga caccagaggt cgctcagaaa 5640
 accagggggg gctcagaacc accagggggc actcaggaa caccagtggg tggttcaggac 5700
 agcaagaatg gctcaggaca ccaggagca ctcaggacct ccaaggggct ctttgagggc 5760
 10 agctccatat caggtagctg gggaggatga ggtttccttt tccaccttgg tgattcctga 5820
 cctgggtcaag caaaagtctt cccaggatc tcttacgatg tcttccttgt aactcatggt 5880
 ttctttcacc tataaaacat taacttagaa caggggttca attcaacttt taactctgcc 5940
 tattttcaga gttatactag caatgatata tctcagtata ttttttttaa ttgtgtatat 6000
 tcaatccaaa gtctggctct atgcacaatt tttttgtttt ctgtgctgtc agacacacta 6060
 15 ttgtaaatgc ttttctaaca actcagcata tgcatggggg ccagtttctt ttcctttcat 6120
 cggctgtttg tgcagatgaa acaccacttt aagggtcctt gtcctccact ttggcccctg 6180
 gtgttctgct tctcaaaactt tctccatctt ctctttttct gtcaaaatat tttatcttcc 6240
 tcagtctcca tgcaggaaac aggaagtcct tttacttctt gtcctccatg tctggtaaat 6300
 cagttcactt cttttcatga tcaactgaag caaccaagtt taggagagta acagttctcc 6360
 20 ttagaataca ctctacctgc agaccctctg ccctcatcac acttttctag ggtcctgcag 6420
 acataacccc caccatttcc tctttttccc taagtaccac agactaggct ctgcaactta 6480
 tgctaccctc tgtgtgctca gccagggggc tcagtagtgc tttcatgaag tccaaatccc 6540
 taatgtgttt gccactctc agaccacctt ccagcaagct gccattgtga ttgaatcctg 6600
 caaagcatgg gctgctttca gtttcctatt gctggatgtt ctttattata aaggcatatt 6660
 25 ggcaaataac gactagagtt tgtattgaaa attaacgcca aaaagttttt taaaaagttt 6720
 ttcaaataga aaagtcttat cctgcctagt ttaaaaaaat acaatgttac tttaatcaat 6780
 gatttaataa aaatttaagt gatgtttgtc ttattagtta ttcaatttat taataactga 6840
 ctgatattta aaaagtaaat actggctggg cgcatgggtt cacgcctgta atctcagcac 6900
 tttgggaggg tgagggtggg ggatcacctg aggtcgggaa ttcgagacca gcctgaccaa 6960
 30 catggagaaa cccctctct actaaaaata caaaattagc tgggctggg ggggaagctg 7020
 aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggc ggaggttgcg gtgagccgag aacacgcat 7080
 tgcactccag cctgggcgac aagacaaaaa ctctgtctca aaaaaaaaaa aaagtaata 7140
 ccattgtaca cttaagtaat atatttggca agaattggcat ttacattcat tcaaaaatga 7200
 aactgcaaat acgagttaca ttcaattaaa taattaaaaa aatatagaaa aaaatgggtg 7260
 35 tgttgttttg gtgtttaata tacattcatt tttgcatgga cgggtatatg tgtcattgct 7320
 gggctgttgt gtatgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtctgtgt gtacaactat gaagtttaaa 7380
 atatattatt aaattacgta gttatattaa tccaaattta tcatgttaaa atattaggaa 7440
 aaaaacacca gtagagaaat tacagagaac atcagcaatg cctacagcat ttacaagagt 7500
 cacattaata acaaacaaac tagttcaaat gtttagatat gacacatgca gtagaaaacg 7560
 40 ttcacatggg attaacacaa aaatgggtgca caactgagga aattataata cgttcatgat 7620
 attggctaca taaatgctta tgatagtaat gcttttcatc catcaaatgc ttatgataat 7680
 gcttttcatc catcatatta tagatgataa aacaactcta taaacacttc catcactagc 7740
 gtttaatatg agatgcctca catctttttc tgaaataaat aaacatctgt ccaccacttc 7800
 gatgatcatt tcaggattat cctctgaaat aattatccat aataatttta gtaacaatat 7860
 45 tattttcaga agcctatttt ataaggtctt tgaactatta tttttatgat tgttacttta 7920
 tattttacac actttttatt tggaataatt ataggttatt agaacaattg taaggaaaat 7980
 acagtgtgtt cacatccatc tccaagtttt cactaaagtt aatatgtcaa aaaaaacatg 8040
 ggacatggga ctaatatatt tacattgata agtttctgtt tattcagctc tgggatttat 8100

	ttgaattttg	ccaattttta	acagtttcct	tttttccttt	ttcttttctt	tttgagataa	8160
	gggtgtcactt	tcctattgct	ttttgtttgt	ttctttgttc	aaccacgta	accacatcaa	8220
	attcagtcac	catgttcctc	tcatatcttc	tgggttaatca	cagtttgggt	tcctgctgtc	8280
	ttcccattga	atattctata	aatgaaacta	gtcaaaataag	ttgattctgg	tcacttatat	8340
5	atttacctat	tttatcacgt	ttgttttgtc	aatcacagta	agtgtcgaat	tcgctatctg	8400
	ttatagatgt	tagcctattt	tctatcccag	atccattggg	taaatctttg	gtgatgcctt	8460
	ttagaaaact	gatcccttta	ccctatgtaa	tatgccctt	gattcctgaa	agtcttatgt	8520
	ctaccttgct	tgaatttaac	atagctaagc	acgctttctt	ttcgttcata	ttttcatggt	8580
	ccatgttttc	ctgtatttaa	cttttctatg	tagagcaa	ttctgtacag	agctagtagt	8640
10	tgggtcttgc	tttttaaatc	aactataata	attctatttt	aaaactggta	ttactatttt	8700
	tctgttaatt	tctgttttaa	tttggcattt	tatgatcatg	tttatttctc	tattaactta	8760
	ttgttttagtt	catcttttat	gaatattgta	ttggccctaa	gatatacaat	aagaattgtg	8820
	tataatcaga	ttctaattca	aataacgtaa	aacctcttca	taggtttag	agctattata	8880
	acttattctt	ctaaacactc	tttctcatcc	gttgtcttag	tttattctca	gtttgcactt	8940
15	atatgtgcta	taaaatataa	tatgtgcatt	tttatcatta	catagacata	tattagaaca	9000
	attaaaaata	taaaactac	atttcaactt	catttttttca	ttcttgacca	catgttttat	9060
	ttggatagat	tcatgtttcg	gatgtatatc	atatggctac	tcaccctggc	agaaaatttg	9120
	ccaaagcacc	tactgaagga	tgaatgcact	agcaataaat	tttctcagaa	tcgatttgct	9180
	ttacagggtta	ttcatttgac	tttcgcttta	aatgaaattt	ttaatatata	tagaattcca	9240
20	gtttgacttt	aatttgtaat	ttattttctt	gtactcatgt	attcattatt	ttcttcctga	9300
	agatggtcac	acattccatt	ctgctgggcc	ttcattatag	atatttgtgt	gtatctattc	9360
	agggtctatat	ttgcaattta	tggatgccac	aattatcaga	gttgaagtca	gcttctgctg	9420
	tccacagaga	tttcaagttc	ctcccatgat	acttgctttt	gtgtccctgt	ttgatcctgg	9480
	gtcttttatat	ttagttttcc	ccagggaggc	tgtctgtttc	agctgtggaa	agtgcaccct	9540
25	actgacagtt	taaattgatg	actgtgtggt	gaaggaggtt	ggacaaagcg	ggacttcctc	9600
	caaccttctg	actgagtctc	cttcttatgc	aggagtagta	agcatagtct	tggggagtgg	9660
	ccttccacat	tgtcctgtcc	ttaaactctt	cccagggt	ggaacgtctt	ttcccagaca	9720
	caactgtttt	tcaccagtgt	ccccagcttt	ttaccacta	tccttaccct	aaagagtaag	9780
	gatttctttc	ctgaggaagg	agatgggagg	tgtttctgga	tcaagtttcc	ttgggtgctg	9840
30	ctgtttcctt	ttgtttctgt	tgacttcacc	acagctcata	tgacacatgc	tttgggtggat	9900
	ttcccctgga	ggtagtggag	gtgcattcag	gcattccaca	ggagctgctg	ttcttttccc	9960
	cagtcaacac	cacaagacac	cagatgagga	agttgtccgt	ggatttttca	agttctctag	10020
	gaaaagcttg	caagcactag	gccaatctaa	caccattagt	acatgcatac	taaaaaaaaa	10080
	aaagtcatta	agtatttcta	ggttagtctg	tttctatctc	aaatgccatc	cagtggcacc	10140
35	tgccctacgt	acactagcag	gtaggtcctg	gttctctctg	caggctccta	tcttctcaga	10200
	tttcagtttt	cttgtttgct	tggtgaaatc	aactcagata	tgttgaatgt	tttttctctc	10260
	ttttattttgt	agctgttcag	cttcgttggt	aatgagggtca	gaataaaaatc	acagttttct	10320
	catttttttc	acattcccac	actgaatagc	tgctttccgt	ataaaaagcca	gaaactgaga	10380
	gaacacattg	aatatccatt	acagggtgaat	gttaaacaat	ttgagatatg	tttgtgtact	10440
40	ggaataaaat	gctgcattac	aatcaagtca	tcactcattc	acataaaaaca	tggccacatt	10500
	ctcaaataat	gtagggacct	gagtgtccct	ccatctactg	gcctctcctg	gggccctagc	10560
	ctggccacac	cttcttgacg	ggcagtcttg	gacgccctgg	gatcccgcac	caaaatttct	10620
	gccctggcag	aacatgcctg	actggtggag	agctccaatc	gggcagccct	catgtgcaca	10680
	caccagctta	cacacttcct	ccgaataactg	taggttcacc	caggccacg	taacttccca	10740
45	catcactttg	cagtcacatg	tctgtatagg	tgggttttgc	ttttcttgct	ccaccattgc	10800
	gtggagtgc	gtccccctcc	cccaccccaa	ccaccatggc	agaggaagct	ttgggtggga	10860
	aaaagccagg	gccgtctctg	tcagcgtccc	gcacttgctg	taattctgca	cagagaatag	10920
	cagatcatct	cacacattca	gaaatcactc	ctgcttggtg	ggcatgaata	cggcaccggg	10980

gcctgtgccc acaagtgtcc catccctgag ccaacacctc ctccagtgtg accttgaaca 11040
 cagtcaccaa cagggcccca cagacgcaat gcctctgcca ctgtggcgaa cacctgcagg 11100
 gaggcaggca cccagacacc cactagcact ctgccacagc tgccacacct ccaacagccc 11160
 aggacagtgg attcctaacc ttaaggagcc ggagaaccaa gtcagggact agtataactt 11220
 5 cccccagagt cagagcacac agtctaggtg ttgggagctg agcactggcc acctaaattt 11280
 ttccagaaat gaagccagtt ggctgaatcc accttatacc acaatcaaac cctcaaggtc 11340
 atccaatagg gtaaaagaaa ataaaaatgt atccaaaggt cagcaacttc aaagattgaa 11400
 ggttgataag cccacaaaaga tgagaaaagaa ccagtgc aaa agtcctgaaa acaaaaagg 11460
 cgccctcttt cctccaaaca accacagcac ctcttcaaca gcagtctga atggggctga 11520
 10 gatggctgaa atgacagaaa cagaactcag aatatggaga gtgaaaatgt agatgaatac 11580
 agctatattat ggagaataact ataaatgttc ctcaaaaaat aaagaaacaa aatctactgt 11640
 agaatccagc agtctcactg ctggctatgt atccaaagga aatgaaatca acatgtcaaa 11700
 gagatatctg cactccatgt tcacgttcat tgcagcatta ttaaaaatag taaagatatg 11760
 gaaacatcct aaattcccat gaatggatga atgaataaag aaaatgcata cagacacaac 11820
 15 agagtaatgt tcatccttaa ataagaagga aacctgcct ctgtgacagc atgcatgaat 11880
 ctagaggacc ttatgccaaag tgaaacaagc caggaacaga ggaagagtca ttcattgattt 11940
 cactgtatat attaaagcag tagacttgca gaggtagagt agaattgttg ttaccagggc 12000
 ctagaggggt ggactgggaa agggagatgt gggttaaagt gcacaacgtt ccagttagac 12060
 cggaggtata agttatgcct ttctaattgca cagcatgtca actatagctg ataaggtagt 12120
 20 atatatattca aaattactaa aaaaataaac attagaattt cccactaag aaatgataaa 12180
 tttgtgaggt gatgaatata agcggcttga gttacccagt tcataatgta tacatgtatc 12240
 ataactaac aacatatgtc ataaatatat gcaaaaatta tttgtaattt ataataaaat 12300
 aagtttcata tttaaataat tacattaaga aaatgaacag aaactttcag atttcaagaa 12360
 tattttatat atatatatat atatcttaaa acaaaacttg aacagaatat agaaataagt 12420
 25 tttacgactc aatggaaaag aacagaattc aataaaaaact ggctaaaaga aacaacagct 12480
 gcatcattat agaaaattct ggaataatca gccatataaa gattctcact ctcttagaac 12540
 tagaattccg taggacttgt aattcctcct gacctgggtg ggaggcaaaa ggaagaacag 12600
 ctaatggtga ttcagtgaat tttatacctg tgtgtacttc tgtgtcact cagcagaaag 12660
 aaaagaagaa aagaaagaaa gagagaaaga aagaaacaga aagaaagaaa gaaagaagaa 12720
 30 agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagagaa agaaagaaga 12780
 aggaagaagg aaggaaagaa aagaaagaaa gaaagagaga gagggagaga gggaaggagg 12840
 ggacagcaga agtcattgtg gtgtgtgtga aagcacaatc cttgggctcc cccacatcca 12900
 tctctactcc agtcccatca atgtccagca aatacatatt ctaagatgaa gtatttttaa 12960
 ctttctaaat cctgctagaa aaccctcag ctctttcagt tttgctctat cacttgaatt 13020
 35 attgaattaa atctagtttt tgtgggccta tcaataccat aagccaaaat aacacatgaa 13080
 gaaattgcac tgagacacat gaaaaccttc tgaaagctcc ataatttcag atctgcattc 13140
 ttatttcccc gaacctaaat cactgaatag agactcagaa cgagttgatc ttgttcttga 13200
 acgtgcacag agccaaggac atcctgtctg tctggaacag ctcaggtttg ttctgtttc 13260
 tcttagagga tataaaatct tgagttaggg aaaaacagcc agggacaccc tgggctttgt 13320
 40 tcttctctcc cctggaggca ggatgtcctt cagagctttg tcccagtggg taacacagct 13380
 gctgaggtgt acaaccacg tggcctcgtt ttggtcactt ttgcatggtg agcctgcttt 13440
 gcaccatggc ctacaatatg cgtgtgtaac taatctgtct ccatcttcaa aatgacatta 13500
 ttccacatca aatctagtgc aggtgcctca cacagaacat tctcaattac ctccatcatt 13560
 cataaaattg atgccattaa tttcaagtat acatacatca gactcattta acgtattgtt 13620
 45 attctcattg tttgaaacat aactttttaga tcaaataatt aacaataata aaaatataaa 13680
 ttttgaagtc aggtaatgtg atttctctag ttgtgttctc tttgctcaga atggcttggg 13740
 ctgttctgca tcttttgttt ttccacatat attttaggat tttttaaaaa tttctgtgaa 13800
 gaatatcatt gttgttttca tagggattgt actgagtctg tagattgctt taagtattat 13860

	ggacatttta	acaatattga	atctttgaat	tcataaacat	ggaatattgt	tccatcttgt	13920
	gtcctcttta	tttcctcaat	gttttataga	tttattgtag	tttttttta	ctttgttcat	13980
	tacacattgt	atgcctgtac	caaaacatca	catataccca	acaaatagaa	atataatatac	14040
	tattatgtgc	ttataacaat	taaaaattat	gtatgtatat	tgaatctatt	caaaatcaga	14100
5	aactatttct	ttttactgtt	tgtaagggtct	tgtctctagg	ctataaaaaag	aatttgtaaa	14160
	actcaacaga	aagcataata	taaacagaat	tctaaaaatga	gtgaaaatct	gaacaaacac	14220
	ctcaccaaga	aaaaatgtta	tctgaaaata	agaatatata	aaattgttca	gtatcaattg	14280
	tcataaactg	atactcatat	ttaccaaaata	caaaagtaaa	catgatgtat	ttcaacagaa	14340
	ttgattctca	aatatattgta	tactcatata	gtggaatact	atcagtcata	aaaactatgg	14400
10	gttattaatt	cagaagacaa	cattttaaca	ttttttctaa	gtgaaggaag	atggacaaaa	14460
	gagactaagt	attgtacaat	tccattcatg	agacctgcta	aatacagtaa	aattaaaaag	14520
	attttaaaaa	caggtttgtg	ataggcaggg	cttttgggga	aagacaagag	actgacttgg	14580
	caaagctcag	gggatatttt	tagggtaaaa	caaactgtgt	gccattgtga	tatgcctaata	14640
	ttcttattat	atttgttcag	agttaatagt	gtacgtttca	accaactcgg	tgattttata	14700
15	ttttctatatt	gctgatagag	acatgttcat	ttttgtcaat	cactttgcta	aatgtggctg	14760
	agaggctgtt	gaaatgaacg	ctgagcaaat	gtattcacca	aatctacaag	agcaaattat	14820
	ttgccaatgt	ctgattgagt	ggggtctata	atgtatttga	gattgggtgt	ggggatgtta	14880
	ttgtgtgaga	tcatgatgtt	tagaccatga	cactctctgg	tgagggatca	ctcattcatt	14940
	gcacatttaa	tgaaaggcag	gtaggaggag	cagaagggga	tgagtcacac	tcctgaccac	15000
20	agccacaggt	tattgaaggc	agaactgatg	taatccccta	aggtagacca	ctgcccctcc	15060
	aagggtgacct	tatcctagag	ttgacacaca	tcctgggaca	ccagagacaa	ctccttctct	15120
	cccctttctc	tgcacttcag	ctggaagcaa	ctgtctcacc	gagcaccttg	tgtaaggaa	15180
	tgagagttcc	tgttccaggt	gtgagggccc	aggtgcatcc	acttgatcca	gcacaagagc	15240
	aagaacagcc	ttccagaaaa	tgacatcgcc	tgaggataaa	ccagctctca	cctgctgcag	15300
25	cttcctctga	ataaaaagga	aactgttgaa	acttcctcat	aagtgtcctg	ctgtgccatt	15360
	ccctttgtcc	ccacatgttc	agttgtgtct	gtccagatgt	cacttttgtg	tagggagatt	15420
	agggttctgc	ttccagtacc	agaacacaca	tgacctctta	ggggacttca	gggttttgc	15480
	gacatatgtg	atgatcttaa	aagtcattag	ctccatttct	acatcaaaaa	acatctgaac	15540
	caaaggagca	cataggctca	ggcctgtaat	cccagcactt	tgggaagcca	aggcagagga	15600
30	atcacttgag	gtcaggaatt	tgagaccagc	ctggtgaaca	tgggtgaaacc	ccgtctctac	15660
	taaaaaatat	atacaaaaat	tagccaggcg	tgggtggcact	agcctgtaat	cccagctact	15720
	tgaaaggctg	aggcaggaga	attgcttgaa	cccaggaggt	ggagattgaa	gtgagctgag	15780
	atcgcaccac	ttcactccag	cctgggcgac	agagtgaagg	tccatctaaa	aaaaaaaaaa	15840
	atttatataat	atataatata	atataatata	ataataaata	tataattata	atcatatata	15900
35	tattttatata	aataatataat	tataattttta	tataattata	atacatatca	atataatgata	15960
	tataaatatgt	atataataat	tataaatatgt	atattcatat	attatataat	atgtatattg	16020
	atataatatta	cacatatata	ttttgatata	tataatcttc	caaaccatct	aaatatcaag	16080
	tatttttttaa	tccatctaag	agctgaaatt	gctgaaaaaa	ctactccctc	caaaagctgt	16140
	agagacaggc	acatccacag	tcacagcaga	gacttgctga	cttggaagag	aagctcctgg	16200
40	agacacattg	gtgagaacat	ttacctgggtg	attatgctga	atgtctggag	gacaaatgtg	16260
	gactaggggg	agggtgagca	ctcctagagg	ctgtacaccc	cacacttggtg	tggacttgcc	16320
	ctccagggcc	ttcagggttct	cgtggaagca	attaaaaatag	attccctata	gccatgaact	16380
	ggggaggagt	aatcacggag	aaaagatgca	caaaaagact	tttctagaaa	gctcatccaa	16440
	gggaagggtat	tctccaaaat	cttagttttat	gtgggggaag	gaaatacttc	caaattacag	16500
45	accctcctc	ctcagccttc	ctctatcacg	caaatgataa	aattagccaa	gaggagtcag	16560
	attcaaggcg	gtagcccttg	gtgcagcatc	tgcaagaagg	aggaaagaga	gaaaatcagc	16620
	tgtatcactg	gagattcctt	gtgaagggtca	ctgctcagga	gaagagggca	accaaaccag	16680
	ggagagtcaa	ctgtaagaac	ataccatgct	cccctgcccc	acacattacc	tcctcaacag	16740

	catcattaat	atggattaata	gagggcagtg	tgattgcttt	agatctgttt	gagaaagaaa	16800
	gtcacatact	gaggcctagg	gtcaggggtcg	gcggcacttc	ccgtgagtaa	gatactacga	16860
	agaaggaaaa	attaggggtc	cataactgtg	aaaatcagcc	acagtgtgtg	tgagaatgtt	16920
	tgtgtttgtg	tttctgtgtg	tttgagtagg	agttattgga	acagcggacg	tggagtgagc	16980
5	tttaatccac	atccatctgc	agcttcaggt	attctcagat	gcagtattca	tctgcaagag	17040
	ccgaaatgag	aaaagagcca	cctccaaccc	ccccagagtt	ttagcctccc	tttgtttcca	17100
	gtgatccagt	gcactctagac	ctccaggaag	tggactccct	ggtgatttta	gcgattcttc	17160
	tcttgagacc	accctgaaga	ggacattggg	tttccaaagg	cccattcact	atttcaagaa	17220
	gtggtgccat	cagctcatgt	tgctactgaa	ggagcattct	gagccagggc	acagtcactt	17280
10	cctagtggagc	tacagaggct	gagagaaaaa	tgctctgtga	gacccaatgg	gaagctccct	17340
	gcagtgcaag	gtctgggtgg	cagggagcgc	tagggcctcg	cccagcacag	gctgcagccc	17400
	tggagcaggt	gcaaggagg	ctggggagg	gttcctccca	gggtctgatg	tcttcctttt	17460
	ctcggacaaa	catgctttaa	taagttaaac	aagactttag	taaagactat	tgatgtgtct	17520
	ttgtgtcttt	cagtatacag	ttctatttgt	aggatttatc	taacctaaca	agtcaatgag	17580
15	aatcacatgt	aaaaggagaa	atctctagga	ttttcagata	tcttaatagg	taggagatgg	17640
	agaaaaggga	tggttttatt	aattcagtg	ttgccaatct	taacagagac	agtagtaaga	17700
	catgcagaaa	gcaaagccca	gaaaagtatg	aagggtgcaa	agtgccattt	aagtatgggt	17760
	tcacttgag	gaccatgttc	tgcggaact	tgttttcagc	agacaatcta	ttttagcaga	17820
	gttctgggca	tacaagggga	cacacatcat	taaacaagga	ttgggacagg	gacttcagcg	17880
20	tcccactggt	gcattggcca	taaattatgt	gtgttctctt	tctcatcttg	gatcaagtct	17940
	agagctatga	aatagtatcc	ctcatgaata	tgcaaataac	ctgagattta	ctgaagtaaa	18000
	tacagatctg	tcctgtgccc	tgagagcatc	accagcaac	cacatctgtc	ctctagagaa	18060
	tcccctgaga	gctccgttcc	tcaccatgga	ctggacctgg	aggatcctct	tcttggtggc	18120
	agcagccaca	ggtaagaggc	tcctagtcc	cagtgatgag	aaagagattg	agtccagtcc	18180
25	agggagatct	catccacttc	tgtgttctct	ccacaggagc	ccactcccag	gtgcagctgg	18240
	tgcagtctgg	ggctgagggtg	aagaagcctg	gggcctcagt	gaaggctctc	tgcaaggctt	18300
	ctggatacac	cttcaccggc	tactatatgc	actgggtgcg	acaggcccct	ggacaagggc	18360
	ttgagtggat	gggatggatc	aaccctaaca	gtggtggcac	aaactatgca	cagaagtttc	18420
	agggcagggt	caccatgacc	agggacacgt	ccatcagcac	agcctacatg	gagctgagca	18480
30	ggctgagatc	tgacgacacg	gccgtgtatt	actgtgagag	agacacagtg	tgaaaaccca	18540
	catcctgagg	gtgtcagaaa	cccaagggag	gaggcagctg	tgctggggct	gagaaatgaa	18600
	agggattatt	atttttaatg	ttgtttacag	tatgtcatta	ataaattgaa	aaaaagtaac	18660
	aatagaagta	tatactctaa	ttatatggga	actttgtttt	ttcagttttt	tcatTTTTTT	18720
	TTTTTTTTTT	ggtttggttg	tgacagagtc	tcactctgcc	accagggctg	gagtgtaacg	18780
35	gcacaatctc	agctcactac	aacctccacc	tcccagggtc	aagcaattct	cctgcctcgg	18840
	cctccagagt	agttgggatt	acaggcacc	gccaccatgc	ccggtgaatt	tttgtatttt	18900
	tagtagagac	ggggtttcac	catgttagct	aggctggtct	caaactgctg	atctcagggtg	18960
	atctaccctc	ctcagcctcc	caaagtcctg	ggattacagg	cgtgagccac	tgcgcttgcc	19020
	ccaattatat	gggaattgtt	tatataatta	tcaccctata	agcaaaattc	atggaggagg	19080
40	aaaagctcta	ctgaagaaa	ctgataccgg	cattcccatg	aaagtatctg	tgtagaagta	19140
	agtattaaaa	tcagttgaat	aggcaaggca	tgggtggctca	cgcctataat	cccagcactt	19200
	tgggagaccg	aggcagggtg	atcacaagg	aaggagtcca	agatcagcct	gccaagatg	19260
	gtgaaacccc	ttctctacta	aaaatacaaa	gaattagctg	ggcgtgggtg	tgggtgcctg	19320
	taatcgcagc	tattcgggag	gctgaggcag	agaattgctt	gaacctggga	ggtgaagggt	19380
45	gcagtgagcc	gagatcacgc	cactgcactc	cagcctgggc	gacagagtga	aactccatct	19440
	caaaacaaaa	caaaacaaaa	caaaacaaaa	aaacagttga	ataaagtacc	ttagagtcac	19500
	ctgttcaatt	aacatgttta	actccaaaga	aatactgaaa	atattttcca	aaaaggaagt	19560
	gccattttac	gttcctacca	acagtgaata	agatttttctt	ttctggagcc	ttgtcagtat	19620

	tcactaatgc	tttgctgtgc	agccgttgta	atattatagt	aatgagtag	cagtatttaa	19680
	tgggttgttt	aaatatacat	attcttaata	caaagtcttg	atgaacactt	ttttatacat	19740
	tgttttatga	ggtgtgtgtt	cagatctatg	tatgccagaa	atgcctggca	gcgttaattt	19800
	aagcacactg	tgagaatgac	cctatagt	atgaagaatg	tatgttcaga	gctctgagct	19860
5	aagaaatcca	ggagctgtca	accagaagt	ttattccttg	tctgtgaagg	acatctgaat	19920
	ccctggccta	tcccttgga	cacaggatgt	ccaggtgatt	gatgctcttt	gttaaactctg	19980
	gaggttgcta	ggtagagggt	gctaagtga	aatcataata	taaactacac	gtgttttaca	20040
	aatggtagtg	gttttcctgt	ccaacacact	tttcctgggc	cacattgtat	gcaagtcctc	20100
	aatacacccct	aggtcttggt	catgggctcc	aggtctcctc	ttcagccttt	tggaatgggt	20160
10	gccatgccta	ttacagtcaa	taggggtcta	gcatgacaac	tggtaggccc	agaacaagg	20220
	caaagaaaat	cctgcaagct	cttagacaac	agtgtcaagg	aaggggagac	ctgtggggaa	20280
	atcccaggca	ggccatgcac	atctctgtgg	gcccacacgc	tgcaatcctt	gatggatggg	20340
	gcccgtgca	tgtgtacggg	gatgcctcca	aatgccaaa	agttctggag	gacctgttgc	20400
	ctgaggtgga	tgtgacaatg	tgacaaaagt	acagtcagat	tcctgagctg	tggaagctgt	20460
15	tgggcactcc	tgactgcact	ctgagcaacc	actgaggcag	agctcattgc	acaggctagg	20520
	gtgtgtcagc	cacgagaaca	gttgtaacta	taatgagatg	ccgcctgtag	ggataggata	20580
	gcaaatggga	gaccattgtt	tatttggtag	gccatttaaa	gtgttgctga	ctgccacacc	20640
	aatgcattag	gactactatg	actacgtcat	cctgggagcc	taagtcctgg	cgtccgatgt	20700
	agagctccag	tggaaggag	atgaagggtta	ggatgagtcc	ataaagggtc	ttgctctgca	20760
20	gcccctgctt	tgctgtctca	cttgggtgaac	agagaatggg	aggtcaatgc	ggacaaagtc	20820
	caggggccag	gcttatcagt	caaatacttg	gtgtcatctg	gttacataag	actatagtta	20880
	ttccatattt	catcatagat	aagataagat	gcaggctctac	tcagtgtcca	ccacaccaa	20940
	gcagttggaa	acctcccaag	gcctcctggg	acattggcga	tcctttattc	cccatttcgg	21000
	caaaccctt	gggcccccat	ggcacttaga	caagaagggtg	ccccactgcg	actgttccaa	21060
25	aagggaggat	gagggctctg	aagaagctga	agtcacagtg	aatgaatac	aaaccttggg	21120
	agttctagtg	cagggacagc	cctgtgaatt	ggatgtagtc	agttaccctg	aggggtttag	21180
	gtggggactg	tgttaaaggc	aaggacataa	gtgtgtgtcc	ctaagaccct	ggtctcaaag	21240
	acagaaggaa	gctgaagtga	gatatactgt	ttaggagtag	caactgcact	acatgtcatg	21300
	ccttacgagt	gtaggatgtg	acaaagaggg	ccactccaca	tcggaacaa	cctttagcag	21360
30	gctggctaaa	ggatgccttc	cagacacaaa	agccttgga	tgccaggaca	cagtctgtag	21420
	ccaaatggta	cttgtgggtg	tcaccaccaa	cataaaagt	ggccaactgt	gccagcagaa	21480
	gttagcccca	cagaactttc	ccccaccta	gagaaggcag	tgccaccaca	tgcggaattc	21540
	caccactgtg	gaattggggg	agcttagaat	tggattcaga	cacaagggga	gagagtggat	21600
	cacaggggtg	cttctctatg	ggataggggg	tggagagtat	tatactctct	ggactcaaga	21660
35	tgagtaaaat	gacacccatc	acaaaccatc	cagccctatg	atggcacctt	tatggtaagt	21720
	ggttgcaggc	tccaaggggg	ccgggtccaa	tgaggaagat	gccccacag	ctcgtttctca	21780
	atggcagact	atagaagagt	tgccagatat	cttctgggag	tcgagatgag	gcatgtcaat	21840
	tatgctgaga	attattgaag	tccaacaat	gaattgttta	ctgcaaaata	aaagctacag	21900
	ttatgtattc	agtgcctacc	caatggcatg	gtgcactgat	ttccacgtta	agccccctgg	21960
40	gagggcagcc	aacatttcat	gtgcccag	tagttgctga	cttaggagaa	aagaagaaac	22020
	tgagtaagca	agggatgcac	cctactgtga	tgaagaacaa	tgccaccaa	ggaagagaga	22080
	cagccaagga	gccagtcagg	gtggccagac	aacgaatgtg	ctctaactgg	caacacctac	22140
	cagttctctg	ggcccatagc	ggcaataggt	ggttatggaa	gggccacgga	agtcagaccg	22200
	gttgaactag	tgatacgacc	tgggggactg	ccaccagac	cctgtgtagt	atacacagct	22260
45	tccatcctag	aacacatgag	aatggatatc	ttcttaggcg	tgaccctcca	aacaacggcc	22320
	aggggaattcc	aacggagagt	tagagtgggtg	atatgtgtga	ccaagcagaa	ggcaaactgg	22380
	atgccagtag	agctgccaac	ccatgggggag	tcccacagct	ggagcaacac	caccgcctt	22440
	gggaggggaa	gatgatccaa	tcatgaagat	tgtaaggag	ctagcccagg	taggcattag	22500

gagggcactg catggttcct acaacagacc tgcattggccc atgcagaggc cagttgagac 22560
 atggagaatg acagtagatt actgggagtt aaataagggtg gtctcccgag tgaatgcagc 22620
 tgttcctaata atctcctcca gtctgacgag aataggagag gtgttagcca cgtagcattt 22680
 ccttatcagt ttagtcaata ccttcttcag cttttctgtt gcccagagt caagatcaat 22740
 5 ttgcattaac ctaaaaagaa caatggactt ttactgtctt gttccaggga tatttacaca 22800
 gcccaaactt cactacattg gtgttatcat gataacctct gagtcttttt tcagcttata 22860
 acatgttttc cactacattg gtgttatcat gataacctct gagtcttttt tcagcttata 22920
 aattacagcc cctgtcttgc tgtctcactt gctgaataga ggatgggagg ttaatacaga 22980
 caaaatccag ggtccaggct tatcagtcaa atagtgtgtg tcatctgggtt gggtaaaact 23040
 10 aaagtcattc catctgccat catagataag gtgcaggcct acccacgtcc caccacaaca 23100
 aagcagctgc aaactctcaa ggccttcttg agcatcagtg tcctttttatt cttttttatt 23160
 gacatccctg aaggaggctg ctaggggaga ctgtgtccct cctaaattca tgtgtcgaag 23220
 tcccaaccct tggctccttca gaatgaaatc atacttggtt tagtgtcctt taaagagggtg 23280
 aataagttaa agtgagattc ctggagtggtg gccctaattg aatctgactg ttgttataag 23340
 15 aagaggaagc aggagggagg gtgcacaggc cccgagggac ggcatgttga ccacagaaca 23400
 gtgagaaggc gccatctgca tgccaggagg cgagacctca gaggaacccc acccagctgg 23460
 cagcttgatc ttaggctttt atcctccata agtgtgagga aattgggttt gtattgtaag 23520
 ccatccgatc tgtggtatct cgttataaaa gccctataaa atgaatacag taggtaatag 23580
 gagagcttct atacattgaa aaagtcggat ggccagaaaa acctagacac tcctgttcag 23640
 20 acctgagcag ggtgatggac ctgctttggg acaggagagg ggaagagatg aaccagcac 23700
 ccagaccag ctgagcccat tcctcagcag gccgtccctg ggccggagct tgcacagggtg 23760
 tgaaagagcc tgtcttggtc ttcaggggct catggagttg gacggagaat ggtgtagact 23820
 caagaacacg tcatcggtgt gcccggtttt atctgaatgg gatgtgtttc taggggtgtg 23880
 tcatcccca aagaagaatta atcagggtctc ttgggctaaa aagaggttgt ggcatttgtg 23940
 25 tgtattaata actgtggtcg gacagtaaat tatgttaaac tgcttatggg aaggcacaat 24000
 ggaaagaaac actttgttac agaaggaaaa aaaagggtgat ttttaaatg aggtgccttt 24060
 gaaggtcacc atgccaagag gagcccatca catgatagtg ctggctttca tgttcaggag 24120
 atcaggaggg tccgtccgct ggctttttatg acaccctaga cagagctgag agtgtaatgt 24180
 atgaatggag ggaagtgga gagaggggag gcaaatgtt tgggtgggaat ggagggtcac 24240
 30 tattggagcc attaggaaat acacaagcat gaattatgct ggaggacaga acagtgttcc 24300
 tggggaatat tgtgttgctt tgggagctgc tgaacataca ggagtttcac tgttcctagt 24360
 tctcaaatc tctagactct ctggacaacc cagtttttaa tattgggaat ataggttaaga 24420
 cacattcggt attaaaaatt attaaagaga gatgtaggaa gaaatttaa gtaatccatt 24480
 tggttatgaa aatttagtta cagcgaactg tgatgtccgt ttcttacttg gaataatgga 24540
 35 atgtaagtca ttagtcatct caacggttca tttttccata accatcaatt acaaaactgc 24600
 tgagtaattt cctgaattgc ccaccataga aactgacctc acatttcctc aatgagaaac 24660
 tgccagtcac gttgatccag cctcggttct cccatcaggg attttgatc tctgtggacg 24720
 tgtggcacag tgctgcata ccatcggtat atggcctcag gaaaggcgcc agcctatcca 24780
 tgcattgatga agcttactta ggggatgaag cccgcattgt ggggtgagcca gtgccaacag 24840
 40 ctgaaagaat caactgcctg gtgtatgatg cttttatgaa aacaagccca gggcctcttg 24900
 cattcttctg tattagattc tctggtgaag attttttatt atttctgcct gaaattgcca 24960
 catataatta cctggaagca ttacaataaa ctgatttgga agttaactga cttcctgggtg 25020
 aggttaaaat gagtgtcagg tgcattagtg gacagaccgg agacatggat gcatagcaaa 25080
 cttgtgctca ccatggtttc tatcttagtt agggaaactt ctgtaccttc cttagatgtt 25140
 45 caggcactcc attgaggacc ctggcataac attatttatt gacagaccat agctcaaagt 25200
 atagaactgg atactaccaa ggaggatata ctattactat tttatcttta tcttaaaata 25260
 tactcttcca tctgaggtga aaattaatcc agatggtaga acttattgca gttactacag 25320
 catttttagca aatcaaaaag cgcagaacaa acatatggac agatggcagg tatgttttcg 25380

