



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105779467 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201610168011.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.06.14

C12N 15/24(2006.01)

A01K 67/027(2006.01)

(30)优先权数据

61/660,976 2012.06.18 US

61/740,074 2012.12.20 US

13/795,765 2013.03.12 US

(62)分案原申请数据

201380031333.4 2013.06.14

(71)申请人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约

(72)发明人 A·J·莫菲

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 傅宇昌

权利要求书1页 说明书17页

序列表40页 附图2页

(54)发明名称

人源化IL-7 啮齿动物

(57)摘要

包含人或人源化白介素-7(IL-7)基因的基因修饰非人动物。包含人或人源化IL-7基因的细胞、胚胎和非人动物。表达人或人源化IL-7蛋白的啮齿动物。在其种系中包含编码人或人源化IL-7的基因的基因修饰小鼠,其中所述编码人或人源化IL-7的基因处于内源小鼠IL-7调控序列的控制之下。

1. 用于制备基因修饰啮齿动物的方法,所述方法包括修饰所述啮齿动物的种系以包含人源化IL-7基因,其中所述人源化IL-7基因至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6并且可操作地连接至内源啮齿动物IL-7 5' 调控元件。

2. 权利要求1的方法,其中所述啮齿动物为大鼠。

3. 权利要求1的方法,其中所述啮齿动物为小鼠。

4. 权利要求3的方法,其中所述人源化IL-7基因包含小鼠IL-7外显子1以及人IL-7外显子2、3、4、5和6。

5. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述人源化IL-7基因包含编码人IL-7蛋白的cDNA。

6. 权利要求1-5中任一项的方法,其中所述修饰是对于啮齿动物胚胎干(ES)细胞来实施的,并且将所得的基因修饰ES细胞用于产生所述基因修饰啮齿动物。

7. 权利要求1-6中任一项的方法,其中所述啮齿动物不表达内源啮齿动物IL-7蛋白。

8. 基因修饰啮齿动物在制备动物模型中的用途,所述动物模型可用于鉴定是人IL-7的拮抗剂的试剂,其中所述啮齿动物在其种系中包含人源化IL-7基因,并且其中所述人源化IL-7基因至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6并且可操作地连接至内源啮齿动物IL-7 5' 调控元件。

9. 基因修饰啮齿动物在制备动物模型中的用途,所述动物模型可用于确定试剂是否减少由IL-7介导的外周T细胞群,其中所述啮齿动物在其种系中包含人源化IL-7基因,并且其中所述人源化IL-7基因至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6并且可操作地连接至内源啮齿动物IL-7 5' 调控元件。

10. 基因修饰啮齿动物在制备动物模型中的用途,所述动物模型可用于评价推定的治疗剂的抗肿瘤特性,其中所述啮齿动物在其种系中包含人源化IL-7基因,并且其中所述人源化IL-7基因至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6并且可操作地连接至内源啮齿动物IL-7 5' 调控元件。

11. 权利要求8-10中任一项的用途,其中所述啮齿动物为大鼠。

12. 权利要求8-10中任一项的用途,其中所述啮齿动物为小鼠。

13. 权利要求12的用途,其中所述人源化IL-7基因包含小鼠IL-7外显子1以及人IL-7外显子2、3、4、5和6。

14. 权利要求8-12中任一项的用途,其中所述人源化IL-7基因包含编码人IL-7蛋白的cDNA。

15. 权利要求8-14中任一项的用途,其中所述啮齿动物不表达内源啮齿动物IL-7蛋白。

16. 啮齿动物胚胎干(ES)细胞在制备啮齿动物动物模型中的用途,其中所述ES细胞在其基因组中包含人源化IL-7基因,并且其中所述人源化IL-7基因至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6并且可操作地连接至内源啮齿动物IL-7 5' 调控元件。

17. 权利要求16的用途,其中所述啮齿动物为大鼠物种。

18. 权利要求16的用途,其中所述啮齿动物为小鼠物种。

19. 权利要求18的用途,其中所述人源化IL-7基因包含小鼠IL-7外显子1以及人IL-7外显子2、3、4、5和6。

## 人源化IL-7啮齿动物

[0001] 本申请是申请日为2013年6月14日、申请号为201380031333.4、发明名称为“人源化IL-7啮齿动物”的发明专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 包含遗传修饰的非人动物(例如,哺乳动物,例如啮齿动物,诸如小鼠、大鼠和仓鼠),所述遗传修饰包括在内源基因座处用人IL-7基因序列对非人IL-7基因序列进行置换。啮齿动物和其他非人动物,其从处于内源非人调控序列的控制之下的基因座中,或者从包含内源非人调控序列的内源非人IL-7基因座中,表达人IL-7或人源化IL-7。

### [0003] 发明背景

[0004] 随机插入了包含人IL-7序列的转基因的转基因小鼠是本领域中已知的。然而,大多数(如果不是所有)的这些转基因小鼠在一个方面或另一个方面不是最佳的。例如,大多数的在人IL-7方面而言转基因的小鼠展现出异常水平和/或比例的某些细胞(包括T细胞),这很可能归因于免疫细胞发育(例如T细胞发育)的失调。

[0005] 在本领域中仍然需要包含编码人IL-7的序列的非人动物,其中所述编码人IL-7的序列位于内源非人IL-7基因座处,和需要在内源非人调控元件的控制之下表达人IL-7的非人动物。在本领域中需要这样的非人动物,其以尽可能地在该非人动物中在生理学上适当的方式表达人IL-7。在本领域中需要表达人IL-7的非人动物,其中所述非人动物在外周T细胞方面和/或在T细胞亚型的比例方面没有显著异常。

### [0006] 发明简述

[0007] 提供了基因修饰非人动物、细胞、组织和核酸,其在内源非人IL-7基因座处包含人IL-7基因组序列。所述非人动物从经修饰的基因座中表达人源化IL-7蛋白,所述经修饰的基因座由该经修饰的内源IL-7基因座的一个或多个内源非人调控序列进行调控。在各种不同的实施方案中,所述非人动物为啮齿动物,例如小鼠、大鼠、仓鼠等。在一个特别的实施方案中,所述啮齿动物为小鼠或大鼠。

[0008] 在各种不同的实施方案和方面中,所述非人动物在该非人动物的种系中在经修饰的内源IL-7基因座处包含经修饰的IL-7基因,其中所述经修饰的内源IL-7基因座包含该内源IL-7基因的至少一部分的人源化。在各种不同的实施方案中,所述小鼠在经修饰的IL-7基因座方面而言是杂合的或纯合的。在一个实施方案中,提供了非人动物,其包含第一个内源IL-7等位基因的缺乏和第二个内源IL-7等位基因的人源化。在各种不同的实施方案和方面中,所述人源化涉及一个或多个外显子和/或内含子。在各种不同的实施方案和方面中,提供了具有经修饰的IL-7基因座的非人动物,其中在该经修饰的动物中保留了内源非人5'-非翻译区和内源非人3'-非翻译区之一或两者。

[0009] 在一些方面,本发明的非人动物包含有包含在SEQ ID NO:1之内的5'-非翻译区。在一些方面,本发明的非人动物包含有包含在SEQ ID NO:2之内的3'-非翻译区。在一些实施方案中,本发明的非人动物包含有包含在SEQ ID NO:1之内的5'-非翻译区和包含在SEQ ID NO:2之内的3'-非翻译区。

[0010] 在一些方面,本发明的非人动物包含是SEQ ID NO:1的5'-非翻译区。在一些方面,本发明的非人动物包含是SEQ ID NO:2的3'-非翻译区。在一些方面,本发明的非人动物包含是SEQ ID NO:1的5'-非翻译区和是SEQ ID NO:2的3'-非翻译区。

[0011] 在一些方面,本发明的人源化IL-7基因具有与包含人IL-7基因的外显子2-6的连续序列至少50%(例如,50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)同一的序列。在一些确定的方面,本发明的人IL-7基因包含SEQ ID NO:3。在一些方面,本发明的人源化IL-7基因具有反映出图1中所示的人源化的序列。

[0012] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其在内源啮齿动物IL-7基因座处包含用人IL-7基因组序列对内源啮齿动物IL-7基因组序列进行的置换。

[0013] 在一个实施方案中,所述基因修饰啮齿动物包含位于人IL-7基因组序列上游(相关于IL-7基因的转录方向而言)的第一啮齿动物调控序列和位于人IL-7基因组序列下游的第二啮齿动物调控序列。在一个实施方案中,所述第一啮齿动物调控序列包含啮齿动物启动子和/或增强子,和所述第二啮齿动物调控序列包含3'-UTR。

[0014] 在一个实施方案中,所述啮齿动物为小鼠并且包含具有小鼠外显子1和人外显子2、3、4、5和6的内源小鼠IL-7基因座位。在一个实施方案中,所述内源小鼠IL-7基因座位从上游至下游(相关于转录方向而言)包含:小鼠外显子1,至少一部分的第一小鼠内含子,和邻接的包含人外显子2至人外显子6的人基因组片段。在一个实施方案中,所述小鼠进一步包含邻接的内源小鼠DNA序列,其包含完整的内源小鼠IL-7上游(相关于IL-7基因的转录方向而言)启动子和调控区,其中所述邻接的小鼠DNA位于所述人基因组片段的上游;和进一步包含邻接的位于所述人基因组片段的下游的内源小鼠DNA3'-UTR序列。

[0015] 在一个实施方案中,所述小鼠包含与选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及其组合的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一的小鼠序列。在一个特别的实施方案中,所述小鼠包含选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的小鼠序列。

[0016] 在一个方面,提供了基因修饰小鼠,其在内源小鼠IL-7基因座处包含用人IL-7基因组序列对内源小鼠IL-7基因组序列进行的置换,从而形成经修饰的基因座,其中所述人IL-7基因组序列包含至少一个人外显子,并且所述经修饰的基因座包含选自SEQ ID NO:1的序列、SEQ ID NO:2的序列及其组合的小鼠序列。

[0017] 在一个实施方案中,所述置换包括含有外显子2至6的人基因组片段,并且所述人基因组片段与小鼠外显子1相连接从而形成经修饰的内源小鼠IL-7基因座,其中所述经修饰的小鼠IL-7基因座包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及其组合的小鼠序列。

[0018] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其包含IL-7基因,该IL-7基因包含啮齿动物外显子1和至少一部分的啮齿动物内含子1,以及人IL-7外显子2、3、4、5和6的人IL-7基因序列,其中所述啮齿动物包含选自啮齿动物上游IL-7调控序列、啮齿动物IL-7 3'-UTR及其组合的序列。

[0019] 在一个方面,提供了基因修饰小鼠,其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及其组合的序列;其中所述小鼠缺乏编码小鼠IL-7蛋白的外显子2至5的内源序列,并且所述小鼠在内源小鼠IL-7基因座处包含核酸序列,其中该核酸序列编码人IL-7外显子2、3、4、5和6。

[0020] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其从经修饰从而表达至少一个人IL-7外

显子的内源啮齿动物IL-7基因座中表达人或人源化IL-7蛋白。在一个实施方案中,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达由包含至少两个人IL-7外显子的序列所编码的人或人源化IL-7蛋白。在一个实施方案中,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达由包含至少三个人IL-7外显子的序列所编码的人或人源化IL-7蛋白。在一个实施方案中,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达由至少包含人IL-7外显子2、3、4、5和6(即2至6)的序列所编码的人或人源化IL-7蛋白。在一个实施方案中,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达人IL-7蛋白。在一些确定的方面,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达其序列反映了由在图1中显示的基因座所编码的蛋白的人IL-7蛋白。在一些确定的方面,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达包含由人IL-7基因的外显子2-6所编码的序列的人IL-7蛋白。在一些确定的方面,修饰所述啮齿动物IL-7基因座以表达包含由在SEQ ID NO:3中所示的人IL-7基因的外显子2-6所编码的序列的人IL-7蛋白。

[0021] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其从经修饰从而至少包含人IL-7外显子2至6(代替啮齿动物IL-7外显子2至5)的内源啮齿动物IL-7基因座中表达人或人源化IL-7蛋白。

[0022] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其从包含人源化内源啮齿动物IL-7编码区的人源化内源啮齿动物IL-7基因座中表达人或人源化IL-7蛋白,其中所述人源化内源啮齿动物IL-7基因座包含所有的在野生型啮齿动物中存在于野生型啮齿动物IL-7编码区上游和存在于野生型啮齿动物IL-7编码区下游的内源啮齿动物调控元件。

[0023] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其从包含位于编码人或人源化IL-7蛋白的核酸序列上游和下游的啮齿动物调控区的人源化啮齿动物IL-7基因座中表达人或人源化IL-7蛋白,其中所述人或人源化IL-7蛋白以与在野生型啮齿动物中啮齿动物IL-7蛋白的表达图式大致相同的表达图式进行表达。在一个实施方案中,所述人或人源化IL-7的血清表达水平与在野生型啮齿动物中啮齿动物IL-7蛋白的血清表达水平大致相同。

