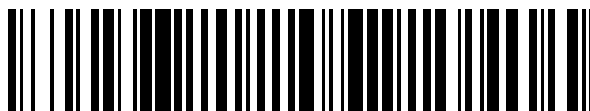


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 878**

51 Int. Cl.:

C12N 15/86

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014** **PCT/IB2014/000071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014** **WO14115022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014** **E 14708933 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020** **EP 2948553**

54 Título: **Un sistema de administración y expresión de terapia génica adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores**

30 Prioridad:

25.01.2013 US 201361756516 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.01.2021

73 Titular/es:

**BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE (100.0%)
One Baylor Plaza
Houston, TX 77030, US**

72 Inventor/es:

**RUAN, ZHECHAO;
GUSE, KILIAN y
LEE, BRENDAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 802 878 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un sistema de administración y expresión de terapia génica adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a sistemas de administración y expresión de terapia génica que comprenden al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4) o un fragmento biológicamente activo del mismo. La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene dicha secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4), o un homólogo del mismo de cualquier otra especie, o un fragmento biológicamente activo del mismo. La invención también se refiere al uso del nuevo sistema de administración y expresión de terapia génica de acuerdo con la invención para su uso en la prevención y / o el tratamiento del síndrome de camptodactilia - artropatía - coxa vara - pericarditis (CACP), o un trastorno musculoesquelético tal como un trastorno articular o una enfermedad articular.

Descripción de la técnica anterior

Las afecciones musculoesqueléticas son las afecciones crónicas más comunes, afectando a casi un tercio de la población humana. Las afecciones musculoesqueléticas se definen como afecciones que implican a los huesos, músculos y sus uniones, tales como las articulaciones, los tendones y los ligamentos. Consisten en una variedad de enfermedades diferentes que causan dolor o molestias en los huesos, articulaciones, tendones, ligamentos, músculos o estructuras circundantes. Los trastornos musculoesqueléticos varían desde dolor de espalda hasta artritis reumatoide y gota, e incluyen diferentes tipos de artritis, tendinitis y dolor musculoesquelético. Además, las enfermedades o trastornos musculoesqueléticos incluyen, entre otros, artropatías, todo tipo de artritis, incluidos los trastornos relacionados con la artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, gota y pseudogota, artritis séptica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still, síndrome de Reiter o tendinopatías que incluyen tendinitis, tendinosis, tenosinovitis; trastornos sinoviales que incluyen la sinovitis; bolsas sinoviales incluyendo bursitis; trastornos musculoesqueléticos équidos, incluyendo esparaván óseo, síndrome de navicular, y callos.

Además, existen trastornos hereditarios como el síndrome CAPC (el síndrome de camptodactilia - artropatía - coxa vara - pericarditis) que tienen su origen en un gen PRG4 no funcional. El trastorno produce hiperplasia sinoviocitaria y osteoartritis de inicio temprano, las principales características patológicas del síndrome CAPC.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones relacionada con la edad o postraumática que se caracteriza por la pérdida de cartílago articular, la proliferación de condrocitos y la diferenciación hipertrófica, la remodelación ósea subcondral, inflamaciones y, finalmente, la formación de osteofitos (K. Johnson et al., A Stem Cell-Based Approach to Cartilage Repair. Science (Nueva York, NY) 336, 717 (10 de junio de 2012). Se encuentra entre las principales causas de discapacidad crónica (Matthews, G.L. y Hunter, D.J. (2011). Emerging drugs for osteoarthritis. Expert Opin. Emerging Drugs 1-13.). Sorprendentemente, dado que el impacto de la OA, se han desarrollado relativamente pocos modelos genéticos de ratones para proporcionar información sobre los posibles mecanismos de protección que pueden modificar el desarrollo de la osteoartritis. Hasta la fecha, la mayoría han sido modelos genéticos de pérdida de función de enzimas degradantes del cartílago como ADAMTS5 y MMP13 (F. Echtermeyer et al., Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. Nature Medicine, 1 (30 de marzo de 2102); T. Saito et al., Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. Nature Medicine 16, 678 (23 de junio de 2010); R. M. Borzì et al., Matrix metalloproteinase 13 loss associated with impaired extracellular matrix remodeling disrupts chondrocyte differentiation by concerted effects on multiple regulatory factors. Arthritis & Rheumatism 62, 2370 (May 13, 2010); J. D. Kay et al., Intra-articular gene delivery and expression of interleukin-1Ra mediated by self-complementary adeno-associated virus. The journal of gene medicine 11, 605 (julio de 2009)). Los ratones con mutación de pérdida de la función en Hif2a también están protegidos del desarrollo de la osteoartritis, lo que destaca la importancia de la vía de la hipoxia en la homeostasis del cartílago. Desafortunadamente, a pesar de una inversión significativa, el desarrollo de inhibidores de tales vías no ha demostrado ser efectivo en el entorno clínico.

Curiosamente, las mutaciones de pérdida de función en el proteoglicano 4 (PRG4) en seres humanos causan el síndrome de camptodactilia - artropatía - coxa vara - pericarditis (J. Marcelino et al., CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. Nature genetics 23, 319 (noviembre de 1999), que se caracteriza por la osteoartritis de inicio temprano. Además, la eliminación genética de PRG4 en ratones también da como resultado el desarrollo temprano de la osteoartritis (D. K. Rhee et al., The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. J Clin Invest 115, 622 (marzo de 2005); J. M. Coles et al., Loss of cartilage structure, stiffness, and frictional properties in mice lacking PRG4. Arthritis & Rheumatism 62, 1666 (01 de julio de 2010).

PRG4 también se conoce como lubricina o proteína de zona superficial o precursor del factor estimulante de megacariocitos. Es un componente de la matriz extracelular del cartílago y del líquido sinovial (D. K. Rhee et al., The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. J Clin Invest 115, 622

(marzo de 2005)). PRG4 está presente en el líquido sinovial y en la superficie (capa superficial) del cartílago articular y, por lo tanto, juega un papel importante en la lubricación articular y la homeostasis sinovial. A diferencia de los objetivos anteriores de la osteoartritis, es una proteína secretada producida por los condrocitos de la zona superficial del cartílago articular y por las células del revestimiento sinovial en los mamíferos (D. K. Rhee et al., The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* 115, 622 (marzo de 2005)). El gen PRG4 codifica la glucoproteína de aproximadamente 345 kDa. PRG4 proporciona líquido sinovial con la capacidad de disipar la energía de la tensión bajo carga y se ha publicado que su proteína recombinante ejerce efectos condroprotectores durante la progresión de la OA en ratas (GD Jay, JR Torres, ML Warman, MC Laderer, KS Breuer, The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 6194 (10 de abril de 2007); C. R. Flannery et al., Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis & Rheumatism* 60, 840 (abril de 2009)).

Sin embargo, los efectos biológicos a largo plazo de la sobreexpresión de PRG4 y el mecanismo molecular de sus posibles beneficios terapéuticos todavía no se conocen bien.

El documento US 6.743.774 A describe un enfoque de terapia génica que administra a un mamífero un ácido nucleico que codifica un polipéptido lubricante terapéutico, tal como un fragmento lubricante del precursor del factor estimulante de megacariocitos por vectores estándar y / o sistemas de administración génica. Los sistemas de administración de genes descritos incluyen liposomas, sistemas de administración mediados por receptor, ADN desnudo, vectores virales tales como el virus herpes, retro virus, adenovirus y virus asociados a adeno. El documento US 7.893.029 A describe polinucleótidos para uso en terapia génica que codifica lubricina recombinante.

Aunque algunos enfoques sugieren la terapia génica para tratar o prevenir trastornos de las articulaciones, como la osteoartritis, actualmente no hay tratamientos curativos disponibles. El tratamiento médico está dirigido principalmente a aliviar los síntomas usando analgésicos en lugar de establecer el cartílago desgastado. Un tratamiento analgésico generalmente involucra esteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que han demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la osteoartritis durante algunas décadas. Sin embargo, si bien estos medicamentos pueden suprimir la inflamación de las articulaciones, se sabe que muchos de ellos tienen efectos deteriorantes en el cartílago, lo que empeora aún más el proceso subyacente del desarrollo de la osteoartritis. El ácido hialurónico, que restaura la viscoelasticidad y la lubricación de las articulaciones, también se ha utilizado ampliamente. Además, los glucosaminoglucanos polisulfatos inyectados en la articulación o por vía intramuscular, así como la glucosamina y el sulfato de condroitina administrados por vía oral se han utilizado en el tratamiento de la osteoartritis, sin embargo, la eficacia no se ha demostrado en grandes ensayos aleatorios. Por lo tanto, las terapias utilizadas actualmente tienen una eficacia limitada en el tratamiento de trastornos de las articulaciones, como la osteoartritis, y su éxito a menudo depende de la gravedad del caso. Además, estos medicamentos deben administrarse con frecuencia; a veces en combinación entre sí. Sin embargo, las inyecciones frecuentes de fármacos en la articulación son complicadas, conllevan el riesgo de contraer infecciones, causan estrés al paciente y son caras. De ello se deduce que existe una necesidad médica clara pero aún no satisfecha de desarrollar tratamientos más eficaces y estables, y que, al mismo tiempo, también sean rentables a largo plazo.

Se ha discutido el papel de PRG4 en los trastornos articulares. Además, durante la osteoartritis, la interleucina-1 (Il-1) funciona como mediador central de la inflamación (Daheshia, M. y YAO, J.Q. (2008). The Interleukin 1 β Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 35, 2306.). Además, la Il-1 inhibe fuertemente la síntesis de la matriz del cartílago y puede desencadenar la descomposición de la matriz (Evans, C.H., Gouze, J.N., Gouze, E., Robbins, P.D. y Ghivizzani, S.C. (2004)). Osteoarthritis gene therapy. *Gene Ther* 11, 379-389). Para neutralizar el efecto de la Il-1 sobre la inflamación sinovial, el tratamiento con antagonistas del receptor de interleucina-1 (Il-1 Ra) constituye un concepto prometedor en la terapia de la osteoartritis (Evans, CH, Gouze, JN, Gouze, E., Robbins, PD, y Ghivizzani, SC (2004). Osteoarthritis gene therapy. *Gene Ther* 11, 379-389.; Caron JP et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. *Suppression of collagenase-1 expression. Arthritis Rheum* 1996; 39: 1535-1544)). A nivel del ácido nucleico, Il-1Ra se conserva bastante entre las especies de mamíferos. Por ejemplo, las secuencias de ADNc de Il-1Ra humana (número de entrada: NM_173842) comparten un 82% de homología con la variante murina (número de entrada: NM_031167), 84% con la variante equina (número de entrada: NM_001082525), 84% con la variante canina (número de entrada: NM_001003096), 84% con la variante lapina (número de entrada: NM_001082770) y 82% con la variante bovina (número de entrada: NM_174357).

El documento US 2004/072741 A1 describe un polipéptido lubricante de PRG4, que se usa en vectores estándar o sistemas de administración de genes. Se sugiere un tratamiento de la osteoartritis utilizando el fragmento lubricante de PRG4. Sin embargo, la lubricación se basa principalmente en un modo de acción físico y no farmacológico y, por lo tanto, se relaciona con una protección física mediada por lubricación y un tratamiento sintomático y no con una modificación farmacológica de la enfermedad.

El documento WO 02/082908 A1 describe vectores lentivirales como un sistema ventajoso de administración de genes para el tratamiento o la prevención de la artritis. Para lograr la expresión génica a largo plazo, se requiere una integración genómica en las células articulares diana. Sin embargo, la interacción genómica se asocia con el riesgo de mutagénesis insercional y eventos adversos retardados, como el cáncer. Este grave riesgo de seguridad es

particularmente crítico si el sistema de administración de genes se va a utilizar en una gran población de pacientes que padecen una enfermedad que no pone en peligro la vida, como los trastornos articulares, incluida la osteoartritis.

Aunque se conocen enfoques de terapia génica que utilizan varios vectores de terapia génica, existe la necesidad de un sistema de administración y expresión de terapia génica que permita la administración específica de una cantidad terapéutica de un agente activo a su diana. Además, el agente activo exhibirá sus efectos terapéuticos durante un período de tiempo prolongado. Los virus adenoasociados (AAV) se encuentran entre los vectores de terapia génica más utilizados y han demostrado una transducción eficiente y una expresión transgénica a largo plazo en muchos tejidos. Los AAV también se han utilizado en enfoques de terapia génica para articulaciones. Sin embargo, la eficiencia de transducción de AAV en las articulaciones nunca se ha comparado directamente con la eficiencia de la transducción de otros vectores de terapia génica viral como los adenovirus, incluidos los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores.

Los adenovirus dependientes de linfocitos T colaboradores (HDA), también conocidos como adenovirus dependientes de linfocitos T coadyuvantes o de alta capacidad, son la última generación de vectores adenovirales (Mitani, K., Graham, FL, Caskey, CT & Kochanek, S. Rescue, propagation, and partial purification of a helper virus-dependent adenovirus vector. Proc Natl Acad Sci USA 92, 3854-3858 (1995); Parks, R.J. et al. A Helper-dependent adenovirus vector system: removal of helper virus by Cre-mediated excision of the viral packaging signal. Proc Natl Acad Sci USA 93, 13565-13570 (1996); Parks, R.J. Improvements in adenoviral vector technology: overcoming barriers for gene therapy. Clin. Genet. 58, 1-11 (2000)). Estos vectores carecen de todas las secuencias virales y pueden mediar la expresión génica a largo plazo en diversos tejidos (por ejemplo, 7 años en el hígado) en contraste con los adenovirus de primera generación más inmunogénicos (Brunetti-Pierri, N., Ng, T., Iannitti, D., Cioffi, W., Stapleton, G., Law, M., Breinholt, J., Palmer, D., Grove, N., Rice, K., et al. (2013). Transgene Expression up to 7 Years in Nonhuman Primates Following Hepatic Transduction with Helper-Dependent Adenoviral Vectors. Hum Gene Ther 24, 761-765.).

Sumario de la Invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado de administración y expresión que permita la expresión a largo plazo de proteoglicano 4 biológicamente activo (PRG4) para su uso en la prevención y / o el tratamiento de trastornos dependientes de PRG4 tales como el síndrome camptodactilia - artropatía-coxa vara-pericarditis (CACP) y trastornos en los que la sobreexpresión de PRG4 es beneficiosa, como los trastornos musculoesqueléticos, en particular los trastornos articulares. La solución para el problema es proporcionada por un sistema de administración y expresión de terapia génica que comprende las características técnicas según la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes. El sistema de administración y expresión de terapia génica de acuerdo con la presente invención comprende al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4), o un fragmento biológicamente activo del mismo, que tiene repeticiones terminales invertidas adenovirales izquierda y derecha con actividad condoprotectora (L ITR y R ITR), secuencias de señal de empaquetamiento adenoviral y secuencias de ácido nucleico de relleno no virales y no codificantes. Cualquier repetición terminal invertida adenoviral izquierda o derecha conocida (L ITR y R ITR), secuencias de señal de empaquetamiento adenoviral y secuencias de ácido nucleico de relleno no virales y no codificantes pueden usarse para la producción del vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores (Parks, RJ, Chen, L, Anton, M., Sankar, U., Rudnicki, MA y Graham, FL (1996). A helper-dependent adenovirus vector system: removal of helper virus by Cre-mediated excision of the viral packaging signal. Proc Natl Acad Sci USA 93, 13565-13570; Palmer, D. y Ng, P. (2003). Improved system for helper-dependent adenoviral vector production. Mol Ther 8, 846-852).

Los resultados y los datos mostrados en este documento se basan en construcciones adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores (HDA) que usan en una primera realización secuencias de ácido nucleico o secuencias de aminoácidos que codifican proteoglicano 4 (PRG4).

Para la expresión a largo plazo de PRG4 en el tejido afectado, por ejemplo en articulaciones o tejidos osteoartrotríticos, el al menos vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores de la invención se controla mediante un promotor constitutivo ubicuo. Los promotores adecuados incluyen, entre otros, un promotor alfa del factor de alargamiento 1 (EF1 alfa), promotor de citomegalovirus (CMV), promotor de beta-actina, promotor temprano del virus simio 40 (SV40), promotor de ubiquitina c, promotor de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), promotor de la fosfoglicerato quinasa (PGK) y otros promotores constitutivos ubicuos adecuados para HDA.

En una realización preferida, el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que comprende el proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en la SEQ ID NO 1 (HDA humana) o la SEQ ID NO 2 (HDA murino). Preferiblemente, la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia de ADNc del gen PRG4 o un fragmento del mismo. El HDA de la invención puede variar en sus elementos no codificantes, así como en la longitud de su inserto de codificación. Por lo tanto, también se pueden utilizar tamaños de vector más pequeños o mayores del vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores de la invención para el propósito de la presente invención con el fin de lograr los efectos biológicos deseados.

En una realización preferida, el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia del vector que comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en la SEQ ID NO 1 o SEQ ID NO 2, o un fragmento biológicamente eficaz del mismo, en donde el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores tiene actividad condroprotectora.

Una homología de secuencia de al menos 50% con una secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID Nº 1 o SEQ ID Nº 2 puede ser suficiente para generar una expresión a largo plazo de PRG4 en los sitios diana mientras la proteína PRG4 expresada sea biológicamente activa.

En una realización, el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4). Se prefiere la expresión de PRG4 humano o mamífero. La secuencia de ácido nucleico insertada en el HDAd puede ser cualquiera, que muestra una identidad de secuencia u homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 4. Con fines de aclaración, puede ser suficiente que solo una parte de la secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 4, o una versión extendida sea suficiente para la generación del vector y su actividad biológica. La actividad biológica se puede medir investigando la condroprotección.

Además, la presente invención también comprende mutantes, variantes y homólogos que contienen reemplazos de ácido nucleico dentro de la secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico del proteoglicano 4 (PRG4) y que tiene actividad condroprotectora. En particular, la invención comprende un homólogo de PRG4 de cualquier otra especie animal que tenga homología de secuencia con una secuencia establecida en SEQ ID NO 3 o SEQ ID NO 4 y que tenga actividad condroprotectora. Por ejemplo, un homólogo que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4) comprende preferiblemente una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos una homología de secuencia del 50%, 60%, 70%, 80% o 90% con un conjunto de secuencias de ácido nucleico expuesta en SEQ ID NO 3, o SEQ ID NO 4, o un fragmento biológicamente eficaz del mismo.

El proteoglicano 4 (PRG4) que tiene actividad condroprotectora, usado en la construcción del vector de la presente invención, también puede describirse por su secuencia de aminoácidos. Preferiblemente, el proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO 5 o SEQ ID NO 6, o un fragmento biológicamente activo del mismo, o un homólogo del mismo de cualquier otra especie. En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos que codifica el proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una homología de secuencia del 50%, 60%, 70%, 80% o 90% con una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO 5, o SEQ ID NO 6, o un fragmento biológicamente activo del mismo, o un homólogo del mismo de cualquier otra especie.

Los inventores muestran en este documento que un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene la secuencia de ADNc de proteoglicano 4 murino o humano (PRG4) bajo el control de un promotor constitutivo ubicuo da como resultado una sobreexpresión de PRG4 en las articulaciones, lo que da como resultado la protección de los ratones contra la osteoartritis. Dado que la sobreexpresión de PRG4 puede ser beneficiosa en muchas otras enfermedades, el vector dependiente de linfocitos T colaboradores de la invención puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y / o la prevención de una variedad de enfermedades musculoesqueléticas y enfermedades dependientes de PRG4. En particular, los trastornos musculoesqueléticos, que se benefician de la sobreexpresión de PRG4, se caracterizarían como aquellos trastornos en los que las altas concentraciones de PRG4 confieren un efecto terapéutico o preventivo. Las enfermedades o trastornos dependientes de PRG4 se caracterizarían porque la expresión de PRG4 natural es limitada o inhibida, o porque los niveles de proteína o ARN de PRG4 intracelular o extracelular se reducen significativamente.

Los inventores compararon la eficiencia de la transducción articular de los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores con diferentes serotipos de AAV que otros habían publicado que eran útiles en los enfoques de terapia génica conjunta. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores mostraban una transducción superior en comparación con todos los serotipos de AAV probados, lo que dio como resultado la transducción de sinoviocitos y condrocitos. Los inventores mostraron además que los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores permitían una expresión transgénica que persistía durante un período prolongado, por lo que la necesidad de administraciones repetidas del medicamento a un objeto que padece una enfermedad en la que la sobreexpresión de PRG4 puede ser beneficiosa se reduciría en gran medida. En un modelo de osteoartritis en ratones, los inventores demostraron que el tratamiento de las articulaciones osteoartíticas con HDAd-PRG4 da como resultado puntuaciones histológicas de osteoartritis más bajas, lo que indica que PRG4 exhibe su efecto biológico al proteger al sujeto de la osteoartritis postraumática. La protección contra la osteoartritis con HDAd-PRG4 se demostró utilizando dos esquemas diferentes. En el primer esquema, los ratones fueron inyectados con HDAd-PRG4 antes de que se indujera la osteoartritis. Los resultados de este experimento muestran que HDAd-PRG4 puede usarse en la prevención de la osteoartritis. En el segundo esquema, se indujo osteoartritis antes de inyectar HDAd-PRG4. Los resultados de este experimento demuestran que HDAd-PRG4 puede usarse en el tratamiento de la osteoartritis (preexistente). En apoyo de los efectos biológicos de PRG4 en las articulaciones, los experimentos con ratones

transgénicos PrG4 revelaron una protección de los sujetos contra el desarrollo de la osteoartritis sin otros fenotipos óseos.

Por lo tanto, la sobreexpresión de PRG4 bajo el control de un promotor constitutivo ubicuo adecuado en un HDAd permite la prevención y / o el tratamiento de una variedad de enfermedades musculoesqueléticas como las artropatías, todos los tipos de artritis, incluidos los trastornos relacionados con la artritis, la osteoartritis, la artritis reumatoide, gota y pseudogota, artritis séptica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still, síndrome de Reiter o tendinopatías que incluyen tendinitis, tendinosis, tenosinovitis; trastornos sinoviales que incluyen sinovitis; trastornos de la bolsa incluyendo bursitis; trastornos musculoesqueléticos équidos, incluyendo esparaván óseo, síndrome de navicular, y callos.

Sorprendentemente, los inventores descubrieron además que una expresión combinada de PRG4 inducida por HDAd-PRG4 e inhibidores de mediadores destructivos inflamatorios y de cartílago produce efectos terapéuticos y protectores beneficiosos. En particular, una combinación de la expresión de PRG4 y expresión del antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1 Ra) dio como resultado una mayor eficacia en el tratamiento y / o la prevención de trastornos musculoesqueléticos.

Por lo tanto, en una realización preferida, el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica inhibidores de mediadores destructivos inflamatorios y de cartílago tales como citocinas que incluyen Il-1, TNFa, Il-6, Il-7, Il-8, Il-11, Il-15, Il-17, Il-18, 11-21, factor inhibidor de leucemia (LIF), oncostatina M; metaloproteasas de matriz que incluyen MMP-1, 3,9,13; agreganasas que incluyen ADAMTS-1, 4,5; receptores tipo toll (TLR) como TLR2, TLR4; y el factor nuclear 'potenciador de la cadena ligera kappa' de células B activadas (NF-kB).

En una realización preferida, el inhibidor del mediador destructivo inflamatorio y del cartílago es el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra). Una combinación de la sobreexpresión de PRG4 y Il-1Ra es beneficiosa para el tratamiento y / o la prevención de las enfermedades mencionadas en este documento. En una primera realización, la secuencia de ADNc del antagonista del receptor de interleucina-1 puede estar contenida en el mismo vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene la secuencia de ADNc que codifica el proteoglicano 4 (PRG4). En una realización más, la secuencia de ADNc del antagonista del receptor de interleucina-1 puede estar contenida en un segundo vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores, que solo contenga la secuencia de ADNc que codifica Il-1Ra. El sistema de administración y expresión de la invención, por lo tanto, puede comprender un segundo o más vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que comprenda una secuencia de ácido nucleico que codifique inhibidores de mediadores destructivos inflamatorios y del cartílago tales como el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra).

En una realización preferida, el ADNc del inhibidor del mediador destructivo inflamatorio y del cartílago (p. Ej. Il1-Ra cDNA) insertado en HDAd es controlado por un promotor inducible por inflamación. Los promotores preferidos incluyen, entre otros, promotores seleccionados del grupo que consiste en el promotor NF-kB, promotor de interleucina 6 (Il-6), promotor de interleucina-1 (Il-1), promotor del factor de necrosis tumoral (TNF), promotor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), promotor del factor del complemento 3 (C3), promotor amiloide A3 del suero (SAA3), promotor de la proteína inflamatoria de macrófagos-1α (MIP-1 α) o los constructos híbridos de lo anterior. Se prefiere el uso del promotor NF-kB en HDAd con el propósito de una expresión dependiente de la inflamación de Il-1Ra en los sitios diana.

En una realización preferida, el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 7 (Il-1Ra humana), o SEQ ID NO 8 (murina Il-1Ra), SEQ ID NO 9 (equina Il-1Ra), o un fragmento biológicamente eficaz de la misma.

En una realización más, la secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en la SEQ ID N° 10 (Il-1Ra humana), o SEQ ID N° 11 (Il-1Ra murina), o la SEQ ID N° 12 (Il-1Ra equina), o un fragmento biológicamente activo de la misma, o un homólogo de la misma de cualquier otra especie.

En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N° 13 (Ra Il-1 humana), o la SEQ ID N° 14 (Il-1Ra murina), o SEQ ID N° 15 (Il-1Ra equina), o un fragmento biológicamente activo de la misma, o un homólogo de la misma de cualquier otra especie.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4), o un fragmento biológicamente activo del mismo. Las realizaciones preferidas de la composición farmacéutica comprenden vectores adenovirales

dependientes de linfocitos T colaboradores o una combinación de diferentes vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores que comprenden las características que se describieron anteriormente con más detalle.

El sistema de administración y expresión de terapia génica según la presente invención es adecuado para la preparación de un medicamento para su uso en la prevención y / o el tratamiento de una variedad de enfermedades dependientes de PRG4. En una primera realización, el sistema de administración y expresión de terapia génica se usa en el tratamiento y / o la prevención del síndrome de camptodactilia - artropatía - coxa vara - pericarditis (CACP). Los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores de la invención pueden usarse además en la prevención y / o el tratamiento de un trastorno musculoesquelético, en particular la prevención y / o el tratamiento de un trastorno o enfermedad articular. Ejemplos de tales enfermedades son las artropatías, todos los tipos de artritis, incluidos los trastornos relacionados con la artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, gota y pseudogota, artritis séptica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still, síndrome de Reiter o tendinopatías, incluyendo tendinitis, tendinosis, tenosinovitis; trastornos sinoviales que incluyen sinovitis; trastornos de la bolsa incluyendo bursitis; trastornos musculoesqueléticos équidos, incluyendo esparaván óseo, síndrome de navicular, y callos.

Los siguientes ejemplos muestran los usos terapéuticos beneficiosos del sistema de administración y expresión de terapia génica de acuerdo con la presente invención. En particular, se demostrará que la expresión intraarticular del proteoglicano 4 (PRG4) en ratones protege contra el desarrollo de la osteoartritis (OA). Los datos están respaldados por la expresión de PRG4 a largo plazo bajo el promotor de colágeno tipo II (Col2a1) en ratones transgénicos. En consecuencia, la expresión a largo plazo de PRG4 no afecta negativamente el desarrollo esquelético, pero protege contra el desarrollo de signos de osteoartritis relacionada con la edad.

El efecto protector también se muestra en un modelo de osteoartritis postraumática creada por transección de ligamento cruzado (CLT). Además, la inyección intraarticular del virus adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores (HDA) que expresa PRG4 protege contra el desarrollo de osteoartritis postraumática cuando se administra antes o después de la lesión. Los perfiles de expresión génica del cartílago articular de ratón y los estudios de células in vitro muestran que la expresión de PRG4 inhibe los programas transcripcionales que promueven el catabolismo e hipertrofia del cartílago a través de la regulación positiva del factor 3 alfa inducible por hipoxia. Los análisis de los conjuntos de datos de osteoartritis humana disponibles son consistentes con las predicciones de este modelo. Por lo tanto, los datos proporcionan información sobre los mecanismos para el desarrollo de la osteoartritis y ofrecen un enfoque condroprotector potencial para su tratamiento.

Además, la inyección de vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores que expresan PRG4 (HDA-PRG4) y Il-1Ra (HDA-Il1-Ra) en combinación en las articulaciones de ratones sin modificar después de la transección de ligamentos cruzados exhibió efectos protectores contra la osteoartritis. La coinyección de HDA-PRG4 y HDA-Il-1Ra a la misma dosis da como resultado un mayor grado de conservación del cartílago en comparación con las inyecciones de un solo vector.

Como tal, PRG4 en una sola aplicación o en combinación con Il-1Ra es una diana novedosa en la condroprotección usando los vectores adenovirales dependientes de la invención.

Ejemplos

Resultados

PRG4 previene el desarrollo de cambios de osteoartritis relacionados con la edad

Para investigar el efecto a largo plazo de la sobreexpresión de Prg4, los inventores generaron ratones transgénicos que expresaban Prg4 bajo el promotor de colágeno tipo II específico de cartílago (Col2a1) (Fig. 5A). Los ratones transgénicos PRG4 expresaban Prg4 ectópicamente en el cartílago de la placa de crecimiento y sobreexpresaban Prg4 en el cartílago articular durante todo el desarrollo y la edad adulta (Fig. 5B-D). Macroscópicamente, los inventores no detectaron diferencias en el crecimiento o el desarrollo esquelético en ratones transgénicos Prg4 cuando se evaluaban con respecto al peso (Fig. 5E). Microscópicamente, los marcadores de proliferación o apoptosis de condrocitos se mantuvieron iguales en ratones Prg4 frente a ratones sin modificar según se evaluaba mediante tinción con BrdU (p = n.s. en la zona de proliferación y en reposo de los condrocitos P1) (Fig. 5F) y tinción de TUNEL (sin señales positivas en condrocitos P1) (Fig. 5G), respectivamente. Estos datos sugirieron que la sobreexpresión ectópica de Prg4 en el cartílago no afectaba significativamente a los condrocitos ni a la homeostasis esquelética.

Los inventores buscaron determinar si la sobreexpresión de Prg4, en particular en condrocitos, protegía a los ratones de padecer cambios osteoartíticos relacionados con la edad. Se han realizado relativamente pocos estudios para evaluar el desarrollo de la osteoartritis relacionada con la edad en modelos animales (M. Silbermann, E. Livne, Age-related degenerative changes in the mouse mandibular joint. Journal of Anatomy 129, 507 (octubre de 1979). Además, se ha demostrado que ninguna ganancia del modelo de función es protectora contra la osteoartritis relacionada con la edad. En una cohorte de envejecimiento, según lo evaluado por la escala de clasificación

histológica de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (S. S. Glasson, M. G. Chambers, W. B. van den Berg, C. B. Little, The

OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. Osteoarthritis and cartilage/OARSI, Osteoarthritis Research Society 18, S17 (01 de octubre de 2010), los inventores observaron que los ratones FVB / N sin modificar desarrollaban cambios consistentes con osteoarthritis moderada a los 10 meses de edad, con un grado medio de OARSI de 3,5. Sin embargo, los ratones transgénicos PRG4 a la misma edad exhibieron un grado medio de OARSI de 2 ($p < 0,05$), lo que sugirió signos menos graves de osteoarthritis (Fig. 1A). A continuación, los inventores evaluaron las diferencias moleculares, en particular en condrocitos, entre los ratones PRG4 y los sin modificar. Como el colágeno tipo X (Col10a1) y la metaloproteinasa de matriz 13 (Mmp13) son marcadores de hipertrofia y degradación del cartílago, respectivamente, el aumento de la expresión de Mmp13 y Col10a1 por encima de las marcas de tendencia son características de la osteoarthritis (T. Saito et al., Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. Nature Medicine 16, 678 (23 de junio de 2010). Los inventores detectaron, de forma alentadora, una mayor expresión de Col10a1 y Mmp13 en ratones sin modificar con envejecimiento, mientras que los ratones transgénicos PRG4 no mostraron ningún aumento cualitativo en ninguno de los marcadores en la región no calcificada del cartílago articular (Fig. 1 b). Estos resultados sugieren que la sobreexpresión de Prg4 tenía un efecto protector contra la osteoarthritis en los niveles molecular e histológico.

Una desventaja de los puntos finales histológicos convencionales es la falta de cuantificación tridimensional, así como el sesgo de verificación basado en la elección de las secciones. Por lo tanto, los inventores aplicaron un enfoque para cuantificar las propiedades del cartílago (p. ej., el volumen, área de superficie, área ósea cubierta por cartílago) basado en reconstrucciones tridimensionales de datos de imágenes de μ TC de contraste de fase (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. Arthritis Rheum, (2012)). Usando esta técnica de imagen, los inventores descubrieron que los ratones sin modificar mostraban una disminución en el volumen del cartílago articular, así como en el área ósea cubierta por el cartílago (Fig. 1C,D). Por el contrario, los ratones transgénicos Prg4 mostraron la preservación de los volúmenes de cartílago articular y el área de superficie ($p < 0,01$) (Fig. 1C,D). Por lo tanto, en comparación con los ratones sin modificar después de la transección, los ratones transgénicos Prg4 no tenían ninguna de las propiedades histológicas, moleculares y de imagen características de la osteoarthritis. Estos datos sugirieron que la sobreexpresión de PRG4 puede tener efectos protectores en el contexto de los cambios de tipo osteoartítico relacionados con la edad.

PRG4 previene el desarrollo de la osteoarthritis postraumática

Para probar si la sobreexpresión de PRG4 protegía a los ratones del desarrollo de una osteoarthritis postraumática más agresiva, los inventores aplicaron el modelo de transección del ligamento cruzado de rodilla desarrollado recientemente en el laboratorio de los inventores, tanto a ratones transgénicos sin modificar como a Prg4 (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. Arthritis Rheum, (2012). Los inventores eligieron este enfoque porque las roturas del ligamento cruzado anterior son una causa común de la artritis postraumática en humanos. Según lo evaluado por la escala de clasificación histológica OARSI, los ratones sin modificar desarrollaron osteoarthritis moderada y grave uno y dos meses después de la transección, respectivamente (Fig. 2A) (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. Arthritis Rheum, (2012). Los ratones transgénicos Prg4 mostraron un puntaje OARSI de menor grado en comparación con los ratones sin modificar uno y dos meses después de la transección (Fig. 2A). Curiosamente, un mes después de la transección, el grado de cartílago OARSI de ratones transgénicos Prg4 no fue significativamente diferente de los ratones sin modificar después de una cirugía simulada (Fig. 2A), apoyando además que la expresión de PRG4 tenía un efecto protector contra la osteoarthritis. Además, los inventores detectaron una mayor expresión de Col10a1 y Mmp13 en el cartílago articular no calcificado de ratones transfectados sin modificar, pero no en ratones transgénicos Prg4 transectados o ratones sin modificar después de una cirugía simulada (Fig. 2B).

A continuación, los inventores evaluaron el volumen del cartílago y el área ósea cubierta por el cartílago después de la transección quirúrgica utilizando microCT de contraste de fase (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. Arthritis Rheum, (2012)). Después de la transección, los ratones sin modificar mostraron una disminución tanto en el volumen de cartílago como en el área ósea cubierta por cartílago ($p < 0,01$). Por el contrario, los ratones transgénicos Prg4 mostraron volúmenes de cartílago articular y áreas similares a los ratones sin modificar después de una cirugía simulada (Fig. 2C,D). Por lo tanto, en comparación con los ratones sin modificar después de la transección, los ratones transgénicos Prg4 no tuvieron ninguna de las propiedades histológicas, moleculares o de imagen características de la osteoarthritis.

El dolor y la disfunción motora también son características de la osteoarthritis y son causas típicas de la discapacidad crónica (M. B. Goldring, S. R. Goldring, Osteoarthritis. Journal of Cellular Physiology 213, 626 (2007)). También sirven como puntos finales clínicos importantes para los ensayos de intervención. Por lo tanto, los inventores aplicaron pruebas de comportamiento de roedores, es decir, el análisis rotarod y de la placa caliente, para evaluar la posible disfunción motora y / o sensorial en ratones transgénicos sin modificar vs. Prg4 después de la inducción de la osteoarthritis. Los ratones sin modificar transeccionados quirúrgicamente mostraron una disminución del tiempo en el rotarod ($p < 0,05$) y un mayor tiempo en la placa caliente ($p < 0,05$), mientras que los ratones transgénicos Prg4 con

y sin transección fueron indistinguibles de los ratones sin modificar después de una cirugía simulada ($p = n.s.$) (Fig. 2E, F). Esto sugirió que los ratones transgénicos Prg4 después de la transección tenían menos discapacidades motoras o sensoriales en comparación con los ratones sin modificar, lo que respalda que PRG4 previno el deterioro funcional en la osteoartritis postraumática.

La transferencia de genes con HDAd-PRG4 trata eficazmente la osteoartritis

Para traducir la expresión localizada de PRG4 en un enfoque terapéutico, los inventores probaron si la transferencia de genes a la articulación podía mediar la expresión a largo plazo y la condroprotección en la osteoartritis. Dado que el suministro de proteína recombinante a menudo está limitado terapéuticamente por su corta vida media, los inventores optaron por utilizar un enfoque de transferencia génica viral. Los vectores virales más estudiados para la transferencia de genes relacionados con el tratamiento de la osteoartritis son el virus adenoasociado (AAV) y el adenovirus. Se ha demostrado que ambos transducen condrocitos in vitro en cultivos primarios de condrocitos y órganos de cartilago e in vivo en articulaciones de rodillas de conejo y rata (JD Kay et al., Intra-articular gene delivery and expression of interleukin-1Ra mediated by self-complementary adeno-associated virus. The journal of gene medicine 11, 605 (julio de 2009); Y. Arai et al., Gene delivery to human chondrocytes by an adeno associated virus vector. Journal of Rheumatol 27, 979 (abril de 2000); J. Gouze, Adenovirus-mediated gene transfer of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase antagonizes the effects of interleukin-1 β on rat chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage 12, 217 (abril de 2004). Sin embargo, no se ha realizado ninguna comparación directa entre los dos virus. Después de la inyección de GFP que expresa adenovirus dependiente de linfocitos T colaboradores y AAV de los serotipos 2, 2,5 y 6 en las articulaciones de la rodilla del ratón (10^9 partículas virales por articulación en 5 μ l), se observó que el adenovirus dependiente de linfocitos T colaboradores muestra una mayor eficiencia de la transducción a las 2 semanas después de la inyección (Fig. 3A).

Mientras que los vectores de adenovirus de primera generación (FGV) pueden mediar la transducción de tejidos altamente eficiente, la respuesta inmune a las proteínas virales limita la expresión transgénica. Estudios previos realizados por los inventores y otros mostraron que los vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores (HDAd) desprovistos de genes de codificación viral podrían superar este problema (D. J. Palmer, D. J. P. D. P. Ng, Helper-dependent adenoviral vectors for gene therapy. Human gene therapy, 16, 1 (2005)). Por ejemplo, una sola inyección de HDAd puede mediar la expresión transgénica a largo plazo en modelos animales pequeños y grandes durante más de 7 años en el hígado (N. Brunetti-Pierri, P. Ng, Helper-dependent adenoviral vectors for liver-directed gene therapy. Hum Mol Genet 20, R7 (13 de junio de 2011). Por lo tanto, los inventores probaron si HDAd podía mediar la expresión a largo plazo de luciferasa en la articulación del ratón en comparación con los FGV. De hecho, los inventores descubrieron que después de una única inyección intraarticular, HDAds mediaba la expresión de luciferasa en las articulaciones de la rodilla del ratón durante más de un año, mientras que la expresión de luciferasa mediada por FGV se perdía al mes (Fig. 3B). Para evaluar la respuesta a la dosis y la distribución celular de la transducción, los inventores evaluaron las articulaciones de la rodilla del ratón inyectadas con 10^9 vs. 10^8 partículas virales HDAd que expresan beta-galactosidasa. Estas dosis fueron al menos 10 y 100 veces más bajas que la dosis sistémica máxima tolerada en seres humanos (K. Relph, K. Harrington, H. Pandha, Recent developments and current status of gene therapy using viral vectors in the United Kingdom. BMJ (Clinical research ed.) 329, 839 (09 de octubre de 2004)). A la dosis más alta, HDAd transdujo condrocitos y sinoviocitos de capa superficial, mientras que solo se transdujeron sinoviocitos a la dosis más baja (Fig. 3C). Por lo tanto, los inventores demostraron que HDAd era capaz de transducir eficientemente sinoviocitos y condrocitos manteniendo la expresión transgénica durante al menos un año.

Para comparar los efectos de la expresión de PRG4 de los condrocitos de capa superficial vs. los sinoviocitos, los inventores trataron los ratones a ambas dosis con HDAd que expresaba PRG4 (Fig. 6A-C) 48 horas antes de la transección quirúrgica del ligamento cruzado. Los inventores descubrieron que tanto la dosis baja (expresión mediadora solo en sinoviocitos) como la dosis alta (expresión mediadora tanto en sinoviocitos como en condrocitos de zona superficial) con el vector HDAd-PRG4 protegían las articulaciones del desarrollo de la osteoartritis (Fig. 3D-G). Dado que la aplicación clínica de PRG4 para la osteoartritis probablemente se administraba después de una lesión, los inventores probaron la eficacia de la inyección de HDAd-PRG4 dos semanas después de la inducción de la osteoartritis. En este contexto, la inyección de la dosis más baja de HDAd-PRG4 era suficiente para preservar los volúmenes de cartilago y prevenir la degradación del cartilago según lo evaluado por μ CT, mientras que la inyección de dosis más altas mostró efectos protectores tanto por la clasificación OARSI histológica como por la evaluación μ OT. Es importante destacar que estos datos sugirieron que la expresión ectópica de los sinoviocitos era suficiente para lograr un cierto grado de condroprotección actuando de manera no autónoma celular (Fig. 3H-K).

PRG4 inhibe los programas transcripcionales de hipertrofia de condrocitos y factores inducibles hipóxicos en el cartilago

Los posibles mecanismos de los efectos protectores de PRG4 solo se han descifrado parcialmente. Si bien los estudios anteriores han demostrado que PRG4 alivia el estrés mecánico en las articulaciones al cambiar la dinámica del líquido sinovial y proporcionar lubricación límite (G. D. Jay, J. R. Torres, M. L. Warman, M. C. Laderer, K. S. Breuer, The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. Proc Natl Acad Sci USA 104, 6194 (10 de abril de 2007)), los inventores investigaron si PRG4 podía afectar directamente el metabolismo del cartilago y a la

homeostasis. Para evaluar los efectos moleculares de PRG4 en los condrocitos, los inventores realizaron un perfil transcripcional en los condrocitos de capa superficial obtenidos por captura con láser en ratones recién nacidos sin modificar vs. Prg4 transgénicos (Fig. 4A y Fig. 7A). Los genes que estaban regulados al alza o reprimidos en más de 1,5 veces (Conjunto de datos 1) fueron analizados por Ingenuity Pathway Analysis para identificar programas transcripcionales que se verían afectados por la expresión de Prg4 (Conjunto de datos 2). Curiosamente, los factores de transcripción que mediaban la hipertrofia de condrocitos y la diferenciación terminal (p. ej. Mef2c, Runx2 y Atf4) mostraban una disminución de la actividad con la sobreexpresión de PRG4 (KS Lee et al., Runx2 Is a Common Target of Transforming Growth Factor beta 1 and Bone Morphogenetic Protein 2, and Cooperation between Runx2 and Smad5 Induces Osteoblast-Specific Gene Expression in the Pluripotent Mesenchymal Precursor Cell Line C2C12. *Molecular and Cell Biology* 20, 8783 (1 de diciembre de 2000); X. Yang et al., ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 117, 387 (30 de mayo de 2004); M. A. Arnold et al., MEF2C Transcription Factor Controls Chondrocyte Hypertrophy and Bone Development. *Developmental Cell* 12, 377 (abril de 2007)). Además, los inventores también notaron una baja regulación de Smad7, un inhibidor de la vía de señalización de TGFbeta (A. Nakao et al., Identification of Smad7, a TGFbeta-inducible antagonist of TGFbeta signalling. *Nature* 389, 631 (09 de octubre de 1997)). La señalización de TGFbeta regula negativamente la diferenciación terminal de condrocitos y, por lo tanto, PRG4 nuevamente suprimiría la hipertrofia por sus acciones en Smad7 (X. Yang et al., TGFbeta/Smad3 signals repress chondrocyte hypertrophic differentiation and are required for maintaining articular cartilage. *The Journal of Cell Biology* 153, 35 (2 de mayo de 2001)). Finalmente, la unidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (Hif1alpha), un factor de transcripción esencial inducido en respuesta a la hipoxia, también tuvo una menor actividad (Fig. 4B), mientras que Hif3alpha, por un regulador negativo postraduccional de Hif1 alfa y Hif1alpha, estaba sobreexpresado (Y. Makino et al., Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature* 414, 550 (29 de noviembre de 2001)). (Fig. 4A y Fig. 7B).

Los inventores plantearon la hipótesis de que PRG4 podía sobreexpresar de Hif3alpha en condiciones hipóxicas para inhibir la renovación del cartílago. Este efecto estaría mediado por la desregulación de las actividades transcripcionales de Hif1alfa y Hif2alpha. Para probar esta hipótesis, los inventores midieron la expresión de Hif3alpha y los genes diana Hif generados con posterioridad relevantes para la progresión de la osteoartritis en condiciones hipóxicas en células C3H10T1 / 2 (estroma mesenquimatoso). Después de la inyección de HDAd-PRG4, Hif3alpha fue transcripcionalmente sobreexpresado mientras que Vegf, Col10a1 y Mmp13, todos marcadores de la hipertrofia, fueron todos desregulados en comparación con el vector vacío (Fig. 4C) (T. Saito et al., Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2α during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Medicine* 16, 678 (23 de junio de 2010). A continuación, los inventores evaluaron si la eliminación de Hif3alpha suprimía los efectos causados por la sobreexpresión de PRG4. Dado que la expresión de Hif3alpha es baja en las células C3H10T1 / 2, los inventores probaron su expresión en líneas celulares condrogénicas alternativas. Curiosamente, en comparación con las condiciones normóxicas, todas las líneas celulares analizadas mostraron una mayor expresión de PRG4 en condiciones hipóxicas (Fig. 4D y Fig. 7C). De acuerdo con esto, el análisis de Genomatix identificó un elemento de respuesta a la hipoxia en la región promotora de PRG4. Los inventores descubrieron que Hif3alpha se expresaba altamente en células del sarcoma de Ewing TC71 y aumentaba aún más con la sobreexpresión de PRG4 en condiciones hipóxicas (Fig. 4D). Como predijo el análisis transcriptómico previo de los inventores, la eliminación de Hif3alpha en las células TC71 conducía a una desregulación de los genes diana Hif1alfa y Hif2alpha frente a la sobreexpresión de PRG4 (Fig. 4E). Los hallazgos de los inventores sugirieron que la proteína secretada PRG4 podía modificar el equilibrio de los programas anabólicos y catabólicos en el contexto de la patogénesis de la osteoartritis.

Para investigar si la vía de señalización descubierta en el ratón se conservaba en seres humanos, los inventores realizaron un análisis in silico en el perfil de expresión génica realizado en muestras de pacientes con osteoartritis humana disponibles en la base de datos GEO (S. Koelling et al., Migratory Chondrogenic Progenitor Cells from Repair Tissue during the Later Stages of Human Osteoarthritis. *Stem Cell* 4, 324 (03 de mayo de 2009); T. Dehne, C. Karlsson, J. Ringe, M. Sittinger, A. Lindahl, Chondrogenic differentiation potential of osteoarthritic chondrocytes and their possible use in matrix-associated autologous chondrocyte transplantation. *Arthritis Research & Therapy* 11, R133 (2009)). Los inventores descubrieron que el PRG4 y el efector generado posteriormente propuesto, HIF3alpha, estaban sobreexpresados en las células progenitoras de condrocitos en pacientes con OA más de 2,6 veces (p <0,05) y 1,5 veces (p <0,01), respectivamente. En un conjunto de disposiciones independientes que compara condrocitos cultivados tridimensionales de donantes con osteoartritis y sanos, los inventores observaron una tendencia similar: PRG4 se incrementaba en 1,4 veces (p <0,05) y HIF3alpha se incrementaba en 1,3 veces (p <0,05). En el contexto del desarrollo de la osteoartritis, PRG4 y HIF3alpha pueden estar sobreexpresados ambos como respuesta de reparación. Por el contrario, con la sobreexpresión sostenida de PRG4 en los modelos terapéuticos de los inventores, esta respuesta normal en seres humanos puede ser insuficiente para prevenir la progresión de la enfermedad.

Estos datos juntos mostraban que, bajo las condiciones hipóxicas del cartílago, la sobreexpresión de PRG4 puede prevenir la progresión de la osteoartritis no solo al ejercer efectos biomecánicos en el líquido sinovial y la interfaz del cartílago, sino también al regular las redes transcripcionales que especifican la hipertrofia y el catabolismo de los condrocitos. La renovación del cartílago mediada por Hif1alfa y Hif2alpha fue inhibida por la sobreexpresión de Hif3alpha. Como la degradación del cartílago y la hipertrofia son dos propiedades de la progresión de la osteoartritis,

no es sorprendente que PRG4 tenga efectos condroprotectores tanto en la osteoartritis relacionada con la edad como después de la lesión (Fig. 4F).

La terapia génica para la osteoartritis se puede mejorar mediante la transferencia combinada de genes de PRG 4 y Il-1Ra

Los inventores buscaron evaluar si el efecto beneficioso de la sobreexpresión de PRG4 en las articulaciones de la osteoartritis puede mejorarse aún más combinándolo con la expresión mediada por terapia génica de Il-1Ra. Il-1Ra bloquea los efectos de Il-1 beta, que es uno de los principales impulsores de la inflamación y el catabolismo del cartílago en la osteoartritis. En función de las diferentes vías en las que PRG4 y Il-1Ra ejercen sus efectos, una combinación de ambos podría dar como resultado una inhibición optimizada tanto de la ruptura del cartílago como de la inflamación.

Los ratones tenían artrosis inducida y se les inyectaron vectores de terapia génica dos semanas después. HDAd-PRG4, HDAd-IM Ra y la combinación de ambos dieron como resultado puntuaciones de histología de osteoartritis significativamente más bajas en comparación con el vector de control HDAd-GFP y el grupo sin tratamiento (Fig. 8A). El área superficial del cartílago fue significativamente mayor en el HDAd-PRG4, HDAd-Il-1Ra y el grupo de combinación en comparación con HDAd-GFP (Fig. 8B). Además, el volumen del cartílago fue significativamente mayor en el HDAd-PRG4, HDAd-Il-1Ra y el grupo de combinación en comparación con HDAd-GFP (Fig. 8C). La combinación de HDAd-PRG y HDAd-Il-1Ra dio como resultado un volumen de cartílago significativamente mayor en comparación con el tratamiento con un solo vector. La terapia combinada también dio como resultado un promedio menor del puntaje de osteoartritis y un mayor área promedio de superficie del cartílago; sin embargo, la diferencia en estos parámetros no alcanzó una cierta significación estadística, aunque hubo una tendencia a la significación.

Discusión

La invención muestra, mediante el uso de ratones transgénicos que expresan proteoglicano 4 (PRG4) y la transferencia intraarticular de genes del virus adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores (HDAd), que PRG4 protege contra el desarrollo de la osteoartritis postraumática y la relacionada con la edad, sin efectos adversos significativos en el desarrollo del cartílago. El tratamiento de terapia génica con HDAd-PRG4 fue efectivo cuando se inyectó antes y después del inicio de la osteoartritis, lo que sugiere que el tratamiento es preventivo y terapéutico. El efecto beneficioso puede mejorarse aún más combinando PRG4 con la terapia antiinflamatoria del gen Il-1Ra. Los efectos protectores se demuestran a niveles moleculares, histológicos y funcionales. Los inventores muestran además que la sobreexpresión de PRG4 inhibe los programas transcripcionales que promueven el catabolismo e hipertrofia del cartílago, en parte, a través de la sobreexpresión de Hif3alpha. También se observan cambios concordantes de la expresión de PRG4 y HIF3alpha en el perfil de expresión génica en muestras de pacientes con osteoartritis humana.

La mayoría de los modelos genéticos reportados hasta la fecha muestran una cierta protección contra la osteoartritis usando criterios de valoración histológicos un mes después de la desestabilización quirúrgica del menisco médico (DMM) para inducir una osteoartritis condilar leve y única postraumática. Además, los estudios sobre la osteoartritis se han centrado principalmente en la pérdida de la función de mutaciones de genes en el desarrollo óseo como Adamts5, Mmp13, Hif2alpha y Syndecan4 (F. Echtermeyer et al., Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. Nature Medicine, 1 (30 de marzo de 2002); T. Saito et al., Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2α during skeletal growth and osteoarthritis development. Nature Medicine 16, 678 (23 de junio de 2010); S. S. Glasson et al., Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. Nature 434, 644 (31 de abril de 2005); C. B. Little et al., Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. Arthritis & Rheumatism 60, 3723 (diciembre de 2009)). En contraste con estos estudios, los inventores han mostrado un modelo genético de ganancia de función con una proteína secretada PRG4 que protege contra el desarrollo de la osteoartritis al menos 2 meses después de la transección de los ligamentos cruzados. Este modelo imita una lesión común en seres humanos y conduce a la osteoartritis en ambas estructuras condilares de la rodilla. El establecimiento de un modelo de ganancia de función utilizando una proteína secretada producida endógenamente puede facilitar la traducción clínica en comparación con los enfoques anteriores dirigidos a la inhibición de enzimas de matriz específicas y / o factores de transcripción intracelulares. Además, la demostración de un efecto beneficioso sobre los cambios de cartílago relacionados con la edad respalda otros estudios basados en este enfoque, más allá del modelo de lesión.

Los mecanismos establecidos, que protegen a los animales del desarrollo de la osteoartritis, dependen principalmente de la inhibición de las enzimas catabólicas del cartílago. ADAMTS5 fue la primera diana que se descubrió a través de experimentos genéticos in vivo (S. S. Glasson et al., Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. Nature 434, 644 (31 de abril de 2005)). La pérdida de Syndecan 4, de manera similar, funciona a través de la inhibición de ADAMTS5 (F. Echtermeyer et al., Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. Nature Medicine, 1 (30 de marzo de 2002)). Recientemente, el descubrimiento de los efectos protectores de la pérdida de función de Hif2alpha en la OA amplía este enfoque ya que Hif2alpha regula transcripcionalmente la expresión de enzimas catabólicas que incluyen varias MMP y ADAMTS (T. Saito et al., Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2α during skeletal growth and osteoarthritis development. Nature Medicine 16, 678 (23 de junio de 2010)). Sin embargo,

reconocer las vías anabólicas, incluido el crecimiento celular, la diferenciación y la síntesis de la matriz es igualmente importante en la osteoartritis, ya que la proliferación de condrocitos, la metaplasia y la síntesis anormal de la matriz han sido observadas durante mucho tiempo en la progresión de la osteoartritis (K. P. Pritzker et al., Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage 14, 13 (enero de 2006)). Se requiere una interacción entre las vías anabólicas y catabólicas del cartílago para mantener la homeostasis y su desequilibrio conduce a la progresión de la osteoartritis. Una terapia que pueda afectar a ambos programas sería potencialmente más efectiva.

La inflamación de bajo grado se observa comúnmente en las articulaciones osteoarthriticas (Felson DT. 2006. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 354: 841-848.). Además de mantener y amplificar la inflamación, los mediadores inflamatorios clave en la osteoartritis, como Il-1 beta, también desencadenan la expresión de las enzimas que degradan el cartílago, como las colagenasas y las agregasas (Daheshia, M. y YAO, J.Q. (2008). The Interleukin 1 β Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. J Rheumatol 35, 2306.). Por lo tanto, parece importante inhibir tanto el catabolismo del cartílago como la inflamación de las articulaciones para lograr un tratamiento eficaz de la osteoartritis. En esta línea, los inventores muestran en este documento que un tratamiento de terapia génica que combina vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores que expresan PRG4 y el antiinflamatorio Il-1Ra parece mejorar aún más el tratamiento de la osteoartritis respecto a la terapia génica con PRG4 solo.