	gaatcgtaaa	caagttcgtg	atgactgtaa	aaccaagggg	tgtctcacga	gggctggaaa	25440
	cctctcacaa	tgaacaaca	caatgaggat	ctttgaaaag	tactctgacc	tcctgggtgag	25500
	ctggctgata	tggaggctga	gctccatgta	gaaagccaaa	ggaatttctg	caggacgtca	25560
	tcatgccaa	cacagccgta	acctgggtcc	cagccctttt	cacacgctca	atgggttagat	25620
5	cttgggaggg	aatcaaagaa	gccatagtaa	aatatcaaaa	tttaaaccct	gattttgaat	25680
	ttaaaaagt	ttaaaatat	gttggtggct	acactcagaa	aatctgtgtc	cttcagatgg	25740
	tttctcagt	gcaccagat	gtttcaagt	gctattcatt	aagtttctca	gtgaaattac	25800
	cagacataga	ataaataaat	tgtcactgtc	ttaaatcaac	ccatgggaaa	ggaaaactgt	25860
	gtaaatacag	cagagaggaa	acattgctca	agggaaaaac	aatctccaga	aagtattgtt	25920
10	aaagaaacag	aggccctctt	tccagccagc	gccgagcgat	gggcacctct	cgggacaact	25980
	ggcacaaggg	ccgcaaagct	gggggcaaga	gaaggccctg	ccacaagaag	cggaagtatg	26040
	agttggggcg	cccagctgcc	aacagcaaga	ctgacccctg	ccgcatccac	acagtccgtg	26100
	tgcgaggagg	taacaagaaa	tactgtgccc	cgaggctgga	cgtggggaat	ttctcctggg	26160
	gctcagaatg	ctgctgtgt	gaaacaaggg	tcatcgatgt	tgtctacaat	gcatccaata	26220
15	acgagctgg	tctgtacca	accgtggtga	agaattgcat	cgtgcccctc	gacagcacgc	26280
	cctaccgaca	gtggtacgag	tcccactgtg	cactgcccct	gggccgcaag	aaggagacca	26340
	agctgactcc	tgaggaagaa	gagattttta	acaaaaaacg	atctaaaaaa	attcagaaga	26400
	aatatgatga	aaggaagaag	aatgccaaaa	tgagcagtct	cctgggggag	cagttccagc	26460
	agggcaagct	tcttgcgtgc	atggcttcaa	ggccgggaca	gtgtggccga	gcagatggct	26520
20	atgtgctaga	gggcaaagag	ttggagtctt	atcttaggaa	aatcaaggcc	cagaaaggca	26580
	aataaatcct	tgttttgtct	tcacccatgt	aataaagggt	tttattgttt	tgttcccaaa	26640
	aaaaaaaaag	aaagaaaaag	aaacagaggc	atcacactta	ctagaaaaac	atattctatt	26700
	tcatatatta	tggggatatg	acgtgatgtt	ttgacatatg	cgggcattgt	gaaattatta	26760
	aatcaagtaa	ataaacatgt	ccatcacctc	acatacttat	tttttatgg	gtaaacgtgt	26820
25	aaaatctact	ctcttatcag	ttttcaagta	tatagtacat	tagtatcatg	gaagtcacca	26880
	tgctgtgcaa	tagatcttca	aacgaattcc	ttctatctaa	ccaaaactct	gtaccctttc	26940
	accaacgtct	cagctttcac	atgcccctga	cgccagcccc	tggtaggcac	cattctactc	27000
	tctactctga	gttcaacatt	tttagattgc	atgtgtaagt	gagatcatgg	agtaattttt	27060
	tatacctggc	ttatttctact	caacataaag	agtcaaagtc	tcaacatcac	taatcatcag	27120
30	ggaaatgcaa	attaaaacca	cgataagata	tcacctcaca	catgttacaa	tggcttagtc	27180
	tcagtctgtc	tttttggttac	tataaccgaa	taccagagac	tgggcaattt	ctaaagaaaa	27240
	ggaatttatg	ctttatggtg	cttgagtcag	agaagtctaa	tatcaaggca	ctggcatctc	27300
	acaagggcct	tctcactgcc	tcatctcaca	gcagagggtg	gtgagcaaga	gaccatttgt	27360
	ccacgagaga	aaagagacca	tcttttatta	gaaattcact	cctataataa	ctaaccctct	27420
35	ccattgatag	tgacagtaat	ccattcatga	ggacagagcc	ttcatgactt	gatcacataa	27480
	taaaggtccc	acctctcaac	actgttgcat	taaagattat	ttccagatcc	taaactttgg	27540
	gagacacatt	taaaccatag	cattccattc	ctaataatcaa	aatttatgtc	cttatcacaa	27600
	tgcaaattac	attcattcca	tcccaattgt	ctccaaagtc	ttatccagca	tcagtgcaaa	27660
	agtctgaagt	ccaaagtctc	atctaaatca	gatatgagtg	tgactcgagg	cacaatttag	27720
40	cctgatataa	attgtttcca	tctgcgagcc	tataaagtca	aaacaagtta	tctactttca	27780
	aatacagtga	acaatggggc	aggtatggga	tagaaattcc	cattccaaag	ctcagagaga	27840
	ggcaaggaga	aagcggtgcc	tagttcaaaa	cccaacaggg	aaaaaaacat	taagtcttat	27900
	agctggaaaa	tcatcctctt	taacggcatc	ttgtgcacac	tggggagggg	gatgggcccc	27960
	caaggcctcc	ggcagtcctg	cctctatata	ttttctgggt	tcagtccact	cagccgctct	28020
45	cacagggtgg	actctcaggc	ctctagctct	cctaggctga	ctggaaactc	tttgtggtac	28080
	ctccaaaccc	acatttctgc	ttggcattgt	gctaagggcc	cagtgtggtg	actctgtctc	28140
	tgcaacaagt	cactgcccga	gaccttaggc	tgtccttagg	ctgcccgaga	ccttaggccg	28200
	tccacagcat	tctttgaaat	ctagggtggag	aaagccatgc	cctcgtgggt	cttgtattct	28260

gcacacctgc agaattaaca acacatggat gccatggaag ttgatgactt gtaccattaa 28320
 agtgatggct tgagccacac ctaggtcctc ctgagccaca gcatgggcag ccaaggagt 28380
 ctgtgcctgg acaccgggaa cagagtccta aagtgcctgc tagaagtcag gccatagatt 28440
 tccttcaaat ttctcccacc atataacctc gttcatggct ctgaacttcc accttacaga 28500
 5 aggacctagg gatgaacaca attcagccac gttctttgcc actttatggc aaggatggcc 28560
 tttgctccat tttccgatga gctattcttc tttttctcct gagacctcat cagaacggcc 28620
 tttattgtcc acggttctac tgacattcta atggtcatca cctaaataat ctctaagaag 28680
 tttcagaatt tcctcacagc tctcttcttc tgagtcctca aaagaatcac ctctagtgtt 28740
 ctattcaggg caatccagac tttttatagt ctgatcctcc aaattattcc agtctttgtg 28800
 10 cattactaca tccacttcta cattttgggg tattttgttat cgcaacagcc ccacctcttg 28860
 atactgattt ttcgtcttag tccactttgt ggtgcaatga gtgaatacca cactactggc 28920
 aaagtataag gaaaagaaat ttattttctc gcagctctag aggctgggaa gtcaatatca 28980
 aggtgttagc atctggcaag agccttcttg ctgtgatgtc catgtggaag gcaggagagc 29040
 aggtgcgaag gatggaaagg ggtttaaact cattttttta tgaggaaccc aggcctgtag 29100
 15 taactaatct gctaccacaa tgagtaacct actctgacga taatggcatt cattgcttca 29160
 tgagggcaga gccctcatga cctaatacatt tcttaacatt cccacctctg gacactatgg 29220
 aatttgggat taagtttcca atacacatcc tttctaaaca gcaggggctt tttaatagg 29280
 tgaccaccca aggctgcagg aggctctgaa gcagtggcct gaggttggct gtcctttgtg 29340
 agaatggaga gaagtgaact gactcatgga gacacaagta gatgaggtaa aggcattcat 29400
 20 tgcttcatta catggatggg gaggtcgatt gaaggcatta acggattaaa gatggtggca 29460
 aaaccgtctg aggtggagac cacggggagt ccatcagaaa tggaggacac gtcccaataa 29520
 atggtgcttc atttccctgc aaagcagaag aaagcaaaga acaaaacaca acatcatagt 29580
 gtacactgag cagtggattg agagaagagt ttcctaaggc ataactgaca gagtggagaa 29640
 gacacacaaa tctttgcatg atgctaacat ttggactgtg gcttcattat ttcttattaa 29700
 25 tattttactg aaatatcgct agaaggagac tgaaaatgaa gtgtgaaaag ttaaatggga 29760
 tttctgctct atgtcctttt cagatgagag gaactaggga attccaggga agaaacaata 29820
 atagctgctg agcaaggcct ttgcagggca ggacaaggaa tccccaaaga gaaaacggaa 29880
 acctcagctt cactttgcat ctgctcctga gccaggctcct gagcgacccc tgtaggtcct 29940
 gagtggccct ccgtagggtc tgagcatccc ttggttgctg ggcgcctctt ggtggtgtct 30000
 30 gagccctctt ggtggtttct gagccccccg ccttatgtct gatcctccct ggtggtgtcc 30060
 gagtggccct gctagtgtct gagccccctg gtggtgtctg agtccccttc ttagtgtctg 30120
 agccacccta ttagtgtctg aggaccctg atggtgtctg agccccagt tagtgtctga 30180
 gccaccctat tagtgtctga gccccctgg tgggtgtctga gcacaggaga gtcctctga 30240
 aggaagggtc tacatgggga caggcgtgct tgtctcaggg aagggtccat gtggggacag 30300
 35 gtgtgcttgt ctgaagggaag gttccacatg gagacagggt tgcttgctctc aggggaagggt 30360
 ccacatgggg acaggtgagc ctgtctgagg ggacagaagt gcttgctca aggaagggtc 30420
 ctcatgtgga cagggtgagct cttttgaggg aagggttgac ctggggacag gcatgcttgt 30480
 ctgaggtaag ggtcctcctg gggacagggt tgcttctctc aggggaagggt ccacgtgggg 30540
 acagagggtc ttgtctaagg caagaatcca agtagggaca ggtgagctcg tctcagggaa 30600
 40 ggggccagggt ggggacagtt gtgctcatct gagagaagcg ttgaagtggg gacagggtgtg 30660
 cttgtctcaa ggaagggtcc atgtggggac aggtgtgcta gtatcaagaa aggggtccaca 30720
 tagggacagg tgtgcttctc tcagggaagg gtgcatgtgg ggacagggtg gcacatcggg 30780
 gagaatggtc cacctgggga cagggtgttct tgcctcaggg aagagtccac cttctcaggg 30840
 aagaagtgtg ctcctctgag ggaagggtgc acatggggac aggtgtgctt gtctcaggga 30900
 45 aggggtccatg tgggaacagg tgagctcatc tgagggaaga gtccacgtgg ggacagggtga 30960
 gctcatctga ggggaagggtc cacatgggga caagtgacct cgtctgaggg aagggtccac 31020
 gtggggacag gtgagctcgt ctgaagggaag ggtccacttg gggaccggtg tgctcctctg 31080
 aggggaagggt ccacgtgggg acagggtgtg tcctctggag ggaagggtcc acgtggggac 31140

	aggtgagttc	atctgaagga	aggggtccaca	tggggacagt	tatgctcctc	tgagggaagg	31200
	gtccatgtgg	ggacaggtgt	gcttgtctca	gggaaaggtc	cacgtgggga	caggtgtgct	31260
	caccttgggg	aagaggacag	atgagctcat	ctcagggaag	gggccatgtg	gggacaggac	31320
	caagggttgg	gacttcagca	caagaattta	ggaggaacac	agtcttccct	agcagcctcc	31380
5	ttcagggatg	tcaaataattt	tccttctgtt	ccctgtgaaa	gccttaaagg	ggtagggaaa	31440
	gggcgttcaa	cctgcacact	cgtagagggg	aaaccagctt	cattagtaat	cgttcatctg	31500
	tggtaaaaag	gcaggatattg	aagcgatgga	agatgggagt	acggggcggt	ggaagacaaa	31560
	gtgccacaca	gcgcagcctt	cgaaacacac	cacgggtcacg	ttaagtttta	atggagtgc	31620
	cacattcgcc	aggaaaggga	aatattttaca	cttttgaaga	aacagtaatt	tgtgtttctg	31680
10	attatgatct	ggccttggtg	tttccctccc	ctcataagca	atgacagaat	tggcagaaat	31740
	atgtgaaacg	ttagttctca	gacatgagac	accacagag	ggccccctgt	gcccttccct	31800
	gagagctgat	cagctcctgc	atctgaagaa	atgaccaaag	accaggagag	aaccacacag	31860
	aagcatcgga	gggacagcac	ctggggctct	gatgggggtca	ggaatagcat	ctgttcccaa	31920
	tagatggact	aagtaaaaag	tatcataatt	cacaagagtt	ttacatagca	cagaagaaaa	31980
15	agttacccta	tatcaactgt	tgatcttgtg	aatccaggaa	ctctggattc	aaggtggtcg	32040
	ggcacatctt	gatttacgca	tttcaggggac	acatgagaca	tcagtcaata	taagtaagaa	32100
	ggacattagt	tccatccaga	aaggctgaga	caactcaaag	caagtccctc	ccacttaggg	32160
	cttccagggtc	acaggtaggt	gagagacaga	tggttgcat	cttttgagtt	tctgataagt	32220
	gtttgcaaa	gaggccatga	ggatatgcac	ctgtctctgt	gagcagaggg	acaactttta	32280
20	atagactggg	aggcagattt	gtcctgagtg	gtttccagct	tgacggggcc	caagatattt	32340
	tcctttcaca	atctggtaac	ttcaaacaaa	acttcaaagc	cacaacaaaa	caacacaaca	32400
	acaaaaagaa	taagacatgg	gtacttatta	agagtagaaa	aacattcagt	ccccaaggaa	32460
	aatattggca	gtgtctacct	ccacatgaca	aaggagtaag	cagtgtgagc	cacagaaagg	32520
	agcactatta	accacacagag	caaccgagaa	taacacgggt	gatgcgaggg	cattggacgc	32580
25	acatcattgc	attttgtaga	ttcagaaaaga	aacggaaaag	attgacgggtg	gtaaaagaga	32640
	cagccctgct	tccctctccc	ttttccctcc	ccgatgaggc	ctcacagcca	tgaccctcag	32700
	cctcatccc	cagtgcagca	gctgccgtcc	tgtccaggcc	cacccctgc	cccgcctgg	32760
	gactgttacc	tcattccctc	ccggagtcca	ggtgcccccc	ggggtgtggt	gcgggagcct	32820
	ggggaggccc	tttgttctct	gtcagggtct	ccctgggagg	gacgcagcca	ccgcagctgg	32880
30	ttggggcctg	gcttcgcccc	ggacagtcct	ttcctttccc	attgtctttg	gatgactatc	32940
	gctgggctgg	gacatgaggc	gggcagaggc	gcgggtcacc	cttaggacct	ccctcttgct	33000
	gctggggctc	tgggcgctcc	tggctccggt	ccggtgttct	caaggccgtc	ccttgtggca	33060
	ctatgcctcc	tccgaggtgg	tgattcccag	gaaggagaca	caccatagca	aaggccttca	33120
	gtttcccggc	tggctgtcct	acagcctgtg	ttttggggtc	aaagacacgt	cattcacatg	33180
35	cggaggaaac	accttctttg	gcctagacat	ctgctggtga	caactcagga	tgaccaagga	33240
	gtcttgacga	tgggtgacct	ctacatccct	ccagactgct	agtacctcgg	ctacctggag	33300
	gaggtgcctc	tgtccatggt	caccgtcgac	acgtgctatg	gggacctcag	aggcatcatg	33360
	aggctggacg	accttgcgta	cgaaatcaaa	cccctccagg	attcccgcag	gtttgaacat	33420
	gttgtttttc	agatagtggc	cgagcccaac	gcaacagggc	ccacatttag	agatgatgac	33480
40	aatgagacag	acccctgtgt	ctctgaagca	aatgacagca	tgaatcccag	gatatcta	33540
	tcgctgtata	gttctcatag	aggcaatata	aaaggccacg	ttcaatgttc	caattcatat	33600
	tatcgcatat	atggcaatat	tacaacttgt	tccaaagagg	tgggtccagat	gttcagtctc	33660
	attgacagca	ttgtcaaaa	tattgatctg	cggtactata	tttatctttt	gaccatata	33720
	aataatcgtg	accagcccc	tgtgaatgaa	tatcgaattc	agagtgcaat	gtttacctat	33780
45	tttaaaacaa	ctttttttga	tacttttcat	gttcattcat	ccacactact	tattaaatac	33840
	gtgccacatg	aatctaacta	tgaacctgaa	aggtataaact	tctgttcccc	tatagccctg	33900
	ttacacattg	gtactccagg	cagacattat	ttattggtag	ccgtcataat	aaccagaca	33960
	cagatgagaa	gtattgggtct	ggagtatgat	gataactact	gcacatgtca	gagaagggcc	34020

	tccctgcatta	tgcagcgcatt	tccctgggatg	acagatgcgt	tcagtaactg	ttcttatgga	34080
	catgcacaaa	attgttttat	acattcaggc	cgggtgtgtt	ttgaaacact	tgctcctgtg	34140
	tataacgaaa	ccatgacaac	ggttcgctgt	ggaaacctca	tagtggaggg	gagggaggaa	34200
	tgtgactgtg	gctccttcaa	gcagtgttat	gccagttatt	gctgccaaag	tgactgtcac	34260
5	ttaacaccgg	ggagcatctg	ccatatagga	gagtgtctga	caaactgcag	cttctcccca	34320
	ccagggactc	tctgcagacc	tatccaaaat	atatgtgacc	ttccagagta	ctgtcacggg	34380
	accaccgtga	catgtcccgc	aaacgtttat	atgcaagatg	gaaccccggtg	cactgaagaa	34440
	ggctactgct	atcgtgggaa	ctgcactgat	cgcaatgtgc	tctgcaaggc	gatctttggt	34500
	gtcagtgtctg	aggatgtctc	cgaggctctgc	tatgacataa	atcttgaaag	ctaccgattt	34560
10	ggacattgta	ttagacaaca	aacatatctc	agctaccagg	cttgtgcagg	aatagataag	34620
	ttttgtggaa	gactgcagtg	taccaatgtg	acccatcttc	cccggctgca	ggaacgtgtt	34680
	tcattccatc	actcagttag	aggagggttt	cagtgttttg	gactggatga	acaccatgca	34740
	acagacacga	ctgatgttg	gcgtgtgata	gatggcactc	cttgtgttca	tggaaacttc	34800
	tgtaataaca	cccagtgcaa	tgtgactatc	acttcactgg	gctacaactg	ccaccctcag	34860
15	aagtgcgggtc	atagaggagt	ctgcaacaac	agaaggaaact	gccattgcca	tataggctgg	34920
	gatcctccac	tgtgcctaag	aagagggtgct	ggtgggagtg	tcaacagcgg	gccacctcca	34980
	aaaagaacac	gttccgtcaa	acaaagccag	caatcagtga	tgtatctgag	agtggctctt	35040
	ggtcgtat	acgccttcat	aattgcactg	ctctttggga	cagccaaaaa	tgtgcgaact	35100
	atcaggacca	ccaccgttaa	ggaagggaca	gttactaacc	ctgaataaca	ctaattcagc	35160
20	ctcccgatcc	ctgtaaagat	acagagaata	taacagcaaa	atctatgaaa	caggatcagg	35220
	ggaagggatg	gcaaagctca	agtccacatt	tcttgaagtc	cacaggaagc	acagggctct	35280
	gtttcacatc	acagggaaac	gggaggcatt	ggcttctgtc	ccagggttctt	gtaggctcgct	35340
	gatgctcact	ctgaaataaa	tcttcaaaaa	cacacattgg	tgcttccac	attttcttag	35400
	actcctctgg	gagcccaaac	ttggccagaa	cctcttgcc	ggagagacat	gaatgagcat	35460
25	ctggctcttg	tctgaggtc	tctggtccca	gaattaacgg	aagttgccac	cagctcctta	35520
	cagggaacat	tcatgacatt	tctccagaag	agagctccag	agcaatgagc	ttcctcattc	35580
	cccaggtaat	ctgtccttct	ctaaacccga	agtcagttta	gggtgatcca	gggctactcc	35640
	ctgttccctg	tctgttccctc	acgggggtgc	tgtgggcttt	gcagtgagag	ggacttgggt	35700
	tcaaataccc	caccaagcaa	atccccctac	ctggggccga	gcttcccgtg	tgtgggaaaa	35760
30	tgaatccctg	aggtcgattg	ctgcatgcaa	tgaaattcaa	ctagaaaaat	aggtagacgt	35820
	gaggggcaag	ctgtctgtca	tttagtgtga	gctctgtgag	tggcagctgc	cccctttctt	35880
	cctgccccca	catttccttg	aactgaaaca	ggaagggaag	ctgagtaagt	cgtgatgagg	35940
	aagagaaacc	aggcttgtag	cagcacaggc	tgggtccgggt	ggaaaacagg	gctaggtgta	36000
	tactgagtt	attgtaaagg	aaaatggaag	ttaaatgtat	aaataactga	atgagataac	36060
35	attttatttt	aacttaaaaat	tcacactaat	attgactttt	aaaatgcagt	gtagatatgt	36120
	cagagagaat	ttcaaaggca	aagcccaccg	acggaagaaa	tcacccttcc	cataccatcc	36180
	acagaaaact	gttgggtattc	tagggtagta	ctgagatcta	gcatttttct	gaatacatct	36240
	gtgggttctag	atgtcctgct	tccatagata	ttgttttagaa	ttcccacccc	tttctccaaa	36300
	cacagcttga	tatcctttct	ctgaacctgt	tagaaaatttc	ctccattcag	ctgtcataaa	36360
40	gatgcgagca	atccattcct	gtgcctctgt	cagtgtgttc	tattattttg	tggctgaacg	36420
	ctaatggaca	gttaagtgtg	aggtcagtga	atacagtgcc	ctccctctat	gtgtccttcg	36480
	ggtgtgaggg	gttttgctga	tagagcagca	ggcccatcc	caccctttat	gcatctccgc	36540
	ccccacctc	acgtccagc	tgacctctcc	cctgtggcct	ggggcgttcc	ccagggggaa	36600
	tgacctctcc	tctctccagg	gcccaccac	tcagtgcccg	tgcaagacca	ccacgcttgg	36660
45	cacggcccca	cctcgtgtca	gggcctgtgt	cccctgcccc	accccctaaa	cagatgggaa	36720
	ccactgggac	tctgctcagg	gcagggggcg	gaggtatgtg	tgaaagggaag	gcaaatgtgc	36780
	actctgttgg	agaaatatta	taggtagttt	gagcaaaaaa	tctaatagcca	tgggaacttt	36840
	tagaatgata	cgtattttta	caaagaacat	gaccaataga	gtttgtattg	aagccaggaa	36900

	aacactat	ttt agagcaacag	caatatcaaa	aacacaagcc	aacagttcac	caagaaaaac	36960	
	caccattaac	cccatggaaa	tggctcttcca	agagcatcgg	cacttaa	atc ctggaaatct	37020	
	gcctgcctca	gcacctgttg	tcctgacctg	ccctcctgtg	tgtccta	atc actcccaa	37080	
	acggggcctg	cactgtggga	gattcacact	gtgccaggtg	gagggagcag	gacaactgct	37140	
5	aacaggttgt	tgggtgtgat	gccgaggcca	cccaagcagg	tgtaaactcc	cacctgtggg	37200	
	gcaggggaaga	gtgcacggga	gacatgtccc	gggcataggg	tgagggagag	ctgtgggggc	37260	
	tctgggttct	gaagtgggtt	ctgaagaggg	ttctggcctg	gcagggataa	gaccaaccag	37320	
	catgtgaggc	caggctggag	tctggacctc	tgaagctgca	agggtcatgg	gctgcttggc	37380	
	cccaggggct	gtcctgggtt	tctatggagt	actttcaa	ac attctttctt	cttccaatcc	37440	
10	ccctccttct	ctcccaaagc	ctgcatctcc	caaatcctct	ttgtcggatc	ctcggcttca	37500	
	ctctgcatcc	gtcctgagca	tcgatcttcc	aattccatcc	tcttctcttc	tgctatgtct	37560	
	aagctgctgt	gaagccacct	gctgtaattt	actgctttat	atttaata	tatt gtaccgtaca	37620	
	tctgttctgt	ttccctcatc	ataaatgctt	catttcatgc	tcagcatctg	agaacacaag	37680	
	gccttgtcag	ctgtcacctc	cttccgttct	ctgtttcctt	cctcctatcc	ccatattgct	37740	
15	catcatgtcc	agtctcctgc	catcctgaat	gcttctgatg	gaaggctctga	gatgtctcat	37800	
	gagcactgtg	aagattcttt	gtaatgtgag	cttgttccag	gcaggaattc	tccttcaccc	37860	
	agccctggaa	gccaagtata	ggcagatggc	catgctcaat	caaagactga	gctaacttaa	37920	
	cagtggcttt	ggttttaag	tttctccaat	cccaggggca	caggatttca	gggaattcag	37980	
	gtgagagtct	gggtgttacc	cttcaggagg	ctgtaaactc	catttcacct	agtctacacc	38040	
20	acagactatg	gaaactatat	atatatatag	ttctgtccct	ctagagaaa	ac ctaatatgta	38100	
	tatatacaat	atataatac	gt tattatatat	tatatataat	acgtattata	tattatatat	38160	
	attatatata	tattagagtt	tattgaggag	tattaaactc	acaatcaca	aa ggtcccacag	38220	
	taggccatct	gcaagctgag	gagcaaggaa	gccagtc	ccga gtcccaaagc	tgaagaattt	38280	
	gaagtctgat	gttcgcagggc	aggaagcatc	cagcacagga	gaaagatgta	ggctgggagg	38340	
25	ctaagccagt	ctagtctttt	cacgtttttc	tgctgtcttt	atatcctggc	cacactggca	38400	
	gctgattaga	tgggtgccac	ctagattaag	ggtgggtctg	cctttcccag	tttactggct	38460	
	caaatgttaa	tctccttttg	caacaccctc	acagacacac	ccaggatcaa	tactttgcat	38520	
	gcttcaatcc	aatcaagttg	acactcagta	tcaaccatca	caagtccacc	ccttgtcaac	38580	
	ttgaacccat	acaaatctcc	tgagatcata	cataatcttc	aaataaagac	aataataagg	38640	
30	tcataattac	acctaata	gtataacactat	cttttgtaca	accagaaatg	caccaatccc	38700	
	caacccaaat	gctattatgt	aaagttaaga	acacttaaat	gctgatatga	agtcaataaa	38760	
	ttttatgtca	catgataaa	gaaaaaagaa	atgaaggaat	tttcttagta	caagtgtgta	38820	
	catgcacaaa	catgttttta	acaaaagaag	aaggaaatac	tgatgacaat	tacagtcctc	38880	
	atttctgcaa	ctgatcacgt	ggttgtagct	ggtattgatg	actaccttct	tctactaccc	38940	
35	attctgtatt	ccctttgcct	tcagcaagca	tcacagcagg	tagagttttt	tctcctagt	39000	
	gagtgatgca	aaccttcatt	cctgaagggt	ctgggccatt	tgtagtcctg	cctggattgg	39060	
	gctgttgtag	tttcccgttg	accttaatga	cagggcattg	taatgttaag	agacgcccta	39120	
	atggatctcc	tgtattccat	acataattctt	ccttacctcc	attgtggagt	aatagactga	39180	
	ttgcatcttg	atagtccagg	tcaatcagcc	cagccaacac	tgtaactccc	ctcttagcct	39240	
40	gtggacttaa	aggtaggagg	ggcccaaagt	ggccaggtgg	aaatctttac	ttccagttta	39300	
	atggaattgt	tgttgtttct	cctgatggca	gcattattcc	cactggaact	aagacctcta	39360	
	ggccaacaga	atgtaatgtc	atgggaccag	gaagcaaaaa	ttttgctagt	ggatcactag	39420	
	gggtgatgg	gaatggtgcc	atttccactt	ccacccttg	attcctggat	ccatgaatta	39480	
	tggctatggg	agaaagagta	ccatatattg	gatgctgatt	tggagcatac	atggcctttt	39540	
45	ggagagcttt	gccccagccc	tgcaaagtat	tggagcctag	ttgacattgt	aattgtgact	39600	
	ttgaaaggcc	attccattct	tctatcaatc	cagctgcttc	aggatgatgg	ggaaaatgg	39660	
	aagacaagt	g	aatcccatga	gc	atgagccc	actgccacac	ttcttttagcc	39720
	tg	ccttgg	tc	agaggcaatg	ctatgtggaa	tactgtgaca	gtggataagg	39780
						cattccatga		

ctccacagat ggtagtcttg gcagaagcat tgcattgcata tctgcagtaa gtgtctatatt 39840
 cagtgaggac aaacctctgc cctttccagg atggaagagg tccaatataa tccaacctgc 39900
 catcaggtag ctactgatc accctgagga atggtgtcat ttgggtagag acccagagcc 39960
 aaaccagatc acgccacca acccctccca aatctcatgt cctctttgca tttcaaaacc 40020
 5 aatcatgcct tcccaacagt cccccaacat cttaactcat ttcagtatta actcaaaagt 40080
 ccaaatacaa agtcacattg gagacaaggc aagtcccttt catctatgaa cctgtaaaat 40140
 gaaaaacaag tcagttactt ccaagacaaa atgggggtac aggcattaga tacatgctcc 40200
 catttcagtt gggagaaatg agccagaata aaggggcttc aggtcacatg caagcccaaa 40260
 ctccagtggg gcagtcatta aatcttaaag cttcaaaata atctcctttg actccattcc 40320
 10 tcacattcag ggcatgctta tgcaaaagtgg gggctcctac aaccttggga agctctcacc 40380
 ctgtggcttt gcagctctga ccccatggct gctctcatgg gctttgcaga gttcagccct 40440
 cctggctgct ctcatlgagt gcatgcagct tttccagggt cacagtgcaa gccgttaatg 40500
 gatctaccat tctggggtct gaaagatggg ggccctcttc tcacagcccc attagtcact 40560
 gtctccagtg gggactctgt gtgggggctc caacccca tttcccttct gcaactgcct 40620
 15 agcagagggt ctccatgaag gctttgcccc tggcgagac ttctgggtgg acatccagtc 40680
 atttctataa atcctctgag atctgggtgg aggatcacia agctgaactc ttctcttccg 40740
 cacatcccta ggcccaacat catgtagaag ccaccaatga ttggggcttt ctgaagcaat 40800
 ggctgagct gtacattgga cttttttagc cacagctaga cctggagcag ctgggacaca 40860
 gggcaccaag tcccaaggct ccaaaagaaa gctggggcct ggaccagcc catgaaaaca 40920
 20 tttttccctg ataggcctcc aggcctgtga ttggaagggt tgctgcaaag atctccgaca 40980
 tgccctggaa acattttccc cattgtcttg attattaata ttcattctct cattacttat 41040
 gcaaatttct gcagccaact tgaatttctc cctagcaaat gtgttttctt ttactaccac 41100
 atggccaggc tgcaaatttt ccaaaacttt atgctctgtt tcccttttaa aaataagttc 41160
 ctatttcaga tcatctctct caagggcaaaa gttccacaga tttctagggc agggacaaaa 41220
 25 ttccatcaag cttggtttta tacatttttag agaggcatga gacatcaatc aaatacattt 41280
 aagagacaca ttggttttgt ccagaaaagg ggaacaactc aaagctaggg cttccaggct 41340
 ataggtgaat ttaaataatt tctggttgac aattggtga gtttgcata agacctggga 41400
 tagatagaaa ggtaatgttc aggttaagat aaagattgta gagtccaaag ttcttttgaa 41460
 gtcttatagt ggctgccctt agagataata ggtgacaaat gtttcctatt caaatcttag 41520
 30 ttgaaactct taggattggg aggttctaga agaaaaagat ctactatgt taatagagat 41580
 tctttacaga tgcaaatttt cccccacaaa gaacagcttt gcagggccct ttctttcttt 41640
 ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct tttttagatg 41700
 gagttttgct cttgttgccc aggttagagt ataattggcac gatctgtct caccacaacc 41760
 tccacctctt gggttcaagt aattctcctg cctcagctct cagagtagct atgattacag 41820
 35 gcatgcacca ccacaccggt ctaattctgt attttttagta gacacagggt ttctccatgt 41880
 tggtagaggct ggtctcgaac tcccaacctc aggtgatccg cccacctcag cctcccaaag 41940
 tgctgggatt acaggcatga gccaccatgc cgggctgca gggccatctc agagtatggc 42000
 aaagaaacat gttttggggt aaaataatttt gatcttctta tttgtctcat aatgttatgc 42060
 cagagtcagt ttggaaagta aatcatgata tataggttta aataaaacc atctgatgag 42120
 40 aatttatgat ttgtagagca tgcctcccca gactcttttag ataggaattt gggcaagatg 42180
 aaaaaaaaaat cagagtttag tcctcactac ctaagaccag ctactgttg acttactgt 42240
 tcatgtcact atcagcattt tagtcaaaac cactcaataa gtctctagga agttccaaac 42300
 tttccacat cttcccttct cttttcaagt tctccaaact gttccaaccg ctgccaggag 42360
 gtaccagtt ccaaagttgc ttccagattt tgagttatct ttatagcagt tccccactcc 42420
 45 tggtagcaat ttactatatt agtctgtttc cacagtgtca taaagaactg cccgaaagtg 42480
 gttaatttgt aaagaaaaga ggtttaattg actcacagt ctgtgtggtt agggctcgag 42540
 gctcaggaaa cttgcaatca tgggtggaag ggaagcaggc atgtgacaca tggcagcagg 42600
 tgagagagag aaagagagag agagggaatg aaggaggaac caccatacat ggataaaacc 42660