[0024] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中该啮齿动物的淋巴细胞群的特征为在数目上与在年龄匹配的野生型小鼠中的B细胞群大致相同的其B细胞群。在一个实施方案中,所述经修饰的啮齿动物的特征为在数目上与在年龄匹配的野生型小鼠中的成熟B细胞群大致相同的成熟B细胞群。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋白与人IL-7蛋白是同一的。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋白包含由至少人IL-7基因的外显子2至6所编码的人序列。

[0025] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中该啮齿动物的淋巴细胞群的特征为在数目上与在年龄匹配的野生型小鼠中的T细胞群大致相同的T细胞群。在一个实施方案中,所述经修饰的啮齿动物展现出在数目上与在年龄匹配的野生型小鼠中的成熟T细胞群大致相同的成熟T细胞群。在一个实施方案中,所述经修饰的啮齿动物展现出在数目上与在年龄匹配的野生型小鼠中的外周T细胞群大致相同的外周T细胞群。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋白与人IL-7蛋白是同一的。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋白包含由至少人IL-7基因的外显子2至6所编码的人序列。

[0026] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中该啮齿动物的淋巴细胞群的特征为这样的T细胞群,所述T细胞群展现出与在年龄匹配的野生型小鼠中的T细胞群的CD4:CD8比例大致相同的CD4:CD8比例。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋

白与人IL-7蛋白是同一的。在一个实施方案中,所述人源化IL-7蛋白包含由至少人IL-7基因的外显子2至6所编码的人序列。

[0027] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物包含选自下列的特征:没有发展出慢性结肠炎的倾向;没有在结肠粘膜淋巴细胞中IL-7的过表达;在结肠粘膜淋巴细胞中IL-7的正常的或野生型的表达;没有严重皮炎;没有以单核细胞的大量真皮浸润为特征的皮炎;在其T细胞群中展现出与年龄匹配的野生型小鼠的CD4:CD8比例大致相同的CD4:CD8比例;展现出与在野生型小鼠中小鼠IL-7的表达图式大致相同的人IL-7的表达图式;以及其组合。

[0028] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物没有发展出慢性结肠炎的倾向。

[0029] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物不展现出在结肠粘膜淋巴细胞中IL-7的过表达。

[0030] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物不展现出以单核细胞的大量真皮浸润为特征的皮炎。

[0031] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物不展现出进入真皮的淋巴组织增生。

[0032] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其表达人源化IL-7蛋白,其中所述啮齿动物不以比年龄匹配的野生型小鼠更高的频率展现出B和/或T细胞淋巴瘤。

[0033] 在一个方面,提供了基因修饰小鼠,其表达人源化IL-7蛋白或人IL-7蛋白,其中所述小鼠不比野生型小鼠更倾向于发展出选自下列的病理学状态:结肠炎,慢性结肠炎,严重皮炎,单核细胞对于真皮的病理学和/或大量浸润,真皮的淋巴组织增生,B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,成熟B和/或T细胞的数目减少,外周B和/或T细胞的数目减少,异常的CD4+T细胞数目,异常的CD8+T细胞数目,以及其组合。

[0034] 在一些方面,提供了基因修饰小鼠,其表达人IL-7蛋白,所述人IL-7蛋白的序列反映了用人IL-7基因序列对小鼠IL-7基因序列进行的置换,其中所述人IL-7基因序列包含人IL-7基因的外显子2-6。在一些确定的方面,所述置换涉及包含小鼠IL-7基因的外显子2-5的序列。在一些确定的方面,人IL-7基因包含SEQ ID NO:3。在一些确定的方面,所述人IL-7蛋白的表达处于小鼠调控元件的控制之下。

[0035] 在一些方面,提供了基因修饰小鼠,其没有可检测地表达小鼠IL-7蛋白。在一些确定的方面,在本文中所描述的小鼠基因组包含小鼠IL-7基因的全部或部分缺失。在一些确定的方面,在本文中所描述的小鼠基因组包含相应于外显子2-5的内源IL-7基因序列的缺失。

[0036] 在一个方面,提供了基因修饰非人动物,在其种系中包含用至少一个人IL-7外显子对至少一个非人IL-7外显子进行的置换,从而形成编码人或人源化IL-7的基因,其中所述置换位于内源非人IL-7基因座处,其中所述编码人或人源化IL-7的基因处于内源非人调控元件的控制之下。

[0037] 在一个实施方案中,所述基因修饰非人动物为啮齿动物。在一个实施方案中,所述啮齿动物选自大鼠和小鼠。

[0038] 在一个实施方案中,所述编码人或人源化IL-7的基因包含选自下列的人外显子:

人外显子1、人外显子2、人外显子3、人外显子4、人外显子5、人外显子6及其组合。在一个实施方案中,所述编码人或人源化IL-7的基因包含选不多于五个人外显子。

[0039] 在一个实施方案中,所述基因修饰非人动物为啮齿动物,所述啮齿动物为小鼠,并且所述经修饰的基因座包含用包含人IL-7外显子2、3、4、5和6的人基因组区段对小鼠外显子2、3、4和5进行的置换。

[0040] 在一个实施方案中,所述编码人或人源化IL-7的基因包含编码人或人源化IL-7蛋白的cDNA。

[0041] 在一个方面,提供了基因修饰非人动物,其在其种系中包含转基因,所述转基因包含编码人或人源化IL-7基因的核酸序列,其中所述人或人源化IL-7基因在上游和下游在侧翼与内源非人调控序列相接。

[0042] 在一个方面,所述基因修饰非人动物为啮齿动物。在一个实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠、大鼠和仓鼠。

[0043] 在一个实施方案中,所述基因修饰非人动物包含选自下列的人外显子:人外显子1、人外显子2、人外显子3、人外显子4、人外显子5、人外显子6及其组合。在一个实施方案中,所述人或人源化IL-7基因包含至少五个人外显子。

[0044] 在一个方面,提供了人源化IL-7基因座,其包含非人外显子1、人外显子2、人外显子3、人外显子4、人外显子5和人外显子6。在一些确定的方面,所述人源化IL-7基因座进一步包含位于非人外显子1和人外显子6侧翼的5'和3'非人非翻译区。在一些确定的实施方案中,所述人源化IL-7基因座包含与非人3'非翻译区邻接的3'人非翻译区或其部分。在一些确定的方面,所述人源化IL-7基因座包含5'非人非翻译区或其部分,和非人外显子1,其与人外显子2邻接。在一些确定的方面,人源化IL-7基因座包含图1中所示的结构。

[0045] 在一个方面,提供了人源化IL-7基因座,其包含可操作地连接至非人IL-7调控序列的人IL-7基因的人外显子2-6。在一些确定的方面,本发明的人源化IL-7基因座包含非人IL-7外显子1。在一些确定的方面,本发明的人源化IL-7基因座包含非人IL-7外显子1和非人IL-7内含子1。在一些确定的实施方案中,本发明的人源化IL-7基因座包含与非人IL-7 3'非翻译区或其部分邻接的3'人IL-7非翻译区或其部分。在一些确定的方面,本发明的人源化IL-7基因座包含5'非人非翻译区或其部分,和非人外显子1,其与人IL-7外显子2邻接。

[0046] 在一个方面,提供了人源化IL-7基因座,其包含编码实质上是人的IL-7蛋白的序列。在一些确定的方面,本发明的人源化IL-7基因座包含与SEQ ID NO:3至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%同一的序列。在一些确定的方面,本发明的人源化IL-7基因座包含SEQ ID NO:3。在一些确定的方面,本发明的IL-7蛋白由与SEQ ID NO:3至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%同一的序列编码。在一些确定的方面,本发明的IL-7蛋白由SEQ ID NO:3编码。

[0047] 在一个方面,提供了用于制备具有编码人或人源化IL-7的基因的非人动物的方法,所述方法包括修饰所述非人动物的种系以包含编码人或人源化IL-7的基因,该编码人或人源化IL-7的基因在上游和下游在侧翼与内源非人IL-7调控序列相接。

[0048] 在所述方法的一个实施方案中,所述修饰位于内源非人IL-7基因座处。

[0049] 在所述方法的一个实施方案中,所述非人动物为啮齿动物。在一个实施方案中,所

述啮齿动物选自小鼠、大鼠和仓鼠。

[0050] 在一个方面,提供了基因修饰非人动物,其进行了基因修饰从而与对于相同属和种的野生型非人动物所观察到的表达图式相同的表达图式来表达人IL-7。在一个实施方案中,所述非人动物为啮齿动物。在一个特别的实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠和大鼠。

[0051] 在一个实施方案中,在所述非人动物中表达的人IL-7的水平与在相应的野生型小鼠中非人IL-7的水平大致相同。在一个实施方案中,所述非人动物为啮齿动物。在一个特别的实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠和大鼠。

[0052] 在一个方面,提供了DNA构建体,其从5'至3'(相关于转录方向而言)包含:与小鼠IL-7 5'非编码序列同源的核酸序列;编码人IL-7蛋白但不包含位于编码人IL-7蛋白的序列上游或下游的人调控序列的人基因组片段;和与小鼠IL-7 3'非编码序列同源的核酸序列。

[0053] 在一个方面,提供了DNA构建体,其从5'至3'(相关于转录方向而言)包含:包含与小鼠IL-7外显子1序列具有同源性的区域的核酸序列;编码人IL-7蛋白但不包含位于编码人IL-7蛋白的序列上游或下游的人调控序列的人基因组片段;和与小鼠IL-7 3'非编码序列同源的核酸序列。

[0054] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物,其中所述啮齿动物包含在本文中所描述的DNA构建体。

[0055] 在一个方面,提供了在本文中所描述的DNA构建体用于制备表达人IL-7蛋白的啮齿动物或啮齿动物细胞的用途。在一些确定的方面,所述啮齿动物或啮齿动物细胞没有可检测地表达啮齿动物IL-7蛋白。

[0056] 在一个方面,提供了基因修饰啮齿动物细胞,其中所述啮齿动物细胞在内源啮齿动物IL-7基因座处包含用编码人IL-7的人基因组序列对编码啮齿动物IL-7的基因序列进行的置换。在一些确定的方面,所述置换用在本文中所描述的DNA构建体来进行。在一些确定的方面,所述啮齿动物细胞为大鼠细胞。在一些确定的方面,所述啮齿动物细胞为小鼠细胞。

[0057] 在一个实施方案中,所述人基因组序列包含邻接的跨越人IL-7外显子2至人IL-7外显子6的人核酸序列。

[0058] 在一个实施方案中,所述基因修饰啮齿动物在内源啮齿动物IL-7基因座处包含小鼠IL-7启动子。

[0059] 在一个实施方案中,所述细胞选自多能细胞、诱导型多能细胞、全能细胞、ES细胞和卵子。

[0060] 在一个实施方案中,所述细胞分泌人IL-7。在一个实施方案中,所述分泌人IL-7的细胞选自上皮细胞(例如,肠上皮细胞)、肝细胞、角质形成细胞、树突细胞和小结树突细胞。在一个实施方案中,所述啮齿动物细胞为骨髓树突细胞。在一个实施方案中,所述分泌人IL-7的细胞为胸腺基质细胞;在一个特别的实施方案中,所述胸腺基质细胞为皮质上皮细胞。

[0061] 在一个方面,提供了啮齿动物胚胎,其中所述胚胎包含至少一个啮齿动物供体细胞(例如,ES细胞、多能细胞、全能细胞等),所述啮齿动物供体细胞在内源啮齿动物IL-7基



因座处包含用编码人IL-7的核酸序列对内源的编码啮齿动物IL-7的核酸序列进行的置换。在一个实施方案中,所述供体细胞为小鼠ES细胞,并且所述胚胎为宿主小鼠胚胎,其是前桑椹胚、桑椹胚或胚胎。

[0062] 在一个方面,提供了在内源啮齿动物IL-7基因座处包含人源化IL-7基因的啮齿动物组织,其中所述啮齿动物组织选自胸腺组织、脾组织、表皮组织和肠组织。

[0063] 在一个方面,提供了基因修饰小鼠,其包含编码人IL-7的DNA序列,其中所述小鼠不表达小鼠IL-7,并且其中所述小鼠展现出具有与野生型小鼠的T细胞群大致相同的大小的T细胞群。

[0064] 在一个实施方案中,所述小鼠展现出具有与野生型小鼠的外周T细胞群大致相同的大小的外周T细胞群。

[0065] 在一个实施方案中,所述T细胞群为小鼠T细胞群。

[0066] 在一个实施方案中,所述小鼠不比野生型小鼠更倾向于发展出包含原B细胞或前B细胞的B细胞肿瘤。

[0067] 在一个实施方案中,所述小鼠不比野生型小鼠更倾向于发展出淋巴样肿瘤。

[0068] 在一个实施方案中,所述小鼠在已知的淋巴组织增生致病因子不存在下不展现出淋巴组织增生性病症。

[0069] 在一个实施方案中,所述小鼠不展现出在皮肤层中T细胞的病理学浸润。在一个实施方案中,所述小鼠不展现出脱发的症状。

[0070] 在一个实施方案中,所述基因修饰小鼠的大多数T细胞在大小分布上与在年龄匹配的野生型小鼠中大致相同。在一个特别的实施方案中,所述基因修饰小鼠不展现出T细胞的扩大。