Materiales y métodos

Generación de ratones transgénicos. Los ratones FVB / N se compraron en Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Esta cepa es la cepa base común para las líneas de ratones transgénicos. Todos los estudios se realizaron con la aprobación del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales del Baylor College of Medicine (IACUC). Todos los ratones se alojaron en condiciones libres de patógenos en menos de cinco por jaula. Los ratones tenían libre acceso a alimento y agua. Se generaron ratones transgénicos por microinyección pronuclear. Los fundadores fueron cruzados durante al menos 3 generaciones para eliminar múltiples inserciones. Se probaron diferentes líneas al principio para descartar el efecto de posición. Los cebadores de genotipado fueron diseñados para detectar el elemento WPRE en el casete transgénico: F: TCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCC, R: CGACAACACCACGGAATTGTCAGT. Para evitar los efectos de la posible pérdida ósea posmenopáusica, todos los ratones utilizados en la evaluación de OA fueron machos.

Cirugía de transección del ligamento cruzado (CLT). La cirugía CLT y el simulacro se realizaron como se describió anteriormente en ratones FVB / N machos de 8 semanas de edad y ratones transgénicos PRG4 (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. Arthritis Rheum, (2012). Los investigadores desconocían el genotipo de los ratones cuando se realizó la cirugía.

Histología e inmunohistoquímica. Los ratones se sacrificaron y las muestras se fijaron con paraformaldehído al 4% (Sigma-Aldrich) durante la noche a 4°C en un agitador. Las muestras de ratones mayores de 4 días se descalcificaron en EDTA al 14% durante 5 días a 4°C en un agitador. Las muestras de ratones menores de 3 días no fueron descalcificadas. La inclusión de parafina se realizó como se describió previamente. Las muestras se cortaron en secciones de 6 μ m. Las muestras se tiñeron con safranina O y verde rápido usando protocolos estándar. Las muestras fueron puntuadas por dos patólogos independientes enmascarados para el procedimiento y los genotipos. La inmunohistoquímica se realizó con anticuerpos primarios: anti-PRG4 (Abcam, ab 28484), anti-MMP13 (Millipore, MAB 13424), anti-ColX (generosa donación del Dr. Greg Lunstrum, Hospital Shriners para Niños, Portland, OR) y anticuerpo secundario: conjugados de polímero HRP de un frasco gotero (Invitrogen). La tinción con BrdU se realizó usando Alexa Fluor 594 anti-BrdU (A21304, Invitrogen). Histomark trueblue (KPL) se utilizó como reactivo en desarrollo. La tinción de TUNEL se realizó utilizando la detección de apoptosis in situ de peroxidasa ApopTag Plus (Millipore Kit S7101) siguiendo el protocolo del fabricante. Todas las tinciones en el mismo experimento se realizaron al mismo tiempo. El observador que cuantificó la tinción de BrdU y TUNEL desconocía el genotipo de los ratones.

Tinción de beta-galactosidasa. La tinción se realizó en muestras embebidas en compuesto de temperatura de corte óptima después de la fijación y descalcificación. Las muestras se cortaron en secciones 6 μ m y se tiñeron con X-gal (X428IC Gold biotechnology) durante la noche y nuclear fast red (N3020 Sigma) como contratinción.

Análisis de rotarod. Los ratones se colocaron en un rotor rotativo acelerado (UGO Basile, Varese, Italia). La duración hasta el primer fracaso para permanecer encima de la barra se marcó como el primer tiempo de recorrido. Para descartar diferencias en las habilidades de aprendizaje entre los dos grupos de ratones, cada grupo se evaluó en tres ensayos al día durante 2 días consecutivos (ensayos 1 a 6) antes de la cirugía. Los ratones fueron asignados al azar en diferentes grupos. Se realizaron otros 6 ensayos usando las mismas condiciones en los diferentes puntos de tiempo después de la cirugía. Los ratones recibieron un intervalo de descanso entre ensayos de 30 minutos. Cada ensayo tuvo un tiempo máximo de 5 minutos. El observador desconocía al genotipo y el procedimiento de los ratones.

Análisis de placa caliente. Los ratones se colocaron en la placa caliente a 55°C (Columbus Instruments, Columbus, OH). El período de latencia para la respuesta de las extremidades posteriores (por ejemplo, sacudidas, saltos o lamidas) se registró como tiempo de respuesta antes en diferentes momentos después de la cirugía. El observador desconocía el genotipo y el procedimiento de los ratones.

Barrido μ TC de contraste de fase. Las muestras se prepararon como se describió anteriormente y se escanearon con Xradia μ XOT a un voltaje de fuente = 40kV, potencia de fuente = 8W, distancia del detector de la muestra = 75 mm, distancia de fuente de la muestra = 100 mm, número de imagen tomada = 500 y tiempo de exposición para cada imagen = 30 (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. *Arthritis Rheum*, (2012)). La resolución del escaneo es de 4 μ m. Después del escaneo, se asignó un número aleatorio a cada muestra para garantizar una evaluación a ciego durante el procesamiento de la imagen.

Reconstrucción y análisis de datos μ OT. La reconstrucción de los datos se realizó utilizando el software Xradia y se transformó en archivos dicom. La reconstrucción implica la corrección del endurecimiento del haz (constante = 0,3) y la corrección de los efectos de desplazamiento central causados por la diferencia entre el centro de rotación de la muestra y el centro del detector. Las muestras se analizaron utilizando el software TriBON (RATOC, Tokio, Japón). Los observadores desconocían el procedimiento y el número de muestra (M. Ruan et al., Quantitative imaging of murine osteoarthritic cartilage by phase contrast micro-computed tomography. *Arthritis Rheum*, (2012)).

Inyección intraarticular. Los ratones se anestesiaron con isoflurano al 3%. Se afeitó el área de la articulación. Los HDAds se diluyeron en PBS estéril en 5 μ l y se inyectaron con jeringas CASTIGHT de 25 μ l (1702 Hamilton Company) y agujas de calibre 33 (7803-05 Hamilton Company).

Ensayo de luciferasa. Los ratones fueron inyectados con 2 mg de D-luciferina (L9504 SIGMA) diluido en 100 μ l de PBS por ratón (25 gramos) intraperitoneal. Los ratones se anestesiaron con isoflurano al 3%. Las imágenes fueron tomadas por el sistema de imagen óptica in vivo Xenogen MS. La cuantificación se realizó mediante Living Imaging 4.2 utilizando la configuración predeterminada. La imagen se recogió durante 10 minutos después de la inyección y se normalizó para controlar ratones sin inyección de luciferasa.

Microdissección de captura con láser y purificación de ARN. Las extremidades posteriores de los compañeros de camada P1 se recogieron y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. Luego, las muestras fueron incrustadas en un compuesto de temperatura de corte óptima. Se generaron secciones congeladas de 10 μ m en portaobjetos de membrana de naftalato de polietileno (PEN). Los condrocitos de la capa superficial se capturaron usando tapas HS Capsure LCM de Applied Biosciences Acturus Systems. El ARN se purificó luego mediante el kit de aislamiento de ARN Picopure.

Micromatrices de ratón y análisis. Se realizaron micromatrices utilizando Mouse WG-6 v2.0 Expression BeadChip (Illumina). Los datos se procesaron utilizando el paquete lumi dentro del paquete estadístico R. Se realizó la transformación de estabilización de varianza (VST), seguida de la normalización cuantil de los valores de expresión resultantes. La expresión diferencial se calculó usando el paquete de limma dentro de R. El mapa de calor se generó usando el cambio de pliegue normalizado. Las listas resultantes fueron anotadas y revisadas para los candidatos.

Análisis de expresión génica humana. GEO archiva GSE10575 titulado "Migratory chondrogenic progenitor cells from repair tissue during the later stages of human osteoarthritis" (PMID: 19341622) y GSE16464, titulado "Chondrogenic differentiation potential of osteoarthritis chondrocytes and their use in autologous chondrocyte transplantation" (PMID: 19723327) se descargaron y analizaron utilizando el GEO2R basado en la web, utilizando la configuración predeterminada, disponible a través del sitio GEO. En el archivo GSE10575, se compararon tres matrices de células progenitoras condrogénicas de hombres con osteoartritis con dos matrices de control del mismo tipo celular. Se excluyeron las muestras femeninas porque las muestras de control eran machos (mostrado por el nivel de expresión Xist). En el archivo GSE 16464, se compararon condrocitos cultivados en 3D de donantes normales y condrocitos cultivados en 3D de donantes de OA. Ambos archivos utilizaron la plataforma de matriz Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0.

Cultivo celular, transfección e infección. Las células C3H10T1 / 2 se mantuvieron en DMEM con FBS al 10%; Las células TC71 se mantuvieron en RPMI 1640 con FBS al 10%; Las células ATDC5 se mantuvieron en una mezcla DME / F-12 1: 1 suplementada con FBS al 10%. Las células se colocaron en placas el día anterior a la transfección / infección para que alcanzaran el 70% de confluencia al día siguiente. Lipofectamine 2000 se utilizó como reactivo de transfección siguiendo los protocolos proporcionados por el fabricante. Se usó ARNsi de Dharmacon en la diana en el ensayo de eliminación. Los HDAds se generaron como se describió previamente (M. Suzuki et al., Large-scale production of high-quality helper-dependent adenoviral vectors using adherent cells in all factories. *Human gene therapy* 21, 120 (febrero de 2010)). HDAd-PRG4 lleva el gen murino PRG4 controlado por el promotor constitutivo EF1. HDAd-IL-1Ra lleva el gen murino IL-1Ra controlado por un promotor NF- κ B inducible por inflamación. Para infectar las células, los HDAds se diluyeron a 5000 vp

/ célula y se añadieron en medio sin suero con un volumen mínimo que cubría las células después de la aspiración. Dos horas más tarde, se aspiraron los medios que contenían virus y se añadieron nuevamente los medios de cultivo. Para los experimentos de hipoxia, las células se transfirieron a la cámara de hipoxia con 1% de oxígeno.

Purificación de ARN y PCR cuantitativa. Las células se lisaron con reactivos Trizol (Invitrogen) y el ARN se purificó siguiendo el protocolo del fabricante. Para eliminar la contaminación del ADN, las muestras se trataron con DNaseI recombinante sin RNasa (Roche). La PCR de transcripción inversa se realizó mediante la primera cadena de superscript III (18080-051 Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante. Se utilizaron en la PCR cuantitativa mezcla madre de PCR Taqman Universal (Applied biosciences) y PerfeCTa SYBR Green SuperMix (Quanta Biosciences). Los cebadores usados en PCR cuantitativa se enumeran de la siguiente manera:

PRG4 de ratón: F: ACTTCAGCTAAAGAGACACGGAGT, R: GTTCAGGTGGTTCCTTGTTGTAGTAA;
 Sox9: F: AAGCCACACGTCAAGCGACC, R: GTGCTGCTGATGCCGTAAC;
 Col2a1: F: GCTCATCCAGGGCTCCAATGATGTAG, R: CGGGAGGTCTTCTGTGATCGGTA;
 Gapdh: F: GCAAGAGAGGCCCTATCCCAA R: CTCCTAGGCCCTCCTGTTATT;
 Veg F: TGGACTTGTGTTGGGAGGAGGATG, R: GCCTCTTCTTCCACCACCGTGTC;
 Mmp13: F: GCAATCTTTCTTTGGCTTAGAGGT, R: GGTGTTTTGGGATGCTTAGGGT;
 Col10a1: F: AAAGCTTACCCAGCAGTAGG, R: ACGTACTCAGAGGAGTAGAG;
 GAPDH: F: ATACCGAGAAATGAGCTTGACAAA, R: TGAAGGTCGGAGTCAACGGA;
 VEGF: F: GATCGGTGACAGTCACTAGCTTATCT, R: TACACACAAATACAAGTTGCCA;
 MMP13: F: TGCCCTTCTTCACACAGACACTAACGAAA, R: GGCCACATCTACTATTCTTACCACTGCTC
 COL10A1: F: GCCCACTACCCAAGACCAAGAC, R: GACCCCTCTCACCTGGACGAC;
 HIF3A: F: GGCTGTTCCGCTACGAGTA, R: AGCAAGGTGGATGCTCTTG;
 PRG4: Hs00981633_m1 (Applied Biosciences); Hif3a de ratón: Mm00469375_m1 (Applied Biosciences).

Estadísticas. La significación estadística que compara dos grupos con datos paramétricos se evaluó mediante la prueba t de Student. El análisis estadístico que compara múltiples grupos con datos paramétricos se realizó mediante ANOVA de una vía seguido por el post hoc de Tukey. El análisis estadístico que compara diferentes genotipos con diferentes procedimientos se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido por el post hoc de Tukey. La normalidad se probó mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Los grados histológicos se compararon mediante la prueba de rango de Wilcoxon. Todos los análisis fueron realizados por el software SPSS o Sigma Plot. Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Figuras

Figura 1. Los ratones transgénicos Prg4 están protegidos del desarrollo de osteoartritis relacionada con la edad. A, Comparación de las articulaciones de rodilla de ratones sin modificar de 10 meses y ratones transgénicos Prg4 por grado OARSI (* $P < 0,05$, $n = 7$, prueba de rango de Wilcoxon). B, tinción con safranina O e inmunohistoquímica (anticuerpo usado a la izquierda) de ratones transgénicos sin modificar (Wt) y Prg4 de 10 meses de edad. Las flechas negras indican cambios de osteoartritis en el cartílago articular tibial proximal en la sección sagital. Barra de escala, 100 μm . C, imagen representativa de la reconstrucción del cartílago articular en ratones transgénicos Prg4 sin modificar de 10 meses de edad con cartílago femoral en azul y cartílago tibial en amarillo. La flecha roja indica pérdida de cartílago. Barra de escala, 500 μm . D, Cuantificación del volumen del cartílago articular y el área de la superficie del hueso cubierto por el cartílago en las articulaciones de la rodilla del ratón por contraste de fase μOT (* $P < 0,01$, $n = 5$, prueba t). Las barras de error indican s.e.m.

Figura 2. Los ratones transgénicos Prg4 están protegidos del desarrollo de la osteoartritis postraumática. A, Comparación de ratones transgénicos Prg4 y articulaciones de rodilla de ratones sin modificar por grado OARSI (* $P < 0,05$, $n = 8$, ANOVA). B, tinción con safranina O e inmunohistoquímica (anticuerpo usado en la lista arriba de cada columna) de simulacro sin modificar (Wt simulacro), sin modificar con transección (Wt Sx) y ratones transgénicos Prg4 con transección (Prg4 Sx). Las flechas negras indican áreas con cambios de osteoartritis en secciones sagitales a través de la rodilla. Barra de escala, 100 μm . C, Imágenes representativas de la reconstrucción de articulaciones de rodilla con contraste de fase μOT con cartílago femoral en azul y cartílago tibial en amarillo. La flecha roja indica pérdida de cartílago. Barra de escala, 500 μm . D, Cuantificación del volumen del cartílago articular y del área de la superficie del hueso cubierto por el cartílago en las articulaciones del ratón por contraste de fase μOT (* $P < 0,01$, ** $P < 0,05$, N.S. no significativo, $n = 5-6$, ANOVA). E, Tiempo promedio que los ratones permanecieron en la varilla giratoria 2 meses después de la transección del ligamento cruzado en el análisis de rotarod (* $P < 0,05$, $n = 15$, ANOVA). F, Tiempo de respuesta de los ratones después de la colocación en una plataforma de 55°C en análisis de placa caliente (* $P < 0,05$, $n = 10$, ANOVA). Las barras de error indican s.e.m.

Figura 3: PRG4 administrado por vectores adenovirales dependientes de linfocitos T colaboradores (HDAd) protege a los ratones del desarrollo de la osteoartritis. A, imagen representativa que compara la inyección intraarticular de HDAd y diferentes serotipos de AAV. Los vectores (10^9 partículas virales) que expresaban GFP cada uno se inyectaron intraarticularmente en la articulación de la rodilla. Los paneles inferiores son imágenes ampliadas de las áreas en cuadro en los paneles superiores. Verde: GFP, azul: DAPI, C: cartílago,

S: sinovio. Barra de escala, 100 μ m. B, Comparación de la expresión de luciferasa después de la inyección intraarticular del vector adenoviral de primera generación (FGV) y del vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores (HDAd) (n = 6) en la articulación de la rodilla. C, Imagen representativa de los patrones de expresión de inyecciones intraarticulares de diferentes dosis de HDAd que codifica D-galactosidasa. Las imágenes inferiores son áreas ampliadas del cuadro negro en las imágenes superiores de secciones sagitales a través de la articulación de la rodilla. C: cartílago; S: sinovial. Barra de escala, 100 μ m. D-G, Esquema de experimento que compara el efecto preventivo de inyección de HDAd-PRG4 y evaluación por grado OARSI y volumen de cartílago (D). Antes de la transección, los ratones sin modificar fueron inyectados con HDAd-PRG4 intraarticularmente a 10^9 vp / articulación (Sx + PRG4 H) o 10^8 vp / articulación (Sx + PRG4 L). La simulación, la transección sin tratamiento (Sx) y la inyección de virus sin transgen antes de la transección (Sx + Vector) sirvieron como controles. El grado de osteoartritis se presenta por grado OARSI (E), volumen de cartílago (F) y área de superficie del cartílago (G) (*P <0,05, n = 8-10 en clasificación OARSI, n = 5-6 en análisis de volumen de cartílago, ANOVA). H-K, Esquema de experimento que compara el efecto protector de la inyección de HDAd-PRG4 y evaluación por grado OARSI y volumen de cartílago (H). Dos semanas después de la transección, a los ratones sin modificar se les inyectó HDAd-PRG4 por vía intraarticular a 10^9 vp / articulación (Sx + PRG4 H) o 10^8 vp / articulación (Sx + PRG4 L). Simulado, la inyección sin ningún tratamiento (Sx) y con HDAd-GFP (Sx + GFP) sirvieron como controles. El grado de OA se presenta por grado OARSI (I), volumen de cartílago (J) y área de superficie del cartílago (K) (* P <0,05, n = 8-10 en clasificación OARSI, n = 5-6 en análisis de volumen de cartílago, ANOVA). Las barras de error indican s.e.m.

Figura 4: PRG4 retrasa la osteoartritis al inhibir el catabolismo del cartílago y la hipertrofia terminal. A, análisis de mapa de calor de micromatrices que compara el cartílago de la zona superficial de ratones transgénicos sin modificar y Prg4. Se representan los genes con cambios de expresión mayores de 1,5 veces y valores p menores de 0,05. B, Cambios en la actividad del factor de transcripción pronosticados por Ingenuity Pathway Analysis. Se predijo que todos los factores de transcripción mostrados en este documento serían suprimidos por Ingenuity Pathway Analysis. El eje X indica el número de genes / grupos de genes controlados por cada vía de transcripción en la lista de genes presentada. C, Cambios en la expresión génica (Prg4, Hif3a, Vegf, Col10a1 y Mmp13) en células C3H10T1 / 2 bajo hipoxia (1% de oxígeno durante 8 horas). Las células se tratan de forma simulada, se infectan con HDAd vacío (vector) o con HDAd-PRG4 (PRG4) (*P <0,05, n = 3, ANOVA). D, Cambios en la expresión de PRG4 y Hif3alpha bajo normoxia e hipoxia en células de sarcoma de Ewing TC71 (*P <0,05, n = 3, prueba t). E, Cambios en la expresión génica después de la eliminación de Hif3alpha por siRNA (*P <0,05, n = 3, ANOVA). F, Modelo propuesto de la función PRG4 en la prevención del desarrollo de la osteoartritis. Las barras de error indican s.e.m.

Figura 5: la sobreexpresión de PRG4 bajo el promotor Col2a1 no afecta negativamente al desarrollo de los ratones. A, Figura esquemática de la construcción de ratones transgénicos Prg4. B, niveles de expresión de cartílago de costilla de PRG4, Sox9 y Col2a1 en recién nacidos (P1) PRG4 ratones transgénicos y sin modificar (*P <0,05, n = 7-8, prueba t de Student). C, Comparación de la sección de cabeza femoral teñida con anticuerpo anti-PRG4 en ratones recién nacidos transgénicos sin modificar y Prg4. Barras de escala, 100 μ m. D, Comparación de articulaciones de rodilla teñidas con anticuerpo anti-PRG4 en ratones Prg4 transgénicos y sin modificar de 3 meses de edad. Las áreas en cuadro a la izquierda (área articular, placa de crecimiento femoral distal y placa de crecimiento tibial proximal) se agrandan a la derecha. Barras de escala, 100 μ m. E, Peso de ratones Prg4 de alta expresión, baja expresión y sin modificar (P <0,05, n = 10-11). F, Imagen representativa de tinción con BrdU (rojo) y DAPI (azul) en extremidades posteriores P3 transgénicas sin modificar y Prg4. Las señales de tinción se cuantificaron mediante la imagen J (P <0,05, n = 7). Barras de escala, 100 μ m. G, imagen representativa de TUNEL (marrón) y tinción con verde de metilo en extremidades posteriores P3 transgénicas sin modificar y Prg4. No hubo señales positivas visibles en el cartílago, pero estaban presentes en la dermis y la piel suprayacentes. Barra de escala, 100 μ m. Las barras de error indican s.e.m.

Figura 6: Generación y caracterización de HDAd-PRG4. A, la banda HDAd-PRG4 es visible en el último paso de la ultracentrifugación de cloruro de cesio. El virus purificado es la banda blanca en el tubo. B, determinación por PCR de la expresión de PRG4 de células HEK293 infectadas con HDAd-PRG4 (PRG4), HDAd-GFP (GFP) y tratamiento simulado (células). Gapdh se usa como control de carga. C, Inmunofluorescencia de células HEK293 infectadas con HDAd-PRG4 (PRG4, rojo) y HDAd-GFP (GFP, verde). Se usó DAPI (azul) como contratinción.

Figura 7: Perfiles de expresión génica de condrocitos sin modificar vs. Prg4 transgénicos de capa superficial. A, Microdissección de captura con láser de condrocitos de capa superficial. De izquierda a derecha: tejido antes de la captura, tejido capturado en la tapa HS y tejido restante en el portaobjetos. Barra de escala, 100 μ m. B, Evaluación de la expresión de Hif3a en condrocitos de la capa superficial sin modificar vs. ratones Prg4 (*Py0,05, n = 3, prueba t). C, Evaluación de la expresión de PRG4 en células ATDC5 y C3H10T1 / 2 en condiciones normoxicas e hipóxicas (*P <0,05, n = 3, prueba t). Las barras de error indican s.e.m.

Figura 8: A, los ratones se trataron con HDAd-PRG4 (PRG4), HDAd-II-1Ra (II1Ra) y terapia combinada (PRG4 + II1Ra) de acuerdo con el esquema que se muestra en la Figura 3H. Los tres grupos mostraron significativamente una puntuación histológica más baja en comparación con ningún tratamiento y tratamiento con placebo, lo que sugiere que se dan efectos terapéuticos para HDAd-PRG4 y HDAd-II-1Ra. La terapia combinada mostró una tendencia a ser más efectiva. (ANOVA, N = 8-10, *p <0,05); B, C, los ratones se trataron con HDAd-PRG4 (PRG4), HDAd-II-1Ra (II1Ra) y la terapia combinada de acuerdo con el esquema

que se muestra en la Figura 3H. El área superficial del cartílago (B) y el volumen del cartílago (C) fueron cuantificados. Los tres grupos mostraron un volumen de cartílago y un área de superficie significativamente más altos en comparación con ningún tratamiento y con el tratamiento con placebo, lo que sugiere efectos terapéuticos de HDAd-PRG4 y HDAd-IHRa. Las rodillas bajo terapia combinada tenían un volumen de cartílago y un área de superficie más conservados. (ANOVA, N = 5, *p <0,05)

5

Conjunto de datos 1: Lista de genes que muestran un cambio de más de 1,5 veces en el análisis de micromatrices

	WTP1_1	WTP1_2	WTP1_3	PG4P1_1	PG4P1_2	PG4P1_3
4930546H06Rik_ILMN_2717117	1,256363	1,360731	1,425929	-1,48447	-1,59768	-1,52108
Sesn1_ILMN_2654074	-1,25604	-1,26072	-1,28391	1,234927	1,170478	1,226371
Ypel5_ILMN_1251071	1,224517	1,294585	1,311664	-1,44517	-1,32632	-1,38253
Bglap-rs1_ILMN_1233122	1,301868	2,023561	1,628096	-3,0338	-3,05449	-2,56761
AK038070_ILMN_2466021	1,257255	1,181603	1,204158	-1,30391	-1,20282	-1,31808
AK011460_ILMN_2452717	-1,52912	-1,85077	-1,48354	1,474372	1,352955	1,304319
Bglap1_ILMN_2610166	1,404137	2,037433	1,6235	-4,09687	-3,29889	-2,57926
Med18_ILMN_1214050	-1,48231	-1,26813	-1,3871	1,212726	1,267995	1,335163
Bglap1_ILMN_3101908	1,459117	2,042785	1,496434	-3,82431	-3,03438	-2,43533
Ppp1r3c_ILMN_2667091	-1,65083	-1,56199	-1,48727	1,4376	1,167941	1,476123
Bglap-rs1_ILMN_1220829	1,261849	2,094587	1,691356	-3,64532	-3,48459	-2,55816
Zfp46_ILMN_1215740	-1,35114	-1,26299	-1,37143	1,277394	1,136789	1,32476
Hist1h1c_ILMN_2855315	1,196666	1,423895	1,348674	-1,49333	-1,34167	-1,62396
Zfand2a_ILMN_1230489	1,273059	1,140929	1,34758	-1,36636	-1,26743	-1,39361
Ddx21_ILMN_2546724	1,305544	1,217222	1,179125	-1,34811	-1,20085	-1,382
Hist1h1c_ILMN_2774537	1,170861	1,384453	1,428754	-1,41392	-1,42079	-1,65332
Ddx54_ILMN_2689678	1,130087	1,286618	1,299302	-1,39565	-1,2461	-1,30723
Rps15a_ILMN_2717621	1,315098	1,139016	1,449143	-1,36561	-1,52841	-1,40807
Bglap-rs1_ILMN_2944508	1,303982	2,185122	1,520279	-3,70241	-3,45533	-2,31957
Slc7a5_ILMN_2711948	1,201827	1,326767	1,430059	-1,67471	-1,48398	-1,29808
Csnk1d_ILMN_2739965	1,11045	1,255629	1,292397	-1,37356	-1,22945	-1,24982
Dyrk1b_ILMN_3053158	-1,46521	-1,31006	-1,19201	1,182241	1,294858	1,238163
Hist2h3b_ILMN_2934120	1,254913	1,119073	1,304197	-1,38431	-1,299	-1,20538
Nmd3_ILMN_1228859	1,262366	1,122484	1,224622	-1,20301	-1,36721	-1,20793
1190005F20Rik_ILMN_2697918	-1,21616	-1,40512	-1,44745	1,36511	1,269442	1,140632
Lrrc59_ILMN_1252817	1,334493	1,222121	1,168151	-1,47501	-1,29518	-1,21186
Dusp8_ILMN_1228031	1,288724	1,069707	1,275318	-1,27037	-1,24915	-1,28446
AK053260_ILMN_1228804	-1,53513	-1,52115	-1,78747	1,594074	1,424237	1,113431
Eif1a_ILMN_2698107	1,399002	1,348068	1,07882	-1,44405	-1,34553	-1,35426
AK021349_ILMN_1258961	1,382804	1,270095	1,173873	-1,34656	-1,59361	-1,2452
Csnk1d_ILMN_1231035	1,104983	1,305878	1,354114	-1,47277	-1,23751	-1,33697
Cirbp_ILMN_2761594	1,08657	1,233789	1,298241	-1,23605	-1,35285	-1,20021
Plekhf2_ILMN_2798694	1,124677	1,171659	1,32521	-1,2892	-1,34384	-1,16463
Nfatc1_ILMN_1216522	1,286293	1,080945	1,308693	-1,21468	-1,39646	-1,27436
Cik1_ILMN_2428301	-1,36643	-1,38464	-1,9415	1,450046	1,301662	1,279182
Trove2_ILMN_1252725	1,195356	1,139589	1,272322	-1,22692	-1,41043	-1,15117
EG639396_ILMN_2877059	-1,19236	-1,20876	-1,39289	1,317211	1,11903	1,179859
Heatr1_ILMN_1214036	1,317403	1,264432	1,223294	-1,64477	-1,32574	-1,20107
BC027809_ILMN_1252263	1,357622	1,055984	1,444709	-1,34453	-1,47672	-1,38744
Ccdc130_ILMN_2756733	-1,17101	-1,26787	-1,41093	1,342647	1,169009	1,136904
Tmcc1_ILMN_1249710	-1,26174	-1,39677	-1,70812	1,477478	1,22952	1,199067
Arrdc4_ILMN_2648967	1,045261	1,574252	1,593893	-1,83439	-1,7299	-1,50742
AK044963_ILMN_1247942	1,321698	1,257721	1,270333	-1,18779	-1,38985	-1,69824
Arf2_ILMN_1214810	1,546019	1,353128	1,087012	-1,4972	-1,66445	-1,34205
2610101N10Rik_ILMN_1252490	-1,14039	-1,40709	-1,51568	1,290925	1,162057	1,299667
Lrrc47_ILMN_2628551	1,117726	1,123233	1,383986	-1,31904	-1,23011	-1,2438
Srm_ILMN_2809611	1,485302	1,196046	1,150938	-1,54798	-1,39998	-1,23852
Gprc5a_ILMN_2854943	1,320606	1,042922	1,353049	-1,29647	-1,25915	-1,39294
Ddx11_ILMN_2700550	-1,20131	-1,24547	-1,33501	1,353463	1,204601	1,057541
Deb1_ILMN_2652971	1,548657	1,086404	1,190474	-1,36664	-1,38753	-1,38497
Mif_ILMN_2867835	1,125532	1,187658	1,327057	-1,3999	-1,32759	-1,12086
Hoxd3_ILMN_1219807	-1,19061	-1,30954	-1,55302	1,334377	1,316337	1,101846
Cdc7_ILMN_1238374	-1,31242	-1,26666	-1,86596	1,253473	1,281007	1,378172
Zfp187_ILMN_3067831	-1,18727	-1,40885	-1,54414	1,457655	1,221198	1,121467

ES 2 802 878 T3

3300001P08Rik_ILMN_2727004	-1,16879	-1,39116	-1,32235	1,224787	1,064016	1,380551
Hoxc6_ILMN_1217328	-1,33051	-1,47422	-1,40075	1,339994	1,496705	1,019485
Rbm5_ILMN_2942492	-1,29365	-1,62199	-1,68464	1,66198	1,236204	1,11868
AK012053_ILMN_2469320	-1,10834	-1,3099	-1,40348	1,32378	1,110387	1,187654
Tmem128_ILMN_1248235	1,125965	1,138522	1,441919	-1,45467	-1,29997	-1,19488
Rbm5_ILMN_2942499	-1,45228	-1,59992	-1,84238	1,607189	1,534819	1,001613
E130016E03Rik_ILMN_3161959	-1,2783	-1,50572	-1,71101	1,568022	1,337492	1,063614
Tnfrsf12a_ILMN_2424299	1,680884	1,277593	1,075987	-1,78329	-1,46531	-1,38442
Prdm2_ILMN_1250454	1,173017	1,20632	1,256779	-1,14469	-1,19644	-1,52795
Srm_ILMN_1225880	1,332372	1,120064	1,166016	-1,4506	-1,22663	-1,14034
Cpt2_ILMN_2775123	-1,20532	-1,33083	-1,38724	1,104396	1,131549	1,462135
Twf1_ILMN_1244219	1,25757	1,126966	1,235596	-1,49415	-1,20089	-1,13911
AK076052_ILMN_2429108	1,076837	1,140505	1,40668	-1,19618	-1,25719	-1,34308
Farsa_ILMN_1257639	1,213878	1,216622	1,352934	-1,12429	-1,38604	-1,65116
Zfp84_ILMN_2506757	-1,16964	-1,18995	-1,49011	1,301893	1,104954	1,226727
Rnase4_ILMN_1235657	-1,46403	-1,24206	-1,12261	1,323919	1,163284	1,133851
Pim3_ILMN_2717667	1,123427	1,144501	1,541166	-1,42121	-1,21509	-1,50536
Rab5b_ILMN_1237467	-1,54934	-1,50901	-1,79875	1,824154	1,27382	1,037959
Tk1_ILMN_2605890	-1,14797	-1,19726	-1,52316	1,200172	1,303368	1,13359
Nrp1_ILMN_1247094	-1,34674	-1,14618	-1,60363	1,244615	1,403199	1,113605
6030458C11Rik_ILMN_1234196	-1,5397	-1,45778	-2,22228	1,702852	1,461039	1,050668
Pold1_ILMN_2655577	-1,24471	-1,24541	-1,4781	1,425738	1,253099	1,038272
Prss35_ILMN_2609897	1,480951	-1,03832	1,608742	-1,44299	-1,64698	-1,54549
Tppp3_ILMN_2655929	-1,08048	-1,39071	-1,3892	1,218015	1,318692	1,098879
Clec2d_ILMN_2603647	-1,73457	-1,2971	-2,52661	1,280941	1,696474	1,279334
Hif3a_ILMN_2649671	-1,78312	-1,6431	-1,32223	1,73224	1,313779	1,028263
Pnrc2_ILMN_2861331	-1,12969	-1,18773	-1,58246	1,161941	1,19852	1,280471
Myd116_ILMN_2722938	1,38863	1,149001	1,09759	-1,13863	-1,23126	-1,4829
Eln_ILMN_2697304	1,09603	1,310437	1,235098	-1,20273	-1,1346	-1,54888
Fbxo31_ILMN_2452855	-1,16259	-1,1719	-1,62377	1,23252	1,296053	1,142115
Zmym2_ILMN_2781493	-1,1322	-1,205	-1,65697	1,259404	1,17403	1,249941
Rad541_ILMN_2741985	-1,14435	-1,14233	-1,57512	1,210268	1,2324	1,17319
Nedd9_ILMN_2654186	1,300471	1,369214	1,006802	-1,27054	-1,16693	-1,47168
Gadd45g_ILMN_2744890	1,159873	1,093824	1,401321	-1,50495	-1,10425	-1,29047
Syncrip_ILMN_1258420	1,212463	1,238146	1,1686	-1,42916	-1,42482	-1,02121
Ier3_ILMN_1216764	1,881239	1,019378	1,168521	-1,48139	-1,66306	-1,52784
Galt_ILMN_2677567	-1,21625	-1,36275	-1,40341	1,540977	1,172451	1,018011
Map3k1_ILMN_2614380	-1,22523	-1,25855	-1,72004	1,286516	1,479816	1,041544
Rrp12_ILMN_2728118	1,330091	1,265982	1,182798	-1,73253	-1,45231	-1,0467
Dbp_ILMN_2616226	-1,3989	-1,2558	-2,17137	1,654516	1,166472	1,207322
Sfrs7_ILMN_2552490	-1,09319	-1,37266	-1,50612	1,421972	1,225556	1,045249
Tmem100_ILMN_1224014	-1,53254	-1,20266	-1,67189	1,499528	1,458731	-1,04208
Rpap1_ILMN_1238065	-1,22594	-1,19869	-1,41188	1,480394	1,120412	1,040978
AK017419_ILMN_2416218	1,258403	-1,04994	1,597254	-1,40368	-1,39738	-1,30912
Trpc2_ILMN_1220948	-1,1478	-1,20737	-1,48702	1,435121	1,116418	1,076493
Il11ra1_ILMN_1229957	-1,17181	-1,34116	-1,36512	1,51528	1,033071	1,120113
AK007736_ILMN_1258587	-1,30198	-1,1931	-1,5084	1,02934	1,151676	1,549816
Atpbd4_ILMN_1230688	1,212165	1,044319	1,518026	-1,1629	-1,29912	-1,67838
Tuba1c_ILMN_2476139	1,185176	1,22582	1,255489	-1,65104	-1,03071	-1,31991
Abhd14b_ILMN_3007862	-1,17428	-1,31793	-1,82363	1,555108	1,207257	1,078925
Ifi2712a_ILMN_2762944	1,023728	1,619691	1,164394	-1,58706	-1,19828	-1,37445
Mli5_ILMN_1217776	-1,08848	-1,35305	-1,70073	1,363244	1,345082	1,045908
AK029312_ILMN_1246692	-1,1321	-1,22047	-1,47253	1,301738	-1,00965	1,326047
Cars2_ILMN_1218543	-1,15407	-1,26682	-1,75735	1,471686	1,249823	1,053571
Raver2_ILMN_1213278	-1,20699	-1,23934	-1,94009	1,342784	1,066234	1,440154
Mid1_ILMN_3159435	1,127098	1,038972	1,460931	-1,13274	-1,25072	-1,44792
AK078053_ILMN_1222351	-1,10161	-1,27506	-1,55656	1,45516	1,108898	1,101466
AK028672_ILMN_1246030	1,223792	1,161685	1,206628	-1,02194	-1,2642	-1,56654
AK043421_ILMN_2575994	-1,26016	-1,2699	-2,19263	1,481949	1,406903	1,07406
AK085118_ILMN_2505392	-1,11638	-1,20699	-1,48486	1,360363	1,232508	1,009408
Lpp_ILMN_2463260	1,144334	1,172656	1,289494	1,004724	-1,44657	-1,43369
NR_001461_ILMN_2445958	-1,33534	-1,58378	-1,69795	1,861753	1,221821	-1,05574
Zfp52_ILMN_2838139	-1,25077	-1,21913	-1,67899	1,544861	1,244823	-1,00507

ES 2 802 878 T3

AK004187_ILMN_2513451	-1,30128	-1,18771	-1,30172	1,256082	1,421114	-1,05914
Gp1bb_ILMN_2653205	1,310991	-1,01749	1,499583	-1,20277	-1,26174	-1,71629
BC037034_ILMN_1257019	-1,07956	-1,19392	-1,58424	1,197539	1,32752	1,079839
AK086317_ILMN_2580737	1,974206	1,266016	1,059287	-1,17028	-2,25587	-2,48319
NR_002848_ILMN_2966602	-1,34056	-1,63363	-1,01451	1,281704	1,267341	1,107163
Asns_ILMN_2643513	1,12627	1,082326	1,473384	-1,63603	-1,22191	-1,12562
AK005089_ILMN_2451115	1,054101	1,319016	1,421071	-1,13881	-1,24881	-1,89777
6430706D22Rik_ILMN_3011719	-1,33993	-1,32228	-1,58013	1,622833	1,345146	-1,11534
5330401P04Rik_ILMN_2520011	-1,1508	-1,17966	-1,63107	1,427003	1,221601	1,021642
Flcn_ILMN_1213483	-1,17513	-1,1274	-1,55513	1,410583	1,179933	1,028483
Per2_ILMN_2987862	-1,21694	-1,06498	-1,65428	1,267989	1,067504	1,299293
Ppm1m_ILMN_1224437	-1,16175	-1,17068	-1,91121	1,437044	1,159707	1,165048
AK084113_ILMN_2451389	-1,16976	-1,13767	-1,70942	1,283512	1,371085	1,026543
AK007605_ILMN_1239776	1,119895	1,118125	1,47604	-1,14506	-1,18395	-1,76057
Depdc6_ILMN_3163001	-1,13115	-1,20253	-1,78263	1,08135	1,165515	1,47653
Mterf_ILMN_2624809	-1,0454	-1,20426	-1,5987	1,344071	1,147785	1,095675
AK014695_ILMN_2748880	-1,23553	-1,24466	-2,42903	1,564719	1,31189	1,098905
Vat1l_ILMN_1226356	-1,17602	-1,20391	-1,46333	1,144397	-1,02032	1,511196
Ankzf1_ILMN_2703321	-1,20097	-1,19701	-1,82856	1,447617	1,36439	-1,02771
Tha1_ILMN_2594768	-1,09096	-1,25311	-1,78214	1,402023	1,303303	1,018911
Plekhf1_ILMN_2993334	-1,08624	-1,16026	-1,78844	1,297336	1,242747	1,118284
Gprasp1_ILMN_3142384	-1,15055	-1,14972	-1,66918	1,014435	1,224737	1,422807
Pdgfra_ILMN_1235932	-1,28478	-1,3484	-1,50982	1,62719	1,311287	-1,13736
Mcm10_ILMN_2970532	-1,0688	-1,14651	-1,70048	1,161108	1,296402	1,146574
Fbp2_ILMN_2634905	-1,67939	-1,76924	-2,20592	-1,36206	1,508826	2,142995
1110007M04Rik_ILMN_2734060	1,125411	1,216839	1,439906	-1,77901	-1,60341	1,032062
Suv420h2_ILMN_1260420	-1,06155	-1,32955	-2,05337	1,396444	1,349127	1,073276
Adat2_ILMN_2705097	1,042499	1,080097	1,530343	-1,07116	-1,36781	-1,46542
1200016B10Rik_ILMN_1236716	-1,08228	-1,17359	-1,66229	1,410154	1,112488	1,099721
AK021262_ILMN_2546861	-2,55735	-2,96551	-2,04609	2,589175	1,589228	-1,65394
NR_002848_ILMN_2438819	-1,04157	-1,19208	-1,62472	1,102605	1,130335	1,352612
Iqcb1_ILMN_2635348	-1,25858	-1,51247	-1,07587	1,479027	1,112991	1,022781
Sirpa_ILMN_2722996	-1,55085	1,020695	-1,42422	1,095271	1,397855	1,139231
Kif1b_ILMN_2587761	-1,10748	-1,26856	-1,71852	-1,03298	1,275994	1,482789
Gtpbp2_ILMN_2600113	-1,03362	-1,24214	-1,75238	1,314034	1,280253	1,062528
Akap8l_ILMN_1242769	-1,70634	-1,79935	-1,46855	1,863393	1,552434	-1,31333
AK029270_ILMN_1246021	-1,36249	-1,13168	-2,29819	1,675332	1,15085	1,121103
Timm8a1_ILMN_2896552	1,183976	1,065901	1,33591	-1,5964	-1,26281	-1,0041
Cpt2_ILMN_2775122	-1,31568	-1,57523	-1,10064	-1,0034	1,133167	1,566763
Mif_ILMN_1260512	1,004975	1,323347	1,316609	-1,60996	-1,34456	-1,0099
Cenpl_ILMN_2676726	-1,07561	-1,16457	-1,74209	1,300334	1,282306	1,05495
Ccdc86_ILMN_2730003	1,079631	1,174875	1,493109	-1,81679	-1,39094	-1,01727
Cited2_ILMN_2477221	-1,25941	-1,07229	-1,54732	-1,01603	1,188502	1,45439
Tle6_ILMN_2900617	-1,25696	-1,29766	-2,43442	1,763195	1,23855	1,021292
Mrm1_ILMN_2649654	-1,12291	-1,18885	-1,88148	1,496945	1,102948	1,136915
Tsc22d3_ILMN_3150811	-1,46991	-1,23229	-1,52848	1,715752	1,257691	-1,13571
wnk1_ILMN_1234955	-1,1436	-1,18321	-1,62288	1,476736	1,220566	-1,03422
Gstt3_ILMN_2665715	-1,15761	-1,16266	-1,67614	1,531124	1,053215	1,095113
Ppm1k_ILMN_2923615	-1,08558	-1,15334	-1,64931	1,404428	1,134997	1,066046
Clk4_ILMN_2851710	-1,15318	-1,33127	-1,79737	1,595963	1,307868	-1,08522
Il11ra2_ILMN_2619594	-1,04918	-1,28561	-1,57792	1,475052	1,023734	1,136498
Cars2_ILMN_2670601	-1,09189	-1,14083	-1,62876	1,389033	1,161988	1,042614
Pbx1_ILMN_2559669	-1,2673	-1,25299	-2,278	1,703366	1,314599	-1,04615
Acot11_ILMN_1227579	-1,16373	-1,10948	-1,73831	1,422989	1,008933	1,232184
Neat1_ILMN_2493030	-1,1433	-1,74898	-4,34058	1,651763	1,528512	1,142921
AK020467_ILMN_2506727	-1,09908	-1,81523	-1,30434	1,576618	1,226821	-1,03184
Calb2_ILMN_2827729	-1,13166	-1,24465	-1,58857	1,188467	1,548766	-1,05688
Rassf4_ILMN_2956092	-1,19773	-1,02283	-1,71608	1,100194	1,347195	1,157291
Tia1_ILMN_1215055	-1,07031	-1,11087	-1,74002	1,144017	1,141023	1,305753
Csnk2a1_ILMN_1218670	-1,22304	-1,30599	-2,00138	1,579869	1,464052	-1,14536
INV_ILMN_1257729	-1,19494	-1,45406	-1,54665	1,780692	1,124428	-1,08257
Fam109a_ILMN_2668178	-1,1457	-1,10631	-2,07282	1,126329	1,371624	1,242875
Clsn ILMN_2858359	-1,09104	-1,12459	-2,01152	1,193798	1,211273	,292024

ES 2 802 878 T3

AK051059_ILMN_2419748	-1,0608	-1,16991	-1,93243	1,379757	1,164043	1,141268
Unc5c_ILMN_2461668	-1,01081	1,174419	1,441474	-1,35249	-1,00552	-1,51306
AK078921_ILMN_2462678	-1,11083	-1,23212	-1,74051	1,561371	1,188618	-1,03775
Sgk_ILMN_1213954	1,274151	1,55087	-1,15069	-1,29135	-1,183	-1,4572
Disp1_ILMN_2772288	-1,08894	-1,41679	-1,49469	1,632533	1,126658	-1,05526
Gadd45g_ILMN_2903945	1,451953	1,318414	1,04743	-2,13919	1,014627	-1,42835
LOC100040259_ILMN_1244853	-1,18313	1,187774	1,974228	-1,83552	-1,42003	-1,34451
_ILMN_1245646	-1,02956	1,218253	1,413033	-1,59167	-1,26363	-1,02272
Tmem129_ILMN_2429215	-1,09374	-1,11964	-2,07634	1,200101	1,167903	1,342939
Tusc4_ILMN_2454195	-1,08831	-1,10728	-1,85511	1,369108	1,179966	1,089908
Map3k12_ILMN_2725370	-1,12888	-1,35818	-2,18302	1,726495	1,263127	-1,07506
Ndrq2_ILMN_2771991	-1,07046	-1,1445	-2,06977	1,291192	1,095454	1,322285
Rrp15_ILMN_2629856	1,004134	-1,02887	1,835562	-1,43385	-1,48925	-1,22032
Mum1_ILMN_1215647	-1,06142	-1,13778	-1,74536	1,418322	1,083703	1,03988
AK052106_ILMN_1255302	-1,05526	-1,20509	-1,60772	1,39953	1,257665	-1,06004
Tlcd1_ILMN_2781458	-1,02375	-1,3448	-2,10692	1,475982	1,34724	-1,0186
Trps1_ILMN_1226073	-1,06444	-1,5275	-1,78979	1,757446	1,159398	-1,07492
Ly6a_ILMN_1255416	-3,17206	-1,0932	-1,29711	1,461767	1,331041	1,206246
Accs_ILMN_2776485	-1,22008	-1,009	-1,65779	1,41732	1,13865	1,030122
Appl2_ILMN_1219978	-1,24559	-1,27531	-2,11094	1,865122	1,161517	-1,09567
Cox4i2_ILMN_2612178	1,089127	1,158668	1,326957	1,008061	-1,18331	-1,74794
Cik1_ILMN_1254814	-1,07911	-1,22534	-2,01559	1,568467	1,193925	-1,00131
Clspn_ILMN_2623056	-1,05233	-1,08879	-1,82761	1,147235	1,150539	1,28634
Ncrna00166_ILMN_1222196	-1,03988	-1,16428	-1,98635	1,39944	1,094827	1,181747
C4b_ILMN_3049559	-1,10606	-1,15706	-2,05407	1,351722	1,414119	-1,0215
Nfatc4_ILMN_2647331	-1,37338	-1,25155	-1,20467	1,5856	1,183728	-1,14491
AK036974_ILMN_1222598	-1,0959	-1,17652	-1,59093	1,5362	1,079376	-1,00664
Slc5a3_ILMN_1233078	-1,17885	-1,23164	-1,89385	1,499145	1,458686	-1,17105
Abcd4_ILMN_1245547	-1,16716	-1,03031	-1,70307	1,428297	1,110164	1,047001
Spnb2_ILMN_1214394	-1,0152	-1,12231	-1,88513	1,152147	1,231002	1,210335
Prepl_ILMN_2739760	-1,11189	-1,53571	-1,7425	1,801632	1,224774	-1,17762
5830411K21Rik_ILMN_1217032	-1,39544	-1,00477	-1,90468	1,069172	1,653072	1,04086
Bmp4_ILMN_1215252	-1,23614	-1,17177	-1,52917	1,595397	1,230579	-1,16592
Hoxd8_ILMN_2693052	-1,07822	-1,07856	-1,81581	1,155206	1,051639	1,387814
1810013L24Rik_ILMN_2616630	-1,18506	1,006997	-2,02702	1,342216	1,132491	1,18112
5430432N15Rik_ILMN_2622089	-1,48775	-1,75547	1,115626	1,119898	1,119461	1,403214
Stxbp3a_ILMN_1245393	-1,41728	-1,33413	-1,13258	1,577382	1,23735	-1,18035
Ehd1_ILMN_2628757	-1,17445	1,186862	1,650685	-1,45395	-1,2074	-1,25788
Raf1_ILMN_1237730	-1,07621	-1,19935	-1,61396	1,5239	1,171328	-1,08435
Tbc1d2b_ILMN_2819859	-1,07046	-1,08129	-2,17266	1,290826	1,221243	1,168665
Ppox_ILMN_2826816	-1,06553	-1,21576	-1,96091	1,443881	1,371369	-1,09439
Eraf_ILMN_2619200	-1,14473	1,597198	1,416693	-2,1079	1,035463	-1,65928
Hbb-b1_ILMN_1244316	1,271854	1,441461	1,216162	-2,80858	1,193409	-1,91916
Chst5_ILMN_2665754	1,01614	-1,33756	-1,72423	1,103901	-1,00597	1,558293

Conjunto de datos 2: Lista de factores de transcripción pronosticados por Ingenuity Pathway Analysis para ser activados o inhibidos. El puntaje z positivo sugiere activación y el puntaje z negativo.