	atcagatctc	atgagaactc	actcactatc	aggagaacat	gaggacagca	tgggggaaac	42720
	cacccttatg	accagtcac	ctcccaccag	gtccaccct	tgacacataa	ggattactat	42780
	ttgagatgag	atttgtttaa	tgacacagag	ccaaaccaca	tcagcatgtg	acaaaggtct	42840
	aatatcaaga	atctatgagg	gggcagttcc	aaaatggctg	aataggaaca	gctccagtct	42900
5	acagctccca	gcatgagcta	cacagaagac	aggtgatttc	tgcatttcca	actgaggtac	42960
	tgggttcac	tcacgggggc	ttgttgagca	gtggggggcag	gacagtgggt	gcagcccacc	43020
	aagagtgagc	tgaagcaggg	cgaggcattg	cctaaccag	gaagtgaag	gggtcagga	43080
	attcccgttc	ctagccaagg	gaagcgggtga	tggacggcac	ctggaaaatc	cggtcactcc	43140
	caccctaata	ctgcactttt	ccaacggtct	tagcaaattg	cacaccagga	gattatatcc	43200
10	tatgcctggc	ttggaggttc	ccatgcccac	ggaacctcgc	ttattgctag	cacagcagtc	43260
	tgagatcaaa	ctgcaagggtg	gcagtgaaggc	tgggggaggg	gtgcccacaa	ttgctgaggc	43320
	ttgagtaagt	aaacaaagtg	gctgggaagc	tcaaactggg	tggagtccac	tgacgtcaa	43380
	ggagacctgt	ctgcctctgt	agactccacc	tctgggggca	gggcatagct	gaacaaaagg	43440
	cagcagaaac	ctctgcagac	ttaaattgtcc	ctgtctgaca	gctttgaaga	gagtagtgtt	43500
15	tctcccatat	ggactttgag	atctgagaat	ggacagactg	cctcctcaag	tgggtccctg	43560
	acccccgagt	agcctaactg	ggaggcacc	tccagtaggg	gcagactgac	accttacacg	43620
	gctgggtgcc	cctctgagat	gaagcttcca	gaggaattat	caggcagcaa	catttgctgt	43680
	tcagcaatat	tcgctgttct	gcagcctctg	ctgctgatac	ccaggaaaat	agggtctgca	43740
	gtagacctcc	agcaaaactcc	aacagacctg	cagctgaggg	tctgactgt	cagaaggaaa	43800
20	actaacaac	agaaaggaca	tccacatgaa	aaccccatct	gtacatcacc	attatcaaag	43860
	acaaaaggta	gataaaacca	caaagatggg	gaaaaaacag	ggcagaaaag	ctgaaaattc	43920
	taaaaatcaa	agtgcctctc	cccctccaaa	ggaatgcagc	tctcgccag	caatggaaca	43980
	aagctggatg	gagaatgact	ttgatgagtt	gagagaaggt	ttcagatgat	caaacttctc	44040
	cgagctaaag	gaggaagttg	gaacccattg	caaagaagct	aaaaaccttg	aaaaaagatc	44100
25	agatgagtag	ctaactagaa	taatcagtgt	agagaagtcc	ttaaattgacc	tgatggagct	44160
	gaaaaccatg	gtatgagaac	tacgtgatga	atgcacaagc	ttcagtagcc	gattcgatca	44220
	actggaagaa	agggtatcag	tgattgaaga	tcaaatgaaa	gaaatgaagg	gagaagagaa	44280
	gttttagagga	aaaaaaagta	aaaagaaaaga	aacaaaccct	ccaagaaata	tcagactatg	44340
	tgaaaagacc	aatctatgt	ctgattgggtg	cacctgaaag	tgacagggag	aatggaacca	44400
30	agttggaaaa	caccctgcag	tatatattatcc	agcagaactt	ccccaaccta	gcaagacagg	44460
	ccaacattca	aattcaggaa	atacagagaa	ccccacaaag	atactcctcg	agaagagcaa	44520
	ctccaagaca	cataattgtt	agattcacca	aagttgaaat	gaaggaaaaa	atattaaggg	44580
	cagccagaga	gaaaggctcg	gttaccctca	aagggaagcc	catcagacta	acagctgatc	44640
	tctcagcaga	aactctacaa	gccagaagag	agtggggggcc	aatattcaac	attcttaaag	44700
35	aaaagaaatt	tcaaccagaa	atttcatatc	catccaaaact	aagcttcata	agtgaaggag	44760
	aaataaaaatc	ctttacagac	aaacaaatgc	tgatagattt	tgtcatcacc	aggcctgccc	44820
	tacaggagct	cctgaaggaa	gcactaaaca	tggaaaaggaa	caactggtac	cagccactgc	44880
	aaaaacatgc	caaatacata	agaccaccaa	agcgaggaag	aaactgcac	aactaacgag	44940
	ccaaataacc	agctaacatc	ataatgacag	gatcaaaattc	acacataaca	atattaacct	45000
40	ttaatgtaaa	tgggctaaat	gctccaatta	aaagacacag	actggcaaata	tggataaaga	45060
	gtcaagaccc	atcagtgtgc	tgtattcagg	agacccatct	cacatgcaga	gacacacata	45120
	ggctcaaaat	aaaggcatgg	aggaagatct	accaagcaac	tggaaaacaa	aaaaaggcag	45180
	gagttgcaat	cctagtctct	gataaaaagag	acttttaaacc	aacaaagatc	aaaagagacg	45240
	aagaagacca	ttacataatg	gtaaagggat	caattcaaca	agaagagcta	actatcctaa	45300
45	atatatatgc	atccaataca	ggagcaccca	gattcataaa	gcaagtcctt	ggagacctac	45360
	aaagagactt	agattcccac	acaataataa	tgggagactt	taacaccca	ctgtcaacat	45420
	tagacagatc	aacgagacag	aaagttaata	aggatatcca	gcaactgaac	tcggctctgc	45480
	accaagcaga	cctaatagac	atctacagaa	ctctccaccc	caaataca	gaatatacat	45540

	tcttttcagc	accacaccac	acctattcca	aaattgacca	catagatgga	agtaaagcac	45600
	tcctcagcaa	atgtaaaaga	acagaaatta	taacaaactg	tctctcagag	cacagtgcga	45660
	tcaaaactaga	actcaggatt	aagaaaactca	ctcaaaaacca	ctcaactaca	tggaaactga	45720
	acaacctgct	cctgaatgac	tactgggtac	ataatgaaac	gaaggcagaa	ataaagatgt	45780
5	tctttgaaac	cagtgagaac	aaagacacaa	cataccagaa	tctctgggac	acattcaaag	45840
	cagagtgtag	aggggaaat	atagcactaa	atgcccacaa	gagaaagcag	gaaaaatcta	45900
	aaattgacac	cctaacatca	caattaaaag	agctagagaa	gcaagtgcga	acacattcaa	45960
	aagccagcag	aaggcaagac	ataactaaga	tcagagcaga	actgaaggaa	acagagacac	46020
	aaaaaaaccc	ttcaaaaaat	caatgaatcc	aggagctggt	tttttgaaaa	gatcaacaaa	46080
10	attgatagac	cactagcaag	actaataaaag	aagaaaagag	agaagaatca	aatagatgca	46140
	ataaaaaatg	ataaagggga	tatcaccacc	gatcccacag	aaatacaaac	taccatcaga	46200
	gaatactata	aacacctcta	cggaaataaa	ctagaaaatc	tagaagaaat	ggataaat	46260
	ctcgacacat	acaccatccc	aagactaaac	caggaagaag	ttgaatctct	gaatagacca	46320
	ataacaggct	ctgaaattga	ggcaataatt	aatagcttaa	caaccaaaaa	aagtccagga	46380
15	acagatggat	tcacagccga	attctaccag	agctacaagg	aggagctggt	accattcctt	46440
	ctgaaactat	tccaatctat	agaaaaagag	ggaatcctcc	ctaactcatt	ttatgaggcc	46500
	agcatcatcc	taataccaaa	gcctggcaga	gacacaacaa	aaaaaaagag	aatttttaggc	46560
	caataaccct	gatgaacatc	aatgcaaaaa	tcctcaataa	aatactggca	aaccgaatcc	46620
	agcagcacat	caaaaagctt	atccaccatg	atcaagtggg	cttcatccct	gggatgcaag	46680
20	tctggttcaa	catacgcaaa	tcaataaacg	taatccagca	tataaacaga	accaacgaca	46740
	aaaaacacat	gattatctca	atagatgcag	aaaaggcctt	tgacaaaatt	caacaacact	46800
	tcattgctaaa	aactctcaat	aaattagata	ttgatgggac	gtatctcaaa	ataataagag	46860
	ctatctatga	caaaccacaa	gccaatatca	tactgaatgg	gcaaaaacta	caagcattcc	46920
	ctttgaaagc	tggcacaaga	cagagacacc	ctctctcacc	actcctattc	aacatagtgt	46980
25	tggaagtctt	ggccagggca	atcaggcagg	agaaggaaat	aaagggtatt	caattaggaa	47040
	aagagggaag	caaattgtcg	ctgtttgcag	atgacatgat	tgtatatcta	gaaaacccca	47100
	tcgtctcagc	ccaaaatctc	cttaagctga	taagcaactt	cagcaaagtc	tcaagataca	47160
	aaatcaatgt	gcaaaaatca	cacgcatttc	tataacccaa	taacagacaa	acagagagcc	47220
	aaatcatgag	tgaactccca	ttcacaattg	cttcaaagag	aataaaaatac	cttgggaatcc	47280
30	aacttacaag	ggacgtgaag	gacctcttca	aggagaacta	caaaccactg	ctcaatgaaa	47340
	taaaagagga	tacaaacaaa	tggaaaaaca	ttccatgctc	atgggtagga	aggatcaata	47400
	tcctgaaaat	ggccatactg	cccaaggtaa	tttatagatt	caatgacatc	cccatcaagc	47460
	taccaatgac	tttcttcaca	gaattgggaa	aaactgcttt	aaagttcata	tggaaacaaa	47520
	aaagagcctg	caatgtcaag	tcaatcctaa	gccaaaagaa	caaagctgga	ggcatcacgc	47580
35	tacctgactt	caaactatac	tacgaggtta	cagtaaccaa	aacagcatgg	tactggtacc	47640
	aaaacagaga	tacagaccaa	tggaaacagaa	cagagccctc	agaaaataatg	ccgcatactc	47700
	acaactatct	gattttttggc	aaacctgaca	aaaacaagaa	atgggaaaac	gattccctat	47760
	ttaataaatg	gtgctgggaa	aactggctag	ccatatgtag	aaagctgaaa	ctggatccct	47820
	tccttacaca	ttatacaaaa	attaattcaa	gaggattaaa	gacttaaatg	ttagacctaa	47880
40	aaccataaaa	accctagaag	aaaacctagg	caataccatt	caggacatag	gcatgggcaa	47940
	ggacttcatg	tctaaaacac	caaaagcaat	gacaacaaaa	gccaaaattg	acaaatggga	48000
	tctaattaaa	ctaaagagct	tctgcacagc	aaaagaaact	accatcagag	taaacaggca	48060
	acctacagaa	tgggagaaaa	tttttgcaat	ctacttatct	gacaaagggc	taatattccag	48120
	aatctacaat	gaactcaaac	aaattttaca	gaaaaacaaa	caaccccatc	aaaaagtggg	48180
45	caaaggatat	gaatagacac	ttctcaaaaag	aagacattta	tggagccaaa	agacacatga	48240
	aaaaatgctc	atcatcacta	gccatcagag	aaatgcaaat	caaaaccaca	atgagatacc	48300
	atctcacacc	agttagaacg	gcgatcatta	aaaagtcagg	aaacaacagg	tgctggagag	48360
	gatgtggaga	aataggaaca	ctttttacact	gttgggtggga	ctgtaaaacta	gttcaacat	48420

tgtggaagtc agtgtggcga ttcctcaggg atctagaact agaaatacca tttgacccag 48480
 ccatcccatc actgggtata tacccaaagg attataaaac atgctgctat aaagacacat 48540
 gcacacgtat gtttattgcg gcactattca caatagcaaa gacttggaac caaccatata 48600
 gtccaacaat gatagactgg attaagaaaa tgtggcacat atacaccatg gaatactctg 48660
 5 cagccataaa aaaggatgag ttcatgtcct ttgtagggac atggatgaag ctggaaacca 48720
 tcattctcag caaactatca caaggacaaa aagacaaaaca ctgcatgttc tcattcatag 48780
 gtgggaattg aacaatgaga acacttggac acaggaaggg gaacatcaca caccagggcc 48840
 tgttgtgggg tggggggaggt ggggagggat agcattagga gatataccta atgttaattg 48900
 atgagtttat ggggtgcagca caccaacatg gcacatatata acatatgtaa caaacctgca 48960
 10 cgttgtgcac atgtacccta aaacttaaaag tataataaaaa aaatttttaa aaaaagaaac 49020
 acctgctttt ttctgttttc catttgctta gtagattttt ctccatcctt ttactttgag 49080
 cctggggatg tcattgcatg tgagatgggt ctcttgaaga cagcatacat ttgggtcttg 49140
 ctcttttctc caacttggca attctctgcc ctttaattgg ggcatttagc ccatttacat 49200
 tcaagggttaa tattgatatg tgcataatttc atcctgttat catgttggtta gctgctcaat 49260
 15 atgcagattt gattgtatag ttgatttata gtggcaatcg ttatgtactt aagtgtgttt 49320
 ttgtgggtggc cagtaacgtt cttccattat catatttagc aatcccttaa gggcctcttg 49380
 taaggcaatc tagtgggtgat gaataccctt agcatttgct tgtctgaaaa ggatcttatt 49440
 tctccttcac ttgtgaagct tcatttggct agatatgaaa ttcttgcttg gaatttcttt 49500
 tctttaagaa tgctgaatat aggcccccac tctcttcttg attgtacagt ttctgctgaa 49560
 20 acctccattg ttagcctcat tgggttccct ttgtatgtga cctgaacctt ctttctagct 49620
 gcctctaata ttttttttcc tttcaacctt taagagtctg atgtctgatg gctatatgtc 49680
 ttagggatgg ttgtcatgta taatatcatg cagagggtat ttgcatttct tgaatttgaa 49740
 tgttggcctc tctgggtgag ttggagaaat tttcatggag gatagcctga aatgttttct 49800
 aagtttcttt ttttctcttt ctcttcttaa gggataccaa tgtgtcatag atctggctct 49860
 25 ttacataaat tgcacatttc tctgaggttt tatgccttct tttttattct ttgttcttta 49920
 tttttgtctg actgagttaa ttcagagaat cagtttttaa gctctgtgat tctttcctca 49980
 gcttgggtcta ttctgctgtt aatacttgta attgtattct gaaattcttg aagtgagttt 50040
 tttagctcta tcaaatacagt ttggttcttt cttaaaatgg ccatttcac tttcagcttc 50100
 tgtatcattt tactttattt cttagctccc ttggattggg tttcaacatt ctctgaatc 50160
 30 tcagtgatct tctttcctgt gcataattctg aattctatgt ctgtcatttc agccatttca 50220
 gtcagggttaa gaaccattgc tgggaaacca gtgtgattat ttggaggtaa gaagacactc 50280
 tggatttttag agttgcagag tttcttgcat taattctttc tcatctttgt gggctgtttc 50340
 tttaatcttt gaagtggctg tcctttggat gtttttgtct tttttgtgt tttttgggtg 50400
 gtgtttttgt ttgtttgttc atttgtttgt tttttgctct tatcttcttt gatactcttg 50460
 35 caggtttgat tgtggtataa agtggattca gttagctgtg tttcttgaaa atcttagagg 50520
 gtccaggctc acctcagcac tcttgtgggtg tgttctctgc tctgggactg ggcccctggc 50580
 tttattctct ggccccttga gtttagaaac ttgctgcatt ggaggggctg aggtgttccc 50640
 agtccattgg ccacaacact atagtagggg gtgccggcca aagcattca ttagagtggg 50700
 ggcagtggga tccattctta ctcatgggtg ccagcagttg tggagtcatg gcagggtgca 50760
 40 catgcatctg ctgggggtgg ggtactggca ggagcagagt ggagcatcc ctacataggt 50820
 tctgctggc agtcacagcg cagtgaggtg cccgtgtgtt ggcagggaaca ggggtgggtgg 50880
 gcacacatgc acatgcttgc tgggtgtaga gggagtgtg atctgctgtg cactcatgcc 50940
 agcaaagcag ttgggaggta ctatgggtgg actggtgcac atcagcagag gctggcctgc 51000
 tggaggtctc caatgggttag gcatgggtctg ctggcaaagg agctatgatg agggccccc 51060
 45 ggaaacaccc tgggtgggct tccaaggctg tactgcaagc aggcacagcc agcctggggc 51120
 ccaggagag gccagaaggc aaggaaattc tcatttcaga tgggccctgt ccatgggaca 51180
 agaccacct gctttattca ggtcccatag tcactctaag gttaaaatct cctagaggag 51240
 gttggtgagc cttgggggat ggggtgtccc tggctgtgct ccactacagc cattctcatg 51300

	tcaaacactc	tgggctttac	acagactgga	gtcctgcccc	tggcatctct	ctaagcagct	51360
	gtcccttcca	gcacaagtgt	ccatgggggt	catgggggtct	cctgctgcta	ggattctgga	51420
	ggcccatggc	aacagcaggc	cactcctcac	ctgttcaact	caacctttcc	ccaggagttg	51480
	ctgggagcca	ggaatgagtc	ctgggtgcttg	gcatcccat	gcagggttcc	catcttcctc	51540
5	caccttcagc	tcagcatctg	tgtcctcccc	cgtctactct	caatccactc	tcaatgcctc	51600
	cccttcaaag	atctgcttgg	aaagcaccgc	tcttctgat	gtctcactcc	ctccatggca	51660
	gatatctctc	ctggctgcat	ctagtcagcc	atcttgactc	gcctccaaag	tctttttaat	51720
	taccacttcg	gttaaattag	taactatcat	tttacaatgg	cctgtgattc	tgttttgatc	51780
	aaatatTTTT	agccttttag	catctataac	aaatgttctc	aaaaatcaaa	atcctaaatc	51840
10	aagtctctgc	cttagtctta	tttctggggc	ttattaaggc	tataaaaatt	aatcaccata	51900
	aggttgtaca	agctttttac	agcttccagt	caggctatga	actccagtat	caccacctcc	51960
	agcctgataa	ttacatatat	tggaagaaaa	tcagttaaag	gactccctct	agacccttga	52020
	aagggtgtga	gagacaacat	ggtttcgcct	gccttcatgt	gtcccagtcc	atccctgtgg	52080
	ctgcctctgt	ccacctcagc	ttgcccactg	tctttccttc	ccaactgtct	gccctgctga	52140
15	cttctggcct	cagtgcacaga	tgcaaagaca	aggcgacagc	cccacataga	ccgtttaacc	52200
	agtcccatat	ttgcataagc	taaatggtca	tgtcacagtc	tggtgcccag	gctgggtctca	52260
	aactcctggg	ctcaagtgat	ccacccacct	tgacccccaa	ggtgctggga	ttacaggctt	52320
	gagccacagt	gcccagccaa	gaacccgttt	ttgagtgggc	accttggcac	acacctgtaa	52380
	acgcaacact	ttgggaggcc	aagggtgggag	tgtggcttga	ggccaggagg	ttgaggttgc	52440
20	agtgcagctat	gatggcacca	cctcactcca	gcgtgggtgg	cagagtgaga	tccttttagaa	52500
	aaaaaaaaaa	aaaaaacttg	ttttctctgc	agccgggctc	cgtgaccaa	cacaaacaca	52560
	aacttcccct	ccagaggggc	caggaggggc	tgggctgcag	gaggtgctta	gggcctctta	52620
	gggaatggta	agtgaccacc	caacgcaggc	actcagcccc	aggggcatat	gcagagagag	52680
	ggtccaggag	gagctgggct	gcaggagggtg	cttagggcct	cttagggaat	ggtaagtgc	52740
25	cacccaacgc	aggcactcag	ccccaggggc	atatgcagag	agagggtcca	ggaggagctg	52800
	ggctgcagga	ggtgattagg	gcctcttagg	gaatggtaag	tgaccatcca	acgcaggcac	52860
	tcagccccag	gggcatatgc	agagagaggc	tgggaggaca	ctttcagtga	ctggggttac	52920
	aaaccccaac	cataagacat	tgtctgctct	gtgagccgcc	acctccagaa	atctcccact	52980
	tagttcttag	cacttatcca	ctcttccctt	ttcctactct	caattcctgg	aggatgcctt	53040
30	cctttctcag	gctcagacca	acctaccagc	tccactctag	acctgaacac	atgactcctc	53100
	cctctgtctc	cacctggaaa	tctcatcagt	gcctcacatt	tacactcctg	aaaatcaggt	53160
	cctgcctacc	cacctctctg	ctccacctga	ttcctgccct	gtttcagcca	gagaccttgc	53220
	agtctccttt	aactctcaaa	cccacccatg	tcgtgtgagc	atactgactg	tgttctatgc	53280
	aagaaagagc	agtttcttgg	tggtcctgcg	gtttttattag	tccagaggca	aagcgttggc	53340
35	agagctgggt	tcttctgaac	cctgggaggg	agattctgtt	ttcatgcctt	ttccagattc	53400
	tagaaccat	attccttgct	ctgtgtcccc	ttcttccatc	ttcaaaggcc	atcctctcat	53460
	ctctgtgtcc	atcatcacat	caccttccc	ctgactctgg	ttctcctgct	tccacttata	53520
	agcacccttg	tgattacatc	ataccaccc	agacaatgca	gggcatatt	ctcccctctc	53580
	gagattaatt	taatcacatc	tacaaagttc	ctcgtgccat	atgaggtcac	taaaccacat	53640
40	gttctggggg	tttgaatgta	aacatttggg	ggatgcatta	ttcagccacc	cacaagcact	53700
	gtcccccact	ggccacacac	tatgcacagc	cgagatcatg	caagtgaggc	acgttcatca	53760
	acagcagctt	cagcaggaaa	ctatatgctc	cactttcctg	ccatttgtat	ctggattttt	53820
	ttttcgctat	cattgtagaa	agagtgggtat	tgtaaaatta	aagatggatt	atcttctttc	53880
	tagaacactt	tggcaatcta	tccaacatta	tttatccctt	tctgagtgtc	aagtgtgagg	53940
45	tcattctttc	attgagagct	caatgcctac	aattatgata	atgcatattg	ggtactttca	54000
	cacatcagaa	agttcttctt	tcttaaaatc	tgttcttgaa	ttattcattc	ttctctagct	54060
	ttttgttgat	ctattttata	attttagaaa	aatcagaaaag	taacttgaag	tatctgtcat	54120
	ctctacaggt	ttacctccct	ctttgtggcc	ttcagaatgt	catgacacgc	ttttcccttg	54180

ctcatcacat ggtttctatg tatgagacct catcacagga gctgtggtcc cccgggagca 54240
 ggcacatctgtg gatgggtgcct tgctcctggc tgctgggacc tgtgtgctgc cagtggcact 54300
 ccacgacagt gatttcccag ctgagttttg cagctccaga tgggtgggtga gacactagga 54360
 ccactttgtg aacagcgagg gcttgggggtt tgcttttcta ccatgtccag ggctgctgtt 54420
 5 catgagggaa tgtttctaac ctgacatcat ggctgaagcc aacttagaac ctctctagcc 54480
 gtatggggag taggtgagtg atacagatgt taattagctc agtggagcca ctcccctatg 54540
 tagacatgtt acaaaacatt atgctgtaca gaataaatat aggtcatttt tatgtgtcaa 54600
 tcaaaagaga aactaattat ttaaaaaaaa aaaaaaaacc tctctactca agccgaaacc 54660
 tcagctccag tcccacaagt cacacaaggc tgctcccgtc ctgtgtatgt taaacctacc 54720
 10 tcagaaatgc aagggggcat tcaggtttca ttctcaattc aaatgccctt tttaattttg 54780
 tctattccta gcacctggca acttccagct ctttttttcg gggctcattc attatttaaa 54840
 gcacgtataa tttttcacc acatttctaac acatgtagta ctgtagagaa tccttcctta 54900
 ggaggatcta cagcattaga aaagaattaa gaactccaat atttacaaga aggaaaaagc 54960
 aaaaagagat caaaaaatgg gcaacttcta gaaatagaaa accctcatga gtatgatgat 55020
 15 aaatcgctgg cacacatgtg aatagttact tgatgcttat agtgatgtct gggaaaaataa 55080
 catgaaatac ttataatctg tttctcacac atgtaattca aaagaataga gagaagatga 55140
 tttgaaatat tcttaagttt gtaggaaaaa agctacttcc atatgcataa ttgcatgtat 55200
 tttgatactg ccattattaa gaactatcta agaggggtcca ttaaaaaataa aatttcttgg 55260
 ctgggcacag tggtcatgc ctgtatccca gcactttgga aggccgaggc aggtggctca 55320
 20 cctgaggtca gaagttcaaa accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt atctaccaa 55380
 aatacaaaaa ttagctgggc atgggtggcat gcacctgtag tctgagctac ttggggggct 55440
 gaggcaggat aatcgtttga acccaagagg tgtaggttgc agtgagctaa gatcatacca 55500
 ccgcaactca gcctgacaga caaagcaaga ctctgtctca aaaatattaa aataaaattt 55560
 ctcatccta ttacagagta atttaattca ttaatgccct gccctgttac aaaactcatt 55620
 25 tgtaaaatac taattgtaat tgtgaaaaaa tggcaattga tactaatttt aaattctaaa 55680
 aacagggcac ccatattaaa gattattctg cagtaagaga attagctata acattttgt 55740
 ataaggtgga gaaaacattc tccaacttac aatggttggg gagaagaaag tttccagcac 55800
 ggtagatgga ccctaagagc ccttggtgaa ataataagac aaaaagatat acagagagat 55860
 gagccagatg aagggagaca gagagagaga gagagagaga gagagaggca cagaaatgag 55920
 30 agatacaaa tgaaagagg caacctgtgg ggtcatcaga tatttgtttt ctgttttgtt 55980
 tatttctaaca taaaggcagt ggtgggtcat cgatgtattt agagtgtgca caatcactgt 56040
 ggaacacaga cagacacagg ggaagaggag aaacacaggg cggtggcttg cccttgact 56100
 gttcttagtt cctcaaaacg taacagcttt gcccaaccta agggaacttt cagcagctgc 56160
 tcttctgcca taggcctctt tctgccttg ttttcatgtg gctgactgtt tctgttctg 56220
 35 caggtcttag ctcatcagac aggcatattt tacctctgtg tcaacagtgg gagcttccat 56280
 tactctctag catgacactc cccttctct tttaggaaat ttaacatgga agtgagtttg 56340
 ccctcggcct tctccccaca gtgttaacag tggtagggaa gccagcctgt tccacctg 56400
 ccctcccatg attccaacac tgagttcaga cttgtcacat ggaacttatc tttgcatgtt 56460
 tgtggcacag acagatggac ccaacctagg attagtggat ggatggatgg atggatggat 56520
 40 ggatggatgg atggatggat ggatagatgg atggatggat ggctgagtag gtgtgtggat 56580
 ggaagagtga aaagatagat ggatgcatgt atgggtggat gggtaggttg atggatgcat 56640
 ggatgggtgg atggatgggt gagtggatga atgggtgggt aggtgggtgg ctacatgcat 56700
 ggatgagtac ttggatagat aagtgagtgg atggatggat ggatggatga atgggtatgt 56760
 gaagggatgg atgtattaga gtgggtagtt aggcaggcat gagctgatag tcaagtgatt 56820
 45 gttaaactgc ctctctaaaa taataattgg tctcggctgg acgcgggtgg tcatgtctgt 56880
 aatcccaaca ctttgggagg ctgaggtggg cggtcacaa ggtcaagaga ttgagacat 56940
 cctgaccaac atggtgaaac cctgtcttta ctaaaaatac aaaaattagc tgggcgtgg 57000
 ggcgtgcac tatagttcca gctactcggg aggtgaggc aggagaattg cttgaacctg 57060

	ggaggaagag	gctgcagtga	gctgagattg	tgccactgca	ctccagcctg	gtgacagagc	57120
	aaagctctgt	ctcaaataat	aataataata	ataaataata	attgatctca	gccagcgcca	57180
	agaaaaggca	gtctcccaat	agatagaaaa	cacccgaaac	tggatcatcag	cagcttcctg	57240
	ataagatctc	aggcattggg	tgagtgggct	caagcatatg	cactaagagg	caaagtggca	57300
5	gagtttaact	ggcacataat	cttcctctag	gaacactcta	atagtaagag	aaggacacct	57360
	caaagtgcga	tgtgcacatt	tcattaaacc	cactgtgtat	gcagcccctc	ccaagtgcctg	57420
	gcaggccact	gtacatgttg	gcagcccact	ccaagggaag	aatcaaggga	gaagaaatac	57480
	aaatcccaga	accatgtcaa	tgtataaaaac	cccaagtcaa	gggccggaca	gagcacttag	57540
	atctctcaag	tcgcccactt	agccctcttc	caagtgtact	ttacttcctt	tagttccac	57600
10	tttaaaactt	taataaacat	ttactcctgc	tctaaaactt	gcttgggtct	ctcactcttc	57660
	tgtatgcccc	ttggccaaat	tctttcctcc	aaggaggcga	gaatcaagtt	gctgcagacc	57720
	tgtatggatt	cgctcctgct	aacagatagc	tggatgggtg	gacagatgca	tgaattagtg	57780
	gatggacgtt	tggatgtgtg	ggtgggtggg	tggattgtgg	gatggctgga	tgaatgcatg	57840
	gctggatggg	tggacagatg	catgaattag	tggatggatg	tttggatgtg	tgagtgggtg	57900
15	ggtggattgt	gggatggctg	gatgaatgca	tggctggatg	ggtggacaga	tgcatgaatt	57960
	cgtggatgga	cgtttggatg	tgtgggtggg	tgggtggatt	gtgggatggc	tggatgaatg	58020
	catggctgga	tgggtggaca	gatgcatgaa	ttcgtggatg	gacgtttgga	tgtgtgggtg	58080
	ggtgggtgga	ttgtgggatg	gctggatgaa	tgcattggctg	gatgggtgga	cagatgcatg	58140
	aattcgtgga	tggacgtttg	gatgtgtggg	tgggtgggtg	gattgtggga	tggctggatg	58200
20	aatgcatggc	tgggtgggtg	gatggatgca	tggataagtg	gtggacggat	ggacgggtga	58260
	gtggatgggt	ggatgtgtgt	gtggatgggt	ggataggaaa	gccctcta	tgattacagg	58320
	gctcagtgtg	tgcttcaaca	tcatgatggc	atcatcacat	tggccctgt	atgaagcagt	58380
	gggggaggag	agtgtaccag	gggagcagga	atgacttttc	tccagaatcg	acctctccca	58440
	ccctgcagcc	tgggctgtgc	aggccacatt	ggagaagggtg	cggtcgacta	ctcctaaatg	58500
25	ttgttgtgtc	caatggcttg	ttgacgttga	tgtaggaatg	agcctacatc	tccaccatag	58560
	atggaactgt	ttgggtcccc	aaagcagaaa	gcctcttctg	ttgcaggtgc	tgaagtttcc	58620
	atcttcttct	gcttatacgg	aagctcacgc	atcccttggg	tggcaggcgt	caggttcctg	58680
	tgcgcactga	gttccccctt	tacatgcttt	ggacagaagt	gtgagacaca	caagattgct	58740
	gcaggaagtc	cacctgtggg	gatgctgcga	cttctccagc	aagaacacga	gtctgctcat	58800
30	tgaccatcac	cacacataac	aaattaagtg	tccctttttt	gataacacgt	cattgtttca	58860
	cagagtattc	ttttaaagtg	tataagttga	ctgcagttat	tattttttac	ttctgttact	58920
	aatttactca	taattaggca	caattttacac	ttaagaaaatt	tcttaatagt	tttttcctcc	58980
	ttaaggtgaa	ctacagtcag	ataacatact	tatcaattgt	ctctagctct	tgtcagaaaa	59040
	acatatagat	gtgtgtgtgc	gtgtgtcttg	gcctttccaa	tgatgaatta	agatgtgcat	59100
35	tgagaaggca	ttcactttat	ttgacgttaa	ggaagtacca	agaagacgct	ctccacagac	59160
	cctgggaaag	ccagcagctg	caccccgagg	ctgtgccagg	caggaacaa	ggaggcagca	59220
	ccacctgctg	ggcagggaaa	atgtcctccc	agtccttgcc	gcttctctgc	agaggcacia	59280
	agagctgccc	cttctcctgg	gccttctcct	gggctgatga	gattgctccc	cgatatgcca	59340
	aatcagggtt	gtgcatctga	ggctctgtct	agactctcag	ctccttccta	ctcctgcaaa	59400
40	gtgaagaaaa	caatgccaa	gggtcctgga	ggcgtctcta	cccctggaga	gttttgactc	59460
	tcttcaatag	tctccactac	cctgccctca	ctccatgtcc	tccgtttctc	cctaaagcgg	59520
	tgcccagtct	gattgcactg	tggcagggat	aacgaggggc	caggacatca	ggggagagaa	59580
	gtttctacct	gagtcacagc	agcggctgcc	ctgcagactc	ctgaagacac	aagacacatt	59640
	tccatcccag	agaccagcgc	aaatgcaacc	tcaggctaga	gacagccagt	tattttttct	59700
45	tgttctgtcc	tggagaggcc	actgagaaa	tcgagcccct	tggtgaggaa	aacatgagat	59760
	ctctgtgtgt	cgctcctctg	ctgatggctg	tacctccatg	tgagtgtctc	agagatttca	59820
	gaacgggggc	tgtgggctgt	ggtgtccgct	tgtgactcat	ctctttgctt	cttgtccctg	59880
	agtgtcctgc	atcagatgca	gctactggag	tcatgcccag	ggctgggtgag	gtcctcacag	59940