[0071] 在一个实施方案中,提供了啮齿动物,其从内源的经修饰的啮齿动物IL-7基因座中表达人源化或人IL-7蛋白,其中在所述啮齿动物中人IL-7的血清浓度是在生理学上正常的。

[0072] 在一个方面,提供了人源化啮齿动物,其以在生理学上正常的浓度在所述啮齿动物的血清中表达人源化IL-7基因。

[0073] 在一个实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠和大鼠。

[0074] 在一个实施方案中,人IL-7的在生理学上正常的血清浓度小于10pg/mL。在一个实施方案中,人IL-7的在生理学上正常的血清浓度小于5pg/mL。在一个实施方案中,在啮齿动物中人IL-7的在生理学上正常的血清浓度为大约2pg/mL至大约4pg/mL。在一个实施方案中,在啮齿动物血清中人IL-7的在生理学上正常的血清浓度为大约2.4pg/mL至大约3.2pg/mL。

[0075] 在一个方面,提供了用于制备人IL-7蛋白的方法,所述方法包括在非人动物的种系中插入处于内源非人调控元件的控制之下的编码人或人源化IL-7的基因,允许所述非人动物产生人或人源化IL-7,和从所述非人动物(例如,哺乳动物,例如啮齿动物,诸如小鼠或大鼠或仓鼠)中分离人或人源化IL-7。

[0076] 在一个方面,提供了用于制备人IL-7蛋白的方法,所述方法包括从在本文中所描述的非人动物(例如,哺乳动物,例如啮齿动物,诸如小鼠或大鼠或仓鼠)中分离。

[0077] 在一个方面,提供了用于制备在其种系中包含人或人源化IL-7基因的非人动物的

方法,所述方法包括在所述非人动物的种系中插入编码人或人源化IL-7的核酸序列或其片段,其中所述编码人或人源化IL-7的核酸序列或其片段处于内源非人调控元件的调控控制之下。在一个实施方案中,所述人或人源化IL-7基因位于内源非人IL-7基因座处(即,插入在所述内源非人IL-7基因座处在上游和下游非人调控元件之间,其中所述编码人或人源化IL-7的核酸序列置换了全部或部分的野生型的现存的非人IL-7编码序列)。在一个实施方案中,所述非人动物为哺乳动物,例如啮齿动物。在一个实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠、大鼠和仓鼠。

[0078] 在一个方面,提供了用于制备包含人或人源化IL-7基因的非人动物的方法,所述方法包括将包含人IL-7基因的外显子2-6的DNA构建体插入非人细胞的内源非人IL-7基因中。

[0079] 在一个方面,提供了用于从非人动物中分离已被暴露至人或人源化IL-7蛋白的T细胞的方法,所述方法包括从在本文中所描述的非人动物中分离T细胞的步骤。在一个实施方案中,所述非人动物为小鼠或大鼠。在一个实施方案中,所述T细胞为非人T细胞,例如啮齿动物T细胞,例如小鼠或大鼠的T细胞。在一个实施方案中,所述T细胞选自在胸腺中的T细胞和外周T细胞。

[0080] 在一个方面,提供用于鉴定是人IL-7的拮抗剂的试剂的方法,所述方法包括下述步骤:向在本文中所描述的基因修饰啮齿动物施用试剂,测定所述试剂对于在啮齿动物中由人IL-7介导的功能的影响,和如果其拮抗在所述基因修饰啮齿动物中人IL-7的功能,则将所述试剂鉴定为IL-7拮抗剂。

[0081] 在一个方面,提供了在本文中所描述的基因修饰啮齿动物用于鉴定是人IL-7的拮抗剂的试剂的用途,其包括:向所述基因修饰啮齿动物施用试剂,测定所述试剂对于在啮齿动物中由人IL-7介导的功能的影响,和如果其拮抗在所述基因修饰啮齿动物中人IL-7的功能,则将所述试剂鉴定为IL-7拮抗剂。

[0082] 在一个实施方案中,所述试剂包括结合IL-7的免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中,所述试剂特异地结合人IL-7而不结合啮齿动物IL-7。在一个实施方案中,所述试剂为抗体。

[0083] 在一个方面,提供了用于确定试剂是否减少由IL-7介导的外周T细胞群的方法,所述方法包括下述步骤:向在本文中所描述的基因修饰啮齿动物施用IL-7拮抗剂一段时间,在施用之后在一个或多个时限处测量所述啮齿动物的外周T细胞群数目,和确定所述IL-7拮抗剂是否减少外周T细胞群。

[0084] 在一个方面,提供了在本文中所描述的基因修饰啮齿动物用于确定试剂是否减少由IL-7介导的外周T细胞群的用途,其包括向所述基因修饰啮齿动物施用IL-7拮抗剂一段时间,在施用之后在一个或多个时限处测量所述啮齿动物的外周T细胞群数目,和确定所述IL-7拮抗剂是否减少外周T细胞群。

[0085] 在一个方面,所述基因修饰非人动物对于编码人或人源化IL-7的基因而言是杂合的。在一个实施方案中,所述非人动物不能够表达内源IL-7蛋白。在一个特别的实施方案中,所述非人动物包含两个内源IL-7等位基因的敲除。

[0086] 上面和下面所描述的方面和实施方案中的每一个可以一起使用,除非另有说明和除非另外从上下文看是清楚的。

[0087] 附图简述

[0088] 图1描绘了(不是按比例地)野生型小鼠IL-7基因座位(上)和人源化内源小鼠IL-7基因座(下)的示意图。空心符号表明人序列;实心符号表明小鼠序列;加阴影的项目表明非翻译区;加点的区域表明其他序列。

[0089] 图2描绘了在具有75%C57B6和25%129/SvJ的遗传背景的野生型小鼠(75/25WT)和对于本文中所描述的人源化内源IL-7基因座而言杂合的小鼠(5148Het)的血清中的人IL-7浓度。

[0090] 发明详述

[0091] 在各种不同的实施方案中,描述了包含本文中所描述的基因修饰的非人动物。所述基因修饰非人动物可以选自小鼠、大鼠、兔、猪、牛(例如,母牛、公牛、野牛)、鹿、绵羊、山羊、鸡、猫、狗、雪貂、灵长类动物(例如,狨猴、猕猴)。对于其中合适的可进行基因修饰的ES细胞不容易得到的非人动物,使用其他方法来制备包含基因修饰的非人动物。此类方法包括例如,修饰非ES细胞基因组(例如,成纤维细胞或诱导型多能细胞)和采用核转移以将所述经修饰的基因组转移至合适的细胞例如卵母细胞,和在合适的条件下在非人动物中孕育所述经修饰的细胞(例如,经修饰的卵母细胞)以形成胚胎。

[0092] 在一个方面,所述非人动物为哺乳动物。在一个方面,所述非人动物为小型哺乳动物,例如跳鼠总科(Dipodoidea)或鼠总科(Muroidea)的小型哺乳动物。在一个实施方案中,所述基因修饰动物为啮齿动物。在一个实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠、大鼠和仓鼠。在一个实施方案中,所述啮齿动物选自鼠总科。在一个实施方案中,所述基因修饰动物来自选自下列的科:美仓鼠科(Calomyscidae)(例如,美仓鼠),仓鼠科(Cricetidae)(例如,仓鼠、新世界大鼠和小鼠、田鼠),鼠科(Muridae)(真小鼠和大鼠、沙鼠、刺鼠、冠毛鼠),马岛鼠科(Nesomyidae)(攀鼠、岩鼠、白尾鼠、马达加斯加大鼠和小鼠),刺睡鼠科(Platacanthomyidae)(例如,刺睡鼠)和瞎鼠科(Spalacidae)(例如,瞎鼠、竹鼠和鼯鼠)。在一个特别的实施方案中,所述基因修饰啮齿动物选自真小鼠或大鼠(鼠科)、沙鼠、刺鼠和冠毛鼠。在一个实施方案中,所述基因修饰小鼠来自鼠科的成员。在一个实施方案中,所述动物为啮齿动物。在一个特别的实施方案中,所述啮齿动物选自小鼠和大鼠。在一个实施方案中,所述非人动物为小鼠。

[0093] 在各种不同的实施方案中,所述非人动物为啮齿动物,所述啮齿动物为选自C57BL/A、C57BL/An、C57BL/GrFa、C57BL/KaLwN、C57BL/6、C57BL/6J、C57BL/6ByJ、C57BL/6NJ、C57BL/10、C57BL/10ScSn、C57BL/10Cr和C57BL/01a的C57BL品系的小鼠。在另一个实施方案中,所述小鼠为选自下列品系的129品系:129P1、129P2、129P3、129X1、129S1(例如,129S1/SV、129S1/SvIm)、129S2、129S4、129S5、129S9/SvEvH、129S6(129/SvEvTac)、129S7、129S8、129T1、129T2(参见例如,Festing等人(1999)Revised nomenclature for strain 129mice, Mammalian Genome 10:836;还参见Auerbach等人(2000)Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv-and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines)。在一个特别的实施方案中,所述基因修饰小鼠为前面提及的129品系和前面提及的C57BL/6品系的杂交种。在另一个特别的实施方案中,所述小鼠为前面提及的那些129品系的杂交种,或前面提及的那些BL/6品系的杂交种。在一个特别的实施方案中,所述杂交种的129品系为129S6(129/SvEvTac)品系。在另一个实施方案中,所述小鼠为BALB品系,例如

BALB/c品系。在一个实施方案中,所述小鼠为BALB品系和另一个前面提及的品系的杂交种。

[0094] 在一个实施方案中,所述非人动物为大鼠。在一个实施方案中,所述大鼠选自Wistar大鼠、LEA品系、Sprague Dawley品系、Fischer品系、F344、F6和Dark Agouti。在一个实施方案中,所述大鼠品系为两个或更多个选自下列的品系的杂交种:Wistar、LEA、Sprague Dawley、Fischer、F344、F6和Dark Agouti。

[0095] 提供了基因修饰非人动物,其包含用人IL-7基因序列对非人IL-7基因序列进行的置换。提供了啮齿动物,其在内源啮齿动物IL-7基因座处包含IL-7基因的人源化。用于制备啮齿动物例如小鼠的方法,所述啮齿动物在内源IL-7基因座处包含用人源化IL-7基因或其片段(例如,包含一个或多个外显子的片段)对内源IL-7基因或其片段(例如,包含一个或多个外显子的片段)进行的置换。提供了包含人源化基因的细胞、组织和小鼠,以及从内源非人IL-7基因座中表达人IL-7的细胞、组织和小鼠。本发明的人源化IL-7基因的示例性的侧翼基因组序列提供在SEQ ID NO:1(5'侧翼序列)和SEQ ID NO:2(3'侧翼序列)中。本发明的示例性的人IL-7基因提供在SEQ ID NO:3中。

[0096] IL-7是对于幼B和T细胞的发育来说和在某种程度上对于成熟T细胞的发育来说必不可少的细胞因子;IL-7敲除小鼠展示出成熟B和T细胞的严重耗竭(von Freedden-Jeffrey U.等人(1995)Lymphopenia in interleukin(IL)-7gene-deleted mice identifies IL-7as a nonredundant cytokine,J.Exp.Med.181:1519-1526)。该耗竭显然是由于原B细胞和前B细胞之间的阻断,以及T细胞增殖中的阻断(而非T细胞分化中的阻断;在IL-7KO小鼠中T细胞类型的比例是大致正常的),其导致降低的T细胞和成熟B细胞群(同上)。IL-7在胸腺和肠中由上皮细胞产生,在角质形成细胞、肝脏和树突细胞中产生一但不由正常的淋巴细胞产生(例如在Fry T.J.和Mackall,C.L.(2002)Interleukin-7:from bench to clinic,Blood 99(11):3892-3904中作了综述)。

[0097] 简而言之,IL-7增加T细胞数目并增强T细胞功能(参见例如Morrissey,J.J.(1991)Administration of IL-7to normal mice stimulates B-lymphopoiesis and peripheral lymphadenopathy,J.Immunol.147:561-568;Faltynek,C.R.等人(1992)Administration of human recombinant IL-7to normal and irradiated mice increases the numbers of lymphocytes and some immature cells of the myeloid lineage,J.Immunol.149:1276-1282;Risdon,G.J.等人(1994)Proliferative and cytotoxic responses of human cord blood T lymphocytes following allogenic stimulation,Cell.Immunol.154:14-24)。T细胞的功能增强可以通过短持续时间的IL-7暴露来实现,而T细胞数目的增加反映了用较长持续时间暴露实现的增殖效应(Geiselhart,L.A.等人(2001)IL-7Administration Alters the CD4:CD8Ratio Increases T Cell Numbers,and Increases T Cell Function in the Absence of Activation,J.Immunol.166:3019-3027;还参见,Tan J.T.等人(2001)IL-7is critical for homeostatic proliferation and survival of **naïve** T cells,Proc.Natl.Acad.Sci.USA98(15):8732-8737)。