Regulación de la transcripción	z-Puntuación de regulación	valor p de superposición	Moléculas diana en el conjunto de datos	Tipo molecular
PPARA	2,196	1,89E-01	ASNS,CHKA,Clec2d (incluye otros),CPT2,FABP3,HIST1H1C,IGFBP 5,KIF2C,LGALS4,RETSAT,SRM,TOP2A	receptor nuclear dependiente de ligando
STAT5B	2,038	1,42E-01	MYL2,TNNC1,TNNT1,TPM3,TROVE2	regulador de la transcripción
PPARD	2,036	1,29E-01	ACTG2,CPT2,FABP3,FN1,LGALS4,TNF RSF12A	receptor nuclear dependiente de ligando
ESR1	2,021	3,42E-01	BMP4,Clec2d (incluye otros), DDX21,HOXC6,IER3,IGFBP5,S GK1,TGFB3	receptor nuclear dependiente de ligando

ES 2 802 878 T3

FOXO3	-2,188	2,97E-01	IER3,PPP1R15A,SGK1,SLC1A4	regulador de la transcripción
MEF2C	-2,359	2,06E-02	Bglap (incluye otros), IBSP,MYL2,TNNC1	regulador de la transcripción
FOS	-2,58	3,37E-01	CASZ1,CDON,FN1,HBA1/HBA2,HBB,IBSP,IGFBP5,KIF1B,LGALS4,NFATC1,S100A8,S100A9,SIRPA	regulador de la transcripción
GATA4	-2,64	1,61E-02	ACTC1,ACTG2,MYL4,MYLPF,TNNC1	regulador de la transcripción
MYOCD	-2,976	1,88E-04	ACTG2,GJA5,LPP,MYL2,MYL4,MYLPF	regulador de la transcripción
SRF	-3,454	1,05E-03	ACTC1,ACTG2,GADD45G,HIF3A,LBH,MYL2,MYL3,MYL4,MyI9,MYLPF,RAF1,TNNC1,TNNT1,ZMYM2	regulador de la transcripción
GLI1	1,845	1,78E-01	LMNA,NDRG2,PDGFRA,S100A9,TMEM100,WIF1	regulador de la transcripción
E2F1	1,844	3,83E-01	BMP4,DDX11/DDX12P,MCM10 (incluye EG:307126),NRP1 (incluye EG:18186),POLD1,PRDM2,RAD54L,TK1,TOP2A	regulador de la transcripción
SATB1	0,865	3,41E-02	ABTB1,HBB,HSPA8,SGK1,TSC22D3,YPEL5	regulador de la transcripción
CEBPD	0,795	3,70E-02	ASNS,IGFBP5,MBP,MIA,PDGFRA	regulador de la transcripción
TFAP2C	0,427	3,11E-03	HIST1H1C,MBP,NRP1 (incluye EG:18186),TK1,ZMYND11	regulador de la transcripción
SMARCB1	0,271	3,27E-02	C4B (incluye otros),CDC7 (incluye EG:12545),KIF23,MCM10 (incluye EG:307126), PLXNB2,PPP1R3C,RAB5B,RAD54B	regulador de la transcripción
RUNX2	-0,09	7,90E-03	ACTG2,Bglap (incluye otros),C4B (incluye otros),COL24A1,FN1,IBSP	regulador de la transcripción
SMAD7	-0,265	4,16E-02	ACTG2,CITED2,FN1,MYLPF,TGFB3,TPM3	regulador de la transcripción
PGR (incluye EG:18667)	-0,275	5,84E-03	CPT2,DDX21,IER3,IGFBP5,NEDD9,SRF7,TGFB3,TK1,TSC22D3	receptor nuclear dependiente de ligando
TP53 (incluye EG:22059)	-0,709	1,68E-03	ASNS,BMP1,CCDC80,CDC7 (incluye EG:12545),CSNK1D,DBP,FABP3,FN1,GADD45G,GSTM1,HDC,HJURP,HK2,HSPA8,IER3,IGFBP5,IKBIP,IQCB1,KIF23,LPP,Ly6a (incluye otros), MYL4,MyI9,NDRG2,NRP1 (incluye EG:18186),PDGFRA,PEG3,PLXNB2,POLD1,PPP1R15A,PQLC3,RAD54B,RAF1,RNASE4,SESN1,SGK1,TOP2A,TSC22D3	regulador de la transcripción
CEBPB (incluye EG:1051)	-1,133	2,42E-02	ACTG2,ARPP19,ASNS,CIRBP,Gnas (ratón),HBB,HDC,IER3,MBP,MIA,NRP1 (incluye EG:18186),PDGFRA,PPP1R15A,SGK1	regulador de la transcripción
MITF	-1,373	3,65E-02	CHKA,CMA1,EDNRB,GPNMB,MBP,MYL4,Tps abl	regulador de la transcripción
KDM5B	-1,459	1,71E-02	EHD1,IARS2,KIF2C,NEDD9,PPOX,PSIP1,TOP2A	regulador de la transcripción
GATA1	-1,697	1,36E-02	AHSP,ALAS2,GP1BB,HBA1/HBA2,HBB,MBP	regulador de la transcripción
HIF1A	-1,714	3,60E-03	ACTG2,ASNS,CHKA,CITED2,FN1,HIF3A,HIST1H1C,HK2,IGFBP5,MIF,PFKL,SLC29A1,TGFB3,TMEM128	regulador de la transcripción
SMARCA4	-1,791	9,94E-03	ACTG2,ASNS,Bglap (incluye otros),BMP4,CLK1,FN1,HBB,IGFBP5,LMNA,MYH3,MYL4,MYLPF,NRP1 (incluye EG:18186)	regulador de la transcripción

ES 2 802 878 T3

MYOD1	-1,839	6,25E-03	ACTC1,ACTG2,GADD45G,IGFBP5,MYH3,MYL4,MYLPF,SPTBN1,TNNC1,TNNT1	regulador de la transcripción
ATF4	-1,848	7,63E-03	ASNS,Bglap (incluye otros),IBSP,IGFBP5,PPP1R15A,SLC7A5,TNFR SF12A	regulador de la transcripción

Índice del Listado de Secuencia:

SEQ ID NO 1	HDAd-huPRG4
SEQ ID NO 2	HDAd-muPRG4
SEQ ID NO 3	huPRG4
SEQ ID NO 4	muPRG4
SEQ ID NO 5	proteína huPRG4
SEQ ID NO 6	proteína muPRG4
SEQ ID NO 7	HDAd-huL1Ra
SEQ ID NO 8	HDAd-muL1Ra
SEQ ID NO 9	HDAd-eqL1Ra
SEQ ID NO 10	huL1Ra
SEQ ID NO 11	muL1Ra
SEQ ID NO 12	eqL1Ra
SEQ ID NO 13	proteína huL1Ra
SEQ ID NO 14	proteína muL1Ra
SEQ ID NO 15	proteína eqL1Ra

hu = humano; mu=murino; eq=equino

LISTADO DE SECUENCIA

<110> Baylor College of Medicine

<120> A helper-dependent adenoviral gene therapy delivery and expression system

<130> PRG4

<150> documento US 61/756.516

<151> 2013-01-25

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33136

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> HDAd con PRG4 humano

<400> 1

```

aaacatcatc aataatatac cttatTTTTg attgaagcca atatgataat gaggggggtgg      60
agtttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag      120
tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt      180
ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caatTTTcgc gcggtTTtag gcggatgttg      240
tagtaaaattt gggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga      300
ggaagtgaaa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc      360
ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg      420
ttccgggtca aagttggcgt tttgatatca agcttatcga taccgtaaac aagtctttaa      480
ttcaagcaag actttaacaa gttaaaagga gcttatgggt aggaagtagt gttatgatgt      540
atgggcataa agggTTTTaa tgggatagtg aaaatgtcta taataatact taaatggctg      600
cccaatcacc tacaggattg atgtaaacat ggaaaaggtc aaaaacttgg gtcactaaaa      660
tagatgatta atggagagga tgaggttgat agttaaatgt agataagtgg tcttattctc      720
aataaaaaatg tgaacataag gcgagtttct acaaagatgg acaggactca ttcatgaaac      780
agcaaaaaact ggacatttgt tctaattctt gaagagtatg aaaaattcct attttaaaagg      840
taaaacagta actcacagga aataccaacc caacataaaa tcagaaacaa tagtctaaag      900

```

taataaaaaat caaacgtttg cacgatcaaa ttatgaatga aattcactac taaaattcac	960
actgattttg tttcatccac agtgtcaatg ttgtgatgca tttcaattgt gtgacacagg	1020
cagactgtgg atcaaaagtg gtttctggtg cgacttactc tcttgagtat acctgcagtc	1080
ccctttctta agtgtgttaa aaaaaaagg ggttttcttc aattcgccaa tactctagct	1140
ctccatgtgc tttctaggaa acaagtgtta acccacctta ttgtgcaaac ctagctccaa	1200
aggacttttg actccccaca aaccgatgta gctcaagaga gggatatctgt caccagtatg	1260
tatagtgaag aaagtatccc aagtcccaac agcaattcct aaaaggagtt tatttaaaaa	1320
accacacaca cctgtaaaaat aagtatatat cctccaaggt gactagtttt aaaaaaacag	1380
tattggcttt gatgtaaagt actagtgaat atgttagaaa aatctcactg taaccaagtg	1440
aatgaaagc aagtatgggt tgcagagatt caaagaaaat ataagaaaac ctactgttgc	1500
cactaaaaag aatcatatat taaatatact cacacaatag ctcttcagtc tgataaaatc	1560
tacagtcata ggaatggatc tatcactatt tctattcagt gctttgatgt aatccagcag	1620
gtcagcaaag aatttatagc ccccttgag cacacagagg gctacaatgt gatggcctcc	1680
catctccttc atcacatctc gagcaagacg ttcagtccta cagaaataaa atcaggaatt	1740
taatagaaag tttcatacat taaactttat aacaaacacc tcttagtcat taaacttcca	1800
caccaacctg ggcaatatag tgagacccca tgcctgcaaa aaaaaaaaaa ttagccaggc	1860
atggtagcat gtacctgtag tcccagctac ttgagagggt aggtgggaaa atcactttag	1920
tgcaggatgt tgaggctgga gtgaactgtg attgtgccac tgcactccag cctggacaat	1980
agagcaagac cttgtctcaa aaaaatgcat taaaaatttt ttttaaattct tccacgtatc	2040
acatcctttg ccctcatggt tcataaggta aaaaatttga taccttcaaa aaaaccaagc	2100
ataccactat cataattttt tttaaagtca aataaaaaaca agataccatt ttcacctatc	2160
agactggcag gttctgatta aatgaaattt tctggataat atacaatatt aagagagact	2220
gtagaaactg ggccagtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgggtaaca	2280
tggcgaacct tgtttctaca aaataaaaaat attagctggg agtggtggcg cacacctata	2340
gtcccagcta ctcaggaggc tgagggtggaa ggatcgcttg aaccaggag gttgagactg	2400
cagtgaactg tgatcattct gctgcactgc acccagcct gggcaacaga gaccttgtct	2460
caaaaaaaaa aaaaaagag acaaattgtg aagagaaagg tactctcata taacatcagg	2520

agtataaaat gattcaactt cttagaggaa aatttggcaa taccaaaata ttcaataaac	2580
tctttcccct tgaccagaa attccacttg aataaagctg aacaagtacc aaacatgtaa	2640
aagaatgttt cttctagtag agtcggtaag aacaaaatag tgtctatcaa tagtggactg	2700
gttaaatcag ttatggtatc tccataagac agaatgctat gcaaccttta aaatatatta	2760
gatagctcta gacacactaa tattaanaag gtccaataac atttaaaact atactcatac	2820
gttaaaatat aaatgtatat atgtactttt gcatatagta tacatgcata ggccagtgt	2880
tgagaagaaa tgtgtacaga aggctgaaag gagagaactt tagtcttctt gtttatggcc	2940
tccatagtta gaatatttta taacacaaat attttgatat tataatttta aaataaaaac	3000
acagaatagc cagacatata atgcaagcat tcaataccag gtaaggtttt tcaactgtaat	3060
tgacttaaca gaaaattttc aagctagatg tgcataataa taaaaatctg acctgcctt	3120
catgtgattc agccccagtc cattaccctg tttaggactg agaaatgcaa gactctggct	3180
agagttcctt cttccatctc cttcaatgt ttactttgtt ctgggtcccta cagagtccca	3240
ctataaccaca actgatacta agtaattagt aaggccctcc tcttttattt ttaataaaga	3300
agattttaga aagcatcagt tatttaataa gttggcctag tttatgttca aatagcaagt	3360
actcagaaca gctgctgatg tttgaaatta acacaagaaa aagtaaaaaa cctcatttta	3420
agatcttact tacctgtcca taattagtcc atgaggaata aacacccttt ccaaaccctc	3480
agcataatga ttaggtatgc aaaataaatc aaggtcataa cctgggttcat catcactaat	3540
ctgaaaaaga aatatagctg tttcaatgag agcattacag gatacaaaca tttgattgga	3600
ttaagatgtt aaaaaataac cttagtctat cagagaaatt taggtgtaag atgatattag	3660
taactgttaa cttttaggtt atgataatga attatgtaag aaaacaacag gccgggagg	3720
ttggttcaca cgtgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcaggcagac tgcctgagct	3780
caggagtctg agaccagcct gggcaacacg gtgaaatccc gtctctacta aaaatacaaa	3840
aaaattagcc ggggtgtggtg acacatgcct gtagtcccag ctacttggga ggctgaggca	3900
ggagaatcac ttgaacctgg gaggtgaagg ttgcagtgag ccaagatggc accacttcac	3960
tccagcctgg gaaacagagc aagactctgt ctctgagctg agatggcacc acttcactcc	4020
agcctgggaa acagagcaag actctgtctc aaaaaaaca aaacacacaa acaaaaaaac	4080
aggctgggag cggtggctca cgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg	4140

atcacctgag gtcaggagtt ccagaccagc cttgtcaaca tgggtgaaacc tccccccgcc	4200
gtctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc aggagcctgt aatcccagct	4260
acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gtaccagaa ggcagagggtt gcactgagct	4320
gagatggcac cattgcactc cagcctgggg gacaagagcg agatttcgtc tttaaaaaac	4380
aaaaacaaaa caaaaaacca tgtaactata tgtcttagtc atcttagtca agaattgtaga	4440
agtaaagtga taagatatgg aatttccttt aggtcacaaa gagaaaaaga aaaattttta	4500
agagctaaga caaacgcagc aaaatcttta tatttaataa tattctaaac atgggtgatg	4560
aacatacggg tattcattat actattctct ccacttttga gtatgtttga aaatttagta	4620
aaacaagttt taacacactg tagtctaaca agataaaata tcacactgaa caggaaaaac	4680
tggcatgggtg tgggtggctca cacttgtaat ccagtgctt tgggaggctg agacaggaga	4740
gttgcttgag gccaggagtt caagaccgac atggggaatg tagcaagacc ccgtccctac	4800
aaaaaacttt gtaaaaattt gccagggtatg gtgggtgcata cctgtagtcc cagctactcg	4860
ggaggcggag gcagaaggaa tcacttgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctacga	4920
tcataccaca gcactccagc gtggacaaca gagtaagacc ctatctcaaa aacaaaacaa	4980
aacaaaacaa acaaaaaaaaa ccacaagaaa aactgctggc tgatgcagcg gctcatgcct	5040
gtaatcccag tattttggga ggcccagggtg ggcgtatcac ctgagggtcag gagttagaga	5100
ccagcctggc caacatgggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agccaggcat	5160
gtggcacgcg cctgtagtcc cagttactgg gaggtgaag caggaggatc acctgagccc	5220
gggagggtgga ggttgcagtg agccgagatc acaccactgc actccagcct ggggtgacaca	5280
gcaataccct acctcaaaat aaaaaagaaa aagaaaagaa aagttgctgt ccccgctacc	5340
ccaatcccaa atccaaacag cctctctcat ctcacagtaa ggggggaaaaa tcacccaaaa	5400
aagctaagtg atcttttgaa aacccaaact cttagaagtc taagattatt atagtcaact	5460
catgaagtgt catcataaaa gatactctaa tattatttaa gtagaaccac atattgggtg	5520
tcttgggtatg tctagcccct ggcatacaaa atatttaata acactgatat ggtacctgtg	5580
atgtgaaaat gtactatgag tacagcttta taaatactat atatgtacct atatacagaa	5640
aaaaatacaa caaaatcata aaagcactta tctttgaaag aggagttaca gcaattttat	5700
ttagttcttt attgctttgc tatatatctt aaatTTTTTT caatgaatat atatcacttt	5760

taaaaaaatt caatggtctt tcttataaat tatctttggc agcatgctt tttatatata	5820
catataaaat gtatgggaaa tttttaaagg atacattaaa ttaaagcaaa atatacaaac	5880
aaaaaatcag aatacaaaaa gataaaaaga ttgggaaggg agggaggag taaggaggaa	5940
gggtgggtgg gtatagagaa atataccaaa taatggtaag aagtggggtc ttgacacttt	6000
ctacactttt tttaaataaa aaaaattttt ttctctctct ttttttttt tagagacgaa	6060
gtctcgctat gttgccagg ctggtcttga actcctggga tcaagagatc ctctgcctc	6120
agcctcccaa ggtgcttggg ttacaggtgt gagccaccac gcctgggtcac tttctacact	6180
ttaatatata tattttttca ttttcaatgt catttttatt agttaattta taatacccat	6240
tcaccattat attcaaagtc tatttgaaga aataaaccag aaagaatgaa atactctagc	6300
tcacatgcta ttcaatacta aattaccttt caaatcacat tcaagaagct gatgatttaa	6360
gctttggcgg tttccaataa atattgggtca aaccataatt aaatctcaat atatcagtta	6420
gtacctattg agcatctctt tttacaacct aagcattgta ttaggtgctt aaatacaagc	6480
agcttgactt ttaatacatt taaaaataca tatttaagac ttaaaatctt atttatggaa	6540
ttcagttata ttttgagggt tccagtgtg agaaatttga ggtttggtgt gtccttcagt	6600
cccaaagct cagttctgag ttctcagact ttgggtggaac ttcatgtatt gtcagggttg	6660
cccgtaatac ctgtgggaca acttcagccc ctgtgcacat ggccaggagg ctggttgcaa	6720
acattttcag gtaggtggac caggacatgc ccctgggtcat ggccagggtg aggcatagtg	6780
ctatacagca ggcagaagtc aatattgatt tgttttttaa gaaacatgta ctactttcat	6840
aagcagaaaa aatttctatt cttgggggaa aagattatgc cagatcctct aggattaaat	6900
gctgatgcat ctgctaaacc ttcacatatc agaacatatt tactatagaa agaataaaaa	6960
tgggacattt gtgtgtcacc tatgtgaaca ttccaaaaat attttacaac aactaagtat	7020
tttataaatt ttatgaactg aaatttagtt caagttctag gaaaatacaa accttgctag	7080
atattataaa aatgatacaa tatatattca tttcaggctc atcagaatat atctgttatc	7140
acttgacaag aatgaaaatg caccattttg tagtgcttta aaatcaggaa gatccagagt	7200
actaaaaatg acttcttcct tgaagcttac tcaccaactt cctcccagtt actcactgct	7260
tctgccacaa gcataaacta ggaccagcc agaactccct tgaaatatac acttgcaacg	7320
attactgcat ctatcaaaat gggttcagtgc ctggctacag gttctgcaga tcgactaaga	7380

atttgaag	tcttgtttat	ttcaaaggaa	gcccattgtga	attctgcca	gagttcatcc	7440
cagatatgca	gtctaagaat	acagacagat	cagcagagat	gtattctaaa	acaggaattc	7500
tggcaatata	acaaattgat	ttccaatcaa	aacagattta	cataccatac	ttatgtcaag	7560
aagttgtttt	gttttattgc	atcctagatt	ttatTTTTTT	gatttatggt	ttactttaag	7620
cataaaaaat	ttgtcaatac	aactcttccc	aaaaggcata	aacaaaaatt	cataaaactt	7680
gcatcacttg	agatacttca	ggtatgaatt	cacaactttg	ttacaactta	ctatatatat	7740
gcacacatat	atatatatTT	gggtatatTT	gggggggttct	aatttaagaa	atgcataatt	7800
ggctatagac	agacagttgt	cagaacttgg	caatgggtac	gtgcagggtc	attataccaa	7860
gtctacttgt	agttgttcaa	aatgtatcat	aatacaaggc	cgggcgaggt	cgtcacgcct	7920
gtaatcccag	cattttggga	ggctaaggca	ggaggattgc	ttgaggtcag	gagtttgtga	7980
ccagcctggg	caacagagca	agaccctgtc	tccaaaaaga	aaaaaaataa	tttttttaca	8040
aataaaaaaca	aaatgtatca	tcagacgaaa	ttaaataaga	ggcaattcat	ttaaatgaca	8100
acttttccca	gcttgacatt	taacaaaaag	tctaagtcct	cttaattcat	atttaatgat	8160
caaatatcaa	atactaattt	TTTTTTTTTT	TTTTTTTTTg	agacggagtc	tcgctctgtc	8220
gcccaggctg	gagtgacgtg	gcgcgatcct	ggctcactgc	aagctccgcc	tcccgggttc	8280
acgccattct	cctgcctcag	cctcccgagt	agctgggatt	acagacatgc	gccaccacgc	8340
ccggctaatt	ttgtattttt	agtagagatg	gggtttctcc	atgttggtca	ggctgggtctt	8400
gaatttccca	cctcagggtga	tctgcctgcc	tcagcctcac	aaagcagtag	ctgggactac	8460
aggcaccac	caccacactt	ggttaattct	tttgtatttt	ttttgtaaag	acgggatttc	8520
accatgttag	ccaggatggt	ctcgatctcc	tgatctcatg	atccgcccgc	ctcagcctcc	8580
caaagtgtg	ggattacagg	cgtgagccac	cccgccgggc	catcaaatac	taattcttaa	8640
atggtaagga	cccactattc	agaacctgta	tccttatcac	taatatgcaa	atattttattg	8700
aatacttact	atgtcatgca	tactagagag	agttagataa	atttgatata	gctaccctca	8760
cagaacttac	agtgtaatag	atggcatgac	atgtacatga	gtaactgtga	acagtgttaa	8820
attgctattt	aaaaaaaaag	acggctgggc	gctgtggctc	atgcctgtaa	tcccagcact	8880
ttgggaggcc	aaggcaagtt	gatcgctcga	ggtcaagagt	tcgagaccag	cctggccaac	8940
gtggtaaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aaaaaaaaaa	ttagccaggc	atggtggcac	9000

aggcctgtaa tcccagctac tagggaggct gagacatgga gaactgcttg aatccaggag	9060
gcagaggtta cagtgagccg agatcatacc actacactcc agcctgagtg acagagcgag	9120
actcctgtct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agatacaggt taagtgttat ggtagttgaa	9180
gagagaactc aaactctgtc tcagaagcct cacttgcatg tggaccactg atatgaaata	9240
atataaatag gtataattca ataaatagga acttcagttt taatcatccc aaacacaaaa	9300
acttcctatc aaacagggtcc aataaaactca atctctataa gagctagaca gaaatctact	9360
tggtggccta taatcttatt agcccttact tgtcccatct gatattaatt aaccccatct	9420
aatatggatt agttaacaat ccagtggtctg ctttgacagg aacagttgga gagagttggg	9480
gattgcaaca tattcaatta tacaaaaatg cattcagcat ctaccttgat taaggcagtg	9540
tgcaacagaa ttgagcaggag agtaaaagaa tgattataaa ttacaaccc ttaaagagct	9600
atagctgggc gtggtggctc atgcctgtaa atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt	9660
ggatcacctg aggccagaag ttcaagacca gcctagccaa catggcgaaa ccctgtctct	9720
acaaaaaata caaaaattag cggggtgtgg tggcacgtgc ctgtagtccc agttacttgg	9780
gaggccgagg caggagaatc gcttgaacct aggaggtgga ggctgcagtg agccgagatt	9840
gtgccactgc actccacttc agcctgggcg acaagagcaa gactccgtca caaaaaaaaa	9900
aaaaaaaaaa aagcttaaaa tctagtggga aaggcatata tacatacaac taactgtata	9960
gcataataaa gtcataatc tgtaacaaaa tctaattcga caagcccaga aacttgtgat	10020
ttaccaaaaa cagttatata tacacaaaaa gtaaacctag aacccaaagt taccagcac	10080
caatgattct ctccctaagc agtatcaagt ttaaagcagt gattacattc tactgcctag	10140
attgtaaact gagtaaagga gaccagcacc tttctgctac tgaactagca cagccgtgta	10200
aaccaacaag gcaatggcag tgcccaactt tctgtatgaa tataagttac atctgtttta	10260
ttatttgtga cttggtgttg catgtggtta ttatcaacac cttctgaaag aacaactacc	10320
tgctcaggct gccataacaa aataccacag actgagtgac ttaacagaaa cttatttctc	10380
acagtttttg aggctgggaa gtccaaaatt aaggtagctg caaggtaggt ttcaatctca	10440
ggcctcttct ttggcttgaa ggtcttctaa ctgtgtgctc acatgacctc ttctaacaag	10500
ctctctggtg tctctttttt ttttttttct ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc	10560
caggctggag tacagtggca caatctgggc tcaactgcaac ctccaactcc cgggttcaag	10620

tgatttctcat gcctcaccct cccgagtagc ttggatgaca ggagcccgt accacaccca	10680
gctaattttt gtatttttag tagagatggt gtttactac attggccagg ctgggtctcaa	10740
actcctgacc tcgtgatcca cccaccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga	10800
gccactgcgc ccgtcctggt gtcttttcat ataagggcac taatccaatc agacctgggc	10860
ccaaccctcc cgacttcttc taactgtaat taccttccaa aggccctgtc tccaaatacc	10920
atcacactgg gggtaggac ttcaaaaaag gtatgggggg ggtgtgggag gacataaatg	10980
ctcagtccat aacaagcacc caacataaaa atggctagaa cagatcacia aaaaaaggctc	11040
ctgtatggct ttggggaagg gctcaacccc aaaatatctg agagctctgg aggggcctag	11100
aagtggtaaa tgaatgaaaa cgtgggttact ctccagatct gcctttccca aatatggcca	11160
ttcttggctg aatcagaaat caaaggacag gttattaatt actagctcta agttacttac	11220
catttgctga gacagttcag aaatctgact gcatctctc agagatctag aacacagttc	11280
tcaaattcta acttacttgt gatatacttg tgaatgataa aaatcgctac aggtactttt	11340
attaatctga aagagtattg agaaattacc ttccattctg acttttgtct ggaatgaaaa	11400
tcaatacttt tgctataatc gattactgaa ataattttac ttccagtaa aactggcatt	11460
ataatttttt ttaattttta aaacttcata attttttgcc agactgaccc atgtaaacad	11520
acaaattact aataattatg cacgtcacat ctgtaataat ggccctcatg taaacatttt	11580
tgtggtttac acataaaatc tctaattaca aagctatatt atctaaaatt acagtaagca	11640
agaaaattaa tccaagctaa gacaatactt gcaacatcaa ttcacatct gtgacaagga	11700
ctgcttaagt ctctttgtgg ttaaaaagga aaaaaaaaaa aaagacatgt tggccagatg	11760
cggtggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggtgggagg atcaccctg	11820
gcctgccccaa catggtgaaa ccccgctctc actaaaaaca caaaaattag ctgggcgtgg	11880
tggcgggagc ctgtaattcc agctactcgg gaggtgagg caggagaatt gctagaaccc	11940
aggaggcaga gattgcagtg agctgagatt gcaccattgc actacagtct gggcaacaaa	12000
agtgaaactc catcttaaaa aaaaaaagac aatgttcgtg ggtccaaaca agacttaatg	12060
gaagtgagtc taaaaatgag ctatgtgggc caggcgtagt ggctcccacc tgtaatccca	12120
gcactttggg aggccgaagc aggcagatca tgaggtcagg agatggagac catcctggcc	12180
aacacggtga aatcctgtct ctacaaaaat tagctgggag tgggtggtgcc tgcctgtaat	12240

cccagctact cagaaggctc aggcaggaga atcgcttgaa ccaggagtc ggtggctaga	12300
gtgagccgag atttgcacat ctgcactcct gcctgggtgac agagcaagac tccatctcaa	12360
aaaaaacaaa caaaaataaa agataaaaat gagctatgtg aattaaaaga ggtataacaa	12420
tagataaacc atatatttatt taattcctag taatgagtaa tatttccaaa cttctggaat	12480
gggcagaaat tgctagttag catatatttta ctttttatat tcagatacat taaaattctc	12540
aaaaaaaaac acctcaaagc agatgatccg ccatctcctt ggataatttg tgtaactca	12600
ggataacaga aaacccaaat tatgagttac tgatgcaata ttcctaaatg taaaaataat	12660
taaagctaata agtagattca tcttccaatt tcatatcagt cttacaaata aactacatat	12720
ataacttgct tgccttcctt tctgagggat aaagctgtta gaagaattaa aatcagcatt	12780
cttgactatt caaccaaggg agggataaat tattactcat tctagggaca tgggctcata	12840
actactacat gtgtaaggac atgaatttac ccaatattac aatttttcct ttatttagtg	12900
tgtacagtgg aagaatagac atgttcactc tggacaaaaa aaaaattata cttatcagtt	12960
atcagaagca caatgctgaa gacagtagtt ccataacaat ttgaagtatg tgatcgaact	13020
agtagattat cttagtagta gtgaattatt gtaaatgtta gtaatttggc agccactggg	13080
cagaaaaata agaattgagg ctcaatattg atattaatgg tgggtgattga cacataaatt	13140
ttatcaagtc tacacaatat aaaattacag aaaggtagaa gagtatacca gtacaacttc	13200
aacatatctt cactacaagg gagtaaaatg acatggccta gttactatct aatgaactgc	13260
agaaaactaa aagaaaactc caaggcaact cttctctgct gatctggttg gtccttttcc	13320
taccttttgc aatacccaga tacaacaat ggatagaaaa caaagtagac ttgtagtatg	13380
caggtcacag tgctaaattc acagaaagaa acccctgaac tgaactgctc tatttctctg	13440
tggtcacaaa gagtaattct ggtttacacc tacagattga tgtcaatcta caccctgttg	13500
ataacagtgt ggccaaggac aaaaaaagg tgctccgttt taccaattct gtaaaaaatt	13560
attggcaggg taagctcggc tagggcagga ttacatttct aggactacca tccccgaaat	13620
ttagaagata ttatatccac ataaagcata tctttcacat taatttgcaa aaatctaaaa	13680
gctttttctt agctcaagtg tgtccaagtt taccctggca gtttaaaacg atagttacaa	13740
gcagcatggg ttgtatcaga cacatttgag ggccaatttc atgtaagtga tattgggcaa	13800
gttacttcaa ctatctgtgc ctccaaggtc atactagtgt ttatttacct aaagggtacc	13860

tgttatgtaa ctttaggggtg tttacattag ataatgcctg caaaatattt acttcaacgc	13920
ctaaaacata gttaagtatt caataaatac ctactattgt cactactaac ttaaaagttt	13980
agagattaag agcagaatct ggggtgagac aaacttaggt tcaaatccta gtattgttgg	14040
gtaatcttgg gcaagttact taacctctct gatttgtgta atttaaaaaa ttagttaata	14100
tacataacag ggcttagaag agtatctagc acatagcacc atttaagcat ttgttattgc	14160
taacatgcaa acaatttaag ggaaagaaat tttttaaaaa ggaagaggga ttgcaaaact	14220
aaaaacaatg agtatcttat gttcaaagaa aactaacaaa cagccagctc tagcaataat	14280
taaattcact atatactggg gcaggcatca caccctaaag ctaaaagcgt ctacctaggc	14340
caggcacggg ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg aagcagaggc gggcagatcg	14400
cttgagctca ggagttcaag accagcctgg acaacatggc aaaacaccat ctctacaaaa	14460
aatacaaata ttaggccggg cgcagtggct cacgcctgta atcccagcac ttggggaggc	14520
caaggcgggt ggatcacctg agatcaggag ttcgagagta gcctggccaa catggtgaaa	14580
cctcgtctct attaaaaata caaaaaatta gccaggcatg gtggcaggcg cctgtaatcc	14640
cagctactca gggggatgag gtaggagaat cgcttgaacc cgggaggcag aggttgact	14700
gagccgagat catgccactg tactccagcc cgggcaacaa gagcgaaact ccatctcaaa	14760
aaataaataa ataaataaat aaaataaagt acaaatatta gccagggatg gtggtgcgca	14820
cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgaa gtgggagaat cccctgagcc tggggagaat	14880
cacccgagcc cggaagtcg aggctgcagt gagcagtgat tgtgccactg cactccatcc	14940
taggtgacag agtgagaccc tgtctcaaaa aaaagaaatt ggcagaatta agtaagttga	15000
tgtttagaga tgaaaaatca acattttttc ctacagcaact gaataaaaaac aacagccact	15060
accatttttt tgagtaccta tttgtagcct attttttaac tgggtattact cgagagagag	15120
agagctaggt tcgagacaga gctccttctc ttaataactg tatgacctag ggtatgtctg	15180
ttagcctctc tgaggcttca aaggttcctc atctgtaaaa tggtataat cataccattg	15240
ctacagggt gttttgaaga ctaattagga ctatgtaagt aaacatgatg atggctatta	15300
ttactgttcc ccgccagggg ccatgcaagg gttgctgatt cacatagact gtcttataat	15360
cctctcaata actccaagag gtagccagca cctcagatat acataaaatg acttaagccc	15420
agagaggtga agtaagttgc ccacagccac acaactagta aatagcccaa acaagctgga	15480

ttcccagtta gactccgtta atagcactgc tctttacctt aagtcattac aatgcctaata	15540
atgaaataga atcgcttctt tcttaggggt caagtgggtta attattttaat gtattcattc	15600
aacaaacat catcgaggac ctcttacaag ccaagtactg tgctaagtgc tagagttacg	15660
gcggtgattc ctgcccttaa aaagtttttag tgggagaaac aacaggtaac caggtcattg	15720
ccaaaacaac aaaaataatc ataataaagc aggctaaagc atattttaact ggccgggggtt	15780
ttgactatth tagcaagcat gatcagaacg gttgaggagg gaggccagca gcttggccgg	15840
ttcaacaaac aagaaaaaac cagtgagggt ggagctaaga taccagaggc tgattacggt	15900
taagaatggt cttgaaggta aggaccagat tctcattttc tatatcctgg ggcatcggtc	15960
agcatggaat ctggattcta gcacatgtga atttcggctt gaaatgacct aatgcctttt	16020
ccctagttcc ttcgtgtgtc aaatacgcac ggttaccgct accagagctg tagtgggggt	16080
tcaatgaggc catgagcatc tccataaaga tgaactacag tgtgtgcaaa actaaaggca	16140
aaacctggtc cccacacgcc ctcccagggt gtcgctttcc gtgccgaggc ccctccagag	16200
gtgccccgag aacctcacca tcgcacccca aacttccagg gaagggcctc tcccagaaaa	16260
gccccacgc cccaccccg cgccatcatt cccgaatctg ccctcggccc ctccccgcag	16320
cacgctcgca ggcggcacat gtcaacaaaa acgccatttc caccttctct tcccacacgc	16380
agtcctcttt tcccagggtc cccccgagga gggacccacc ccaaaccctg ccattccgtc	16440
ctccctgccg ccctcgcgtg acgtaaagcc gaacccggga aactggccgc cccgcctgc	16500
ggggttccct gggcccggtc gctctagaac tagtggtacc caattgaagg cctggtctaa	16560
atgactcaa aatcaccact taattcaaga gactgatttc cctgagtcag gccccttaaa	16620
gcagctatth caatgggaca gggaaacaac cctaggatct ggattagaat cacttggggg	16680
ctgccacacc cccagggtc tgatcctgcc cttctccac acgcacattc acatactgct	16740
gcagtgacct tccatttcta atgggttcct gggccatctg tcaggatatag ggaatggaaa	16800
aggggttggg gaggtctgtc ttcagaaagt ttgtgtcagg ggctcccaga gcctccacag	16860
atagatagca ggggtcccca ccctaccatg gcagctataa atgtgatcaa catttattgg	16920
cctaggatac agcagttagc aaaatgcctg atgtagttcc cactccgtgg aggttgacag	16980
ctagccaaga agtcatgagt tcagcaaccc ttacgcacca gtgggatgag attggaccag	17040
gccgagggtg gtcttgggaa cactcagcat ttgtctgagg gccagaagag gctgcttgcc	17100

ctcagacagg aggtcagcat ctttattgta gcccattgaca cctctacacc attgctcttc	17160
tggtcttatg gaagacatct ttgggcctga taacagcgga gtctgtgtcc cacttgtcca	17220
ggctggagtg ccacatcagg cacactccag ttgcagggac agcacagaca agtttcagga	17280
aggctggtgg cctccaggag gttaacctta taaggccaga ttgtaacctta gttgaaaaac	17340
atacacatgc catgataata aaagaacctta ggcaccatta caagagaaaa aatcattttt	17400
gtagatacga gcatggattc ttgggtgggt cagacacact gggcttgtgc tctgactgca	17460
ctgtctcccc tacctgacct tgggtaaacc ataagactgc tgcatgactc agtgtccacc	17520
ccaaaaaagt accggtagat attggccaca gtagatatca gctagagtgg actctcatga	17580
caatgagggg agatgtattc cccatcttag gcacctggga ctctaccttc catcttctgc	17640
tccgtgtctc tccatcccca ggctcttcag aactcaggga gtccagaatg tcagctccca	17700
gatttcagcc ttcagaaagg aaaccatta ccgttcagtt gaacaaatgt tgtctgagcc	17760
ccagatctgg gctcagaggc catctaggct atgagacaag aggggaacaa agcaccgtct	17820
gcactcactc accacactca cttgctgtcc caggtcacat ccatcgggta gagaatctaa	17880
gaggctgagc tagctcccg caccagccca gcccaccca cctggcccct tccttccttc	17940
tacaaaatat gcaccacctg tcaaaggggtg ggcagtgccca ggctgcata cagagcactg	18000
agtgtaaaag cagacatgga ccctgacctc caggagcttc caattttctt gaagagacaa	18060
atcagctggc atttcagtcc agtgtgatct gctcttggtg agcacagacc tagggagttg	18120
gggcagcttc ccagaagaac tgcagtccag gctgagggca gagaaatgag gggaatggcg	18180
aggaattggg gagcaggggg gagctcagta gagagccaag ggcgggaggt gagaagtccg	18240
tgttgggcca ggagctaccc tccggtggcc acagccgaag tcgaggatgc ctttggaact	18300
catccccact tctctctttc tgtatgtagc cgtccaagaa caagtcacct ccaagtgtag	18360
ccggatcaag gcaagcccc catctagcaa gcacttgatg ccaccagaa ctgggcttct	18420
tcagaacaat ctgagtccag gaatgatccc actcaccagg caccagagct gcgagggcac	18480
gggagtgatc tcaccaactc tggggaagcg gcaagggaatt ttcacctcca gccccagt	18540
tcccatcctc tcacactcag gccagactcc cctgggcaga cttgactctg tctgccagca	18600
tatgcagagc cccaaggcca ccccaccaga agtgcccctg cctgggttct gtcccagctc	18660
cctgggcacc cagtccttga gtccccacca gctcagacgg cctagtgtgc caagaatgcc	18720

cactgcgttc aacaatgctg catgggtcac agcggcagca gctgtgacca cagcagtttc	18780
ggggaaaaca cccctcagcc aagtggataa tagcgttcag cagcactcac cttctggcca	18840
ggcctgcctt cagaggccat ctgattggga ggcacaagtg cccgctgcga tgggaacaca	18900
agtgcccctg gccacaacc ccagcttcag cctgctgggc agccagagcc tcaggcagag	18960
cccggtagag ggcccgggtgc ctgtagcaaa caccaccaag ttcctccagc agggtagggc	19020
cagcttttagt cccctgagcc ccatacaggg catcgagcca ccaagctatg tggctgctgc	19080
tgccaccgct gctgctgctt ctgccgttgc tgccagccag ttcccaggtc cgttcgacag	19140
aacggatatt cccctgagc tgccacctgc cgactttttg cgccagcccc aacccccact	19200
aaatgatctg atttcgtcac ctgactgcaa tgaggtagat ttcattgaag ctctcttgaa	19260
aggctcctgt gtgagcccag atgaagactg ggtgtgcaac ttgaggctga tcgacgacat	19320
tttggaacag catgctgctg ctcaaaatgc cacagcccag aattctgggc aagtcaccca	19380
ggatgctggg gcacttttaa tctgagcagg atgcccatag aaacccccat ggtgacatca	19440
ctctaggaag tgggtgtcga ccataccgc agttgtctcc cgttacaatt tgagtgggtg	19500
tgtcagccca tgcttatccc tctctctacc tgtgacaaaa tggaaagctg gtgatttttc	19560
aagctacgtg tacatatattg aaaattttgt aaatggtttt cctaaacatt aatgacagaa	19620
gtattttatac ttcattttgt gactttgtaa ataaagcgac ggcttttggt tcagtagagt	19680
tgtgtttact atgcattgtt ttgtgtttat tatacaatgt tacaatatg cagaccgtgt	19740
tgtttgctcc agtgatacct tgttaagcta ggtggctgag tcgcttatgg ttttaatgca	19800
atgagcaatg tggatatgac caagagttgt tgtgcaagtt gacaaatgcc aaatagaaaa	19860
ccacttggcc atttatttct atgttcacta aaaatcctat tgccctgtgt gattcttaat	19920
ctcttttgcg aacctttcag tctccgctag ctctttccta atgagcttta cagcagaagc	19980
tgttttatcg ttaagtgcc cacagagaca ctttaccagg aggctgggag agttctccag	20040
atttgggaga ggcgcagaga cagtgtgtga gccgagccct gtctcagcaa tccacctgga	20100
ggagctagag tatcctcctc cttttaccat tcagaccgag agaaaaagcc cagcttggtg	20160
gcaccctcgt ggggttaagg cgagctgttc ctggtttaaa gcctttcagt atttgttttg	20220
atgtaaggct ctgtggtttg ggggggaaca tctgtaaaca ttattagttg atttgggggt	20280
tgtctttgat ggtttctatc tgcaattatc gtcatgtata ttttaagtgtc tgttatagaa	20340

aacccacacc cactgtcctg taaacttttc tcagtgtcca gactttctgt aatcacattt	20400
taattgccac ctctgtatttc acctctacat ttgaaatctg gcgtctgttt caagccagtg	20460
tgttttttct tcgttctgta ataaacagcc aggagaaaag tgcctctatg tttttatttt	20520
tcaagggagt attcagtacc tacaaaccca agtcaggaag cctgctagtg gctttggttc	20580
tttcagaggc tgctcgatgc cttgtgtgtc agaaagaaag attcagcagt tttgcatcat	20640
ggcaaagaag cctgtttattt tggggctcag cccctcattt tatagaggat gaaacagagg	20700
gggatgggag gtcacaaaga caactgcccc gggagcaggt gtgggggaga cttgccctga	20760
gggtctagac gctctgcacc accgtcctgt ctcccttgct gaagaccaca catgcccttc	20820
tttgaccaga ccctgccacc tgataggcca ggacctggta ggcggttacc caggtttcat	20880
ggatggaacc acatctcccc aaaagtgggg aggtagctac tgggatgcac gcctcccgcc	20940
atgtgctata ggagagcagc tgaagcaaca gttgggatca gatgtagtca caattgaatg	21000
catcatcaca tttatccctc taagtggctg ggagagttga tatcctcatc cctaaggtac	21060
aaaatgttcc aatttgatca gtggctttca ggagctgaga aaggcatgtg ctctgaggca	21120
gagctgttat gtcccgagcaga gcctaaaaat gctctaagaa catgctccct gccaaaattc	21180
tcaatggctg tgacaaggga caacgatcga ccaatggggg tggaagcaga cctccgcagt	21240
ccaggggcca gagctaggac agaggggtcg gagaaagagt cattttccca aactccagc	21300
tcttgccag tcctcacaca gtccctcct gcttcctgct gagagagata tcctcatagg	21360
tctgggtaaa gtccttcagt cagctttcat tccctgtcac caactttgtc tctgttctcc	21420
ctgcccgtct caggcagcac tcctcaggaa acctctcaa gagccagcct cactgcagcg	21480
cccactattg tcctctgccc tcaagtgtcc catccatgcc agggcccagg caggctgcag	21540
ctttccctca gggccacacc aaagcacttg ggctcagctg tgctgtcccc ctccatcact	21600
gagctcaggg gcagcagggg tggggtgccg ggaggcccat tcacccttct ctggctctgt	21660
gttggaacca cctgcccagc cactgctgct tagaacctac ccgctgggaa aatgaagccc	21720
tcccggaggg gccacctcaa cctgagagcc tcacggatca cagttgtccc cactcagctc	21780
tgccagccct cagagaccca tagataaaag ctgagcttgg ctgcagagc tggttccatc	21840
ttccattccc agagggttca acttcttacc ccaaccacac agggaaacctc aaggctgagc	21900
cagtgtgggc tgcaagtgcag accagcttcc tggacacgtc ctgccacctg accccaggct	21960

ggcctcactg cccctggcac tcctgaccct atcctcattc ctcttggcag tgcgtgttct	22020
gccattccgc tttcccttag ctgtctcttc actgtactgt cagcttctcc ttttccaggt	22080
gccccccagg ggctttccac atgaccctgt caccacacag cccatccagc accaattcca	22140
gctctctgcc acccttcaaa ggagtgcagc tgccctgctt cacctcccac tcaccctca	22200
accagagca atctggctcc agtcttgctt ctttccccct aagtactcta gtcacagttc	22260
caaattcctc ctgggtcataa agccaaatga agcttctctg tcctcagcgg acttgccact	22320
tcagcagtac tggactctct cctcccagaa acctgtttcc ccttggctcc tggagcccac	22380
actctgctgg aatccttctg cctctctggc ctgtagcctg gccctctctc ccaacctgag	22440
gtccattctc tcctgctcct ccacaagatg ttgctccttc cattacttcc tccctctcaa	22500
ccaaagctcc ttcattagct ctttatcttc tggtttcttc ccctgggcag acgaatggat	22560
tcaagagcct gtggcccagc agcccagcac tccaggatct cagcacttca gcatcccagt	22620
accctagcat ctcaataccc cagcacccca gcaccatagt attccagcac cccattgtcc	22680
aagcatctca gcatccagc atcccagcac cccaacactc cagcagccca gaatctcagc	22740
accctagcac tgcagcatct caggacccca gcacttcagc atcccagcac actagtactc	22800
cagcatctcg gcaccccagc acctaggcat cccaacaccc agcaccccag cacttaagca	22860
tcccaccact acagtatctc aacactccag caccacagca ccatagtgtt ccagcacccc	22920
agcatcccaa caccacagca ctttaagcat ccaacacctc ggcatcccaa caccacagca	22980
ctgcagcatc tcagcacctt agcatcccag tgccctagca tctcaatgct ccagcacacc	23040
agtactacag tattccagca ccccagcact ccagcatctc agcactgcag cactgcagca	23100
ctccagcatc caaaaatccc agcatcccaa caccacagca gaccagcaga ccagcatctc	23160
agcaccgcag catccaagga ctatcccagc atcccagcaa cccagcacct cagcatccca	23220
acaccccagc atttcagcat ggcaacaccc cagtacccca gcacttcagc accccagtat	23280
cccagcatct cagcgaccca gtatcacaaa acctcagcat cctagcacc cagcacccca	23340
gcaccttagc accttagcat cccagcatct cagcgctca gcatcttgat attctggctg	23400
aggtcagcgt ggtgtatcta gtcagggtcc taactttcac ttcgcaggga aatgctgctg	23460
gactgggtct catgttgggc tgaagctctc tagaccctt gaagacagca taaaagagct	23520
tggagacgct gggtgtcccc catggaagag ttcactctca tcctgctttg acaacagcct	23580

tctctggggt ccctcacggg cccctctttc ttactgcaag tttgtctctg agaagactgt	23640
gatgcagaag tctactcagct gcctgtggct cctgaagagc tgaagggtga ggccctgtagg	23700
cctccctatg agaggcgcag aaaaaacat gattgctagt ggggaggtgc tccctctaca	23760
accactcca taatctgccc ccgcccagct ctgaggccag cccagggga aaatgccaga	23820
tccccaggga ggtgtgtgag acctcagggg ctccctcctc ccttacagca ggctcaggcc	23880
cctggggggc tcagggccaa ggtctgtggg taagctacta tctctcactt gtcctctagc	23940
cacaaaagcc agggagatct ggcaatggac atgaggttct gaagaagcac atatgactgg	24000
cttcctaata cgtggttggt cagtgtattca ataaacacgc atggggccagg catggggaaa	24060
tagacaaaca tgatcccaa cctctcccag agtgaactgg gagggaggag tgttcatccc	24120
tcaggattac accagagaaa caaaccagca ggagatatat atggttttgg ggggtcaaga	24180
aagaggaaaa acctggcaag gcaagtccaa aatcatagga caggctgtca ggaagggcag	24240
cctggaacct ctcaagcagg agctgatgct gcagtccaca ggcagaattt cttcttcctc	24300
ggggaaatct cagctttggt ctttaaggcct ttcaactgat tggctgaggt ctgccccctc	24360
ccccacattc tccaggataa tcttccttac ttaaagtcaa ctattaatca cagctacaaa	24420
atcccttcac agctacacat agatcagtgt ttgattgacg aacagcccct acagcctagc	24480
caagttgaca cataaaacta accatcacag ggggacaaat gatgtaaaca catcaacaaa	24540
taaaacagta acaagttaag gtctatggaa aaaacacaga aggggcagag agaaagaaag	24600
caagaaggag agtcccagtt tgctagggct tgtgggaagt ggggagcagt tctctttagc	24660
taggatattt gggaaaggca tatctgaagg agtgatattt gagcttagat taaaagatgg	24720
gaaggagcaa gccatgcaaa gagctaggat gttccaagca gagacggaac agcaagtgca	24780
aatgtcagga ggaatagaag gaggctggtg ggtgggggtcc agtgagcaag aggagggcag	24840
gcaggagagg ggatggggag gtgggcaggc ccagaccacc cagggccctg gagactatcc	24900
tgatccaaca agggaagcct tgagtcactt cagtgtccat gtggagaatg gacctcagac	24960
tgaatgaggg aggcagtaag gagggcctct acctccaggg cttcgccctg tggactgcgc	25020
atagacatct ccaactcaga aagtctgaac caaactttcc atagttcccc caagtctggg	25080
catcctccta ctcagtgaag ggcagccatc acacctccct gccctgctcc cggatgcccc	25140
aaatcctctt ggtctccaag tccagaacct gagacttgct cttgatgttt gtctttccct	25200

caccctttct	gtattctggg	aagatgggtt	tttttcccc	agatgaatct	gtaaaacttc	25260
tgtgatcaca	ataaaaattc	tggcagtatt	attttctgga	acatgacaaa	gtgattcaaa	25320
attattttatc	tggaagacta	caaaacaaga	atagccagga	aatttctaaa	aagaaagaag	25380
aaggaggagg	agaaagaagg	aggaggaaaa	ggaggagaag	aagaaaagaa	aaagaaccaa	25440
gaaagggttc	tagctctacc	aaatattaaa	acatatcatg	aagctattta	aaacaatatg	25500
gttgtggata	ctgaaaaaga	tgtgaataaa	gtggaaggaa	aataaataga	aatgcacatg	25560
gggattgaga	ctgtgaaaaa	ggcagcatct	cacatcagtg	agggatgttc	aacacctggt	25620
gttgggaaaa	ctggctagtc	atttaaacca	aacaactggg	tcctctacct	cactcctgac	25680
attaagatac	atttagatga	ttcaaagagt	aagacagaaa	aaataacacg	tgaaaacact	25740
atcagaaaaac	aacgtgggcc	aggtgtggtg	ggtcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	25800
ggccgaggca	gacagatcac	ctgaggtggg	gagttcaaga	ccagcctgac	caacatggtg	25860
aaatcctgtc	tctactaaaa	atacaaaatt	agctgagcgt	ggtggcgcac	gcctgtaatc	25920
ccagctactc	aggaggccga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ctgggaggca	gaggttgtgg	25980
tgagccgaga	tcacgccatt	gcactccagc	ctgggcaaca	agagtgaaaa	tccatctaaa	26040
aaaaaaaaaa	aaagccaagg	tggatatattt	tatagtatca	gggtagatca	agcttctcca	26100
atcatgacat	gaaaccaga	aaccataaaa	gaaaagaatg	ataaaattgc	ccacgtaaa	26160
taaaaagctt	gcacacagaa	aaacaccata	caggttataa	gatgagcagc	aaaatcagag	26220
aaaaaacatt	gcaattcagg	acacacagag	gctattgttc	ctaataattta	aaaataaaa	26280
tagtggattg	tctacaaaaa	gatgaagaca	agaatttcag	aaaaccaa	actgcatgtt	26340
ttcacttaca	agtggaagct	aaacactgag	tacacgtgta	cacaaagaat	ggaaccatag	26400
gccaggcacc	gtggctcacg	cctgtaatcc	cagtactttg	cgaggccgaa	gcgggcggat	26460
cacctgaggt	gaggagtctg	agaccatcct	ggccaacatg	gtgaaacca	gtctctacta	26520
aaaatacaaa	aattagccgg	gcgtgggtgg	gggtgcctgt	aatcccagct	actcgggagg	26580
ctgcggcagt	agaatcgctt	gaaccctgga	ggtggacctt	gcagtgagcc	gagatcgcac	26640
cactgcactc	cagcctgggc	aacagagtga	gactccatct	caaaaaaaaa	aaaaaggaat	26700
agaacaatag	acactggggc	ctacttgagg	gaggagggtg	aggatcaaaa	acctgcctat	26760
caggtactat	gcttattacc	tgggtggtga	aataatctgt	acaccaaacc	ccagtgcacat	26820

gcaatttacc gatgtaacaa acctgcccac gtacccgctg aacctaaaat aaaagttgga 26880
 aaaaaatata gaaattttct ttgtaatagc caaaaactgc aaacagccca ggtgtctatt 26940
 agtagaatgc ataaacaaac tcgggcatgt tcatacaatg taaaactact catcaataaa 27000
 aagtgatact tctcagcaat gaaaagaaac tagctactga taccagctac aacatggatg 27060
 gatttcaagt gctttatgat gagagcaaga agccagacac aaaagtgtct atatatatat 27120
 acagtatata tacgtatata tacacatata tacagtatat atatacatat acatgtatat 27180
 atatactgta tatatactgt atatatatac acagtatata tatacatata tacagtgtat 27240
 atatactgtg tatatataca tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatactgtg 27300
 tatatataca tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatatgtat actgtatata 27360
 tactgtatat atatatacac atatatacag tatatatata cagtatatac tgtatatata 27420
 cagtatatac gtgtatatat acatatatac agtatatatg taaatataca tatatacagt 27480
 atatatgtaa atatacatat atacatgtat atatatacac tatatatata catatatagt 27540
 gtatatatac atatatacat gtatatattt actatatgat tccatttata taaagtgcc 27600
 aaacagtcaa aaataatcta tgttgaaaaa atcaacaaag ggatccccg ggctgcagga 27660
 attcgatggc gcgccgtcga cccaacgcgt tgggagctct ccggatcaa gcttcgaggg 27720
 gctcgcctct ctcttcacg cggccgccc cctacctgag gccgccatcc acgccggtg 27780
 agtcgcgttc tgccgcctcc cgcctgtggt gcctcctgaa ctgcgtccgc cgtctaggta 27840
 agtttaaagc tcaggtcgag accgggcctt tgtccggcgc tcccttgag cctacctaga 27900
 ctgagccggc tctccacgt ttgcctgacc ctgcttgctc aactctacgt ctttgtttcg 27960
 ttttctgttc tgccgcgtta cagatccaag ctgtgaccgg cgcctacgta agtgatatct 28020
 actagattta tcaaaaagag tgttgacttg tgagcgctca caattgatac ttagattcat 28080
 cgagagggac acgtcgacta ctaaccttct tctctttcct acagctgaga tcaccggcga 28140
 aggagggcca ccatgcatgg catggaaaac acttcccatt tacctgttgt tgctgctgtc 28200
 tgttttcgtg attcagcaag tttcatctca agatttatca agctgtgcag ggagatgtgg 28260
 ggaagggtat tctagagatg ccacctgcaa ctgtgattat aactgtcaac actacatgga 28320
 gtgctgccct gatttcaaga gagtctgcac tgcggagctt tcctgtaaag gccgctgctt 28380
 tgagtccttc gagagagggg gggagtggtga ctgcgacgcc caatgtaaga agtatgacaa 28440

gtgctgtccc gattatgaga gtttctgtgc agaagtgc atccccacat caccaccatc	28500
ttcaaagaaa gcacctccac cttcaggagc atctcaaacc atcaaatcaa caaccaaacg	28560
ttcacccaaa ccaccaaaca agaagaagac taagaaagtt atagaatcag aggaaataac	28620
agaagaacat tctgtttctg aaaatcaaga gtcctcctcc tcctcctcct cttcctcttc	28680
ttcttcaaca attcgaaaaa tcaagtcttc caaaaattca gctgctaata gagaattaca	28740
gaagaaactc aaagtaaaag ataacaagaa gaacagaact aaaaagaaac ctacccccaa	28800
accaccagtt gtagatgaag ctggaagtgg attggacaat ggtgacttca aggtcacac	28860
tcctgacacg tctaccaccc aacacaataa agtcagcaca tctcccaaga tcacaacagc	28920
aaaaccaata aatcccagac ccagtcttcc acctaattct gatacatcta aagagacgtc	28980
tttgacagtg aataaagaga caacagttga aactaaagaa actactacaa caaataaaca	29040
gacttcaact gatggaaaag agaagactac ttccgctaaa gagacacaaa gtatagagaa	29100
aacatctgct aaagatttag caccacatc taaagtgtg gctaaaccta cacccaaagc	29160
tgaaactaca accaaaggcc ctgctctcac cactcccaag gagcccacgc ccaccactcc	29220
caaggagcct gcatctacca cacccaaaga gccacacct accaccatca agtctgcacc	29280
caccaccccc aaggagcctg caccaccac caccaagtct gcaccaccca ctcccaagga	29340
gcctgcaccc accaccacca aggagcctgc acccaccact cccaaggagc ctgcacccac	29400
caccaccaag gagcctgcac ccaccaccac caagtctgca cccaccactc ccaaggagcc	29460
tgacccacc accccaaga agcctgcccc aactaccccc aaggagcctg caccaccac	29520
tcccaaggag cctacaccca cactcccaa ggagcctgca cccaccacca aggagcctgc	29580
accaccact ccaaagagc ctgcacccac tgcccccaag aagcctgccc caactacccc	29640
caaggagcct gcaccaccca ctcccaagga gcctgcaccc accaccacca aggagccttc	29700
accaccact cccaaggagc ctgcacccac caccaccaag tctgcaccca ccactaccaa	29760
ggagcctgca cccaccacta ccaagtctgc acccaccact cccaaggagc cttcaccac	29820
caccaccaag gagcctgcac ccaccactcc caaggagcct gcaccaccca ccccaagaa	29880
gcctgcccc actaccccca aggagcctgc acccaccact cccaaggaac ctgcacccac	29940
caccaccaag aagcctgcac ccaccactcc caaagagcct gcccacta ccccaagga	30000
gactgcaccc accacccca agaagctcac gccaccacc cccgagaagc tcgcacccac	30060

cacccctgag aagcccgcac ccaccacccc tgaggagctc gcaccaccca cccctgagga	30120
gcccacaccc accacccctg aggagcctgc tcccaccact cccaaggcag cggctcccaa	30180
caccctaag gagcctgctc caactacccc taaggagcct gctccaacta cccctaagga	30240
gcctgctcca actacccta aggagactgc tccaactacc cctaaaggga ctgctccaac	30300
taccctcaag gaacctgcac ccactactcc caagaagcct gcccacaagg agcttgcacc	30360
caccaccacc aaggagccca catccaccac ctgtgacaag cccgctcaa ctacccta	30420
ggggactgct ccaactaccc ctaaggagcc tgctccaact acccctaagg agcctgctcc	30480
aactaccct aaggggactg ctccaactac cctcaaggaa cctgcacca ctactccaa	30540
gaagcctgcc cccaaggagc ttgcaccac caccaccaag gggcccacat ccaccacctc	30600
tgacaagcct gctccaacta cacctaagga gactgctcca actacccca aggagcctgc	30660
accactacc cccaagaagc ctgctccaac tactcctgag acacctctc caaccacttc	30720
agaggctctt actccaacta ccaccaagga gcctaccact atccacaaaa gccctgatga	30780
atcaactcct gagctttctg cagaaccac accaaaagct cttgaaaaca gtcccaagga	30840
acctggtgta cctacaacta agactcctgc agcgactaaa cctgaaatga ctacaacagc	30900
taaagacaag acaacagaaa gagacttacg tactacacct gaaactacaa ctgctgcacc	30960
taagatgaca aaagagacag caactacaac agaaaaaact accgaatcca aaataacagc	31020
tacaaccaca caagtaacat ctaccacaac tcaagatacc acaccattca aaattactac	31080
tcttaaaaaca actactcttg cacccaaagt aactacaaca aaaaagacaa ttactaccac	31140
tgagattatg aacaaacctg aagaaacagc taaacaaaa gacagagcta ctaattctaa	31200
agcgacaact cctaaacctc aaaagccaac caaagcacc aaaaaacca cttctacca	31260
aaagccaaaa acaatgccta gagtgaagaa accaaagacg acaccaactc cccgcaagat	31320
gacatcaaca atgccagaat tgaaccctac ctcaagaata gcagaagcca tgctccaaac	31380
caccaccaga cctaaccaaa ctccaaactc caaactagtt gaagtaaata caaagagtga	31440
agatgcaggt ggtgctgaag gagaaacacc tcatatgctt ctcaggcccc atgtgttcat	31500
gcctgaagtt actcccgaca tggattactt accgagagta cccaatcaag gcattatcat	31560
caatcccatg ctttccgatg agaccaatat atgcaatggt aagccagtag atggactgac	31620
tactttgctc aatgggacat tagttgcatt ccgaggtcat tatttctgga tgctaagtcc	31680

attcagtc	ccatctccag	ctcgcagaat	tactgaagtt	tggggtattc	cttcccccat	31740
tgatactgtt	tttactaggt	gcaactgtga	aggaaaaact	ttcttcttta	aggattctca	31800
gtactggcgt	tttaccaatg	atataaaaga	tgcagggtac	cccaaacc	ttttcaaagg	31860
atttggagga	ctaactggac	aaatagtggc	agcgctttca	acagctaaat	ataagaactg	31920
gcctgaatct	gtgtatTTTT	tcaagagagg	tggcagcatt	cagcagtata	tttataaaca	31980
ggaacctgta	cagaagtgcc	ctggaagaag	gcctgctcta	aattatccag	tgtatggaga	32040
aacgacacag	gttagggagac	gtcgctttga	acgtgctata	ggaccttctc	aaacacacac	32100
catcagaatt	caatattcac	ctgccagact	ggcttatcaa	gacaaagg	tccttcataa	32160
tgaagttaaa	gtgagtatac	tgtggagagg	acttccaaat	gtggttacct	cagctatatc	32220
actgccaac	atcagaaaac	ctgacggcta	tgattactat	gccttttcta	aagatcaata	32280
ctataacatt	gatgtgccta	gtagaacagc	aagagcaatt	actactcg	ctgggcagac	32340
cttatccaaa	gtctgggtaca	actgtcctta	gaaaaaaaaa	aaaaaaaagg	ccacatgtgc	32400
tcgagctgca	ggtcgcggcc	ctagctcgac	atgataagat	acattgatga	gtttggacaa	32460
accacaacta	gaatgcagtg	aaaaaaatgc	tttatttgtg	aaatttgtga	tgctattgct	32520
ttatttgtga	aaatttgtgat	gctattgctt	tatttgtaac	cattataagc	tgcaataaac	32580
aagttaacaa	caacaattgc	attcatttta	tgtttcaggt	tcagggggag	gtgtgggagg	32640
ttttttaaaag	caagtaaaac	ctctacaaat	gtggtagatc	atttggggta	ccgaattcct	32700
cgagtctaga	ggagcatgcg	acgtcggcgc	gcctaccagt	aaaaaagaaa	acctattaaa	32760
aaaacaccac	tcgacacggc	accagctcaa	tcagtcacag	tgtaaaaaag	ggccaagtgc	32820
agagcgagta	tatataggac	taaaaaatga	cgtaacgggt	aaagtccaca	aaaaacaccc	32880
agaaaaccgc	acgcgaacct	acgccagaa	acgaaagcca	aaaaaccac	aacttcctca	32940
aatcgtcact	tccgttttcc	cacgttacgt	catttcccat	tttaagaaaa	ctacaattcc	33000
caacacatac	aagttactcc	gccctaaaac	ctacgtcacc	cgcctcggtc	ccacgccccg	33060
cgccacgtca	caaactccac	cccctcatta	tcatattggc	ttcaatccaa	aataaggtat	33120
attattgatg	atgttt					33136