	acctctgggc	ctggacccag	cagccctctg	ggaaggcgct	ggggcacctc	agctccaggg	60000
	gcagcacaca	cttcagccca	gcctttcttg	gccaaactctc	catctgtaga	gacacatcca	60060
	aggccagtt	atccctgcag	ctgagctccg	tgatggccaa	gggcagggcc	gcacattccc	60120
	gtgggagaca	gaatggggac	ctcagcgtga	gccagacac	aaacctccct	gcagggaagc	60180
5	acaagaccac	caggcggcgc	tccagaccac	acagcgcccc	cagaagcagg	ttttaggggg	60240
	cggggcagac	gtgtccgcgt	tgagtcagg	cattggtttt	actttccctg	agcaaacggc	60300
	ctctgccaa	gactcactgc	acctctcacc	ttcacagttg	tttttttttt	ttttttaatc	60360
	accctgtaga	gttttgctag	ctaatttaga	tattgaggag	tgcttcatac	ttccttgggc	60420
	ctctgcttgc	agaaacatag	caattgtaag	gaggcacgtg	ggaaagcccc	ggctcggtag	60480
10	cccgggggat	gctgctgtgg	ccctggcaag	agggcgtcgg	gccgcagtaa	caaaggtgca	60540
	gacggctctc	agcctgcgcc	cgcggagtac	aacacataag	ggctgtaacc	taacgaaaaa	60600
	agaatcgag	tgcaactgtc	ctgcatttga	gtttgtgatc	agttttgccc	tttgtcttta	60660
	acaggttcta	acataaaaatt	ttgaatgttg	gttcaagccc	tgtgggtaaa	atgcacttac	60720
	ccacattcct	taaacaata	gaacactgag	gtggaaatgt	tttgaaaaag	tagttttcag	60780
15	acatttgga	acaagcatca	caggatcata	acccttgaga	aaagaaaaac	aatgaacga	60840
	atcctgctat	tgctgaaag	cagctgccag	gacacacgga	aaggcttagt	gagctgagcg	60900
	gacagagagc	agagttcaag	gcagcagcag	cccaggggga	ggagcaccgg	ggagcaggct	60960
	gctgtgcagc	caggatgggc	cgggggtggg	cggggggaga	acagctggag	acttgccgca	61020
	gggaggggga	tccctcaggt	ttggggctga	gaactgactt	atgcctgact	tatgcctgca	61080
20	tgaaaagaaa	ctactcgata	tcagggggaa	atcaccagaa	acctgtggac	ccaaaactac	61140
	acagagccta	cacaaggaaa	gcattgtttg	tgttctccca	gccaggggtg	aaagaccttg	61200
	agatatgtaa	agcttcaagc	aatcttccga	agtaatctcg	tgagtagtgg	tgccacatta	61260
	attcaggact	aaaggctgct	ctgaactgaa	cctaagaaat	gcttcaagtg	tagcctggag	61320
	cccggttgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcactgtg	ggaggccgag	gcaggcggat	61380
25	cacttgaggt	caggactttg	agaccagcct	ggccaacatg	gcaaaacctg	tctctactaa	61440
	aaacacaaaa	attagctggg	cgtggtggca	gatgcctgta	atcacctccc	acctggacct	61500
	ttccttgata	catcagaatt	acaactagag	atgagattgg	ggtggggaca	cagagccaaa	61560
	ccgtatcaca	taggaacctta	aaaggataat	aaagtaggaa	aacttcccac	atcagtaacc	61620
	ctttatccga	tagtaatccc	aatctgcaaa	gtaaaactgt	gtgattttac	taagataacg	61680
30	gaatcttctc	tacagaagga	ctttccagtg	caaaagctcc	ccaccctcac	catgaaatgc	61740
	acgtgaccat	ttccaatttg	tgtaaagtcc	tcagttagta	ctgagacttc	ggaaggttag	61800
	aaatcccttt	gctcatgctg	catggtccgg	atgagatgta	agaatcatta	gctaatagac	61860
	atgcaacagc	ttttgtgtga	aagatgttat	gagacattta	aggtatttgc	ttgtgattac	61920
	taagcattca	ttgtatcatt	ggagcacatg	tgcttttata	ccctggagaa	attccagtaa	61980
35	ttgaattgct	gggttgaatg	ggattttgat	ttggattaaa	tttaaaactat	agattttatt	62040
	tagggaaaac	tggcatctta	attatgttat	tggggggccc	ttgctcccag	agctcccaag	62100
	atggtggcag	gccgcttcca	aaatgaccgc	aggccacttc	caagatggtg	gcaagcctca	62160
	tgttctctga	cctgggggttc	ttggcctcac	ggattccaag	gaatggaagc	ttgggccatg	62220
	cagtgagtgt	tatagctcta	ttagaagccg	tgggtcacgg	aagagaaccg	tggaaccag	62280
40	tgactagtgt	tcagctcgat	taggacgaac	ccaggcactt	agccgtgcag	gaacaatggc	62340
	gagcatttgg	cccgatcgag	agtggcaatg	ggcgctcgc	tggatcagga	gcacagcgga	62400
	taccctgatg	gatccggagg	gatggaagcc	agcggtggtg	ctcccacggg	ggcaaacagc	62460
	agtggtgagc	ggtgagcgaa	agcgaagctc	gagccgtaac	aaacatggac	cagaagagtg	62520
	cagttgcaag	atttagtaga	gtgaagacag	agctcccata	caaaggagg	ggacccaaag	62580
45	agggtagctg	ttaccggctc	gaatgcctgg	gtttatatcc	cgatcattgt	ccctcccgtc	62640
	gtgctctcag	gtgatagatg	attggctatt	tctttacctc	ctgcttttgc	ctaattagca	62700
	ttttagtgag	ctctctttac	tatctgattg	gtcgggtgtg	agctgagttg	caagccccgt	62760
	gtttaaaggt	ggaagtggtc	accttcccag	ctgggcttag	ggattcttag	tcggcctagg	62820

	aaatccagct	agtcctgtct	ctcaattaca	ctgagttttc	caatccatgc	atccaatatg	62880
	tggtgtatct	cttcatatgt	tcatagcctc	tgagcaatgt	tttacaattt	tctgtgtaaa	62940
	gaactccaca	tcgttttatg	tttctttctaa	ggtatatcct	gattgctttt	tatgtcttca	63000
	caagtttttt	cctttcaaaa	ttaattttcc	aattgtttgg	tgctaatatg	ctcaaagtgc	63060
5	cttgattttc	ttagtttgaa	cagtccgttt	ttgttttggg	gatttatatt	tttttcagat	63120
	tctttaagat	tttctatgtc	tataaccata	taatctctga	acagagacag	ttttgctttt	63180
	tcctttcaac	ttgaggtagg	ttttctgggt	agttcaggac	gcgcaggcac	tggtgtgggtg	63240
	gtgttagcag	ctgcacgatg	ccttgagagag	gacactctcg	ggggactgtg	gccgctgctc	63300
	agctgtgacc	gttcttatag	caccagcagc	tgcgccacc	attcttatcc	aatttcctaaa	63360
10	gccacaccac	aggccctctc	aagaacgagg	cgtggagggt	atgccctctc	ctggacacat	63420
	catcattccc	aagccccacg	atgtgggccc	catgggacgc	acacctttgt	ctgtccagac	63480
	ctcagcccca	cctcctcatc	ctgcaccaga	actcttcaga	gccagtgca	tgaaatgggc	63540
	taccaaggaa	atgagggtag	gttcctgaga	ggaaactggc	cctgcatttg	ggagctagga	63600
	gtctgctaata	tcgcctggca	gccctgtgca	gccctccgtg	gctacagtcc	accccggtgc	63660
15	catcagtgcc	tccttcctgt	gcaagcctgg	acctcgccct	gggctcagga	tggtgtgtag	63720
	accgagaatg	caggcgaggaa	agtctttgtc	tatcggggcc	atagtcaggt	tctacagtga	63780
	gtcagggaaa	gacctgtgga	ggtgtggatg	aggacaatgg	gtccaccatc	aacaggagga	63840
	cacgggttcg	accccttgca	gaggcacagt	cccacatcac	tgggaggcag	ccacactcac	63900
	tgccctcgccc	tctcctcaca	cagtgcagtt	tccacgttca	cagccccagc	cagtcaccag	63960
20	gaatgccctg	ggggcggcct	ttccccagtg	cactccgagc	cctcccttgg	ctgtgcgggtg	64020
	agctccatgc	ccaggagata	tccacccata	gtcctccgga	aagcagctga	cctgccatgc	64080
	cctggaacca	caaatacccca	cagatcagcc	agcctgcagt	gggccttgga	tgtggtgagg	64140
	agtgggtgga	cccccggttc	cacccacag	atgcaacgcc	tgtgggtgac	gcatgtgagt	64200
	actgaggagt	agagggtaga	actgtaggcc	ccgagaacca	cagaaactcg	ggtgttacac	64260
25	tctggggcca	tgtaaggaga	aagtgtcact	ggacagaaac	aggccctcc	tagacactgt	64320
	gtgcgccata	gtcacctgtc	attagctctc	actcttgcat	attcatgatt	gaggtgggta	64380
	aaaaaaaaaa	agctcctact	cacccatcca	accccatcct	ggggtgtttc	caccaccctt	64440
	gggggtttggg	atgagctgcc	cttgcccact	gtgctctgtg	gacctccctt	tagaagctca	64500
	cagctccctg	cactcggtc	catcctgccc	caccacacag	aagcaaaacc	cctctccttt	64560
30	ccactgcagg	cttttcctgg	accagaatgc	tgacctgctg	cccttcactc	ccgaagtggg	64620
	gggactgcct	ggggtggtgt	gggtgttgag	ccttcttact	ctagggacct	ggcacctggc	64680
	cccaggggca	cagggtatgt	gcatctgcct	agggatgcct	cctcatgcca	gggggtgggg	64740
	gttagtagca	tcggccctca	ggattttgtg	catgaatgag	tgaatgggtg	aataaatgaa	64800
	ggggatctga	tctatgaata	agggatatata	gacttttggt	gatgtaggac	gccaaatgct	64860
35	ggaatttcag	agtcatcaca	cccaggggcc	ctgcctctga	gctcctcttt	gcatccaatc	64920
	tgctgaagaa	catggctcta	gggaaaccca	gtttagtagc	tgagggcccc	ggctcttcaa	64980
	tgagccatct	ccgtcccggg	gccttatatc	agcaagtgc	gcacacaggc	aaatgccagg	65040
	gtgtgggttc	ctgttttaaat	gtagcctccc	ccgctgcaga	actgcagagc	ctgctgaatt	65100
	ctggctgacc	agggcagtc	ccagactcga	gtgccatttc	attacctctt	tctccgcacc	65160
40	cgacatagat	tctcactcac	ctgtgccatc	tccggggaca	gtgtctctag	caacagtgtc	65220
	gcttggaact	ggatcaggca	gtccccatcg	agaggccttg	agtggctggg	aaggacatac	65280
	tacaggtcca	agtgggtataa	tgattatgca	gtatctgtga	aaagtgcgaat	aaccatcaac	65340
	ccagacacat	ccaagaacca	gttctccctg	cagctgaact	ctgtgactcc	cgaggacacg	65400
	gctgtgtatt	actgtgcaag	agacacagtg	aggggaagtc	agtgtgagcc	cagacacaaa	65460
45	cctccctgca	gggatgctca	ggaccccaga	aggcaccag	cactaccagc	gcagggccca	65520
	gaccaggagc	aggtgtggag	ttaagcaaaa	atggaacttc	ttgctgtgtc	ttaactgttt	65580
	gttgtttttt	tttttttttt	ggctcagcaa	cagagatcat	agaaaaccct	ttttcatatt	65640
	tttgaaatct	gttcttagtc	taatggagat	tctctaatat	gtgacaatgt	ttttctcttg	65700

ctgttttttg aattcctttgt ctttgacttt tgacaacttg acttttgaca gtgtgcctca 65760
 aagaagttct attttggtt ctgtgaacct cctggatctg ggaagttttc agctatgatt 65820
 tcattaaacg tgttttctac accatttccc tactcttttg gaatacccat aatgcaaata 65880
 tttgttcaact taattgtgtc ccataaatgc tggggatttt cttcattcct ttttactctt 65940
 5 tttttctttt tattcatctg cctgaattat ttcaaaagat ctgtcttcaa cttcagaaac 66000
 tcttttgctt ggcctagtct aatcttgaag gtctcaattg tacttttaat ttcattcatt 66060
 gaattcttca actctggaat ttctgttggg tcttttttat gatacttata tctttgttga 66120
 attcctcatt caaatgataa attgttttcc tgattttcact gaattttcta tctgtacact 66180
 attgtatctc cctgagtttc ttagagatta tccttttgaa ttatttttct gacattctgt 66240
 10 atatttcctt atgattgggg tctgtacttg gagaatgact gttgtctttt tcaggtgtcg 66300
 tgtttccttg ccttttcatg ttttatgtgt tcctacgttg atttctacac atctggcgga 66360
 ccagtcattcc cttgcaattt aatggagtag gttttgcagg aaaagacttc ctagtacaga 66420
 cgggtctcag ggtgtcagtg tggcggggcg tgctggcttt agttctaggt tgacgcagta 66480
 gcgtagtctc catgtcgttt cttcagctgc cgtccacatt ggtgacgttt gcgagtgtct 66540
 15 cagtggcctg ggctgagagg tttgtggcag tggaagtgc acgttgctag aggtggactc 66600
 accaggctgt ttctgaggtc gaggcacatg catgcacatg gtggattgac caacttgggtg 66660
 ccaggctcac tagggttggg gacatggggc tgtttctcag gccaggatg caaacacaag 66720
 tctctttggc tggcctgggg gtgtggcttc tgagggcaat ccacagggt gtttctcagg 66780
 ttcaggacac aagtgcattg ccgctcaact ggcctgggca tgtgtctccc agggccacc 66840
 20 catgggctct ttctcagacc caggacatgg ccacatggct tcctcagctg gcctgggtgt 66900
 gtgtctgctg gggggctgca ggggcacagg gttatttctc aggccggggg catgggcgca 66960
 cagctgcttg ctggcttata ggagtgcctg ccaggggtgg cccatgatgc tgtttctcag 67020
 gcctaatttc aggtgcagag cctttgggca ggtcaacggc atacctgtgg aaattggagt 67080
 ggatgccaca gggctatttc tcaggtgcct gagtgtgggc acatatccac tctgccagcc 67140
 25 tggagttagt atcaggtgct cgggtgctca ggggcctctc ctgctcaggg gagggcctc 67200
 agcagcttgg ccaaataaat ggtggattca ccctgggcag gcctggcagg ctcttctcc 67260
 agctggatgt gcagcagcag gggttgggtt ttttgtgtg cagggccaga gtcacggcca 67320
 atcctcagcc taggctctgc acagccaggg ttgtggcatt cagccacca gatatgggca 67380
 tcctgaagat ggagcccaa tgctagaaaag gggcagtgcc taccagcctc agggcaggat 67440
 30 gcactccaga ggcggctccg gtctcaaggt ggcgctgggc tgcagcagct aggtctcag 67500
 tggatgaatg ggggcaggga gtacacacct tgtgtctcta atctgggatc attcctggca 67560
 gctcccaaac ttggctgagg gcttgcaaaa cctgtggaat tctcctgttg caagggctgt 67620
 agatgtttgc agtggcagtg ggtgctggcg ggaaatctgc ttacctttc cctacatggg 67680
 aagtccctcc tgtgtccaga ccaatccgat ctgggtgggg aagacaaggc tgcaaaggcc 67740
 35 aggtgcctcc atgctgccct ccgatcacca cgggtgcgtt tccacacctc cactgcactc 67800
 cgtcagtctc ccttcaacac tccagtcaaa ccttagctgt ttcttctttg ccttattcct 67860
 tcctcatggg gaggggtgtg gtgaacacca ggcttctcta agttcttcat ccatcttgc 67920
 gatgtcattc tccatccagg catgggtttt taagaagtag tgaatactga aatttcagca 67980
 gaggacacct ctataaaaaa tctgcaactg gaaaacctcc ttaaattggc tgattgtcat 68040
 40 tacaattgga ggaaaactgc caataatttc aaatttagaa ggctgagact ctataaaca 68100
 agactaaca tatgttttct gatatttttc ccaaaaataa tacttttcca agacgaaaat 68160
 ttttccaggg tatataagca catgtgctcc aatgatacaa caaatactta ctaatacata 68220
 gcaataacct taaatgtctt ataacatctt tcacacaaaa gctgttgcat gtctattagc 68280
 taaaaattct tatgtctcgt ccagatcatg cagcatgagc aaagggattt ttgaccttca 68340
 45 aaagtctcag tactaactga ggactttaca caaattggaa atggtcacct gcatttcattg 68400
 gtgggtgggt ggagcttttg cactggaaaa tccttctgta gagaagattc cattatcttg 68460
 gtaaaattac atagttttat tttgcagatt gggattacca actgataaag ggttactgat 68520
 gtggaagttt tcctacttta ttctcctatt aggttcctat gtgatattgg ttggctctgt 68580

gtccccaccc caatctcatc tccaattgta attcccatgt gtccagggag ggtccagggtg 68640
 ggagtgatta gatcaagggt ggtttttccc aggctgtttt catgataggg tgttatcatg 68700
 agatatgatg gtttaaaagt ggcagggttcc cctgctctct ctctcgctg ctgccacata 68760
 agacgtgcct tgctttccct tcaccttctg ccatgattgt aagtttcctg aggcctcccc 68820
 5 agccatgcgg aactatgagt caattaaacc tcctctcttt ataaattacc cagtctcagg 68880
 tagtatcttt atagcgggtg gaaaatggac taatacacta tggctttgaa ttaataattt 68940
 aaaatttgct agcttggcaa taaaacatcc tgttgacatt tatttttttag gtaatatattt 69000
 aaattggcag tttcattcat gtttttacia attcttattt tcagggtgtt taaggccttt 69060
 gctttgaact tgggtggttcc ttacactcca tgctgttagt gaagaggag caggttgagg 69120
 10 ggcattgggt tgggtggtgg tcaggaaggg cagagtgtt tgagtagggg ctgagtggat 69180
 aatagctcat cagtttgga tttataaatg accagggtg atttaaggag attcctgcc 69240
 gacacctatg ccatggccat gccctatctg gatctccagc cgtgagatga gaaccagcc 69300
 atgcggggga gtctgttctg tctgtcaat gttgtaagt gcacatgcta ttggataatg 69360
 tagaattgaa tggatatcat tttattatta taatttacia acttcctaca ataaacttat 69420
 15 cacctttata catagaaaca aatataagta cattttccct cccctatgtc attttgagcc 69480
 ctctctccaa accatcctcc cactctgcga ctactgtcc tgcatttggc tatgctctgg 69540
 caagtcctgc ttagacaagc actcaccaga ccacctactc agcctccctt cagcgccac 69600
 ctggcccacc tgctcaaata catgttgagt ggtcacacac atggactgaa caccatctat 69660
 tccatgcact gcccagtg cgcactgag cagcaagaga gaaatgatcg cattagctat 69720
 20 caattatgcc aattcaaatg ctggagtctt tctcagatac ttttcaatgt tcaagaattg 69780
 ttgattgtga attctatacc caatgaaact atccttcaga aatgagcaga aaatggatac 69840
 cttctcaaat aaacaaaaac taaaagaatt cttgctacia gatgtactct taaagactgg 69900
 ctaaaggaag ttcttcaaac agcaaggaaa ttgaattgat cttatgtcct gcacacttgc 69960
 taaatttcct ctcaatttta gcagcactgt ttagattcca taggattttc catacaaaca 70020
 25 gtcattgtgt ctatatatag agacagattt tcctcttttc cagtggggat aaatttatgt 70080
 ctttttcttt ctgtgttaca gcaggtagga cctccagtag aatgttaaac agaagtgggtg 70140
 aaaacagaca ttcttgctg tttcctaacg ttggagtttg gtcttttact atgggtgtcag 70200
 atgttagctg taggggtttt ataaatgccc ttcattcacat tgaggaagtt tgctcctatg 70260
 cctaattttc tgagagtctt ttaatgtgac actcatgcta gaatttatta aatgctttct 70320
 30 gtctactaag atgattatgc agttcttata ttaacatgaa taattacatt tatttattct 70380
 ttaatatcaa ggcaattttg cattcctgag acaaacccca tttagtcac atgtgttggt 70440
 attgttacat attgttgat tcaatttcct caaaatttgt taagaattgt tacatctatg 70500
 tttacaagga agattagtct gtaggggtatt ttttcttata ataactttgc ctagttttgc 70560
 aatcagggtg atgctggact cacagaatga gttgggaagc tatttcctcc tcttcatttt 70620
 35 tctgaaagaa tttgtataaa attggaatta tatcttcctt aaaggtttgc aagatttcat 70680
 aatgaagtca ttggcctaga gttttctttg tgggaaagtc tttgtttgtt tgttttggtg 70740
 tttgggtttt tttttaagag acacagtctc actctgttgc ccaggctgga atgcagtggg 70800
 gtaatcatag ctacagcag cctcaacctc ctgggctcaa gcaatcctcc tacctcagcc 70860
 ttcagagtag ctgggactac gggcatgtac caccacaccc agctgtttgt ttgtttgttt 70920
 40 atcgctttgt cttgtttttg aggtcttatt atgttgcca ggctggtctt gaactcctgg 70980
 cctcaagtaa tcctcatgcc tcagcctccc acagtgtctg aattacaggc atgagccact 71040
 gcacacagac tgtgggaaag tttttaacta aaaattcaat tttctcttcc ttttcagtg 71100
 agctttccag tgtctttcaa ttaatgtatc tattttatct aagttgttga atttattgtc 71160
 aaaatttttt taaacaatat tcctctctta gaggttgaac atctgtagaa tctgtagtga 71220
 45 tggcacctct taaatccctg atcttgctca tctgtgtcgt ctctctttct ctaatcagta 71280
 tgcctaaagt ttaatttcat tgattttctt aaaaaactgg ttttggtttt attgattttt 71340
 ttccctagtt ttttgtgtta catttcattg acttctgtct tgatatttac tatttccttt 71400
 ctactgccta cagtaagttt aatttgctat tttcttagtt tcctaaagtg gaagctaagt 71460

	ttattgactt	gaggcctttc	ctctgtctgg	atgcggatat	ttgctgctaa	acatttcctt	71520
	ccaacaccat	gctgtgagtt	ttagttacag	cgggcttggg	gttggcctga	gaaattctac	71580
	ttaaacagct	gcacctatca	tgtaagtgat	aaatgatgta	cctgcctggc	cctcacccct	71640
	gggtcaaagaa	tgggatgtac	taatgagcaa	tgttgctgcg	tagctgtgga	tttcaaggta	71700
5	ttttctgtgt	ggttttatca	tcagcattgt	ttgttgatga	ctgcaagact	gatgatttgc	71760
	acctggcctc	ggtgagatcc	ccgaaagacc	ctgcagatgg	gctggttact	tagcagaaaa	71820
	tatgacaacg	tggccagcag	gaaacaggaa	ggtacaatcg	gctgcaggtg	agctgttgga	71880
	agtaagtccc	aattttccta	ttttgtattt	gcattttta	agtgaactg	cgcttatgtt	71940
	atttgtgtga	aacagcttta	ttcatagcac	tgtaatttaa	agagaaaacc	cattcatggg	72000
10	aacaacaaac	gacctagaca	ccaaggtagc	tcatgccatc	caaggctata	ctgtgcagtg	72060
	attgggaaaa	tgggcaactg	tcccagaagt	ctgatcgaca	ctctgccact	ggctagtccc	72120
	gtgctggggg	gcgaggatcc	acactctgcc	actggttagt	cccatgctgg	ggacaagtat	72180
	ccacactctg	ccactggcta	gtcccgtgct	ggggggcgag	gatccacact	ctgccactgg	72240
	ttagtcccat	gctggggaca	agtatccaca	ctctgccact	ggctagtccc	gtgctggggg	72300
15	gcaaggatcc	acactctgcc	actgattagt	gttgtgaaga	tttaaataaa	gaaccacac	72360
	catattcttt	gacttgtgct	ttccgtatac	tgagagatag	taagagtaca	ttattattat	72420
	ttataaagta	aactagaaa	cacatgggaa	gacaagaaga	aaacctgaat	aaacatgaat	72480
	taccccat	tcctcaggag	aaaactttca	cactctgaag	gtacacaaat	tagcctacaa	72540
	atttaagtga	aagcaaata	actgtttag	gtaccaattc	tcaatgtcac	agtgttacat	72600
20	ggaaagtaaa	atacacaaga	acagcccaaa	agatggaaac	aatggacgtg	gtcaaataac	72660
	atcagtacaa	catccatatg	gtcctaagta	gccatcttta	aaatgggtta	gaaatgcctt	72720
	caatcattca	cacagacaca	tgcattgaac	aaactctaag	aagtgttctt	acacgggaaa	72780
	agcaagttac	agatgcatgg	gcatgatatg	gatgtagatg	tgtgtatgtg	catcccactc	72840
	atacacaata	tacccagcat	cgcccacatg	cctgctgtgt	gcgtaagtgt	gagcgagtgc	72900
25	acagacaaca	gcgtgcagaa	attcaaacca	agctgtgggt	acttgttacc	actgggaagg	72960
	gagtcggtca	cagagggaaa	gagaaacagg	acatcagcct	ttgacttcag	aactgttcct	73020
	gccttttcac	atcctgtgct	gttttcagca	tcacgcggag	ccttaacaca	catcacggga	73080
	gtaagagtgt	gttagaggga	gcattcggtg	ggacagatat	tgccatggct	tgtggataga	73140
	gttcacagtc	cttaataatc	cccagatggg	cagccaagag	ctacgttctc	aatcacgcag	73200
30	cttcacccca	gaaactgaca	gaaacccaac	aaccaaagg	tgtccattct	gacagcctca	73260
	gcctgtgctg	gctcagatga	gcaaaaatgt	acagatatta	ataatgatgt	tgatttgaag	73320
	agcacagagg	ggggatgca	tgataagggg	ccaaattttt	accttaaaaa	agaatacatt	73380
	tacttctcaa	tcacctacat	aacgatcatt	ttttaaaaaa	ctgatcaaat	ttgggtgttac	73440
	aagggcacgt	tgcaaatctt	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	acgttaccgt	73500
35	gttttctcct	gtatgtgccc	gttcatgtga	atgtcatttc	tggctacttt	tctctgacta	73560
	ttctaattac	gttaccgtgt	tttctcctgt	atgtgcccgt	tcatgtgaat	gtcatttctg	73620
	gctacttttc	tctgactatt	ctaattacat	taccgtgttt	tctgtatgt	gcccgttcat	73680
	gtgaatgtca	tttctggcta	cttttctctg	actattctaa	ttacgttacc	atggtttctc	73740
	ctatatgtgc	ccgttcattg	gaatgtcatt	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	73800
40	acgttaccgt	gttttctcct	gtatgtgccc	gttcatgtga	atgtcatttc	tggctacttt	73860
	tctctgacta	ttctaattac	attaccgtgt	tttctgtat	gtgcccgttc	atgtgaatgt	73920
	catccaggca	gatttcccaa	atccggcttc	ctgtaaccaa	gggctgaaag	agggaaacgt	73980
	ttcctgggaa	tcctttttgc	agtttatatt	acccggaggc	agaagccac	ggttccgtga	74040
	agagtctatt	gctctccctt	ctctcctttt	gtgtctctat	ttttaattga	caaaaaagca	74100
45	aatgtgaaga	ttcctggggg	acaatgcaaa	gtgacaatgc	ctgtctatat	tgtgggatga	74160
	ttaaaacaag	gtaagtggca	tatccatcac	ctcacacact	tatcattttg	tggtgagaac	74220
	atttaaaatc	tcacttttta	gcaattttga	aatagtcatt	attgttaact	atagtcacca	74280
	tgctgtgcaa	cagatcaaaa	gaactgactc	ctcccatcag	cagaaacttc	atgccctttg	74340

	accagcatct	ctcctttccc	cgtccacgac	taacccccag	cccaagagaa	cagccaacac	74400
	ccacctcgct	gctgccacac	gacatgtcgg	gctttgatgg	gatggaggtg	aggggtggga	74460
	agacaattcc	aaagctggag	cactggcctc	acagctcaga	cactcttcta	cttatcctga	74520
	gagaatgatg	tgctgagacc	aactaaacct	cccctgctct	tcccacatgg	cagaaaagag	74580
5	gcaacccagg	gaagccattg	ccaggacatc	atggtcaccc	aacccttggt	cagaaaggaa	74640
	gcacctgccc	aggatgccat	agcacccaac	cctcatcccc	aaggaaacac	agcccagggc	74700
	accatggaca	cccaaccgtc	atccccaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	74760
	caaccctcat	ccccagggga	ggacacagcc	caggggtatct	tggacaccca	gccctcattc	74820
	ctaggggagt	acacagccca	gggcatcttg	gacatccaac	cctcatcccc	agggaaggac	74880
10	acagcccagg	gcatcttgga	cacccaaccc	tcattcccat	aagagcacac	agcccagggc	74940
	atcgtggagg	cccgaccctc	atccctaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	75000
	caaccctcat	ccccagggga	agacacaacc	caggccacca	ttaacaccca	atcatgtgca	75060
	gggaggggtg	ccttgagacc	tgggactctt	gccagtgaag	cgggtggaaa	gaaactgagg	75120
	atgcgatcag	cacacagaaa	tctcaggcag	cctaggatac	atgaggcctc	tcacccttgg	75180
15	gaacactgag	cagccaccag	gagcccacac	cttgagggtac	agcaggagcc	atgcgctctt	75240
	gctcttgctc	actcacactc	ctgcacacag	ccactgacac	acgccctcgt	gcacgttgca	75300
	gattaactcc	actggccttg	cacttgcaac	gctggaggct	gagagggtatc	cccaggttct	75360
	tttctcgtga	gaggggcagg	ctgactttca	ctctcctcca	tgtgctagag	gcagctccac	75420
	caacactggc	tgccctgagt	ggatgcacct	ggctctggaa	ttcctgtcat	ttgcttttga	75480
20	tccaggagcc	cctgcctcat	gtagctactt	aacagaaaagg	aggaatccac	ccaggacatg	75540
	cccagacggg	agcctcacag	gatggacagt	ggtgtctggg	gtcacgggca	gccctgacct	75600
	agcagcgcca	gcaccagcac	acccagtggg	gaaggcgggg	aggcccaaac	gccaccaca	75660
	gtttgttact	ccactgggtg	ggacccggca	cccctgcctt	cctgacacct	tggagtccct	75720
	gcctcctcct	agagccccca	agcccatctg	cctcagagca	tccagagaca	gacctgggga	75780
25	gccatttcct	caggcccttg	acaaggaaac	agggaattcc	aggttatggg	tgccctggggc	75840
	agggtctcagg	cagggtgctg	gaaccagaga	gaggggtcac	cgcgaggcct	caggcctggc	75900
	accagcactt	tgagcctcag	tttaccagcc	cacgagggtg	tgagtctgga	ctggatgacc	75960
	ttcccacccc	cagtgcacct	tgccctttcc	cgagcatgtc	agctctgctc	cagcatcctg	76020
	gtgtgagcgc	aatgccactt	tttttctcaa	caaatacgaa	aggaggaagg	tgcccccagg	76080
30	gccctgtgcc	ctgaggatgc	ctgtgtggag	gggtccattt	catcactggt	gtcactcaca	76140
	ggaagggacg	aagccacctg	ccttgacgga	gcttactcca	cctccgccga	aggccgggga	76200
	ggtccctcac	agagaacctg	aggcccagca	ggctgcagag	gtgctggcat	ggaatgactg	76260
	ctcagacgcc	cggggccggc	agagaggacg	gatgtggggg	aggtgcacac	tgaggagcct	76320
	ctccttgagg	gtggagacac	gtgcaccaca	tggaccagga	cacagtccac	gaagcctcgc	76380
35	atccccctga	gctgcagctc	aagggcctct	ctctgagccc	agagtcccac	ccctgggagg	76440
	cagctgcccc	agctctgagg	gaggagggca	tccaccaggc	cctccatctc	ctgggggcac	76500
	cagcccagcc	cagaggctct	gcaggactct	gcacctccaa	ttcatggcca	ggactttctg	76560
	gatgtatctt	aaggactgag	gactccacat	caggggaccac	acaagaccgg	ggccccggac	76620
	acgggggttg	gggggtgagca	tgtcaccggg	atgggctgtg	gcgtcactct	ggtacttcat	76680
40	ccggacagcc	agggaccaa	gccacgccct	cagccccacc	ccacccttgc	ctcacatggc	76740
	aacgcagggt	ctgcagatgc	aggagagtga	gaagcatggt	agccaggcag	actagaggac	76800
	ccgagctggg	gttgagcacc	tccctgtcta	cccagggcat	ggcctgtgag	actgcagggt	76860
	gcctagtgtg	tgctgcaggc	tcaaggtcct	gccccagggga	gcatgacatt	caggcccaga	76920
	aattgcacgc	tgctgcacac	agtccaaggg	gataaccctg	tgaagttcag	gtcaccagca	76980
45	ggcttggggt	caagaccgag	ctgcagagga	caggtttctg	gaaggcacag	catcatgggt	77040
	ggagggactt	ggagcaagggt	ccttagcccc	gggaccagtg	aatgtgtgcc	cttataggga	77100
	aagggggtct	gtgcagaagc	aagttagctg	aaaatcatga	agtggagagg	ctcccctgga	77160
	ttaaaggggt	gagcccta	gtaatcaca	gtgtccttct	aggagggttg	cagagggaga	77220

	ctgacataga	cagaagccag	gtgaggtggg	aagcggaggg	agaggccgag	agagcagacg	77280
	ctacgccctg	gccctgaaga	cggaggagga	gccgagagct	cagggatgga	gagactggag	77340
	gaggcagggg	agttctcccc	gcaagcctgg	agggagcatg	gcctccagca	ccccagacc	77400
	ttggccctgc	aggattcatc	tggacctgtg	gtataaatgg	tgtttaagcc	actgggctgt	77460
5	gcaaattgtc	atagcagcca	tggcgcattc	ctagaggggg	ccctggtggg	gaccagcag	77520
	gcagcgacgg	ggccctcaca	agcctgtgag	ccactcagag	ccgcgagagt	ggctaggcct	77580
	ggtgaggtgc	aggccacgcg	cacctccact	aaggcagcct	tagggcccac	acttcctctc	77640
	tctctctctc	tctctctatc	tctctccctc	cctccttccc	tccttcccgc	tctcttggtt	77700
	ggacagctct	ccatcatccc	cctggacatg	accacctccc	aaggccgagc	tggggcgctt	77760
10	tgctcgaggt	gagcactgac	atcctggggg	tgtgaggggc	acctgcccag	cggccccgtg	77820
	tgcaggatgg	gcggtggggc	ctagctggca	ctgggcatat	ggcccggctg	gtgcctgcag	77880
	gctgcagctt	ttctgggggtg	gctgggatca	gtgaaggcct	ccagagtctg	ggcctgggat	77940
	ccctgcagtg	ctggctgagg	acaggcgggg	ctgggcagtg	agggcactgg	gtcactatca	78000
	ccacccacgg	tttattactt	cactaggtgg	gacctggcac	ccctgccttc	ctgacaccct	78060
15	ggaatccctg	cctcctccta	cagcccccaa	gcccattctc	ctcagagcct	ccagagacag	78120
	acctggggag	gcattttcttc	tgcccccagc	agaagcccgg	gaggccggga	aggcacagtg	78180
	ggtctaaagg	agaggatccc	aggactgcct	gaggggtgac	tccgacgagg	caagcataga	78240
	gcccactgag	aagcgggggtg	ggagccccac	cagggatggg	ctagtctctc	atgaaggacc	78300
	aggacccagg	aaggacaagg	gggcctgctg	gggcagggtc	tgctatgccg	gagtccctgt	78360
20	gagcctggcc	cagacctgcc	tctctctttc	ctcattggtc	cccacaggtc	cgtggtgggt	78420
	gccgtatcgg	gaggcccat	ggtggcaggg	gtgggacacc	tgggtatacgt	cgcaggtgt	78480
	gtccaatagg	ctcatgctca	caccttctcc	tggcacctgg	gcaaagcctg	agcaccagg	78540
	cactgaagtg	agggcaaggc	ctcggggccc	cacaggatgg	ccgaggagac	agctgcagg	78600
	cgcctgggac	ccctgggctc	aggaggtaga	aggatacagc	ctgaaaaccc	acaccacaag	78660
25	ctcaccggcc	agtgcaggcc	cacagagctc	gaggaggcag	ccctgagcct	cccagggaga	78720
	gatgctctgt	gcacgccggc	acaggccctg	ggttaciaaac	cctaggcaca	gcccaggaga	78780
	ggcccaggcc	ccagtccagc	aaggggttgc	aggaagcaag	aggtccccgg	ccacagcatg	78840
	agataagccc	atcaagccag	ggccagggtg	gcaatgggag	gcaggcagg	cttgggggtg	78900
	agtccctgct	gcagcgccgt	ccactgtcga	ccggaggagt	ttcttccctg	tgcgaggctc	78960
30	acgggcctcc	tgtgagtgtg	tgcattgggca	caagtgtgtg	tgtggctctg	ctgtgtgtct	79020
	gtacacacat	atgttttggg	tttttttgtg	tctcagacca	cagagtctgc	ccctcccacc	79080
	aaagcccagg	cagaaggatg	aaccacgccc	cctggggccc	aggcctcagc	agcctctgcg	79140
	ggatcattgt	tcccagttgt	cacttgcctt	tgccacagcc	ctatttctcc	acaattcctt	79200
	aaagtctca	acatgcattt	aaggcacaaa	ggtgaaactg	cccagaaaaca	tctgactccg	79260
35	ccgtggaacc	caggagcaag	ctgggttagc	taaggagcgg	ggccgttggc	agaggctggg	79320
	gatccaggct	gaactttgga	ggaggcatgt	cccagcatgg	gctcctgact	atgtcctcct	79380
	gggacaaaacc	caaaccgct	ctttgaatat	gggagggact	ttgctggccc	cggccctgac	79440
	cgcagcactt	ggaaactgag	gagtggctgc	ctcctccgtg	tcacagctgc	ccgttcacca	79500
	tcatagaagc	aactctgtca	cctccatggg	cccctctgtg	gctgctgcct	gggtccaagc	79560
40	tgagcccagc	tgcccaggcc	cagaaggaaa	gcccaggcca	ggtgcccagc	acagaggcag	79620
	tcacataccc	cggggagagc	cacagcaagc	agccaatatt	gcccaggaga	ggagtagctg	79680
	acaaggcaga	acgtgagctg	ccatcggtc	gagaggcttt	gctggtcctc	ctggggctct	79740
	ggacatgacc	aggaggagcg	agggaagaag	tcgcatgggt	gtcccatcct	gggtggggcc	79800
	tgatggcagc	tggccacccg	tcccagagtg	gcagccagat	gccagcgcca	ttcccacagt	79860
45	cacatcattg	gtcacagaat	gcaggacata	gagtgtcttc	tttccatcac	agtgtgttcc	79920
	agacccatag	cctagggtag	acctgggaaga	ttcaatgtcc	acaccggggg	ctggagcgta	79980
	gccatgagcc	acgccccctg	cccgtgcatg	gaaagccagc	ccaagctctg	ctccatccct	80040
	agccaaagtc	agtgtccttt	ccccttctcc	caagtgagct	ctagccacct	gcctaccctg	80100