[0098] IL-7对于早期和晚期T细胞调节两者来说均是必需的。IL-7不由T细胞表达,后者必须遇到在外周由非胸腺细胞释放并且据信对于外周T细胞增殖和维持负责的IL-7(例如在Guimond,M(2005)Cytokine Signals in T-Cell Homeostasis,J.Immunother.28(4):

289-294中作了综述)。IL-7饥饿导致严重受损的T细胞发育和幼稚T细胞的存活。IL-7还看起来对于成熟T细胞的存活来说是必需的;当小鼠缺乏IL-7基因时,通过过继转移入IL-7缺陷型小鼠中而获得的成熟T细胞进入凋亡,但在缺乏IL-7R基因的表达IL-7的小鼠中则不是这样(Schluns,K.S.等人(2000)Interleukin-7 mediates the homeostasis of **naïve** and memory CD8T cells in vivo,Nat.Immunol.1(5):426-432)。IL-7功能的丧失在小鼠中导致SCID-样表型(Puel,A.和Leonard,W.J.(2000)Mutations in the gene for the IL-7 receptor result in T(-)B(+)NK(+)severe combined immunodeficiency disease,Curr.Opin.Immunol.12:468-473),据推测这归因于通过在IL-7刺激不存在下可能由糖酵解不足介导的降低的生长速率而引起的T细胞萎缩和死亡(Jacobs,S.R.等人(2010)IL-7 Is Essential for Homeostatic Control of T Cell Metabolism In Vivo,J.Immunol.184:3461-3469)。

[0099] 人IL-7基因包含6个外显子(其延伸达到33kb)并且位于染色体8上于8q12-13处。小鼠IL-7包含5个外显子(在小鼠中不存在相对于人外显子5的对应物)并且与人基因大约80%同源;人和小鼠基因的非编码序列的分析揭示了少量的对基因表达的转录和调控负责的可识别的调控基序(Lupton,S.D.等人(1990)Characterization of the Human and Murine IL-7 Genes,J.Immunol.144(9):3592-3601),这暗示IL-7表达的调控可能是复杂的。但是,已经在小鼠中表达了在hIL-7基因座处包含报道基因的小鼠BAC片段,从而成功地查明在小鼠中IL-7的表达图式(参见例如,Avles,N.L.等人(2009)Characterization of the thymic IL-7 niche in vivo,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 106(5):1512-1517;Mazzucchelli,R.I.(2009)Visualization and Identification of IL-7 Producing Cells in Reporter Mice,PLoS ONE 4(11):e7637;Repas,J.F.等人(2009)IL7-hCD25 and IL7-Cre BAC transgenic mouse lines:new tools for analysis of IL-7 expressing cells,Genesis 47:281-287)。在至少一种情况下,用报道基因对IL-7外显子进行基于BAC的置换需要整个43kb IL-7基因座以及96kb的5'侧翼序列和17kb的3'侧翼序列,以期忠实地重演野生型小鼠的IL-7表达(Repas,J.F.等人(2009))。无论如何,来自关于由推定的IL-7调控元件驱动的报道基因表达的不同研究的数据在相互之间以及相对于较早的观察结果稍微有些变化,从而支持了这样的推论:IL-7调控在这些报道基因小鼠中可能未被忠实地重演(IL-7报道基因转基因小鼠在Kim,G.Y.等人(2011)Seeing Is Believing: Illuminating the Source of In Vivo Interleukin-7,Immune Network 11(1):1-10中作了综述)。人IL-7对于小鼠细胞是有功能的,但小鼠IL-7对于人细胞却不是有功能的。

[0100] 表达异常地或差地被调节的人IL-7的转基因小鼠展现出众多病理学状态或综合征。对于鼠类IL-7 cDNA(其处于小鼠Ig重链增强子、κ轻链增强子和轻链启动子的控制之下,以靶向在淋巴区室中的表达)而言转基因的小鼠展现出显著增高的B细胞前体数目以及胸腺中所有亚群的胸腺细胞和外周T细胞的全面扩展(Samaridis,J.等人(1991)Development of lymphocytes in interleukin 7-transgenic mice,Eur.J.Immunol.21:453-460)。

[0101] 从处于SRα启动子的控制之下的小鼠cDNA来表达IL-7的转基因小鼠发展出众多病理学状态,包括慢性结肠炎,其在组织病理学上模仿人的慢性结肠炎,并且其特征至少为在结肠粘膜淋巴细胞(但不是结肠上皮细胞)中IL-7的瞬时过表达以及IL-7在结肠粘膜杯形细胞的粘液中的明显积累(Watanabe,M.等人(1998)Interleukin 7 Transgenic Mice

Develop Chronic Colitis with Decreased Interleukin7Protein Accumulation in the Colonic Mucosa, *J.Exp Med.*187(3):389-402;Takebe,Y.等人(1988)sR alpha promoter:an efficient and versatile mammalian cDNA expression system composed of the simian virus 40early promoter and the R-U5segment of human T-cell leukemia virus type 1long terminal repeat, *Mol.Cell Biol.*8(1):466-472)。在转基因小鼠中由相同启动子驱动的小鼠IL-7的组成型表达也发展出严重皮炎,其特征在于十分明显的变形和大多数为**TCR $\gamma\delta$** 细胞的单核细胞的大量真皮浸润(Uehira,M.等人,The development of dermatitis infiltrated by **$\gamma\delta$** T cells in IL-7transgenic mice, *Intl.Immunol.*5(12):1619-1627)。表达由鼠类重链启动子和增强子驱动的鼠类IL-7cDNA的转基因小鼠也展现出皮炎和进入真皮的淋巴组织增生,但据报道其涉及TCR $\alpha\beta$ 细胞和表达Thy-1、CD3和CD5但缺乏CD4和CD8的细胞(CD4+/CD8+胸腺细胞实质上从这些转基因小鼠中缺失);这些小鼠也发展出B和T细胞淋巴瘤,据推测其与在这些小鼠中观察到的延长的淋巴组织增生相关(参见,Rich,B.E.等人(1993)Cutaneous lymphoproliferation and lymphomas in interleukin 7transgenic mice, *J.Exp.Med.*177:305-316)。

[0102] IL-7基因的失调与各种各样的病理学状态相关。表达处于II类MHC E $\alpha$ 启动子的控制之下的转基因小鼠IL-7的小鼠高度倾向于淋巴样肿瘤(参见例如,Fisher,A.G.等人(1995)Lymphoproliferative disorders in IL-7transgenic mice:expansion of immature B cells which retain macrophage potential, *Int.Immunol.*7(3):414-423;还参见,Ceredig,R.等人(1999)Effect of deregulated IL-7transgene expression on B lymphocyte development in mice expressing mutated pre-B cell receptors, *Eur.J.Immunol.*29(9):2797-2807)。T细胞大小在转基因小鼠中也更大,并且观察到多克隆T细胞扩展(占优势地,CD8+,这表明在这些小鼠中被扰乱的调节)(Mertsching,E.等人,IL-7transgenic mice:analysis of the role of IL-7in the differentiation of thymocytes in vivo and in vitro, *Intl.Immunol.*7(3):401-414)。其他通过II类MHC E $\alpha$ 启动子过表达mIL-7(大约25-50倍)的转基因小鼠看起来是总体上健康的(如果没有低的B细胞肿瘤发病率的话),并且展现出相对于野生型小鼠而言10-20倍的T细胞数目增加,其特征在于大数目的CD8+细胞,所述CD8+细胞还是CD44<sup>hi</sup>和CD122<sup>hi</sup>的(Kieper W.C.等人(2002)Overexpression of Interleukin(IL)-7Leads to IL-15-independent Generation of Memory Phenotype CD8+T Cells, *J.Exp.Med.*195(12):1533-1539)。

[0103] 从处于II类MHC E $\alpha$ 启动子的控制之下的cDNA来组成性地表达小鼠IL-7的小鼠选择性地扩展IL-7-应答性早期B细胞,并且是包含原B细胞和前B细胞的肿瘤的良好来源。表达由人K14启动子驱动的IL-7的小鼠发展出淋巴组织增生性应答,其导致类似于脱发的皮肤的T细胞浸润。

[0104] 对于IL-7R而言转基因的小鼠展示出在胸腺中双阴性(CD4-CD8-)前体细胞的大量减少,据推测这归因于在该转基因小鼠中大数目的双阳性胸腺细胞耗尽了IL-7,这暗示IL-7水平必须受到精巧的控制以促进正常的胸腺细胞发育(参见例如,Malek,T.R.(2004)IL-7:a limited resource during thymopoiesis, *Blood*,104(13):2842)。

[0105] 早在克隆人IL-7时,就已经知道人IL-7可以诱导鼠类前B细胞的增殖(Goodwin, R.G.等人(1989)Human interleukin 7:Molecular cloning and growth factor

activity on human and murine B-lineage lines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:302-306)。尽管在某些慢性淋巴细胞白血病细胞中表达,但小鼠IL-7在植入到小鼠中的肿瘤细胞之中的表达诱导炎症和降低的致瘤性,然而矛盾的是,对于IL-7而言转基因的小鼠倾向于淋巴瘤(在Foss, H.-D.等人(1995) *Frequent Expression of IL-7 Gene Transcripts in Tumor Cells of Classical Hodgkin's Disease*, *Am. J. Pathol.* 146(1):33-39中作了综述)。因此,希望获得以在生理学上适当的方式从内源小鼠IL-7基因座中表达人IL-7(而非小鼠IL-7)的小鼠,特别是但不限于包含人或小鼠肿瘤(例如,淋巴细胞肿瘤)的小鼠。

[0106] 以在生理学上适当的方式表达人IL-7的小鼠对于在小鼠中的人实体瘤异种移植模型之中评价推定的治疗剂(包括人IL-7及其类似物)的抗肿瘤特性来说也是有用的。例如,向SCID小鼠植入HT29人结肠腺癌并在各种各样的条件下(例如,除去幼稚T细胞和添加人T细胞;添加重组人IL-7;等等)进行了测试(参见, Murphy, W. J.等人(1993) *Antitumor Effects of Interleukin-7 and Adoptive Immunotherapy on Human Colon Carcinoma Xenografts*, *J. Clin. Invest.* 92:1918-1924)。那个研究发现,当与人T细胞一起施用,人IL-7导致比在人IL-7不存在下显著延长的存活(同上)。

[0107] 因此,表达人IL-7的小鼠,特别是能够支持异种移植物(例如,人肿瘤)的小鼠,例如免疫缺陷小鼠,具有特定的和充分确立的功用。已显示IL-7信号传导在体外和体内对于人T细胞急性成淋巴细胞白血病(T-ALL)的发展和存活来说是必需的(Touw, I.等人(1990) *Interleukin-7 is a growth factor of precursor B and T acute lymphoblastic leukemia*, *Blood* 75, 2097-2101)。T-ALL是一种具有差的预后的侵袭性血液学癌症;对于驱动T-ALL细胞的增殖和存活的机制的理解依然是相对贫乏的,这是由于缺乏可以支持源自患者的肿瘤在体内生长的异种移植物模型。因此,表达人IL-7的免疫缺陷动物可以充当无价的体内系统,以用于测试针对此类与T细胞相关的恶性肿瘤的药物组合物,例如,测试药物组合物在表达人IL-7并且具有植入的源自T细胞的肿瘤的小鼠中靶向由IL-7介导的信号传导的功效,其中所述肿瘤需要IL-7信号传导以用于发展和存活。

## 实施例

[0108] 实施例1. 使小鼠IL-7基因座人源化

[0109] 使用**VELOCIGENE®**基因工程技术,修饰ES细胞以在内源小鼠IL-7基因座处用人IL-7基因序列置换小鼠IL-7基因(在小鼠IL-7调控元件的控制之下),从而产生在图1中所显示的人源化基因座。

[0110] 靶向构建体。通过使用标准的BHR技术(参见, Valenzuela等人(2003) *High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis*, *Nature Biotech.* 21(6):652-659)来进行细菌同源重组(BHR),以构建用于靶向小鼠IL-7基因座的包含人IL-7基因的大的靶向载体(LTVEC)。通过下述方式来产生线性片段:将经PCR产生的同源盒与经克隆的盒相连接,随后对连接产物进行凝胶分离,并将其电穿孔入拥有靶细菌人工染色体(BAC)的符合BHR要求的细菌中。小鼠BAC bMQ-271g18用作小鼠序列的来源;人BAC RP11-625K1用作人序列的来源。在选择步骤之后,通过越过新接头的PCR和通过限制性酶切分析来鉴定正确重组的克隆。制备出包含同源性臂和人IL-7基因序列的大的靶向载体(LTVEC)。小鼠ES细胞用LTVEC构建体进行电穿孔,使其在