<210> 2
<211> 31815

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> HDAd con PRG4 murino

<400> 2

aaacatcatc aataatatac cttattttgg attgaagcca atatgataat gagggggtgg	60
agtttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag	120
tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt	180
ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg	240
tagtaaaattt gggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga	300
ggaagtgaaa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc	360
ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg	420
ttccgggtca aagttggcgt tttgatatac agcttatcga taccgtaaac aagtctttaa	480
ttcaagcaag actttaacaa gttaaaagga gcttatgggt aggaagtagt gttatgatgt	540
atgggcataa agggttttta tgggatagtg aaaatgtcta taataatact taaatggctg	600
ccaatcacc tacaggattg atgtaaacat ggaaaagggtc aaaaacttgg gtcactaaaa	660
tagatgatta atggagagga tgaggttgat agttaaatgt agataagtgg tcttattctc	720
aataaaaaatg tgaacataag gcgagtttct acaaagatgg acaggactca ttcataaaac	780
agcaaaaaact ggacatttgt tctaattctt gaagagtatg aaaaattcct attttaaagg	840
taaaacagta actcacagga aataccaacc caacataaaa tcagaaacaa tagtctaaag	900
taataaaaaat caaacgtttg cacgatcaaa ttatgaatga aattcactac taaaattcac	960
actgattttg tttcatccac agtgtcaatg ttgtgatgca tttcaattgt gtgacacagg	1020
cagactgtgg atcaaaaagt gtttctggtg cgacttactc tcttgagtat acctgcagtc	1080
ccctttctta agtgtgttaa aaaaaaagg ggttttcttc aattcgccaa tactctagct	1140
ctccatgtgc tttctaggaa acaagtgtta acccacctta tttgtcaaac ctagctccaa	1200
aggacttttg actccccaca aaccgatgta gctcaagaga gggtatctgt caccagtatg	1260
tatagtgaat aaagtatccc aagtccaac agcaattcct aaaaggagtt tatttaaaaa	1320
accacacaca cctgtaaaat aagtatatat cctccaagg gactagtttt aaaaaaacag	1380
tattggcttt gatgtaaagt actagtgaat atgttagaaa aatctcactg taaccaagtg	1440

aaatgaaagc aagtatggtt tgcagagatt caaagaaaat ataagaaaac ctactgttgc	1500
cactaaaaag aatcatatat taaatatact cacacaatag ctcttcagtc tgataaaatc	1560
tacagtcata ggaatggatc tatcactatt tctattcagt gctttgatgt aatccagcag	1620
gtcagcaaag aatttatagc cccccttgag cacacagagg gctacaatgt gatggcctcc	1680
catctccttc atcacatctc gagcaagacg ttcagtccta cagaaataaa atcaggaatt	1740
taatagaaag tttcatacat taaactttat aacaaacacc tcttagtcat taaacttcca	1800
caccaacctg ggcaatatag tgagacccca tgcctgcaaa aaaaaaaaaa ttagccaggc	1860
atggtagcat gtacctgtag tcccagctac ttgagagggtg aggtgggaaa atcactttag	1920
tgaggatgt tgaggctgga gtgaactgtg attgtgccac tgcactccag cctggacaat	1980
agagcaagac cttgtctcaa aaaaatgcat taaaaatttt ttttaaattc tccacgtatc	2040
acatcctttg ccctcatggt tcataaggta aaaaatttga taccttcaaa aaaaccaagc	2100
ataccactat cataattttt tttaaagtca aataaaaaaca agataccatt ttcacctatc	2160
agactggcag gttctgatta aatgaaattt tctggataat atacaatatt aagagagact	2220
gtagaaactg ggccagtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgggtaaca	2280
tggcgaacc tgtttctaca aaataaaaaat attagctggg agtgggtggcg cacacctata	2340
gtcccagcta ctcaggaggc tgagggtgga ggatcgcttg aaccaggag gttgagactg	2400
cagtgaactg tgatcattct gctgcactgc accccagcct gggcaacaga gaccttgtct	2460
caaaaaaaaa aaaaaaagag acaaattgtg aagagaaagg tactctcata taacatcagg	2520
agtataaaat gattcaactt cttagaggaa aatttggcaa taccaaaata ttcaataaac	2580
tctttcccct tgaccagaa attccacttg aataaagctg aacaagtacc aaacatgtaa	2640
aagaatgttt cttctagtac agtcggtaag aacaaaatag tgtctatcaa tagtggactg	2700
gttaaatcag ttatggtatc tccataagac agaattgctat gcaaccttta aaatatatta	2760
gatagctcta gacacactaa tattaaaagt gtccaataac atttaaaact atactcatac	2820
gttaaaatat aaatgtatat atgtactttt gcatatagta tacatgcata ggccagtgt	2880
tgagaagaaa tgtgtacaga aggctgaaag gagagaactt tagtcttctt gtttatggcc	2940
tccatagtta gaatatttta taacacaaat attttgatat tataatttta aaataaaaaac	3000
acagaatagc cagacataca atgcaagcat tcaataccag gtaaggtttt tcaactgtaat	3060

tgacttaaca gaaaattttc aagctagatg tgcataataa taaaaatctg accttgcctt	3120
catgtgattc agccccagtc cattaccctg tttaggactg agaaatgcaa gactctggct	3180
agagttcctt cttccatctc cttcaatgt ttactttgtt ctggtccta cagagtcca	3240
ctataccaca actgatacta agtaattagt aaggccctcc tcttttattt ttaataaaga	3300
agattttaga aagcatcagt tatttaataa gttggcctag tttatgttca aatagcaagt	3360
actcagaaca gctgctgatg ttgaaatta acacaagaaa aagtaaaaaa cctcatttta	3420
agatcttact tacctgtcca taattagtcc atgaggaata aacaccctt ccaaatcctc	3480
agcataatga ttaggtatgc aaaataaatc aaggtcataa cctggttcat catcactaat	3540
ctgaaaaaga aatatagctg tttcaatgag agcattacag gatacaaaca ttgattgga	3600
ttaagatgtt aaaaaataac cttagtctat cagagaaatt taggtgtaag atgatattag	3660
taactgttaa ctttgtaggt atgataatga attatgtaag aaaacaacag gccgggcggg	3720
ttggttcaca cgtgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcaggcagac tgcctgagct	3780
caggagtctg agaccagcct gggcaacacg gtgaaatccc gtctctacta aaaatacaaa	3840
aaaattagcc ggggtgtggtg acacatgcct gtagtcccag ctacttggga ggctgaggca	3900
ggagaatcac ttgaacctgg gaggtgaagg ttgcagtgag ccaagatggc accacttcac	3960
tccagcctgg gaaacagagc aagactctgt ctctgagctg agatggcacc acttcactcc	4020
agcctgggaa acagagcaag actctgtctc aaaaaaaaca aaacacacaa acaaaaaaac	4080
aggctgggcg cgggtggctca cgcctgtaat ccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg	4140
atcacctgag gtcaggagtt ccagaccagc cttgtcaaca tggtgaaacc tcccccgcc	4200
gtctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc aggagcctgt aatcccagct	4260
acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gtaccagaa ggcagagggt gactgagct	4320
gagatggcac cattgcactc cagcctgggg gacaagagcg agatttcgtc tttaaaaaac	4380
aaaaacaaaa caaaaaacca tgtaactata tgtcttagtc atcttagtca agaattgtaga	4440
agtaaagtga taagatatgg aatttccttt aggtcacaaa gagaaaaaga aaaattttaa	4500
agagctaaga caaacgcagc aaaatcttta tatttaataa tattctaaac atgggtgatg	4560
aacatacggg tattcattat actattctct ccacttttga gtatgtttga aaatttagta	4620
aaacaagttt taacacactg tagtctaaca agataaaata tcacactgaa caggaaaaac	4680

tggcatggtg tgggtggctca cacttgtaat cccagtgcctt tgggaggctg agacaggaga	4740
gttgcttgag gccaggagtt caagaccgac atgggggaatg tagcaagacc ccgtccctac	4800
aaaaaacttt gtaaaaattt gccaggatatg gtggtgcata cctgtagtcc cagctactcg	4860
ggaggcggag gcagaaggaa tcacttgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctacga	4920
tcataccaca gcactccagc gtggacaaca gagtaagacc ctatctcaaa aacaaaacaa	4980
aacaaaacaa acaaaaaaaaa ccacaagaaa aactgctggc tgatgcagcg gctcatgcct	5040
gtaatcccag tattttggga ggcccagggtg ggcgtatcac ctgaggctcag gagttagaga	5100
ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agccaggcat	5160
gtggcacgcg cctgtagtcc cagttactgg gaggctgaag caggaggatc acctgagccc	5220
gggagggtgga ggttgcagtg agccgagatc acaccactgc actccagcct gggtgacaca	5280
gcaataccct acctcaaaat aaaaaagaaa aagaaaagaa aagttgctgt ccccgctacc	5340
ccaatcccaa atccaaacag cctctctcat ctcacagtaa gggggaaaaa tcacccaaaa	5400
aagctaagtg atcttttgaa aacccaaact cttagaagtc taagattatt atagtcaact	5460
catgaagtgt catcataaaa gatactctaa tattatttaa gtagaaccac atattggttg	5520
tcttggtatg tctagcccct ggcatacaaa atattttaata acactgatat ggtacctgtg	5580
atgtgaaaat gtactatgag tacagcttta taaatactat atatgtacct atatacagaa	5640
aaaaatacaa caaaatcata aaagcactta tctttgaaag aggagttaca gcaattttat	5700
ttagttcttt attgctttgc tatatattct aaatTTTTTT caatgaatat atatcacttt	5760
taaaaaaatt caatggtctt tcttataaat tatctttggc agcatgcgtt tttatatata	5820
catataaaat gtatgggaaa tttttaaagg atacattaaa ttaaagcaaa atatacaaac	5880
aaaaaatcag aatacaaaaa gataaaaaga ttgggaaggg agggaggagg taaggaggaa	5940
gggtgggtgg gtatagagaa atataccaaa taatggtaag aagtggggtc ttgacacttt	6000
ctacactttt tttaaataaa aaaaattttt ttctctctct ttttttttt tagagacgaa	6060
gtctcgctat gttgccagg ctggtcttga actcctggga tcaagagatc ctctgcctc	6120
agcctcccaa ggtgcttgga ttacaggtgt gagccaccac gcctggtcac tttctacact	6180
ttaatatata tattttttca ttttcaatgt catttttatt agttaattta taatacccat	6240
tcaccattat attcaaagtc tatttgaaga aataaaccag aaagaatgaa atactctagc	6300

tcacatgcta ttcaatacta aattaccttt caaatcacat tcaagaagct gatgatttaa	6360
gctttggcgg tttccaataa atattgggtca aaccataatt aaatctcaat atatcagtta	6420
gtacctattg agcatctcct tttaacaacct aagcattgta ttaggtgctt aaatacaagc	6480
agcttgactt ttaatacatt taaaaatata tattttaagac ttaaaatctt atttatggaa	6540
ttcagttata ttttgagggt tccagtgtctg agaaatttga ggtttgtgct gtctttcagt	6600
ccccaaagct cagttctgag ttctcagact ttgggtggaac ttcatgtatt gtcagggttg	6660
cccgtataac ctgtgggaca acttcagccc ctgtgcacat ggccaggagg ctgggtgcaa	6720
acattttcag gtaggtggac caggacatgc ccctgggtcat ggccagggtgg aggcatagt	6780
ctatacagca ggcagaagtc aatattgatt tgtttttaaa gaaacatgta ctactttcat	6840
aagcagaaaa aatttctatt cttgggggaa aagattatgc cagatcctct aggattaaat	6900
gctgatgcat ctgctaaacc ttcacatatc agaacatatt tactatagaa agaatgaaaa	6960
tgggacattt gtgtgtcacc tatgtgaaca ttccaaaaat attttacaac aactaagtat	7020
tttataaatt ttatgaactg aaatttagtt caagttctag gaaaatacaa accttgctag	7080
atattataaa aatgatacaa tatatatcca ttccaggctc atcagaatat atctgttatc	7140
acttgacaag aatgaaaatg caccattttg tagtgcttta aaatcaggaa gatccagagt	7200
actaaaaatg acttcttcct tgaagcttac tcaccaactt cctcccagtt actcactgct	7260
tctgccacaa gcataaacta ggaccagcc agaactccct tgaaatatac acttgcaacg	7320
attactgcat ctatcaaaat gggttcagtgc ctggctacag gttctgcaga tcgactaaga	7380
atttgaaaag tcttgtttat ttcaaaggaa gcccatgtga attctgcca gagttcatcc	7440
cagatatgca gtctaagaat acagacagat cagcagagat gtattctaaa acaggaattc	7500
tggcaatata acaaattgat ttccaatcaa aacagattta cataccatac ttatgtcaag	7560
aagttgtttt gttttattgc atcctagatt ttatTTTTTT gatttatgggt ttactttaag	7620
cataaaaaat ttgtcaatac aactcttccc aaaaggcata aacaaaaatt cataaaactt	7680
gcatcacttg agatacttca ggtatgaatt cacaacttg ttacaactta ctatatatat	7740
gcacacatat atatataattt gggtatatattg ggggggttct aatttaagaa atgcataatt	7800
ggctatagac agacagttgt cagaacttgg caatgggtac gtgcagggttc attataccaa	7860
gtctacttgt agttgttcaa aatgtatcat aatacaaggc cgggagaggt cgtcacgcct	7920

gtaatcccag cattttggga ggctaaggca ggaggattgc ttgaggtcag gagtttgtga	7980
ccagcctggg caacagagca agaccctgtc tccaaaaaga aaaaaaataa ttttttacia	8040
aataaaaaaca aaatgtatca tcagacgaaa ttaaataaga ggcaattcat ttaaatgaca	8100
acttttccca gcttgacatt taacaaaaag tctaagtcct ctttaattcat atttaaatgat	8160
caaatatcaa atactaattt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tcgctctgtc	8220
gcccaggctg gaggtcagtg gcgcgatcct ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc	8280
acgccattct cctgcctcag cctcccagat agctgggatt acagacatgc gccaccacgc	8340
ccggctaatt ttgtattttt agtagagatg gggtttctcc atgttggtca ggctgggtctt	8400
gaatttccca cctcaggtga tctgcctgcc tcagcctcac aaagcagtag ctgggactac	8460
aggcaccac caccacactt ggtaattct tttgtatttt ttttgtaaag acgggatttc	8520
accatgttag ccaggatggg ctgatctcc tgatctcatg atccgccgc ctcagcctcc	8580
caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cccgccggc catcaaatac taattcttaa	8640
atggtaagga cccactattc agaacctgta tccttatcac taatatgcaa atatttattg	8700
aatacttact atgtcatgca tactagagag agttagataa atttgataca gctaccctca	8760
cagaacttac agtgtaatag atggcatgac atgtacatga gtaactgtga acagtgttaa	8820
attgctattt aaaaaaaaaa acggctgggc gctgtggctc atgcctgtaa tcccagcact	8880
ttgggaggcc aaggcaagtt gatcgtcga ggtcaagagt tcgagaccag cctggccaac	8940
gtggtaaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaa ttagccaggc atgggtggcac	9000
aggcctgtaa tcccagctac tagggaggct gagacatgga gaactgcttg aatccaggag	9060
gcagaggtta cagtgagccg agatcatacc actacactcc agcctgagtg acagagcgag	9120
actcctgtct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agatacaggt taagtgttat ggtagttgaa	9180
gagagaactc aaactctgtc tcagaagcct cacttgcattg tggaccactg atatgaaata	9240
atataaatag gtataattca ataaatagga acttcagttt taatcatccc aaacacaaaa	9300
acttcctatc aaacaggtcc aataaactca atctctataa gagctagaca gaaatctact	9360
tggtggccta taatcttatt agcccttact tgtcccatct gatattaatt aaccccatct	9420
aatatggatt agttaacaat ccagtggctg ctttgacagg aacagttgga gagagttggg	9480
gattgcaaca tattcaatta tacaaaaatg cattcagcat ctaccttgat taaggcagtg	9540

tgcaacagaa tttgcaggag agtaaaagaa tgattataaa tttacaaccc ttaaagagct	9600
atagctgggc gtggtggctc atgcctgtaa atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt	9660
ggatcacctg aggccagaag ttcaagacca gcctagccaa catggcgaaa ccctgtctct	9720
acaaaaaata caaaaattag ccgggtgtgg tggcacgtgc ctgtagtccc agttacttgg	9780
gaggccgagg caggagaatc gcttgaacct aggaggtgga ggctgcagtg agccgagatt	9840
gtgccactgc actccacttc agcctgggcg acaagagcaa gactccgtca caaaaaaaaa	9900
aaaaaaaaaa aagcttaaaa tctagtggga aaggcatata tacatacaac taactgtata	9960
gcataataaa gtcataatc tgtaacaaaa tctaattcga caagcccaga aacttgtgat	10020
ttaccaaaaa cagttatata tacacaaaaa gtaaacctag aacccaaagt taccagcac	10080
caatgattct ctccctaagc agtatcaagt ttaaagcagt gattacattc tactgcctag	10140
attgtaaaact gagtaaagga gaccagcacc tttctgctac tgaactagca cagccgtgta	10200
aaccaacaag gcaatggcag tgcccaactt tctgtatgaa tataagttac atctgtttta	10260
ttatttgtga cttggtgttg catgtggtta ttatcaacac cttctgaaag aacaactacc	10320
tgctcaggct gccataacaa aataccacag actgagtgac ttaacagaaa cttatttctc	10380
acagtttttg aggctgggaa gtccaaaatt aaggtagctg caaggtaggt ttcaatctca	10440
ggcctcttct ttggcttgaa ggtcttctaa ctgtgtgctc acatgacctc ttctaacaag	10500
ctctctggtg tctctttttt tttttttttc ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc	10560
caggctggag tacagtggca caatctgggc tcaactgcaac ctccaactcc cgggttcaag	10620
tgattctcat gcctcacctt cccgagtagc ttggatgaca ggagcccgt accacacca	10680
gctaattttt gtatttttag tagagatggt gtttcactac attggccagg ctggtctcaa	10740
actcctgacc tcgtgatcca cccaccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga	10800
gccactgctc ccgtcctggt gtcttttcat ataagggcac taatccaatc agacctgggc	10860
ccaaccctcc cgacttcttc taactgtaat taccttccaa aggcctgtc tccaaatacc	10920
atcacactgg gggtaggac ttcaaaaaag gtatgggggg ggtgtgggag gacataaatg	10980
ctcagtccat aacaagcacc caacataaaa atggctagaa cagatcacia aaaaaaggtc	11040
ctgtatggct ttggggaagg gctcaacccc aaaatatctg agagctctgg aggggcctag	11100
aagtggtaaa tgaatgaaaa cgtgggttact ctccagatct gcctttccca aatatggcca	11160

ttcttggctg aatcagaaat caaaggacag gttattaatt actagctcta agttacttac	11220
catttgctga gacagttcag aaatctgact gcatctcctc agagatctag aacacagttc	11280
tcaaattcta acttacttgt gatatacttg tgaatgataa aaatcgctac aggtactttt	11340
attaatctga aagagtattg agaaattacc tttcattctg acttttgtct ggaatgaaaa	11400
tcaatacttt tgctataatc gattactgaa ataattttac ttccagtaa aactggcatt	11460
ataatttttt ttaattttta aaacttcata attttttgcc agactgaccc atgtaaacad	11520
acaaattact aataattatg cacgtcacat ctgtaataat ggcttcatg taaacatttt	11580
tgtggtttac acataaaatc tctaattaca aagctatatt atctaaaatt acagtaagca	11640
agaaaattaa tccaagctaa gacaatactt gcaacatcaa ttcacatct gtgacaagga	11700
ctgcttaagt ctctttgtgg ttaaaaagga aaaaaaaaaa aaagacatgt tggccagatg	11760
cgggtggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggtgggcgg atcaccctg	11820
gcctgccccaa catggtgaaa cccgtctct actaaaaaca caaaaattag ctgggcgtgg	11880
tggcgggcgc ctgtaattcc agctactcgg gaggtgagg caggagaatt gctagaaccc	11940
aggaggcaga gattgcagtg agctgagatt gcaccattgc actacagtct gggcaacaaa	12000
agtgaactc catcttaaaa aaaaaaagac aatgttcgtg ggtccaaaca agacttaatg	12060
gaagtgagtc taaaaatgag ctatgtgggc caggcgtagt ggctcccacc tgtaatccca	12120
gcactttggg aggccgaagc aggcagatca tgaggtcagg agatggagac catcctggcc	12180
aacacggtga aatcctgtct ctacaaaaat tagctgggcg tgggtggtgcc tgcctgtaat	12240
cccagctact cagaaggctc aggcaggaga atcgcttgaa ccaggagtc ggtggctaga	12300
gtgagccgag atttgcatca ctgcactcct gcctgggtgac agagcaagac tccatctcaa	12360
aaaaaacaaa caaaaataaa agataaaaat gagctatgtg aattaaaaga ggtataacaa	12420
tagataaacc atattttatt taattcctag taatgagtaa tatttccaaa cttctggaat	12480
gggcagaaat tgctagttag catattttta ctttttatat tcagatacat taaaattctc	12540
aaaaaaaaac acctcaaagc agatgatccg ccatctcctt ggataatttg tgtaactca	12600
ggataacaga aaacaaaaat tatgagttac tgatgcaata ttcctaaatg taaaaataat	12660
taaagctaag agtagattca tcttccaatt tcatatcagt cttacaaata aactacatat	12720
ataacttgct tgccttcct tctgagggat aaagctgtta gaagaattaa aatcagcatt	12780

cttgactatt caaccaaggg agggataaat tattactcat tctagggaca tgggctcata	12840
actactacat gtgtaaggac atgaatttac ccaatattac aatttttcct tttatttagtg	12900
tgtacagtgg aagaatagac atgttcactc tggacaaaaa aaaaattata cttatcagtt	12960
atcagaagca caatgctgaa gacagtagtt ccataacaat ttgaagtatg tgatcgaact	13020
agtagattat cttagtagta gtgaattatt gtaaattgta gtaatttggc agccactggg	13080
cagaaaaata agaattgagg ctcaatattg atattaatgg tggtgattga cacataaatt	13140
ttatcaagtc tacacaatat aaaattacag aaaggtagaa gagtatacca gtacaacttc	13200
aacatatctt cactacaagg gagtaaaatg acatggccta gttactatct aatgaactgc	13260
agaaaactaa aagaaaactc caaggcaact cttctctgct gatctggttg gtccttttcc	13320
taccttttgc aatacccaga tacaacaat ggatagaaaa caaagtagac ttgtagtatg	13380
caggtcacag tgctaaattc acagaaagaa acccctgaac tgaactgctc tatttccttg	13440
tggtcacaaa gagtaattct ggtttacacc tacagattga tgtcaatcta caccctgttg	13500
ataacagtgt ggccaaggac aaaaaaagg tgctccgttt taccaattct gtaaaaaatt	13560
attggcaggg taagctcggc tagggcagga ttacatttct aggactacca tccccgaaat	13620
ttagaagata ttatatccac ataaagcata tctttcacat taatttgcaa aaatctaaaa	13680
gctttttctt agctcaagtg tgtccaagtt taccctggca gtttaaaacg atagttacaa	13740
gcagcatggg ttgtatcaga cacatttgag ggccaatttc atgtaagtga tattgggcaa	13800
gttacttcaa ctatctgtgc ctccaaggtc atactagtgt ttatttacct aaagggtacc	13860
tgttatgtaa ctttaggggtg ttacatttag ataatgcctg caaaatattt acttcaacgc	13920
ctaaaacata gttaagtatt caataaatac ctactattgt cactactaac ttaaaagttt	13980
agagattaag agcagaatct ggggtgagac aaacttaggt tcaaatacta gtattgttgg	14040
gtaatcttgg gcaagttact taacctctct gatttgtgta atttaaaaaa ttagttaata	14100
tacataacag ggcttagaag agtatctagc acatagcacc atttaagcat ttgttattgc	14160
taacatgcaa acaatttaag ggaaagaaat tttttaaaaa ggaagaggga tttgcaaact	14220
aaaaacaatg agtatcttat gttcaaagaa aactaacaaa cagccagctc tagcaataat	14280
taaattcact atatactggg gcaggcatca caccctaaag ctaaaagcgt ctacctaggc	14340
caggcacggt ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg aagcagaggc gggcagatcg	14400

cttgagctca	ggagttcaag	accagcctgg	acaacatggc	aaaacaccat	ctctacaaaa	14460
aatacaaaata	ttaggccggg	cgcagtggct	cacgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	14520
caaggcgggt	ggatcacctg	agatcaggag	ttcgagagta	gcctggccaa	catggtgaaa	14580
cctcgtctct	attaaaaata	caaaaaatta	gccaggcatg	gtggcaggcg	cctgtaatcc	14640
cagctactca	gggggatgag	gtaggagaat	cgcttgaacc	cgggaggcag	aggttgact	14700
gagccgagat	catgccactg	tactccagcc	cgggcaacaa	gagcgaaact	ccatctcaaa	14760
aaataaataa	ataaataaat	aaaataaagt	acaaatatta	gccagggatg	gtggtgcgca	14820
cctgtagtcc	cagctacttg	ggaggctgaa	gtggggagaat	cccctgagcc	tggggagaat	14880
cacccgagcc	cgggaagtcg	aggctgcagt	gagcagtgat	tgtgccactg	cactccatcc	14940
taggtgacag	agtgagaccc	tgtctcaaaa	aaaagaaatt	ggcagaatta	agtaagttga	15000
tgtttagaga	tgaaaaatca	acattttttc	ctcagcaact	gaataaaaaac	aacagccact	15060
accatttttt	tgagtaccta	tttgtagcct	attttttaac	tggtattact	cgagagagag	15120
agagctaggt	tcgagacaga	gctccttctc	ttaataactg	tatgacctag	ggtatgtctg	15180
ttagcctctc	tgaggcttca	aaggctcctc	atctgtaaaa	tggtataaat	cataccattg	15240
ctacagggct	gttttgaaga	ctaattagga	ctatgtaagt	aaacatgatg	atggctatta	15300
ttactgttcc	ccgccagggg	ccatgcaagg	gttgctgatt	cacatagact	gtcttataat	15360
cctctcaata	actccaagag	gtagccagca	cctcagatat	acataaaatg	acttaagccc	15420
agagagggtga	agtaagttgc	ccacagccac	acaactagta	aatagcccaa	acaagctgga	15480
ttcccagtta	gactccgtta	atagcactgc	tctttacctt	aagtcattac	aatgcctaata	15540
atgaaataga	atcgcttctt	tcttaggggt	caagtggta	attatttaata	gtattcattc	15600
aacaaacat	catcgaggac	ctcttacaag	ccaagtactg	tgctaagtgc	tagagttacg	15660
gcggtgattc	ctgcccttaa	aaagttttag	tgggagaaac	aacaggtaac	caggtcattg	15720
ccaaaacaac	aaaaataatc	ataataaagc	aggctaaagc	atatttaact	ggccgggggtt	15780
ttgactat	tagcaagcat	gatcagaacg	gttgaggagg	gaggccagca	gcttggccgg	15840
ttcaacaaac	aagaaaaaac	cagtgagggt	ggagctaaga	taccagaggc	tgattacggt	15900
taagaatgtt	cttgaaggta	aggaccagat	tctcattttc	tatatcctgg	ggcatcggtc	15960
agcatggaat	ctggattcta	gcacatgtga	atttcggctt	gaaatgacct	aatgcctttt	16020

ccctagttcc	ttcgtgtgtc	aaatacgc	ggttaccgct	accagagctg	tagtggggct	16080
tcaatgaggc	catgagcatc	tccataaaga	tgaactacag	tgtgtgcaaa	actaaaggca	16140
aaacctggtc	cccacacgcc	ctcccaggtg	gtcgcttttc	gtgccgaggc	ccctccagag	16200
gtgccccgag	aacctcacca	tcgcacccca	aacttccagg	gaagggcctc	tcccagaaaa	16260
gccccacgc	ccccaccccg	cgccatcatt	cccgaatctg	ccctcgggcc	ctccccgcag	16320
cacgctcgca	ggcggcacat	gtcaacaaaa	acgccatttc	caccttctct	tcccacacgc	16380
agtcctcttt	tcccagggct	ccccgagga	gggacccacc	ccaaaccccg	ccattccgctc	16440
ctccctgccg	ccctcgcggtg	acgtaaagcc	gaaccgggga	aactggccgc	ccccgcctgc	16500
gggggttcct	gggcccggcc	gctctagaac	tagtggatcc	caattgaagg	cctggtctaa	16560
atgactccaa	aatcaccact	taattcaaga	gactgatttc	cctgagtcag	gccccttaaa	16620
gcagctattt	caatgggaca	gggaaacaac	cctaggatct	ggattagaat	cacttggggg	16680
ctgccacacc	cccagggctc	tgatcctgcc	cttctccac	acgcacattc	acatactgct	16740
gcagtgcct	tccatttcta	atgggttcct	gggccatctg	tcaggatatag	ggaatggaaa	16800
aggggttggg	gaggctctgc	ttcagaaagt	ttgtgtcagg	ggctcccaga	gcctccacag	16860
atagatagca	gggggtcccca	ccctaccatg	gcagctataa	atgtgatcaa	catttattgg	16920
cctaggatac	agcagttagc	aaaatgcctg	atgtagttcc	cactccgtgg	aggttgcagg	16980
ctagccaaga	agtcatgagt	tcagcaaccc	ttacgcacca	gtgggatgag	attggaccag	17040
gccgagggta	gtcttgggaa	cactcagcat	ttgtctgagg	gccagaagag	gctgcttgcc	17100
ctcagacagg	aggtcagcat	ctttattgta	gcccattgaca	cctctacacc	attgctcttc	17160
tggtcttatg	gaagacatct	ttgggcctga	taacagcgga	gtctgtgtcc	cacttgtcca	17220
ggctggagtg	ccacatcagg	cacactccag	ttgcagggac	agcacagaca	agtttcagga	17280
aggctgggtg	cctccaggag	gttaacctta	taaggccaga	ttgtaacctta	gttgaaaaac	17340
atacacatgc	catgataata	aaagaacctta	ggcaccatta	caagagaaaa	aatcattttt	17400
gtagatacga	gcatggattc	ttgggtgggt	cagacacact	gggcttgtgc	tctgactgca	17460
ctgtctcccc	tacctgacct	tgggtaaacc	ataagactgc	tgcatgactc	agtgtccacc	17520
ccaaaaaagt	accggtagat	attggccaca	gtagatatca	gctagagtgg	actctcatga	17580
caatgagggg	agatgtattc	cccatcttag	gcacctggga	ctctaccttc	catcttctgc	17640

tccgtgtctc tccatcccca ggctcttcag aactcaggga gtccagaatg tcagctccca	17700
gatttcagcc ttcagaaagg aaaccatta ccgttcagtt gaacaaatgt tgtctgagcc	17760
ccagatctgg gctcagaggc catctaggct atgagacaag aggggaacaa agcaccgtct	17820
gcactcactc accacactca cttgctgtcc cagggtcacat ccatcgggta gagaatctaa	17880
gaggctgagc tagctccgc caccagccca gccacccca cctggcccct tccttccttc	17940
tacaaaatat gcaccacctg tcaaagggtg ggcagtgcca ggctgcata cagagcactg	18000
agtgtaaaag cagacatgga ccctgacctc caggagcttc caattttctt gaagagacaa	18060
atcagctggc atttcagtc agtgtgatct gctcttggtg agcacagacc tagggagtgtg	18120
gggcagcttc ccagaagaac tgcagtccag gctgagggca gagaaatgag gggaatggcg	18180
aggaattggg gagcaggggg gagctcagta gagagccaag ggcgggaggt gagaagtccg	18240
tgttgggcca ggagctaccc tccggtggcc acagccgaag tcgaggatgc ctttggaact	18300
catccccact tctctctttc tgtatgtagc cgtccaagaa caagtcacct ccaagtgtag	18360
ccggatcaag gcaagcccc catctagcaa gcacttgatg ccaccagaa ctgggcttct	18420
tcagaacaat ctgagtccag gaatgatccc actcaccagg caccagagct gcgagggcac	18480
gggagtgatc tcaccaactc tggggaagcg gcaaggaatt ttcacctca gccccagtg	18540
tcccatcctc tcacactcag gccagactcc cctgggcaga cttgactctg tctgccagca	18600
tatgcagagc cccaaggcca cccaccaga agtgcccctg cctgggttct gtcccagctc	18660
cctgggcacc cagtccttga gtccccacca gctcagacgg cctagtgtgc caagaatgcc	18720
cactgcgttc aacaatgctg catgggtcac agcggcagca gctgtgacca cagcagtttc	18780
ggggaaaaca cccctcagcc aagtggataa tagcgttcag cagcactcac cttctggcca	18840
ggcctgcctt cagaggccat ctgattggga ggcacaagtg cccgctgcga tgggaacaca	18900
agtgcccctg gccacaacc ccagcttcag cctgctgggc agccagagcc tcaggcagag	18960
cccggtacag ggcccgtgct ctgtagcaaa caccaccaag ttcctccagc agggatatggc	19020
cagctttagt cccctgagcc ccatacaggc catcgagcca ccaagctatg tggctgctgc	19080
tgccaccgct gctgctgctt ctgccgttgc tgccagccag ttcccaggct cgttcgacag	19140
aacggatatt cccctgagc tgccacctgc cgactttttg cgccagcccc aacccccact	19200
aaatgatctg atttcgtcac ctgactgcaa tgaggtagat ttcattgaag ctctcttgaa	19260

aggctcctgt gtgagcccag atgaagactg ggtgtgcaac ttgaggctga tcgacgacat	19320
tttgaacag catgctgctg ctcaaaatgc cacagcccag aattctgggc aagtcaccca	19380
ggatgctggg gcactttaaa tctgagcagg atgcccataag aaaccccat ggtgacatca	19440
ctctaggaag tgggtgtcgat ccatacccg agttgtctcc cgttacaatt tgagtgggtgt	19500
tgtcagccca tgcttatccc tctctctacc tgtgacaaaa tggaaagctg gtgatttttc	19560
aagctacgtg tacatatattg aaaattttgt aaatggtttt cctaaacatt aatgacagaa	19620
gtatttatac ttcatTTTTgt gactttgtaa ataaagcgac ggcttttTgtt tcagtagagt	19680
tgtgtttact atgcattgtt ttgtgtttat tatacaatgt tacaatatg cagaccgtgt	19740
tgtttgctcc agtgatacct tgtaaagcta ggtggctgag tcgcttatgg ttttaatgca	19800
atgagcaatg tggatatgac caagagttgt tgtgcaagtt gacaaatgcc aaatagaaaa	19860
ccacttgGCC atttatttct atgttcacta aaaatcctat tgccttTgtt gattcttaat	19920
ctcttttgCG aacctttcag tctccgctag ctctttccta atgagcttta cagcagaagc	19980
tgttttatcg ttaagtGCC cacagagaca ctttaccagg aggctgggag agttctccag	20040
atttgggaga ggcgcagaga cagtgtgtga gccgagccct gtctcagcaa tccacctgga	20100
ggagctagag tatcctcctc cctttaccat tcagaccgag agaaaaagcc cagcttTgtt	20160
gcaccctcgt ggggttaagg cgagctgttc ctggtttaaa gcctttcagt atttgttttg	20220
atgtaaggct ctgtggtttg ggggggaaca tctgtaaaca ttattagttg atttggggtt	20280
tgtctttgat ggtttctatc tgcaattatc gtcattgata ttaagtgtc tgttatagaa	20340
aaccacacc cactgtcctg taaacttttc tcagtgtcca gactttctgt aatcacattt	20400
taattgccac ctgctatttc acctctacat ttgaaatctg gcgtctgttt caagccagtg	20460
tgttttttct tcgttctgta ataaacagcc aggagaaaag tgcctctatg tttttatttt	20520
tcaagggagt attcagtacc taaaaccca agtcaggaag cctgctagtg gctttgggttc	20580
tttcagaggc tgctcgatgc cttgtgtgtc agaaagaaaag attcagcagt tttgcatcat	20640
ggcaaagaag cctgttattt tggggctcag cccctcattt tatagaggat gaaacagagg	20700
gggatgggag gtcacaaaga caactgcccc gggagcaggt gtgggggaga cttgccctga	20760
gggtctagac gctctgcacc accgtcctgt ctcccttgct gaagaccaca catgcccttc	20820
tttgaccaga cctgccacc tgataggcca ggacctggta ggcggggtacc caggtttcat	20880

ggatggaacc	acatctcccc	aaaagtgggg	aggtagctac	tgggatgcac	gcctcccgcc	20940
atgtgctata	ggagagcagc	tgaagcaaca	gttgggatca	gatgtagtca	caattgaatg	21000
catcatcaca	tttatccctc	taagtggctg	ggagagttag	tatcctcatc	cctaaggtag	21060
aaaatgttcc	aatttgatca	gtggctttca	ggagctgaga	aaggcatgtg	ctctgaggca	21120
gagctgttat	gtcccgagca	gcctaaaaat	gctctaagaa	catgctccct	gccaaaattc	21180
tcaatggctg	tgacaaggga	caacgatcga	ccaatggggg	tggaagcaga	cctccgcagt	21240
ccaggggcca	gagctaggac	agaggggtcg	gagaaagagt	cattttccca	acactccagc	21300
tcttggccag	tcctcacaca	gtccctcctc	gcttcctgct	gagagagata	tcctcatagg	21360
tctgggtaaa	gtccttcagt	cagctttcat	tcctgtcac	caactttgtc	tctgttctcc	21420
ctgcccgtct	caggcagcac	tcctcaggaa	acctctcaa	gagccagcct	cactgcagcg	21480
cccactattg	tcctctgcc	tcaagtgtcc	catccatgcc	aggccccagg	caggctgcag	21540
ctttccctca	gggccacacc	aaagcacttg	ggctcagctg	tgctgtcccc	ctccatcact	21600
gagctcaggg	gcagcagggg	tgggggtgca	ggaggcccat	tcacccttct	ctggctctgt	21660
gttggacca	cctgcccagc	cactgctgct	tagaacctac	ccgctgggaa	aatgaagccc	21720
tcccggaggg	gccacctcaa	cctgagagcc	tcacggatca	cagttgtccc	cactcagctc	21780
tgccagccct	cagagacca	tagataaaag	ctgagcttgg	ctgcagagc	tggttccatc	21840
ttccattccc	agagggttca	acttcttacc	ccaaccacac	agggaacctc	aaggctgagc	21900
cagtgtgggc	tgagctgcag	accagcttcc	tggacacgtc	ctgccacctg	accccaggct	21960
ggcctcactg	cccctggcac	tcctgaccct	atcctcattc	ctcctggcag	tgctgtttct	22020
gccattccgc	tttcccttag	ctgtcctctc	actgtactgt	cagcttctcc	ttttccaggt	22080
gccccccagg	ggctttccac	atgaccctgt	cacccacag	cccatccagc	accaattcca	22140
gctctctgcc	acccttcaaa	ggagtgcag	tgccctgctt	cacctccac	tcacccctca	22200
accagagca	atctggctcc	agtcttgctc	ccttccccct	aagtactcta	gtcacagttc	22260
caaattcctc	ctggtcataa	agccaaatga	agcttctctg	tcctcagcgg	acttgccact	22320
tcagcagtag	tggactctct	cctcccagaa	acctgtttcc	ccttggctcc	tggagccac	22380
actctgctgg	aatccttctg	cctctctggc	ctgtagcctg	gccctctctc	ccaacctgag	22440
gtccattctc	tcctgctcct	ccacaagatg	ttgtctcttc	cattacttcc	tcctctcaa	22500

ccaaagctcc	ttcattagct	ctttatcttc	tggtttcttc	ccctgggcag	acgaatggat	22560
tcaagagcct	gtggcccagc	agcccagcac	tccaggatct	cagcacttca	gcatcccagt	22620
accctagcat	ctcaataccc	cagcacccca	gcaccatagt	attccagcac	cccattgtcc	22680
aagcatctca	gcactccagc	atcccagcac	cccaacactc	cagcagccca	gaatctcagc	22740
accctagcac	tgccagcatct	caggacccca	gcacttcagc	atcccagcac	actagtactc	22800
cagcatctcg	gcaccccagc	acctaggcat	cccaacaccc	agcaccccag	cacttaagca	22860
tcccaccact	acagtatctc	aacactccag	caccccagca	ccatagtgtt	ccagcacccc	22920
agcatcccaa	caccccagca	cttaagcatc	ccaacacctc	ggcatcccaa	caccccagca	22980
ctgcagcatc	tcagcacctt	agcatcccag	tgccctagca	tctcaatgct	ccagcacacc	23040
agtactacag	tattccagca	ccccagcact	ccagcatctc	agcactgcag	cactgcagca	23100
ctccagcatc	ccaaaatccc	agcatcccaa	caccccagca	gaccagcaga	ccagcatctc	23160
agcacccgag	catccaagga	ctatcccagc	atcccagcaa	cccagcacct	cagcatccca	23220
acaccccagc	atttcagcat	ggcaacaccc	cagtacccca	gcacttcagc	accccagtat	23280
cccagcatct	cagcgaccca	gtatcacaaa	acctcagcat	cctagcaccc	cagcacccca	23340
gcaccttagc	accttagcat	cccagcatct	cagcgccctca	gcatcttgat	attctggctg	23400
aggtcagcgt	ggtgtatcta	gtcaggggtcc	taactttcac	ttcgcaggga	aatgctgctg	23460
gactgggtct	catgttgggc	tgaagctctc	tagaccctt	gaagacagca	taaaagagct	23520
tggagacgct	gggtgtcccc	catggaagag	ttcactctca	tcctgctttg	acaacagcct	23580
tctctggggg	ccctcacggg	cccctctttc	ttactgcaag	tttgtctctg	agaagactgt	23640
gatgcagaag	tcactcagct	gcctgtggct	cctgaagagc	tgaagggtga	ggcctgtagg	23700
cctccctatg	agaggcgcag	aaaaaaccat	gattgctagt	ggggagggtgc	tccctctaca	23760
accactcca	taatctgccc	ccgcccagct	ctgaggccag	cccaggggga	aaatgccaga	23820
tccccaggga	ggtgtgtgag	acctcagggg	ctccctcctc	ccttacagca	ggctcaggcc	23880
cctggggggc	tcagggccaa	ggtctgtggg	taagctacta	tctctcactt	gtcctctagc	23940
cacaaaagcc	aggagatct	ggcaatggac	atgaggttct	gaagaagcac	atatgactgg	24000
cttcctaata	cgtaggttgt	cagtgattca	ataaacacgc	atgggccagg	catggggaaa	24060
tagacaaaca	tgatcccaa	cctctcccag	agtgaactgg	gagggaggag	tgttcatccc	24120

tcaggattac accagagaaa caaaccagca ggagatatat atggtttttg ggggtcaaga	24180
aagaggaaaa acctggcaag gcaagtccaa aatcatagga caggctgtca ggaagggcag	24240
cctggaacct ctcaagcagg agctgatgct gcagtccaca ggcagaattt cttcttcctc	24300
ggggaaatct cagctttgtt ctttaaggcct ttcaactgat tggctgaggt ctgccccctc	24360
ccccacattc tccaggataa tcttccttac ttaaagtcaa ctattaatca cagctacaaa	24420
atccccctcac agctacacat agatcagtgt ttgattgacg aacagcccct acagcctagc	24480
caagttgaca cataaaacta accatcacag ggggacaaat gatgtaaaca catcaacaaa	24540
taaaacagta acaagttaag gtctatggaa aaaacacaga aggggcagag agaaagaaag	24600
caagaaggag agtcccagtt tgctagggct tgtgggaagt ggggagcagt tctcttttagc	24660
taggatattt gggaaaggca tatctgaagg agtgatattt gagcttagat taaaagatgg	24720
gaaggagcaa gccatgcaaa gagctaggat gttccaagca gagacggaac agcaagtgca	24780
aatgtcagga ggaatagaag gaggctggtg ggtgggggtcc agtgagcaag aggagggcag	24840
gcaggagagg ggatggggag gtgggcaggc ccagaccacc cagggccctg gagactatcc	24900
tgatccaaca aggggaagcct tgagtcactt cagtgtccat gtggagaatg gacctcagac	24960
tgaatgaggg aggagtaag gagggcctct acctccaggg cttcgccctg tggactgcgc	25020
atagacatct ccaactcaga aagtctgaac caaactttcc atagttcccc caagtctggg	25080
catcctccta ctcagtgaaa ggcagccatc acacctccct gccctgctcc cggatgcccc	25140
aaatcctctt ggtctccaag tccagaacct gagacttgct cttgatgttt gtctttccct	25200
caccctttct gtattctggg aagatgggtt tttttcccc agatgaatct gtaaaacttc	25260
tgtgatcaca ataaaaattc tggcagtatt attttctgga acatgacaaa gtgattcaaa	25320
attatttatc tggaagacta caaaacaaga atagccagga aatttctaaa aagaaagaag	25380
aaggaggagg agaaagaagg aggaggaaaa ggaggagaag aagaaaagaa aaagaaccaa	25440
gaaagggttc tagctctacc aaatattaaa acatatcatg aagctattta aaacaatatg	25500
gttgtggata ctgaaaaaga tgtgaataaa gtggaaggaa aataaataga aatgcacatg	25560
gggattgaga ctgtgaaaaa ggcagcatct cacatcagtg aggatgttc aacacctggt	25620
gttgggaaaa ctggctagtc atttaaacca aacaactggg tcctctacct cactcctgac	25680
attaagatac atttagatga ttcaaagagt aagacagaaa aaataacacg tgaaaacact	25740

atcagaaaac aacgtggggcc aggtgtggtg ggtcacgcct gtaatcccag cactttggga	25800
ggccgaggca gacagatcac ctgaggtggg gagttcaaga ccagcctgac caacatggtg	25860
aaatcctgtc tctactaaaa atacaaaatt agctgagcgt ggtggcgcac gcctgtaatc	25920
ccagctactc aggaggccga ggcaggagaa tcacttgaac ctgggaggca gaggttgtgg	25980
tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc ctgggcaaca agagtgaaaa tccatctaaa	26040
aaaaaaaaaa aaagccaagg tggatatattt tatagtatca gggtagatca agcttctcca	26100
atcatgacat gaaaccaga aaccataaaa gaaaagaatg ataaaattgc ccacgtaaag	26160
taaaaagctt gcacacagaa aaacaccata caggttacaa gatgagcagc aaaatcagag	26220
aaaaaacatt gcaattcagg acacacagag gctattgttc ctaatattta aaaataaaaag	26280
tagtggattg tctacaaaaa gatgaagaca agaatttcag aaaaccaaact actgcatgtt	26340
ttcacttaca agtggaagct aaacactgag tacacgtgta cacaagaat ggaaccatag	26400
gccaggcacc gtggctcacg cctgtaatcc cagtactttg cgaggccgaa gcgggcggat	26460
cacctgaggt gaggagtctg agaccatcct ggccaacatg gtgaaacca gtctctacta	26520
aaaatacaaa aattagccgg gcgtgggtgt ggggtgcctgt aatcccagct actcgggagg	26580
ctgcggcagt agaatcgctt gaaccctgga ggtggacctt gcagtgagcc gagatcgcac	26640
cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gactccatct caaaaaaaaaa aaaaaggaat	26700
agaacaatag aactgggggc ctacttgagg gaggagggtg aggatcaaaa acctgcctat	26760
caggctactat gcttattacc tgggtggtga aataatctgt acaccaaacc ccagtacat	26820
gcaatttacc gatgtaacaa acctgcccac gtaccgctg aacctaaaat aaaagttgga	26880
aaaaaatata gaaattttct ttgtaatagc caaaaactgc aaacagccca ggtgtctatt	26940
agtagaatgc ataaacaaac tcgggcatgt tcatacaatg taaaactact catcaataaa	27000
aagtgatact tctcagcaat gaaaagaaac tagctactga taccagctac aacatggatg	27060
gatttcaagt gctttatgat gagagcaaga agccagacac aaaagtgtct atatatatat	27120
acagtatata tacgtatata tacacatata tacagtatat atatacatat acatgtatat	27180
atatactgta tatatactgt atatatatat acagtatata tatacatata tacagtgtat	27240
atatactgtg tatatatata tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatactgtg	27300
tatatatata tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatatgtat actgtatata	27360

tactgtatat	atatatacac	atatatacag	tatatatata	cagtatatac	tgtatatata	27420
cagtatatac	gtgtatatat	acatatatac	agtatatatg	taaatataca	tatatacagt	27480
atatatgtaa	atatacatat	atacatgtat	atatatacac	tatatatata	catatatagt	27540
gtatatatac	atatatacat	gtatatatatt	actatatgat	tccattttata	taaagtgcc	27600
aaacagtcaa	aaataatcta	tgtggaaaaa	atcaacaaag	ggatcccccg	ggctgcagga	27660
attcgatggc	gcgccgtcga	cccaacgcgt	tgggagctct	ccggatccaa	gcttcgaggg	27720
gctcgcctct	ctccttcacg	cgcccgccgc	cctacctgag	gccgccatcc	acgccggttg	27780
agtcgcgttc	tgccgcctcc	cgctgtgggt	gcctcctgaa	ctgcgtccgc	cgtctaggta	27840
agtttaaagc	tcaggctcag	accgggcctt	tgtccggcgc	tcccttggag	cctacctaga	27900
ctcagccggc	tctccacgct	ttgcctgacc	ctgcttgctc	aactctacgt	ctttgtttcg	27960
ttttctgttc	tgccgccgtta	cagatccaag	ctgtgaccgg	cgccctacgta	agtgatatct	28020
actagattta	tcaaaaagag	tgttgacttg	tgagcgctca	caattgatac	ttagattcat	28080
cgagagggac	acgtcgacta	ctaaccttct	tctctttcct	acagctgaga	tcaccggcga	28140
aggagggcca	ccatgcatgg	ggtggaaaat	acttcccgtc	tgcttgctgc	tgctgcttcc	28200
tgttgctctg	attcaacagg	tttcatctca	agagctctcc	tgcaaaggac	gctgcttcga	28260
gtccttcgct	cgagggaggg	agtgtgactg	tgactcccag	tgtaaacagt	atggcaagtg	28320
ctgtgcagat	tatgacagct	tctgtgaaga	agtaaaagat	aacaagaaaa	acaccctaa	28380
aaagaaaccc	aatccagaac	cgccggctgt	ggatgaagct	ggaagcgggc	tggataatgg	28440
tgagttcaag	ctcaccacac	ctctcctga	ccctcctact	actccacaca	gcaaagtcgc	28500
cacatctccc	aagactacag	cagcaaaacc	agtaactcct	aaaccagtc	ttgcacctaa	28560
ttctgagaca	tccaaagagg	catcttttagc	atccaataaa	gagacaacag	ttgaaacgaa	28620
agagactact	gcaacaaata	aacaatcttc	tgccagtaaa	aaaaagacga	cttcagttaa	28680
agagacacgg	agtgcagaga	aaacatctga	taaagatggt	gagcccacat	ctacaactcc	28740
caagaactca	gctcccacta	ctaccaagaa	gcctgttact	acaaccaagg	aatccaagtt	28800
cctaccactc	ccacaggagc	ctgaaccac	aactgccaa	gaaccacctc	caaccaccaa	28860
gaagcctgaa	cccaccaccc	gcaaggagcc	tgaaccacac	actcccaagg	agcctgaacc	28920
caccaccccc	aaggagcctg	aaccaccac	tccaaggag	cctgaacca	caactcccaa	28980

ggaaccacct ccaaccacca agaagcctga acccaccacc cccaaggagc ctggacccac	29040
aactcccaag gagcctgaac ccaccaccac caaggagcct gaaccaccca ccaccaagga	29100
gcctgaatcc accactcgca aggagcctga acccaccact cccaaggagc ctgaacccac	29160
aactcccaag gagcctgaac ctacaaccct caaggagcct gaaccacaaa ctcccaagga	29220
gcctgaaccc accactccca aggagcctga acccacaact cccaaggagc ctgaacccac	29280
aactcccaag gagcctgaac ccaccacgcc caaggagcct gaaccacaaa ctcccaagga	29340
gcctgaaccc accacgcccc aggagcctga acccacaacc cccaaggagc ctgaacccac	29400
aactcccaag aaacctgaac ccacaactcc caaggagcct gtacctaca cccccaagga	29460
gcctgaaccc accaccccc aggagcctga acccaccacg cccaaggagc ctgaacccac	29520
aactcgcaag gagcctgaac ctacaactcc caaggagcct gaacctaca cccccaagga	29580
gcctgaaccc acaactccca agaagcctga acccaccacc acatcaccca aaaccactac	29640
tctgaaagca acaactcttg cacccaaagt aactgctcca gcagaagaga ttcagaacaa	29700
acctgaagaa acaactcctg catcagaaga ttctgatgat tctaaaacaa ctctaaaacc	29760
acagaagcca accaaagcac ccaagcctac caaaaagcca accaaagcac ccaagaagcc	29820
cacctctacc aaaaagccaa agacaccaa aacaagaaaa ccaaaaacta caccagctcc	29880
tctaaagacg acttcagcaa cacctgaact gaataccacc cctctagaag tcatgctgcc	29940
aaccaccacc atccctaaac aaactccaaa ccctgaaaca gctgaagtaa atccagatca	30000
tgaagatgca gatggaggtg aaggagaaaa acctctgatt cccgggcccc ctgtgctatt	30060
ccccacagct attccaggca ctgatctttt ggccgggaga ctcaatcgag gcattaacat	30120
caatcccatg ccttcagatg agaccaatth atgcaatggt aagccagtgg atggactgac	30180
tacgctgctc aatgggacat tagttgcatt tcgagggtcat tatttctgga tgctgaatcc	30240
attcagacca ccatctccac cacgcagaat taccgaagtt tgggggtatt cctctcctat	30300
tgacacagtt tttactagat gtaactgtga aggaaaaact ttcttcttta aggattctca	30360
gtactggcgc ttcaccaatg atgtggtaga tcctgggtat cctaaacaaa ttgtcaaagg	30420
ctttggagga ctaacaggga agatagtggc tgctctttca atagccaagt acaaggacag	30480
gcctgaatct gtgtacttct tcaagagagg tggcaacatt cagcagtaca cttataaaca	30540
ggagccaatg aagaagtgca cagggaggcg gcctgccatc aactactcgg tgtacgggga	30600

ggcagcacag gtcaggaggc gccgctttga gcgtgctgtt ggacctttcc agacacacac 30660
cttcaggatc cattactcgg tgcccatgag agtttcttat caagacaaag gtttcctcca 30720
caatgaagtc aaagtgagta caatgtggag agggttttcca aatgttggtta cttcagcgat 30780
aacactgcct aacattagga aacctgatgg ctatgattac tacgcctttt ccaaagatca 30840
atactataac attgatgtgc ctacaagaac agcaagagca attaccacac gttcagggca 30900
gacctctcc aaaatctggg acaactgtcc ttgaactgat tgacaaagaa gagtcatcaa 30960
aatgaaatga agaaaacagt gatacttttt gacattgaaa tacattttat taataaagaa 31020
tgttgaaatg agcataccta tttaaataca aaaaaaaaaa aaaaaaaggc cacatgtgct 31080
cgagctgcag gtcgcggccc tagctcgaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa 31140
ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 31200
tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttghtaacc attataagct gcaataaaca 31260
agttaacaac aacaattgca ttcattttat gtttcagggt cagggggagg tgtggggagg 31320
tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg tggtagatca tttgggggtac cgaattcctc 31380
gagtctagag gagcatgcga cgtcggcgcg cctaccagta aaaaagaaaa cctattaaaa 31440
aaacaccact cgacacggca ccagctcaat cagtcacagt gtaaaaaagg gccaagtgca 31500
gagcgagtat atataggact aaaaaatgac gtaacgggtta aagtccacaa aaaacaccca 31560
gaaaaccgca cgcgaaccta cgcccagaaa cgaaagccaa aaaaccaca acttcctcaa 31620
atcgtcactt ccgttttccc acgttacgtc acttcccatt ttaagaaaac tacaattccc 31680
aacacataca agttactccg ccctaaaacc tacgtcaccc gccccgttcc cacgccccgc 31740
gccacgtcac aaactccacc ccctcattat catattgggt tcaatccaaa ataaggtata 31800
ttattgatga tgttt 31815