	ccatctgagg	atgacagcct	tcattccatt	ggaacctggc	tctgccacca	gcaggcttgc	80160
	agtccctgggc	agactccgtc	acctctctat	gcctcagcct	ttccatctgc	acaggaggaa	80220
	gatgatgatg	gtggtgatga	tgatggcgat	ggtttccttt	tgcactctgag	gcaaggacta	80280
	attgagatga	tacacatcag	gcactgggta	tgggtgctggt	ccttcctgag	cactcaatct	80340
5	atgtgagctg	tccttgtgaa	atgggtgtca	ccacatttcc	ccacgcagaa	catcctttgt	80400
	ctgccatact	tgaaacgtct	gccccaatac	taacagctcc	tcatggaaga	tgtgcacacc	80460
	caccacacct	catactccca	aagggtgccc	tgctttatca	agccaaagtc	cagccaggaa	80520
	ctttacagca	gcaccccttt	ccctctccaa	gcaccaagga	gcaaggcaaa	gcactacatc	80580
	ttccatctgg	aggcaatgcc	accctcttct	cccattttca	ctgccatccc	taagaggcag	80640
10	tgcttcccca	aaaggttcca	tagcagcctg	cctacagcaa	ctctgttcac	acgagtttca	80700
	gcaccccttg	agtggctccc	ctgccatgct	gtggctcttc	attcaccctc	ttctcctgct	80760
	ccccgtgaca	ggcatagatt	ctgagtgatc	tggatacatt	gctttgttta	ataacattac	80820
	agcttctgtg	ctgaaaaaga	tacagcagat	agagaaggca	attgttgaac	acaaaatagt	80880
	gacagcagag	atgacggcaa	gttggcattt	ttcttttcta	gcaataaaac	ttaaagctga	80940
15	ctcaaggaga	aatggaaaatc	ataattggaa	cagtaatcct	caagaaagca	ttaagattat	81000
	taaataattg	ccctcacaga	tgacttcagg	ccaagatggc	tttatgggtg	aagtttagac	81060
	tttcacaaaa	ctaatacagtt	cccataagaa	ctgctccagg	atttggagga	acatgggaaa	81120
	gtctattaaa	gggatcacaa	ttcacagtcc	ccagagtaaa	acatgggcta	acttgcattt	81180
	tggcaaagag	ccaaatgtta	taaatagacat	cctagaaggc	caaattctgt	ccatctcggt	81240
20	gaacaaggac	ttacaccagg	aatttagaac	tatttatagc	tcatcccacc	actcaggcca	81300
	atgatgaccc	atgatcatct	caccagaaat	ggaaagactc	agatgattaa	tagagtctca	81360
	atttctctga	gacatctaag	agcccagccc	aagcccagac	ccaggagggc	accaggcct	81420
	ggacagagaa	cactgatata	acaccagccc	tccagaggga	agcagagact	ccttcaagct	81480
	ctggaaacac	aggcccagac	agctgcccac	agttgggcag	gcttcactgc	aaacccaaat	81540
25	catgaagcta	ggtaacacct	ttacagattc	tttacattta	aaaatcatca	aaacaagagt	81600
	aaataataaa	ctcaaataat	attaatctaa	tatgtaaaagg	tcttgtacca	ttattatgca	81660
	aacaacatac	ataagctaata	aagaaaaaga	acaaatccct	taagaaatcg	gcaaaaagga	81720
	tataacacaa	tttctaaaag	aaaacaaatg	gctagcacac	ataaggaaaa	cactttgtga	81780
	acagacattc	ttcagaacat	tatttataat	tataaaatag	ttgaaagcaa	gatagtgcct	81840
30	gaagaaatta	tgggtgcatc	attagtggga	ctattctgca	aacattccca	attatacttg	81900
	tcacatatct	gtgataacgt	gacagccagc	attcatgggg	tgacctcatt	tggtaaaagg	81960
	gtgcaaagct	caacacgcat	tgtgagatga	ctgtggtgta	aaattagtgg	gattattccg	82020
	caaacattcc	caattatact	taccgcatat	ctgtgataac	atgacagcat	tcatgggggtg	82080
	acctcatttg	gtaaaagggt	gcaaagctca	acacgcattg	tgagatgact	ggtgtaaata	82140
35	caaagaccaa	actgtgaaaa	ggagtccatc	aattaatcga	tgcttacctt	cagttttggg	82200
	ctaattttta	aagtatgcta	taagcatatg	ctcctgttat	aacagaatgg	agggattatg	82260
	agagatgatg	cagggtgtgtc	ctgggcctcc	cctggcccac	tgggcccctag	agatgccttc	82320
	ccaggcatcg	ctgtcagggc	ttccctcaga	gggagtcctg	tattgacctc	accaccaagg	82380
	tctggagcag	gggatccctta	gatattgggtt	ggggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	82440
40	ggttgtctta	gactgttttg	tgctgttaga	atagaatacc	caagactggg	aaattttatac	82500
	tgaacggaaa	tttattttctc	acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acaggtgcca	82560
	gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	82620
	tcttgctgtg	tcatcacatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	82680
	cctttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	82740
45	catactgtta	caatggcaat	gaaattttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcattcaaa	82800
	ccacagcaag	ggtgctccta	cctcctctct	cagggcattct	gcagaaagag	ctgcaactgc	82860
	acgtccttcc	tccgtccatc	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcatatc	ctgtgaccca	82920
	ggagggtctgg	cataggggggt	gctcctgcct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	82980

	ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctgggcca	agacagtcac	aggacgcac	atttatcatc	83040
	aaggaggctg	aggggttagt	ctccagggtcc	agggaaactcc	ccacaaagtg	ggaaccctgc	83100
	ccagctccac	acagcctctg	ctggggggacc	ctgctctggt	gcagagcctg	gggacaggtc	83160
	ttgagctcag	ccagagtctg	cctccctgtc	atttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	83220
5	tggagcccag	cccccatctg	accttacagg	gccaaggctg	gggccctggg	ttcccctcaa	83280
	ggcgcagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttcctcca	83340
	gagcccccaa	gcatcacggc	accaagaagg	gtaggaccct	ggcctgagga	attggcacca	83400
	aagccccaga	aactaccctg	gacaccatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	83460
	tgccctcccct	tctgatccca	cctgagggtg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	83520
10	ccccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgcccct	gggggacccc	tggccagtct	83580
	gtgcaaagaa	gtcaccaccc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	83640
	gagcatggcc	cggctgctgc	agggatggtc	tcctgggtcct	cagagcatgg	cccggctgct	83700
	gcagggatgg	tctcctggtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	83760
	aggcccccca	gtgctctatt	gtcagggtctc	cctccacccc	cccgcaccaa	gagagagcca	83820
15	gaccccagca	aggcttccag	tggcttcagg	tcacaccccct	aggctgacct	cagccccatt	83880
	aacacctgcc	tgagaaagct	ccacgcacca	gaactgaccg	tctgtctcaa	ctcttgacct	83940
	cccgcttctca	gggctgtctgc	tgaaaaggct	gcaactgcac	atccttcctc	cgtccgttcc	84000
	cgatgtccgt	gtgtctcctg	tggccaggaa	ggtctttctc	gggacctgag	agccgctccc	84060
	tgaagtgtcc	ccattgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	84120
20	ctgacctcaa	cagtggcccg	cacggacaca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	84180
	gctgggcaac	ttttcccttc	cccgcagact	gagccccgag	cacctccct	gctcccctac	84240
	cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	84300
	ctagagtcgg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttcct	ccacctgaac	tcaagtctgc	84360
	ctatgtttac	ctaatacacac	ctgggtggaca	gtttggacaa	acttgcacac	tcagagacac	84420
25	agacacttct	agaaatcatt	atctccctgc	cccggggacc	ccactccagc	agaagtctgc	84480
	taggcactgg	cctggggcct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcct	gcctggctcc	84540
	tgtccccagg	tccagagtca	gagcagactc	cagggacgct	gcaggctagg	aagccgcccc	84600
	ctccaggcca	gggtcttagtg	caggtgcccc	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcaggaatga	84660
	ctggggccaca	cccctcccgt	gcacgcccc	tcttgccctg	caccccacag	cccagcccc	84720
30	cgtgctggat	gcccccccac	agcagagggtg	ctgttctgtg	atcccctggg	aaagacgccc	84780
	tcaacctcca	ccctgtccca	cggcccaagg	aagacaagac	acaggccctc	tcctcacagt	84840
	ctccccacct	ggctcctgct	gggacctca	aggtgtgaac	agggaggatg	gttgtctggg	84900
	tggccccctag	gagcccagat	cttcaactcta	cagaccccaa	cccaagcacc	cccttctgca	84960
	gggcccagct	catccccctc	ctcctccctc	tgctctcctc	tcgtcgcctc	tacgggaaat	85020
35	ccgggactca	gcagtaaccc	tcaggaagca	gggcccaggc	gccgtttaat	aggaggcttc	85080
	ctcacaatga	aacttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	85140
	actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	85200
	gtcgtctgct	gtcctgctca	gccacagca	cgcagtgagg	atctgagggtg	ccacacctga	85260
	cgccagggcc	agaacatgcc	tccctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgctggagg	85320
40	gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tcctattaac	ccagaggaaa	85380
	actaacagga	cccaagcacc	ctccccgttg	aagctgacct	gccagagggg	gcctggggcc	85440
	acccacacaca	ccggggcgga	atgtgtacag	gccccggtct	ctgtgggtgt	tccgctaact	85500
	ggggctccca	gtgctcacc	cacaactaaa	gcgagcccca	gcctccagag	ccccgaagg	85560
	agatgccgcc	cacaagccca	gcccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	85620
45	agattctgaa	cagccccgag	tcacggtggg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	85680
	tgtgtccaaa	actgtctcct	ggccccgtct	ggaggccgcg	ccagagaggg	gagcagccgc	85740
	ccgaacctta	ggtcctgctc	agctcacacg	acccccagca	cccagagcac	aacggagtcc	85800
	ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccagggggg	catggaaggg	gctggacccc	85860

	atcctactgc	tatggtccca	gtgctcctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	85920
	cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	ccccaggcag	cacaggcata	85980
	aaccccatat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccctg	ggggacaccg	86040
	accctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggaccaa	gaccccgccc	86100
5	ctgtctctgt	ccctcactca	ggacctgctg	cggggcgggc	catgagacca	gactcgggct	86160
	tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttcct	tcctgccctg	86220
	cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaatcac	agaggcccca	ggctgagggtg	86280
	gtgggggtgg	aagaccccca	ggagggtggc	cacttccctt	cctcccagct	ggaaccacc	86340
	atgaccttct	taagataggg	gtgtcatccg	aggcagggtc	tccatggagc	tccttcagg	86400
10	ctcctccccg	gtcctcacta	ggcctcagtc	ccggtgcg	gaatgcagcc	accacaggca	86460
	caccaggcag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcccaag	cccacattct	ggagcagagc	86520
	aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggtcccc	accgcccc	cgcacacccc	accacccct	86580
	gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatggg	tatggactta	gggtctcact	86640
	cacgtggctc	ccctcctggg	tgaaggggtc	tcatgcccag	atccccacag	cagagctggt	86700
15	caaagggtgga	ggcagtggcc	ccagggccac	cctgacctgg	accctcaggc	tcctctagcc	86760
	ctggctgccc	tgtgtgccct	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggcacc	86820
	gcccataggt	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	acccccaaga	86880
	ctgggacctg	ccttctgccc	accgcttgta	gctccagacc	tccgtgcctc	ccccgaccac	86940
	ttacacacgg	gccaggggagc	tgttccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgctggca	87000
20	ctcgggcccgc	tgccacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	87060
	tcctctcttc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	acccacacc	ctggggaggc	87120
	ccaaccctgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttcc	tgcccatcca	gacaaccctg	87180
	gggtcccatac	cctgcagcct	acaccctggt	ctccacccag	acccctgtct	ctccctccag	87240
	acacccctcc	caggccaacc	ctgcacatgc	aggccctccc	ctttctgct	gccagagcct	87300
25	cagttttctac	cctctgtgcc	tacccctgct	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttct	87360
	ctcctggggc	ccctgagcca	tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccagtc	87420
	cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gctcccctct	tggaccagc	cctggtattt	87480
	ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgccctcac	tgcccggtta	87540
	cacggcagcc	tcctgtgcac	agaagcagg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	87600
30	gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	87660
	ctgcaggggag	gctcggcact	ccctgtaaag	acgagggatc	caggcagcaa	catcatggga	87720
	gaatgcaggg	ctcccagaca	gccagccct	ctcgcaggcc	tctcctggga	agagacctgc	87780
	agccaccact	gaacagccac	ggagcccgt	ggatagtaac	tgagtcagt	accgacctgg	87840
	agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	87900
35	cccagagccc	tactggcg	ccccagaaca	ccgctggaa	acagaacaga	cccacattcc	87960
	cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	cccagcacca	gccctgagaa	acaccaggca	88020
	acggcatcag	agggggctcc	tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	88080
	cttcccttga	ccaaaaacag	ggtcacgca	actccccag	gacaaaggag	gagccccctg	88140
	tacagcactg	ggctcagagt	cctctcccac	acaccctgag	tttcagacaa	aaacccctg	88200
40	gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgactcc	88260
	cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	88320
	agctgctata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	88380
	ttctggagct	gaggggctgg	ggggagcgct	tgggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	88440
	tgccccaaac	gcaccagact	cccccccaga	catcacccca	ctggccagt	agcagagtaa	88500
45	acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaagag	ctttggcg	88560
	tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttcctg	88620
	tgcagatagt	tccataaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	88680
	agtgtgggaa	gggcacagg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	88740

	agtttgcctt	gtgcccacaa	tgtctgcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	88800
	ctaaagagag	aatcagtgaa	atggattttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	88860
	tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	88920
	taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcaacaaag	88980
5	cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	gccctccctg	agagcctcat	gggcaaagat	89040
	gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagccccaa	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	89100
	gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aaccagaca	gccagaagga	89160
	caacagtgag	ggttacaggt	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaattgga	89220
	gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	89280
10	ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	89340
	atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggtcgttac	ttctactggg	gaaggaagag	89400
	ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	89460
	acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	taaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	89520
	ctgtgttttag	aaaattctca	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taaccaggt	89580
15	tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	89640
	gagacattga	tgatgtatcc	caaagaaaat	gacttttaaag	agaaaaggcc	tgatatgtgg	89700
	tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	89760
	gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	89820
	ccgaggacat	atacccccaa	ggacggcaca	gttgggtacat	tccggagaca	agcaactcag	89880
20	ccacactccc	aggccagagc	ccgagaggga	cgcccatgca	cagggaggca	gagcccagct	89940
	cctccacagc	cagcagcacc	cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	90000
	gggaggaggg	gcagggacac	caggcagggg	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	90060
	tacatctacc	tcagccttgc	ctgacctggg	cctcacctga	cctggacctc	acctggcctg	90120
	gacctcacct	ggcctagacc	tcacctctgg	gcttcacctg	agctcggcct	cacctgactt	90180
25	ggaccttgcc	tgtcctgagc	tcacatgatc	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcacctga	90240
	cctgggcttc	acctgacctg	ggcctcatct	gacctgggcc	tcactggcct	ggacctcacc	90300
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctcaggcctc	atctgcacct	gctccaggtc	ttgctggaac	90360
	ctcagtagca	ctgaggctgc	aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	90420
	cacatctcag	ctttctgggt	ggaggcacct	ggtggcccag	ggaatataaa	aagcctgaat	90480
30	gatgcctgcg	tgatttgggg	gcaatttata	aacccaaaag	gacatggcca	tgacgcgggt	90540
	agggacaata	cagacagata	tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacgga	90600
	cactgtccac	ctaagccagg	ggcagacccg	agtgtccccg	cagtagacct	gagagcgctg	90660
	ggcccacagc	ctccccctcg	tgccctgcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatcccggg	90720
	tttccccagg	cctggcggtg	ggtttggggg	gaggtctgtg	tcactgtggg	attacgattt	90780
35	ttggagtggg	tattataccc	acagtgtcac	agagtccatc	aaaaacccat	ccctgggaac	90840
	cttctgccac	agccctccct	gtggggcacc	gccgcgtgcc	atgttaggat	tttgactgag	90900
	gacacagcac	catgggtatg	gtggctaccg	cagcagtgca	gcccgtgacc	caaacacaca	90960
	gggcagcagg	cacaacagac	aagcccacaa	gtgaccaccc	tgagctcctg	cctgccagcc	91020
	ctggagacca	tgaaacagat	ggccaggatt	atcccatagc	tcagccagac	ctcagtccaa	91080
40	caggctctgca	tcgctgctgc	cctccaatac	cagtccggat	ggggacaggg	ctggcccaca	91140
	ttaccatttg	ctgccatccg	gccaacagtc	ccagaagccc	ctccctcaag	gctgggccac	91200
	atgtgtggac	cctgagagcc	ccccatgtct	gagtaggggc	accaggaagg	tggggctggc	91260
	cctgtgcact	gtccctgccc	ctgtgggtccc	tggcctgcct	ggccctgaca	cctgggcctc	91320
	tcctgggtca	tttccaagac	agaagacatt	cccaggacag	ctggagctgg	gagtccatca	91380
45	tcctgcctgg	ccgtcctgag	tcctgctgct	ttccaaacct	cacccgggaa	gccaacagag	91440
	gaatcacctc	ccacaggcag	agacaaaagac	cttcagaaaa	tctctgtctc	tctccccagt	91500
	gggcaccctc	ttccagggca	gtcctcagtg	atatcacagt	gggaaccac	atctggatcg	91560
	ggactgcccc	cagaacacaa	gatggccccc	agggacagcc	ccacagccca	gcccttccca	91620

	gacccctaaa	aggcgtccca	ccccctgcat	ctgccccagg	gctcaaactc	caggaggact	91680
	gactcctgca	caccctcctg	ccagacatca	cctcagcccc	tcctggaagg	gacaggagcg	91740
	cgcaagggtg	agtcagaccc	tcctgccctc	gatggcaggc	ggagaagatt	cagaaaggctc	91800
	tgagatcccc	aggacgcagc	accactgtca	atggggggccc	cagacgcctg	gaccagggcc	91860
5	tgcggtggaa	aggcctctgg	gcacactcag	gggctttttg	tgaagggtcc	tcctactgtg	91920
	tgactacagt	aactaccaca	gtgatgaacc	cagcagcaaa	aactgaccgg	actcccaagg	91980
	tttatgcaca	cttctccgct	cagagctctc	caggatcaga	agagccgggc	ccaagggttt	92040
	ctgcccagac	cctcggcctc	tagggacatc	ttggccatga	cagcccatgg	gctggtgccc	92100
	cacacatcgt	ctgccttcaa	acaagggttt	cagagggctc	tgaggtgacc	tcactgatga	92160
10	ccacaggtgc	cctggccccct	tccccaccag	ctgcaccaga	ccccgtcatg	acagatgccc	92220
	cgattccaac	agccaattcc	tggggccagg	aatcgctgta	gacaccagcc	tccttccaac	92280
	acctcctgcc	aattgcctgg	attcccatcc	cggttggaat	caagaggaca	gcatccccc	92340
	ggctcccaac	aggcaggact	cccacaccct	cctctgagag	gccgctgtgt	tccttagggc	92400
	caggctgcag	acagtcccc	tcacctgcca	ctagacaaat	gcctgctgta	gatgtcccca	92460
15	cctggaaaat	accactcatg	gagccccag	ccccaggtag	agctgtagag	agagtctctg	92520
	aggccctaa	gaagtagcca	tgcccagttc	tgccgggacc	ctcggccagg	ctgacaggag	92580
	tggaacgtgg	agctgggccc	atactgggcc	acataggagc	tcaccagtga	gggcaggaga	92640
	gcacatgccg	gggagcacc	agcctcctgc	tgaccagagg	cccgtcccag	agcccaggag	92700
	gctgcagagg	cctctccagg	gggacactgt	gcatgtctgg	tccttgagca	gccccccacg	92760
20	tccccagtc	tggggggccc	tggcacagct	gtctggaccc	tctctattcc	ctgggaagct	92820
	cctcctgaca	gccccgcctc	cagttccagg	tgtggttatt	gtcagggggg	gtcagactgt	92880
	ggtggataca	gctatggtta	ccacagtgg	gctgcccata	gcagcaacca	ggccaagtag	92940
	acaggcccc	gctgtgcagc	cccaggcctc	cagctcacct	gcttctcctg	gggtctctca	93000
	ggctgctggt	ttctgcactc	tcccctctgt	ggggagggtt	ccctcagtgg	gagatctggt	93060
25	ctcaacatcc	cacggcctca	ttcctgcaag	gaaggccaat	ggatgggcaa	cctcacatgc	93120
	cgcggtctaa	ataggggtgg	cagcctggcg	gggacaggac	atcctgctgg	ggtatctgtc	93180
	actgtgccta	gtggggcact	ggctcccaa	caacgcagtc	cttgccaaaa	tccccacggc	93240
	ctcccccgct	aggggctggc	ctgatctcct	gcagtcctag	gaggctgctg	acctccagaa	93300
	tggctccgtc	cccagttcca	gggcgagagc	agatcccagg	ccggctgcag	actgggaggc	93360
30	cacccccctc	ttcccagggt	tcaactgcag	tgaccagggc	aggaaatggc	ctgaacacag	93420
	ggataaccgg	gcatcccc	aacagagtcc	acccccctc	gctctgtacc	ccgcaccccc	93480
	caggccagcc	catgacatcc	gacaacccca	caccagagtc	actgcccgg	gctgcccctag	93540
	ggaggacccc	tcagccccca	ccctgtctag	aggactgggg	aggacaggac	acgccctctc	93600
	cttatggttc	ccccacctgg	ctctggctgg	gacccttggg	gtgtggacag	aaaggacgct	93660
35	tgccctgattg	gccccccagg	gcccagaact	tctctccagg	gaccccagcc	cgagcacccc	93720
	cttaccacag	acccagccct	gcccctcctc	ccctctgctc	tcctctcatc	accccatggg	93780
	aatccagaat	ccccagggaag	ccatcaggaa	gggtgagggg	aggaagtggg	gccactgcac	93840
	caccaggcag	gaggctctgt	ctttgtgaac	ccaggagggt	gccagcctcc	tagagggtat	93900
	gggtccaccct	gcctatggct	cccacagtgg	caggctgcag	ggaaggacca	gggacggtgt	93960
40	gggggagggc	tcaggggccc	gcgggtgctc	catcttggat	gagcctatct	ctctcaccca	94020
	cggactcgcc	cacctcctct	tcacctggc	cacacgtcgt	ccacaccatc	ctaagtccca	94080
	cctacaccag	agccggcaca	gccagtgcag	acagaggctg	gggtgcaggg	gggccgactg	94140
	ggcagcttcg	gggaggagg	aatggaggaa	ggggagtcca	gtgaagaggc	ccccctccc	94200
	tgggtccagg	atcctcctct	gggacccccg	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	94260
45	aagcaggatg	ggagaatctg	tgccgggacc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggtc	94320
	aggccagata	caaaagcccc	tcagtgaagc	ctccactgca	gtgctggggc	tgggggcagc	94380
	cgctcccaca	caggatgaac	ccagcacccc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	94440
	catgaaggag	caggatatgg	gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	94500

	tgccacgtcc	tgccctggga	ggaacccctt	tctctagtcc	ctgcaggcca	ggaggcagct	94560
	gactcctgac	ttggacgcct	attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	94620
	gggatgagga	cgccccgtca	aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	94680
	agggtcccaa	acaaaccagg	aagttttctga	agggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	94740
5	ctcgtcccac	agtgacactc	gccaggccag	aaaccccatc	ccaagtcagc	ggaatgcaga	94800
	gagagcaggg	aggacatggt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccagc	ccagcagacg	94860
	tctcctgtcc	acggcaccct	gccatgtcct	gcattttctgg	aagaacaagg	gcaggctgaa	94920
	gggggtccag	gaccaggaga	tgggtccgct	ctaccagag	aaggagccag	gcaggacaca	94980
	agccccctcc	ccattgaggc	tgacctgccc	agagggctct	gggcccaccc	aacacaccgg	95040
10	ggcggaatgt	gtgcaggcct	cggtctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ctcacagtgc	95100
	tcaccccaca	cctaaaacga	gccacagcct	ccggagcccc	tgaaggagac	cccgccaca	95160
	agcccagccc	ccaccagga	ggcccagag	cacagggcgc	cccgtcggat	tctgaacagc	95220
	cccagctcac	agtgggtata	actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tccaaaacgg	95280
	tctcctggcc	acagtcggag	gccccgccag	agaggggagc	agccacccca	aacccatggt	95340
15	ctgccggctc	ccatgacccc	gtgcacctgg	agccccacgg	tgtccccact	ggatgggagg	95400
	acaagggccg	ggggctccgg	cggtctgggg	caggggcttg	atggcttcct	tctgccgtgg	95460
	ccccattgcc	cctggctgga	gttgaccctt	ctgacaagtg	tcctcagaga	gtcagggatc	95520
	agtggcacct	cccaacatca	accccacgca	gccaggcac	aaaccccaca	tccagggccca	95580
	actccaggaa	cagagacacc	ccaataccct	gggggacccc	gacctgatg	actcccgtcc	95640
20	catctctgtc	cctcacttgg	ggcctgctgc	ggggcgagca	cttgggagca	aactcaggct	95700
	taggggacac	cactgtgggc	ctgacctcga	gcaggccaca	gaccttccc	tcctgccctg	95760
	gtgcagcaca	gactttgggg	tctgggcagg	gaggaaacttc	tggcagggtca	ccaagcacag	95820
	agcccccagg	ctgaggtggc	cccaggggga	accccagcag	gtggcccact	acccttcctc	95880
	ccagctggac	cccatgtctt	ccccaaagata	gggtgcccct	ccaaggcagg	tcctccatgg	95940
25	agcccccttc	aggctcctct	ccagacccca	ctgggcctca	gtccccactc	taggaatgca	96000
	gccaccacgg	gcacaccagg	cagcccaggc	ccagccaccc	tgcagtggcc	aagcccacac	96060
	cctggaggag	agcaggggtgc	gtctgggagg	ggctgggctc	cccaccccca	ccccacctg	96120
	cacaccccac	ccacccttgc	ccggggcccc	tgcaggaggg	tcagagcccc	catgggatat	96180
	ggacttaggg	tctcactcac	gcacctcccc	tcctgggaga	aggggtctca	tgcccagatc	96240
30	cccccagcag	cgctggtcac	aggtagaggc	agtggcccca	gggccaccct	gacctggccc	96300
	ctcaggctcc	tctagccctg	gctgccctgc	tgtccctggg	aggcctgggc	tccaccagac	96360
	cacaggtcta	gggcaccgcc	cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	96420
	aagctccaga	cccccaggcc	cgggacctgc	cttgctgcta	cgacttcctg	ccccagacct	96480
	cgttgccctc	ccccgtccac	ttacacacag	gccaggaagc	tgttcccaca	cagaccaacc	96540
35	ccagacgggg	accacctggc	actcagggtca	ctgccatttc	cttctccatt	cacttccaat	96600
	gcctctgtgc	ttcctccctc	ctccttcctt	cgggggagca	ccctgtgcag	ctcctccctg	96660
	cagtccacac	cctggggaga	cccgaccctg	cagcccacac	cctggggaga	cctgaccctc	96720
	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttgc	caccaccaa	gacagccctg	gggtcctgtc	96780
	cctacagccc	ccaccagtt	ctctacctag	acccgtcttc	ctccctctaa	acacctctcc	96840
40	caggccaacc	ctacacctgc	aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	96900
	gcctgtgccc	acccccgtgc	tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttcctc	tcctagggcc	96960
	cctgagggat	ggcattgacc	gtgccctcgc	acccacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	97020
	tcctggccac	tccagcccca	ctcccctctc	aggcctggct	ctgggtatttc	tgggacaaag	97080
	ccttacccaa	gtctttccca	tgcaggcctg	ggcccttacc	ctcactgccc	ggttacaggg	97140
45	cagcctcctg	tgcacagaag	cagggagctc	agcccttcca	caggcagaag	gcactgaaag	97200
	aaatcggcct	ccagcgcctt	gacacacgtc	tgctgtgtgc	tctcactgcc	cgcacctgca	97260
	gggaggctcg	gcactccctc	taaagacgag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	97320
	cagggctacc	agacatccca	gtcctctcac	aggcctctcc	tgggaagaga	cctgaagacg	97380

cccagtcac ggagtcctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 97440
 ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccagagcc acaccatagg gccagaggac 97500
 agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtcccacaa caccatagg aaagaggaca 97560
 gaccacagtc cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccaacc 97620
 5 aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 97680
 cttcaccagc aggcgcttcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 97740
 aggaggagcc ccttgcttcag cactgggctc agagtcctct ccaagacacc cagagtttca 97800
 gacaaaaacc ccctggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 97860
 gggctcagtg acaccgcag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 97920
 10 tattgtacta atggtgtatg ctataccac agtgacacag cccatttccc aaagccctac 97980
 tgcaaacgca ttccacttct ggggctgagg ggctggggga gcgtctggga aatagggctc 98040
 aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactcccct ccatacatca caccaccag 98100
 ccagcgagca gagtaaaccag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggcccaa 98160
 ggaaagagct ttggcggtg tgtaagaggg gatgcgggca gagcctgagc agggcctttt 98220
 15 gctgtttctg ctttctctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 98280
 gagtgagccc aggaggacag cgtgggaaga gcacaggga ggaggagcag ccgctatcct 98340
 acactgtcat ctttcgaaag tttgccttgt gccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa 98400
 cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagttagat ggatttgag cacagatctg 98460
 aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 98520
 20 aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac tctgaaaagc 98580
 cctggcagga actccctgtg acaaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 98640
 ccctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacagggtg ttctcatagc cccaaactga 98700
 gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 98760
 atgcaaacc agacagccac aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctgggttagt 98820
 25 tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaaact caaaaaatac tttcaatgtg 98880
 atttcttcta aataaaattt acaccctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt 98940
 cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgggtg 99000
 ttacttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 99060
 taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt 99120
 30 gcaagaagag gaaaatgcac acagttgtgt ttagaaaatt ctcagtccag cactgttcat 99180
 aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 99240
 gatacagaca tataatttagt atatgagaca tcgatgatgt atccccaat aaacgacttt 99300
 aaagagataa agggctgatg tgtggtggca ttcacctccc tgggatcccc ggacagggtg 99360
 caggctcact gtgcagcagg gcaggcgggt acctgctggc agttcctggg gcctgatgtg 99420
 35 gagcaagcgc agggccatat atcccggagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 99480
 caactcagcc aactcccca ggcagagccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 99540
 gcccagcacc tccgcagcca gcaccacctg gcacagggcc accaccttg caggcacagag 99600
 tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcaccagag aaaactgcag 99660
 acgcctcaca catccacctc agcctcccct gacctggacc tctactggcct gggcctcact 99720
 40 taacctgggc ttcacctgac cttggcctca cctgacttgg acctgcctg tcccaagctt 99780
 tacctgacct gggcctcaac tcacctgaac gtctcctgac ctgggtttta cctgtcctgg 99840
 aactcacctg gccttggtt cccctgacct ggacctcatc tggcctgggc ttcacctggc 99900
 ctgggcctca cctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacctggcct ggacttcacc 99960
 tggcctgggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcg ggcctcacct gcacctgctc 100020
 45 caggctcttg tggagcctga gtagcactga ggggtgcagaa gctcatccag ggttggggaa 100080
 tgactctaga agtctccac atctgacctt tctgggtgga ggcagctggg ggccctggga 100140
 atataaaaat ctccagaatg atgactctgt gatttgtggg caacttatga acccgaaagg 100200
 acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggg ggagcctcag 100260