选择培养基上生长,并将其用作供体ES细胞以制备人源化IL-7小鼠。

[0111] 通过下述方式来修饰小鼠IL-7基因(小鼠Gene ID:96561;Ref Seq转录物:NM\_008371.4):删除外显子2至5(删除坐标NCBIM37:ch3:7604650-7573021;负链),并用人IL-7(Entrez Gene ID:6023;Ref Seq转录物NM\_000880.3)外显子2至6置换它们(置换坐标GRCh37Lch\*:79711168-79644608;负链)。人基因组IL-7序列提供在SEQ ID NO:3中(NC#166E2F2)。小鼠基因组IL-7基因座是已知的,并且被报道为41,351nt序列,以登录号NC0000696(通过提及而合并入本文);小鼠IL-7基因组座位的相关的5'和3'序列提供在SEQ ID NO:1(5'侧翼)和SEQ ID NO:2(3'侧翼)中。

[0112] 包含人源化IL-7基因的LTVEC具有在上游侧翼有着NotI位点的48kb上游小鼠靶向臂,和在下游侧翼有着NotI位点的77kb下游小鼠靶向臂。将LTVEC用NotI进行线性化以用于电穿孔。

[0113] 在构建了LTVEC之后,获得越过小鼠/人5'接头的LTVEC的核苷酸序列,其从5'(小鼠)至3'(人)包括下述序列(其中小鼠/人接头核苷酸在括号中):5'-TGCAAGCACC AAAAAGGTGA CCACACTTCA CATTGGCGAT CGC(GG)GTTTC TATCTGAGGA TGTGAATTTA TTTACAGA-3'(SEQ ID NO:4)。

[0114] 测定了越过人插入物和盒的5'末端的接头的LTVEC的核苷酸序列(参见图1),并且其包括从5'至3'具有人序列/限制性酶切位点/loxP/盒序列的下述序列(其中人序列/限制性酶切位点接头核苷酸在括号中):5'-GTTATGTGCT GATGGGCTTT ATTTGATCTA CAGAAGATGC TCTGGTGACA CCCTCAGTGT GTGTTGGTAA CACCTTCCTG(CC)TCGAGATA ACTTCGTATA ATGTATGCTA TACGAAGTTA TATGCATGGC CTCCGCGCCG GGTTTTGGCG CC-3'(SEQ ID NO:5)。

[0115] 测定了越过盒的末端和小鼠序列的开头部分的接头的LTVEC的核苷酸序列,并且其包括从5'至3'具有盒序列/限制性酶切位点/小鼠序列的下述序列(其中接头核苷酸在括号中):5'-GTATGCTATA CGAAGTTATG CTAGTAACTA TAACGGTCCT AAGGTAGCGA GCTAG(CC)CAATTGCGTACTT TGGATAGTGT CTCTTTTAA CCTAAATGAC CTTTATTAAC ACTGTCAGGT TCCCTTACTC TCGAGAGTGT TCATTGCTGC ACT-3'(SEQ ID NO:6)。

[0116] 在对ES细胞进行电穿孔之后,进行天然等位基因损失测定法(参见例如,Valenzuela等人(2003)),以检测由于靶向而引起的内源IL-7序列的损失。引物对、片段大小和TAQMAN<sup>TM</sup>探针显示在表1中。C1探针在核苷酸9,635-9,664处结合小鼠IL-7基因组序列(NC0000696);C2探针在核苷酸39,793-39,825处结合小鼠IL-7基因组序列(NC0000696)。对于等位基因增长测定法,C3探针在核苷酸29,214-29,242处结合人IL-7基因组序列(NC#166E2F2)。

[0117] 表1.LTVEC引物和探针



[0118]

| 引物               | 序列 (5'至 3')                                         | 大小<br>(bp) |
|------------------|-----------------------------------------------------|------------|
| 引物对 C1           | 正向 TTGCATTCTT TTCCAAATAA GTGG (SEQ ID NO: 7)        | 81         |
|                  | 反向 TTCCAGGATG AATAGGATAA ACAGG (SEQ ID NO: 8)       |            |
| C1 TAQMAN™<br>探针 | ATCCATCATC ACTCCCTGTG TTTGTTTCCC (SEQ ID NO: 9)     |            |
| 引物对 C2           | 正向 AGCTGACTGC TGCCGTCAG (SEQ ID NO: 10)             | 125        |
|                  | 反向 TAGACTTTGT AGTGTTAGAA ACATTGGA C (SEQ ID NO: 11) |            |
| C2 TAQMAN™<br>探针 | ATTTTGTAA TGCAATCATG TCAACTGCAA TGC (SEQ ID NO: 12) |            |
| 引物对 C3           | 正向 CTCACTCTAT CCCATCCAAG GG (SEQ ID NO: 13)         | 74         |
|                  | 反向 ATGGGCAGGT AGCATCCACA G (SEQ ID NO: 14)          |            |
| C3 TAQMAN™<br>探针 | TGAATCATCC CTTTGTCTAG CAGAACCGG (SEQ ID NO: 15)     |            |

[0119] 实施例2.人源化IL-7小鼠

[0120] 产生人源化IL-7小鼠。通过 **VELOCIMOUSE®** 方法(Poueymirou等人(2007)F0 generation mice fully derived from gene-targeted embryonic stem cells allowing immediate phenotypic analyses, Nat Biotechnol 25:91-99), 将包含人源化IL-7基因座的供体小鼠ES细胞引入到早期阶段小鼠胚胎中。获得了四只完全来自供体ES细胞的F0小鼠, 其对于内源小鼠IL-7基因座的人源化而言是杂合的。对F0小鼠进行繁育以达到关于人源化而言的纯合性。测定纯合小鼠的基因型以确认纯合性。所有的小鼠研究均由 Regeneron's Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)进行监督和批准。

[0121] 实施例3.人IL-7在小鼠中的表达

[0122] 将对于IL-7基因而言人源化的小鼠和其非人源化的同窝小鼠对照进行放血, 并且使用来自R&D Systems, Inc.的QuantikineHS Human IL-7 Immunoassay试剂盒来测量人IL-7的血清浓度。使用Microsoft Excel来分析数据, 并且使用Prism统计学分析软件将数据进行绘图。对于人源化IL-7基因座而言杂合的小鼠(命名为MAID5148het)以在生理学上适当的浓度在血清中表达人IL-7。这与在双敲除小鼠中携带经慢病毒转导的人IL-7的转基因人IL-7小鼠相反, 后者展现出在血清中的非生理学地和潜在地严重有害的高水平的人IL-7(10至100pg/mL)(O'Connell, R.M.等人(2010)Lentiviral Vector Delivery of Human Interleukin-7(hIL-7) to Human Immune System(HIS) Mice Expands T Lymphocyte Populations, PLoS ONE 5(8):e12009)。相反地, 对于人源化内源IL-7基因座而言杂合的小鼠展现出在血清中大约2.4至大约3.2pg/mL(图2), 这反映了正常的或在生理学上合适的IL-7水平。

[0123] 本发明的一些实施方案如下:

- [0124] 1. 基因修饰非人动物, 其在其种系中包含用至少一个人IL-7外显子对至少一个非人IL-7外显子进行的置换, 从而形成编码人或人源化IL-7的基因, 其中所述置换位于内源非人IL-7基因座处, 其中所述编码人或人源化IL-7的基因处于内源非人调控元件的控制之下。
- [0125] 2. 实施方案1的基因修饰非人动物, 其为啮齿动物。
- [0126] 3. 实施方案2的基因修饰啮齿动物, 其中所述啮齿动物选自大鼠和小鼠。
- [0127] 4. 实施方案2的基因修饰啮齿动物, 其中所述编码人或人源化IL-7的基因包含选自下列的人外显子: 人外显子1、人外显子2、人外显子3、人外显子4、人外显子5、人外显子6及其组合。
- [0128] 5. 实施方案4的基因修饰啮齿动物, 其中所述编码人或人源化IL-7的基因包含不多于五个人外显子。
- [0129] 6. 实施方案3的基因修饰啮齿动物, 其中所述啮齿动物为小鼠, 并且所述经修饰的基因座包含用包含人IL-7外显子2、3、4、5和6的人基因组区段对小鼠外显子2、3、4和5进行的置换。
- [0130] 7. 实施方案1的基因修饰非人动物, 其中所述编码人或人源化IL-7的基因包含编码人或人源化IL-7蛋白的cDNA。
- [0131] 8. 在其种系中包含转基因的基因修饰非人动物, 所述转基因包含编码人或人源化IL-7基因的核酸序列, 其中所述人或人源化IL-7基因在上游和下游在侧翼与内源非人调控序列相接。
- [0132] 9. 实施方案8的基因修饰非人动物, 其为啮齿动物。
- [0133] 10. 实施方案9的啮齿动物, 其选自小鼠、大鼠和仓鼠。
- [0134] 11. 实施方案8的基因修饰非人动物, 其中所述人或人源化IL-7基因包含选自下列的人外显子: 人外显子1、人外显子2、人外显子3、人外显子4、人外显子5、人外显子6及其组合。
- [0135] 12. 实施方案11的基因修饰非人动物, 其中所述人或人源化IL-7基因包含至少五个人外显子。
- [0136] 13. 用于制备具有编码人或人源化IL-7的基因的非人动物的方法, 所述方法包括修饰所述非人动物的种系以包含编码人或人源化IL-7的基因, 该编码人或人源化IL-7的基因在上游和下游在侧翼与内源非人IL-7调控序列相接。
- [0137] 14. 实施方案13的方法, 其中所述修饰位于内源非人IL-7基因座处。
- [0138] 15. 实施方案13的方法, 其中所述非人动物为啮齿动物。
- [0139] 16. 实施方案15的方法, 其中所述啮齿动物选自小鼠、大鼠和仓鼠。
- [0140] 17. 基因修饰非人动物, 其进行了基因修饰从而以与对于相同属和种的野生型非人动物所观察到的表达图式相同的表达图式来表达人IL-7。
- [0141] 18. 实施方案17的基因修饰非人动物, 其中在所述非人动物中表达的人IL-7的水平与在相应的野生型小鼠中非人IL-7的水平大致相同。
- [0142] 19. 实施方案17的基因修饰非人动物, 其为啮齿动物。
- [0143] 20. 实施方案18的基因修饰非人动物, 其为啮齿动物。
- [0144] 21. 人源化IL-7基因座, 其包含非人IL-7外显子1、人IL-7外显子2、人IL-7外显子

3、人IL-7外显子4、人IL-7外显子5和人IL-7外显子6。

[0145] 22. 实施方案21的人源化IL-7基因座, 其中所述人源化IL-7基因座进一步包含位于非人IL-7外显子1和人IL-7外显子6侧翼的5'和3'非人IL-7非翻译区。

[0146] 23. 实施方案21或22的人源化IL-7基因座, 其中所述人源化IL-7基因座包含与非人3'非翻译区邻接的3'人非翻译区或其部分。

[0147] 24. 实施方案21-23中任一项的人源化IL-7基因座, 其中所述人源化IL-7基因座包含5'非人IL-7非翻译区或其部分, 和非人IL-7外显子1, 其与人IL-7外显子2邻接。

[0148] 25. 实施方案21-24中任一项的人源化IL-7基因座, 其中所述人源化IL-7基因座包含图1中所示的结构。

[0149] 26. 包含实施方案21-25中任一项的人源化IL-7基因座的细胞。

[0150] 27. 实施方案26的细胞, 其中所述细胞为胚胎干细胞。

[0151] 28. 分离自实施方案1-12和17-20中任一项的非人动物的细胞或组织。

[0152] 29. 实施方案28的细胞或组织, 其中所述组织选自胸腺组织、脾组织、表皮组织和肠组织。

[0153] 30. 实施方案29的细胞或组织, 其中所述组织为胸腺组织。

## 序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> 人源化IL-7啮齿动物

<130> 2010794-0291

<150> US 61/660,976

<151> 2012-06-18

<150> US 61/740,074

<151> 2012-12-20

<150> US 13/795,765

<151> 2013-03-12

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8777

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(8777)

<223> 在人源化IL-7小鼠中存在的小鼠5'基因组序列 (来自NC0000696)