<210> 3

<211> 4215

<212> ADN

<213> humano

<223> huPRG4

<400> 3

atggcatgga aaacacttcc catttacctg ttgttgctgc tgtctgtttt cgtgattcag 60

caagtttcat ctcaagattt atcaagctgt gcaggggagat gtggggaagg gtattctaga 120

gatgccacct gcaactgtga ttataactgt caacactaca tggagtgctg ccctgatttc	180
aagagagtct gcaactgcga gctttcctgt aaaggccgct gctttgagtc cttcgagaga	240
gggagggagt gtgactgcga cgcccaatgt aagaagtatg acaagtgtg tcccgattat	300
gagagtttct gtgcagaagt gcataatccc acatcaccac catcttcaaa gaaagcacct	360
ccaccttcag gagcatctca aaccatcaaa tcaacaacca aacgttcacc caaaccacca	420
aacaagaaga agactaagaa agttatagaa tcagaggaaa taacagaaga acattctgtt	480
tctgaaaatc aagagtcctc ctctctctcc tcctcttctt cttcttcttc aacaattcgg	540
aaaatcaagt cttccaaaaa ttcagctgct aatagagaat tacagaagaa actcaaagta	600
aaagataaca agaagaacag aactaaaaag aaacctaccc ccaaaccacc agttgtagat	660
gaagctggaa gtggattgga caatggtgac ttcaaggtca caactcctga cacgtctacc	720
acccaacaca ataaagtcag cacatctccc aagatcacia cagcaaaacc aataaatccc	780
agaccagtc ttccacctaa ttctgatata tctaaagaga cgtctttgac agtgaataaa	840
gagacaacag ttgaaactaa agaaactact acaacaaata aacagacttc aactgatgga	900
aaagagaaga ctacttccgc taaagagaca caaagtatag agaaaacatc tgctaaagat	960
ttagcaccca catctaaagt gctggctaaa cctacaccca aagctgaaac tacaacaaaa	1020
ggccctgctc tcaccactcc caaggagccc acgcccacca ctccaagga gcctgcatct	1080
accacaccca aagagcccac acctaccacc atcaagtctg caccaccac cccaaggag	1140
cctgcaccca ccaccacaa gtctgcaccc accactcca aggagcctgc acccaccacc	1200
accaaggagc ctgcacccac cactcccaag gagcctgcac ccaccaccac caaggagcct	1260
gcaccaccca ccaccaagtc tgcaccacc actcccaagg agcctgcacc caccaccccc	1320
aagaagcctg cccaactac cccaaggag cctgcaccca cactcccaa ggagcctaca	1380
cccaccactc ccaaggagcc tgcaccacc accaaggagc ctgcacccac cactcccaaa	1440
gagcctgcac cactgcccc caagaagcct gcccacta ccccaagga gcctgcaccc	1500
accactcca aggagcctgc acccaccacc accaaggagc cttcaccac cactcccaag	1560
gagcctgcac ccaccaccac caagtctgca cccaccacta ccaaggagcc tgcaccacc	1620
actaccaagt ctgcacccac cactcccaag gagccttcac ccaccaccac caaggagcct	1680
gcaccaccca ctccaagga gcctgcaccc accacccca agaagcctgc cccaactacc	1740

cccaaggagc ctgcacccac cactcccaag gaacctgcac ccaccaccac caagaagcct	1800
gcacccacca ctcccaaaga gcctgcccc aactacccca aggagactgc acccaccacc	1860
cccaagaagc tcacgcccac ccccccgag aagctcgcac ccaccacccc tgagaagccc	1920
gcacccacca cccctgagga gctcgcaccc accacccctg aggagcccac acccaccacc	1980
cctgaggagc ctgctccac cactcccaag gcagcggctc ccaacacccc taaggagcct	2040
gctccaacta cccctaagga gcctgctcca actacccta aggagcctgc tccaactacc	2100
cctaaggaga ctgctccaac taccctaaa gggactgctc caactaccct caaggaacct	2160
gcacccacta ctcccaagaa gcctgcccc aaggagcttg caccaccac caccaaggag	2220
cccacatcca ccacctgtga caagcccgct ccaactacc ctaaggggac tgctccaact	2280
accctaagg agcctgctcc aactaccct aaggagcctg ctccaactac ccctaagggg	2340
actgctcaa ctaccctcaa ggaacctgca cccactact ccaagaagcc tgcccccaag	2400
gagcttgac ccaccaccac caagggggcc acatccacca cctctgacaa gcctgctcca	2460
actacaccta aggagactgc tccaactacc cccaaggagc ctgcacccac tcccccaag	2520
aagcctgctc caactactcc tgagacacct cctccaacca cttcagaggt ctctactcca	2580
actaccacca aggagcctac cactatccac aaaagccctg atgaatcaac tcctgagctt	2640
tctgcagaac ccacaccaa agctcttgaa aacagtccca aggaacctgg tgtacctaca	2700
actaagactc ctgcagcgac taaacctgaa atgactacaa cagctaaaga caagacaaca	2760
gaaagagact tacgtactac acctgaaact acaactgctg cacctaagat gacaaaagag	2820
acagcaacta caacagaaaa aactaccgaa tccaaaataa cagctacaac cacacaagta	2880
acatctacca caactcaaga taccacacca ttcaaaatta ctactcttaa aacaactact	2940
cttgcaccca aagtaactac aacaaaaaag acaattacta ccactgagat tatgaacaaa	3000
cctgaagaaa cagctaaacc aaaagacaga gctactaatt ctaaagcgac aactcctaaa	3060
cctcaaaaagc caaccaaagc acccaaaaaa cccacttcta ccaaaaagcc aaaaacaatg	3120
cctagagtga gaaaaccaa gacgacacca actccccgca agatgacatc aacaatgcca	3180
gaattgaacc ctacctcaag aatagcagaa gccatgctcc aaaccaccac cagacctaac	3240
caaactcaa actccaaact agttgaagta aatccaaaga gtgaagatgc aggtggtgct	3300
gaaggagaaa cacctcatat gcttctcagg ccccatgtgt tcatgcctga agttactccc	3360

gacatggatt acttaccgag agtacccaat caaggcatta tcatcaatcc catgctttcc	3420
gatgagacca atatatgcaa tggtaagcca gtagatggac tgactacttt gcgcaatggg	3480
acattagttg cattccgagg tcattatttc tggatgctaa gtccattcag tccaccatct	3540
ccagctcgca gaattactga agtttggggt attccttccc ccattgatac tgtttttact	3600
aggtgcaact gtgaaggaaa aactttcttc ttttaaggatt ctgagtactg gcgttttacc	3660
aatgatataa aagatgcagg gtaccccaaa ccaattttca aaggatttgg aggactaact	3720
ggacaaatag tggcagcgct ttcaacagct aaatataaga actggcctga atctgtgtat	3780
tttttcaaga gaggtggcag cattcagcag tatattttata aacaggaacc tgtacagaag	3840
tgccctggaa gaaggcctgc tctaaattat ccagtgtatg gagaaacgac acaggttagg	3900
agacgtcgct ttgaacgtgc tataggacct tctcaaacac acaccatcag aattcaatat	3960
tcacctgcca gactggctta tcaagacaaa ggtgtccttc ataatagaagt taaagtgagt	4020
atactgtgga gaggacttcc aaatgtgggt acctcagcta tatcactgcc caacatcaga	4080
aaacctgacg gctatgatta ctatgccttt tctaaagatc aatactataa cattgatgtg	4140
cctagtagaa cagcaagagc aattactact cgttctgggc agaccttacc caaagtctgg	4200
tacaactgtc cttag	4215

<210> 4
 <211> 2894
 <212> ADN
 <213> murino
 <223> muPRG4
 <400> 4

atgggggtgga aaatacttcc cgtctgcttg tcgctgctgc ttcctgttgt cttgattcaa	60
caggtttcat ctcaagagct ctctgcaaa ggacgctgct tcgagtcctt cgctcgaggg	120
agggagtgtg actgtgactc ccagtgtaaa cagtatggca agtgctgtgc agattatgac	180
agcttctgtg aagaagtaaa agataacaag aaaaacaccc ctaaaaagaa acccaatcca	240
gaaccgccgg ctgtggatga agctggaagc gggctggata atgggtgagtt caagctcacc	300
ccacctctc ctgaccttc tactactcca cacagcaaag tcgccacatc tccaagact	360
acagcagcaa aaccagtaac tcctaaaccc agtcttgac ctaattctga gacatccaaa	420
gaggcatctt tagcatccaa taaagagaca acagttgaaa cgaaagagac tactgcaaca	480
aataaacaat cttctgccag taaaaaaaaag acgacttcag ttaaagagac acggagtgc	540

gagaaaacat ctgataaaga tgttgagccc acatctacaa ctcccaagaa ctcagctccc	600
actactacca agaagcctgt tactacaacc aaggaatcca agttcctacc actcccacag	660
gagcctgaac ccacaactgc caaggaacca cctccaacca ccaagaagcc tgaacccacc	720
acccgcaagg agcctgaacc cacaactccc aaggagcctg aaccaccac cccaaggag	780
cctgaacca cactcccaa ggagcctgaa cccacaactc ccaaggaacc acctccaacc	840
accaagaagc ctgaaccac ccccccaag gagcctggac ccacaactcc caaggagcct	900
gaaccaccca ccaccaagga gcctgaaccc accaccacca aggagcctga atccaccact	960
cgcaaggagc ctgaaccac cactcccaag gagcctgaac ccacaactcc caaggagcct	1020
gaacctacaa ccctcaagga gcctgaaccc acaactccca aggagcctga acccaccact	1080
cccaaggagc ctgaaccac aactcccaag gagcctgaac ccacaactcc caaggagcct	1140
gaaccaccca cgcccaagga gcctgaaccc acaactccca aggagcctga acccaccacg	1200
cccaaggagc ctgaaccac acccccaag gagcctgaac ccacaactcc caagaaacct	1260
gaaccacaaa ctcccaagga gcctgtacct acaaccccca aggagcctga acccaccacc	1320
cccaaggagc ctgaaccac cacgccaag gagcctgaac ccacaactcg caaggagcct	1380
gaacctacaa ctcccaagga gcctgaacct acaaccccca aggagcctga acccacaact	1440
cccaagaagc ctgaaccac caccacatca cccaaaacca ctactctgaa agcaacaact	1500
cttgcaccca aagtaactgc tccagcagaa gagattcaga acaaacctga agaaacaact	1560
cctgcatcag aagattctga tgattctaaa acaactctaa aaccacagaa gccaacaaaa	1620
gcacccaagc ctacaaaaa gccaacaaa gcacccaaga agccacctc taccaaaaag	1680
ccaaagacac caaaaacaag aaaacaaaa actacaccag ctctctaaa gacgacttca	1740
gcaacacctg aactgaatac caccctcta gaagtcatgc tgccaaccac caccatccct	1800
aaacaaactc caaacctga aacagctgaa gtaaattccag atcatgaaga tgcagatgga	1860
ggtgaaggag aaaaacctct gattcccggg cccctgtgc tattccccac agctattcca	1920
ggcactgatc ttttggccgg gagactcaat cgaggcatta acatcaatcc catgccttca	1980
gatgagacca atttatgcaa tggttaagcca gtggatggac tgactacgct gcgcaatggg	2040
acattagttg catttcgagg tcattatttc tggatgctga atccattcag accaccatct	2100
ccaccacgca gaattaccga agtttgggggt attccctctc ctattgacac agtttttact	2160

```

agatgtaact gtgaaggaaa aactttcttc ttttaaggatt ctgagtactg gcgcttcacc 2220
aatgatgtgg tagatcctgg gtatcctaaa caaattgtca aaggctttgg aggactaaca 2280
gggaagatag tggctgctct ttcaatagcc aagtacaagg acaggcctga atctgtgtac 2340
ttcttcaaga gaggtggcaa cattcagcag tacacttata aacaggagcc aatgaagaag 2400
tgcacagga ggcggcctgc catcaactac tcggtgtacg gggaggcagc acaggtcagg 2460
aggcgccgct ttgagcgtgc tgttggaact ttccagacac acaccttcag gatccattac 2520
tcggtgcccc tgagagtttc ttatcaagac aaagggtttcc tccacaatga agtcaaagtg 2580
agtacaatgt ggagagggtt tccaaatggt gttacttcag cgataacact gcctaacatt 2640
aggaaacctg atggctatga ttactacgcc ttttccaaag atcaatacta taacattgat 2700
gtgcctacaa gaacagcaag agcaattacc acacgttcag ggcagaccct ctccaaaatc 2760
tggtacaact gtccttgaac tgattgacaa agaagagtca tcaaaatgaa atgaagaaaa 2820
cagtgatact ttttgacatt gaaatacatt ttattaataa agaatgttga aatgagcata 2880
cctatttaaa taca 2894

```

```

<210> 5
<211> 1404
<212> PRT
<213> humano
<223> proteína huPRG4
<400> 5

```

```

Met Ala Trp Lys Thr Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Val
1           5           10          15

```

```

Phe Val Ile Gln Gln Val Ser Ser Gln Asp Leu Ser Ser Cys Ala Gly
          20          25          30

```

```

Arg Cys Gly Glu Gly Tyr Ser Arg Asp Ala Thr Cys Asn Cys Asp Tyr
          35          40          45

```

```

Asn Cys Gln His Tyr Met Glu Cys Cys Pro Asp Phe Lys Arg Val Cys
50          55          60

```

```

Thr Ala Glu Leu Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Ser Phe Glu Arg
65          70          75          80

```

ES 2 802 878 T3

Gly Arg Glu Cys Asp Cys Asp Ala Gln Cys Lys Lys Tyr Asp Lys Cys
 85 90 95

Cys Pro Asp Tyr Glu Ser Phe Cys Ala Glu Val His Asn Pro Thr Ser
 100 105 110

Pro Pro Ser Ser Lys Lys Ala Pro Pro Pro Ser Gly Ala Ser Gln Thr
 115 120 125

Ile Lys Ser Thr Thr Lys Arg Ser Pro Lys Pro Pro Asn Lys Lys Lys
 130 135 140

Thr Lys Lys Val Ile Glu Ser Glu Glu Ile Thr Glu Glu His Ser Val
 145 150 155 160

Ser Glu Asn Gln Glu Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 165 170 175

Ser Thr Ile Arg Lys Ile Lys Ser Ser Lys Asn Ser Ala Ala Asn Arg
 180 185 190

Glu Leu Gln Lys Lys Leu Lys Val Lys Asp Asn Lys Lys Asn Arg Thr
 195 200 205

Lys Lys Lys Pro Thr Pro Lys Pro Pro Val Val Asp Glu Ala Gly Ser
 210 215 220

Gly Leu Asp Asn Gly Asp Phe Lys Val Thr Thr Pro Asp Thr Ser Thr
 225 230 235 240

Thr Gln His Asn Lys Val Ser Thr Ser Pro Lys Ile Thr Thr Ala Lys
 245 250 255

Pro Ile Asn Pro Arg Pro Ser Leu Pro Pro Asn Ser Asp Thr Ser Lys
 260 265 270

Glu Thr Ser Leu Thr Val Asn Lys Glu Thr Thr Val Glu Thr Lys Glu
 275 280 285

Thr Thr Thr Thr Asn Lys Gln Thr Ser Thr Asp Gly Lys Glu Lys Thr

ES 2 802 878 T3

290	295	300														
Thr	Ser	Ala	Lys	Glu	Thr	Gln	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ser	Ala	Lys	Asp	
305					310					315					320	
Leu	Ala	Pro	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Ala	Lys	Pro	Thr	Pro	Lys	Ala	Glu	
				325					330					335		
Thr	Thr	Thr	Lys	Gly	Pro	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Thr	Pro	
			340					345					350			
Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Ser	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Thr	Pro	
		355					360					365				
Thr	Thr	Ile	Lys	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	
	370					375					380					
Thr	Thr	Lys	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	
385					390					395					400	
Thr	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	
				405					410					415		
Thr	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Lys	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	
			420					425				430				
Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Lys	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	
		435					440				445					
Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	
	450					455					460					
Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	
465					470					475					480	
Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Ala	Pro	Lys	Lys	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	
				485					490					495		
Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Lys	
			500					505						510		

ES 2 802 878 T3

Glu Pro Ser Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys
515 520 525

Ser Ala Pro Thr Thr Thr Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser
530 535 540

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ser Pro Thr Thr Thr Lys Glu Pro
545 550 555 560

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro
565 570 575

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro
580 585 590

Ala Pro Thr Thr Thr Lys Lys Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro
595 600 605

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Thr Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Leu
610 615 620

Thr Pro Thr Thr Pro Glu Lys Leu Ala Pro Thr Thr Pro Glu Lys Pro
625 630 635 640

Ala Pro Thr Thr Pro Glu Glu Leu Ala Pro Thr Thr Pro Glu Glu Pro
645 650 655

Thr Pro Thr Thr Pro Glu Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Ala Ala
660 665 670

Ala Pro Asn Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro
675 680 685

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Ala Pro Thr Thr Pro Lys Glu Thr
690 695 700

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Gly Thr Ala Pro Thr Thr Leu Lys Glu Pro
705 710 715 720

Ala Pro Thr Thr Pro Lys Lys Pro Ala Pro Lys Glu Leu Ala Pro Thr

ES 2 802 878 T3

				725				730				735			
Thr	Thr	Lys	Glu	Pro	Thr	Ser	Thr	Thr	Cys	Asp	Lys	Pro	Ala	Pro	Thr
			740				745						750		
Thr	Pro	Lys	Gly	Thr	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr
			755				760						765		
Thr	Pro	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Gly	Thr	Ala	Pro	Thr
			770				775						780		
Thr	Leu	Lys	Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Lys	Pro	Ala	Pro	Lys
			785				790						795		
Glu	Leu	Ala	Pro	Thr	Thr	Thr	Lys	Gly	Pro	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Asp
			805				810						815		
Lys	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Glu	Thr	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys
			820				825						830		
Glu	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Lys	Lys	Pro	Ala	Pro	Thr	Thr	Pro	Glu
			835				840						845		
Thr	Pro	Pro	Pro	Thr	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Thr	Thr	Lys
			850				855						860		
Glu	Pro	Thr	Thr	Ile	His	Lys	Ser	Pro	Asp	Glu	Ser	Thr	Pro	Glu	Leu
			865				870						875		
Ser	Ala	Glu	Pro	Thr	Pro	Lys	Ala	Leu	Glu	Asn	Ser	Pro	Lys	Glu	Pro
			885				890						895		
Gly	Val	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Pro	Ala	Ala	Thr	Lys	Pro	Glu	Met	Thr
			900				905						910		
Thr	Thr	Ala	Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Glu	Arg	Asp	Leu	Arg	Thr	Thr	Pro
			915				920						925		
Glu	Thr	Thr	Thr	Ala	Ala	Pro	Lys	Met	Thr	Lys	Glu	Thr	Ala	Thr	Thr
			930				935						940		

ES 2 802 878 T3

Thr Glu Lys Thr Thr Glu Ser Lys Ile Thr Ala Thr Thr Thr Gln Val
945 950 955 960

Thr Ser Thr Thr Thr Gln Asp Thr Thr Pro Phe Lys Ile Thr Thr Leu
965 970 975

Lys Thr Thr Thr Leu Ala Pro Lys Val Thr Thr Thr Lys Lys Thr Ile
980 985 990

Thr Thr Thr Glu Ile Met Asn Lys Pro Glu Glu Thr Ala Lys Pro L
995 1000 1005

Asp Arg Ala Thr Asn Ser Lys Ala Thr Thr Pro Lys Pro Gln Lys
1010 1015 1020

Pro Thr Lys Ala Pro Lys Lys Pro Thr Ser Thr Lys Lys Pro Lys
1025 1030 1035

Thr Met Pro Arg Val Arg Lys Pro Lys Thr Thr Pro Thr Pro Arg
1040 1045 1050

Lys Met Thr Ser Thr Met Pro Glu Leu Asn Pro Thr Ser Arg Ile
1055 1060 1065

Ala Glu Ala Met Leu Gln Thr Thr Thr Arg Pro Asn Gln Thr Pro
1070 1075 1080

Asn Ser Lys Leu Val Glu Val Asn Pro Lys Ser Glu Asp Ala Gly
1085 1090 1095

Gly Ala Glu Gly Glu Thr Pro His Met Leu Leu Arg Pro His Val
1100 1105 1110

Phe Met Pro Glu Val Thr Pro Asp Met Asp Tyr Leu Pro Arg Val
1115 1120 1125

Pro Asn Gln Gly Ile Ile Ile Asn Pro Met Leu Ser Asp Glu Thr
1130 1135 1140

Asn Ile Cys Asn Gly Lys Pro Val Asp Gly Leu Thr Thr Leu Arg

ES 2 802 878 T3

1145		1150		1155
Asn Gly Thr Leu Val Ala Phe Arg Gly His Tyr Phe Trp Met Leu				
1160		1165		1170
Ser Pro Phe Ser Pro Pro Ser Pro Ala Arg Arg Ile Thr Glu Val				
1175		1180		1185
Trp Gly Ile Pro Ser Pro Ile Asp Thr Val Phe Thr Arg Cys Asn				
1190		1195		1200
Cys Glu Gly Lys Thr Phe Phe Phe Lys Asp Ser Gln Tyr Trp Arg				
1205		1210		1215
Phe Thr Asn Asp Ile Lys Asp Ala Gly Tyr Pro Lys Pro Ile Phe				
1220		1225		1230
Lys Gly Phe Gly Gly Leu Thr Gly Gln Ile Val Ala Ala Leu Ser				
1235		1240		1245
Thr Ala Lys Tyr Lys Asn Trp Pro Glu Ser Val Tyr Phe Phe Lys				
1250		1255		1260
Arg Gly Gly Ser Ile Gln Gln Tyr Ile Tyr Lys Gln Glu Pro Val				
1265		1270		1275
Gln Lys Cys Pro Gly Arg Arg Pro Ala Leu Asn Tyr Pro Val Tyr				
1280		1285		1290
Gly Glu Thr Thr Gln Val Arg Arg Arg Arg Phe Glu Arg Ala Ile				
1295		1300		1305
Gly Pro Ser Gln Thr His Thr Ile Arg Ile Gln Tyr Ser Pro Ala				
1310		1315		1320
Arg Leu Ala Tyr Gln Asp Lys Gly Val Leu His Asn Glu Val Lys				
1325		1330		1335
Val Ser Ile Leu Trp Arg Gly Leu Pro Asn Val Val Thr Ser Ala				
1340		1345		1350

Ile Ser Leu Pro Asn Ile Arg Lys Pro Asp Gly Tyr Asp Tyr Tyr
1355 1360 1365

Ala Phe Ser Lys Asp Gln Tyr Tyr Asn Ile Asp Val Pro Ser Arg
1370 1375 1380

Thr Ala Arg Ala Ile Thr Thr Arg Ser Gly Gln Thr Leu Ser Lys
1385 1390 1395

Val Trp Tyr Asn Cys Pro
1400

<210> 6
<211> 925
<212> PRT
<213> murino
<223> proteína muPRG4

<400> 6

Met Gly Trp Lys Ile Leu Pro Val Cys Leu Ser Leu Leu Leu Pro Val
1 5 10 15

Val Leu Ile Gln Gln Val Ser Ser Gln Glu Leu Ser Cys Lys Gly Arg
20 25 30

Cys Phe Glu Ser Phe Ala Arg Gly Arg Glu Cys Asp Cys Asp Ser Gln
35 40 45

Cys Lys Gln Tyr Gly Lys Cys Cys Ala Asp Tyr Asp Ser Phe Cys Glu
50 55 60

Glu Val Lys Asp Asn Lys Lys Asn Thr Pro Lys Lys Lys Pro Asn Pro
65 70 75 80

Glu Pro Pro Ala Val Asp Glu Ala Gly Ser Gly Leu Asp Asn Gly Glu
85 90 95

Phe Lys Leu Thr Pro Pro Pro Pro Asp Pro Pro Thr Thr Pro His Ser
100 105 110

Lys Val Ala Thr Ser Pro Lys Thr Thr Ala Ala Lys Pro Val Thr Pro

ES 2 802 878 T3

115		120		125
Lys Pro Ser Leu Ala Pro Asn Ser Glu Thr Ser Lys Glu Ala Ser Leu				
130		135		140
Ala Ser Asn Lys Glu Thr Thr Val Glu Thr Lys Glu Thr Thr Ala Thr				
145		150		155
Asn Lys Gln Ser Ser Ala Ser Lys Lys Lys Thr Thr Ser Val Lys Glu				
	165		170	175
Thr Arg Ser Ala Glu Lys Thr Ser Asp Lys Asp Val Glu Pro Thr Ser				
	180		185	190
Thr Thr Pro Lys Asn Ser Ala Pro Thr Thr Thr Lys Lys Pro Val Thr				
	195		200	205
Thr Thr Lys Glu Ser Lys Phe Leu Pro Leu Pro Gln Glu Pro Glu Pro				
	210		215	220
Thr Thr Ala Lys Glu Pro Pro Pro Thr Thr Lys Lys Pro Glu Pro Thr				
225		230		235
Thr Arg Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr				
	245		250	255
Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr				
	260		265	270
Thr Pro Lys Glu Pro Pro Pro Thr Thr Lys Lys Pro Glu Pro Thr Thr				
	275		280	285
Pro Lys Glu Pro Gly Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr				
	290		295	300
Thr Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Thr Lys Glu Pro Glu Ser Thr Thr				
305		310		315
Arg Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr				
	325		330	335

ES 2 802 878 T3

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Leu Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
340 345 350

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
355 360 365

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
370 375 380

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
385 390 395 400

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
405 410 415

Pro Lys Lys Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Val Pro Thr Thr
420 425 430

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
435 440 445

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Arg Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr Pro Lys Glu Pro Glu Pro Thr Thr
465 470 475 480

Pro Lys Lys Pro Glu Pro Thr Thr Thr Ser Pro Lys Thr Thr Thr Leu
485 490 495

Lys Ala Thr Thr Leu Ala Pro Lys Val Thr Ala Pro Ala Glu Glu Ile
500 505 510

Gln Asn Lys Pro Glu Glu Thr Thr Pro Ala Ser Glu Asp Ser Asp Asp
515 520 525

Ser Lys Thr Thr Leu Lys Pro Gln Lys Pro Thr Lys Ala Pro Lys Pro
530 535 540

Thr Lys Lys Pro Thr Lys Ala Pro Lys Lys Pro Thr Ser Thr Lys Lys

ES 2 802 878 T3

545		550		555		560									
Pro	Lys	Thr	Pro	Lys	Thr	Arg	Lys	Pro	Lys	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Leu
				565					570					575	
Lys	Thr	Thr	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	Thr	Thr	Pro	Leu	Glu	Val
			580					585					590		
Met	Leu	Pro	Thr	Thr	Thr	Ile	Pro	Lys	Gln	Thr	Pro	Asn	Pro	Glu	Thr
		595					600					605			
Ala	Glu	Val	Asn	Pro	Asp	His	Glu	Asp	Ala	Asp	Gly	Gly	Glu	Gly	Glu
	610					615					620				
Lys	Pro	Leu	Ile	Pro	Gly	Pro	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Thr	Ala	Ile	Pro
625					630					635					640
Gly	Thr	Asp	Leu	Leu	Ala	Gly	Arg	Leu	Asn	Arg	Gly	Ile	Asn	Ile	Asn
			645						650					655	
Pro	Met	Pro	Ser	Asp	Glu	Thr	Asn	Leu	Cys	Asn	Gly	Lys	Pro	Val	Asp
			660					665					670		
Gly	Leu	Thr	Thr	Leu	Arg	Asn	Gly	Thr	Leu	Val	Ala	Phe	Arg	Gly	His
	675						680					685			
Tyr	Phe	Trp	Met	Leu	Asn	Pro	Phe	Arg	Pro	Pro	Ser	Pro	Pro	Arg	Arg
	690					695					700				
Ile	Thr	Glu	Val	Trp	Gly	Ile	Pro	Ser	Pro	Ile	Asp	Thr	Val	Phe	Thr
705					710					715					720
Arg	Cys	Asn	Cys	Glu	Gly	Lys	Thr	Phe	Phe	Phe	Lys	Asp	Ser	Gln	Tyr
				725					730					735	
Trp	Arg	Phe	Thr	Asn	Asp	Val	Val	Asp	Pro	Gly	Tyr	Pro	Lys	Gln	Ile
			740					745					750		
Val	Lys	Gly	Phe	Gly	Gly	Leu	Thr	Gly	Lys	Ile	Val	Ala	Ala	Leu	Ser
		755						760				765			

ES 2 802 878 T3

Ile Ala Lys Tyr Lys Asp Arg Pro Glu Ser Val Tyr Phe Phe Lys Arg
770 775 780

Gly Gly Asn Ile Gln Gln Tyr Thr Tyr Lys Gln Glu Pro Met Lys Lys
785 790 795 800

Cys Thr Gly Arg Arg Pro Ala Ile Asn Tyr Ser Val Tyr Gly Glu Ala
805 810 815

Ala Gln Val Arg Arg Arg Arg Phe Glu Arg Ala Val Gly Pro Phe Gln
820 825 830

Thr His Thr Phe Arg Ile His Tyr Ser Val Pro Met Arg Val Ser Tyr
835 840 845

Gln Asp Lys Gly Phe Leu His Asn Glu Val Lys Val Ser Thr Met Trp
850 855 860

Arg Gly Phe Pro Asn Val Val Thr Ser Ala Ile Thr Leu Pro Asn Ile
865 870 875 880

Arg Lys Pro Asp Gly Tyr Asp Tyr Tyr Ala Phe Ser Lys Asp Gln Tyr
885 890 895

Tyr Asn Ile Asp Val Pro Thr Arg Thr Ala Arg Ala Ile Thr Thr Arg
900 905 910

Ser Gly Gln Thr Leu Ser Lys Ile Trp Tyr Asn Cys Pro
915 920 925

<210> 7
<211> 29265
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HDAd-huI11Ra

<400> 7
aaacatcatc aataatatac cttatitttg attgaagcca atatgataat gaggggggtgg 60
agtttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag 120

tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt	180
ttgggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggtttttag gcggatgttg	240
tagtaaattt gggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga	300
ggaagtgaaa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc	360
ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccagggtgtt tttctcaggt gttttccgcg	420
ttccgggtca aagttggcgt tttgatatac agcttatcga taccgtaaac aagtctttaa	480
ttcaagcaag actttaacaa gttaaaagga gcttatgggt aggaagtagt gttatgatgt	540
atgggcataa agggttttta tgggatagtg aaaatgtcta taataatact taaatggctg	600
cccaatcacc tacaggattg atgtaaacad ggaaaagggtc aaaaacttgg gtcactaaaa	660
tagatgatta atggagagga tgaggttgat agttaaatgt agataagtgg tcttattctc	720
aataaaaaatg tgaacataag gcgagtttct acaaagatgg acaggactca ttcataaac	780
agcaaaaact ggacatttgt tctaattctt gaagagtatg aaaaattcct attttaaagg	840
taaaacagta actcacagga aataccaacc caacataaaa tcagaaacaa tagtctaaag	900
taataaaaaat caaacgtttg cacgatcaaa ttatgaatga aattcactac taaaattcac	960
actgattttg tttcatccac agtgtcaatg ttgtgatgca tttcaattgt gtgacacagg	1020
cagactgttg atcaaaagtg gtttctggtg cgacttactc tcttgagtat acctgcagtc	1080
ccctttctta agtgtgttaa aaaaaaaggg ggatttcttc aattcgccaa tactctagct	1140
ctccatgtgc tttctaggaa acaagtgtta acccacctta tttgtcaaac ctagctccaa	1200
aggacttttg actccccaca aaccgatgta gctcaagaga gggtatctgt caccagtatg	1260
tatagtgaag aaagtatccc aagtccaac agcaattcct aaaaggagtt tatttaaaaa	1320
accacacaca cctgtaaaaat aagtatatat cctccaagggt gactagtttt aaaaaaacag	1380
tattggcttt gatgtaaagt actagtgaat atgttagaaa aatctcactg taaccaagtg	1440
aatgaaagc aagtatgggt tgcagagatt caaagaaaat ataagaaaac ctactgttgc	1500
cactaaaaag aatcatatat taaatatact cacacaatag ctcttcagtc tgataaaatc	1560
tacagtcata ggaatggatc taccactatt tctattcagt gctttgatgt aatccagcag	1620
gtcagcaaag aatttatagc ccccttgag cacacagagg gctacaatgt gatggcctcc	1680
catctccttc atcacatctc gagcaagacg ttcagtccta cagaaataaa atcaggaatt	1740

taatagaaag	tttcatacat	taaactttat	aacaaacacc	tcttagtcat	taaacttcca	1800
caccaacctg	ggcaatatag	tgagacccca	tgccctgcaa	aaaaaaaaaa	ttagccaggc	1860
atggtagcat	gtacctgtag	tcccagctac	ttgagagggtg	agggtgggaaa	atcacttttag	1920
tgaggatgt	tgaggctgga	gtgaactgtg	attgtgccac	tgcaactccag	cctggacaat	1980
agagcaagac	cttgtctcaa	aaaaatgcat	taaaaatttt	ttttaaatct	tccacgtatc	2040
acatcctttg	ccctcatggt	tcataaggta	aaaaatttga	taccttcaaa	aaaaccaagc	2100
ataccactat	cataattttt	tttaaatgca	aataaaaaaca	agataccatt	ttcacctatc	2160
agactggcag	gttctgatta	aatgaaattt	tctggataat	atacaatatt	aagagagact	2220
gtagaaactg	ggccagtggc	tcatgcctgt	aatcccagca	ctttgggagg	ctgggtaaca	2280
tggcgaaccc	tgtttctaca	aaataaaaaat	attagctggg	agtgggtggcg	cacacctata	2340
gtcccagcta	ctcaggaggc	tgagggtgga	ggatcgcttg	aaccaggag	gttgagactg	2400
cagtgaactg	tgatcattct	gctgcactgc	acccagcct	gggcaacaga	gaccttgtct	2460
caaaaaaaaa	aaaaaaagag	acaaattgtg	aagagaaagg	tactctcata	taacatcagg	2520
agtataaaat	gattcaactt	cttagaggaa	aatttggcaa	tacccaaaata	ttcaataaac	2580
tctttcccct	tgaccagaa	attccacttg	aataaagctg	aacaagtacc	aaacatgtaa	2640
aagaatgttt	cttctagtac	agtcggtaag	aacaaaatag	tgtctatcaa	tagtggactg	2700
gttaaatcag	ttatgggtatc	tccataagac	agaatgctat	gcaaccttta	aaatatatta	2760
gatagctcta	gacacactaa	tattaaaagt	gtccaataac	atttaaaact	atactcatac	2820
gttaaaatat	aaatgtatat	atgtactttt	gcatatagta	tacatgcata	ggccagtgtc	2880
tgagaagaaa	tgtgtacaga	aggctgaaag	gagagaactt	tagtcttctt	gtttatggcc	2940
tccatagtta	gaatatttta	taacacaaat	attttgatat	tataatttta	aaataaaaac	3000
acagaatagc	cagacataca	atgcaagcat	tcaataccag	gtaaggtttt	tactgtaat	3060
tgacttaaca	gaaaattttc	aagctagatg	tgcataataa	taaaaatctg	acctgcctt	3120
catgtgattc	agccccagtc	cattaccctg	tttaggactg	agaaatgcaa	gactctggct	3180
agagttcctt	cttccatctc	ccttcaatgt	ttactttgtt	ctggtccta	cagagtccca	3240
ctataccaca	actgatacta	agtaattagt	aaggccctcc	tcttttattt	ttaataaaga	3300
agattttaga	aagcatcagt	tatttaataa	gttggcctag	tttatgttca	aatagcaagt	3360

actcagaaca gctgctgatg tttgaaatta acacaagaaa aagtaaaaaa cctcatttta	3420
agatcttact tacctgtcca taattagtcc atgaggaata aacacccttt ccaaattctc	3480
agcataatga ttaggtatgc aaaataaatc aaggtcataa cctggttcat catcactaat	3540
ctgaaaaaga aatatagctg tttcaatgag agcattacag gatacaaaca tttgattgga	3600
ttaagatggt aaaaaataac cttagtctat cagagaaatt taggtgtaag atgatattag	3660
taactgttaa cttttaggt atgataatga attatgtaag aaaacaacag gccgggcggg	3720
ttggttcaca cgtgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcaggcagac tgcctgagct	3780
caggagtctg agaccagcct gggcaacacg gtgaaatccc gtctctacta aaaatacaaa	3840
aaaattagcc ggggtgtggtg acacatgcct gtagtcccag ctacttggga ggctgaggca	3900
ggagaatcac ttgaacctgg gaggtgaagg ttgcagtgag ccaagatggc accacttcac	3960
tccagcctgg gaaacagagc aagactctgt ctctgagctg agatggcacc acttcactcc	4020
agcctgggaa acagagcaag actctgtctc aaaaaaaaca aaacacacaa acaaaaaaac	4080
aggctgggag cggtggctca cgctgtaat ccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg	4140
atcacctgag gtcaggagtt ccagaccagc cttgtcaaca tggtgaaacc tcccccgcc	4200
gtctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc aggagcctgt aatcccagct	4260
acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gtaccagaa ggcagagggt gcactgagct	4320
gagatggcac cattgcactc cagcctgggg gacaagagcg agatttcgtc tttaaaaaac	4380
aaaaacaaaa caaaaaacca tgtaactata tgtcttagtc atcttagtca agaattgtaga	4440
agtaaagtga taagatatgg aatttccttt aggtcacaaa gagaaaaaga aaaattttta	4500
agagctaaga caaacgcagc aaaatcttta tatttaataa tattctaaac atgggtgatg	4560
aacatacggg tattcattat actattctct ccacttttga gtatgtttga aaatttagta	4620
aaacaagttt taacacactg tagtctaaca agataaaata tcacactgaa caggaaaaac	4680
tggcatggtg tgggtggctca cacttgtaat ccagtgctt tgggaggctg agacaggaga	4740
gttgcttgag gccaggagtt caagaccgac atggggaatg tagcaagacc ccgtccctac	4800
aaaaaacttt gtaaaaattt gccagggtatg gtggtgcata cctgtagtcc cagctactcg	4860
ggaggcggag gcagaaggaa tcacttgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctacga	4920
tcataaccaca gcaactccagc gtggacaaca gagtaagacc ctatctcaaa aacaaaaaca	4980

aacaaaacaa acaaaaaaaaa ccacaagaaa aactgctggc tgatgcagcg gctcatgcct	5040
gtaatcccag tatttttggga ggcccagggtg ggcgtatcac ctgagggtcag gagttagaga	5100
ccagcctggc caacatgggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agccaggcat	5160
gtggcacgcg cctgtagtcc cagttactgg gaggtgaag caggaggatc acctgagccc	5220
gggagggtgga ggttgacgtg agccgagatc acaccactgc actccagcct gggtagacaca	5280
gcaataccct acctcaaaat aaaaaagaaa aagaaaagaa aagttgctgt ccccgtacc	5340
ccaatcccaa atccaaacag cctctctcat ctcacagtaa gggggaaaaa tcacccaaaa	5400
aagctaagtg atcttttgaa aacccaaact cttagaagtc taagattatt atagtcaact	5460
catgaagtgt catcataaaa gatactctaa tattatttaa gtagaaccac atattgggtg	5520
tcttggtatg tctagcccct ggcatacaaa atatttaata acactgatat ggtacctgtg	5580
atgtgaaaat gtactatgag tacagcttta taaatactat atatgtacct atatacagaa	5640
aaaaatacaa caaaatcata aaagcactta tctttgaaag aggagttaca gcaattttat	5700
ttagttcttt attgctttgc tatatattct aaattttttt caatgaatat atatcacttt	5760
taaaaaaatt caatgggtctt tcttataaat tatctttggc agcatgcgtt tttatatata	5820
catataaaat gtatgggaaa tttttaaaagg atacattaaa ttaaagcaaa atatacaaac	5880
aaaaaatcag aatacaaaaa gataaaaaga ttgggaaggg agggaggagg taaggaggaa	5940
gggtgggtgg gtatagagaa atataccaaa taatggtaag aagtggggtc ttgacacttt	6000
ctacactttt tttaaataaa aaaaattttt ttctctctct tttttttttt tagagacgaa	6060
gtctcgctat gttgccagg ctggtcttga actcctggga tcaagagatc ctctgcctc	6120
agcctcccaa ggtgcttgga ttacagggtg gagccaccac gcctgggtcac tttctacact	6180
ttaatataata tattttttca ttttcaatgt catttttatt agttaattta taatacccat	6240
tcaccattat attcaaagtc tatttgaaga aataaaccag aaagaatgaa atactctagc	6300
tcacatgcta ttcaatacta aattaccttt caaatcacat tcaagaagct gatgatttaa	6360
gctttggcgg tttccaataa atattgggtca aaccataatt aaatctcaat atatcagtta	6420
gtacctattg agcatctct tttacaacct aagcattgta ttaggtgctt aaatacaagc	6480
agcttgactt ttaatacatt taaaaatata tatttaagac ttaaaatctt atttatggaa	6540
ttcagttata ttttgaggtt tccagtgtg agaaatttga ggtttggtg gtctttcagt	6600

cccccagct cagttctgag ttctcagact ttgggtggaac ttcattgtatt gtcagggttg	6660
cccgtataac ctgtgggaca acttcagccc ctgtgcacat ggccaggagg ctgggtgcaa	6720
acattttcag gtaggtggac caggacatgc ccctgggtcat ggccagggtg aggcatagtg	6780
ctatacagca ggcagaagtc aatattgatt tgttttttaa gaaacatgta ctactttcat	6840
aagcagaaaa aattttctatt cttgggggaa aagattatgc cagatcctct aggattaaat	6900
gctgatgcat ctgctaaacc ttcacatatc agaacatatt tactatagaa agaataaaaa	6960
tgggacattt gtgtgtcacc tatgtgaaca ttccaaaaat attttacaac aactaagtat	7020
tttataaatt ttatgaactg aaatttagtt caagttctag gaaaatacaa accttgctag	7080
atattataaa aatgatacaa tatatatcca ttccaggctc atcagaatat atctgttatc	7140
acttgacaag aatgaaaatg caccattttg tagtgcttta aaatcaggaa gatccagagt	7200
actaaaaatg acttcttcct tgaagcttac tcaccaactt cctcccagtt actcactgct	7260
tctgccacaa gcataaacta ggacccagcc agaactccct tgaaatatac acttgcaacg	7320
attactgcat ctatcaaaat gggttcagtgc ctggctacag gttctgcaga tcgactaaga	7380
atttgaaaag tcttgtttat ttcaaaggaa gcccatgtga attctgcca gagttcatcc	7440
cagatatgca gtctaagaat acagacagat cagcagagat gtattctaaa acaggaattc	7500
tggcaatata acaaattgat ttccaatcaa aacagattta cataccatac ttatgtcaag	7560
aagttgtttt gttttattgc atcctagatt ttatTTTTTT gatttatggg ttactttaag	7620
cataaaaaat ttgtcaatac aactcttccc aaaaggcata acaaaaaatt cataaaactt	7680
gcatcacttg agatacttca ggtatgaatt cacaactttg ttacaactta ctatatatat	7740
gcacacatat atatatattt gggtatatattg ggggggttct aatttaagaa atgcataatt	7800
ggctatagac agacagttgt cagaacttgg caatgggtac gtgcagggtc attataccaa	7860
gtctacttgt agttgttcaa aatgtatcat aatacaaggc cgggcgagggt cgtcacgcct	7920
gtaatcccag cattttggga ggctaaggca ggaggattgc ttgaggtcag gagtttgtga	7980
ccagcctggg caacagagca agaccctgtc tccaaaaaga aaaaaataa ttttttaca	8040
aataaaaaa aaatgtatca tcagacgaaa ttaaataaga ggcaattcat ttaaatgaca	8100
acttttcca gcttgacatt taacaaaaag tctaagtcct ctttaattcat atttaatgat	8160
caaatatcaa atactaattt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tcgctctgtc	8220

gcccaggctg gagtgcagtg ggcgcgatcct ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc	8280
acgccattct cctgcctcag cctcccagat agctgggatt acagacatgc gccaccacgc	8340
ccggctaatt ttgtatTTTT agtagagatg gggTTTTctcc atgttggtca ggctggctctt	8400
gaatttccca cctcaggtga tctgcctgcc tcagcctcac aaagcagtag ctgggactac	8460
aggcaccac caccacactt ggTTaattct tttgtatTTTT ttttgtaaag acgggatttc	8520
accatgttag ccaggatggt ctgatctcc tgatctcatg atccgcccgc ctcagcctcc	8580
caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cccgcccggc catcaaatac taattcttaa	8640
atggtaagga cccactattc agaacctgta tccttatcac taatatgcaa atattttattg	8700
aatacttact atgtcatgca tactagagag agttagataa atttgataca gctaccctca	8760
cagaacttac agtgtaatag atggcatgac atgtacatga gtaactgtga acagtgttaa	8820
attgctatTTT aaaaaaaaaag acggctgggc gctgtggctc atgcctgtaa tcccagcact	8880
ttgggaggcc aaggcaagtt gatcgctcga ggtcaagagt tcgagaccag cctggccaac	8940
gtggtaaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaa ttagccaggc atgggtggcac	9000
aggcctgtaa tcccagctac tagggaggct gagacatgga gaactgcttg aatccaggag	9060
gcagaggtta cagtgagccg agatcatacc actacactcc agcctgagtg acagagcgag	9120
actcctgtct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agatacaggt taagtgttat ggtagttgaa	9180
gagagaactc aaactctgtc tcagaagcct cacttgcatg tggaccactg atatgaaata	9240
atataaatag gtataattca ataaatagga acttcagttt taatcatccc aaacaccaaa	9300
acttcctatc aaacaggtcc aataaaactca atctctataa gagctagaca gaaatctact	9360
tggtggccta taatcttatt agcccttact tgtcccatct gatattaatt aaccccatct	9420
aatatggatt agttaacaat ccagtggctg ctttgacagg aacagttgga gagagttggg	9480
gattgcaaca tattcaatta tacaaaaatg cattcagcat ctaccttgat taaggcagtg	9540
tgcaacagaa tttgcaggag agtaaaagaa tgattataaa tttacaaccc ttaaagagct	9600
atagctgggc gtgggtggctc atgcctgtaa atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt	9660
ggatcacctg aggccagaag ttcaagacca gcctagccaa catggcgaaa ccctgtctct	9720
acaaaaaata caaaaattag ccgggtgtgg tggcacgtgc ctgtagtccc agttacttgg	9780
gaggccgagg caggagaatc gcttgaacct aggaggtgga ggctgcagtg agccgagatt	9840

gtgccactgc actccacttc agcctgggcg acaagagcaa gactccgtca caaaaaaaaa	9900
aaaaaaaaaa aagcttaaaa tctagtggga aaggcatata tacatacaac taactgtata	9960
gcataataaa gtcataatc tgtaacaaaa tctaattcga caagcccaga aacttgtgat	10020
ttaccaaaaa cagttatata tacacaaaaa gtaaacctag aacccaaagt taccagcac	10080
caatgattct ctccctaagc agtatcaagt ttaaagcagt gattacattc tactgcctag	10140
attgtaaact gagtaaagga gaccagcacc tttctgctac tgaactagca cagccgtgta	10200
aaccaacaag gcaatggcag tgcccaactt tctgtatgaa tataagttac atctgtttta	10260
ttatttgtga ctgggtgttg catgtgggta ttatcaacac cttctgaaag aacaactacc	10320
tgctcaggct gccataacaa aataccacag actgagtgac ttaacagaaa cttatttctc	10380
acagttttgg aggctgggaa gtccaaaatt aaggtagctg caaggtaggt ttcaatctca	10440
ggcctcttct ttggcttgaa ggtcttctaa ctgtgtgctc acatgacctc ttctaacaag	10500
ctctctgggtg tctctttttt ttttttttct ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc	10560
caggctggag tacagtggca caatctgggc tcaactgcaac ctccaactcc cgggttcaag	10620
tgatttctcat gcctcaccct cccgagtagc ttggatgaca ggagcccgct accacaccca	10680
gctaattttt gtatttttag tagagatggg gtttcactac attggccagg ctggtctcaa	10740
actcctgacc tcgtgatcca cccaccttgg cctcccaaag tgctgggatt acagggtgtga	10800
gccactgctc ccgtcctggg gtcttttcat ataagggcac taatccaatc agacctgggc	10860
ccaaccctcc cgacttcttc taactgtaat taccttccaa aggccctgtc tccaaatacc	10920
atcacactgg gggtaggac ttcaaaaaag gtatgggggg ggtgtgggag gacataaatg	10980
ctcagtccat aacaagcacc caacataaaa atggctagaa cagatcacia aaaaaaggtc	11040
ctgtatggct ttggggaagg gctcaacccc aaaatatctg agagctctgg aggggcctag	11100
aagtggtaaa tgaatgaaaa cgtgggttact ctccagatct gcctttccca aatatggcca	11160
ttcttggctg aatcagaaat caaaggacag gttattaatt actagctcta agttacttac	11220
catttgctga gacagttcag aaatctgact gcatctcctc agagatctag aacacagttc	11280
tcaaattcta acttacttgt gatatacttg tgaatgataa aaatcgctac aggtactttt	11340
attaatctga aagagtattg agaaattacc tttcattctg acttttgtct ggaatgaaaa	11400
tcaatacttt tgctataatc gattactgaa ataattttac tttccagtaa aactggcatt	11460

ataatTTTTT ttaatTTTTa aaacttcata atTTTTtgcc agactgaccc atgtaaaca	11520
acaaattact aataattatg cacgtcacat ctgtaataat ggccttcacg taaacatttt	11580
tgtggttttac acataaaatc tctaattaca aagctatat attctaaaatt acagtaagca	11640
agaaaattaa tccaagctaa gacaatactt gcaacatcaa ttcacatctt gtgacaagga	11700
ctgcttaagt ctctttgtgg ttaaaaagga aaaaaaaaaa aaagacatgt tggccagatg	11760
cgggtggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggtgggcgg atcacccctg	11820
gcctgccccaa catggtgaaa ccccgctctt actaaaaaca caaaaattag ctgggcgtgg	11880
tggcggggcgc ctgtaattcc agctactcgg gaggtctgagg caggagaatt gctagaaccc	11940
aggaggcaga gattgcagtg agctgagatt gcaccattgc actacagtct gggcaacaaa	12000
agtgaaactc catcttaaaa aaaaaaagac aatgttcgtg ggtccaaaca agacttaatg	12060
gaagtgagtc taaaaatgag ctatgtgggc caggcgtagt ggctcccacc tgtaatcca	12120
gcactttggg aggccgaagc aggcagatca tgaggctcagg agatggagac catcctggcc	12180
aacacggtga aatcctgtct ctacaaaaat tagctgggcg tgggtggtgcc tgcctgtaat	12240
cccagctact cagaaggctc aggcaggaga atcgcttgaa ccaggagtc ggtggctaga	12300
gtgagccgag atttgcatca ctgcactcct gcctgggtgac agagcaagac tccatctcaa	12360
aaaaaacaaa caaaaataaa agataaaaat gagctatgtg aattaaaaga ggtataacaa	12420
tagataaacc atatTTTtatt taattcctag taatgagtaa tatttccaaa cttctggaat	12480
gggcagaaat tgctagttag catatTTTTa ctttttatat tcagatacat taaaattctc	12540
aaaaaaaaac acctcaaagc agatgatccg ccatctcctt ggataatttg tgttaactca	12600
ggataacaga aaacaaaaat tatgagttac tgatgcaata ttcctaaatg taaaaataat	12660
taaagctaatt agtagattca tcttccaatt tcatatcagt cttacaaata aactacatat	12720
ataacttgct tgccttccct tctgagggat aaagctgtta gaagaattaa aatcagcatt	12780
cttgactatt caaccaaggg agggataaat tattactcat tctagggaca tgggctcata	12840
actactacat gtgtaaggac atgaatttac ccaatattac aatTTTTcct tttatttagt	12900
tgtacagtgg aagaatagac atgttcactc tggacaaaaa aaaaattata cttatcagtt	12960
atcagaagca caatgctgaa gacagtagtt ccataacaat ttgaagtatg tgatcgaact	13020
agtagattat cttagtagta gtgaattatt gtaaattgta gtaatttggc agccactggg	13080

cagaaaaata	agaattgagg	ctcaatattg	atattaatgg	tggtgattga	cacataaatt	13140
ttatcaagtc	tacacaatat	aaaattacag	aaaggtagaa	gagtatacca	gtacaacttc	13200
aacatatctt	cactacaagg	gagtaaaatg	acatggccta	gttactatct	aatgaactgc	13260
agaaaactaa	aagaaaactc	caaggcaact	cttctctgct	gatctggttg	gtccttttcc	13320
taccttttgc	aatacccaga	tacaaacaat	ggatagaaaa	caaagtagac	ttgtagtatg	13380
caggtcacag	tgctaaattc	acagaaagaa	acccctgaac	tgaactgctc	tatttcctgg	13440
tggtcacaaa	gagtaattct	ggtttacacc	tacagattga	tgtcaatcta	caccctgttg	13500
ataacagtgt	ggccaaggac	aaaaaaaaagg	tgctccgttt	taccaattct	gtaaaaaatt	13560
attggcaggg	taagctcggc	tagggcagga	ttacatttct	aggactacca	tccccgaaat	13620
ttagaagata	ttatatccac	ataaagcata	tctttcacat	taatttgcaa	aaatctaaaa	13680
gctttttctt	agctcaagtg	tgtccaagtt	taccctggca	gtttaaaacg	atagttacaa	13740
gcagcatggg	ttgtatcaga	cacatttgag	ggccaatttc	atgtaagtga	tattgggcaa	13800
gttacttcaa	ctatctgtgc	ctccaaggtc	atactagtgt	ttatttacct	aaagggtacc	13860
tgttatgtaa	ctttagggtg	tttacattag	ataatgcctg	caaaatattt	acttcaacgc	13920
ctaaaacata	gttaagtatt	caataaatac	ctactattgt	cactactaac	ttaaaagttt	13980
agagattaag	agcagaatct	gggggtgagac	aaacttaggt	tcaaataccta	gtattgttgg	14040
gtaatcttgg	gcaagttact	taacctctct	gatttgtgta	atttaaaaaa	ttagttaata	14100
tacataacag	ggcttagaag	agtatctagc	acatagcacc	atttaagcat	ttgttattgc	14160
taacatgcaa	acaatttaag	ggaaagaaat	tttttaaaaa	ggaagaggga	tttgcaaaact	14220
aaaaacaatg	agtatcttat	gttcaaagaa	aactaacaaa	cagccagctc	tagcaataat	14280
taaattcact	atatactggg	gcaggcatca	caccccaaag	ctaaaagcgt	ctaccctaggc	14340
caggcacggg	ggctcatgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aagcagaggc	gggcagatcg	14400
cttgagctca	ggagttcaag	accagcctgg	acaacatggc	aaaacaccat	ctctacaaaa	14460
aatacaaata	ttaggccggg	cgcagtggct	cacgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	14520
caaggcgggt	ggatcacctg	agatcaggag	ttcgagagta	gcctggccaa	catggtgaaa	14580
cctcgtctct	attaaaaata	caaaaaatta	gccaggcatg	gtggcaggcg	cctgtaatcc	14640
cagctactca	gggggatgag	gtaggagaat	cgcttgaacc	cgggaggcag	aggttgcact	14700