	gacacaggtg	ggcacggaca	ctatccacat	aagcgaggga	tagacccgag	tgtccccaca	100320
	gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	cccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	100380
	agccctggac	atcccaggtt	tccccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	100440
	actgtggtat	tacgatat	ttgactggtta	ttataaaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	100500
5	aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgctcctca	100560
	ggtcagcccc	ggacatcccc	ggtttcccca	ggctgggcgg	taggtttggg	gtgaggtctg	100620
	tgtcactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	100680
	tcaaaaaccc	atccctggga	gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	100740
	ccatgttagg	attttgatcg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	100800
10	cagcctgtga	cccaaaccgg	cagggcagca	ggcacgatgg	acaggcccgt	gactgaccac	100860
	gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcaccctaca	100920
	ggtcacccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgctgct	gccctcccaa	cgccagtcca	100980
	aatgggacag	ggacggcctc	acagcaccat	ctgctgcat	caggccagcg	atcccagaag	101040
	cccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagtagggg	101100
15	caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtgggtcc	ctggcctgcc	101160
	tggccctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcctggggac	101220
	agccggagct	gggcgtcgct	catcctgccc	ggcgtcctg	agtccctgctc	atttccagac	101280
	ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	101340
	aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttccagg	acagtccctca	gtggcatcac	101400
20	agcggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggcccaa	atgcctggac	101460
	cagggcctgc	gtgggaaagg	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggcctcctg	101520
	ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaaccagtg	gcaaaaactg	gctggaaacc	101580
	caggggctgt	gtgcacgcct	cagcttggag	ctctccagga	gcacaagagc	cgggcccaag	101640
	gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctgggtg	101700
25	ccctgcacac	catcttccctc	caaatagggg	cttcagaggg	ctctgagggtg	acctcactca	101760
	tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gacctgtct	tgacagatgc	101820
	cccgattcca	acagccaatt	cctgggaccc	tgaatagctg	tagacaccag	cctcattcca	101880
	gtacctcctg	ccaattgcct	ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	101940
	caggctccca	acaggcagga	ctccgcaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	102000
30	gggccaggcc	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	102060
	cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	102120
	ctcgaggccc	ctaagaagga	gccatgccc	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	102180
	ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctacca	gtgagggcag	102240
	gagagcacat	gccggggagc	accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	102300
35	ggaggctgca	gaggcctctc	cagggagaca	ctgtgcatgt	ctggtacct	agcagcccc	102360
	cagtcacca	gtcctggggg	cccctggctc	agctgtctgg	gccctccctg	ctcctggga	102420
	agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	102480
	ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtgtgctc	gcccatagca	gcaaccaggc	102540
	caagtagaca	ggccccctgct	gcgcagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	102600
40	ctctcaaggc	tgtgtgtctgt	cctctggccc	tctgtgggga	gggttccctc	agtgggaggt	102660
	ctgtgctcca	gggcagggat	gattgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	102720
	tcccgccctg	agagggtgcag	gcagcaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	102780
	cccattgtgg	gcatttgaga	gtgctgtgcc	cccggcaggc	ccagccctga	tggggaagcc	102840
	tgtcccatcc	cacagccccg	gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	102900
45	ctatgaccc	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttgagc	102960
	accacccggc	cccctggaaa	tgaggctgtg	agcccagaca	gtgggcccag	agcactgtga	103020
	gtaccccgcc	agtacctggc	tgcagggatc	agccagagat	gccaaaccct	gagtgaccag	103080
	cctacaggag	gatccggccc	caccagggcc	actcgattaa	tgctcaacc	cctgcctgg	103140

	agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaaggaagg	103200
	tcaagggctg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacaggggtg	103260
	gcagacggct	gtggacggga	catattgctg	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggg	103320
	agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgcga	ggggctggcc	103380
5	tggaatcctg	ctgtcctagg	aggctgctga	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	103440
	ggcgagagca	gatcccaggc	aggctgtagg	ctgggaggcc	acccctgccc	ttgccggggg	103500
	tgaatgcagg	tgcccaaggc	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	103560
	accagagtgc	gcccccttct	gctctgcacc	ctgcaccccc	caggccagcc	cacgacgtcc	103620
	aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gaccagcac	cctgaggagg	103680
10	tcttgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	103740
	cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccag	cccacaccct	gagaggaacg	tctgtctcca	103800
	gcctctgcag	gtcgggaggc	agctgacccc	tgacttggtg	ccctattcca	gacaccagac	103860
	agaggcgag	gccccccaga	accagggttg	agggacgccc	cgtaaaagcc	agacaaaacc	103920
	aaggggtgtt	gagcccagca	agggaaggcc	cccaaacaga	ccaggagggt	tctgaagggt	103980
15	tctgtgtcac	agtgggggtat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	104040
	accccatctc	aagtcagcgg	aagcagagag	agcagggagg	acacgtttag	gatctgagac	104100
	tgcacctgac	acccaggcca	gcagacgtct	cccctccagg	gcacccacc	ctgtcctgca	104160
	tttctgcaag	atcaggggag	gcctgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	ggccccctgt	104220
	acaccaagga	ggagttaggc	aggtcccag	cactctcccc	attgaggctg	acctgcccag	104280
20	agagtccctg	gccccaccca	cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggcctcg	gtctctgtgg	104340
	gtgttccgct	agctggggct	cacagtgtct	acccacacac	taaaatgagc	cacagcctcc	104400
	ggagcccccg	caggagaccc	cgcccacaag	cccagcccc	accagaggag	cccagagact	104460
	cagggcgccc	cgtcggattc	cgaacagccc	cgagtcacag	cgggtataac	cggaaccacc	104520
	actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	104580
25	agggcagcag	ccactctgat	cccattgtct	gccggctccc	atgaccccc	gcacgcggag	104640
	ccccacagtg	tccccactgg	atgggaggag	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	104700
	ggggcttgat	cgcacccctc	tgccgtggct	ccagtgtccc	tggctggagt	tgacccttct	104760
	gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	104820
	acaggcacaa	acccacacac	cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataccctgg	104880
30	gggacccccg	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	104940
	accctgcctc	tgcctctgtc	cctcactcag	gacctgtgtc	cgggcgaggc	cttgggagca	105000
	gacttgggct	taggggacac	cagtgtgacc	ccgaccttga	ccaggacgca	gacctttcct	105060
	tcctttcctg	gggcagcaca	gactttgggg	tctgggccc	gaggaacttc	tggcaggctc	105120
	ccaagcacag	aggccacagg	ctgagggtgg	cctggaaaga	cctccaggag	gtggccactc	105180
35	cccttcctcc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcagggt	105240
	gtccttgga	gccccattca	gactcctccc	tggacccccc	tgggcctcag	tcccagctct	105300
	ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgtccc	105360
	agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccacccacc	105420
	cccacctgca	cacccacccc	acccctgccc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccc	105480
40	atgggggtat	gacttagggg	ctcactcacg	tggctcccat	catgagtga	ggggcctcaa	105540
	gcccagggtt	ccacagcagc	gcctgtcgca	agtggaggca	gaggccccag	ggccacctgt	105600
	acctgggtcc	tgagggttct	gcagcccagg	ctgccctgct	gtccctggga	ggcctgggct	105660
	ccaccagacc	acagggtccg	ggcaccgggt	gcaggagcca	cccacacaca	gtcacagga	105720
	agaagataag	ctccagaccc	ccagggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttcctgccc	105780
45	cagacctggg	cgccctcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	105840
	aacaacccca	aaccaggacc	gcctggcact	cagggtggct	ccatttcctt	ctccatttgc	105900
	tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctggttcctc	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagctc	105960
	ctgcagccca	caccctgggg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgctgtct	106020

	ttactgcccc	cccagaaaaac	tctgggggtcc	tgtccctgca	gtccctaccc	tggtctccac	106080
	ccagacccct	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgcac	ctgcaggccc	106140
	tgtcctcttc	tgtcgtaga	gcctcagttt	ctccccctg	tgccacacc	ctacctctc	106200
	ctgcccacaa	ctctaactct	tcttctcctg	gagccccga	gccatggcat	tgacctgcc	106260
5	ctcccaccac	ccacagccca	tgccctcacc	ttcctcctgg	ccactccgac	ccgccccct	106320
	ctcaggccaa	gccctggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	106380
	ctgggctctt	gccctcactt	cccggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcagggag	106440
	ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	106500
	gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgcacct	gcagggaggc	tccgcactcc	ctctaaagac	106560
10	aagggatcca	ggcagcagca	tcacgggaga	atgcagggct	cccagacatc	ccagtcctct	106620
	cacaggcctc	tcctgggaag	agacctgcag	ccaccaccaa	acagccacag	aggctgctgg	106680
	atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcaggggag	cagtgcagccg	gagccatac	106740
	catagggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatggtggcc	ccataacaca	106800
	cctaggaaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	106860
15	cagcaccagc	cccaagaaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccc	agaaagagag	106920
	gaggggagat	ctccttcacc	atcaaagtgt	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcaac	106980
	ttccccagga	caaaggagga	gccccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	107040
	accctgagtt	tcagacaaca	acccgctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagaccaa	107100
	agccagcaaa	agggacctcg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	107160
20	gtcactgtga	ggatattgta	gtggtggtag	ctgctactcc	cacagtgaca	cagaccatt	107220
	cccaaagccc	tactgcaaac	acaccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	107280
	gaagtagggg	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	107340
	cacccaccca	gccagcgagc	agggtaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgacac	107400
	ggccccaaag	aaagagcttt	ggcgggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	107460
25	ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagtcca	taaactgggtg	ttcaagatca	107520
	gtggctggga	atgagcccag	gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacaggga	ggaggagcag	107580
	ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaag	tttgcttgt	gaccacacta	ttgcatcatg	107640
	ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtgcgat	gaatttgcat	107700
	catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaaca	cacagaaagt	107760
30	gcctgatgca	aggacaaaag	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	107820
	tctgaaaagc	cttggcagga	tctccctgcg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	107880
	ccagagccct	ccctgagagc	gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	107940
	ctcaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaataagc	aatggtaggt	108000
	tcatgcaatg	caaaccacga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	108060
35	ggttgagtgc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaataact	108120
	ttaatgtgat	ttcttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	108180
	ataaactttc	ccctggaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgatc	acataaacac	108240
	agttgtgggt	acttctactg	gggaagggaag	agggatagag	ctgagacaca	cagagtcggc	108300
	aagtctccaa	gcaagcacag	aacgaatata	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	108360
40	tctaaatcgc	aagaacagga	aatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtccagca	108420
	ctattcataa	tagcaaagac	attaacccag	ggttgataaa	taaatgatga	cacaggcaat	108480
	tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	ccccaaagaa	108540
	atgactttta	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	108600
	caggttgcag	gcacactgtg	tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tcctggggcc	108660
45	tgatgtggag	caagcgcagg	gctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	108720
	agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccaggc	agagcccag	agggacgccc	acgtacaggg	108780
	aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccacctgtgc	acgggccacc	accttgacag	108840
	cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	agggtgagca	cccagagaaa	108900

actgcagaag cctcacacat ccacctcagc ctccccctgac ctggacctca cctgggtctgg 108960
 acctcacctg gcctgggcct cacctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttcacctgac 109020
 ctggacctca cctggcctcc ggacctacct gcacctgctc caggtcttgc tggaacctga 109080
 gtagcactga ggctgcagaa gctcatccag gggtggggaa tgactctgga actctccac 109140
 5 atctgacctt tctgggtgga ggcatctggt ggccctggga atataaaaag ccccgagaatg 109200
 gtgcctgcgt gatttggggg caatttatga acccgaaagg acatggccat ggggtgggta 109260
 gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag gacacagttg gacgcggaca 109320
 ctatccacat aagcgaggga cagacccgag tgttcctgca gtagacctga gagcgtggg 109380
 cccacagcct cccctcggtg ccctgctgcc tcctcaggtc agccctggac atcccgggtt 109440
 10 tccccaggcc agatggtagg tttgaagtga ggtctgtgtc actgtggtat tatgattacg 109500
 tttgggggag ttatcgttat acccacagca tcacacggtc catcagaaac catgcccaca 109560
 gccctccccg caggggaccg ccgctgcca tgttacgatt ttgatcgagg acacagcgc 109620
 atgggtatgg tggctaccac agcagtgcag ccatgacct aaacacacag ggcagcaggc 109680
 acaatggaca ggctgtgag tgacctgct gggctccagc ccgccagccc cggagacct 109740
 15 gaaacagatg gccaagggtca cccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggctctgcat 109800
 cgctgctgcc ctctaacc agcccagatg gggacaaggc caaccccaca ttaccatctc 109860
 ctgctgtcca cccagtggtc ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 109920
 cctgagagca ccccatgtca gagtagggg agcagaaggc cggggctggc cctgtgact 109980
 gtccctgcac ccatggtccc tcgcctgcct ggccctgaca cctgagcctc ttctgagtca 110040
 20 tttctaagat agaagacatt ccgggggaca gccggagctg ggcgtcgtc atcccggccg 110100
 gccgtcctga gtcctgctt tttccagacc tcaccaggga agccaacaga ggactcacct 110160
 cacacagtca gagacaaaga accttcaga aatccctgtc tactcccca gtgggcacct 110220
 tcttcaggga cattcctcgg tcgcatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggc 110280
 cccagaacac aagatggccc atggggacag cccacaacc caggccttcc cagaccccta 110340
 25 aaaggcgtcc caccctcgc acctgcccc gggctaaaaa tccaggaggc ttgactcccg 110400
 cataccctcc agccagacat cacctcagcc ccctcctgga ggggacagga gcccgagg 110460
 gtgagtcaga cccacctgcc ctcgatggca ggcggggaag attcagaaag gcctgagatc 110520
 cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg cccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 110580
 gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc ccctcctact gtgtgactac 110640
 30 ggtgactacc acagtgatga aactagcagc aaaaactggc cggacacca gggaccatgc 110700
 acacttctca gcttgagct ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg tttgtagcca 110760
 gaccctcggc ctctaggac accctggcca tcacagcgga tgggctggtg cccacatgc 110820
 catctgctcc aaacaggggc ttcagagggc tctgaggtga cttactcat gaccacaggt 110880
 gccctggccc cttccccgcc agctacaccg aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca 110940
 35 acagccaatt cctggggccc agaattgctg tagacaccag cctcgttcca gcacctctg 111000
 ccaattgcct ggattcacat cctggctgga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca 111060
 acaggcagga ctcccgaca ccctcctctg agaggccgct gtgttcgca gggccaggcc 111120
 ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc cccacctgga 111180
 aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgagggat 111240
 40 ctaagaagga gccatgcgca gttctgccg gaccctcggc caggccgaca ggagtggaca 111300
 ctggagctgg gccacactg ggccacatag gagctacca gtgagggcag gagagcat 111360
 gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagcca ggaggctgca 111420
 gaggcctctc cagggggaca ctgtgcatgt ctggtccctg agcagcccc cagctccca 111480
 gtccctggggg cccctggcac agctgtctgg accctccctg tccctggga agctcctcct 111540
 45 gacagccccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg ggggtgcaga ctgtggtgga 111600
 tacagctatg gttaccacag tgggtgctgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 111660
 ccctgctgtg cagccccagg cctccacttc acctgcttct cctggggctc tcaaggtcac 111720
 tgttgtctgt actctgccct ctgtggggag ggttcctca gtgggaggtc tgttctcaac 111780

	atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccgcggc	111840
	taagatagg	tgggcagcct	ggcgggggac	agtacatact	gctgggggtg	ctgtcactgt	111900
	gcctagtgg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	111960
	ctgctaggg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	112020
5	ccgtccccag	ttccagggcg	agagcagatc	ccaggccggc	tgccagactg	gagggccacc	112080
	cctccttccc	aggggttact	ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	112140
	actgcgccat	cccccaacag	agtcagcccc	ctcctgtctc	gtaccccgca	ccccccaggc	112200
	cagtccacga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctggggcgga	112260
	cccctcagcc	cccaccctgt	ctagaggact	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	112320
10	tggttccccc	acctgcctcc	ggccgggacc	cttgggggtg	ggacagaaa	gacacctgcc	112380
	taattggccc	ccaggaaccc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccag	caccccctta	112440
	cccaggaccc	agccctgccc	ctcctcccct	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	112500
	cggtatcccc	aggaagccat	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgaccaccgc	112560
	ggcaggaggc	tccgtcttcg	tgaaccacag	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	112620
15	acctgcctg	gggctccccc	cgtggcaggc	tgccgggaa	gaccagggac	ggtgtggggg	112680
	agggtcagg	gccctgcggg	tgctcctcca	tcttcggtga	gcctccccct	tcaccaccgc	112740
	tcgcgcccac	ctcctctcca	ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtcctacct	112800
	acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgccaggggg	ctgccagggc	112860
	agcttcgggg	agggaaggat	ggaggggagg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttccccctg	112920
20	gtccaggatc	ctcctctggg	acccccggat	cccatcccc	cctggctctg	ggaggagaag	112980
	caggatggga	gaatctgtgc	gggacctctc	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	113040
	ccagacccaa	aagccccctc	gtgagccctc	caactgcagc	ctgggccttg	gtagcagccc	113100
	ctcccacaga	ggacagaccc	agcacccccga	agaagtccct	ccagggggag	ctcagagcca	113160
	tgaaagagca	ggatatgggg	tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	113220
25	ccgggaccca	ccatgggagg	aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	113280
	cggaccccc	tccagacacc	agacagaggg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	113340
	gatccgtcaa	ggcagacaag	accaaggggc	actgacccca	gcaagggaag	gctcccaaac	113400
	agacgaggag	gtttctgaag	ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gctggtacca	113460
	cagtgcactc	cgccaggcca	gaaaccccg	cccaagtcag	cggaagcaga	gagagcagg	113520
30	aggacacgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccacag	gcagcagacg	tctccccctc	113580
	agggcaccct	ccaccgtcct	gcgtttcttc	aagaatagg	gcggcctgag	ggggtccagg	113640
	gccaggcgat	aggtccccct	taccccaagg	aggagccagg	caggacccga	gcaccgtccc	113700
	cattgaggct	gacctgccc	gacgggcctg	ggcccacccc	acacaccggg	gcggaatgtg	113760
	tgccagggccc	agtctctgtg	ggtgttccgc	tagctggggc	ccccagtgtc	cacccacac	113820
35	ctaaagcgag	ccccagcctc	cagagccccc	taagcattcc	ccgcccagca	gcccagcccc	113880
	tgccccccacc	caggaggccc	cagagctcag	ggcgcttgt	cggattctga	acagccccga	113940
	gtcacagtgg	gtataactgg	aacgaccacc	gtgagaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	114000
	tggcagcagt	cggaggcccc	gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaaccc	atgtcctgcc	114060
	gggttcccatg	acccccagca	cccagagccc	cacggtgtcc	ccgttgata	atgaggacaa	114120
40	gggctggggg	ctccggttgt	ttgcggcagg	gacttgatca	catccttctg	ctgtggcccc	114180
	attgcctctg	gctggagttg	acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccg	114240
	gcacctccca	atatcaaccc	caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaactc	114300
	caggagcaga	gacaccccaa	cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	cccactggaa	114360
	tccgccccag	agtctaccag	gaccaaaggc	cctgccctgt	ctctgtccct	cactcagggc	114420
45	ctcctgcagg	gcgagcgctt	gggagcagac	tccgtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	114480
	aactttgatg	aggccactga	cccttccttc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttggggtc	114540
	tgggcaggga	agaactactg	gctggtggcc	aatcacagag	cccccaggcc	gaggtggccc	114600
	caagaaggcc	ctcaggaggt	ggccactcca	cttcctccca	gctggacccc	aggtcctccc	114660

	caagataggg	gtgccatcca	aggcaggtcc	tccatggagc	ccccttcaga	ctcctcccgg	114720
	gacccactg	gacctcagtc	cctgctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccaggaag	114780
	cccaggccca	gccaccctgc	agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	aggggtgcgtc	114840
	tgggaggggc	taacctcccc	acccccccacc	ccccatctgc	acacagccac	ctaccactgc	114900
5	ccagaccctc	tgcaggaggg	ccaagccacc	atgggggtatg	gacttagggg	ctcactcacg	114960
	tgcctcccct	cctggggagaa	ggggcctcat	gccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	115020
	ggaggcagtg	gccccagggc	cacctgacc	tggcatctaa	ggctgctcca	gccagacag	115080
	cactgccgtt	cctgggaagc	ctgggctcca	ccagaccaca	ggtccagggc	acagcccaca	115140
	ggagccaccc	acacacagct	cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	115200
10	gccttcctgc	caccacttac	acacaggcca	gggagctgtt	cccacacaga	tcaaccccaa	115260
	accgggactg	cctggcacta	gggtcactgc	catttccctc	tccattccct	cccagtgcct	115320
	ctgtgctccc	tccttctggg	gaacaccctg	tgcagcccct	ccctgcagcc	cacacgtgg	115380
	ggagacccca	ccctgcctcg	ggccttttct	acctgctgca	cttgccgccc	acccaaacaa	115440
	ccctgggtac	gtgaccctgc	agtcctcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	115500
15	tctaaacacc	cctcccaggc	caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	115560
	agcctcaggt	tttctacct	gtgccacccc	cctaaccctc	cctgcccaca	acttgagttc	115620
	ttcctctcct	ggagcccttg	agccatggca	ctgaccctac	actcccaccc	acacactgcc	115680
	catgccatca	ccttctcct	ggacactctg	accccgctcc	cctccctctc	agaccggcc	115740
	ctggtatttc	caggacaaaag	gtcaccccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgcctcact	115800
20	gcctgggttac	acgggagcct	cctgtgcgca	gaagcaggga	gctcagctct	tccacaggca	115860
	gaaggcactg	aaagaaatca	gcctccagtg	ccttgacaca	cgtccgctg	tgtctctcac	115920
	tgcctgcacc	tgcagggagg	ctccgcactc	cctctaaaga	tgagggatcc	aggcagcaac	115980
	atcacgggag	aatgcagggc	tcccagacag	cccagccctc	tcgcaggcct	ctcctgggaa	116040
	gagacctgca	gccaccactg	aacagccacg	gaggtcgtg	gatagtaacc	gagtcagtga	116100
25	ccgacctgga	gggcagggga	gcagtgaacc	ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	116160
	cgctaacatc	ccgagcccct	cactggcggc	cccagaacac	cccgtggaaa	gagaacagac	116220
	ccacagtccc	acctggaaca	gggcagacac	tgctgagccc	ccagcaccag	cccaagaaa	116280
	cactaggcaa	cagcatcaga	gggggctcct	gagaaaagaga	ggaggggagg	tctccttcac	116340
	catcaaattg	ttcccttgac	caaaaacagg	gtccacgcaa	ctcccccagg	acaaaggagg	116400
30	agccccctgt	acagcactgg	gctcagagtc	ctctctgaga	caggctcagt	ttcagacaac	116460
	aaccgcgtgg	aatgcacagt	ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	116520
	cggtgacacc	agtctcctgt	agggacagga	ggattttgtg	ggggttcgtg	tcactgtgag	116580
	catattgtgg	tgggtgactgc	tattcccaca	gtgacacaac	cccattccta	aagccctact	116640
	gcaaacgcac	ccactcctgg	gactgagggg	ctgggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	116700
35	gggtgtccat	caatgccccaa	aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	116760
	gtgagcagag	taaacagaaa	atgagaagca	gctgggaagc	ttgcacaggc	cccaaggaaa	116820
	gagctttggc	aggtgtgcaa	gaggggatgt	gggcagagcc	tcagcagggc	cttttgctgt	116880
	ttctgctttc	ctgtgcagag	agttccataa	actggtattc	aagatcaatg	gctgggagtg	116940
	agcccaggag	gacagtgtgg	gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	117000
40	gtcatctttt	gaaagtgtgc	cctgtgcca	caatgctgca	tcatgggatg	cttaacagct	117060
	gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	117120
	atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaaggc	117180
	aaagtctcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	117240
	caggaactgc	ctgtgacaaa	gcagaaccct	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttcctg	117300
45	agaacctcat	gggcaaagat	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagccccaa	actatggggc	117360
	tggacaaagc	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	117420
	aatgcaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggct	ttgcggttga	117480
	gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaag	cccaaaaaat	acttttaatg	117540

	tgattttcttc	taaataaaaat	ttacaccccgg	caaaaatgaac	tatctttctta	agggataaac	117600
	tttcccctgg	aaaaactata	aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	117660
	ggttacttct	actgggggaag	gaagagggtta	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	117720
	cctaacaaga	acagaacaaa	tacattacag	taccttgaaa	acagcagtta	aacttctaaa	117780
5	tcgcaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gtttagaaaa	ttctcagtcc	agcactgttc	117840
	ataatagcaa	agacattaac	ccagggttgga	taaataagcg	atgacacagg	caattgcaca	117900
	atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatcccaa	agaaatgact	117960
	ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	118020
	tgcaggctca	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	118080
10	tggagcaggc	acagagctgt	atatcccca	ggaaggtaca	gtcagtgc	tccagagaga	118140
	agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacccatgca	cagggaggca	118200
	gagcccagca	cctccgcagc	caccaccacc	tgcgacggg	ccaccacctt	gcaggcacag	118260
	agtgggtgct	gagaggagg	gcagggacac	caggcagggt	gagcaccag	agaaaactgc	118320
	agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	118380
15	acctgacctg	gacctcacct	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	118440
	cctcacctgg	cctcgggcct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	118500
	ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	118560
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	118620
	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggtcttgctg	118680
20	gagcctgagt	agcactgagg	ctgtaggggac	tcacccaggg	ttggggaatg	actctgcaac	118740
	tctccacat	ctgacctttc	tgggtggagg	cacctgggtg	cccagggaat	ataaaaagcc	118800
	ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	118860
	ggtgggtagg	gacagtaggg	acagatgtca	gcctgagggtg	aagcctcagg	acacagggtg	118920
	gcatggacag	tgtccacctta	agcgaggggac	agacccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	118980
25	agcgctgggc	ccacagcctc	ccctcggggc	cctgctgcct	cctcagggtca	gccctggaca	119040
	tcccggttt	ccccaggcct	ggcggtagg	ttgaagttag	gtctgtgtca	ctgtggtatt	119100
	actatgatag	tagtggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	119160
	tgggagcctc	ccaccacagc	cctccctgcg	ggggaccgct	gcatgccgtg	ttaggatttt	119220
	gatcgaggac	acggcgccat	gggtatggtg	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	119280
30	acacacgggg	cagcagaaac	aatggacagg	cccacaagtg	accatgatgg	gctccagccc	119340
	accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggctcacc	ctacagggtca	tccagatctg	119400
	gctccaaggg	gtctgcatcg	ctgctgccct	cccaacgccca	aaccagatgg	agacaggggc	119460
	ggccccatag	caccatctgc	tgccgtccac	ccagcagtcc	cggaaagccc	tccctgaacg	119520
	ctggggccacg	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccatgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	119580
35	ggggctggcc	ctgtgcactg	tcactgcccc	tgtggtccct	ggcctgcctg	gccctgacac	119640
	ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttcccaggga	cagccggagc	tgggagtcgc	119700
	tcacctctgc	tggctgtcct	gagtcctgct	catttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	119760
	gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	119820
	cagtgagaga	aaccctcttc	cagggtttct	cttctctccc	acctcttcc	aggacagtcc	119880
40	tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggccccaga	acacgcgatg	119940
	gcccattggg	acagcccagc	ccttcccaga	cccctaaaag	gtatccccac	cttgacacctg	120000
	ccccagggct	caaactccag	gaggcctgac	tcctgcacac	cctcctgcca	gatatcacct	120060
	cagccccctc	ctggagggga	caggagccc	ggaggggtgag	tcagaccac	ctgccctcaa	120120
	tggcaggcgg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	caactgtcaat	120180
45	gggggccccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcagg	120240
	gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	actacgggtg	taactccac	agtgatgaaa	120300
	ccagcagcaa	aaactgaccg	gactcgcagg	gtttatgcac	acttctcggc	tcggagctct	120360
	ccaggagcac	aagagccagg	cccagggtt	tgtgcccaga	ccctcggcct	ctagggacac	120420

	ccggggccatc	ttagccgatg	ggctgatgcc	ctgcacaccg	tgtgctgcca	aacaggggct	120480
	tcagaggggt	ctgaggtgac	ttcactcatg	accacaggtg	ccctgggtccc	ttcactgcca	120540
	gctgcaccag	accctgttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggccgg	120600
	gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	tacctcctgc	caattgcctg	gattcccatc	120660
5	ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	120720
	cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	ccctcacctg	120780
	cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	120840
	cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tcgaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	120900
	ttctgccggg	accctcggcc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	120960
10	gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	cccagcctcc	121020
	tgttgaccag	agacccgtcc	cagagcccag	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	121080
	agtgcattgt	tgggtccctga	gcagccccca	ggctctctag	cactggggggc	ccctggcaca	121140
	gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctcctg	acagccccgc	ctccagttcc	121200
	aggtgtggtt	attgtcaggg	ggtgccaggc	cgtggtagag	atggctacaa	ttaccacagt	121260
15	ggtgccgccc	atagcagcaa	ccaggccaa	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	121320
	ctccagctca	cctgcttctc	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccctc	tggcctctctg	121380
	tggggagggt	tccctcagtg	ggaggtctgt	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	121440
	tcaaaggctg	gcagggaaa	gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	121500
	ccatggagtc	acagagccac	ggagccccca	gtgtgggcgt	gtgaggggtg	tgggctccc	121560
20	gcagggccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	ccgtcccaca	gccaggtcc	ccaggggcag	121620
	caggcacaga	agctgccaa	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcatccactc	121680
	cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	accagcccc	ctggaaacaa	ggcggggagc	121740
	ccagacagt	ggcccagagc	actgtgtgta	tcctggcact	aggtgcaggg	accacccgga	121800
	gatccccatc	actgagtggc	cagcctgcag	aaggacccaa	ccccaccag	gccgcttgat	121860
25	taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tcggcttccc	121920
	aggccctcat	ccctccaa	aaggccaaa	gctgggcctg	ccaggggcac	agtaccctcc	121980
	cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	122040
	cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctacccaaa	tccccactgc	122100
	ctccccctgt	aggggctggc	ctgggtctct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcca	122160
30	ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggcca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	122220
	aggccacccc	tgtccttgcc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	122280
	cacagggatg	actgtgccat	gccctacctc	agtccgcccc	tttctactct	gcaaccccc	122340
	ctccccagg	cagcccatga	cgaccaacaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	122400
	cctggggagg	accctcagc	ccccaccctg	tctagaggag	ttgggggggac	aggacacagg	122460
35	ctctctcctt	atggttcccc	cacctggctc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	122520
	ggacgcctgc	ctaattggcc	cccaggaacc	cagaacttct	ctccagggac	cccagcccga	122580
	gcacccccct	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	122640
	ccatgggaat	ccagaatccc	caggaagcca	tcaggaagg	ctgaaggagg	aagcggggcc	122700
	gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctcctag	122760
40	agggtatggt	ccaccctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccagg	122820
	acggtgtggg	ggagggctca	gggccctgca	ggtgctccat	cttggatgag	cccatccctc	122880
	tcacccaccg	accgcgccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	122940
	agtccacact	acaccagagc	cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	123000
	ccgccagggc	agctttgggg	agggaggaat	ggaggaagg	gaggtcagt	aagaggcccc	123060
45	cctccccctg	gtctaggatc	cacctttggg	acccccggat	cccatccctc	ccaggctctg	123120
	ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggaccctct	cacagtggaa	tacctccaca	123180
	gcggctcagg	ccagatacaa	aagccccctc	gtgagccctc	cactgcagt	cagggcctgg	123240
	gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcacccccga	gaagtcctgc	cagggggagc	123300

	tcagagccat	gaaggagcaa	gatatgggga	cccccaatact	ggcacagacc	tcagctccat	123360
	ccaggcccccac	caggaccccac	catgggtgga	acacctgtct	cgggcccctg	ctggctgtga	123420
	ggcagctggc	ctctgtctcg	gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	123480
	agaaccagtg	ttgagggaca	cccctgtcca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgctgagc	123540
5	ccagcaaggg	aaggccccca	aacaaaccag	gaggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	123600
	gggtatagca	gcggttacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtcat	123660
	ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	123720
	gccaacagat	gtctccccctc	cagggcgccc	tgccctgttc	agtgttcctg	agaaaacagg	123780
	ggcagcctga	ggggatccag	ggccaggaga	tgggtcccct	ctaccccag	gaggagccag	123840
10	gcgggaatcc	cagccccctc	cccattgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggacccacc	123900
	ccacacacccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	123960
	tgccagtcc	cacccacac	ctaagggtgag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	124020
	ccacccagca	gcccagcccc	taccagagg	gcccagagc	tcagggcgcc	tgggtggatt	124080
	ctgaacagcc	ccgagtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	124140
15	tgtccaaaac	tgtctcccgg	ccactgctgg	aggcccagcc	agagaaggga	ccagccgccc	124200
	gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	124260
	ttggatggtg	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	124320
	acaggcacia	accccaaatac	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	124380
	gggaccctgg	ccctggtgac	ttcccactgg	gatccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaag	124440
20	accccaccgc	tgtctctgtc	cctcactcag	ggcctgctga	ggggcggggtg	ctttggagca	124500
	gactcagggt	tagggggccac	cattgtgggg	cccaacctcg	accaggacac	agatttttct	124560
	ttcctgccct	ggggcaacac	agactttggg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	124620
	accaagcaca	gagccctgac	tgagggtggtc	tcaggaagac	ccccaggagg	gggcttgtgc	124680
	cccttcctct	catgtggacc	ccatgcccc	caagataggg	gcatcatgca	gggcagggtcc	124740
25	tccatgcagc	caccactagg	caactccctg	gcgccgggtcc	ccactgcgcc	tccatcccgg	124800
	ctctgggggat	gcagccacca	tggccacacc	aggcagcccg	ggtccagcaa	ccctgcagtg	124860
	cccaagccct	tggcaggatt	cccagaggct	ggagcccacc	cctcctcatc	ccccacacc	124920
	tgcacacaca	cacctacccc	ctgcccagtc	cccctccagg	agggttggag	ccgcccatag	124980
	ggtgggggct	ccagggtctca	ctcactcgct	tcccttccctg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	125040
30	cgggtcccccc	tgacggcgct	gggcacagggt	gtgggtactg	ggccccaggg	ctcctccagc	125100
	cccagctgcc	ctgctctccc	tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	125160
	agccccaggg	agccgcccac	tgccagctca	caggaagaag	ataagcttca	gaccctcagg	125220
	gcccggagct	gccttcctgc	caccoccttc	tgccccagac	ctccatgccc	ttccccaacc	125280
	acttacacac	aagccaggga	gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaacca	ggacggcctg	125340
35	gcaactcgggt	cactgccatt	tctgtctgca	ttcgctccca	gcgcccctgt	gttccctccc	125400
	tcctccctcc	ttcctttctt	cctgcatttg	gttcatgccg	cagagtgcc	ggtgcaggtc	125460
	agccctgagc	ttgggggtcac	ctcctcactg	aaggcagcct	cagggtgccc	aggggcaggc	125520
	aggggtggggg	tgaggcttcc	agctccaacc	gctccactag	ccgagactaa	ggaagtgaga	125580
	ggcagccaga	aatccagacc	attccatagc	aaatggattt	cattaaagtt	accagacttc	125640
40	agtgtaagta	acatgagccc	catgcacaac	aatcccttat	gaaggggaag	tcagtgtcgc	125700
	ctcggatttc	ttgaaaaaca	caaaaaactta	tcaatgcctg	taaaagtctg	ttggaaagaa	125760
	aatatgattc	aagaatgtta	tgcccaacaa	agctggcata	ttttctaccc	ggacacactc	125820
	agggaatgtg	gtcccttgag	tgcttctctc	actgcgtaaa	tcctacgtgg	tgtttaagca	125880
	tattcataaa	tgtgtatgtc	tattttttatg	tgtaagatgg	ttcattttta	ttttatttat	125940
45	tcaatatgta	caataaagaa	tattgacaaa	taggctggac	atggtggctc	ccacctgtaa	126000
	tcccagccct	ttgggaggcc	gaggcgggca	gatcacctga	ggtctggagt	tcgagaccag	126060
	cctggccaac	atgatgaaaa	cccattctcta	ctaaaaatac	aaagattagc	caggcatggt	126120
	ggtgcatgcc	tgtaatccca	gccactcagg	aggctgagac	aggagaaatg	cgtgaacccg	126180

gaaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 126240
 aagattccat ctcaaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttg tttttttgaa taaagacaaa 126300
 tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagt 126360
 aagcccggag cgggcgctgg ggggccaggg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 126420
 5 cctaccatgg cactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 126480
 gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggtgagg agcagagccc agaggcccgt 126540
 ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgctgcc tccaacatg gtaagaaaag 126600
 atagaaagag agagcacacg gcaaaggagg cttgctgagg gactctttac aatggcttgc 126660
 acagagctca ggggggtctgg gaggttaggg ccctgcgcag ggagtcacc ccagcctgct 126720
 10 gaccaagggt tgctgcaggc agctctgggg gtggttgagg cgcggtccct ggagccacc 126780
 ctcaagggaa cgaggcagca gaggggcca agggccaggc cggctgcaag gctgccagg 126840
 acttggggtc cttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgccgagca 126900
 ggttgcctcc aggggacaaa ccaggtcgga gaggtgagg cagtggatgg agccacaaca 126960
 accccgggca cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga cccttctcc ctcaccaaac 127020
 15 aggtccccct gccttcccca tggttgcgaa aaagcaaaat gtagacgttt tttctttttt 127080
 aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattta ttgtgtacaa catgatgctt 127140
 taaaatatgt atacatcgtg gaacagcaac gttgagctaa ttaacacgc attacttcac 127200
 atacttgtca tcttttgtgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta ttttttaaga 127260
 atgcaatata ttgttgtaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagctc ccgacctcac 127320
 20 cctcctgcca gctcaggctg tgcaccttt caccagcatc cccaccccg gccctggcc 127380
 ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gaggttcagct ttttaagatt ccacagatga 127440
 atgagatcat acagtatttg ctttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtcctc 127500
 cagatccatc cgttggtgca aatgacaggg tttcattctt tttaaagtct aaagagtatt 127560
 ccattgtgtc aatggacctc atttgcttta tccatgcatc aactatggac atttagggtg 127620
 25 attccatttc ttagctgttg tggatggtgc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 127680
 tcaacatact gacatcatgt cttttggata aatacccagt agtgggatcg ctggatcaca 127740
 atgtacagtt ttttttttaa tggaaacttt catttttttg tgaaattagg aaaacagata 127800
 aaaccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tgggcagagg 127860
 tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg 127920
 30 ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 127980
 ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tgaggacctc ttctgagagg gcagctttat 128040
 cctgcaaag caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 128100
 gtgtccatgt gtccagggtga gttcgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacacct 128160
 aagtcaatct gctgcatgca tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 128220
 35 tgcaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 128280
 ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt 128340
 ttagaaacgg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 128400
 gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 128460
 tgaaggaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 128520
 40 taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 128580
 gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 128640
 aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 128700
 gaacctgcct ggggcctggg ggacctgcgc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 128760
 ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 128820
 45 gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttgtg ctgacttcag gtctgacca 128880
 gcaactgtcat agtgggtgtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccacccc 128940
 atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 129000
 atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 129060

	atcaaagcag	tacctctatg	agtcttttgg	gcttggagtc	cccctaaagc	agatatagct	129120
	aagatcacaa	cacccaagtc	cttttgaata	tgtgggaaga	cttcccaagg	acaggagcaa	129180
	acaaacaagc	ccagactgca	aaaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	129240
	atgcccaggc	actgaagaac	atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	129300
5	accagtgaac	taaataaggc	accagggacc	agtctcggag	aaatagaggt	atgttatctt	129360
	tcagagaatt	caaagtagct	ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtga	129420
	aggaattcag	aatcctatcc	gataaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	129480
	gcagaaatta	tggagctgaa	aaatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcatc	agagtatttt	129540
	catagcctca	tatatcaagt	agaagaaaga	attagtgagc	ttgaaaacag	gctattttgga	129600
10	aaagcacgat	aaaaggagac	aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctacag	129660
	gatctagaaa	atagcctcaa	aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggaggta	129720
	gagaaagagg	gatggagagt	ttattcaaaag	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	129780
	agaaagatat	caatatccaa	atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaatgcaa	129840
	agaagactac	ctcaaggcat	tcaataactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaaga	129900
15	tcctaaaagc	agcaaaaagaa	aagaaatgaa	taaaataacta	tggagctcca	atatgtctgg	129960
	cagcagactt	ttcagtgaag	acttttatatg	ccaggagaga	gtgtcataat	ggattttaaag	130020
	tgctgaagga	aaaaactttt	accctcgaac	agtatagctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	130080
	tgaaggagaa	ataatttggt	tccagacaaa	tgttgaggga	tttcatgaac	accagacctg	130140
	tcttttaaga	aatgctaaag	ggagtacttc	aatcagaaaag	aaacacgtta	gtgaacaata	130200
20	agaaatcatc	tgaaggcaca	aaactcaccg	gtaatagtaa	gtacacagaa	aaacacagaa	130260
	tattataaca	ctgtaactgt	ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgtttgttt	gtttgtttgt	130320
	ttgtttttgt	tttttagacgg	agttttgctc	cagcccaggc	tggagtgcaa	tggcacaatc	130380
	tcagctcact	gcaacttcca	cctcccgggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	130440
	gtagctggga	ttacaggcat	gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	130500
25	ggtgtttcac	catgttggtc	aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	130560
	caatgaaaaa	taataactac	aactttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aaatcataac	130620
	aaaaagttaa	aaggtggagg	gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	130680
	acttgtctgt	ttatgcaaac	agtgttaagt	tgtcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	130740
	atactatttg	caagcctcat	ggtaacgtca	aaccaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	130800
30	aacaaaaagc	aagaagctaa	attacgtcat	cagagaaaat	caccttcact	aaaaggaaga	130860
	cggagaaaag	aatgaagaga	gagaagacca	aaagcaaata	gcaatatggc	aggagtaagt	130920
	ccttacttat	caataatacc	attgaatgta	aatggactaa	actctccaat	caaaagacat	130980
	agagtggctg	aatcaattaa	agaaaaaaca	agaccattg	atctgttgtc	cacaagaaac	131040
	acactttatc	tataaagaca	cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	131100
35	cgccaatgga	aaccaaagaa	agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	131160
	tcaagacaaa	aactataaga	agagacaagg	tcactaatga	taaacaggtc	aattcagcaa	131220
	gaggatataa	caattgtaaa	tatatatgca	ccaatgctg	gagcaccag	atatataaag	131280
	caagtattta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	131340
	caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	131400
40	ggacttaatc	tgcactatcg	accaaagga	tctaacagat	atttacagaa	catttcatcc	131460
	aacagctgca	gaacacacat	tcttttcctc	agcacataga	tcattctcaa	ggatagacca	131520
	tatgttgggt	cacaaaacaa	gttttaaaat	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	131580
	cttctgtgac	cacaatggac	taaaactaga	aatcaataac	aagaggaatt	ttggaaacta	131640
	tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	131700
45	tgaaattttt	cttggaacga	atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaacc	tatgggatac	131760
	agcaaaagca	gtactaagag	ggaagtttac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	131820
	aaaacttcaa	taaaaaaacc	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	131880
	caaatccaaa	attagtagaa	gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	131940

	atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacagggt	gttttcttga	aaagttaaac	132000
	aaaattgaca	aaccttttagc	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	132060
	tcagagatga	aaaagggtgac	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcatttagtg	132120
	gctactataa	gcaactatat	gccataaaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	132180
5	tagacacata	caacctccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	132240
	taacaagtaa	tgagatcaaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	132300
	ccgacggctt	cactgctgaa	ttctaccaaa	cattttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	132360
	tcaaaactatt	ccaaaaaata	gaggtggaag	gaatacttca	aaactcatta	tacgaggcca	132420
	gtattaacct	gacaccaaaa	ctagacaaaag	acacatgaaa	aaaagaaaac	tacaggccaa	132480
10	tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	132540
	tacacattag	aaagttcact	catcatgacc	aagtgggaatt	tatctaactt	gggatgcaaa	132600
	gatggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	132660
	aaaaccattt	gatcatttta	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaattc	aacattcctt	132720
	cataataaaa	attctcttct	atactaggta	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	132780
15	catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgagggaa	aactgagagc	ctttcctcta	132840
	cgatctggaa	catgacaaaag	atgccactt	tcactactgt	tattcaacat	agtactggaa	132900
	gtcctagctg	gagcgatcag	acaagagaaa	gatataaaaag	acatccaaat	tggaaaggaa	132960
	taagtcaaat	tatcctcatt	tgcataatgt	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	133020
	tccaccaaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	133080
20	tcaacataca	aaaatcagta	gcatttctat	atgccaaaca	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	133140
	ttaaaaagta	accctatttta	caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaaggag	133200
	taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	133260
	aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcatgga	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	133320
	tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	133380
25	tcacagaaat	agaaaaaaa	aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaaga	cccagaatag	133440
	ccaaagctct	cctaagcaaa	aagaacgaaa	ctgtaggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	133500
	tctactacag	agctatagat	agtaaccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	133560
	agagacaaac	agaacaaaaat	ttaaaaaccc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaatt	133620
	catttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctgggggaata	gataatgata	tctcttcaat	133680
30	aaatagtgtg	gggaaaaactg	gatatccata	tacataacag	tgaaactaga	cccctctctc	133740
	tctcactata	tacaaaaatc	aatcaaaaat	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	133800
	ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttggcg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	133860
	gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaatgggat	133920
	cacatcaagt	taaaaagctt	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	133980
35	cccacagaat	gggagaaaaat	atttgaaaaa	tacctatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	134040
	atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	agtgttatag	aaaaaaaaat	ctaataatct	134100
	gatttaaaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	134160
	aaaccgacat	ggaacggtgc	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	134220
	ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaat	ggctgatatc	cagaagacag	134280
40	gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaagggagc	cccatacac	tgttgctggg	134340
	attgtaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttctctcaa	aaactgaaag	134400
	aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaagggaagt	134460
	cagtatatga	agaggatatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	134520
	gatttggaag	caacctaaagt	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtggtgcat	134580
45	atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aaggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	134640
	atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaa	tgaaataaagc	caggcacaga	aagacaaaca	134700
	ttacaatgtt	cttacttatt	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	134760
	aaagagtaaa	aggatgggtta	ccagatgctg	agaacgggtg	tgggggggata	gggaaagggtg	134820

	gcagtggtta	acgggtacaa	aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	134880
	cagcaaggtg	gctatagtca	gtaatttagt	tgtatatatt	taataatgaa	aggtgtataa	134940
	ttggattgtt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	135000
	tgtgattatt	tcacattgca	cgcctagatc	aaaacatcca	atgtacccca	taaatatata	135060
5	catcttctat	gtacccataa	aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaga	ggtgacagat	135120
	atggaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtacctaa	gaaagaatgg	135180
	agtccagtg	atctcaggag	ccaccattct	aagccaat	tctctgggtc	tctcagtcac	135240
	cctaccaata	cgtgggcaat	cttgttttat	ttcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	135300
	taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taattaat	tagaaagaac	taatttgggc	135360
10	acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	135420
	tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	135480
	ggtaggacaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaaagaag	tagtggatag	tccagagtct	135540
	atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtcc	aaacattcta	135600
	taatccataa	tctcatgatg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaaggtgctt	135660
15	ggagaaccca	gggccaagaa	ccaaaagtaa	atattaagtg	tccttaactg	cgagactaag	135720
	atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatgggtg	tctgcctgac	135780
	aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	135840
	actgcctcac	tccaaataac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaaccaa	ttgggcatat	135900
	tagacagtac	aaacaaattc	taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	135960
20	agatggaggg	gaaaaggaag	aggaaaccag	gtaatttcat	actcgtatat	agtaaagaac	136020
	taaagtacat	tgtccaaaga	agaacaaaga	atatttttga	aagttataaa	ggtagccact	136080
	acacatagaa	gatagcaaag	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	136140
	gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	136200
	aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	136260
25	taaaacccaa	ctctatatag	catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	136320
	cttgggcaaa	attcacccca	agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagt	136380
	ccatgccagg	gaagatgatt	ctcctcagac	cttctcctca	ctctcccagt	cctcttaggg	136440
	aaggaattgg	gtgttagagg	agggagactc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtggtgtgc	136500
	tcttcggttg	cttctgacct	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	136560
30	ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	ggtggaagcg	136620
	tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	136680
	caacgcgttc	tccctaacct	gggagtgaca	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataacctg	136740
	tgttctagcc	atctggccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	136800
	accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	136860
35	ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgcctctggc	136920
	ttctccttct	ccaggaccgc	acggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgccctc	136980
	ctgcttctag	gcccagaccc	tcccttggtc	ctgaccccg	gcctttccct	ctggcttgga	137040
	catccagggc	cctgtctcag	ctggggagct	gctcctgctc	aaggactgtc	ttccgcggga	137100
	tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtaag	cggagcaggc	tctaaaggcc	137160
40	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137220
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137280
	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	137340
	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	137400
	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	137460
45	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137520
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137580
	gccacgggag	cggagcagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgtgtgg	gccacgtgag	137640
	cggagcgccc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	137700

	cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	137760
	cccaggagat	gccagctgtt	gggagaggct	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggc	137820
	ctgccctggc	cacccattgt	aggatccagc	cgccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	137880
	ctgggtgtgtg	cttgtggcag	gtggggggcag	agggtcctca	ggccagagag	ccactcccc	137940
5	agcgccagac	caccctcttc	ctcactcccc	cacctcaccc	cctcacaggt	gcctcccagg	138000
	ccatcagggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggagggtg	138060
	gttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	138120
	ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcaggggtccc	ccgtcctgcc	tggaaccctg	138180
	taggaaactc	cacaaaccgc	cgccattctg	tccacacccc	tacaggagcc	ccaaccctct	138240
10	ccccacatcc	aggttccct	cccagacccc	tcacccctgc	ccgcacgggtg	cctgaggggg	138300
	ccttcttggg	cagcgcctaa	gcaagccccc	agcacccttc	ggccccttca	aggcacacag	138360
	gccccctttc	caccagcct	caggaaacca	cctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	138420
	cccagccttt	gccttgccctg	ttcctctccc	tggaactctg	ccccgacaca	gaccctcccc	138480
	agcaagcccg	caggggcacc	tcccctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	138540
15	cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgctcacacc	tggccccagg	cctcagcctc	138600
	cctgaggggc	ccaccagcc	cgcgctctggc	cagtgggtgcg	tgcaaagccc	ctcaccacga	138660
	ctcggcgga	ggcagccagt	gcaggcctgg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgccac	138720
	ttccctggca	cccaccatgg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	138780
	aagggaccca	gcactgggtg	acacgcaggg	agccacgcc	agggcgccgt	ggtgagtgag	138840
20	gcccagtgcc	accactgag	gcctcccgtt	cagtgggacg	acggtgaaca	ggtggaacca	138900
	accaggcaac	ccccgccggg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	138960
	tgcaggccag	cgaggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctcccctg	139020
	gccaccgcca	cccgggcctc	tctgctgctg	ggaaaacaag	tcagaaagca	agtggatgag	139080
	aggtggcggtg	acagacccag	cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaanaaca	139140
25	cacttggcag	ccttcagcac	tctaattgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	139200
	tccagagtga	ctggcagggt	tgagggtctg	ggtctccac	gtgttttggg	gctaacagcg	139260
	gaaggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gcccctggac	ccgaccgcc	ctggagaccg	139320
	cagccacatc	agccccagc	cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	139380
	gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	139440
30	ccgggacccc	gggctgtggg	tttctgtagc	ccctggctca	gggctgactc	accgtggctg	139500
	aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggtcacctg	ctcctcaggt	gagtctgctg	139560
	tctggggata	gcggggagcc	aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	139620
	gggacagggtg	ctcagcaaag	gaggtcggca	ggagggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	139680
	gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgac	tctggggccg	tggcaccctg	139740
35	gtcactgtct	cctcagggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	139800
	ccaggccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	139860
	ccatccctgg	ggtctccgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	139920
	ggccagctgg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	139980
	ccctccacag	gtagcaagca	ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	140040
40	cctgggctgg	ggctgggcgc	tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgcttttagtg	140100
	tggctacaag	tgcttgagc	actggggcca	gggcagccc	gccaccgtct	ccctgggaac	140160
	gtcaccctc	cctgcctggg	tctcagcccg	ggggtctgtg	tggctgggga	cagggacgcc	140220
	ggctgcctct	gctctgtgct	tgggccatgt	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcacag	140280
	gtttgtgtct	gggcagggaac	agggactgtg	tccctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	140340
45	caagggacaa	tggtcaccgt	ctcttcagggt	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	140400
	gggcccagcg	tcctctgtcc	tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggctctgcg	140460
	ctggggccatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	140520
	aaggcctttc	tttgggaact	gggactctgc	tgctggggca	aagggtgggc	agagtcacgc	140580

ttgtgctggg gacaaaatga ccttgggaca cggggctggc tgccacggcc ggcccgggac 140640
 agtcggagag tcaggttttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tgactacttt 140700
 gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 140760
 tcctgcttta actctgaagg gttttgctgc atttttgggg ggaaataagg gtgctgggtc 140820
 5 tcctgccaag agagcccccg agcagccttg ggggctcagg aggatgccct gaggcaacag 140880
 cggccacaca gacgaggggc aagggctcca gatgctcctt cctcctgagc ccagcagcac 140940
 gggctctctc gtggccaggc ccaccctagg cctctgggggt ccaatgcca acaacccccg 141000
 ggccctcccc gggtcagtc tgagagggtc ccagggacgt agcggggcgc cagttcttgc 141060
 ctggggctct ggcatgttg tcacaatgtg acaactggtt cgacccttg ggccagggaa 141120
 10 ccctggtcac cgtctcctca ggtgagtcct caccaccccc tctctgagtc cacttaggga 141180
 gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttgagg cattttggag gtcaggaaag 141240
 aaagccgggg agagggaccc ttcgaatggg aaccagcct gtcctcccca agtccggcca 141300
 cagatgtcgg cagctggggg gctccttcgg ctggtctggg gtgacctctc tccgcttcac 141360
 ctggagcatt ctcaggggct gtcgtgatga ttgctggtg ggactctgtc ccgctccaag 141420
 15 gcacccgctc tctgggacgg gtgcccccg gggtttttgg actcctgggg gtgacttagc 141480
 agccgtctgc ttgcagtttg acttcccagg ccgacagtgg tctggcttct gaggggctcag 141540
 gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 141600
 ccacggacag tcagcttcca tgtgacgcc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 141660
 tttgtggggg gaggatggac attctgccat tgtgattact actactacta cggtatggac 141720
 20 gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctctagggcc 141780
 tttgttttct gctactgcct gtgggggttc ctgagcattg caggttggtc ctcggggcat 141840
 gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcactggggg gccttgagga 141900
 tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 141960
 ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taatcttggg tatttgtccc 142020
 25 tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gaggctttag 142080
 gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatgggtg tgggtggagtc 142140
 cctggatgat gggataggga ctttgaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 142200
 tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 142260
 agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 142320
 30 agggacaaaag agtggagtgg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 142380
 ttgtttaaaa cttcatttgt tggaaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aagggagaaa 142440
 ggcacttagc ctcggtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggtctgg tggagcctgc 142500
 aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 142560
 tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatat tgtgacttta aaatgtgaga 142620
 35 gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 142680
 tgtttgtgta gaactgatat tacttaaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggctctctc 142740
 ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 142800
 aattgagcaa tggtgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 142860
 ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 142920
 40 taaacttgta gctgtgggtt gaagaagtgg ttttgaaaca ctctgtccag cccacacaaa 142980
 ccgaaagtcc aggtgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 143040
 ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gagttcaacc ttttaatttt 143100
 agcttgagta gttctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtatttaga 143160
 attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac ttagtgtct ttaatttcta 143220
 45 atatatattag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggctctc 143280
 attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tcttttttag 143340
 ttgtttgttt tgccctacta ttaagacttt gacattctgg tcaaaacggc ttcacaaatc 143400
 tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaatgaat 143460

gcaattatct agacttatct cagttgaaca tgctggttgg tggttgagag gacactcagt 143520
 cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 143580
 ccctgcttat tgttgaatgg gccaaagggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 143640
 actttgggtc tcccaccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 143700
 5 ctggctgctc atggaccagc cagcctcggg ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 143760
 tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 143820
 ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 143880
 gctttagggg gagaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 143940
 catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 144000
 10 agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tggaattatt 144060
 tcagttaagt gtattagttg aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 144120
 ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 144180
 cagtggtttt taatggtggg tttaatatag aaggaattta aattggaagc taatttagaa 144240
 tcagtaagga gggaccagc ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 144300
 15 ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 144360
 tttgaagttg ccagtaaatg tacttctctg ttgttaaaga atggatcaa aggacagtgc 144420
 ttagatccga ggtgagtgag agaggacagg ggctggggtg tggatacgca gaaggaaggc 144480
 cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 144540
 gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 144600
 20 tgagcaaaat taagggaaca aggttgagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 144660
 ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaaac tgaggtgatt 144720
 actctgaggt aagcaaagct gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 144780
 tgagctgggc cgctaagcta aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 144840
 acttcattaa tctagggtga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 144900
 25 ctgagatgag ctggggtgag ctcagctatg ctacgctgtg ttggggtgag ctgatctgaa 144960
 atgagatact ctggagtagc tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggctgagc 145020
 tagactgagc tgagctaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 145080
 gagctgagct tggctgagct aggggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 145140
 ggggtgagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct 145200
 30 gagctggggt gagctgggct gagctgggct gagctgggct gagctggggt gagctgagct 145260
 ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 145320
 gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 145380
 ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct 145440
 ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct gagctggggt 145500
 35 gagctgggct gagctggggt gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct 145560
 gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct 145620
 gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145680
 ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 145740
 gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctgggct gagctgagct 145800
 40 gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 145860
 gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 145920
 gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 145980
 gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctggggt gagctgagct 146040
 ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct 146100
 45 gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggct 146160
 ggggtgagctg gagtgagctg agctgaggtg aactggggtg agccgggatg ttttgagttg 146220
 agctggggta agatgagctg aactggggta aactgggatg agctgtggtg agcgagctg 146280
 gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 146340

	ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	146400
	tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	146460
	aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaag	cttgaatgag	cggggctgag	146520
	ctggactcag	atgtgctaga	ctgagctgta	ctggatgatc	tgggtgtaggg	tgatctggac	146580
5	tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcgccag	gttgaactag	gctcagataa	gttaggctga	146640
	gtagggcctg	gttgagatgg	ttcgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	146700
	tgggctgagc	tgggttgggg	gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	146760
	tgggttgagc	taagaataga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tcggctggga	tcaattggaa	146820
	attatcagga	tttagatgag	ccggactaaa	ctatgctgag	ctggactggg	tggatgtgtt	146880
10	gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaatgagga	aggctgagca	146940
	aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	147000
	tgagtaggtc	taaactgagt	taaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	147060
	cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	147120
	ggaccagtta	ggctaggacc	tcgttctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtttc	147180
15	aagatgattc	catgagtcct	ccccgcccc	aacataaacc	accttcctcc	taccctacac	147240
	gcctgtctgg	tgtgtaaata	ccagctttgt	gtgtcgatac	agaagcctga	gcccctcccc	147300
	cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	147360
	gaagccaagc	aggacaggcc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	147420
	gaacgggtgt	tcatgcccct	agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	147480
20	tctctccctg	tctgtgaagg	cttccaaagt	cacgttcctg	tggctagaag	gcagctccat	147540
	agccctgctg	cagtttcgtc	ctgtatacca	ggttcaccta	ctaccatatc	tagccctgcc	147600
	tgcccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	147660
	ggcaagaaga	cagattctta	cccctccatt	tctcttttat	ccctctctgg	tcctcagaga	147720
	gtcagtcctt	cccaaatagt	ttccccctcg	tctcctgcga	gagccccctg	tctgataaga	147780
25	atctgggtgg	catgggctgc	ctggcccggg	acttcctgcc	cagcaccatt	tccttcacct	147840
	ggaactacca	gaacaacact	gaagtcaccc	agggatatcag	aaccttccca	acactgagga	147900
	cagggggcaa	gtacctagcc	acctcgcagg	tgttgctgtc	tccaagagc	atccttgaag	147960
	gttcagatga	atacctggta	tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcatg	148020
	tgcccattcc	aggtaagaac	caaaccctcc	cagcaggggt	gccagggccc	aggcatggcc	148080
30	cagagggagc	agcgggggtg	ggcttagggc	aagctgagct	cacaccttga	ccttttcattc	148140
	cagctgtcgc	agagatgaac	cccaatgtaa	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	148200
	ctggccctgc	accacgcaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaac	148260
	cgatcacagt	atcctggcta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	148320
	cggtgaccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaacccta	caaggtcata	agcacactta	148380
35	ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	148440
	gtctcacctt	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgaagtg	cctgggctaa	148500
	gccaatgcc	tagccctccc	agattagggg	agtcctccta	caattatggc	caatgccacc	148560
	cagacatggg	catttgctcc	ttgaactttg	gctcccaga	gtggccaagg	acaagaatga	148620
	gcaataggca	gtagaggggt	gagaatcagc	tgggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	148680
40	tttgggggat	ggagactaag	cttttttcca	acttcacaac	tagatatgtc	ataacctgac	148740
	acagtgttct	cttgactgca	gggtccctcca	cagacatcct	aaccttcacc	atccccccct	148800
	cctttgccga	catcttcctc	agcaagtccg	ctaacctgac	ctgtctgggtc	tcaaacctgg	148860
	caacctatga	aaccctgaat	atctcctggg	cttctcaaag	tgggtgaacca	ctggaaacca	148920
	aaattaaaat	catggaaaag	cctcccaatg	gcaccttcag	tgctaagggt	gtggctagtg	148980
45	tttgtgtgga	agactggaat	aacagggaag	aattttgtgc	tactgtgact	cacagggatc	149040
	tgccctcacc	acagaagaaa	ttcatctcaa	aacccaatgg	taggtatccc	cccttcctct	149100
	cccctccaat	tgcaggaccc	ttcctgtacc	tcatagggag	ggcaggtcct	cttcaccctt	149160
	atcctcacta	ctgtcttcat	ttacagaggt	gcacaaacat	ccacctgctg	tgtacctgct	149220

gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctgggtgaa 149280
 gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggcaac tcttgcccca 149340
 agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gccccaggct tctactttac 149400
 ccacagcatc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 149460
 5 tgtaggccac gaggccctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 149520
 taaaccacaca ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 149580
 accatgctag cgctcaacca ggcaggccct ggggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 149640
 aaccatgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 149700
 aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgcctgctg agacagttgt gttttgcttg 149760
 10 ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccctggccct tcctctacct tgccagtttc 149820
 ctcttctgtg gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 149880
 cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcattgcctg caggctcgact ctagaggatc 149940
 cccgggtacc gagctcgaat tcgccctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 150000
 ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 150060
 15 atcccccttt cgccagctgg cgtaatatgcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac 150120
 agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt 150180
 gcggtatctt acaccgcata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 150240
 taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgc 150288
 <210> 71
 20 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 25 <400> 71
 ggaaggtgtg cacaccgctg gac 23
 <210> 72
 <211> 23
 <212> DNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 72
 ggaaggtgtg cacaccactg gac 23
 35 <210> 73
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 40 <223> synthetic
 <400> 73
 ggaaggtgtg cacactgctg gac 23
 <210> 74
 <211> 23
 45 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic

<400> 74
 agactgtgcg cacaccgctg gac 23
 <210> 75
 <211> 22
 5 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 75
 10 tcttatcaga cagggggctc tc 22
 <210> 76
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 15 <220>
 <223> synthetic
 <400> 76
 aagaagcaca cgactgaggc ac 22
 <210> 77
 20 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> variation
 25 <222> (12)...(12)
 <223> w = a or t
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 77
 30 agtggataga cwgatggggg tg 22
 <210> 78
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 35 <220>
 <223> synthetic
 <400> 78
 agtggataga ccgatggggc tg 22
 <210> 79
 40 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 45 <400> 79
 aagggataga cagatggggc tg 22
 <210> 80
 <211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

5 <400> 80

ggaagacatt tgggaaggac tg

22

<210> 81

<211> 22

<212> DNA

10 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 81

ggaagatgga tacagttggt gc

22

15

(57) Формула изобретения

1. Грызун, который представляет собой крысу или мышь, для продуцирования
вариабельного домена тяжелой цепи человека, содержащий в геноме своей зародышевой
линии ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся
наличием единственного нереаранжированного генного сегмента V_H человека, одного
или нескольких нереаранжированных генных сегментов D_H человека и одного или
нескольких нереаранжированных генных сегментов J_H человека,

20

при этом единственный нереаранжированный генный сегмент V_H человека, один
или несколько нереаранжированных генных сегментов D_H человека и один или
несколько нереаранжированных генных сегментов J_H человека функционально связаны
с эндогенной генной последовательностью константной области, содержащей
эндогенный IgM ген,

25

при этом единственный нереаранжированный генный сегмент V_H человека является
представителем семейства V_H3 -сегмента, и

30

при этом грызун дополнительно содержит разнообразный репертуар
реаранжированных генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина
человека, каждый из которых связан с эндогенной генной последовательностью
константной области и происходит из ограниченного локуса тяжелой цепи
иммуноглобулина.

35

2. Грызун по п. 1, при этом грызун содержит делецию эндогенных генных сегментов
 V_H , D_H и/или J_H .

3. Грызун по п. 1 или 2, у которого единственный нереаранжированный генный
сегмент V_H человека выбирают из V_H3 -7-генного сегмента, V_H3 -9-генного сегмента,
 V_H3 -11-генного сегмента, V_H3 -13-генного сегмента, V_H3 -15-генного сегмента, V_H3 -16-
генного сегмента, V_H3 -20-генного сегмента, V_H3 -21-генного сегмента, V_H3 -23-генного
сегмента, V_H3 -30-генного сегмента, а V_H3 -30-3-генного сегмента, V_H3 -30-5-генного
сегмента, V_H3 -33-генного сегмента, V_H3 -35-генного сегмента, V_H3 -38-генного сегмента,
 V_H3 -43-генного сегмента, V_H3 -48-генного сегмента, V_H3 -49-генного сегмента, V_H3 -53-
генного сегмента, V_H3 -64-генного сегмента, V_H3 -66-генного сегмента, V_H3 -72-генного
сегмента, V_H3 -73-генного сегмента, V_H3 -74-генного сегмента и их полиморфных

40

45

вариантов, способных к реаранжировке и образованию реаранжированного переменного домена тяжелой цепи с одним или несколькими сегментами D_H и одним или несколькими сегментами J_H .

4. Грызун по любому из пп. 1-3, у которого

- (i) единственный нереоаранжированный генный сегмент V_H человека,
- (ii) один или несколько нереоаранжированных генных сегментов D_H человека и
- (iii) один или несколько нереоаранжированных генных сегментов J_H человека

замещают

- (I) множество эндогенных генных сегментов V_H ,
- (II) все эндогенные генные сегменты D_H и
- (III) все эндогенные генные сегменты J_H соответственно.

5. Грызун по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащий один или несколько нереоаранжированных генных сегментов V_L иммуноглобулина человека, функционально связанных с одним или несколькими нереоаранжированными генными сегментами J_L человека.

6. Грызун по п. 5, у которого один или несколько нереоаранжированных генных сегментов V_L человека и/или один или несколько нереоаранжированных генных сегментов J_L человека выбирают из генных сегментов κ и λ человека.

7. Грызун по п. 6, у которого один или несколько нереоаранжированных генных сегментов V_L иммуноглобулина человека и один или несколько нереоаранжированных генных сегментов J_L человека функционально связаны с эндогенным геном константной области легкой цепи.

8. Грызун по п. 7, у которого эндогенный ген константной области легкой цепи представляет собой эндогенный ген константной области κ или λ .

9. Грызун по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащий один или несколько нереоаранжированных генных сегментов V_κ человека и один или несколько нереоаранжированных генных сегментов J_κ человека, функционально связанных с эндогенным геном константной области κ .

10. Грызун по любому из предыдущих пунктов, у которого все или по существу все эндогенные генные сегменты V_H , D_H и J_H в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина заменены на указанный единственный нереоаранжированный генный сегмент V_H человека, указанный один или несколько нереоаранжированных генных сегментов D_H человека и указанный один или несколько нереоаранжированных генных сегментов J_H человека.

11. Грызун по п. 10, у которого все или по существу все эндогенные генные сегменты V_H , D_H и J_H в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина заменены на указанный единственный нереоаранжированный генный сегмент V_H человека, множество нереоаранжированных генных сегментов D_H человека и все нереоаранжированные генные сегменты J_H человека.

12. Грызун по п. 11, у которого все или по существу все эндогенные генные сегменты V_H , D_H и J_H в эндогенном локусе тяжелой цепи иммуноглобулина заменены на указанный единственный нереоаранжированный генный сегмент V_H человека, все нереоаранжированные генные сегменты D_H человека и все нереоаранжированные генные

сегменты J_H человека.

13. Грызун по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий замену в эндогенном локусе легкой цепи иммуноглобулина всех или по существу всех эндогенных генных сегментов V_L и J_L одним или несколькими ререаранжированными V_L и одним или несколькими ререаранжированными J_L генными сегментами человека.

14. Клетка для продуцирования вариабельного домена тяжелой цепи человека, полученная из грызуна по любому из пп. 1-13, при этом геном клетки содержит ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся наличием единственного ререаранжированного генного сегмента V_H человека, одного или нескольких ререаранжированных генных сегментов D_H человека и одного или нескольких ререаранжированных генных сегментов J_H человека,

при этом единственный ререаранжированный генный сегмент V_H человека, один или несколько ререаранжированных генных сегментов D_H человека и один или несколько ререаранжированных генных сегментов J_H человека функционально связаны с эндогенной генной последовательностью константной области, содержащей эндогенный IgM ген, и

при этом единственный ререаранжированный генный сегмент V_H человека является представителем семейства V_H3-сегмента.

15. Способ получения последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина человека, включающий:

(а) амплификацию нуклеиновой кислоты, содержащей ререаранжированный ген вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека из лимфоцита грызуна по любому из пп. 1-13 или из гибридомы, полученной из указанного лимфоцита, при этом указанный лимфоцит или гибридома, полученная из указанного лимфоцита содержит один из разнообразного репертуара ререаранжированных генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека.

16. Применение грызуна по любому из пп. 1-13 для получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей вариабельный домен тяжелой цепи человека.

17. Применение по п. 16, при котором вариабельный домен тяжелой цепи человека характеризуется наличием последовательностей FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 человека, происходящих из полиморфного генного сегмента V_H человека, способного к ререаранжировке и образованию ререаранжированного вариабельного домена тяжелой цепи с одним или несколькими сегментами D_H и одним или несколькими сегментами J_H.

18. Применение по п. 16 или 17, при котором генный сегмент V_H человека выбран из V_H3-7-генного сегмента, V_H3-9-генного сегмента, V_H3-11-генного сегмента, V_H3-13-генного сегмента, V_H3-15-генного сегмента, V_H3-16-генного сегмента, V_H3-20-генного сегмента, V_H3-21-генного сегмента, V_H3-23-генного сегмента, V_H3-30-генного сегмента, а V_H3-30-3-генного сегмента, V_H3-30-5-генного сегмента, V_H3-33-генного сегмента, V_H3-35-генного сегмента, V_H3-38-генного сегмента, V_H3-43-генного сегмента, V_H3-48-генного сегмента, V_H3-49-генного сегмента, V_H3-53-генного сегмента, V_H3-64-генного сегмента, V_H3-66-генного сегмента, V_H3-72-генного сегмента, V_H3-73-генного сегмента, V_H3-74-генного сегмента человека.

19. Применение грызуна по любому из пп. 1-13 для получения антитела человека, при котором антитело человека содержит переменный домен тяжелой цепи, происходящий из реаранжированного представителя семейства V_H3 -сегмента или его полиморфного варианта, при этом полиморфный вариант способен к реаранжировке и образованию реаранжированного переменного домена тяжелой цепи с одним или несколькими сегментами D_H и одним или несколькими сегментами J_H .