<400> 1

[0001] ggcagatcct acggaagtta tggcaaagcc agagcgccctg ggtggccggt gatgcaigcg 60  
gccccctcttg ggatggatgg accagggcgtg gcgtgggtga gaggagtcag ctgcctgaac 120  
tgccccgcc agcaaccggtt tgcggccacc cggtgatga ccggggctct gggagtgatt 180  
atgggtgggt agagccggtt cctgctgcag tcccagtcac catgactaca cccacctccc 240  
gcagaccatg ttccatggta agcgcctgctc tctgggtgcgc acaagtaggt ggccttagcg 300  
cgccggggac tctgggacag tccgggaggt gccacccgcc cccgcgcctc cgcacgtccg 360  
ggaatagccc ggctttgcac ttggacagg ctgagagctt ggctctccc atggtcagcc 420  
actaccgcgc ctgagctcgg ttgccagaa ccattggcac ctggcgctac aacctggcg 480  
ggcggggagg aacagttccc gaggcgggtt tcagatcccc agaccagag cttcagtcg 540  
ggagccgcga cgcggtggcc cctgcagtc aagactcagt agtcagtgtt ttccagccac 600  
tttgtcccta gccagtacct cttaaatgca gcccttccctg gcttccctggc tgtcagttta 660  
ctcacaggct gcttgggttc agggcgttgc tgggctctcg cagctcagaa ctteatggag 720  
aatgaaagag tcgtcccgat gatgcgcttt taaaccctaa aggacagatc attgaaaac 780  
ccccctctct ccccgagta agtctgggag ttcccgatcc aggcctgtaag ttgacttggt 840  
tgcctgggaac ccaagtctct cgctgagat tgcaaaagcc cagattttat ttcccttcta 900  
tatatttget acttaaggga ggcagaactt taagtaccca tgagtacaaa ttcttagctc 960  
cctgatcaaa tctaataaggc ttgcattagt tttaataaag taaggattta aagtggacaa 1020  
gaacagaatt gacagaggtt ggaatccatt tgtagctaga actaatagag atgagaacag 1080  
aatggagigt gaggaggtct acctaaaggga atgcaggtgt tttaataact tcctcaagca 1140  
agagaacctt tggaggtgca ggaatctagcc taaggctctt tctttttgca accccattgc 1200  
aaaccttgtt attggtttcc ggccactgtt tttaggtaca attacttccc ctctcttagg 1260  
tactagcgaa ccaaaaacat ttgagggagt acttatacaga aaccaataaa aagatgtgga 1320

|        |                                                                     |      |
|--------|---------------------------------------------------------------------|------|
|        | gacctgagag actgcccag aaaatgatgg aaggctgcc aagtgccct gcaggagcte      | 1380 |
|        | actgtacagc tagagacacc gcatccctgt ctctcttgca atgcccctggg tcttgaaatt  | 1440 |
|        | gcccttctact ttaacccttg gattacctac aacctggaga gataaaagga caaaggaaaa  | 1500 |
|        | gcaaagggtg aattitaaacg aggaggtctt tcccattgag atacatccat atcgacatg   | 1560 |
|        | ctttatcttc ttagtaaaga aaatatgaaa atattaaact caccggagtt aaagtaagt    | 1620 |
|        | gctttttttt tttctttcat ttctggcca aaatttacta gaggcgtggg taaactccat    | 1680 |
|        | caaggctgtg tgcgtgtgtt ccactttgtt atgtcgggac accaagtaaa caaggatica   | 1740 |
|        | ctcgtgacg ctcaattgtg ctgcctcatt atgaatcagc atacatttta ttgtatact     | 1800 |
|        | aataaaagga aacaatgaga aacatagagc cttgggaata tggaggaagc ctgaagatct   | 1860 |
|        | atctgtaang gagaattaga aatttcattt cagtgtgtat acttcttgaa caaaaatgga   | 1920 |
|        | aagttctttt ataaaaccaa tctcatggcc catgggtatg aagtactgtt atcctgactc   | 1980 |
|        | ttgacagata attttgtttt ttaatttaatt tatttttatt ccttaactctt tttttttaca | 2040 |
|        | gtacagactt tatacctctc ctgttctgce cccccccact gctctccctcc ccatacctcc  | 2100 |
|        | tccccagccc ccacccaccc cctgactcca agagaatgcc ctcatccccc atgccactag   | 2160 |
|        | gcctcccccac tccctgggga ttcaagtctc tcaacagtta ggtgcctctt ctctcactga  | 2220 |
|        | ggcagacca ggcagtcctc tgcctctatg ggttgggga cagacnaactt tataatgtgt    | 2280 |
|        | agaaatattt actttttccc ttgaaatagg agcatacgtt gtagtttcag agcttggcca   | 2340 |
|        | agaagcccct tcatgtagaa gacaatgaat atttgtactt cctctcacta tctgtgcatt   | 2400 |
| [0002] | cagttatgtt gtaggaagtg taattcagta gctaatacgc gattccctag acaccicaac   | 2460 |
|        | ccgaacatca aatgcagctc ctgaatccct agaaaaattg ttttgagaa ttgttctttg    | 2520 |
|        | ggctccagat tctctactgt aaactgctag tgacctgtat atatatatat atatatatat   | 2580 |
|        | atatgtatca tgaatggct ataaaaatga attatttgtt gaaatagact tgggaaagga    | 2640 |
|        | cattgaaaga acaactctca aggaggtatg gaaagtctc aaggctcaa ccttagacaa     | 2700 |
|        | actgttcagg ccacgaagaa atgtgactg acagtggaga aatagacatc cccagagagg    | 2760 |
|        | agcatacaaa ttgtttatcc aaacagccag ccctgaagac atatgtgcaa gtaagttat    | 2820 |
|        | acagactggg caggttgact ttatgtattt agggagatag atggatgata gctagctagc   | 2880 |
|        | tagctagagc acaacactta atgaaataaa aggtcatgaa ttgaaatag agcaagaag     | 2940 |
|        | gatatatatg agagtttagg ggaagaaatt gattgaggaa ataaaaaat gatgttgtaa    | 3000 |
|        | tctcaaaaac taaaagaac tgatagatga caggatatga tggactgagg aatccaattt    | 3060 |
|        | tattatgtcc actttgacct cataacttaa gcagttgaag attgtatgta ttatttggct   | 3120 |
|        | tacatttaaa accaacaaga attttttagc agctatcatt ctggtttaac caaatccccc   | 3180 |
|        | actgaaaaca aattctccag ttccaacccc tgtaagcgtt ttaaagacaa tactacaagc   | 3240 |
|        | caacacttgt cttgtaatgc ttctacagtt tgttttatct gtgaactaat gaaaagtcca   | 3300 |
|        | giggagctg aggagtgagc tataaatcaa augtaacaaa atatggtaag tgcigaattc    | 3360 |
|        | ggatgccatt gggacaaaag tgttaataaa actttcaaac cagaaaaata ttaacttgtt   | 3420 |
|        | acggigtctg tatgttggaag aaataacgtt aaccacagaa caaaggcac actcctgatg   | 3480 |
|        | gtggagccag aaacccatgg gatcatacat fatcatacat atcatacatt agagagcctg   | 3540 |
|        | gaaggttttc attttagaaa tcagggccag gaagctgaaa tgaactcag ctatttagtc    | 3600 |

|  |                                                                     |      |
|--|---------------------------------------------------------------------|------|
|  | agttacacaa aatcctaaat tctctatget cttaaactcc ttgtttataa tatatatact   | 3660 |
|  | atttataatgt attataaaaat attaatgata tattataata tattaataa tgatgggtac  | 3720 |
|  | tgtcttggtc tgcacagcagc tactttactt gattgaaata gtctacaaat gaagggtcgt  | 3780 |
|  | attgtaaaaa tagtatagaa ttgaaaattt cactaacac acacatgtat tatcaaagca    | 3840 |
|  | agtgtagaagc aatgaaaaag tgcgcgccgg tgaggtgtaa ggtagacatca ttctgggaag | 3900 |
|  | cacatatctc agaagaaaac tggcaatctt ggaaagtatg gcaaatgaac ttattgaaac   | 3960 |
|  | aggaaatgga ctttgaaatg acttttagat ataggtgcga attaatctct ttctactaac   | 4020 |
|  | catacataact ttctccittg agttcaagtc acattccctg tctcttctat ttgcctggtc  | 4080 |
|  | cccccaaaa cataattttt agggacctat aaggcaaaag atgaaaiaaa aagccagitt    | 4140 |
|  | ctacaaaaaa ttagataggc tataatecaa ttgagtagta attgatacct gtagtaceca   | 4200 |
|  | gtgaagggca gctataggag aaggctgaig aatgggtatta tgagaagggt ccittcaaac  | 4260 |
|  | agaatagcag cagataagat gttatcaatt gattatgggt atttaaaagt gattgtcatt   | 4320 |
|  | ttctccccc tttgaagcag atatatagca gattaggcca gattaaaagt agataaaggc    | 4380 |
|  | agttttgita ggaatccctt cctctgggtgg ttcatccatc tcacagggtg aagtcagtga  | 4440 |
|  | agtcacacag ccaggtctaa gcattgggggt tttatagagc ttaagcaggg agtagtgatg  | 4500 |
|  | tgcacagaag agctaggatg gtgtccatac gtgtgcaaaa actgagcccc tgggtggcac   | 4560 |
|  | tctgggggtgt gttgcaggaa cccagggtatg agacatggcg acttattggc ctagagtttt | 4620 |
|  | ttgtttttgt tttgttttt cccaagcagg gtttccgggt gcaggcaggg ttggggaaag    | 4680 |
|  | gagggtagct tccaagtggg gtttccctgc ttgttcagaa fatgagcagg agttccagcc   | 4740 |
|  | taacaccccc acctcttggg gtatagatac agccacactc tgctgaagag ggacgggaga   | 4800 |
|  | gttgggagcg ggtgggatca tactcatctg caggcatgct gtaggacctt tcggtgggtgt  | 4860 |
|  | gttacttaga aacttttatg aatccgttcc tggatgaaga gaaggtagca aggtgctagg   | 4920 |
|  | aagatgtgca tglgcaaggi gctaggaaga ctgaggctag ccatgtgaag agtaacactg   | 4980 |
|  | ctagagagaa ttgaatgtgt cttggttgtg ttgtgggaac tcttttagaca atttgaggag  | 5040 |
|  | tgactctgtc caggctctca caaggccaga ctcactgatg taagagtggc agggacatgc   | 5100 |
|  | agatgccgac cttaccagtc atgaggatac ttttagggcc attgaagcct ataagaatct   | 5160 |
|  | tattaaagttt acagagagag agagagagag agagagagag acagacagac agacagacag  | 5220 |
|  | acagacacag agacagacag agacagagat tttagacatg ttagacagta gacttatacc   | 5280 |
|  | tttttgcatt agtacaggct tcggaaacat taaaatttga ttattattaa agctttgaat   | 5340 |
|  | tttgaattct taatataaca gaaacatagc taggggaaga atctgaagca tttttttaaa   | 5400 |
|  | aaaatatatt ttaigtcat ttttctctt ttgtctttta cctttataac ttgcatttat     | 5460 |
|  | taactttaaa catcttttat actatgaag aactttctta catctttga attttaaactt    | 5520 |
|  | ttatatactc agaccaccta tgggttttct tctcttttta tccagatatt gaccatgact   | 5580 |
|  | cgtaggtagc tgatcattga gacagttat tgcaaatgta gtctcttttag ataaaggaat   | 5640 |
|  | attgaaaatt ttatattgaa tttttcagtc taataatgag ataaattgta tctagccaaa   | 5700 |
|  | gtagtggcat gtcttgaga gtgtcgtttg aggactgatt ttacacatg aagaggactg     | 5760 |
|  | ggaaggtagc tgaagtcttg gatcctgatg ttaaatgaat cctcaaaccc accagagtcc   | 5820 |
|  | tgagaaggat caattttatc tgaglaagga gggaactgca agagcaagca gtttctgagt   | 5880 |

[0003]

[0004]