gagccgagat catgccactg tactccagcc cgggcaacaa gagcgaaact ccatctcaaa	14760
aaataaataa ataaataaat aaaataaagt acaaataatta gccagggatg gtggtgcgca	14820
cctgtagtcc cagctacttg ggaggctgaa gtggggagaat cccctgagcc tggggagaat	14880
cacccgagcc cgggaagtcg aggctgcagt gagcagtgat tgtgccactg cactccatcc	14940
taggtgacag agtgagaccc tgtctcaaaa aaaagaaatt ggcaagaatta agtaagttga	15000
tgtttagaga tgaaaaatca acattttttc ctcagcaact gaataaaaaac aacagccact	15060
accatttttt tgagtaccta tttgtagcct attttttaac tgggtattact cgagagagag	15120
agagctaggt tcgagacaga gctccttctc ttaataactg tatgacctag ggtatgtctg	15180
ttagcctctc tgaggcttca aaggttcctc atctgtaaaa tggtataaat cataccattg	15240
ctacagggct gttttgaaga ctaattagga ctatgtaagt aaacatgatg atggctatta	15300
ttactgttcc ccgccagggg ccatgcaagg gttgctgatt cacatagact gtcttataat	15360
cctctcaata actccaagag gtagccagca cctcagatat acataaaatg acttaagccc	15420
agagaggtga agtaagttgc ccacagccac acaactagta aatagcccaa acaagctgga	15480
ttcccagtta gactccgtta atagcactgc tctttacctt aagtcattac aatgcctaata	15540
atgaaataga atcgcttctt tcttaggggt caagtgggta attatttaata gtattcattc	15600
aacaaaccat catcgaggac ctcttacaag ccaagtactg tgctaagtgc tagagttacg	15660
gcggtgattc ctgcccttaa aaagttttag tgggagaaac aacaggtaac caggtcattg	15720
ccaaaacaac aaaaataatc ataataaagc aggctaaagc atattttaact ggccgggggt	15780
ttgactatth tagcaagcat gatcagaacg gttgaggagg gaggccagca gcttggccgg	15840
ttcaacaaac aagaaaaaac cagtgagggt ggagctaaga taccagaggc tgattacggt	15900
taagaatggt cttgaaggta aggaccagat tctcattttc tatatcctgg ggcatcggtc	15960
agcatggaat ctggattcta gcacatgtga atttcggctt gaaatgacct aatgcctttt	16020
ccctagttcc ttcgtgtgtc aaatacgcag ggttaccgct accagagctg tagtggggct	16080
tcaatgagga catgagcatc tccataaaga tgaactacag tgtgtgcaaa actaaaggca	16140
aaacctggtc cccacacgcc ctcccagggt gtcgctttcc gtgccgaggc ccctccagag	16200
gtgccccgag aacctcacca tcgcaccca aacttccagg gaagggcctc tcccagaaaa	16260
gccccacgc cccacccccg cgccatcatt cccgaatctg ccctcgcccc ctccccgcag	16320

cacgctcgca ggcggcacat gtcaacaaaa acgccatttc caccttctct tcccacacgc	16380
agtcctcttt tcccagggct ccccgagga gggaccacc ccaaaccg ccattccgtc	16440
ctccctgccg ccctcgcgtg acgtaaagcc gaaccggga aactggccgc cccgcctgc	16500
ggggttccct gggccggcc gctctagaac tagtggatcc caattgaagg cctgggtctaa	16560
atgactcaa aatcaccact taattcaaga gactgatttc cctgagtcag gccccttaaa	16620
gcagctatct caatgggaca gggaaacaac cctaggatct ggattagaat cacttggggg	16680
ctgccacacc cccagggctc tgatcctgcc cttctccac acgcacattc acatactgct	16740
gcagtgcct tccatttcta atgggttcc gggccatctg tcaggatatag ggaatggaaa	16800
aggggttggg gaggctctgc ttcagaaagt ttgtgtcagg ggctcccaga gcctccacag	16860
atagatagca ggggtcccca ccctaccatg gcagctataa atgtgatcaa catttattgg	16920
cctaggatac agcagttagc aaaatgcctg atgtagtcc cactccgtgg aggttgcagg	16980
ctagccaaga agtcatgagt tcagcaacc ttacgcacca gtgggatgag attggaccag	17040
gccgagggtg gtcttgggaa cactcagcat ttgtctgagg gccagaagag gctgcttgcc	17100
ctcagacagg aggtcagcat ctttattgta gcccatgaca cctctacacc attgctcttc	17160
tggctcttatg gaagacatct ttgggcctga taacagcgga gtctgtgtcc cacttgtcca	17220
ggctggagtg ccacatcagg cacactccag ttgcagggac agcacagaca agtttcagga	17280
aggctgggtg cctccaggag gttaacctta taaggccaga ttgtaacct gttgaaaaac	17340
atacacatgc catgataata aaagaacctt ggcaccatta caagagaaaa aatcattttt	17400
gtagatacga gcatggattc ttgggtgggt cagacacact gggcttgtgc tctgactgca	17460
ctgtctcccc tacctgacct tgggtaaacc ataagactgc tgcagtactc agtgtccacc	17520
ccaaaaaagt accggtagat attggccaca gtagatatca gctagagtgg actctcatga	17580
caatgagggg agatgtattc cccatcttag gcacctggga ctctacctc catcttctgc	17640
tccgtgtctc tccatcccca ggctcttcag aactcaggga gtccagaatg tcagctccca	17700
gatttcagcc ttcagaaagg aaaccatta ccgttcagtt gaacaaatgt tgtctgagcc	17760
ccagatctgg gctcagaggc catctaggct atgagacaag aggggaacaa agcaccgtct	17820
gcactcactc accacactca cttgctgtcc caggtcacat ccatcgggta gagaatctaa	17880
gaggctgagc tagctccgc caccagccca gccacccca cctggcccct tccttccttc	17940

tacaaaatat	gcaccacctg	tcaaaggggtg	ggcagtgcca	ggcctgcata	cagagcactg	18000
agtgtaaaag	cagacatgga	ccctgacctc	caggagcttc	caattttctt	gaagagacaa	18060
atcagctggc	atttcagtcc	agtgtgatct	gctcttggtg	agcacagacc	tagggagttg	18120
gggcagcttc	ccagaagaac	tgcagtccag	gctgagggca	gagaaatgag	gggaatggcg	18180
aggaattggg	gagcaggggg	gagctcagta	gagagccaag	ggcgggaggt	gagaagtccg	18240
tgttgggcca	ggagctaccc	tccggtggcc	acagccgaag	tcgaggatgc	ctttggaact	18300
catccccact	tctctctttc	tgtatgtagc	cgtccaagaa	caagtcacct	ccaagtgtag	18360
ccggatcaag	gcaagcccc	catctagcaa	gcacttgatg	ccaccagaa	ctgggcttct	18420
tcagaacaat	ctgagtccag	gaatgatccc	actcaccagg	caccagagct	gcgagggcat	18480
gggagtgatc	tcaccaactc	tggggaagcg	gcaaggaatt	ttcacctcca	gccccagtg	18540
tcccatcctc	tcacactcag	gccagactcc	cctgggcaga	cttgactctg	tctgccagca	18600
tatgcagagc	cccaaggcca	ccccaccaga	agtgcacctg	cctgggttct	gtcccagctc	18660
cctgggcacc	cagtccttga	gtccccacca	gctcagacgg	cctagtgtgc	caagaatgcc	18720
cactgcgttc	aacaatgctg	catgggtcac	agcggcagca	gctgtgacca	cagcagtttc	18780
ggggaaaaca	cccctcagcc	aagtggataa	tagcgttcag	cagcactcac	cttctggcca	18840
ggcctgcctt	cagaggccat	ctgattggga	ggcacaagtg	cccgtgcga	tgggaacaca	18900
agtgcacctg	gccaacaacc	ccagcttcag	cctgctgggc	agccagagcc	tcaggcagag	18960
cccggtagag	ggcccgggtg	ctgtagcaaa	caccaccaag	ttcctccagc	agggtatggc	19020
cagctttagt	cccctgagcc	ccatacaggg	catcgagcca	ccaagctatg	tggctgctgc	19080
tgccaccgct	gctgctgctt	ctgccgttgc	tgccagccag	ttcccaggtc	cgttcgacag	19140
aacggatatt	cccctgagc	tgccacctgc	cgactttttg	cgccagcccc	aacccccact	19200
aatgatctg	atttcgtcac	ctgactgcaa	tgaggtagat	ttcattgaag	ctctcttgaa	19260
aggctcctgt	gtgagcccag	atgaagactg	ggtgtgcaac	ttgaggctga	tcgacgacat	19320
tttggaacag	catgctgctg	ctcaaaatgc	cacagcccag	aattctgggc	aagtcaccca	19380
ggatgctggg	gcactttaaa	tctgagcagg	atgcccatag	aaacccccat	ggtgacatca	19440
ctctaggaag	tgggtgtgat	ccataccgc	agttgtctcc	cgttacaatt	tgagtgggtg	19500
tgtcagccca	tgcttatccc	tctctctacc	tgtgacaaaa	tggaaagctg	gtgatttttc	19560

aagctacgtg tacatatttg aaaattttgt aaatggtttt cctaaacatt aatgacagaa	19620
gtatttatac ttcattttgt gactttgtaa ataaagcgac ggcttttggt tcagtagagt	19680
tgtgtttact atgcattggt ttgtgtttat tatacaatgt tacaaatatg cagaccgtgt	19740
tgtttgctcc agtgatacct tgttaagcta ggtggctgag tcgcttatgg ttttaatgca	19800
atgagcaatg tggatatgac caagagttgt tgtgcaagtt gacaaatgcc aaatagaaaa	19860
ccacttggcc atttatttct atgttcacta aaaatcctat tgccttggtg gattcttaat	19920
ctcttttgcg aacctttcag tctccgctag ctctttccta atgagcttta cagcagaagc	19980
tgttttatcg ttaagtgcc cacagagaca ctttaccagg aggctgggag agttctccag	20040
atttgggaga ggcgcagaga cagtgtgtga gccgagccct gtctcagcaa tccacctgga	20100
ggagctagag tatcctcctc cttttaccat tcagaccgag agaaaaagcc cagcttggtg	20160
gcaccctcgt ggggttaagg cgagctgttc ctggtttaaa gcctttcagt atttgttttg	20220
atgtaaggct ctgtggtttg ggggggaaca tctgtaaaca ttattagttg atttgggggt	20280
tgtctttgat ggtttctatc tgcaattatc gtcatgtata ttttaagtgtc tgttatagaa	20340
aaccacacc cactgtcctg taaactttc tcagtgtcca gactttctgt aatcacattt	20400
taattgccac ctcgattttc acctctacat ttgaaatctg gcgtctgttt caagccagtg	20460
tgttttttct tcgttctgta ataaacagcc aggagaaaag tgcctctatg tttttatttt	20520
tcaaggaggt attcagtacc tacaaacca agtcaggaag cctgctagtg gctttgggtc	20580
tttcagaggc tgctcgatgc cttgtgtgtc agaaagaaag attcagcagt ttgcatcat	20640
ggcaaagaag cctgttattt tggggctcag cccctcattt tatagaggat gaaacagagg	20700
gggatgggag gtcacaaaga caactgcccc gggagcaggt gtgggggaga cttgccctga	20760
gggtctagac gctctgcacc accgtcctgt ctcccttgct gaagaccaca catgcccttc	20820
tttgaccaga ccctgccacc tgataggcca ggacctggta ggcgggtacc caggtttcat	20880
ggatggaacc acatctcccc aaaagtgggg aggtagctac tgggatgcac gcctcccgcc	20940
atgtgctata ggagagcagc tgaagcaaca gttgggatca gatgtagtca caattgaatg	21000
catcatcaca tttatccctc taagtggctg ggagagttga tatcctcatc cctaaggtag	21060
aaaatgttcc aatttgatca gtggctttca ggagctgaga aaggcatgtg ctctgaggca	21120
gagctgttat gtccgcaga gcctaaaaat gctctaagaa catgctccct gccaaaaattc	21180

tcaatggctg tgacaaggga caacgatcga ccaatggggg tggaagcaga cctccgcagt	21240
ccagggggcca gagctaggac agagggggtcg gagaaagagt cattttccca acactccagc	21300
tcttggccag tcctcacaca gtccctcctt gcttcctgct gagagagata tcctcatagg	21360
tctgggtaaa gtccttcagt cagctttcat tccctgtcac caactttgtc tctgtttctc	21420
ctgcccgtct caggcagcac tcctcaggaa acctctcaa gagccagcct cactgcagcg	21480
cccactattg tccctctgcc tcaagtgtcc catccatgcc agggcccagg caggctgcag	21540
ctttccctca gggccacacc aaagcacttg ggctcagctg tgctgtcccc ctccatcact	21600
gagctcaggg gcagcagggg tgggggtgcca ggaggcccat tcacccttct ctggctctgt	21660
gttggacca cctgcccagc cactgctgct tagaacctac ccgctgggaa aatgaagccc	21720
tcccggaggg gccacctcaa cctgagagcc tcacggatca cagttgtccc cactcagctc	21780
tgccagccct cagagacca tagataaaag ctgagcttgg ctgcagagc tggttccatc	21840
ttccattccc agagggttca acttcctacc ccaaccacac agggaaacctc aaggctgagc	21900
cagtgtgggc tgcagtgcag accagcttcc tggacacgtc ctgccacctg accccaggct	21960
ggcctcactg cccctggcac tcctgaccct atcctcattc ctcttggcag tgcgtgttct	22020
gccattccgc tttcccttag ctgtcctctc actgtactgt cagcttctcc ttttccaggt	22080
ggcccccagg ggctttccac atgaccctgt caccacacag cccatccagc accaattcca	22140
gctctctgcc acccttcaaa ggagtgacag tgccctgctt cacctccac tcaccctca	22200
accagagca atctggctcc agtcttgctt ccttccccct aagtactcta gtcacagttc	22260
caaattcctc ctggtcataa agccaaatga agcttctctg tcctcagcgg acttgccact	22320
tcagcagtac tggactctct cctcccagaa acctgtttcc ccttggctcc tggagccac	22380
actctgctgg aatccttctg cctctctggc ctgtagcctg gccctctctc ccaacctgag	22440
gtccattctc tcctgctcct ccacaagatg ttgctccttc cattacttcc tcctctcaa	22500
ccaaagctcc ttcattagct ctttatcttc tggtttcttc ccctgggcag acgaatggat	22560
tcaagagcct gtggcccagc agcccagcac tccaggatct cagcacttca gcatcccagt	22620
accctagcat ctcaataccc cagcacccca gcaccatagt attccagcac cccattgtcc	22680
aagcatctca gcactccagc atcccagcac cccaacactc cagcagccca gaatctcagc	22740
accctagcac tgcagcatct caggacccca gcaattcagc atcccagcac actagtactc	22800

cagcatctcg gcaccccagc acctaggcat cccaacaccc agcaccccag cacttaagca	22860
tcccaccact acagtatctc aacactccag caccacagca ccatagtgtt ccagcacccc	22920
agcatcccaa caccacagca ctttaagcatc ccaacacctc ggcatcccaa caccacagca	22980
ctgcagcatc tcagcacctt agcatcccag tgccctagca tctcaatgct ccagcacacc	23040
agtactacag tattccagca ccccagcact ccagcatctc agcactgcag cactgcagca	23100
ctccagcatc ccaaaatccc agcatcccaa caccacagca gaccagcaga ccagcatctc	23160
agcaccgcag catccaagga ctatcccagc atcccagcaa cccagcacct cagcatccca	23220
acaccccagc atttcagcat ggcaacaccc cagtacccca gcacttcagc accccagtat	23280
cccagcatct cagcgaccca gtatcacaaa acctcagcat cctagcaccc cagcacccca	23340
gcaccttagc accttagcat cccagcatct cagcgccctca gcatcttgat attctggctg	23400
aggtcagcgt ggtgtatcta gtcagggtcc taactttcac ttcgcaggga aatgctgctg	23460
gactgggtct catgttgggc tgaagctctc tagaccctt gaagacagca taaaagagct	23520
tggagacgct ggggtgtccc catggaagag ttactctca tcctgctttg acaacagcct	23580
tctctgggggt ccctcacggg cccctctttc ttactgcaag tttgtctctg agaagactgt	23640
gatgcagaag tctctcagct gcctgtggct cctgaagagc tgaagggtga ggctgtagg	23700
cctccctatg agaggcgcag aaaaaacat gattgctagt ggggaggtgc tccctctaca	23760
accactcca taatctgccc ccgcccagct ctgaggccag cccagggga aaatgccaga	23820
tccccaggga ggtgtgtgag acctcagggg ctccctcctc ccttacagca ggctcaggcc	23880
cctggggggc tcagggccaa ggtctgtggg taagctacta tctctcactt gtcctctagc	23940
cacaaaagcc agggagatct ggcaatggac atgaggttct gaagaagcac atatgactgg	24000
cttcctaattg cgtggttggt cagtgattca ataaacacgc atgggccagg catggggaaa	24060
tagacaaaca tgatcccaa cctctcccag agtgaactgg gagggaggag tgttcatccc	24120
tcaggattac accagagaaa caaaccagca ggagatatat atggttttgg ggggtcaaga	24180
aagaggaaaa acctggcaag gcaagtccaa aatcatagga caggctgtca ggaagggcag	24240
cctggaacct ctcaagcagg agctgatgct gcagtccaca ggcagaattt cttcttcctc	24300
ggggaaatct cagctttggt ctttaaggcct ttcaactgat tggctgaggt ctgccccttc	24360
ccccacattc tccaggataa tcttccttac ttaaagtcaa ctattaatca cagctacaaa	24420

atcccttcac agctacacat agatcagtgt ttgattgacg aacagcccct acagcctagc	24480
caagttgaca cataaaacta accatcacag ggggacaaat gatgtaaaca catcaacaaa	24540
taaaacagta acaagttaag gtctatggaa aaaacacaga aggggcagag agaaagaaaag	24600
caagaaggag agtcccagtt tgctagggct tgtgggaagt ggggagcagt tctcttttagc	24660
taggatattt gggaaaggca tatctgaagg agtgatattt gagcttagat taaaagatgg	24720
gaaggagcaa gccatgcaaa gagctaggat gttccaagca gagacggaac agcaagtgca	24780
aatgtcagga ggaatagaag gaggctggtg ggtgggggtcc agtgagcaag aggagggcag	24840
gcaggagagg ggatggggag gtgggcaggc ccagaccacc cagggccctg gagactatcc	24900
tgatccaaca aggggaagcct tgagtcactt cagtgtccat gtggagaatg gacctcagac	24960
tgaatgaggg aggcagtaag gagggcctct acctccaggg cttcgccctg tggactgcgc	25020
atagacatct ccaactcaga aagtctgaac caaactttcc atagttcccc caagtctggg	25080
catcctccta ctcagtgaaa ggcagccatc acacctccct gccctgctcc cggatgcccc	25140
aaatcctctt ggtctccaag tccagaacct gagacttgtc cttgatgttt gtctttccct	25200
caccctttct gtattctggg aagatgggtt tttttcccc agatgaatct gtaaaaacttc	25260
tgtgatcaca ataaaaattc tggcagtatt attttctgga acatgacaaa gtgattcaaa	25320
attatttatc tggaagacta caaaacaaga atagccagga aatttctaaa aagaaagaag	25380
aaggaggagg agaaagaagg aggaggaaaa ggaggagaag aagaaaagaa aaagaaccaa	25440
gaaagggttc tagctctacc aaatattaaa acatatcatg aagctattta aaacaatatg	25500
gttgtggata ctgaaaaaga tgtgaataaa gtggaaggaa aataaataga aatgcacatg	25560
gggattgaga ctgtgaaaaa ggcagcatct cacatcagtg agggatgttc aacacctggt	25620
gttgggaaaa ctggctagtc atttaaacca aacaactggg tcctctacct cactcctgac	25680
attaagatac atttagatga ttcaaagagt aagacagaaa aaataacacg tgaaaacact	25740
atcagaaaac aacgtgggcc aggtgtggtg ggtcacgcct gtaatcccag cactttggga	25800
ggccgaggca gacagatcac ctgaggtggg gagttcaaga ccagcctgac caacatggtg	25860
aaatcctgtc tctactaaaa atacaaaatt agctgagcgt ggtggcgcac gcctgtaatc	25920
ccagctactc aggaggccga ggcaggagaa tcacttgaac ctgggaggca gaggttgtgg	25980
tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc ctgggcaaca agagtgaaaa tccatctaaa	26040

aaaaaaaaaa aaagccaagg tggatatattt tatagtatca gggtagatca agcttctcca	26100
atcatgacat gaaaccaga aaccataaaa gaaaagaatg ataaaattgc ccacgtaaag	26160
taaaaagctt gcacacagaa aaacaccata caggttacaa gatgagcagc aaaatcagag	26220
aaaaaacatt gcaattcagg acacacagag gctattgttc ctaatattta aaaataaaaag	26280
tagtggattg tctacaaaaa gatgaagaca agaatttcag aaaaccaaact actgcatgtt	26340
ttcacttaca agtgggaagct aaacactgag tacacgtgta cacaaagaat ggaaccatag	26400
gccaggcacc gtggctcacg cctgtaatcc cagtactttg cgaggccgaa gcgggcggat	26460
cacctgaggt gaggagtctg agaccatcct ggccaacatg gtgaaacca gtctctacta	26520
aaaatacaaa aattagccgg gcgtgggtggg ggggtgcctgt aatcccagct actcgggagg	26580
ctgcggcagt agaatcgctt gaaccctgga ggtggacctt gcagtgagcc gagatcgac	26640
cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gactccatct caaaaaaaaaa aaaaaggaat	26700
agaacaatag aactgggggc ctacttgagg gaggagggtg aggatcaaaa acctgcctat	26760
cagggtactat gcttattacc tgggtgggtga aataatctgt acaccaaac ccagtgcac	26820
gcaatttacc gatgtaacaa acctgcccac gtacccgctg aacctaaaat aaaagttgga	26880
aaaaaatata gaaattttct ttgtaatagc caaaaactgc aaacagccca ggtgtctatt	26940
agtagaatgc ataaacaaac tcgggcatgt tcatacaatg taaaactact catcaataaa	27000
aagtgatact tctcagcaat gaaaagaaac tagctactga taccagctac aacatggatg	27060
gatttcaagt gctttatgat gagagcaaga agccagacac aaaagtgtct atatatatat	27120
acagtatata tacgtatata tacacatata tacagtatat atatacatat acatgtatat	27180
atatactgta tatatactgt atatatatat acagtatata tatacatata tacagtgtat	27240
atatactgtg tatatatata tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatactgtg	27300
tatatatata tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatatgtat actgtatata	27360
tactgtatat atatatacac atatatacag tatatatata cagtatatac tgtatatata	27420
cagtatatac gtgtatatat acatatatac agtatatatg taaatatata tatatacagt	27480
atatatgtaa atatacatat atacatgtat atatatacac tatatatata catatatagt	27540
gtatatatac atatatacat gtatatattt actatatgat tccatttata taaagtgcc	27600
aaacagtcaa aaataatcta tgtggaaaaa atcaacaaag ggatccccg ggctgcagga	27660

attcgatggc gcgccgtcga cccaacgcgt tgggagctct ccggatccaa gcttgttggg	27720
tcgaagctcg acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag	27780
tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt gaaatttgtg	27840
atgctattgc tttatttgta accattataa gctgcaataa acaagttaac aacaacaatt	27900
gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggttttttaa agcaagtaaa	27960
acctctacaa atgtggtaga tccattttaa tgtaaggat ccgcggccg cctactcgtc	28020
ctcctggaag tagaatttgg tgaccatgac gccttcgtca ggcatattgg tgaggctgac	28080
gggctggta gcttccatcg ctgtgcagag gaaccaaccg gggcaggcgg cagactcaaa	28140
actggtggtg gggccactgt ctgagcggat gaaggcgaag cgcttgctct gctttctgtt	28200
ctcgctcagg tcagtgatgt taactgcctc cagctggagt ctggtctcat caccagactt	28260
gacacaggac aggcacatct tccctccatg gattcccaag aacagagcat gaggctcaat	28320
gggtaccaca tctatctttt cttctaaatt gacatttggg ccttgcaagt atccagcaac	28380
tagttggttg ttctcagat agaaggtctt ctggttaaca tcccagattc tgaaggcttg	28440
catcttgctg gatcttctcc cagagggctg gcagatcgtc tctgaatgga acaggaagag	28500
gaggagagtg attaggtgac tgcggaggcc tctgcagatt tccataccgg tggatccatg	28560
gctctgtctc aggtcagtat aggagctttg atgtgaagtc agccaagaac agctgaacac	28620
tacttcctct gaggcccttt tataggaggg attgcttcct gtgaataata ggaggatatt	28680
gtccacatcc agtaaagagg aaatcccaa ctgcatccaa aaagttttct gggaatatcc	28740
actgctgcag gagtggaaag tccccagtgg aaagtccca gtggaaagtc cccagtggaa	28800
agtccccagt ggaaagtccc cagaatttcg acgtctagag gagcatgcga cgtcggcgcg	28860
cctaccagta aaaaagaaaa cctattaaaa aaacaccact cgacacggca ccagctcaat	28920
cagtcacagt gtaaaaaagg gccaaagtgc gagcgagtat atataggact aaaaaatgac	28980
gtaacggtta aagtccacaa aaaacacca gaaaaccgca cgcgaaaccta cgcccagaaa	29040
cgaaagccaa aaaaccaca acttctcaa atcgtcactt ccgttttccc acgttacgtc	29100
acttcccatt ttaagaaaac tacaattccc aacacataca agttactccg ccctaaaacc	29160
tacgtcaccg gccccgttcc cagccccgc gccacgtcac aaactccacc ccctcattat	29220
catattggct tcaatccaaa ataaggtata ttattgatga tgttt	29265

<210> 8
 <211> 29612
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> HDAd-muI11Ra

<400> 8
 aaacatcatc aataatatac cttatTTTTg attgaagcca atatgataat gaggggggtgg 60
 agtttTgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag 120
 tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt 180
 ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg 240
 tagtaaattt gggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga 300
 ggaagtga aa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc 360
 ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg 420
 ttccgggtca aagttggcgt tttgatatac agcttatcga taccgtaaac aagtctttaa 480
 ttcaagcaag actttaacaa gttaaaagga gcttatgggt aggaagtagt gttatgatgt 540
 atgggcataa agggttttta tgggatagtg aaaatgtcta taataatact taaatggctg 600
 cccaatcacc tacaggattg atgtaaacat ggaaaaggtc aaaaacttgg gtcactaaaa 660
 tagatgatta atggagagga tgaggttgat agttaaatgt agataagtgg tcttattctc 720
 aataaaaaatg tgaacataag gcgagtttct acaaagatgg acaggactca ttcataaaac 780
 agcaaaaaact ggacatttgt tctaattctt gaagagtatg aaaaattcct attttaaagg 840
 taaaacagta actcacagga aataccaacc caacataaaa tcagaaacaa tagtctaaag 900
 taataaaaaat caaacgtttg cacgatcaaa ttatgaatga aattcactac taaaattcac 960
 actgattttg tttcatccac agtgtcaatg ttgtgatgca tttcaattgt gtgacacagg 1020
 cagactgtgg atcaaaagtg gtttctggtg cgacttactc tcttgagtat acctgcagtc 1080
 ccctttctta agtgtgttaa aaaaaaaggg ggatttcttc aattcgccaa tactctagct 1140
 ctccatgtgc tttctaggaa acaagtgtta acccacctta tttgtcaaac ctagctccaa 1200
 aggacttttg actccccaca aaccgatgta gctcaagaga gggtatctgt caccagtatg 1260
 tatagtga aa agtatccc aagtccaac agcaattcct aaaaggagtt tatttaaaaa 1320

accacacaca cctgtaaaat aagtatatat cctccaaggt gactagtttt aaaaaaacag	1380
tattggcttt gatgtaaagt actagtgaat atgttagaaa aatctcactg taaccaagtg	1440
aatgaaaagc aagtatgggt tgcagagatt caaagaaaat ataagaaaac ctactgttgc	1500
cactaaaaag aatcatatat taaatatact cacacaatag ctcttcagtc tgataaaatc	1560
tacagtcata ggaatggatc tatcactatt tctattcagt gctttgatgt aatccagcag	1620
gtcagcaaag aatttatagc ccccttgag cacacagagg gctacaatgt gatggcctcc	1680
catctccttc atcacatctc gagcaagacg ttcagtccta cagaaataaa atcaggaatt	1740
taatagaaag tttcatacat taaactttat aacaaacacc tcttagtcat taaacttcca	1800
caccaacctg ggcaatatag tgagacccca tgcctgcaaa aaaaaaaaaa ttagccaggc	1860
atggtagcat gtacctgtag tcccagctac ttgagagggtg aggtgggaaa atcactttag	1920
tgaggatgt tgaggctgga gtgaactgtg attgtgccac tgcactccag cctggacaat	1980
agagcaagac ctgtgtctca aaaaatgcat taaaaatfff ttttaaactt tccacgtatc	2040
acatcctttg cctcatgtt tcataaggta aaaaatttga taccttcaaa aaaaccaagc	2100
ataccactat cataatffff tttaaatgca aataaaaaaca agataccatt ttcacctatc	2160
agactggcag gttctgatta aatgaaatff tctggataat atacaatatt aagagagact	2220
gtagaaactg ggccagtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgggtaaca	2280
tggcgaaccc tgtttctaca aaataaaaaat attagctggg agtgggtggcg cacacctata	2340
gtcccagcta ctcaggaggc tgagggtggaa ggatcgcttg aaccaggag gttgagactg	2400
cagtgaactg tgatcattct gctgcactgc accccagcct gggcaacaga gaccttgtct	2460
caaaaaaaaa aaaaaaagag acaaattgtg aagagaaagg tactctcata taacatcagg	2520
agtataaaat gattcaactt cttagaggaa aatttggcaa taccaaaata ttcaataaac	2580
tctttcccct tgaccagaa attccacttg aataaagctg aacaagtacc aaacatgtaa	2640
aagaatgttt cttctagtac agtcggtaag aacaaaatag tgtctatcaa tagtggactg	2700
gttaaatcag ttatgggtatc tccataagac agaatgctat gcaaccttta aaatatatta	2760
gatagctcta gacacactaa tattaanaag gtccaataac atttaaaact atactcatac	2820
gttaaaatat aaatgtatat atgtactfff gcatatagta tacatgcata ggccagtgtc	2880
tgagaagaaa tgtgtacaga aggctgaaag gagagaactt tagtcttctt gtttatggcc	2940

tccatagtta gaatatTTTta taacacaaat atTTtgatat tataatTTTta aaataaaaaac	3000
acagaatagc cagacataca atgcaagcat tcaataccag gtaaggTTTT tcaactgtaat	3060
tgacttaaca gaaaatTTTtc aagctagatg tgcataataa taaaaatctg accttgccctt	3120
catgtgattc agccccagtc cattaccctg tttaggactg agaaatgcaa gactctggct	3180
agagttccctt cttccatctc ctttcaatgt ttactTTtggt ctgggcccta cagagtccca	3240
ctataaccaca actgatacta agtaattagt aaggccctcc tctTTTtattt ttaataaaga	3300
agatTTTtaga aagcatcagt tatttaataa gttggccctag tttatgttca aatagcaagt	3360
actcagaaca gctgctgatg tttgaaatta acacaagaaa aagtaaaaaa cctcatttta	3420
agatcttact tacctgtcca taattagtcc atgaggaata aacacccttt ccaaatacctc	3480
agcataatga ttaggtatgc aaaataaatc aaggtcataa cctgggttcac catcactaat	3540
ctgaaaaaga aatatagctg tttcaatgag agcattacag gatacaaca tttgattgga	3600
ttaagatggt aaaaaataac cttagtctat cagagaaatt taggtgtaag atgatattag	3660
taactgttaa ctttgtagggt atgataatga attatgtaag aaaacaacag gccgggcccggg	3720
ttggttcaca cgtgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcaggcagac tgcctgagct	3780
caggagtctg agaccagcct gggcaacacg gtgaaatccc gtctctacta aaaatacaaa	3840
aaaattagcc ggggtgtggtg acacatgcct gtagtcccag ctacttggga ggctgaggca	3900
ggagaatcac ttgaacctgg gaggtgaagg ttgcagtgag ccaagatggc accacttcac	3960
tccagcctgg gaaacagagc aagactctgt ctctgagctg agatggcacc acttcactcc	4020
agcctgggaa acagagcaag actctgtctc aaaaaaaaca aaacacacaa acaaaaaaac	4080
aggctgggag cggtggctca cgcctgtaat ccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg	4140
atcacctgag gtcaggagtt ccagaccagc cttgtcaaca tggtgaaacc tccccccgcc	4200
gtctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc aggagcctgt aatcccagct	4260
acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gtaccagaa ggcagagggt gcactgagct	4320
gagatggcac cattgcactc cagcctgggg gacaagagcg agatttcgtc tttaaaaaac	4380
aaaaacaaaa caaaaaacca tgtaactata tgtcttagtc atcttagtca agaattgtaga	4440
agtaaagtga taagatatgg aatttccttt aggtcacaaa gagaaaaaga aaaattttta	4500
agagctaaga caaacgcagc aaaatcttta tatttaataa tattctaaac atgggtgatg	4560

aacatacggg tattcattat actatttctct ccacttttga gtatgtttga aaatttagta	4620
aaacaagttt taacacactg tagtctaaca agataaaata tcacactgaa caggaaaaac	4680
tggcatggtg tgggtggctca cacttgtaat cccagtgcct tgggaggctg agacaggaga	4740
gttgcttgag gccaggagtt caagaccgac atggggaatg tagcaagacc ccgtccctac	4800
aaaaaacttt gtaaaaattt gccagggtatg gtgggtgcata cctgtagtcc cagctactcg	4860
ggaggcggag gcagaaggaa tcacttgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctacga	4920
tcataccaca gcactccagc gtggacaaca gagtaagacc ctatctcaaa aacaaaacaa	4980
aacaaaacaa acaaaaaaaaa ccacaagaaa aactgctggc tgatgcagcg gctcatgcct	5040
gtaatcccag tattttggga ggcccagggtg ggcgtatcac ctgaggtcag gagttagaga	5100
ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agccaggcat	5160
gtggcacgcg cctgtagtcc cagttactgg gaggctgaag caggaggatc acctgagccc	5220
gggagggtgga ggttgcaagt agccgagatc acaccactgc actccagcct gggtgacaca	5280
gcaataccct acctcaaaat aaaaaagaaa aagaaaagaa aagttgctgt ccccgctacc	5340
ccaatcccaa atccaaacag cctctctcat ctcacagtaa gggggaaaaa tcacccaaaa	5400
aagctaagtg atcttttgaa aacccaaact cttagaagtc taagattatt atagtcaact	5460
catgaagtgt catcataaaa gatactctaa tattatttaa gtagaaccac atattggttg	5520
tcttggtatg tctagcccct ggcatacaaa atatttaata aactgatat ggtacctgtg	5580
atgtgaaaat gtactatgag tacagcttta taaatactat atatgtacct atatacagaa	5640
aaaaatacaa caaatcata aaagcactta tctttgaaag aggagttaca gcaattttat	5700
ttagttcttt attgctttgc tatatattct aaattttttt caatgaatat atatcacttt	5760
taaaaaaatt caatggtcct tcttataaat tatctttggc agcatgcgtt tttatatata	5820
catataaaat gtatgggaaa tttttaaagg atacattaaa ttaaagcaaa atatacaaac	5880
aaaaaatcag aatacaaaaa gataaaaaga ttgggaaggg agggaggagg taaggaggaa	5940
gggtgggtgg gtatagagaa atataccaaa taatggtaag aagtggggtc ttgacacttt	6000
ctacactttt tttaaataaa aaaaattttt ttctctctct ttttttttt tagagacgaa	6060
gtctcgctat gttgccagg ctggtcttga actcctggga tcaagagatc ctctgcctc	6120
agcctcccaa ggtgcttgga ttacaggtgt gagccaccac gcctgggtcac tttctacact	6180

ttaatatata tattttttca ttttcaatgt cattttttatt agttaattta taatacccat	6240
tcaccattat attcaaagtc tatttgaaga aataaaccag aaagaatgaa atactctagc	6300
tcacatgcta ttcaatacta aattaccttt caaatcacat tcaagaagct gatgatttaa	6360
gctttggcgg tttccaataa atattgggtca aaccataatt aaatctcaat atatcagtta	6420
gtacctattg agcatctcct tttaaacct aagcattgta ttaggtgctt aaatacaagc	6480
agcttgactt ttaatacatt taaaaatata tatttaagac ttaaaatctt atttatggaa	6540
ttcagttata ttttgagggt tccagtgtcg agaaatttga ggtttgtgct gtctttcagt	6600
cccaaagct cagttctgag ttctcagact ttgggtggaac ttcatgtatt gtcagggttg	6660
cccgtaatac ctgtgggaca acttcagccc ctgtgcacat ggccaggagg ctgggtgcaa	6720
acattttcag gtaggtggac caggacatgc ccctgggtcat ggccagggtg aggcatagtg	6780
ctatacagca ggcagaagtc aatattgatt tgtttttaaa gaaacatgta ctactttcat	6840
aagcagaaaa aatttctatt cttgggggaa aagattatgc cagatcctct aggattaaat	6900
gctgatgcat ctgctaaacc ttcacatatc agaacatatt tactatagaa agaatgaaaa	6960
tgggacattt gtgtgtcacc tatgtgaaca ttccaaaaat attttacaac aactaagtat	7020
tttataaatt ttatgaactg aaatttagtt caagttctag gaaaatacaa accttgctag	7080
atattataaa aatgatacaa tatatatcca tttcaggctc atcagaatat atctgttatc	7140
acttgacaag aatgaaaatg caccattttg tagtgcttta aaatcaggaa gatccagagt	7200
actaaaaatg acttcttcct tgaagcttac tcaccaactt cctcccagtt actcactgct	7260
tctgccacaa gcataaacta ggaccagcc agaactccct tgaaatatac acttgcaacg	7320
attactgcat ctatcaaaat ggttcagtgc ctggctacag gttctgcaga tcgactaaga	7380
atttgaaaag tcttgtttat ttcaaaggaa gcccatgtga attctgcca gagttcatcc	7440
cagatatgca gtctaagaat acagacagat cagcagagat gtattctaaa acaggaattc	7500
tggcaatata acaaattgat ttccaatcaa aacagattta cataccatac ttatgtcaag	7560
aagttgtttt gttttattgc atcctagatt ttattttttt gatttatggg ttactttaag	7620
cataaaaaat ttgtcaatac aactcttccc aaaaggcata acaaaaaatt cataaaactt	7680
gcatcacttg agatacttca ggatgaatt cacaactttg ttacaactta ctatatatat	7740
gcacacatat atatatatat gggtatatat ggggggttct aatttaagaa atgcataatt	7800

ggctatagac agacagttgt cagaacttgg caatgggtac gtgcagggttc attataccaa	7860
gtctacttgt agttgttcaa aatgtatcat aatacaaggc cgggcgaggt cgtcacgcct	7920
gtaatcccag cattttggga ggctaaggca ggaggattgc ttgaggtcag gagtttgtga	7980
ccagcctggg caacagagca agaccctgtc tccaaaaaga aaaaaaataa ttttttacia	8040
aataaaaaaca aaatgtatca tcagacgaaa ttaaataaga ggcaattcat ttaaatgaca	8100
acttttccca gcttgacatt taacaaaaag tctaagtcct ctttaattcat atttaaatgat	8160
caaatatcaa atactaattt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tcgctctgtc	8220
gcccaggctg gaggcagtg gcgcgatcct ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc	8280
acgccattct cctgcctcag cctcccaggt agctgggatt acagacatgc gccaccacgc	8340
ccggctaatt ttgtattttt agtagagatg gggtttctcc atgttgggtca ggctgggtctt	8400
gaatttccca cctcaggtga tctgcctgcc tcagcctcac aaagcagtag ctgggactac	8460
aggcaccac caccacactt ggtaattctt tttgtatttt ttttgtaaag acgggatttc	8520
accatgttag ccaggatggt ctgatctctc tgatctcatg atccgcccgc ctcagcctcc	8580
caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cccgcccggc catcaaatac taattcttaa	8640
atggtaagga cccactattc agaacctgta tccttatcac taatatgcaa atatttattg	8700
aatacttact atgtcatgca tactagagag agttagataa atttgatata gctaccctca	8760
cagaacttac agtgtaatag atggcatgac atgtacatga gtaactgtga acagtgttaa	8820
attgctattt aaaaaaaaaa acggctgggc gctgtggctc atgcctgtaa tcccagcact	8880
ttgggaggcc aaggcaagtt gatcgtcga ggtcaagagt tcgagaccag cctggccaac	8940
gtggtaaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaa ttagccaggc atgggtggac	9000
aggcctgtaa tcccagctac tagggaggct gagacatgga gaactgcttg aatccaggag	9060
gcagaggtta cagtgagccg agatcatacc actacactcc agcctgagtg acagagcgag	9120
actcctgtct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agatacaggt taagtgttat ggtagttgaa	9180
gagagaactc aaactctgtc tcagaagcct cacttgcattg tggaccactg atatgaaata	9240
atataaatag gtataattca ataaatagga acttcagttt taatcatccc aaacacaaaa	9300
acttcctatc aaacaggtcc aataaactca atctctataa gagctagaca gaaatctact	9360
tggtggccta taatcttatt agcccttact tgtcccatct gatattaatt aaccccatct	9420

aatatggatt agttaacaat ccagtggctg ctttgacagg aacagttgga gagagttggg	9480
gattgcaaca tattcaatta tacaaaaatg cattcagcat ctaccttgat taaggcagtg	9540
tgcaacagaa ttgacaggag agtaaaagaa tgattataaa ttacaaccc ttaaagagct	9600
atagctgggc gtggtggctc atgcctgtaa atcccagcac ttggggaggc tgaggcgggt	9660
ggatcacctg aggccagaag ttcaagacca gcctagccaa catggcgaaa ccctgtctct	9720
acaaaaaata caaaaattag cggggtgtgg tggcacgtgc ctgtagtccc agttacttgg	9780
gaggccgagg caggagaatc gcttgaacct aggaggtgga ggctgcagtg agccgagatt	9840
gtgccactgc actccacttc agcctgggcg acaagagcaa gactccgtca caaaaaaaaa	9900
aaaaaaaaaa aagcttaaaa tctagtggga aaggcatata tacatacaac taactgtata	9960
gcataataaa gtcataatc tgtaacaaaa tctaattcga caagcccaga aacttgtgat	10020
ttaccaaaaa cagttatata tacacaaaaa gtaaacctag aacccaaagt taccagcac	10080
caatgattct ctccctaagc agtatcaagt ttaaagcagt gattacattc tactgcctag	10140
attgtaaact gagtaaagga gaccagcacc tttctgtac tgaactagca cagccgtgta	10200
aaccaacaag gcaatggcag tgcccaactt tctgtatgaa tataagttac atctgtttta	10260
ttatttgtga cttggtgttg catgtggtta ttatcaacac cttctgaaag aacaactacc	10320
tgctcaggct gccataacaa aataccacag actgagtgac ttaacagaaa cttatttctc	10380
acagtttttg aggctgggaa gtccaaaatt aaggtagctg caaggtaggt ttcaatctca	10440
ggcctcttct ttggcttgaa ggtcttctaa ctgtgtgctc acatgacctc ttctaacaag	10500
ctctctggtg tctctttttt ttttttttct ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc	10560
caggctggag tacagtggca caatctgggc tcaactgcaac ctccaactcc cgggttcaag	10620
tgattctcat gcctcacctt cccgagtagc ttggatgaca ggagcccgt accacacca	10680
gctaattttt gtatttttag tagagatggg gtttcactac attggccagg ctggtctcaa	10740
actcctgacc tcgtgatcca cccaccttgg cctcccaaag tgctgggatt acaggtgtga	10800
gccactgccc ccgtcctggg gtcttttcat ataagggcac taatccaatc agacctgggc	10860
ccaaccctcc cgacttcttc taactgtaat taccttccaa aggccctgtc tccaaatacc	10920
atcacactgg gggttaggac ttcaaaaaag gtatgggggg gggtgtgggag gacataaatg	10980
ctcagtccat aacaagcacc caacataaaa atggctagaa cagatcacia aaaaaaggtc	11040

ctgtatggct ttggggaagg gctcaacccc aaaatatctg agagctctgg aggggcctag	11100
aagtggtaaa tgaatgaaaa cgtgggttact ctccagatct gcctttccca aatatggcca	11160
ttcttggctg aatcagaaat caaaggacag gttattaatt actagctcta agttacttac	11220
catttgctga gacagttcag aaatctgact gcatctcctc agagatctag aacacagttc	11280
tcaaattcta acttacttgt gatatacttg tgaatgataa aaatcgctac aggtactttt	11340
attaatctga aagagtattg agaaattacc tttcattctg acttttgtct ggaatgaaaa	11400
tcaatacttt tgctataatc gattactgaa ataattttac ttccagtaa aactggcatt	11460
ataatTTTTT ttaatTTTTa aaacttcata atTTTTtgcc agactgaccc atgtaaacad	11520
acaaattact aataattatg cacgtcacat ctgtaataat ggcttcatg taaacatttt	11580
tgtggtttac acataaaatc tctaattaca aagctatatt atctaaaatt acagtaagca	11640
agaaaattaa tccaagctaa gacaatactt gcaacatcaa ttcacatct gtgacaagga	11700
ctgcttaagt ctctttgtgg ttaaaaagga aaaaaaaaaa aaagacatgt tggccagatg	11760
cggtggctca cacctgtaat ccagcactt tgggaggctg aggtgggagg atcaccctg	11820
gcctgccccaa catggtgaaa cccgctctct actaaaaaca caaaaattag ctgggcgtgg	11880
tggcgggagc ctgtaattcc agctactcgg gaggtgagg caggagaatt gctagaaccc	11940
aggaggcaga gattgcagtg agctgagatt gcaccattgc actacagtct gggcaacaaa	12000
agtgaaactc catcttaaaa aaaaaaagac aatgttcgtg ggtccaaaca agacttaatg	12060
gaagtgagtc taaaaatgag ctatgtgggc caggcgtagt ggctcccacc tgtaatccca	12120
gcactttggg aggccgaagc aggcagatca tgaggtcagg agatggagac catcctggcc	12180
aacacggtga aatcctgtct ctacaaaaat tagctgggag tgggtggtgcc tgcctgtaat	12240
cccagctact cagaaggctc aggcaggaga atcgcttgaa ccaggagtc ggtggctaga	12300
gtgagccgag atttgcatca ctgcactcct gcctgggtgac agagcaagac tccatctcaa	12360
aaaaaacaaa caaaaataaa agataaaaat gagctatgtg aattaaaaga ggtataacaa	12420
tagataaacc atattttatt taattcctag taatgagtaa tatttccaaa cttctggaat	12480
gggcagaaat tgctagttag catatTTTTa cTTTTatat tcagatacat taaaattctc	12540
aaaaaaaaac acctcaaagc agatgatccg ccatctcctt ggataatttg tgttaactca	12600
ggataacaga aaacaaaaat tatgagttac tgatgcaata ttctaaatg taaaaataat	12660

taaagcta	at	agtagatt	ca	tcttccaatt	t	catatcag	t	cttaca	aaata	a	aactaca	t	at	12720	
ataacttg	ct	tgccttcc	ct	tctgaggg	at	aaagctgt	ta	gaagaatt	aa	a	aatcagc	at	t	12780	
cttgactat	t	caaccaagg	g	agggataa	at	tattactc	at	tctaggg	aca	t	gggctc	ata	t	12840	
actactaca	t	gtgtaagg	ac	atgaattt	ac	ccaatatt	ac	aatttttc	ct	t	ttattag	t	g	12900	
tgtacagt	gg	aagaatag	ac	atgttcac	tc	tggacaaaa	a	aaaaatt	ata	c	ttatcag	tt	t	12960	
atcagaag	ca	caatgctg	aa	gacagtag	tt	ccataaca	at	ttgaagt	at	g	gatcga	act	t	13020	
agtagatt	at	cttagtag	ta	gtgaattat	t	gtaaatgt	ta	gtaattt	ggc	a	gccact	ggg	t	13080	
cagaaaaa	ata	agaattgag	g	ctcaatat	tg	atattaat	gg	tggtgatt	ga	c	acataaa	att	t	13140	
ttatcaag	tc	tacacaat	at	aaaattac	ag	aaaggtag	aa	gagtata	acca	g	tacaact	tc	t	13200	
aacatatc	tt	cactaca	agg	gagtaaa	at	g	acatggc	cta	gttact	at	ct	aatga	act	gc	13260
agaaaaac	taa	aagaaaac	tc	caaggca	act	cttctctg	ct	gatctgg	ttg	g	tcctttt	cc	t	t	13320
tacctttt	gc	aataccc	aga	tacaaaca	at	ggatagaaa	a	caaagtag	ac	t	tgtagt	at	g	t	13380
caggtcac	ag	tgctaaat	tc	acagaaag	aa	accctgaa	c	tgaactg	ctc	t	attttc	ct	g	g	13440
tggtcaca	aaa	gagtaatt	ct	ggtttac	acc	tacagatt	ga	tgtcaat	cta	c	accctg	ttg	t	t	13500
ataacagt	gt	ggccaagg	ac	aaaaaaaa	agg	tgctccgt	tt	taccaat	tct	g	taaaaaa	att	t	t	13560
attggcagg	g	taagctcg	gc	tagggcag	ga	ttacattt	ct	aggacta	cca	t	ccccgaa	at	t	t	13620
ttagaaga	ta	ttatatcc	ac	ataaagca	ta	tctttcac	at	taatttg	caa	a	aatcta	aaaa	t	t	13680
gctttttc	tt	agctcaag	tg	tgtccaag	tt	taccctgg	ca	gtttaaa	acg	a	atagtt	acaa	t	t	13740
gcagcatg	ggg	ttgtatca	ga	cacatttg	ag	ggccaatt	tc	atgtaag	tga	t	attggg	caa	t	t	13800
gttacttc	aa	ctatctgt	gc	ctccaagg	tc	atactagt	gt	ttatttac	ct	a	aaagggt	acc	t	t	13860
tgttatgt	aa	ctttagg	gtg	tttacatt	ag	ataatgc	ctg	caaaatatt	t	a	cttcaac	gc	t	t	13920
ctaaaaca	ta	gttaagt	att	caataaata	c	ctactatt	gt	cactacta	ac	t	taaaaag	ttt	t	t	13980
agagatta	ag	agcagaat	ct	ggggtgag	ac	aaacttag	gt	tcaaatc	cta	g	tattgtt	gg	t	t	14040
gtaatctt	gg	gcaagtt	act	taacctct	ct	gatttgt	gta	atttaaaaa	a	t	tagtta	ata	t	t	14100
tacataac	ag	ggcttaga	ag	agtatct	agc	acatagc	acc	atttaag	cat	t	tgttatt	gc	t	t	14160
taacatg	caa	acaattta	ag	ggaaagaa	at	tttttaaaa	a	ggaagagg	ga	t	ttgcaa	act	t	t	14220
aaaaaca	atg	agtatct	tat	gttcaaag	aa	aactaaca	aaa	cagccag	ctc	t	tagcaata	at	t	t	14280

taaattcact	atatactggg	gcaggcatca	caccccaaag	ctaaaagcgt	ctacctaggc	14340
caggcacggt	ggctcatgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aagcagaggc	gggcagatcg	14400
cttgagctca	ggagttcaag	accagcctgg	acaacatggc	aaaacaccat	ctctacaaaa	14460
aatacaaaata	ttaggccggg	cgcagtggct	cacgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	14520
caaggcgggt	ggatcacctg	agatcaggag	ttcgagagta	gcctggccaa	catggtgaaa	14580
cctcgtctct	attaaaaata	caaaaaatta	gccaggcatg	gtggcaggcg	cctgtaatcc	14640
cagctactca	gggggatgag	gtaggagaat	cgcttgaacc	cgggaggcag	aggttgcact	14700
gagccgagat	catgccactg	tactccagcc	cgggcaacaa	gagcgaaact	ccatctcaaa	14760
aaataaataa	ataaataaat	aaaataaagt	acaaatatta	gccagggatg	gtggtgcgca	14820
cctgtagtcc	cagctacttg	ggaggctgaa	gtgggagaat	cccctgagcc	tggggagaat	14880
cacccgagcc	cgggaagtcg	aggctgcagt	gagcagtgat	tgtgccactg	cactccatcc	14940
taggtgacag	agtgagaccc	tgtctcaaaa	aaaagaaatt	ggcagaatta	agtaagttga	15000
tgtttagaga	tgaaaaatca	acattttttc	ctcagcaact	gaataaaaaac	aacagccact	15060
accatttttt	tgagtaccta	tttgtagcct	attttttaac	tggtattact	cgagagagag	15120
agagctaggt	tcgagacaga	gctccttctc	ttaataactg	tatgacctag	ggtatgtctg	15180
ttagcctctc	tgaggcttca	aaggttcctc	atctgtaaaa	tggtataaat	cataccattg	15240
ctacagggtc	gttttgaaga	ctaattagga	ctatgtaagt	aaacatgatg	atggctatta	15300
ttactgttcc	ccgccagggg	ccatgcaagg	gttgctgatt	cacatagact	gtcttataat	15360
cctctcaata	actccaagag	gtagccagca	cctcagatat	acataaaatg	acttaagccc	15420
agagagggtga	agtaagttgc	ccacagccac	acaactagta	aatagcccaa	acaagctgga	15480
ttcccagtta	gactccgtta	atagcactgc	tctttacctt	aagtcattac	aatgcctaata	15540
atgaaataga	atcgcttctt	tcttaggggt	caagtgggtta	attattttaat	gtattcattc	15600
aacaaaccat	catcgaggac	ctcttacaag	ccaagtactg	tgctaagtgc	tagagttacg	15660
gcggtgattc	ctgcccttaa	aaagtttttag	tgggagaaac	aacaggtaac	caggtcattg	15720
ccaaaacaac	aaaaataatc	ataataaagc	aggctaaagc	atattttaact	ggccgggggtt	15780
ttgactattt	tagcaagcat	gatcagaacg	gttgaggagg	gaggccagca	gcttggccgg	15840
ttcaacaaac	aagaaaaaac	cagtgagggt	ggagctaaga	taccagaggc	tgattacggt	15900

taagaatggtt cttgaaggta aggaccagat tctcattttc tataatcctgg ggcacgcgtc	15960
agcatggaat ctggattcta gcacatgtga atttcggcctt gaaatgacct aatgcctttt	16020
ccctagttcc ttctgtgtgtc aaatacgcat ggttaccgct accagagctg tagtggggct	16080
tcaatgaggc catgagcatc tccataaaga tgaactacag tgtgtgcaaa actaaaggca	16140
aaacctggtc cccacacgcc ctcccagggtg gtcgctttcc gtgccgaggc ccctccagag	16200
gtgccccgag aacctcacca tcgcaccca aacttccagg gaagggcctc tcccagaaaa	16260
gccccacgc cccacccccg cgccatcatt cccgaatctg ccctcggccc ctccccgcag	16320
cacgctcgca ggcggcacat gtcaaccaa acgccatttc caccttctct tcccacacgc	16380
agtcctcttt tcccagggtc cccccgagga gggacccacc ccaaaccctg ccattccgtc	16440
ctccctgccg ccctcgcgtg acgtaaagcc gaacccggga aactggccgc cccgcctgc	16500
ggggttccct gggcccggcc gctctagaac tagtggatcc caattgaagg cctgggtctaa	16560
atgactcaa aatcaccact taattcaaga gactgatttc cctgagtcag gccccttaaa	16620
gcagctattt caatgggaca gggaaacaac cctaggatct ggattagaat cacttggggg	16680
ctgccacacc cccagggtc tgatcctgcc cttctccac acgcacattc acatactgct	16740
gcagtgcct tccatttcta atgggttcc gggccatctg tcaggatatag ggaatggaaa	16800
aggggttggg gaggctctgc ttcagaaagt ttgtgtcagg ggctcccaga gcctccacag	16860
atagatagca ggggtcccca ccctaccatg gcagctataa atgtgatcaa catttattgg	16920
cctaggatac agcagttagc aaaatgcctg atgtagtcc cactccgtgg aggttgagg	16980
ctagccaaga agtcatgagt tcagcaacc ttacgcacca gtgggatgag attggaccag	17040
gccgagggtg gtcttgggaa cactcagcat ttgtctgagg gccagaagag gctgcttgcc	17100
ctcagacagg aggtcagcat ctttattgta gcccatgaca cctctacacc attgctcttc	17160
tgggtcttatg gaagacatct ttgggcctga taacagcgga gtctgtgtcc cacttgtcca	17220
ggctggagtg ccacatcagg cacactccag ttgcaggac agcacagaca agtttcagga	17280
aggctgggtg cctccaggag gttaaccta taaggccaga ttgtaaccta gttgaaaaac	17340
atacacatgc catgataata aaagaacctt ggcaccatta caagagaaaa aatcattttt	17400
gtagatacga gcatggattc ttgggtgggt cagacacact gggcttgtgc tctgactgca	17460
ctgtctcccc tacctgacct tgggtaaacc ataagactgc tgcattgactc agtgtccacc	17520