20. Клетка по п. 14, при этом клетка представляет собой лимфоцит или гибридому, полученную из указанного лимфоцита.

21. Способ по п. 15, дополнительно включающий иммунизацию грызуна представляющим интерес антигеном перед амплификацией нуклеиновой кислоты.

22. Способ по п. 15, в котором реаранжированная последовательность гена области V_H иммуноглобулина человека содержит по меньшей мере одну соматическую гипермутацию.

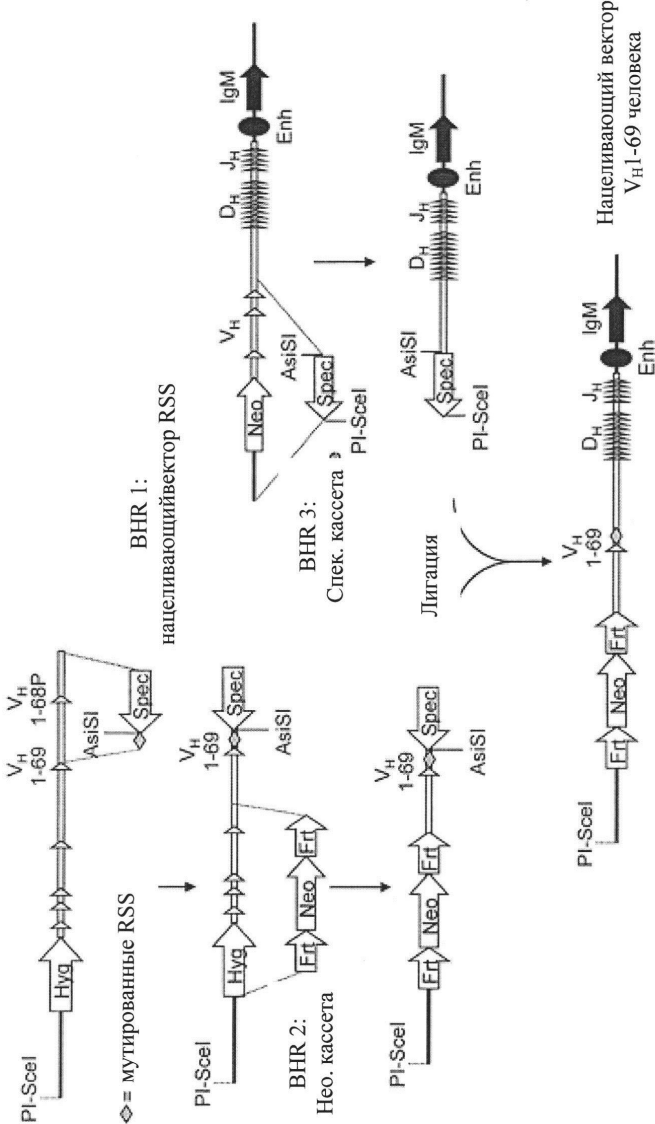
23. Способ по п. 15, в котором лимфоцит специфически связывает представляющий интерес антиген.

24. Тотипотентная клетка грызуна для получения грызуна, которая продуцирует переменный домен тяжелой цепи человека, содержащая в своем геноме ограниченный локус тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующийся наличием единственного нереаранжированного генного сегмента V_H человека, одного или нескольких нереаранжированных генных сегментов D_H человека и одного или нескольких нереаранжированных генных сегментов J_H человека,

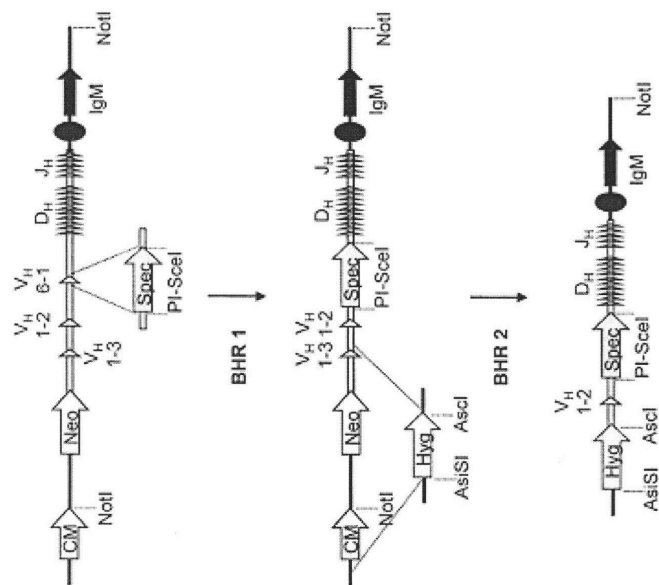
при этом единственный нереаранжированный генный сегмент V_H человека, один или несколько нереаранжированных генных сегментов D_H человека и один или несколько нереаранжированных генных сегментов J_H человека функционально связаны с эндогенной генной последовательностью константной области тяжелой цепи, содержащей эндогенный IgM ген,

при этом единственный нереаранжированный генный сегмент V_H человека является представителем семейства V_H3 -сегмента, при этом клетка грызуна представляет собой клетку крысы или клетку мыши.

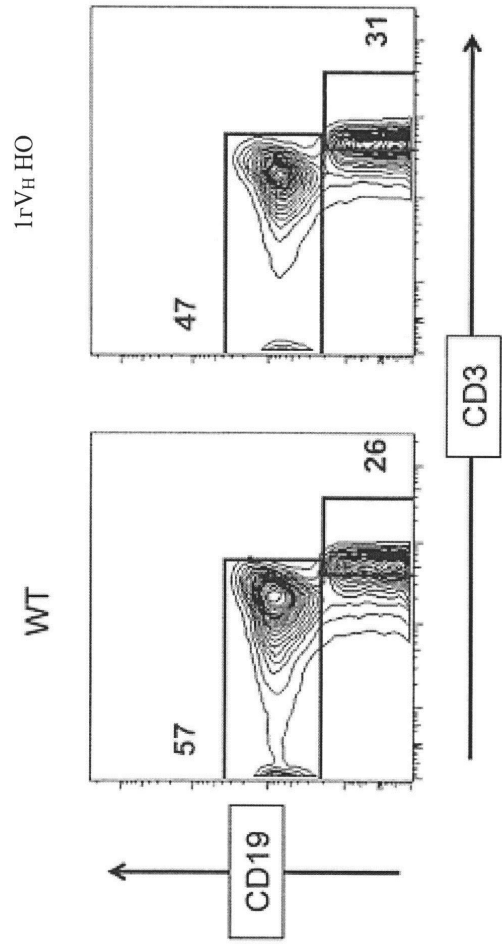
25. Тотипотентная клетка грызуна по п. 24, при этом тотипотентная клетка грызуна представляет собой эмбриональную стволовую клетку.



Фиг. 1

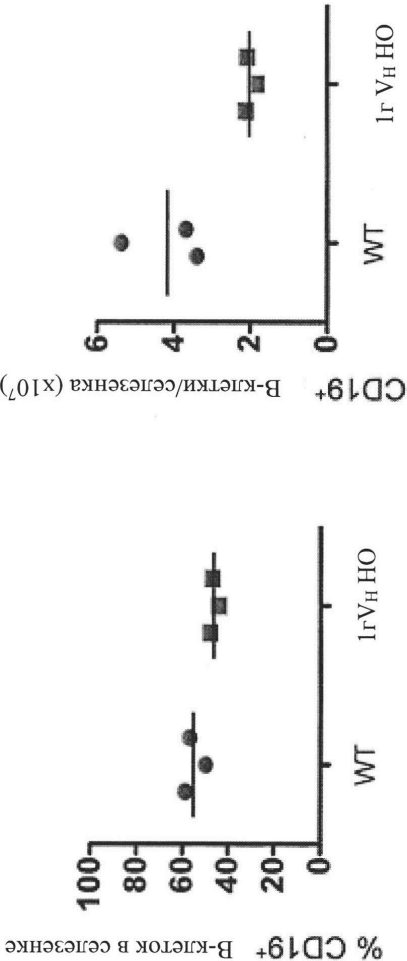


Фиг. 2



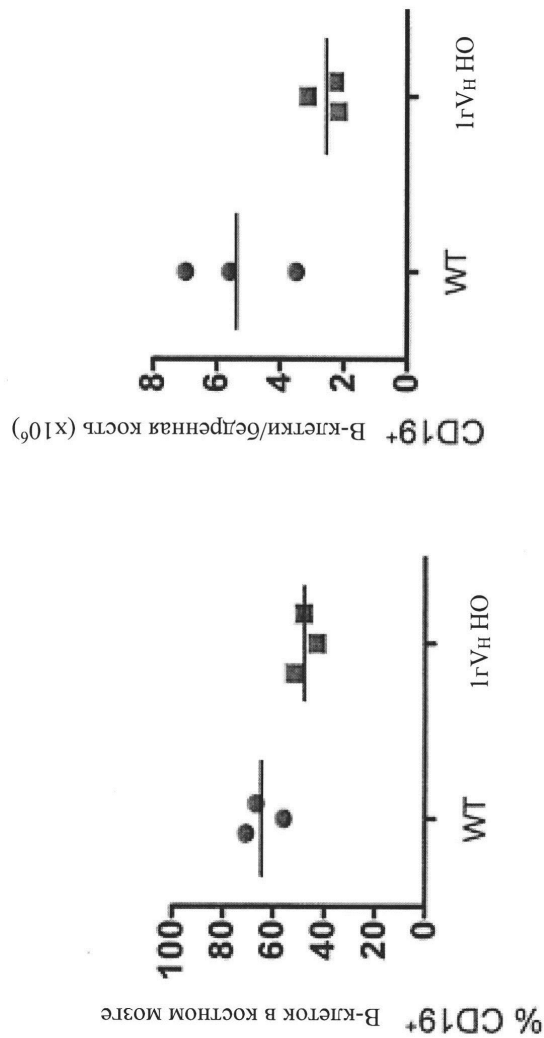
Фиг. 3

4/24

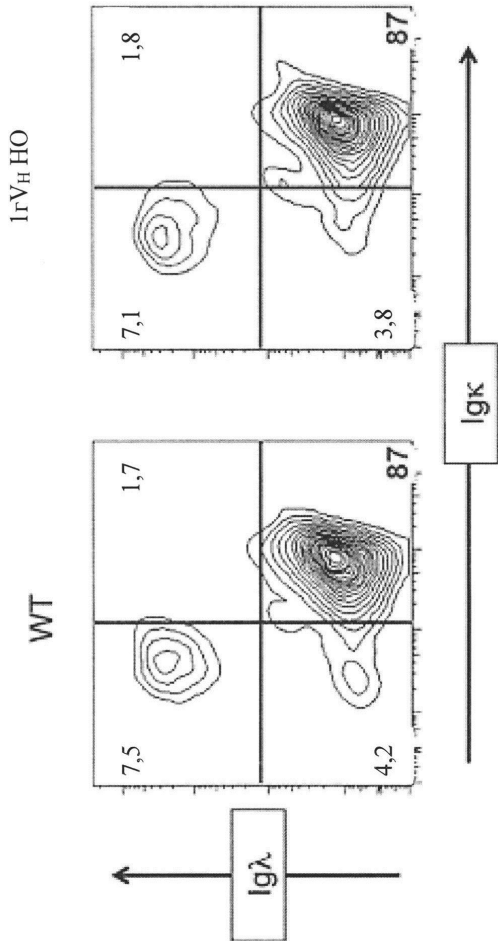


Фиг. 4А

5/24

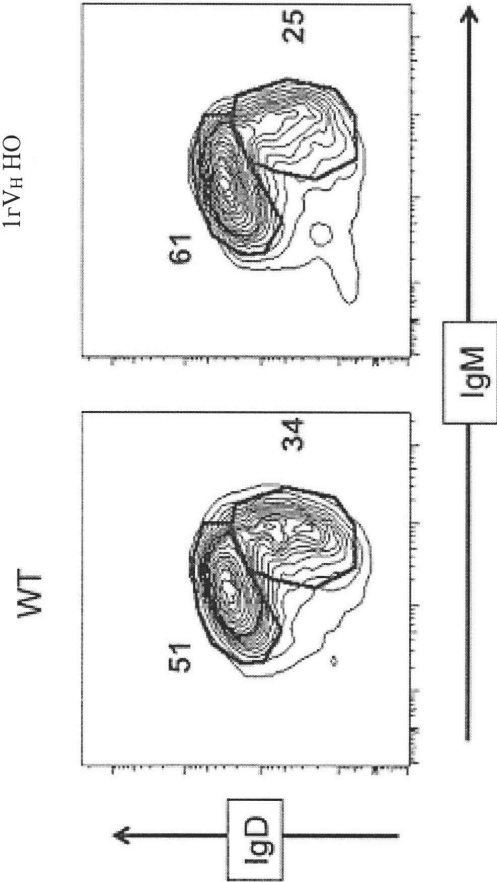


Фиг. 4В



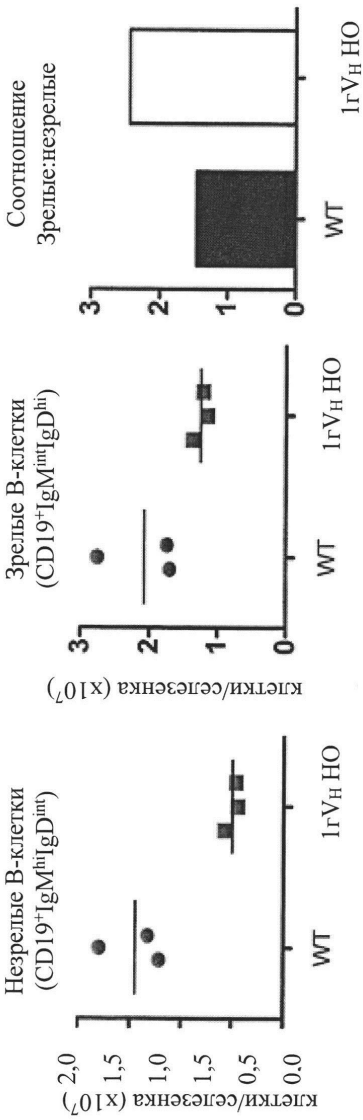
Фиг. 5

7/24



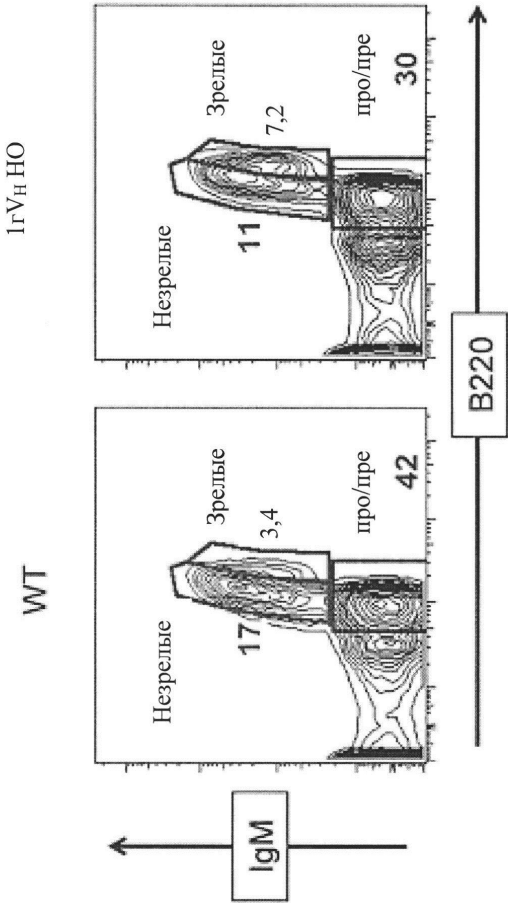
Фиг. 6

8/24



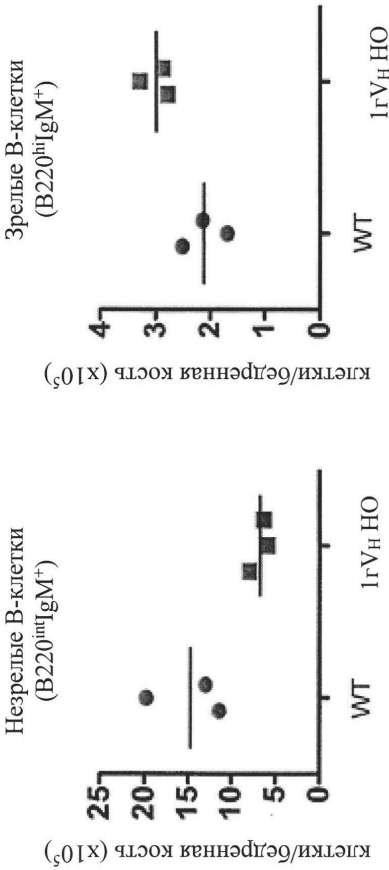
Фиг. 7

9/24



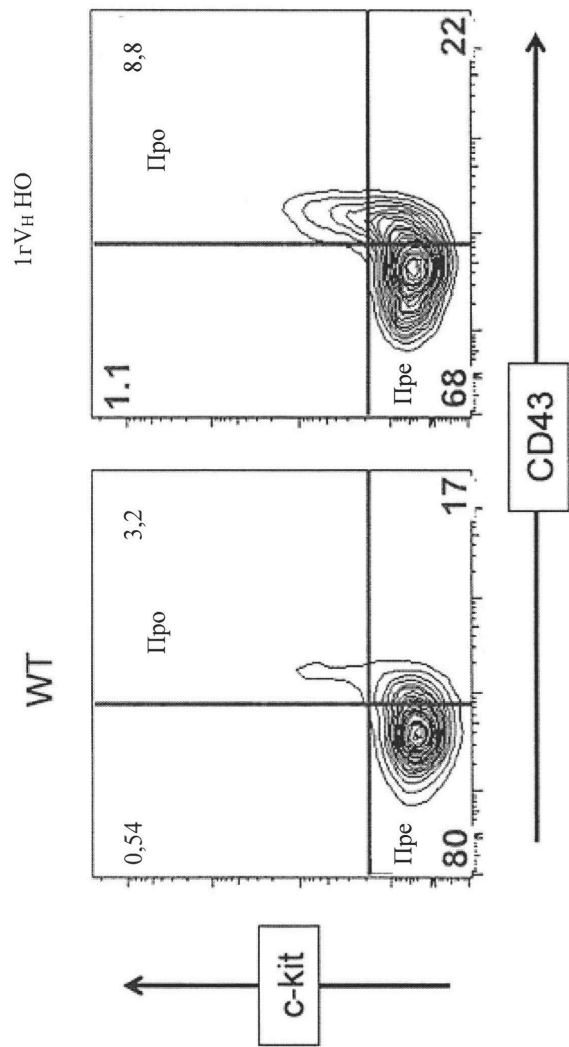
Фиг. 8

10/24



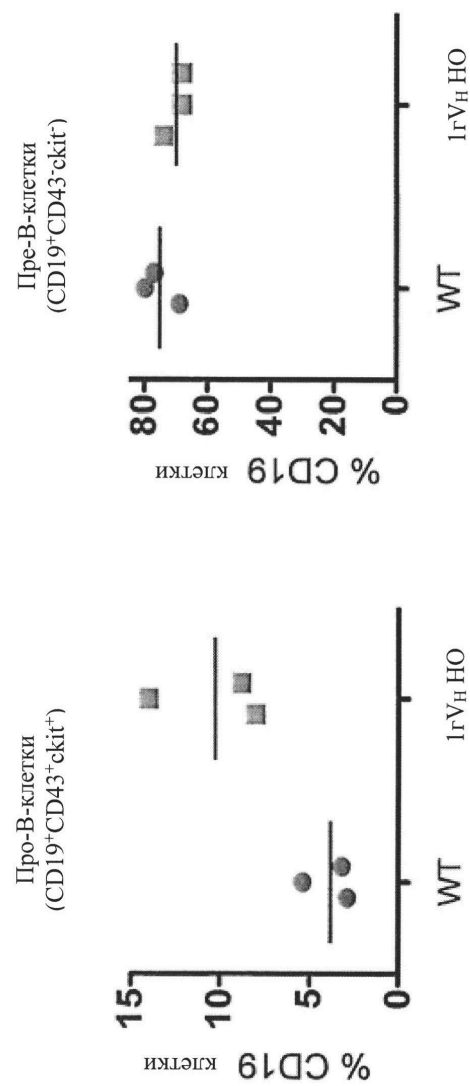
Фиг. 9

11/24



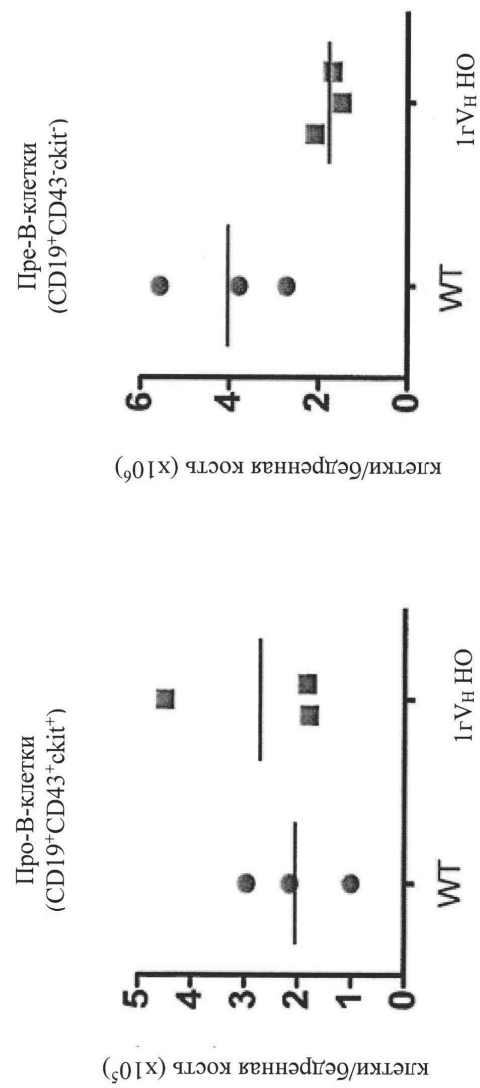
Фиг. 10

12/24



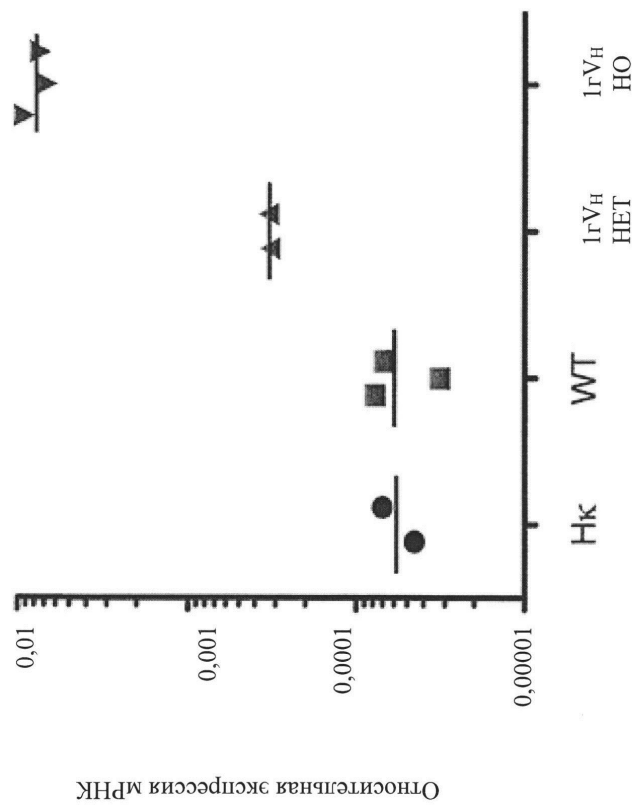
Фиг. 11А

13/24



Фиг. 11В

14/24



Фиг. 12

15/24

[illegible]

Фиг. 13

VH1-69*01	10	20	30	40	50	60
	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*02	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*03	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*04	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*05	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*06	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*07	-----KPGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*08	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*09	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*10	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*11	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*12	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*13	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKV	SCKASGCTFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IP	IP	IP
VH1-69*01	70	80	90	100		
	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*02	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*03	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSDDT-----				
VH1-69*04	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*05	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*06	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*07	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSE-----				
VH1-69*08	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*09	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*10	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*11	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*12	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCARR				
VH1-69*13	AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	SSLRSEDTAVYYCAR				

Фиг. 14

% ИДЕНТИЧНОСТИ													
Аппель V _{Н1} -69	Аппель V _{Н1} -69												
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
01	100	94.9	91.8	95.9	99	99	77.6	95.9	95.9	96.9	98	100	100
02	95.9	100	86.7	99	93.9	95.9	74.5	99	99	98	96.9	94.9	94.9
03	92.9	88.8	100	87.8	90.8	90.8	82.4	87.8	87.8	88.8	89.8	91.8	91.8
04	95.9	100	88.8	100	94.9	96.9	75.5	98	100	99	98	95.9	95.9
05	100	95.9	92.9	95.9	100	98	76.5	94.9	94.9	95.9	96.9	99	99
06	99.0	96.9	91.8	96.9	99	100	76.5	96.9	96.9	98	96.9	99	99
07	77.6	75.5	83.5	75.5	77.6	76.5	100	75.5	75.5	74.5	77.6	77.6	77.6
08	96.9	99	89.8	99	96.9	98	76.5	100	98	96.9	98	95.9	95.9
09	95.9	100	88.8	100	95.9	96.9	75.5	99	100	99	98	95.9	95.9
10	96.9	99	89.8	99	96.9	98	74.5	98	99	100	96.9	96.9	96.9
11	98	98	90.8	98	98	96.9	77.6	99	98	96.9	100	98	98
12	100	95.9	92.9	95.9	100	99	77.6	96.9	95.9	96.9	98	100	100
13	100	95.9	92.9	95.9	100	99.0	77.6	96.9	95.9	96.9	98	100	100

% СХОЛСТВА

Фиг. 15

Фиг. 16

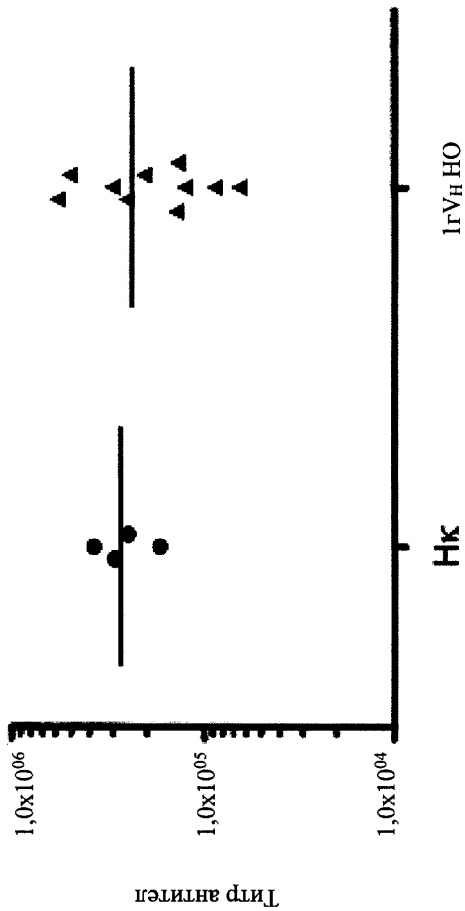
VH1-2*01 VH1-2*02 VH1-2*03 VH1-2*04 VH1-2*05	10										20										30										40										50									
	QVQLVQSGAEVKKPKPGASVKVSCKAS										SVKVSCKAS										GYTFTGYY										MHWVRQAPGQGLEWMGI																			
	QVQLVQSGAEVKKPKPGASVKVSCKAS										SVKVSCKAS										GYTFTGYY										MHWVRQAPGQGLEWMGI																			
	QVQLVQSGAEVKKPKPGASVKVSCKAS										SVKVSCKAS										GYTFTGYY										MHWVRQAPGQGLEWMGI																			
	QVQLVQSGAEVKKPKPGASVKVSCKAS										SVKVSCKAS										GYTFTGYY										MHWVRQAPGQGLEWMGI																			
VH1-2*01 VH1-2*02 VH1-2*03 VH1-2*04 VH1-2*05	60										70										80										90																			
	INPNSGGT										NYAQKFQGRVTSTRDT										SISTAYMELSR										LRSDDDTVVYYCAR																			
	INPNSGGT										NYAQKFQGRVTMTTRDT										SISTAYMELSR										LRSDDDTAVYYCAR																			
	INPNSGGT										NYAQKFQGRVTMTTRDT										SISTAYMELSR										LRSDDDTAVYYCAR																			
	INPNSGGT										NYAQKFQGRVTMTTRDT										SISTAYMELSR										LRSDDDTAVYYCAR																			

Фиг. 17

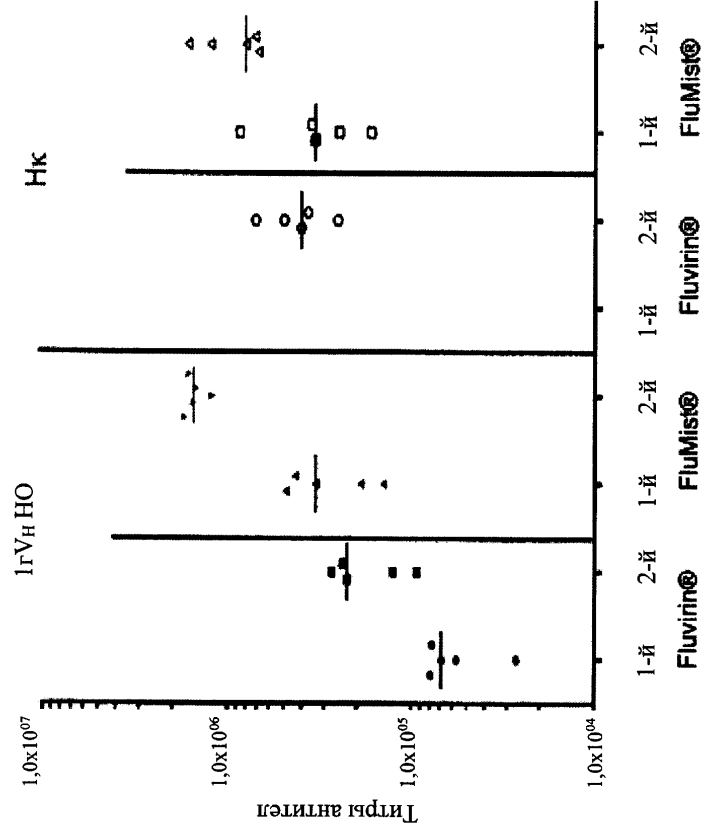
% илентичности					
Алльель V _{Н1} -2	Алльель V _{Н1} -2				
	01	02	03	04	05
01	100	96.9	94.9	95.9	99.0
02	96.9	100	98.0	99.0	98.0
03	94.9	98.0	100	96.9	95.9
04	95.9	99.0	96.9	100	96.9
05	99.0	98.0	95.9	96.9	100

% схопства

Фиг. 18

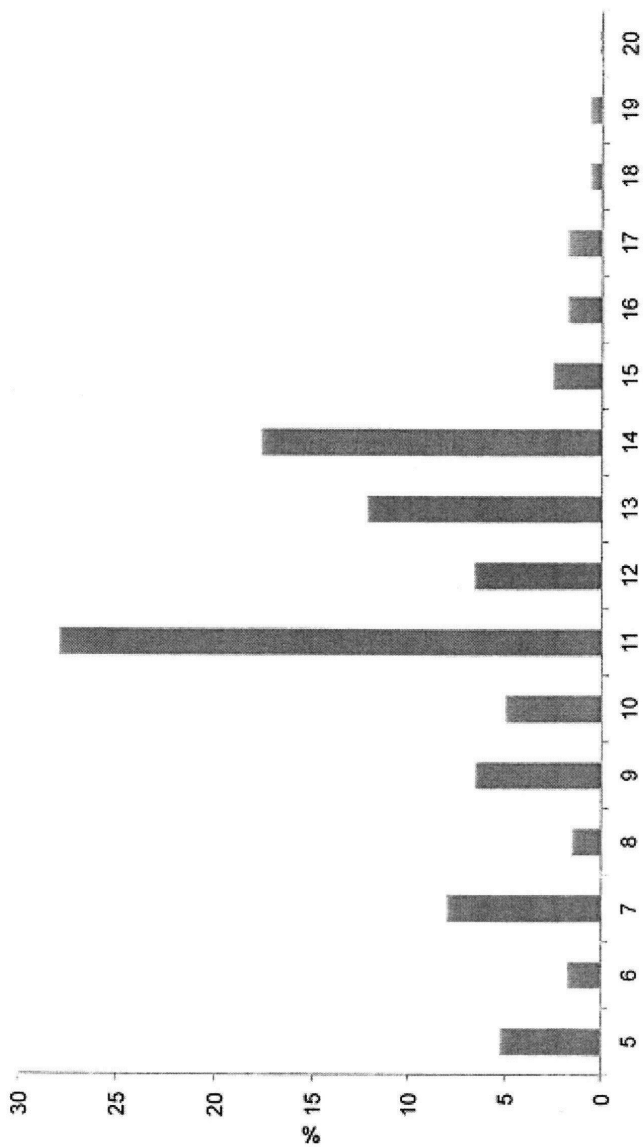


Фиг. 19



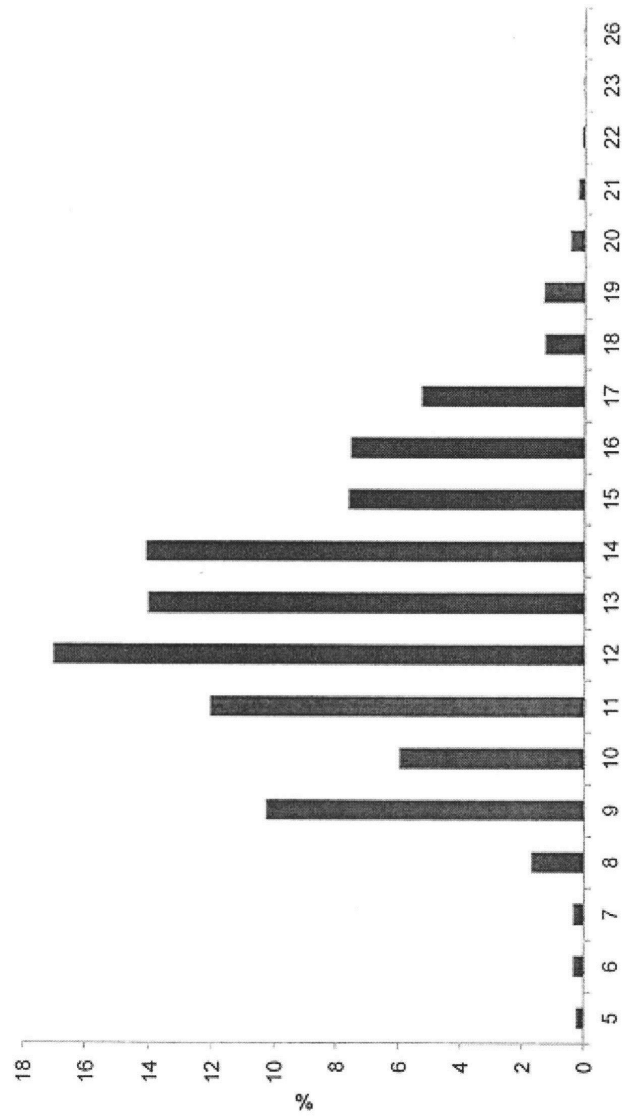
Фиг. 20

23/24



Фиг. 21

24/24



Фиг. 22