ctattaaaaa tgacacagac ttacaggact ccttgacag tcagtcaccc aggaattctc 5940  
 tgtggtcagt ggggcatcca ttttggctat caggccaaga aaatctggca gactttgtgt 6000  
 gtgtgtgtga atcaagacta tgagaaaaag actgcccac cttgtctagg caagtgaatc 6060  
 agtcaacttc ccagtgtect acctgtccac agigtgccc atgtgtgttc aacagtcgca 6120  
 gcaaaagggt ctttatagcg agcaagcttc aggcagaagt tcttctgggc tgtgttcctt 6180  
 ggaggagatc aggggtgctg tcaagagctg gtgtgtctct gttatgaaa gccttttcat 6240  
 tagccatttt aaatgccata ttttatagac ctctgaagcg tctgaggacc atttgtgtct 6300  
 ctacagtata tetaaataga caaacgtttg ttttttggt atcaatttt tatttaactt 6360  
 tgaanaata gataggagge taagtaaaac ttattttggt aattaatcat aattataagt 6420  
 gtatgtaiga acatattaaa gaatgigalt atttttagg taactgataa ctacttgta 6480  
 tgttttaata atgtttaaca gcttataata aatgctgtat gttatattta acctgaagge 6540  
 agigttagga cagaaaagge ttaataagtt ggaaaaatgt ctcagtagcc ctcatgggc 6600  
 ctaaggaaaa agagtgcctg tggcccagge ataggtttta ggaagctgta gtactggag 6660  
 gaaatggagt gaccatttaag ttaaggggtg tgggagagge tgatgtgtc agtgtatgag 6720  
 caatgaggtc tctcacagg acaggttga ctgtgcagag tggatagggt ggacatggga 6780  
 gtgagttag ccttgcccca ttggcgagga gaaaagccag gttaccagga ggaagaggag 6840  
 gaggaggggg ggggaagtg gggggaggag gagggtgtc gaagcttta cagagtgcag 6900  
 gcgaactgaa aggaaggat cctgcgggtg tacaagaacc agagccatgt ggaacacata 6960  
 gcaggttaaa gaatcggact tcgaattta gaatcaatt tccagacaag taagtgatec 7020  
 atacacactt tgggaggatt agcatgttt ggagcaacca ttgcagttac aaaaggttga 7080  
 gtgtgtcaaa gagaagaagt gggaagagtc tgggtctgt caatacaggg gtttggggtt 7140  
 tgggatecag gtcttggag gcaaggggtc ttttggagtg aacatccttg ctagtaggac 7200  
 gtgagcttta gaacattggc tacagaggaa gggacagggt gtggttccca acaaacctgg 7260  
 ccagaaggga ttacggccat ttgcccgcac accaaaagaa atgitaagct taagatccgt 7320  
 ggagaatttt aacatcaaga atgtctctt ttggccgttt actgaagcga ggccatagaa 7380  
 caaagtctga gacagtccta atttgacaa cttttgtagc agtcaeccca ggaatgtctg 7440  
 aggatcaggt ttagactccg tgttgcctat ctcttagact tgtggcgacc tatgatacag 7500  
 tgtccactt ggtagcctgg ggtaaaacag tgaggagtaa agaaaccttg taaaggatat 7560  
 ctcagaatcc aaatactagg ccatggcttg gcagaggatc ttggttaagt caaagttgat 7620  
 cticagatg aagagagaaa gggagagaaa ggagcagacc ccatgcagcc atggctccctg 7680  
 cccgtgggc tgcaggtca acttctcccg cattttgaac caagatgata ggaattttct 7740  
 ctccatccat gaagcagatc tagggcagat ttgatgagat aaaaagtga tacaggcagg 7800  
 tttattagaa gacaactctc aagtgggttc accgatctta cacatggaag tcagtcaagt 7860  
 cctatatctg ggctaaaaag caaggagggt tttatagagt ttaggtgagg aatgatgcca 7920  
 tgccagctag gaactgggat ggtgtgcata catggtcaaa aaatgagaaa aaaggagtga 7980  
 tagctctttc ctgtgttag cacttttag ttgctgtag ttcttttgc tatagtgtga 8040  
 gctctgtgag attctgtaat ttgaccaag catactttct ttacatatat atatatatac 8100  
 actcagctgc taatttatgg tggatttata aataaattta tttataaatt tataatttat 8160

```

tgccttttta ataccatgta taatagtaig atatatigca tectaigata tecttacatt      8220
cttiaagttg ttccaatgt caattccctg ggtttagaga aatatigttt agacttttaa      8280
atagagaaga tgcacataaa atgcftgaaca ctgggatttt ataactgtta tttgggaaaa      8340
tcattgtaag tataatttca acataactga gttcaggga aaaigaaagc aagattcatg      8400
aagatatagg tggcttaacg tttttatgta ccagaagttt ccatcttaat tttttactcc      8460
aagtgatgat tccattttaa atctccctcc ttttaattaa acagttcaet ctgattggca      8520
tgacttaect gatgtagtea taaacaccag ctgagaggtc tegagtctat tgtgtgaact      8580
ttgcctaaca ggaagggaat ttaaagagag ctatgcctga acagaatcta ggtctttggg      8640
aaaaatagata cacaaaataa tgacataagg gaaagagttt gcgaacatga ttaggggggc      8700
aaagtaaac tctgtaangt ccatcacaaa gaatcgccat agtgaagca ccaaaaaggt      8760
gaccacactt cacattg      8777

```

<210> 2  
 <211> 944  
 <212> DNA  
 <213> 小家鼠

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(944)  
 <223> 来自人源化IL-7小鼠的小鼠IL-7下游 (3') 基因组序列 (来自NC00000696)

[0005]

```

<400> 2
ccaattggct actttggata gtgtctcttt ttaacctaaa tgacctttat taacactgtc      60
aggttccctt actctcgaga gtgttcattg ctgcactgtc atttgatccc agttttattg      120
aacacatata ctttaacaca ctacagtcga gatttagcag gagactagga ccctataact      180
ttgttaagag agaaacact aatttcttgi ttatagtag ggtcttattc gtaactaagg      240
caggctagga ttgcagacat gagccaatat gcttaattag aaacattett tttatgttaa      300
actcatgtct tttacaagat gccacatat atccatgtga tatgcctgtt taaatccitt      360
tttgttaagg ctgctgtctt ccttcagttg taatgganag aaacactatg ttgtagaggc      420
caaatctctg aaagtataa gggtttgctt gtactgaatt ctcatctcc ttgcttttcc      480
cagccacgtg agcatctagc tatctatacg ctggatgtat ttgaccgatg cctgctccac      540
tgccacattg catgtgtggt agccatgect tcttgcttct ccttttcccc aacctctata      600
atgctctact cagtgttaca gatagctggg attatcacia ttttgagaga aacaccaatt      660
gtttaaagtt igtctcataa tcaccatttg ccagaaaaac agttctctca acttgtttgc      720
aacatgtaat aatttaagaa actcaatttt gtaaatggac tttegataac ttccttagat      780
atcccacate tectacgtgt cagtcctttg tectgaggaa ctggtaaaat gggtaagccc      840
ttagctagcg aactgaagge attcgcattg gtaagataat ctctataect gcaaggctgt      900
ctggatggct ccctaccaat attgaacaat attctgattt tggc      944

```

<210> 3  
 <211> 72752  
 <212> DNA  
 <213> 智人 (Homo sapiens)

<220>



<221> misc feature  
 <222> (1)..(72752)  
 <223> 人基因组IL-7序列 (NC#166E2F2)

[0006]

```

<400> 3
acatccgcgg caacgcctcc ttggtgtcgt ccgttccaa taaccagct tgcgtcctgc      60
acactttgtg cttccgtgca cacattaaca acatcatggt ctagctccca gtcgccaagc    120
gttgccaagg cggtgagaga tcattctggga agtcttttac ccagaattgc ttgattcag     180
gccagctggt ttttctcgcg gtgattcgga aattcgcgaa ttctctcgtt cctcatccag     240
gtgcgcggga agcagggtgc caggagagag gggataatga agattccatg ctgatgatcc     300
caaagattga accgtcagac caagcgcaaa gtagaactg aaagtacact gctggcggat     360
cctacggaag ttatggaana ggcaaagcgc agagccacgc cgtagtgtgt gccgcccccc     420
ttgggatgga tgaactgca gtcgcggcgt ggtaagagg aaccagctgc agagatcacc     480
ctgcccaaca cagactcggc aactccgcgg aagaccaggg tctggggagt gactatgggc     540
ggtgagagct tgcctctgct ccagttcgcg tcattcatgac tacgcctccgc tccgcagac     600
catgttccat ggtaaagcgt cttctccctt gcgcacaagt tcgcgcgccg gacgcgccgg     660
ggcaatccca gacgcgtcgg gggccccctc tcttaggcaa gtccgggaat agcccgccct     720
tgcactttgg acctgcggag agcactgget ctcccatggg cagccaacag ccgcgcctga     780
gtatcctggc acatagccac ttgaacctgg ggcggctgct gcccttgca ggetgcgagt     840
aacagteccc aacgcctgct ttctgtcctg agagggaaac ctgcagcctc cgcgcgcctc     900
agcgggtgca gccacagcc ggctcagaa gcagccaaag gctctctgtc tggcgccctt     960
cccgctctcc tggccgcccc aagtactca cgcagcgccg ccgggttcgg cgagtagctg    1020
ggtctcttga gctcagaact ccttagagaa gtgaagcgca agetcccaac ggcgcgcctt    1080
ttaaaccta ggggaacagg tctccgaaa accccatttt tccccctga gtaagactgg    1140
gagtttcgg caaggctgt acctgcgcc tatgtctggg aaaccagtc tggggtcggc    1200
gtgaggaag gccagcttct gggttttttt gttttgttt ttgttttgt tgtattttt    1260
tcttacgggc gctcttgat ggaggcagaa tgaataggg gtgactctaa ctccagacc    1320
agtattgaga ctaatatat cttatttgtg cagaatacgg attagaatg gacaggaca    1380
gaattcagga ggggtggatt cggatggcag tcattataga ccaatgaaag agccaaaaaa    1440
cttactggaa ttaaaaaaga gaaaaagga ttgtgagggg aaaagatctg cttaggaaaa    1500
ttggaatgct ttacagtaag tacttctca agcaagaaga cagctggggg gagggtcggg    1560
gaataggaaa ctgactgctc ttcttttga tgctactcc gttagatcaa gacttcttc    1620
cacctcgtg ggtaaagaat caagaattga cacaaccaag gagtgcagc tcagtaaca    1680
aacaangata gagagagcgg aaagaatgc caacgtaatt atggaggact tctaaggaa    1740
gtcttccegg agcttaatac aaaactaaaa attgagcaca accctatttt ccttgcaatg    1800
cccatagttc tgcagtttct tcttctggat cacccttggt tctaatectt gcaacacctc    1860
tgtctctaaag tagaaaggt aactgagaaa aggaagctag cgtgtgcatt ttccagaaaa    1920
agcctttact tctgaagca cagttaatg aatcatgggc tataagtitt cattagcaga    1980
caaatatatta aaattctaant aataatgatt ataatgcatg gcttccctgaa gtttgattca    2040
agaaatttca ctagaagctt gtccatttaa gaglgcacaat aatgttactc tttaaccttt    2100
gtctttgcca ttcttttga gatttgaagt agttgaggat ctactatgtg gtctccaact    2160

```

[0007]

```

gtcttatctg gtttgggtaa ttctatcata tttagaggacc aaaaagtiga atagcaataa 2220
aaatagactc tactcgggag gctgaggeag gaggattgct tgagcctgga agtcaaggct 2280
gccgtgagcc atgatcttac cactgtcttc cagcctagge aacagagtga tgccctgtct 2340
caaaaaataa taatagagaa ctaatatag aaacccigaa caagcataaa ggagaattac 2400
aaactgcac acgttagtgt ttgaatat tttaaaaaa tggaaaagge catttcatag 2460
aacgaactta cgtgtcatat tcaacactcat ctatgtgact ttttttctg cttttaacce 2520
tgacacataa cctactgtaa csagaacaaa tatttagtct ctttttctga aataaaagca 2580
tatgatgcag ttccacagtt tggccaggaa gtaccttagt gaggttcatg cacaggaaga 2640
tgggttttta tgcaatcccc ttgactacac atatatggtt aitttttaag gaagcaatgt 2700
agttcagtgc ctaaaagctg aggttctaga ctcttcaatg tgacagtctt ggatttgaat 2760
tccatactta tattatgtac aggaattttc tgactaggca tgggtggctca agcctgtaat 2820
cccaacactt ggggaggctg aggtgggcag atcaccttag gtcaggagtt cgagaccagg 2880
ctggccaaca tggigaace tgcctcaca taaaaataca aaaaaatttg ccaggcggtg 2940
tgggtggcac ctataatccc agctactcag gagctgagg gaggagaatc acttgaacct 3000
gggaggctga ggttgcagtg agccgtgac gcaccattgc actccagct agatgataga 3060
atgagactcc atatcaaaaa aaaaaaaaag agagagaaaa atacgaagg aattttcta 3120
catgactgtc ttgtgcccc agattctcca tctataaatg tgaataactt gtagtactta 3180
cctacttctt catgaagtgg ttatggant aaattatcag tgaaaatagg tctatgcaat 3240
ggacattcag taacactgg tttaaaagac tgataaagac tggagttagt ggatttga 3300
aaactattta tgttaacttt gacccccata acttaagcag ctgaggattg aatgtattat 3360
ttggcttaca ttaaaaacca acaagaattt ttagacagac ctcttctgg tttaaccaaa 3420
ttccctactg aaaaacaatt ctcaatttc agcctctca ggggaagtaa gggcaatccc 3480
acaagccacg cttgcttgc gttattccta tggtttatct tticggtaac ctaatgaaaa 3540
gttcaggatg gtggggagtg tgggtgtgac aacaatgcca aaagcactct caaaccagcc 3600
attcttaata tgttactctc tatgtgatgt aggagaaagg tcttcaatta tggacaaaac 3660
taccaagcta catcattaat gggagagctg ggaacctatg agatgtgggt ccaaggccct 3720
aggtatgttt gcagcatgt cctgaggca atttcagatc taaagagttt ctgcatttg 3780
aggaccaggt agattcttag aataagggt ctgcaagatg aaaaagatca tttagtctga 3840
agttttcatt ttagaaatca ggtaagtgc cttaagagat gctgtgtcat ttacacagtc 3900
acacaaacca ttgtcttggc aagtcaaaag tctcaagttt tgacttgact actcagccta 3960
ggctcagtag atcgtggctc acggccatgg cttaaggcca tggctcacgg taagatcatg 4020
gtcctatgca gccitgaacti ccaggetcaa acaatctcc tgcctcagcc tcccaagtag 4080
agtctgtttt tattgtatt caacttttg gtctcaaat atgatgaaat tacccaaacc 4140
agataagaca gttggagacc acatagtaga tctcaacta ctcaactct caaagaaaf 4200
ggcatagaca aagggtaaag agtaacatta tgtgcactct taatggaaca agcttctagt 4260
gaaatctctt gaaacaaact gcaggaagcc atgcattata attattatta tgagaatttt 4320
aattccaaaa cctctgtgct ttataattgcc atagtctgtc tggggctaatt tattcaatga 4380
caacaatggc aacagaaaac actcttaaca ggcaaggcaa attatgtttt aaanltgaga 4440