ccaaaaaagt accggtagat attggccaca gtagatatca gctagagtgg actctcatga	17580
caatgagggg agatgtattc cccatcttag gcacctggga ctctaccttc catcttctgc	17640
tccgtgtctc tccatcccca ggctcttcag aactcaggga gtccagaatg tcagctccca	17700
gatttcagcc ttcagaaagg aaaccatta ccgttcagtt gaacaaatgt tgtctgagcc	17760
ccagatctgg gctcagaggc catctaggct atgagacaag aggggaacaa agcaccgtct	17820
gcactcactc accacactca cttgctgtcc cagggtcacat ccatcgggta gagaatctaa	17880
gaggctgagc tagctcccg caccagccca gccacccca cctggcccct tccttccttc	17940
tacaaaatat gcaccacctg tcaaaggggtg ggcagtgcca ggccctgcata cagagcactg	18000
agtgtaaaag cagacatgga ccctgacctc caggagcttc caattttctt gaagagacaa	18060
atcagctggc atttcagtcc agtgtgatct gctcttggtg agcacagacc tagggagttg	18120
gggcagcttc ccagaagaac tgcagtccag gctgagggca gagaaatgag gggaaatggcg	18180
aggaattggg gagcaggggg gagctcagta gagagccaag ggcgggaggt gagaagtccg	18240
tgttgggcca ggagctacct tccggtggcc acagccgaag tcgaggatgc ctttggaact	18300
catccccact tctctctttc tgtatgtagc cgtccaagaa caagtcacct ccaagtgtag	18360
ccggatcaag gcaagcccc catctagcaa gcacttgatg ccaccagaa ctgggcttct	18420
tcagaacaat ctgagtccag gaatgatccc actcaccagg caccagagct gcgagggcag	18480
gggagtgatc tcaccaactc tggggaagcg gcaaggaatt ttcacctca gccccagt	18540
tcccatctc tcacactcag gccagactcc cctgggcaga cttgactctg tctgccagca	18600
tatgcagagc cccaaggcca ccccaccaga agtgcccctg cctgggttct gtcccagctc	18660
cctgggcacc cagtccttga gtccccacca gctcagacgg cctagtgtgc caagaatgcc	18720
cactgcgttc aacaatgctg catgggtcac agcggcagca gctgtgacca cagcagtttc	18780
ggggaaaaca cccctcagcc aagtggataa tagcgttcag cagcactcac cttctggcca	18840
ggcctgcctt cagaggccat ctgattggga ggcacaagtg cccgctgcga tgggaacaca	18900
agtgcccctg gccacaacc ccagcttcag cctgctgggc agccagagcc tcaggcagag	18960
cccggtacag ggcccgtgct ctgtagcaaa caccaccaag ttcctccagc agggatatggc	19020
cagcttttagt cccctgagcc ccatacaggg catcgagcca ccaagctatg tggctgctgc	19080
tgccaccgct gctgctgctt ctgccgttgc tgccagccag ttcccaggtc cggttcgacag	19140

aacggatatt	ccccctgagc	tgccacctgc	cgactttttg	cgccagcccc	aacccccact	19200
aaatgatctg	atttcgtcac	ctgactgcaa	tgaggtagat	ttcattgaag	ctctcttgaa	19260
aggctcctgt	gtgagcccag	atgaagactg	ggtgtgcaac	ttgaggctga	tcgacgacat	19320
tttggaaacag	catgctgctg	ctcaaaatgc	cacagcccag	aattctgggc	aagtcaccca	19380
ggatgctggg	gcactttaaa	tctgagcagg	atgcccatag	aaacccccat	ggtgacatca	19440
ctctaggaag	tggtgtcgat	ccataccgcg	agttgtctcc	cgttacaatt	tgagtgggtg	19500
tgtcagccca	tgcttatccc	tctctctacc	tgtgacaaaa	tggaaagctg	gtgatttttc	19560
aagctacgtg	tacatatattg	aaaattttgt	aaatggtttt	cctaaacatt	aatgacagaa	19620
gtatttatac	ttcattttgt	gactttgtaa	ataaagcgac	ggcttttggt	tcagtagagt	19680
tgtgtttact	atgcattggt	ttgtgtttat	tatacaatgt	tacaaatatg	cagaccgtgt	19740
tgtttgctcc	agtgatacct	tgtaaagcta	ggtggctgag	tcgcttatgg	ttttaatgca	19800
atgagcaatg	tgatatgac	caagagttgt	tgtgcaagtt	gacaaatgcc	aaatagaaaa	19860
ccacttggcc	atttatttct	atgttcacta	aaaatcctat	tgccctgtgt	gattcttaat	19920
ctcttttgcg	aacctttcag	tctccgctag	ctctttccta	atgagcttta	cagcagaagc	19980
tgttttatcg	ttaagtgcc	cacagagaca	ctttaccagg	aggctgggag	agttctccag	20040
atttgggaga	ggcgagaga	cagtgtgtga	gccgagccct	gtctcagcaa	tccacctgga	20100
ggagctagag	tatcctcctc	cctttaccat	tcagaccgag	agaaaaagcc	cagcttgtgt	20160
gcaccctcgt	ggggttaagg	cgagctgttc	ctggtttaaa	gcctttcagt	atttgttttg	20220
atgtaaggct	ctgtggtttg	ggggggaaca	tctgtaaaca	ttattagttg	atttgggggt	20280
tgtctttgat	ggtttctatc	tgcaattatc	gtcatgtata	tttaagtgtc	tgttatagaa	20340
aaccacacc	cactgtcctg	taaacttttc	tcagtgtcca	gactttctgt	aatcacattt	20400
taattgccac	ctcgtatttc	acctctacat	ttgaaatctg	gcgtctgttt	caagccagtg	20460
tgttttttct	tcgttctgta	ataaacagcc	aggagaaaag	tgccctctatg	tttttatttt	20520
tcaaggaggt	attcagtacc	tacaaacca	agtcaggaag	cctgctagtg	gctttgggtc	20580
tttcagaggc	tgctcgatgc	cttgtgtgtc	agaaagaaag	attcagcagt	tttgcacat	20640
ggcaaagaag	cctgttattt	tggggctcag	cccctcattt	tatagaggat	gaaacagagg	20700
gggatgggag	gtcacaaa	caactgcccc	gggagcaggt	gtgggggaga	cttgccctga	20760

gggtctagac gctctgcacc accgtcctgt ctcccttgct gaagaccaca catgcccttc	20820
tttgaccaga ccctgccacc tgataggcca ggacctggta ggcggttacc caggtttcat	20880
ggatggaacc acatctcccc aaaagtgggg aggtagctac tgggatgcac gcctcccgcc	20940
atgtgctata ggagagcagc tgaagcaaca gttgggatca gatgtagtca caattgaatg	21000
catcatcaca tttatccctc taagtggctg ggagagtga taccctcatc cctaaggtag	21060
aaaatgttcc aatttgatca gtggctttca ggagctgaga aaggcatgtg ctctgaggca	21120
gagctgttat gtcccgagc gcctaaaaat gctctaagaa catgctccct gccaaaaattc	21180
tcaatggctg tgacaaggga caacgatcga ccaatggggg tggaagcaga cctccgcagt	21240
ccaggggcca gagctaggac agaggggtcg gagaaagagt cattttcca aactccagc	21300
tcttgccag tcctcacaca gtccctcct gcttctgct gagagagata tcctcatagg	21360
tctgggtaaa gtccttcagt cagctttcat tccctgtcac caactttgtc tctgttctcc	21420
ctgcccgtct caggcagcac tcctcaggaa acctctcaa gagccagcct cactgcagcg	21480
cccactattg tccctctgcc tcaagtgtcc catccatgcc agggcccagg caggctgcag	21540
ctttccctca gggccacacc aaagcacttg ggctcagctg tgctgtcccc ctccatcact	21600
gagctcaggg gcagcagggg tgggggtgcca ggaggcccat tcacccttct ctggctctgt	21660
gttggaacca cctgcccagc cactgctgct tagaacctac ccgctgggaa aatgaagccc	21720
tcccggaggg gccacctcaa cctgagagcc tcacggatca cagttgtccc cactcagctc	21780
tgccagccct cagagacca tagataaaag ctgagcttgg ctgcagagc tggttccatc	21840
ttccattccc agagggttca acttctacc ccaaccacac agggaaacctc aaggctgagc	21900
cagtgtgggc tgcaagtgcag accagcttcc tggacagctc ctgccacctg accccaggct	21960
ggcctcactg cccctggcac tcctgaccct atcctcattc ctctggcag tgcgtgttct	22020
gccattccgc tttcccttag ctgtcctctc actgtactgt cagcttctcc ttttccaggt	22080
ggggggcagg ggctttccac atgacctgt caccacacag cccatccagc accaattcca	22140
gctctctgcc acccttcaaa ggagtgcag tgccctgctt cacctccac tcacccctca	22200
accagagca atctggctcc agtcttgct ccttccccct aagtactcta gtcacagttc	22260
caaattcctc ctggtcataa agccaaatga agcttcttg tcctcagcgg acttgccact	22320
tcagcagtag tggactctct cctcccagaa acctgtttcc ccttggctcc tggagccac	22380

actctgctgg aatccttctg cctctctggc ctgtagcctg gccctctctc ccaacctgag	22440
gtccattctc tcctgctcct ccacaagatg ttgctccttc cattacttcc tccctctcaa	22500
ccaaagctcc ttcattagct ctttatcttc tggtttcttc ccctgggcag acgaatggat	22560
tcaagagcct gtggcccagc agcccagcac tccaggatct cagcacttca gcatcccagt	22620
accctagcat ctcaataccc cagcacccca gcaccatagt attccagcac cccattgtcc	22680
aagcatctca gcactccagc atcccagcac cccaacactc cagcagccca gaatctcagc	22740
accctagcac tgcagcatct caggacccca gcacttcagc atcccagcac actagtactc	22800
cagcatctcg gcaccccagc acctaggcat cccaacaccc agcaccccag cacttaagca	22860
tcccaccact acagtatctc aacactccag caccccagca ccatagtgtt ccagcacccc	22920
agcatcccaa caccccagca ctttaagcatc ccaacacctc ggcatcccaa caccccagca	22980
ctgcagcatc tcagcacctt agcatcccag tgccctagca tctcaatgct ccagcacacc	23040
agtactacag tattccagca ccccagcact ccagcatctc agcactgcag cactgcagca	23100
ctccagcatc caaaaatccc agcatcccaa caccccagca gaccagcaga ccagcatctc	23160
agcaccgcag catccaagga ctatcccagc atcccagcaa cccagcacct cagcatccca	23220
acaccccagc atttcagcat ggcaacaccc cagtacccca gcacttcagc accccagtat	23280
cccagcatct cagcgaccca gtatcacaaa acctcagcat cctagcacc cagcacccca	23340
gcaccttagc accttagcat cccagcatct cagcgcctca gcatcttgat attctggctg	23400
aggtcagcgt ggtgtatcta gtcagggtcc taactttcac ttgcagggga aatgctgctg	23460
gactgggtct catgttgggc tgaagctctc tagaccctt gaagacagca taaaagagct	23520
tggagacgct ggggtgtcccc catggaagag ttactctca tcctgctttg acaacagcct	23580
tctctgggggt ccctcacggg cccctctttc ttactgcaag tttgtctctg agaagactgt	23640
gatgcagaag tcactcagct gcctgtggct cctgaagagc tgaaggtgga ggcctgtagg	23700
cctccctatg agaggcgcag aaaaaacat gattgctagt ggggagggtgc tccctctaca	23760
accactcca taatctgccc ccgcccagct ctgaggccag cccagggga aaatgccaga	23820
tccccaggga ggtgtgtgag acctcagggg ctccctcctc ctttacagca ggctcaggcc	23880
cctggggggc tcagggccaa ggtctgtggg taagctacta tctctcactt gtcctctagc	23940
cacaaaagcc agggagatct ggcaatggac atgaggttct gaagaagcac atatgactgg	24000

cttcctaattg	cgtgggttggt	cagtgattca	ataaacacgc	atgggccagg	catggggaaa	24060
tagacaaaca	tgatcccca	cctctcccag	agtgaactgg	gagggaggag	tgttcatccc	24120
tcaggattac	accagagaaa	caaaccagca	ggagatatat	atggtttttg	ggggtcaaga	24180
aagaggaaaa	acctggcaag	gcaagtccaa	aatcatagga	caggctgtca	ggaagggcag	24240
cctggaacct	ctcaagcagg	agctgatgct	gcagtccaca	ggcagaattt	cttcttcctc	24300
ggggaaatct	cagctttggt	cttaaggcct	ttcaactgat	tggctgaggt	ctgccccctc	24360
ccccacattc	tccaggataa	tcttccttac	ttaaagtcaa	ctattaatca	cagctacaaa	24420
atccccttcac	agctacacat	agatcagtgt	ttgattgacg	aacagcccct	acagcctagc	24480
caagttgaca	cataaaacta	accatcacag	ggggacaaat	gatgtaaaca	catcaacaaa	24540
taaaacagta	acaagttaag	gtctatggaa	aaaacacaga	aggggcagag	agaaagaaag	24600
caagaaggag	agtcccagtt	tgctagggct	tgtgggaagt	ggggagcagt	tctcttttagc	24660
taggatattt	gggaaaggca	tatctgaagg	agtgatattt	gagcttagat	taaaagatgg	24720
gaaggagcaa	gccatgcaaa	gagctaggat	gttccaagca	gagacggaac	agcaagtgca	24780
aatgtcagga	ggaatagaag	gaggctgggtg	ggtgggggtcc	agtgagcaag	aggagggcag	24840
gcaggagagg	ggatggggag	gtgggcaggc	ccagaccacc	cagggccctg	gagactatcc	24900
tgatccaaca	agggaagcct	tgagtcactt	cagtgtccat	gtggagaatg	gacctcagac	24960
tgaatgaggg	aggcagtaag	gagggcctct	acctccaggg	cttcgccctg	tggactgcgc	25020
atagacatct	ccaactcaga	aagtctgaac	caaactttcc	atagttcccc	caagtctggg	25080
catcctccta	ctcagtgaag	ggcagccatc	acacctccct	gccctgctcc	cggatgcccc	25140
aaatcctctt	ggtctccaag	tccagaacct	gagacttgct	cttgatgttt	gtctttccct	25200
caccctttct	gtattctggg	aagatgggtt	tttttcccc	agatgaatct	gtaaaacttc	25260
tgtgatcaca	ataaaaattc	tggcagtatt	atcttctgga	acatgacaaa	gtgattcaaa	25320
attatttatc	tggaagacta	caaaacaaga	atagccagga	aatttctaaa	aagaaagaag	25380
aaggaggagg	agaaagaagg	aggaggaaaa	ggaggagaag	aagaaaagaa	aaagaaccaa	25440
gaaagggttc	tagctctacc	aaatattaaa	acatatcatg	aagctattta	aaacaatatg	25500
gttgtggata	ctgaaaaaga	tgtgaataaa	gtggaaggaa	aataaataga	aatgcacatg	25560
gggattgaga	ctgtgaaaaa	ggcagcatct	cacatcagtg	agggatgttc	aacacctggt	25620

gttgggaaaa ctggctagtc atttaaacca aacaactggg tcctctacct cactcctgac	25680
attaagatac atttagatga ttcaaagagt aagacagaaa aaataacacg tgaaaacact	25740
atcagaaaaac aacgtggggc aggtgtgggt gggtcacgcct gtaatcccag cactttggga	25800
ggccgaggca gacagatcac ctgaggtggg gagttcaaga ccagcctgac caacatgggtg	25860
aaatcctgtc tctactaaaa atacaaaatt agctgagcgt ggtggcgcat gcctgtaatc	25920
ccagctactc aggaggccga ggcaggagaa tcacttgaac ctgggaggca gaggttgtgg	25980
tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc ctgggcaaca agagtgaaaa tccatctaaa	26040
aaaaaaaaaa aaagccaagg tggatatatt tatagtatca gggtagatca agcttctcca	26100
atcatgacat gaaaccaga aaccataaaa gaaaagaatg ataaaattgc ccacgtaaag	26160
taaaaagctt gcacacagaa aaacaccata caggttacaa gatgagcagc aaaatcagag	26220
aaaaaacatt gcaattcagg acacacagag gctattgttc ctaatatatta aaaataaaaag	26280
tagtggattg tctacaaaaa gatgaagaca agaatttcag aaaaccaaact actgcatgtt	26340
ttcacttaca agtgggaagct aaacactgag tacacgtgta cacaaagaat ggaaccatag	26400
gccaggcacc gtggctcacg cctgtaatcc cagtactttg cgaggccgaa gcgggaggat	26460
cacctgaggt gaggagttcg agaccatcct ggccaacatg gtgaaacca gtctctacta	26520
aaaatacaaa aattagccgg gcgtgggtgg ggggtgcctgt aatcccagct actcgggagg	26580
ctgcggcagt agaatcgctt gaaccctgga ggtggacctt gcagtgagcc gagatcgcac	26640
cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gactccatct caaaaaaaaaa aaaaaggaat	26700
agaacaatag acactggggc ctacttgagg gaggagggtg aggatcaaaa acctgcctat	26760
cagggtactat gcttattacc tgggtgggtga aataatctgt acaccaaacc ccagtgacat	26820
gcaatttacc gatgtaacaa acctgcccac gtacccgctg aacctaaaat aaaagttgga	26880
aaaaaatata gaaattttct ttgtaatagc caaaaactgc aaacagccca ggtgtctatt	26940
agtagaatgc ataaacaaac tcgggcatgt tcatacaatg taaaactact catcaataaa	27000
aagtgatact tctcagcaat gaaaagaaac tagctactga taccagctac aacatggatg	27060
gatttcaagt gctttatgat gagagcaaga agccagacac aaaagtgtct atatatatat	27120
acagtatata tacgtatata tacacatata tacagtatat atatacatat acatgtatat	27180
atatactgta tatatactgt atatatatat acagtatata tatacatata tacagtgtat	27240

atatactgtg tatatatata tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatactgtg	27300
tatatataca tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatatgtat actgtatatata	27360
tactgtatat atatatacac atatatacag tatatatata cagtatatac tgtatatata	27420
cagtatatac gtgtatatat acatatatac agtatatatg taaatataca tatatacagt	27480
atatatgtaa atatacatat atacatgtat atatatacac tatatatata catatatagt	27540
gtatatatac atatatacat gtatatatatt actatatgat tccatttata taaagtgccca	27600
aaacagtcaa aaataatcta tgtggaaaaa atcaacaaag ggatcccccg ggctgcagga	27660
attcgatggc gcgccgacgt cgcatgctcc tctagactcg aggaattcgg taccctgggt	27720
tcgaaatcga taagcttgga tcggccgcaa taaaatatct ttattttcat tacatctgtg	27780
tgttggtttt ttgtgtgaat cgtaactaac atacgctctc catcaaaaca aaacgaaaca	27840
aaacaaacta gcaaaatagg ctgtccccag tgcaagtgca ggtgccagaa catttctcta	27900
tcgaggatct gcgatcgctg aattctgggg actttccact ggggactttc cactggggac	27960
tttccactgg ggactttcca ctggggactt tccactcctg cagcagtgga tattcccaga	28020
aaactttttg gatgcagttg gggattttcct ctttactgga tgtggacaat atcctcctat	28080
tattcacagg aagcaatccc tcctataaaa gggcctcaga ggaagtagtg ttcagctgtt	28140
cttggtgac ttacatcaa agctcctata ctgacctgag acagagccat gaattccgtt	28200
ttttttttt tttttgaaa tatgagggtt tttccgttc tgacagtgga acggaatgac	28260
agcagcacag gctggtgaat gactactttc ttataagca accacctga gcctgaaatg	28320
gcagtcgcta gtctctattg ctttgctgtg gcctcgggat ggaaatctgc tggggaccct	28380
acagtcacct aatctctctc cttctcatcc ttctgtttca ttcagaggca gcctgccgcc	28440
cttctgggaa aagaccctgc aagatgcaag ctttcagaat ctgggatact aaccagaaga	28500
ccttttacct gagaaacaac cagctcattg ctgggtactt acaaggacca aatatcaaac	28560
tagaagaaaa gatagacatg gtgcctattg acctcatag tgtgttcttg ggcatccacg	28620
ggggcaagct gtgcctgtct tgtgccaaagt ctggagatga tatcaagctc cagctggagg	28680
aagttaacat cactgatctg agcaagaaca aagaagaaga caagcgctt acctcatcc	28740
gctctgagaa aggccccacc accagctttg agtcagctgc ctgtccagga tggttcctct	28800
gcacaacact agaggctgac cgtcctgtga gcctcaccaa cacaccggaa gagcccccta	28860

tagtcacgaa gttctacttc caggaagacc aatagtctag ctcgacatga taagatacat	28920
tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat	28980
ttgtgatgct attgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt	29040
ataagctgca ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag	29100
ggggaggtgt gggaggtttt tttaaagcaag taaaacctct acaaagtgg tagatccatt	29160
taaatgttag atccggagag ctcccaacgc gttgggtcga cggcgcgct accagtaaaa	29220
aagaaaacct attaaaaaaa caccactcga cacggcacca gctcaatcag tcacagtgtg	29280
aaaaagggcc aagtgcagag cgagtatata taggactaaa aaatgacgta acggttaaag	29340
tccacaaaaa acaccagaa aaccgcacgc gaacctacgc ccagaaacga aagccaaaaa	29400
accacaact tcctcaaata gtcacttccg ttttcccacg ttacgtcact tcccatttta	29460
agaaaactac aattcccaac acatacaagt tactccgccc taaaacctac gtcacccgcc	29520
ccgttcccac gccccgcgc acgtcacaaa ctccaccccc tcattatcat attggcttca	29580
atccaaaata aggtatatatta ttgatgatgt tt	29612

<210> 9
 <211> 29273
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> HDAd-eqI11Ra

<400> 9	
aaacatcatc aataatatac cttattttgg attgaagcca atatgataat gaggggggtgg	60
agtttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaag	120
tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt	180
ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg	240
tagtaaattt gggcgtaacc gagtaagatt tggccatttt cgcgggaaaa ctgaataaga	300
ggaagtgaat tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc	360
ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccagggtgtt tttctcaggt gttttccgcg	420
ttccgggtca aagttggcgt tttgatatca agcttatcga taccgtaaac aagtccttaa	480
ttcaagcaag actttaacaa gttaaaagga gcttatgggt aggaagtagt gttatgatgt	540

atgggcataa aggggttttaa tgggatagtg aaaatgtcta taataatact taaatggctg	600
cccaatcacc tacaggattg atgtaaacad ggaaaagggtc aaaaacttgg gtcactaaaa	660
tagatgatta atggagagga tgaggttgat agttaaatgt agataagtgg tcttattctc	720
aataaaaatg tgaacataag gcgagtttct acaaagatgg acaggactca ttcataaaac	780
agcaaaaact ggacatttgt tctaattctt gaagagtatg aaaaattcct attttaaagg	840
taaaacagta actcacagga aataccaacc caacataaaa tcagaaacaa tagtctaaag	900
taataaaaaat caaacgttgg cacgatcaaa ttatgaatga aattcactac taaaattcac	960
actgattttg tttcatccac agtgtcaatg ttgtgatgca tttcaattgt gtgacacagg	1020
cagactgtgg atcaaaagtg gtttctgggtg cgacttactc tcttgagtat acctgcagtc	1080
ccctttctta agtgtgttaa aaaaaaagggt ggatttcttc aattcgccaa tactctagct	1140
ctccatgtgc tttctaggaa acaagtgtta acccacctta tttgtcaaac ctagctccaa	1200
aggacttttg actccccaca aaccgatgta gctcaagaga gggatatctgt caccagtatg	1260
tatagtgaag aaagtatccc aagtccaac agcaattcct aaaaggagtt tatttaaaaa	1320
accacacaca cctgtaaaat aagtatatat cctccaaggt gactagtttt aaaaaaacag	1380
tattggcttt gatgtaaagt actagtgaat atgttagaaa aatctcactg taaccaagtg	1440
aatgaaagc aagtatgggt tgcagagatt caaagaaaat ataagaaaac ctactgttgc	1500
cactaaaaag aatcatatat taaatatact cacacaatag ctcttcagtc tgataaaatc	1560
tacagtcata ggaatggatc tatcactatt tctattcagt gctttgatgt aatccagcag	1620
gtcagcaaag aatttatagc cccccttgag cacacagagg gctacaatgt gatggcctcc	1680
catctccttc atcacatctc gagcaagacg ttcagtccta cagaaataaa atcaggaatt	1740
taatagaaag tttcatacat taaactttat aacaaacacc tcttagtcat taaacttcca	1800
caccaacctg ggcaatatag tgagacccca tgcctgcaaa aaaaaaaaaa ttagccaggc	1860
atggtagcat gtacctgtag tcccagctac ttgagagggtg aggtgggaaa atcactttag	1920
tgcaggatgt tgaggctgga gtgaactgtg attgtgccac tgcactccag cctggacaat	1980
agagcaagac cttgtctcaa aaaaatgcat taaaaatttt ttttaaattc tccacgtatc	2040
acatcctttg ccctcatggt tcataaggta aaaaatttga taccttcaaa aaaaccaagc	2100
ataccactat cataattttt tttaaatgca aataaaaaa agataccatt ttcacctatc	2160

agactggcag gttctgatta aatgaaat	tctggataat atacaatatt aagagagact	2220
gtagaaactg ggccagtggc tcatgcctgt	aatcccagca ctttgggagg ctgggtaaca	2280
tggcgaaccc tgtttctaca aaataaaaaat	attagctggg agtggtggcg cacacctata	2340
gtcccagcta ctcaggaggc tgaggtggaa	ggatcgcttg aaccaggag gttgagactg	2400
cagtgaactg tgatcattct gctgcactgc	acccagcct gggcaacaga gaccttgtct	2460
caaaaaaaaa aaaaaaagag acaaattgtg	aagagaaagg tactctcata taacatcagg	2520
agtataaaat gattcaactt cttagaggaa	aatttggcaa taccaaaata ttcaataaac	2580
tctttcccct tgaccagaa attccacttg	aataaagctg aacaagtacc aaacatgtaa	2640
aagaatgttt cttctagtac agtcggtaag	aacaaaatag tgtctatcaa tagtggactg	2700
gttaaatcag ttatggtatc tccataagac	agaatgctat gcaaccttta aaatatatta	2760
gatagctcta gacacactaa tattaaaagt	gtccaataac atttaaaact atactcatac	2820
gttaaaatat aaatgtatat atgtactttt	gcatatagta tacatgcata ggccagtgct	2880
tgagaagaaa tgtgtacaga aggctgaaag	gagagaactt tagtcttctt gtttatggcc	2940
tccatagtta gaatatttta taacacaaat	attttgatat tataatttta aaataaaaac	3000
acagaatagc cagacatata atgcaagcat	tcaataccag gtaaggtttt tcaactgtaat	3060
tgacttaaca gaaaattttc aagctagatg	tgcataataa taaaaatctg acctgcctt	3120
catgtgattc agccccagtc cattaccctg	tttaggactg agaaatgcaa gactctggct	3180
agagttcctt cttccatctc cttcaatgt	ttactttgtt ctggtcccta cagagtccca	3240
ctataccaca actgatacta agtaattagt	aaggccctcc tcttttattt ttaataaaga	3300
agattttaga aagcatcagt tatttaataa	gttggcctag tttatgttca aatagcaagt	3360
actcagaaca gctgctgatg tttgaaatta	acacaagaaa aagtaaaaaa cctcatttta	3420
agatcttact tacctgtcca taattagtcc	atgaggaata aacacccttt ccaaactctc	3480
agcataatga ttaggtatgc aaaataaatc	aaggtcataa cctggttcat catcactaat	3540
ctgaaaaaga aatatagctg tttcaatgag	agcattacag gatacaaaca tttgattgga	3600
ttaagatgtt aaaaaataac cttagtctat	cagagaaatt taggtgtaag atgatattag	3660
taactgttaa ctttgtaggt atgataatga	attatgtaag aaaacaacag gccgggcggg	3720
ttggttcaca cgtgtaatcc cagcactttg	ggaggctgag gcaggcagac tgcctgagct	3780

caggagttcg agaccagcct gggcaacacg gtgaaatccc gtctctacta aaaatacaaa	3840
aaaattagcc ggggtgtggtg acacatgcct gtagtcccag ctacttggga ggctgaggca	3900
ggagaatcac ttgaacctgg gaggtgaagg ttgcagttag ccaagatggc accacttcac	3960
tccagcctgg gaaacagagc aagactctgt ctctgagctg agatggcacc acttcactcc	4020
agcctgggaa acagagcaag actctgtctc aaaaaaaaca aaacacacaa acaaaaaaac	4080
aggctgggag cggtgggtca cgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg	4140
atcacctgag gtcaggagtt ccagaccagc cttgtcaaca tgggtgaaacc tcccccgcc	4200
gtctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc aggagcctgt aatcccagct	4260
acttgggagg ctgaggcagg agaatcgctt gtaccagaa ggcagagggt gcactgagct	4320
gagatggcac cattgcactc cagcctgggg gacaagagcg agatttcgtc tttaaaaaac	4380
aaaaacaaaa caaaaaacca tgtaactata tgtcttagtc atcttagtca agaattgtaga	4440
agtaaagtga taagatatgg aatttccttt aggtcacaaa gagaaaaaga aaaattttta	4500
agagctaaga caaacgcagc aaaatcttta tatttaataa tattctaaac atgggtgatg	4560
aacatacggg tattcattat actattctct ccacttttga gtatgtttga aaatttagta	4620
aaacaagttt taacacactg tagtctaaca agataaaata tcacactgaa caggaaaaac	4680
tggcatggtg tgggtgggtca cacttgtaat cccagtgcct tgggaggctg agacaggaga	4740
gttgcttgag gccaggagtt caagaccgac atgggggaatg tagcaagacc ccgtccctac	4800
aaaaaacttt gtaaaaattt gccaggtatg gtggtgcata cctgtagtcc cagctactcg	4860
ggaggcggag gcagaaggaa tcacttgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctacga	4920
tcataccaca gcactccagc gtggacaaca gagtaagacc ctatctcaaa aacaaaacaa	4980
aacaaaacaa acaaaaaaaaa ccacaagaaa aactgctggc tgatgcagcg gctcatgcct	5040
gtaatcccag tattttggga ggcccagggt ggcgtatcac ctgaggtcag gagttagaga	5100
ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatt agccaggcat	5160
gtggcacgag cctgtagtcc cagttactgg gaggtgaag caggaggatc acctgagccc	5220
gggagggtgga ggttgtagt agccgagatc acaccactgc actccagcct gggtgacaca	5280
gcaataccct acctcaaaat aaaaaagaaa aagaaaagaa aagttgctgt ccccgctacc	5340
ccaatcccaa atccaaacag cctctctcat ctcacagtaa gggggaaaaa tcacccaaaa	5400

aagctaagtg atcttttgaa aacccaaact cttagaagtc taagattatt atagtcaact	5460
catgaagtgt catcataaaa gatactctaa tattatttaa gtagaaccac atattgggtg	5520
tcttggtatg tctagcccct ggcatacaaa atatttaata acactgatat ggtacctgtg	5580
atgtgaaaat gtactatgag tacagcttta taaatactat atatgtacct atatacagaa	5640
aaaaatacaa caaaatcata aaagcactta tctttgaaag aggagttaca gcaattttat	5700
ttagttcttt attgctttgc tatatatctt aaattttttt caatgaatat atatcacttt	5760
taaaaaaatt caatggtctt tcttataaat tatctttggc agcatgctgt tttatatata	5820
catataaaat gtatgggaaa tttttaaagg atacattaaa tttaaagcaa atatacaaac	5880
aaaaaatcag aatacaaaaa gataaaaaga ttgggaaggg agggaggagg taaggaggaa	5940
gggtgggtgg gtatagagaa atataccaaa taatggtaag aagtggggtc ttgacacttt	6000
ctacactttt tttaaataaa aaaaattttt ttctctctct tttttttttt tagagacgaa	6060
gtctcgctat gttgccagg ctggtcttga actcctggga tcaagagatc ctctgcctc	6120
agcctcccaa ggtgcttgga ttacaggtgt gagccaccac gcctggtcac tttctacact	6180
ttaatatata tattttttca ttttcaatgt catttttatt agttaattta taatacccat	6240
tcaccattat attcaaagtc tatttgaaga aataaaccag aaagaatgaa atactctagc	6300
tcacatgcta ttcaatacta aattaccttt caaatcacat tcaagaagct gatgatttaa	6360
gctttggcgg tttccaataa atattgggtca aaccataatt aaatctcaat atatcagtta	6420
gtacctattg agcatctcct tttacaacct aagcattgta ttaggtgctt aaatacaagc	6480
agcttgactt ttaatacatt taaaaataca tatttaagac ttaaaatctt atttatggaa	6540
ttcagttata ttttgaggtt tccagtgtg agaaatttga ggtttgctgt gtctttcagt	6600
cccaaagct cagttctgag ttctcagact ttgggtggaac ttcatgtatt gtcagggttg	6660
cccgtaatac ctgtgggaca acttcagccc ctgtgcacat ggccaggagg ctggttgcaa	6720
acattttcag gtaggtggac caggacatgc ccctgggtcat ggccagggtg aggcatagtg	6780
ctatacagca ggcagaagtc aatattgatt tgtttttaaa gaaacatgta ctactttcat	6840
aagcagaaaa aatttctatt cttgggggaa aagattatgc cagatcctct aggattaaat	6900
gctgatgcat ctgctaaacc ttcacatatc agaacatatt tactatagaa agaatgaaaa	6960
tgggacattt gtgtgtcacc tatgtgaaca ttccaaaaat attttacaac aactaagtat	7020

tttataaaatt ttatgaactg aaatttagtt caagttctag gaaaatacaa accttgctag	7080
atattataaaa aatgatacaa tatatatattca tttcaggctc atcagaatat atctgttatc	7140
acttgacaag aatgaaaatg caccattttg tagtgcttta aaatcaggaa gatccagagt	7200
actaaaaatg acttcttcct tgaagcttac tcaccaactt cctcccagtt actcactgct	7260
tctgccacaa gcataaacta ggacccagcc agaactccct tgaaatatac acttgcaacg	7320
attactgcat ctatcaaaat ggttcagtg ctaggtacag gttctgcaga tcgactaaga	7380
atttgaaaag tcttgtttat ttcaaaggaa gcccatgtga attctgcca gagttcatcc	7440
cagatatgca gtctaagaat acagacagat cagcagagat gtattctaaa acaggaattc	7500
tggcaatata acaaattgat ttccaatcaa aacagattta cataccatac ttatgtcaag	7560
aagttgtttt gttttattgc atcctagatt ttatTTTTTT gatttatggt ttactttaag	7620
cataaaaaat ttgtcaatac aactcttccc aaaaggcata aacaaaaatt cataaaactt	7680
gcatcacttg agatacttca ggtatgaatt cacaactttg ttacaactta ctatatatat	7740
gcacacatat atatatattt gggtatattg ggggggttct aatttaagaa atgcataatt	7800
ggctatagac agacagttgt cagaacttgg caatgggtac gtgcagggtc attataccaa	7860
gtctacttgt agttgttcaa aatgtatcat aatacaaggc cgggcgaggt cgtcacgcct	7920
gtaatcccag cattttggga ggctaaggca ggaggattgc ttgaggtcag gagtttgtga	7980
ccagcctggg caacagagca agaccctgtc tccaaaaaga aaaaaataa ttttttacia	8040
aataaaaaaca aaatgtatca tcagacgaaa ttaaataaga ggcaattcat ttaaatagaca	8100
acttttccca gcttgacatt taacaaaaag tctaagtcct ctttaattcat atttaatat	8160
caaatatcaa atactaattt tttttttttt tttttttttg agacggagtc tcgctctgtc	8220
gcccaggctg gaggcagtg gcgcgaccc ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc	8280
acgccattct cctgcctcag cctcccagat agctgggatt acagacatgc gccaccacgc	8340
ccggctaatt ttgtattttt agtagagatg gggtttctcc atgttggtca ggctgggtctt	8400
gaatttccca cctcaggtga tctgcctgcc tcagcctcac aaagcagtag ctgggactac	8460
aggcaccac caccacactt ggtaattct tttgtatttt ttttgtaaag acgggatttc	8520
accatgtag ccaggatggt ctgatctcc tgatctcatg atccgccgc ctcagcctcc	8580
caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cccgccggc catcaaatac taattcttaa	8640

atggtaagga cccactattc agaacctgta tccttatcac taatatgcaa atatttattg	8700
aatacttact atgtcatgca tactagagag agttagataa atttgataca gctaccctca	8760
cagaacttac agtgtaatag atggcatgac atgtacatga gtaactgtga acagtgttaa	8820
attgctatattt aaaaaaaaaag acggctgggc gctgtggctc atgcctgtaa tcccagcact	8880
ttgggaggcc aaggcaagtt gatcgctcga ggtcaagagt tcgagaccag cctggccaac	8940
gtggtaaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaa ttagccaggc atggtggcac	9000
aggcctgtaa tcccagctac tagggaggct gagacatgga gaactgcttg aatccaggag	9060
gcagaggtta cagtgagccg agatcatacc actacactcc agcctgagtg acagagcgag	9120
actcctgtct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agatacaggt taagtgttat ggtagttgaa	9180
gagagaactc aaactctgtc tcagaagcct cacttgcattg tggaccactg atatgaaata	9240
atataaatag gtataattca ataaatagga acttcagttt taatcatccc aaacacaaaa	9300
acttcctatc aaacaggtcc aataaactca atctctataa gagctagaca gaaatctact	9360
tggtggccta taatcttatt agcccttact tgtcccatct gatattaatt aaccccatct	9420
aatatggatt agttaacaat ccagtggtctg ctttgacagg aacagttgga gagagttggg	9480
gattgcaaca tattcaatta tacaaaaatg cattcagcat ctaccttgat taaggcagtg	9540
tgcaacagaa tttgcaggag agtaaaagaa tgattataaa tttaacaacc ttaaagagct	9600
atagctgggc gtgggtggctc atgcctgtaa atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt	9660
ggatcacctg aggccagaag ttcaagacca gcctagccaa catggcgaaa ccctgtctct	9720
acaaaaaata caaaaattag ccgggtgttg tggcacgtgc ctgtagtccc agttacttgg	9780
gaggccgagg caggagaatc gcttgaacct aggaggtgga ggctgcagtg agccgagatt	9840
gtgccactgc actccacttc agcctgggcg acaagagcaa gactccgtca caaaaaaaaa	9900
aaaaaaaaaa aagcttaaaa tctagtggga aaggcatata tacatacaac taactgtata	9960
gcataataaa gtcataatc tgtaacaaaa tctaattcga caagcccaga aacttgtgat	10020
ttaccaaaaa cagttatata tacacaaaaa gtaaacctag aacccaaagt taccagcac	10080
caatgattct ctccctaagc agtatcaagt ttaaagcagt gattacattc tactgcctag	10140
attgtaaaact gagtaaagga gaccagcacc tttctgctac tgaactagca cagccgtgta	10200
aaccaacaag gcaatggcag tgcccaactt tctgtatgaa tataagttac atctgtttta	10260

ttattttgtga cttgggtgttg catgtgggtta ttatcaacac cttctgaaag aacaactacc	10320
tgctcaggct gccataacaa aataccacag actgagtgac ttaacagaaa cttattttctc	10380
acagtttttg aggctgggaa gtccaaaatt aagggtacctg caaggtaggt ttcaatctca	10440
ggcctcttct ttggcttgaa ggtctttctaa ctgtgtgctc acatgacctc ttctaacaag	10500
ctctctgggtg tctctttttt tttttttttc ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc	10560
caggctggag tacagtggca caatctgggc tcaactgcaac ctccaactcc cgggttcaag	10620
tgattctcat gcctcacctt cccgagtagc ttggatgaca ggagcccgct accacaccca	10680
gctaattttt gtatttttag tagagatggt gtttcactac attggccagg ctggtctcaa	10740
actcctgacc tcgtgatcca cccaccttgg cctcccaaag tgctgggatt acagggtgtga	10800
gccactgcmc ccgtcctggt gtcttttcat ataagggcac taatccaatc agacctgggc	10860
ccaaccctcc cgacttcttc taactgtaat taccttccaa aggccctgtc tccaaatacc	10920
atcacactgg gggttaggac ttcaaaaaag gtatggggggg ggtgtggggag gacataaatg	10980
ctcagtccat aacaagcacc caacataaaa atggctagaa cagatcacia aaaaaaggctc	11040
ctgtatggct ttgggggaagg gctcaacccc aaaatatctg agagctctgg aggggcctag	11100
aagtggtaaa tgaatgaaaa cgtgggttact ctccagatct gcctttccca aatatggcca	11160
ttcttggtctg aatcagaaat caaaggacag gttattaatt actagctcta agttacttac	11220
catttgctga gacagttcag aaatctgact gcatctcctc agagatctag aacacagttc	11280
tcaaattcta acttacttgt gatatacttg tgaatgataa aaatcgctac aggtactttt	11340
attaatctga aagagtattg agaaattacc tttcattctg acttttgtct ggaatgaaaa	11400
tcaatacttt tgctataatc gattactgaa ataattttac tttccagtaa aactggcatt	11460
ataatttttt ttaattttta aaacttcata attttttgcc agactgaccc atgtaaacat	11520
acaaattact aataattatg cacgtcacat ctgtaataat ggccttcatg taaacatttt	11580
tgtgggtttac acataaaaatc tctaattaca aagctatatt atctaaaatt acagtaagca	11640
agaaaattaa tccaagctaa gacaatactt gcaacatcaa ttcacatct gtgacaagga	11700
ctgcttaagt ctctttgtgg ttaaaaagga aaaaaaaaaa aaagacatgt tggccagatg	11760
cggtggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggtgggcgg atcaccctg	11820
gcctgccccaa catggtgaaa ccccgctctt actaaaaaca caaaaattag ctgggcgtgg	11880

tggcggg'gc	ctgtaattcc	agctactcgg	gaggctgagg	caggagaatt	gctagaaccc	11940
aggaggcaga	gattgcagtg	agctgagatt	gcaccattgc	actacagtct	gggcaacaaa	12000
agtgaaactc	catcttaaaa	aaaaaaagac	aatgttcgtg	ggtccaaaca	agacttaatg	12060
gaagtgagtc	taaaaatgag	ctatgtgggc	caggcgtagt	ggctcccacc	tgtaatccca	12120
gcacttttggg	aggccgaagc	aggcagatca	tgaggtcagg	agatggagac	catcctggcc	12180
aacacggtga	aatcctgtct	ctacaaaaat	tagctggg'gc	tggtggtgcc	tgcttgaat	12240
cccagctact	cagaaggctc	aggcaggaga	atcgcttgaa	ccaggggagtc	ggtggctaga	12300
gtgagccgag	atttgcatca	ctgcactcct	gcctggtgac	agagcaagac	tccatctcaa	12360
aaaaaacaaa	caaaaataaa	agataaaaaat	gagctatgtg	aattaaaaga	ggtataacaa	12420
tagataaacc	atattttatt	taattcctag	taatgagtaa	tatttcctaaa	cttctggaat	12480
gggcagaaat	tgctagttgg	catattttta	ccttttatat	tcagatacat	taaaattctc	12540
aaaaaaaaaac	acctcaaagc	agatgatccg	ccatctcctt	ggataatttg	tgtaactca	12600
ggataacaga	aaacccaaat	tatgagttac	tgatgcaata	ttcctaaatg	taaaaataat	12660
taaagctaata	agtagattca	tcttccaatt	tcatatcagt	cttacaataa	aactacatat	12720
ataacttgct	tgctttccct	tctgagggat	aaagctgtta	gaagaattaa	aatcagcatt	12780
cttgactatt	caaccaaggg	agggataaat	tattactcat	tctagggaca	tgggctcata	12840
actactacat	gtgtaaggac	atgaatttac	ccaatattac	aatttttcct	tttatttagtg	12900
tgtacagtgg	aagaatagac	atgttcactc	tggacaaaaa	aaaaattata	cttatcagtt	12960
atcagaagca	caatgctgaa	gacagtagtt	ccataacaat	ttgaagtatg	tgatcgaact	13020
agtagattat	cttagtagta	gtgaattatt	gtaaatgtta	gtaatttggc	agccactggg	13080
cagaaaaata	agaattgagg	ctcaatattg	atattaatgg	tggtgattga	cacataaatt	13140
ttatcaagtc	tacacaatat	aaaattacag	aaaggtagaa	gagtatacca	gtacaacttc	13200
aacatatctt	cactacaagg	gagtaaaatg	acatggccta	gttactatct	aatgaactgc	13260
agaaaactaa	aagaaaactc	caaggcaact	cttctctgct	gatctgggtg	gtccttttcc	13320
taccttttgc	aatacccaga	tacaaacaat	ggatagaaaa	caaagtagac	ttgtagtatg	13380
caggtcacag	tgctaaattc	acagaaagaa	accctgaac	tgaactgctc	tatttcctgg	13440
tggtcacaaa	gagtaattct	ggtttacacc	tacagattga	tgtcaatcta	caccctgttg	13500

ataacagtgt	ggccaaggac	aaaaaaaaagg	tgctccgttt	taccaattct	gtaaaaaatt	13560
attggcaggg	taagctcggc	tagggcagga	ttacatttct	aggactacca	tccccgaaat	13620
ttagaagata	ttatatccac	ataaagcata	tctttcacat	taatttgcaa	aaatctaaaa	13680
gctttttctt	agctcaagtg	tgtccaagtt	taccctggca	gtttaaaacg	atagttacaa	13740
gcagcatggg	ttgtatcaga	cacatttgag	ggccaatttc	atgtaagtga	tattgggcaa	13800
gttacttcaa	ctatctgtgc	ctccaaggtc	atactagtgt	ttatttacct	aaagggtacc	13860
tgttatgtaa	ctttagggtg	tttacattag	ataatgcctg	caaaatattt	acttcaacgc	13920
ctaaaacata	gttaagtatt	caataaatac	ctactattgt	cactactaac	ttaaaagttt	13980
agagattaag	agcagaatct	ggggtgagac	aaacttaggt	tcaaataccta	gtattgttgg	14040
gtaatcttgg	gcaagttact	taacctctct	gatttgtgta	atttaaaaaa	ttagttaata	14100
tacataacag	ggcttagaag	agtatctagc	acatagcacc	atttaagcat	ttgttattgc	14160
taacatgcaa	acaatttaag	ggaaagaaat	tttttaaaaa	ggaagaggga	tttgcaaact	14220
aaaaacaatg	agtatcttat	gttcaaagaa	aactaacaaa	cagccagctc	tagcaataat	14280
taaattcact	atatactggg	gcaggcatca	caccccaaag	ctaaaagcgt	ctacctaggc	14340
caggcacggt	ggctcatgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aagcagaggc	gggcagatcg	14400
cttgagctca	ggagttcaag	accagcctgg	acaacatggc	aaaacaccat	ctctacaaaa	14460
aatacaaata	ttaggccggg	cgcagtggct	cacgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	14520
caaggcgggt	ggatcacctg	agatcaggag	ttcgagagta	gcctggccaa	catggtgaaa	14580
cctcgtctct	attaaaaata	caaaaaatta	gccaggcatg	gtggcaggcg	cctgtaatcc	14640
cagctactca	gggggatgag	gtaggagaat	cgcttgaacc	cgggaggcag	aggttgcact	14700
gagccgagat	catgccactg	tactccagcc	cgggcaacaa	gagcgaaaact	ccatctcaaa	14760
aaataaataa	ataaataaat	aaaataaagt	acaaatatta	gccagggatg	gtggtgcgca	14820
cctgtagtcc	cagctacttg	ggaggctgaa	gtggggagaat	cccctgagcc	tggggagaat	14880
cacccgagcc	cgggaagtcg	aggctgcagt	gagcagtgat	tgtgccactg	cactccatcc	14940
taggtgacag	agtgagaccc	tgtctcaaaa	aaaagaaatt	ggcagaatta	agtaagttga	15000
tgtttagaga	tgaaaaatca	acattttttc	ctcagcaact	gaataaaaaac	aacagccact	15060
accatttttt	tgagtaccta	tttgtagcct	attttttaac	tggtattact	cgagagagag	15120

agagctaggt tcgagacaga gtccttctc ttaataactg tatgacctag ggtatgtctg 15180
 ttagcctctc tgaggcttca aaggttcctc atctgtaaaa tggtataat cataccattg 15240
 ctacagggct gttttgaaga ctaattagga ctatgtaagt aaacatgatg atggctatta 15300
 ttactgttcc ccgccagggg ccatgcaagg gttgctgatt cacatagact gtcttataat 15360
 cctctcaata actccaagag gtagccagca cctcagatat acataaaatg acttaagccc 15420
 agagaggtga agtaagttgc ccacagccac acaactagta aatagcccaa acaagctgga 15480
 ttcccagtta gactccgtta atagcactgc tctttacctt aagtcattac aatgcctaata 15540
 atgaaataga atcgcttctt tcttaggggt caagtgggta attatttaat gtattcattc 15600
 aacaaaccat catcgaggac ctcttacaag ccaagtactg tgctaagtgc tagagttacg 15660
 gcggtgattc ctgcccttaa aaagtttttag tgggagaaac aacaggtaac caggtcattg 15720
 ccaaaacaac aaaaataatc ataataaagc aggctaaagc atatttaact ggccgggggtt 15780
 ttgactattt tagcaagcat gatcagaacg gttgaggagg gaggccagca gcttggccgg 15840
 ttcaacaac aagaaaaaac cagtgagggt ggagctaaga taccagaggc tgattacggt 15900
 taagaatgtt cttgaaggta aggaccagat tctcattttc tatatcctgg ggcacgggc 15960
 agcatggaat ctggattcta gcacatgtga atttcggctt gaaatgacct aatgcctttt 16020
 ccctagttcc ttcgtgtgtc aaatacgc atggttaccgct accagagctg tagtggggct 16080
 tcaatgaggc catgagcatc tccataaaga tgaactacag tgtgtgcaaa actaaaggca 16140
 aaacctggtc cccacacgcc ctcccagggt gtcgctttcc gtgccgaggc ccctccagag 16200
 gtgccccgag aacctcacca tcgcaccca aacttccagg gaagggcctc tcccagaaaa 16260
 gccccacgc cccacccccg cgccatcatt cccgaatctg cctcggccc ctccccgcag 16320
 cacgctcgca ggcggcacat gtcaacaaa acgccatttc caccttctct tcccacacgc 16380
 agtcctcttt tcccagggtc cccccgagga gggaccacc ccaaaccg ccattccgtc 16440
 ctccctgccg cctcgcgtg acgtaaagcc gaaccggga aactggccgc cccgcctgc 16500
 ggggttccct gggccggcc gctctagaac tagtgatcc caattgaagg cctggtctaa 16560
 atgactcaa aatcaccact taattcaaga gactgatttc cctgagtcag gcccttaaa 16620
 gcagctattt caatgggaca gggaaacaac cctaggatct ggattagaat cacttggggg 16680
 ctgccacacc cccagggtc tgatcctgcc cttctccac acgcacattc acatactgt 16740

gcagtgcact	tccatttcta	atgggttcct	gggccatctg	tcaggatatag	ggaatggaaa	16800
aggggttggg	gaggctctgc	ttcagaaagt	ttgtgtcagg	ggctcccaga	gcctccacag	16860
atagatagca	gggggtcccca	ccctaccatg	gcagctataa	atgtgatcaa	cattttattgg	16920
cctaggatac	agcagttagc	aaaatgcctg	atgtagttcc	cactccgtgg	aggttgcagg	16980
ctagccaaga	agtcattgagt	tcagcaaccc	ttacgcacca	gtgggatgag	attggaccag	17040
gccgagggta	gtcttgggaa	cactcagcat	ttgtctgagg	gccagaagag	gctgcttgcc	17100
ctcagacagg	aggtcagcat	ctttattgta	gcccattgaca	cctctacacc	attgctcttc	17160
tggctcttatg	gaagacatct	ttgggcctga	taacagcgga	gtctgtgtcc	cacttgtcca	17220
ggctggagtg	ccacatcagg	cacactccag	ttgcagggac	agcacagaca	agtttcagga	17280
aggctgggtg	cctccaggag	gttaacctta	taaggccaga	ttgtaacctta	gttgaaaaaac	17340
atacacatgc	catgataata	aaagaacctta	ggcaccatta	caagagaaaa	aatcattttt	17400
gtagatacga	gcatggattc	ttgggtgggt	cagacacact	gggcttgtgc	tctgactgca	17460
ctgtctcccc	tacctgacct	tgggttaaacc	ataagactgc	tgcattgactc	agtgtccacc	17520
ccaaaaaagt	accggtagat	attggccaca	gtagatatca	gctagagtgg	actctcatga	17580
caatgagggg	agatgtattc	cccatcttag	gcacctggga	ctctaccttc	catcttctgc	17640
tccgtgtctc	tccatcccca	ggctcttcag	aactcaggga	gtccagaatg	tcagctccca	17700
gatttcagcc	ttcagaaagg	aaaccatta	ccgttcagtt	gaacaaatgt	tgtctgagcc	17760
ccagatctgg	gctcagaggc	catctaggct	atgagacaag	aggggaaaca	agcaccgtct	17820
gcactcactc	accacactca	cttgctgtcc	caggtcacat	ccatcgggta	gagaatctaa	17880
gaggctgagc	tagctcccgc	caccagccca	gcccacccca	cctggcccct	tccttccttc	17940
tacaaaatat	gcaccacctg	tcaaagggtg	ggcagtgcca	ggcctgcata	cagagcactg	18000
agtgtaaaag	cagacatgga	ccctgacctc	caggagcttc	caattttctt	gaagagacaa	18060
atcagctggc	atttcagtcc	agtgtgatct	gctcttggtg	agcacagacc	tagggagttg	18120
gggcagcttc	ccagaagaac	tgcagtccag	gctgagggca	gagaaatgag	gggaatggcg	18180
aggaattggg	gagcaggggg	gagctcagta	gagagccaag	ggcgggaggt	gagaagtccg	18240
tgttgggcca	ggagctaccc	tcgggtggcc	acagccgaag	tcgaggatgc	ctttggaact	18300
catccccact	tctctctttc	tgtatgtagc	cgccaagaa	caagtcacct	ccaagtgtag	18360

ccggatcaag gcaagccccc catctagcaa gcacttgatg ccacccagaa ctgggcttct	18420
tcagaacaat ctgagtcag gaatgatccc actcaccagg caccagagct gcgagggcat	18480
gggagtgatc tcaccaactc tggggaagcg gcaaggaatt ttcacctca gccccagt	18540
tcccatcctc tcacactcag gccagactcc cctgggcaga cttgactctg tctgccagca	18600
tatgcagagc cccaaggcca cccaccaga agtgcccctg cctgggttct gtcccagctc	18660
cctgggcacc cagtccttga gtccccacca gctcagacgg cctagtgtgc caagaatgcc	18720
cactgcgttc aacaatgctg catgggtcac agcggcagca gctgtgacca cagcagtttc	18780
ggggaaaaca cccctcagcc aagtggataa tagcgttcag cagcactcac cttctggcca	18840
ggcctgcctt cagaggccat ctgattggga ggcacaagtg cccgctgca tgggaacaca	18900
agtgcccctg gccacaacc ccagcttcag cctgctgggc agccagagcc tcaggcagag	18960
cccggtacag ggcccgggtgc ctgtagcaaa caccaccaag ttcctccagc agggtatggc	19020
cagctttagt cccctgagcc ccatacaggg catcgagcca ccaagctatg tggctgctgc	19080
tgccaccgct gctgctgctt ctgccgttgc tgccagccag ttcccaggtc cgttcgacag	19140
aacggatatt cccctgagc tgccacctgc cgactttttg cgccagcccc aacccccact	19200
aatgatctg atttcgtcac ctgactgcaa tgaggtagat ttcattgaag ctctcttgaa	19260
aggctcctgt gtgagcccag atgaagactg ggtgtgcaac ttgaggctga tcgacgacat	19320
tttggaacag catgctgctg ctcaaaatgc cacagcccag aattctgggc aagtcacca	19380
ggatgctggg gcactttaaa tctgagcagg atgcccatag aaacccccat ggtgacatca	19440
ctctaggaag tgggtgtgat ccataccgc agttgtctcc cgttacaatt tgagtgggtgt	19500
tgtcagccca tgcttatccc tctctctacc tgtgacaaaa tggaaagctg gtgatttttc	19560
aagctacgtg tacatatattg aaaattttgt aaatggtttt cctaaacatt aatgacagaa	19620
gtatttatac ttcatTTTTgt gactttgtaa ataaagcgac ggcttttgtt tcagtagagt	19680
tgtgtttact atgcattgtt ttgtgtttat tatacaatgt taaaaatag cagaccgtgt	19740
tgtttgctcc agtgatacct tgtaaagcta ggtggctgag tcgcttatgg ttttaatgca	19800
atgagcaatg tggatatgac caagagttgt tgtgcaagtt gacaaatgcc aaatagaaaa	19860
ccacttggcc atttatttct atgttcacta aaaatcctat tgccttgtgt gattcttaat	19920
ctcttttgcg aacctttcag tctccgctag ctctttccta atgagcttta cagcagaagc	19980

tgttttatcg ttaagtgccc cacagagaca ctttaccagg aggctgggag agttctccag	20040
atttgggaga ggcgcagaga cagtgtgtga gccgagccct gtctcagcaa tccacctgga	20100
ggagctagag tatcctcctc cctttaccat tcagaccgag agaaaaagcc cagcttgtgt	20160
gcaccctcgt ggggttaagg cgagctgttc ctggtttaaa gcctttcagt atttgttttg	20220
atgtaaggct ctgtggtttg ggggggaaca tctgtaaaca ttattagttg atttgggggt	20280
tgtctttgat ggtttctatc tgcaattatc gtcattgtata ttttaagtgtc tgttatagaa	20340
aacccacacc cactgtcctg taaacttttc tcagtgtcca gactttctgt aatcacattt	20400
taattgccac ctctgtatttc acctctacat ttgaaatctg gcgtctgttt caagccagt	20460
tgttttttct tcgttctgta ataaacagcc aggagaaaag tgcctctatg tttttatttt	20520
tcaagggagt attcagtacc tacaaacca agtcaggaag cctgctagtg gctttgggtc	20580
tttcagaggc tgctcgatgc cttgtgtgtc agaaagaaag attcagcagt tttgcatcat	20640
ggcaaagaag cctgttattt tggggctcag cccctcattt tatagaggat gaaacagagg	20700
gggatgggag gtcacaaaga caactgcccc gggagcaggt gtgggggaga cttgccctga	20760
gggtctagac gctctgcacc accgtcctgt ctcccttgct gaagaccaca catgcccttc	20820
tttgaccaga ccctgccacc tgataggcca ggacctggta ggcggttacc caggtttcat	20880
ggatggaacc acatctcccc aaaagtgggg aggtagctac tgggatgcac gcctcccgcc	20940
atgtgctata ggagagcagc tgaagcaaca gttgggatca gatgtagtca caattgaatg	21000
catcatcaca tttatccctc taagtggctg ggagagttga tatcctcatc cctaaggtag	21060
aaaatgttcc aatttgatca gtggctttca ggagctgaga aaggcatgtg ctctgaggca	21120
gagctgttat gtcccgagca gcctaaaaat gctctaagaa catgctccct gccaaaattc	21180
tcaatggctg tgacaaggga caacgatcga ccaatggggg tggaagcaga cctccgcagt	21240
ccaggggcca gagctaggac agaggggtcg gagaaagagt cattttccca aactccagc	21300
tcttgccag tcctcacaca gtccctcct gcttctgct gagagagata tcctcatagg	21360
tctgggtaaa gtccttcagt cagctttcat tccctgtcac caactttgtc tctgttctcc	21420
ctgcccgtct caggcagcac tcctcaggaa acctctcaa gagccagcct cactgcagcg	21480
cccactattg tccctctgcc tcaagtgtcc catccatgcc agggcccagg caggctgcag	21540
ctttccctca gggccacacc aaagcacttg ggctcagctg tgctgtcccc ctccatcact	21600

gagctcaggg gcagcagggg tgggggtgcca ggaggcccat tcacccttct ctggctctgt	21660
gttggacca cctgcccagc cactgctgct tagaacctac ccgctgggaa aatgaagccc	21720
tcccggaggg gccacctcaa cctgagagcc tcacggatca cagttgtccc cactcagctc	21780
tgccagccct cagagacca tagataaaaag ctgagcttgg ctgcagagc tggttccatc	21840
ttccattccc agagggttca acttcttacc ccaaccacac agggaaacctc aaggctgagc	21900
cagtgtgggc tgcagtgcag accagcttcc tggacacgtc ctgccacctg accccaggct	21960
ggcctcactg cccctggcac tcctgacct atctctattc ctctggcag tgcgtgttct	22020
gccattccgc tttcccttag ctgtctctc actgtactgt cagcttctcc ttttccaggt	22080
gccccccagg ggctttccac atgacctgt caccacacag cccatccagc accaattcca	22140
gctctctgcc acccttcaaa ggagtgcag tgccttgctt cacctccac tcaccctca	22200
accagagca atctggctcc agtcttgctt ctttccccct aagtactcta gtcacagttc	22260
caaattctc ctggtcataa agccaaatga agcttcttg tctcagcgg atttgccact	22320
tcagcagtac tggactctct cctcccagaa acctgtttcc ccttggctcc tggagccac	22380
actctgctgg aatccttctg cctctctggc ctgtagcctg gccctctctc ccaacctgag	22440
gtccattctc tcctgtctct ccacaagatg ttgctcttc cattacttcc tccctctcaa	22500
ccaaagctcc ttcattagct ctttatcttc tggtttcttc ccctgggcag acgaatggat	22560
tcaagagcct gtggcccagc agcccagcac tccaggatct cagcacttca gcatcccagt	22620
accctagcat ctcaataccc cagcacccca gcaccatagt attccagcac cccattgtcc	22680
aagcatctca gcactccagc atcccagcac cccaacactc cagcagccca gaatctcagc	22740
accctagcac tgcagcatct caggacccca gcaattcagc atcccagcac actagtactc	22800
cagcatctcg gcaccccagc acctaggcat cccaacaccc agcaccccag cacttaagca	22860
tcccaccact acagtatctc aacactccag cccccagca ccatagtgtt ccagcacccc	22920
agcatcccaa cccccagca cttaaagcat ccaacacctc ggcatcccaa cccccagca	22980
ctgcagcatc tcagcacctt agcatcccag tgccctagca tctcaatgct ccagcacacc	23040
agtactacag tattccagca ccccagcact ccagcatctc agcactgcag cactgcagca	23100
ctccagcatc caaaaatccc agcatcccaa cccccagca gaccagcaga ccagcatctc	23160
agcaccgcag catccaagga ctatcccagc atcccagcaa cccagcacct cagcatccca	23220

acacccagc atttcagcat ggcaacaccc cagtacccca gcacttcagc accccagtat	23280
cccagcatct cagcgaccca gtatcacaaa acctcagcat cctagcaccc cagcacccca	23340
gcaccttagc accttagcat cccagcatct cagcgccctca gcatcttgat attctggctg	23400
aggctcagcgt ggtgtatcta gtcagggtcc taactttcac ttgcaggga aatgctgctg	23460
gactgggtct catgttgggc tgaagctctc tagaccctt gaagacagca taaaagagct	23520
tggagacgct ggggtgtccc catggaagag ttactctca tcctgctttg acaacagcct	23580
tctctgggggt ccctcacggg cccctctttc ttactgcaag tttgtctctg agaagactgt	23640
gatgcagaag tctactcagct gcctgtggct cctgaagagc tgaagggtga ggcctgtagg	23700
cctccctatg agaggcgcag aaaaaacat gattgctagt ggggagggtgc tccctctaca	23760
accactcca taatctgccc ccgcccagct ctgaggccag cccaggggga aaatgccaga	23820
tccccaggga ggtgtgtgag acctcagggg ctccctcctc cttacagca ggctcaggcc	23880
cctggggggcc tcaggggcaa ggtctgtggg taagctacta tctctcactt gtcctctagc	23940
cacaaaagcc agggagatct ggcaatggac atgaggttct gaagaagcac atatgactgg	24000
cttcctaata cgtggttggt cagtgattca ataaacacgc atgggccagg catggggaaa	24060
tagacaaaca tgatcccaa cctctcccag agtgaactgg gagggaggag tgttcatccc	24120
tcaggattac accagagaaa caaaccagca ggagatatat atggttttgg ggggtcaaga	24180
aagaggaaaa acctggcaag gcaagtccaa aatcatagga caggctgtca ggaagggcag	24240
cctggaacct ctcaagcagg agctgatgct gcagtccaca ggcagaattt cttcttcctc	24300
ggggaaatct cagctttggt ctttaaggcct ttcaactgat tggctgaggt ctgccccttc	24360
ccccacattc tccaggataa tcttccttac ttaaagtcaa ctattaatca cagctacaaa	24420
atcccttcac agctacacat agatcagtgt ttgattgacg aacagcccct acagcctagc	24480
caagttgaca cataaaacta accatcacag ggggacaaat gatgtaaaca catcaacaaa	24540
taaaacagta acaagttaag gtctatggaa aaaacacaga aggggcagag agaaagaaag	24600
caagaaggag agtcccagtt tgctagggct tgtgggaagt ggggagcagt tctcttttagc	24660
taggatattt gggaaaggca tatctgaagg agtgatattt gagcttagat taaaagatgg	24720
gaaggagcaa gccatgcaaa gagctaggat gttccaagca gagacggaac agcaagtgca	24780
aatgtcagga ggaatagaag gaggctggtg ggtgggggtcc agtgagcaag aggagggcag	24840

gcaggagagg	ggatggggag	gtgggcaggc	ccagaccacc	cagggccctg	gagactatcc	24900
tgatccaaca	agggaagcct	tgagtcactt	cagtgtccat	gtggagaatg	gacctcagac	24960
tgaatgaggg	aggcagtaag	gagggcctct	acctccaggg	cttcgccctg	tggactgcgc	25020
atagacatct	ccaactcaga	aagtctgaac	caaactttcc	atagttcccc	caagtctggg	25080
catcctccta	ctcagtgaag	ggcagccatc	acacctccct	gccctgctcc	cggatgcccc	25140
aaatcctctt	ggtctccaag	tccagaacct	gagacttgtc	cttgatgttt	gtctttccct	25200
caccctttct	gtattctggg	aagatgggtt	tttttcccc	agatgaatct	gtaaaacttc	25260
tgtgatcaca	ataaaaattc	tggcagtatt	atcttctgga	acatgacaaa	gtgattcaaa	25320
attatttatc	tggaagacta	caaaacaaga	atagccagga	aatttctaaa	aagaaagaag	25380
aaggaggagg	agaaagaagg	aggaggaaaa	ggaggagaag	aagaaaagaa	aaagaaccaa	25440
gaaagggttc	tagctctacc	aaatattaaa	acatatcatg	aagctattta	aaacaatatg	25500
gttgtggata	ctgaaaaaga	tgtgaataaa	gtggaaggaa	aataaataga	aatgcacatg	25560
gggattgaga	ctgtgaaaaa	ggcagcatct	cacatcagtg	agggatgttc	aacacctggt	25620
gttgggaaaa	ctggctagtc	atttaaacca	aacaactggg	tcctctacct	cactcctgac	25680
attaagatac	atttagatga	ttcaaagagt	aagacagaaa	aaataacacg	tgaaaacact	25740
atcagaaaaac	aacgtgggcc	aggtgtggtg	ggtcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	25800
ggccgaggca	gacagatcac	ctgaggtggg	gagttcaaga	ccagcctgac	caacatggtg	25860
aaatcctgtc	tctactaaaa	atacaaaatt	agctgagcgt	ggtggcgcgt	gcctgtaatc	25920
ccagctactc	aggaggccga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ctgggaggca	gaggttgtgg	25980
tgagccgaga	tcacgccatt	gcactccagc	ctgggcaaca	agagtgaaaa	tccatctaaa	26040
aaaaaaaaaa	aaagccaagg	tggatatattt	tatagtatca	gggtagatca	agcttctcca	26100
atcatgacat	gaaaccacga	aaccataaaa	gaaaagaatg	ataaaattgc	ccacgtaaag	26160
taaaaagctt	gcacacagaa	aaacaccata	caggttacaa	gatgagcagc	aaaatcagag	26220
aaaaaacatt	gcaattcagg	acacacagag	gctattgttc	ctaataattta	aaaataaaag	26280
tagtggattg	tctacaaaaa	gatgaagaca	agaatttcag	aaaaccaa	actgcatgtt	26340
ttcacttaca	agtggaagct	aaacactgag	tacacgtgta	cacaaagaat	ggaaccatag	26400
gccaggcacc	gtggctcacg	cctgtaatcc	cagtactttg	cgaggccgaa	gcgggcggat	26460

cacctgaggt gaggagttcg agaccatcct ggccaacatg gtgaaacca gtctctacta	26520
aaaatacaaa aattagccgg gcgtgggtggt ggggtgcctgt aatcccagct actcgggagg	26580
ctgcggcagt agaatcgctt gaaccctgga ggtggacctt gcagtgagcc gagatcgcac	26640
cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gactccatct caaaaaaaaaa aaaaaggaat	26700
agaacaatag acactggggc ctacttgagg gaggagggtg aggatcaaaa acctgcctat	26760
cagggtactat gcttattacc tgggtggtga aataatctgt acaccaaacc ccagtgcacat	26820
gcaatttacc gatgtaacaa acctgccccat gtacccgctg aacctaaaat aaaagttgga	26880
aaaaaatata gaaattttct ttgtaatagc caaaaactgc aaacagccca ggtgtctatt	26940
agtagaatgc ataaacaaac tcgggcatgt tcatacaatg taaaactact catcaataaa	27000
aagtgatact tctcagcaat gaaaagaaac tagctactga taccagctac aacatggatg	27060
gatttcaagt gctttatgat gagagcaaga agccagacac aaaagtgtct atatatatat	27120
acagtatata tacgtatata tacacatata tacagtatat atatacatat acatgtatat	27180
atatactgta tatatactgt atatatatac acagtatata tatacatata tacagtgtat	27240
atatactgtg tatatataca tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatactgtg	27300
tatatataca tgtatatata ctgtgtatat atacatgtat atatatgtat actgtatata	27360
tactgtatat atatatacac atatatacag tatatatata cagtatatac tgtatatata	27420
cagtatatac gtgtatatat acatatatac agtatatatg taaatataca tatatacagt	27480
atatatgtaa atatacatat atacatgtat atatatacac tatatatata catatatagt	27540
gtatatatac atatatacat gtatatatctt actatatgat tccatttata taaagtgcc	27600
aaacagtcaa aaataatcta tgttgaaaaa atcaacaaag ggatcccccg ggctgcagga	27660
attcgatggc gcgccgacgt cgcagtgtcc tctagactcg aggaattcgg taccgccgggt	27720
tcgaaatcga taagcttgga tccggagagc tcgataacat ttaaattggat ctaccacatt	27780
tgtagagggt ttacttgctt taaaaaacct cccacacctc cccctgaacc tgaaacataa	27840
aatgaatgca attgttggtt ttaacttggt tattgcagct tataatgggt acaaataaag	27900
caatagcatc acaaatttca caaataaagc aatagcatca caaatttcac aaataaagca	27960
tttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc ttatcatgtc	28020
gagctaggat cccgcggccg cctactggtc ctcttgagg tagaacttgg tgaccatgaa	28080

ggactctttg ggcttggttg tgaggctgac gggccggtct gcctcctgcg ccgtgcagag 28140
 gaaccagcca gggcaggcgg cagactcgaa gctgggtggg gggccactgt ttgagcggat 28200
 gaagggtgaag cgcttggttct cctccttggt cttgctcagg tcagtgatgt taactgcctc 28260
 caattggaac ctaatctcat caccagactt gacacaggcc aggcacagct tcctcccatg 28320
 gagtcccagg aatagagcat caggctcaat gggcaccaca tctatcttct cttgtaattt 28380
 agtatttgat tcttgcaagt atccagcaac tagttgggta ttctcatgt agaaggctct 28440
 ctgggtaaca tcccagattc tgaaggcttg catcttgagc ggtctcttcc ccaaagggtg 28500
 gcaggctgtc tctgagtaga gcaagaaaag gaggagagag attaggtgtc tgacagaacg 28560
 cctgcggatt tccataccgg tggatccatg gctctgtctc aggtcagtat aggagctttg 28620
 atgtgaagtc agccaagaac agctgaacac tacttctctt gaggcccttt tataggaggg 28680
 attgcttcct gtgaataata ggaggatatt gtccacatcc agtaaagagg aaatcccca 28740
 ctgcatccaa aaagttttct gggaatatcc actgctgcag gagtggaaag tccccagtg 28800
 aaagtcccca gtggaaagtc cccagtggaa agtccccagt ggaaagtccc cagaatttcg 28860
 acggcgcgcc taccagtaaa aaagaaaacc tattaataaa acaccactcg acacggcacc 28920
 agctcaatca gtcacagtgt aaaaaagggc caagtgcaga gcgagtatat ataggactaa 28980
 aaaatgacgt aacgggttaa gtccacaaaa aacaccaga aaaccgcacg cgaacctacg 29040
 cccagaaacg aaagccaaaa aaccacaaac ttctcaaat cgtcacttcc gttttccac 29100
 gttacgtcac ttccatttt aagaaaacta caattcccaa cacatacaag ttactccgcc 29160
 ctaaaaccta cgtcacccgc cccgttcca cgccccgcgc cacgtcaca actccacccc 29220
 ctcatatca tattggcttc aatccaaaat aaggatatatt attgatgatg ttt 29273

<210> 10
 <211> 534
 <212> ADN
 <213> humano
 <223> huIL1Ra
 <400> 10

atggaaaatct gcagaggcct ccgcagtcac ctaatcactc tcctcctctt cctgttccat 60
 tcagagacga tctgccgacc ctctgggaga aaatccagca agatgcaagc cttcagaatc 120
 tgggatgtta accagaagac cttctatctg aggaacaacc aactagttgc tggatacttg 180
 caaggaccaa atgtcaattt agaagaaaag atagatgtgg taccattga gcctcatgct 240

ctgttcttgg gaatccatgg aggggaagatg tgcctgtcct gtgtcaagtc tggatgatgag 300
 accagactcc agctggaggc agttaacatc actgacctga gcgagaacag aaagcaggac 360
 aagcgcttcg ccttcatccg ctacagacagt ggccccacca ccagttttga gtctgccgcc 420
 tgccccggtt ggttcctctg cacagcgatg gaagctgacc agcccgtcag cctcaccaat 480
 atgcctgacg aaggcgatc ggtcaccaaa ttctacttcc aggaggacga gtag 534

<210> 11
 <211> 535
 <212> ADN
 <213> murino
 <223> muIL1Ra
 <400> 11

atggaaatct gctgggggacc ctacagtcac ctaatctctc tccttctcat cttctgtttt 60
 cattcagagg cagcctgccg cccttctggg aaaagaccct gcaagatgca agccttcaga 120
 atctgggata ctaaccagaa gaccttttac ctgagaaaca accagctcat tgctgggtac 180
 ttacaaggac caaatatcaa actagaagaa aagatagaca tggatgcctat tgaccttcat 240
 agtgtgttct tgggcatcca cgggggcaag ctgtgcctgt cttgtgcaa gtctggagat 300
 gatataaagc tccagctgga ggaagttaac atcactgatc tgagcaagaa caaagaagaa 360
 gacaagcgtt ttaccttcat ccgctctgag aaaggcccca ccaccagctt tgagtcagct 420
 gcctgtccag gatggttcct ctgcacaaca ctagaggctg accgtcctgt gaggctcacc 480
 aacacaccgg aagagcccct tatagtcacg aagttctact tccaggaaga ccaat 535

<210> 12
 <211> 534
 <212> ADN
 <213> equina
 <223> eqIL1Ra
 <400> 12

atggaaatcc gcaggcggtc tgtcagacac ctaatctctc tcctcctttt cttgctctac 60
 tcagagacag cctgccaccc tttggggaag agaccctgca agatgcaagc cttcagaatc 120
 tgggatgtta accagaagac cttctacatg aggaataacc aactagttgc tggatacttg 180
 caagaatcaa atactaaatt acaagagaag atagatgtgg tgccattga gcctgatgct 240
 ctattcctgg gactccatgg gaggaagctg tgcctggcct gtgtcaagtc tggatgatgag 300
 attaggttcc aattggaggc agttaacatc actgacctga gcaagaacaa ggaggagaac 360

aagcgcttca ccttcatccg ctcaaacagt ggccccacca ccagcttcga gtctgccgcc 420
 tgccttggtt gggttcctctg cacggcgcag gaggcagacc ggcccgtcag cctcaccaac 480
 aagcccaaag agtccttcat ggtcaccaag ttctacctcc aggaggacca gtag 534

<210> 13
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> humano
 <223> proteína huIL1Ra
 <400> 13

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser
 20 25 30

Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
 35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn
 50 55 60

Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala
 65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys
 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
 100 105 110

Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser
 115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn
 145 150 155 160

Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp
165 170 175

Glu

<210> 14
<211> 178
<212> PRT
<213> murino
<223> proteína muIL1Ra
<400> 14

Met Glu Ile Cys Trp Gly Pro Tyr Ser His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ile Leu Leu Phe His Ser Glu Ala Ala Cys Arg Pro Ser Gly Lys Arg
20 25 30

Pro Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Thr Asn Gln Lys Thr
35 40 45

Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Ile Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro
50 55 60

Asn Ile Lys Leu Glu Glu Lys Ile Asp Met Val Pro Ile Asp Leu His
65 70 75 80

Ser Val Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Leu Cys Leu Ser Cys Ala
85 90 95

Lys Ser Gly Asp Asp Ile Lys Leu Gln Leu Glu Glu Val Asn Ile Thr
100 105 110

Asp Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asp Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg
115 120 125

Ser Glu Lys Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly
130 135 140

Trp Phe Leu Cys Thr Thr Leu Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr
145 150 155 160

Asn Thr Pro Glu Glu Pro Leu Ile Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu
165 170 175

Asp Gln

<210> 15
<211> 177
<212> PRT
<213> equina
<223> proteína eqIL1Ra
<400> 15

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Phe Leu Leu Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro
20 25 30

Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser
115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn

145		150		155		160									
Lys	Pro	Lys	Glu	Ser	Phe	Met	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Leu	Gln	Glu	Asp
				165					170					175	
Gln															

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración y expresión de la terapia génica que comprende al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4), o un fragmento biológicamente activo del mismo, que tiene actividad condoprotectora, repeticiones terminales invertidas adenovirales izquierda y derecha (L ITR y R ITR), secuencias señal de ensamblaje adenoviral y secuencias de ácido nucleico rellenas no codificantes y no virales, en las que la expresión PRG4 en el al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores se controla mediante un promotor constitutivo ubicuo.

2. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 1, en el que el promotor constitutivo ubicuo se selecciona del grupo que consiste en el promotor alfa del factor de alargamiento 1 (EF1 alfa), promotor del citomegalovirus (CMV), promotor de beta-actina, promotor temprano del virus simiano 40 (SV40), promotor de ubiquitina c, promotor de glicerilaldehido 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), promotor de la fosfoglicerato quinasa (PGK).

3. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 1 o 2, en el que el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 1, o SEQ ID NO 2, o un fragmento biológicamente activo de la misma, o una secuencia de ácido nucleico que tenga al menos un 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 1, o SEQ ID NO 2, o un fragmento biológicamente activo de la misma, en la que el vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica PRG4, que comprende un fragmento biológicamente activo de SEQ ID NO 1, o SEQ ID NO 2, o una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 1, o SEQ ID NO 2, o un fragmento biológicamente activo de la misma, media la actividad condoprotectora.

4. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 1 o 2, en el que la secuencia de ácido nucleico que codifica el proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 3, o SEQ ID NO 4, o un fragmento biológicamente activo de la misma, o un homólogo de la misma de cualquier otra especie, o una secuencia de ácido nucleico que tenga al menos un 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 3, o SEQ ID NO 4, o un fragmento biológicamente activo de la misma, en la que el PRG4 codificado por el fragmento biológicamente activo de SEQ ID NO 3, o SEQ ID NO 4, o una secuencia de ácido nucleico que tenga al menos el 50%, 60%, 70%, 80 % o 90% de una homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 3, o SEQ ID NO 4, o un fragmento biológicamente activo de la misma, tiene actividad condoprotectora.

5. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 1 o 2, en la que la secuencia de aminoácidos del proteoglicano 4 (PRG4) comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO 5, o SEQ ID NO 6, o un fragmento biológicamente activo de la misma, o un homólogo de la misma de cualquier otra especie, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO 5, o SEQ ID NO 6, o un fragmento biológicamente activo de la misma, en el que la secuencia de aminoácidos de PRG4, que comprende un fragmento biológicamente activo del aminoácido SEQ ID NO 5, o SEQ ID NO 6, o tiene al menos el 50 %, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO 5, o SEQ ID NO 6, o un fragmento biológicamente activo de la misma, tiene actividad condoprotectora.

6. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el vector adenoviral dependiente del linfocitos T colaboradores comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica los inhibidores de los mediadores inflamatorios y destructivos del cartílago seleccionados del grupo formado por citoquinas, incluyendo IL-1, TNFa, IL-6, IL-7 IL-8, IL-11, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatina M; metaloproteasas de matriz incluyendo MMP-1,3,9,13; agreganasas incluyendo ADAMTS-1,4,5; receptores tipo toll (TLR) incluyendo TLR2, TLR4; y el factor nuclear 'potenciador-de-cada-ligera-kappa' de las células B activadas (NF-κB).

7. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 6, en el que el vector adenoviral dependiente del linfocitos T colaboradores comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1Ra).

8. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sistema de administración y expresión comprende un segundo vector adenoviral dependiente del linfocitos T colaboradores que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica los inhibidores de los mediadores inflamatorios y destructivos del cartílago seleccionados del grupo formado por citoquinas, incluido IL-1, TNFa, IL-6, IL-7 IL-8, IL-11, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatina M; metaloproteasas de matriz

incluyendo MMP-1,3,9,13; agreganasas incluyendo ADAMTS-1,4,5; receptores tipo toll (TLR) incluyendo TLR2, TLR4; y el factor nuclear 'potenciador-de-cada-ligera-kappa' de las células B activadas (NF-κB).

9. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según la reivindicación 8, en el que el sistema de administración y expresión comprende un segundo vector adenoviral dependiente del linfocitos T colaboradores que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra).

10. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la expresión del inhibidor de los mediadores inflamatorios y destructivos del cartílago está controlada por un promotor inducible por inflamación seleccionado del grupo formado por el promotor NF-κB, el promotor de interleucina 6 (Il-6), el promotor de interleucina-1 (Il-1), el promotor del factor de necrosis tumoral (TNF), el promotor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el promotor del factor de complemento 3 (C3), el promotor de amiloide sérico A3 (SAA3), el promotor de la proteína 1α inflamatoria de macrófagos (1) (MIP-1α), o construcciones híbridas de los anteriores.

11. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que el vector adenoviral dependiente de linfocitos T cooperadores, que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra), comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 7, o SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, o un fragmento biológicamente activo de la misma, en el que el vector adenoviral dependiente del linfocitos T colaboradores que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica Il-1Ra, que comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 7, o SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, o un fragmento biológicamente activo de la misma, tiene actividad Il-1Ra de inhibir mediadores inflamatorios y destructivos de cartílago.

12. El sistema de administración y expresión de terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 10, o SEQ ID NO 11, o SEQ ID NO 12, o un fragmento biológicamente activo de la misma, o en el que la secuencia de ácido nucleico que codifica el antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 10, o SEQ ID NO 11, o SEQ ID NO 12, o un fragmento biológicamente activo de la misma, en el que el Il-1Ra codificado por el fragmento biológicamente activo de SEQ ID NO 10, o SEQ ID NO 11, o SEQ ID NO 12, o la secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de homología de secuencia con una secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID NO 10, o SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, o su fragmento biológicamente activo, media la actividad Il-1Ra de inhibir los mediadores inflamatorios y destructivos del cartílago.

13. El sistema de administración y expresión de la terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que la secuencia de aminoácidos del antagonista del receptor de interleucina-1 (Il-1Ra) comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, o un fragmento biológicamente activo de la misma, que tiene actividad de Il-1Ra de inhibición de mediadores inflamatorios y destructivos del cartílago.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un vector adenoviral dependiente de linfocitos T colaboradores, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un sistema de administración y expresión de terapia génica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en la prevención y/o el tratamiento del síndrome de camptodactilia - artropatía - coxa vara - pericarditis (CACP), o un trastorno musculoesquelético, o un trastorno o enfermedad articular.

16. El sistema de administración y expresión de terapia génica para su uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad o el trastorno se seleccionan del grupo formado por artropatías, todos los tipos de artritis, incluyendo trastornos relacionados con la artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, gota y pseudo-gota, artritis séptica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still, síndrome de Reiter, o tendinopatías incluyendo tendinitis, tendinosis, tenosinovitis; trastornos sinoviales incluyendo sinovitis; trastornos de la bolsa incluyendo bursitis; trastornos musculoesqueléticos equinos incluyendo esparaván óseo, síndrome de navicular, y callos.

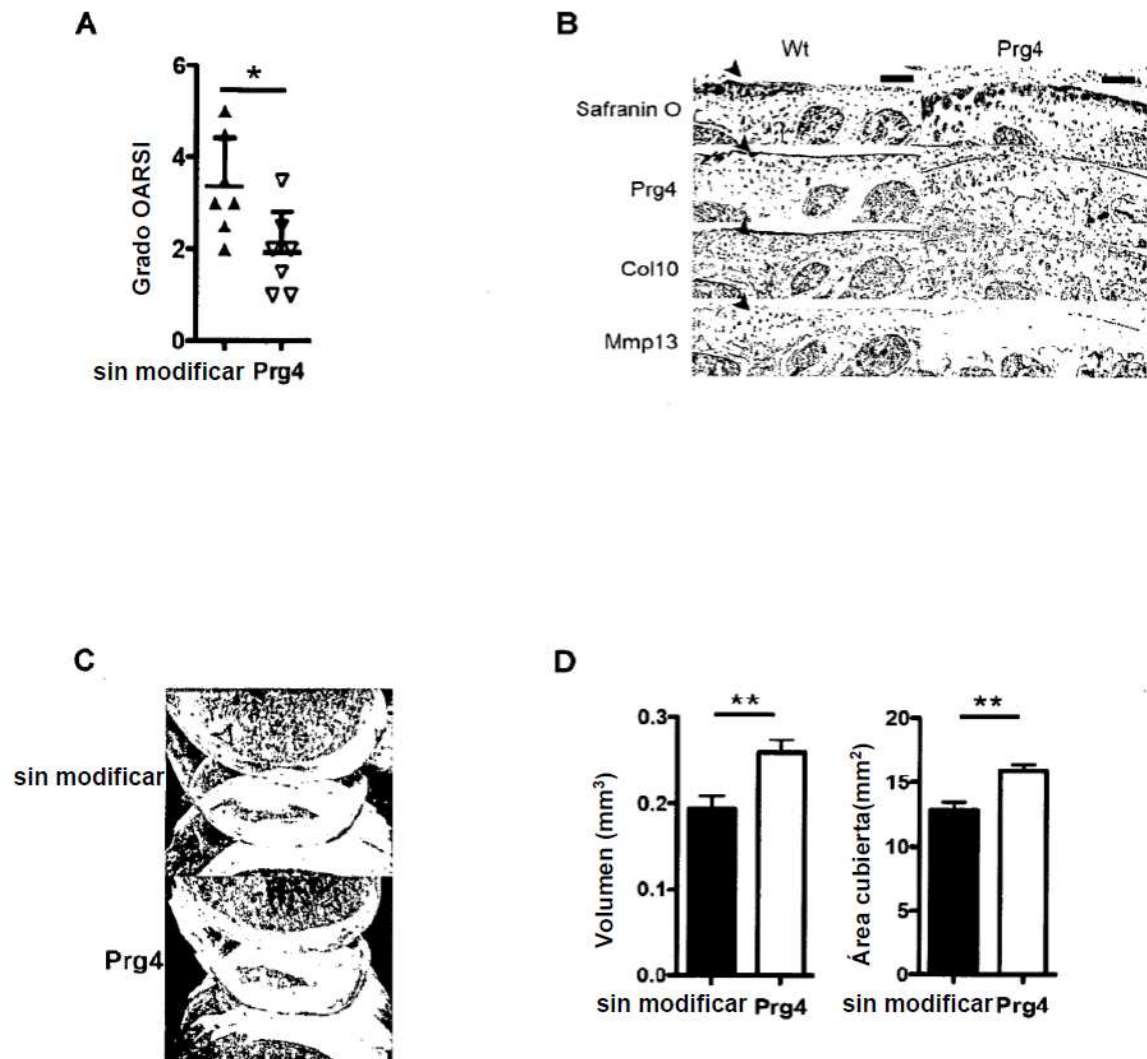


Fig. 1

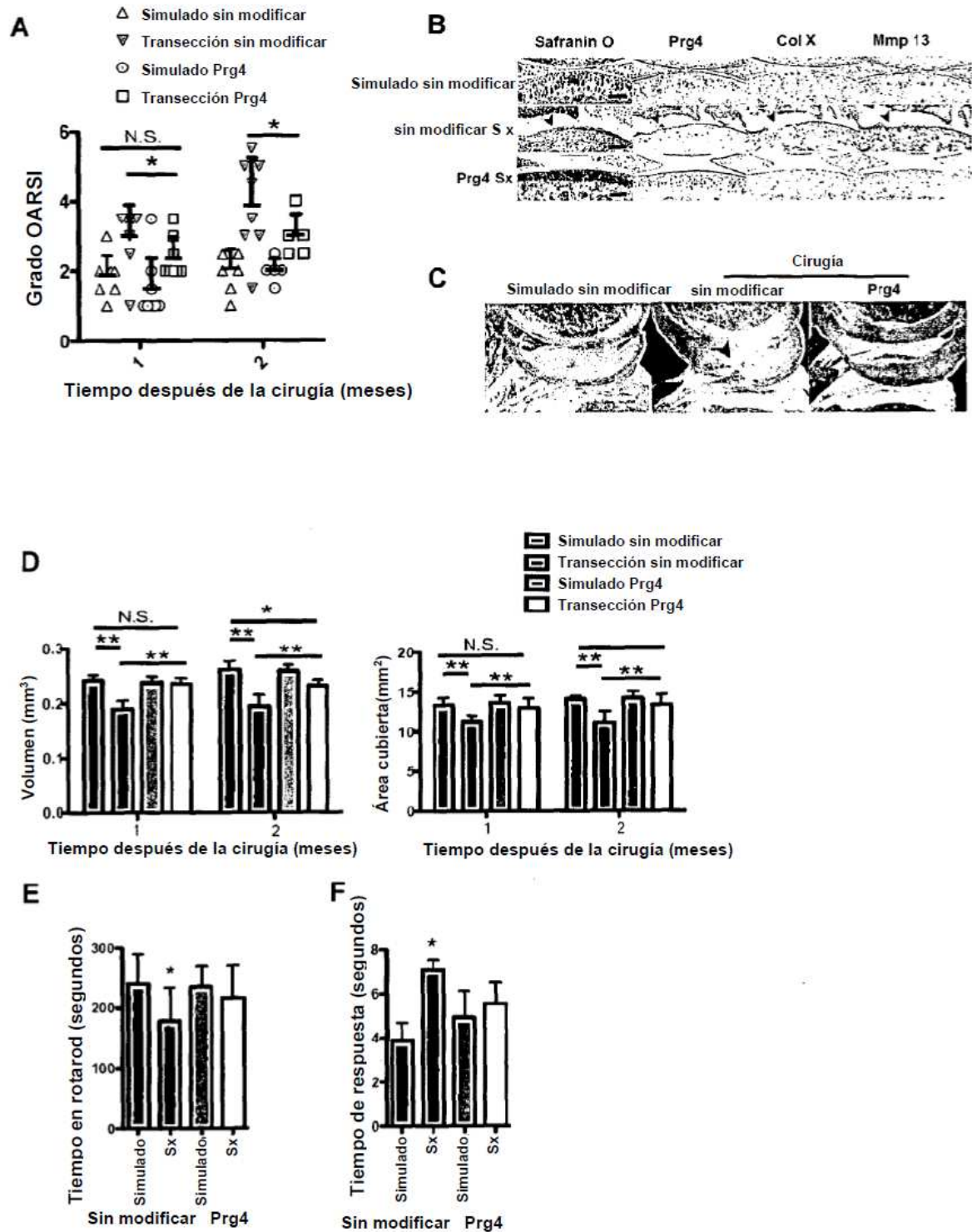


Fig. 2

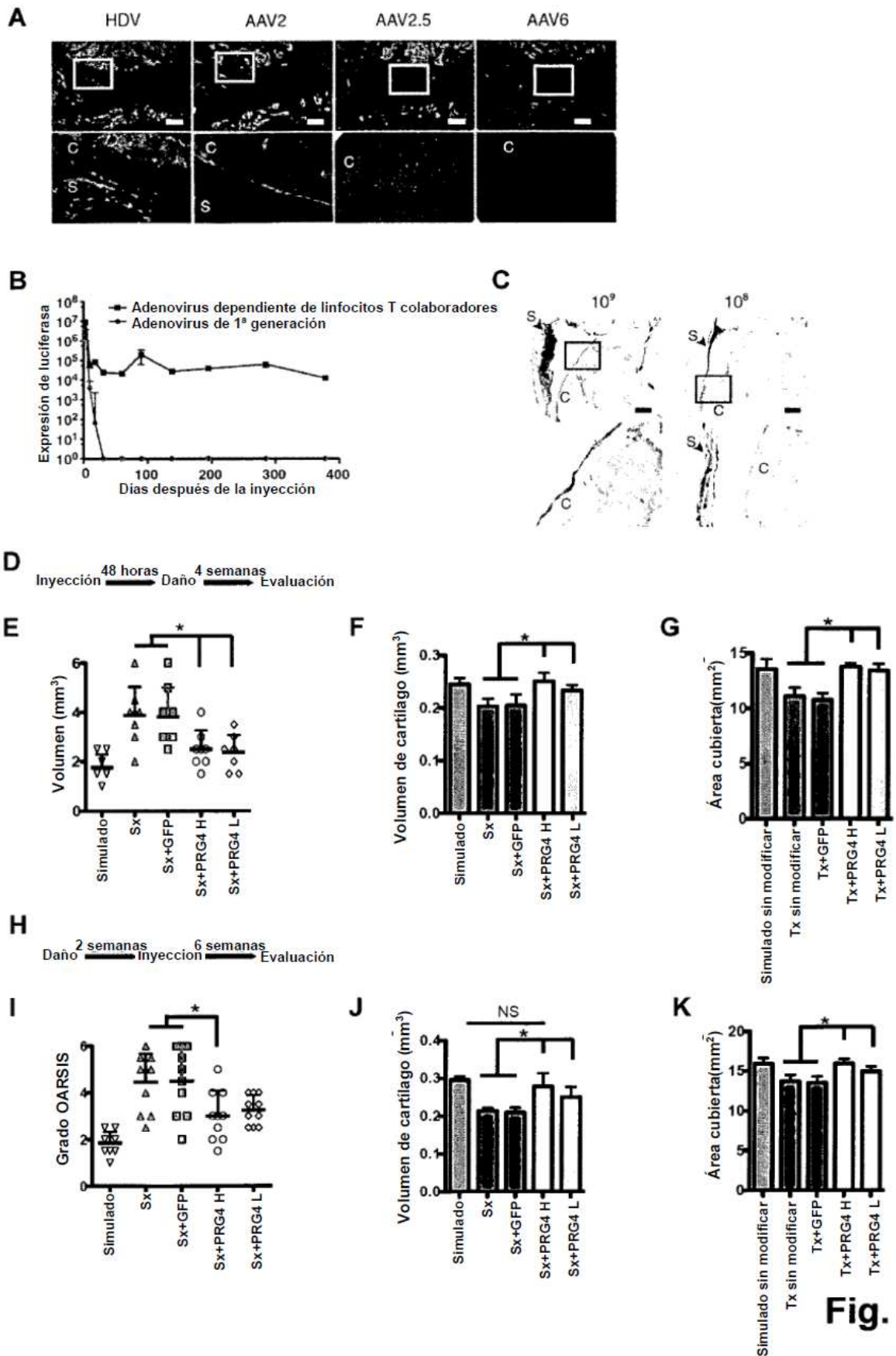


Fig. 3

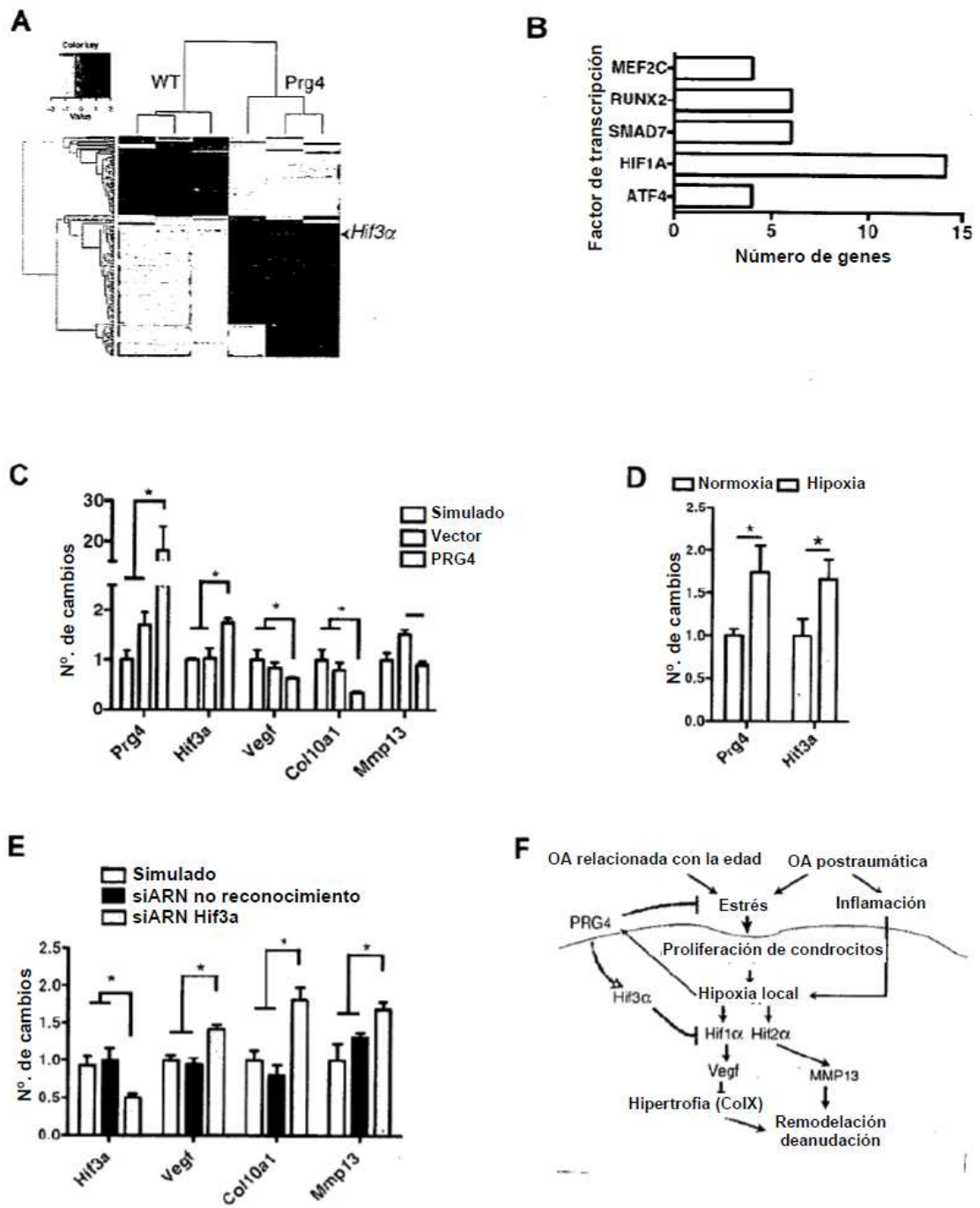


Fig. 4

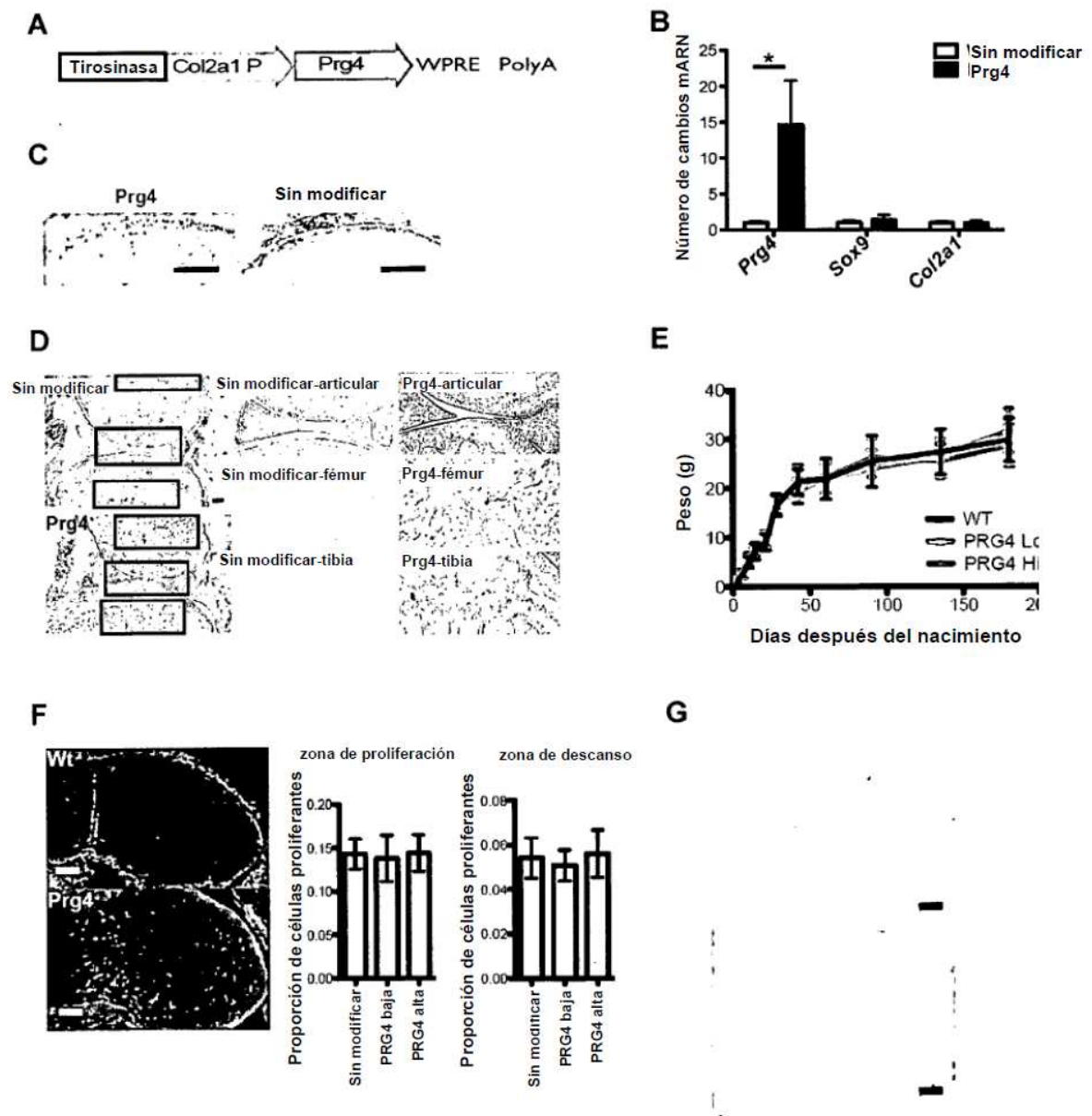


Fig. 5

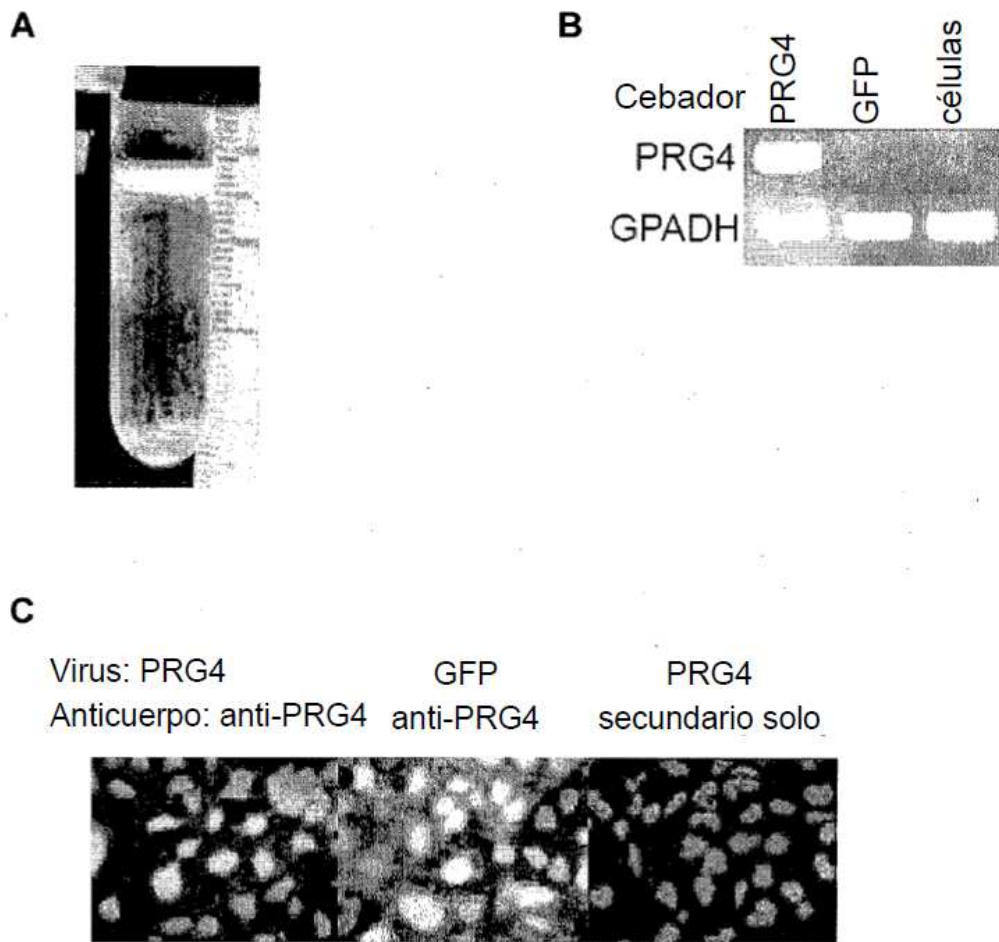


Fig. 6

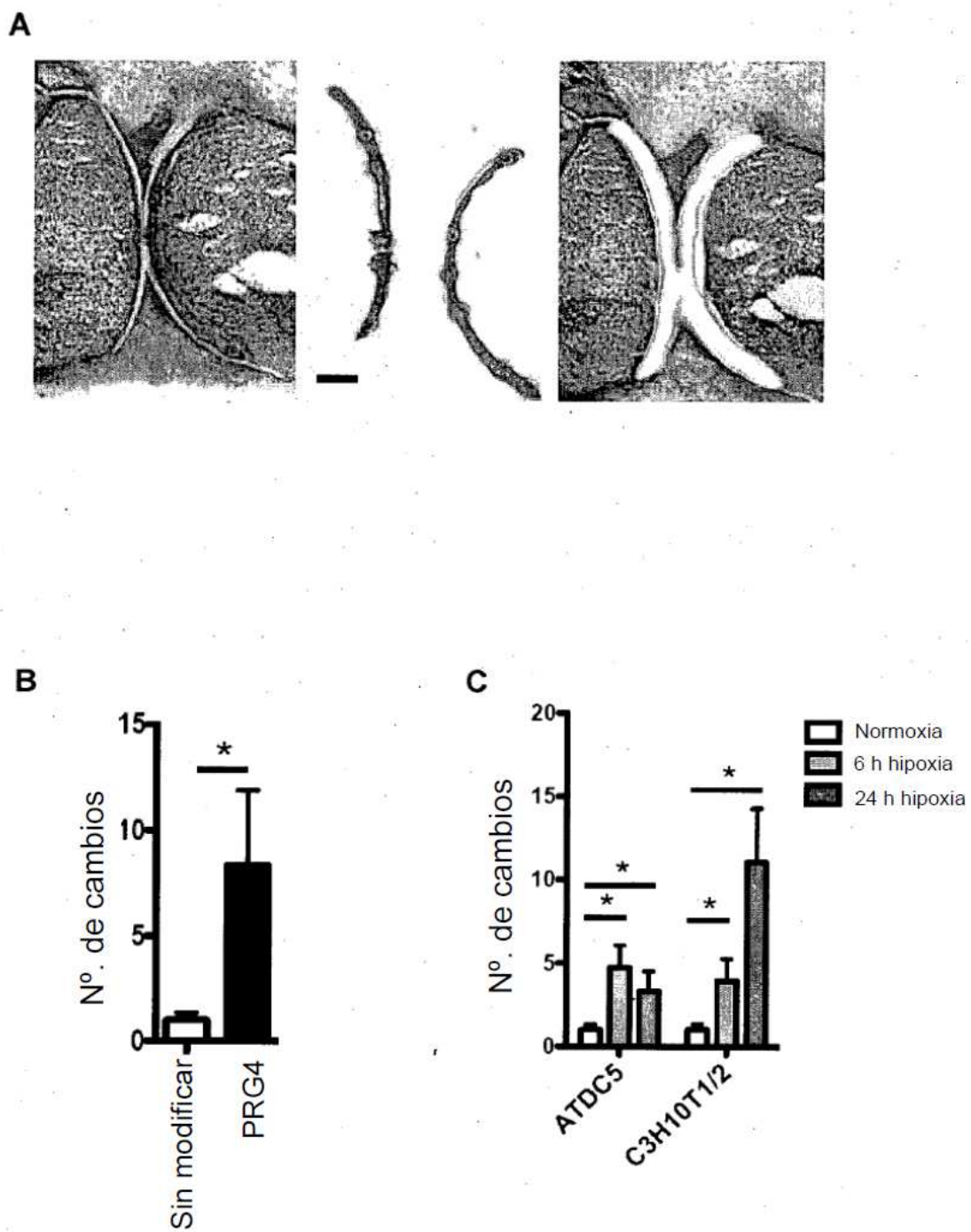
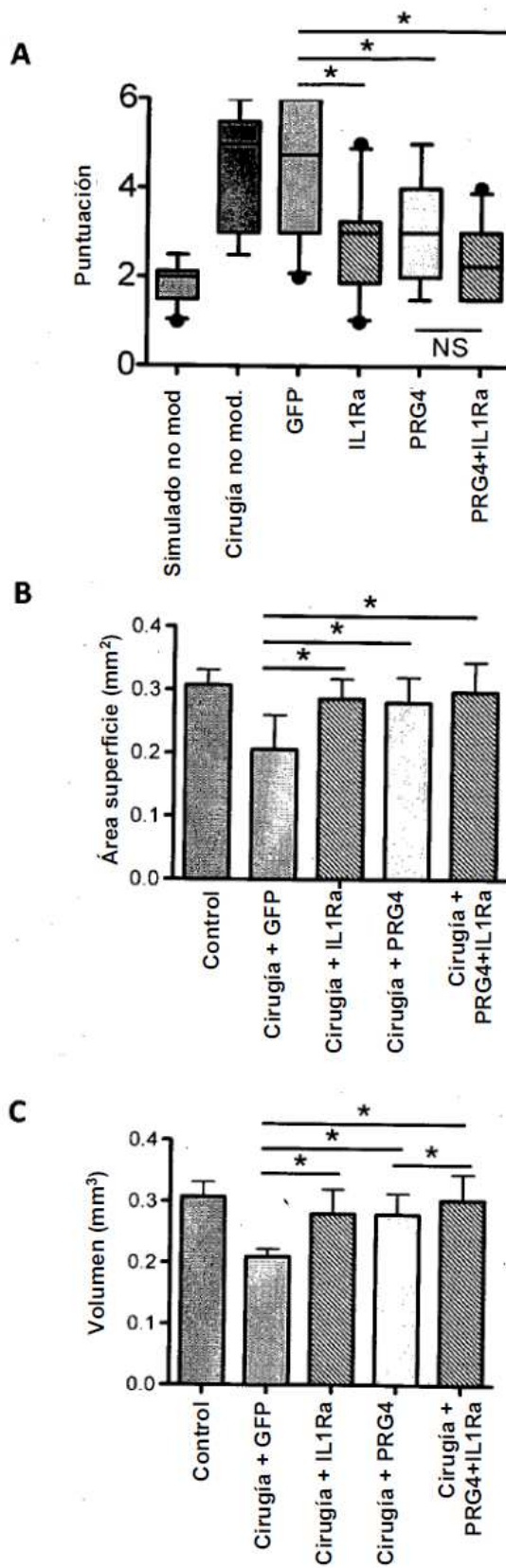


Fig. 7

**Fig. 8**