```

[0008]

```

aagtacgtgt aatatacaaa aagactgaat ttccagcaa ccctcattgg aaagaatgca 4500
caaaatgcc a tccggatgaat aaatagggtg atttaaattt gaggagcact taactactga 4560
aaattgagggt gaagaagaca gctaatgctc atagcaagta aaacaaccct atgtattaaa 4620
acaaaagggtg gacctttgga atatttatga taatggtaaa agtatccctt tcactctagc 4680
atttaattat tttattatat tctcctttaa gctcatitca agttatatgt tatataattt 4740
ttcctctatc atctactcct cccgaagtat accttttgga cccctgtaag atgacagaga 4800
aaataaaaaa tatgatttca tacaatctat acaaatetga ttacaaggte agaatctggt 4860
gaataattag caattgatca tccaaatgct catcagcaga ggtttggata aaaaaaatgt 4920
ggtatggccg ggcctgtaat tacagcttgt aattctgaca cttaaggagg ctgaggcagg 4980
aagattgctt gagcccagga gttcaagacc agtctglaca aaagagtaag agccgctgct 5040
taaaaacaaa ttttaaaaaa ttagcigggc atggtggggc accctgtagt cctagctact 5100
cagaacgctg aggtaggagg atcgcttgaa cctaggaatt tgaggcttca gtgagctatg 5160
atcatgccac tgcactccag cctgggcage agagtgaac ccgtctcaa aaagagaggg 5220
agaaaaaaag aaaaatgtgt atatgtatac catggaatac tactcagcca taagagttaa 5280
gtcgtctttt gcagcaaaat ggatgaaact tgaggccatt atctaagtga aatgactcag 5340
aaagtcaaat gctgcatgtt ttacttata actggagct aaacagtgtt acagatggac 5400
atacagggtg gaataatagg cattggagac ttgaaagggt gggagagtag gagggggata 5460
aggattgaaa aattacctat tgggtacctt gtccactatt caggtagatg atacactaaa 5520
gccagactt caccactgta cagtatatta aatatgtatt agtaagaat ctgctctggt 5580
ccccctttaa tctatgagtg tacatttttt taattgcaa aatatitttt ttaaattage 5640
aatgatcac tgaggatctt taggttgaag gaacaggagt agaagagaga ggcaaaactt 5700
cattcagaag acaaatgtga ttacatgtta tcaatagatt atggccattt ctaategaat 5760
cctggtaaa g caacaaatc aggttagcat ccaaacctgg cacctactat gtatgtgta 5820
cagaaagact aacttcaga actttttgga tatttataaa tcatatata atatatgaga 5880
ttttatatat aaagticttg acacatggta ggtactcaac taaaggtaac tagcatcatc 5940
atcattatct gtctcctaag ttaattcatg ctcatcatgc atataggcac ttagtggcag 6000
agttatnaat atatttgtat aaataaaatt atcaattttt gtttctctta ctatgtgtc 6060
acatatgcag atgagaagtt agatttatgt ttgttttcat aattgctacc cagaaaaatt 6120
tctctatttg taacaacatg ggtcacttga ttatttggga ggtgttattg atgtttttat 6180
atgacagatc atgataata atagacaaat gttactggaa acttiatgat atccctaaca 6240
gtcttcaggc tgcacaata ttagttictt gggtttgaag gagtgttct tgtactctta 6300
atcagagaag gcacacaagi gaaatatctt gcattcaagt acaattgaag ttcatitggg 6360
aaattcacag gaaatacatt gtcaacatgc ctgagagttt acaaaaagat acaataaga 6420
cactatggca ggtttatgaa gaaataggct cctgtatgat cagattttta tgtttgiggg 6480
aaccactggc ttccatctt tctgcctgaa ataafacctt tatttcagtc cttttgatta 6540
gacaattgct cctaattggg aagagttatc aaaaacagat agaaatcatt ggtttctatc 6600
tgaggatgtg aatttattta cagagttttt ctaacatgac aagaagctgg atagcgtgt 6660
gtttgaaaag aatcigggtc tctggggact cagagacaga agatagtga aggataggag 6720

```

[0009]

```

agtagtccca aaatacaaac ataaactttg taagactttt gggaatgtaa acccttcagg 6780
gttcatttatt aaaaagaaaag agtgcactta cagtagttac agtgcaatcc caggagatt 6840
aacctccacc agtgttgcct ccaagaagca aatagacatg gactaccatc aaggtttaca 6900
naaatatata attacgtgca gtacatcata aaattccaac aataigttaac tcttcgnaet 6960
gtagtgacc tctttacctg tataatgcctt ttcttaiggg gatgttcaac ataaattcaa 7020
attgattaac accctggagt gtttttcaga agcagtctat gatttcata cccctgtttt 7080
gcactttcct aaagagtaat tgcanaataa aaaagtgaag ggacgctata ctccaaaatg 7140
ctgttccact ttggttgta cataagtca acttttgagg tcttctctgt agtatctcca 7200
aaccaagatg tatttttaaa attattagaa attagtgtc cagtccattg aaacccaca 7260
atcaaatgca atacgatala acattagct cattellatt tactgtcaaa ttaglttct 7320
tttaggtata tctttggact tcttccctg atccttggtc tgttgccagt agcatcatct 7380
gatgtgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaata ggicagcatc 7440
gatcaattat tggtaigtga ttattttgtt ttactcacat tticatgcat tgggaaaatt 7500
tgaacctttt tggatgcag ttttataatc aagtattcat ctctctgac aagaaagtga 7560
agtaactata gaataaaaatt taatgagcta ctaactgtat atttttatag ctgacataat 7620
tatgtagctt aaaaataatt ctttctcga ctctaagatt ctccacaacta ttcatctcag 7680
tctatttcc cttttagtaa atttcttgta agcataatc agtatcactg cctaaaattc 7740
ctcactccc atttaccatg ttagtccctg tagaagcatt acattaagag tgggaaaata 7800
acagagttaa tagttaagac ttatggtgaa tagatgtgta ttttatttgg ctgtgtgtag 7860
atgcatagtt atttatatgt gtgtatttta tatctatgtg taatcaataa ttgtttaiga 7920
gttaaatttt ctattttiga tggttaaagc ttttctaatt aatagatttt ataccttaga 7980
gccaacttag gtictagaa aattcgagca gaaagtagaa aattcccata tgcctctcct 8040
ctctctgcac tgttccctt attatcttac atcagtatgg cacatttatt acaattgatg 8100
agccagcatt gataccattac ataaagtcat agttaacatt aggattcatt ctttatgttt 8160
tatagtttta tgggttttga taaatgtata ccatcacata tccgtgatta catatcatac 8220
aaatcatatg gtaaaaaatc cctatccacc gactcatcct tctctttctt cccctgaact 8280
cctagtaacc actgatttgt ttatgtctct gtagttttgc cttctttaga atgtcatata 8340
gttagaatca tgcggctctgt atgtggcctc tttagactgg attctttcac ttagcaatgt 8400
gaatcaaagc atcccccatg attttttgig gtttgatatt tcattttttc ttattgcttg 8460
ataacagtct attgaatgga tataccacaa cttgtttatt ttttactga ttgaaaaatg 8520
tgtcacagtt gcttccaata ttgggaaatt atgaataaaa ctctataaaa catatacgtg 8580
cagggttttg tgtggacata agttttcaac tcaggtaaat acctacaagc atgactgtg 8640
gatcatatgg taagactgtg tttagctctg tacaaaactg ccaaacttct ttccaaagtg 8700
gctgtaataa ttgcaattct taccagcaat gaatgagatc ctaatgcctt ccatcttgcg 8760
cagcctttgg tattatcagt ttgcagatt ttaaccattt taataggctt gtcatagtat 8820
ctcagtgttg tttaaatttt ccattccata atgacataca atgttgacca tcttttcaga 8880
tactttttgc catttgtata tctgctttgc tgagggtgtc gaactcacat ttttactgaa 8940
atcttaacaa tatigagtct tcttagccat tatcatgcac tctcttttt ttaatttttt 9000

```

[0010]

```

tcacatatta attgtattat ctggacagag aacaaatgag tattactgtg acaacatttg 9060
taaaataatta tatgttgigta aaactctgca aaagaagatg caattgaaaa tgcaaaccttt 9120
catcagagctt ttgttctttt cagcataata atccctgtaa tatttiatta gacttatacc 9180
taaatatttc atatttttagt gctattttta atgggtgtgt tetaatttca aatttttagtt 9240
gtttattgct ggtacatagg aaagcaatig atttttgtat attaacctat gtccfgcaac 9300
cttactataa tcaactgttt gtctagaag tctgtgtgtg attattagga attttctaca 9360
tagacaatca tgcatactgc aagagttaat tttttcaag gtctcagagc tgtatcaata 9420
caatgtgatt gatttattgt tttaacagat aattagtctc ttttcaatca gattgaaact 9480
gaatagcaaa ggaaactct ctcaaatgtt cataagatgg gagaattgt ctaatctgtc 9540
ccccgacitl tactccactg tctcttccac atactcaaac lgaagtgcca tgaatgcttg 9600
aggaatttag tgttatacct ctgttaggaa tatggaaact aaaaagagat actgtgctac 9660
acigtacatt gtaatecaga ggttcctgat ttgtcccat gacaagaaaa aaaatagtg 9720
acagtaaatg gcaattgtct catttagatt tcttgctaat ttggacattg catittgatga 9780
tctactaaaa ttaatctttt gagtcaagat aatatctctc atttaatttt gtatctggg 9840
cagagaacaa actagtgtct gtccaacatt tataaataac tatatgtgta taaaagtgc 9900
aaataatgat ctattaaaaa ttcagtaaaa ggagagtctc atccaacaga ctcatgacac 9960
atttttttgg tgggagaata tagaggagct tatctcatta acacacaaaa caagaacaag 10020
tacatcagca gcaataatta tattattttc aaaaaacaaa acatggctac tcttcttaag 10080
gagggttaatt cacaagacat ggaagagaac acagctaact agtccaactg agtagttcca 10140
tagtaacctt aagaatgttt tctatacata gaaggigata aattigaggg aaggagaaaag 10200
aaagtctcaa tgaattatta atgtcaacat gactggtaga gcagatttag ttactcattc 10260
attcagtggt gactagatgc tttgcagaca ttactgtgtt taagicttgg ggagaccata 10320
atactaatag ttaigaagtg cttgttatgt tctcagtgtc ttccatgtgt taactaattt 10380
aatccctaca acagcccttg agaagacac tcttactacc tccgtttcac aacagaagaa 10440
tctgaggecc agggttatcc agtttataag tgaccgagcc agaactcttg tccatgctct 10500
ctaccccact ctctacctc ccaaggacaa tctctgtgat agtttattca atcagcaaac 10560
atttatttag ggctgatat gtacaagtta ctatgaaaaa cccatttttg taggtgatgt 10620
tgggtttggg tgtggataga atgatggacc aagtacagat cttttttcaa gaagcttaca 10680
tttgggtgag tgttaaagat tgggtgtgaa taatgcaagt tacagtttta aaagtaggaa 10740
gagtgacttc ctgtttgtta gatgtctgct tatcatctaa caaatagact ggttgtaaaa 10800
caagctcaga aacaaaaaga tgtaaatggt gtctcggag tagtaaagaa gcaatttttg 10860
ctgtgtgaga agtttcagca agttatccag aaggcttagc taagatgatt ggtaaaagt 10920
gctacactaa acaacagatt tcaatgtaga tgaacatcc ttctactgga aacaggcgac 10980
atctagaact ttcatagcta aagaagagaa gtcaatgect ggcttcaaag ctttaaggga 11040
caaactaact ctctgttag ggacaaatgc agctggtgac ttttaagtttt agcaaaatat 11100
tactgtcat tgacaatgca aaactagtca cccaagagt ctgatggata ttaatgtttt 11160
cataactgct aatataacat ctgtttttca gcccgtaag caaagagtag ttcaacctt 11220
caagccttat ttttaagcc atgtattttt gaggtatgg ctgccagaga taatgattca 11280

```

[0011]

```

tctaatagat ctgggcaaag aattgaaacc ttgtgaacag cattcattgt tctgtagtag 11340
atgtccttaa aaacatttgt gattcatggg aggaggtcaa aatatccaca ttaacaggag 11400
ttcgaagaa gttagttcca actgtcatag atgacttga ggggttcaag acttcaatag 11460
agaaagttaa tgcagatatg gtagaaatag caagagaatt agaattagaa gtggagcctg 11520
aagatgtgac tgaatgctg aaatctcagg ataaaactgg aatggatgat gagttgcttc 11580
tcaggcatga gcaaagaaag tggtttcttg aaatgatttt actttgagta aagatgctgt 11640
gaacattgct gaaatgacaa gaaaaaattt aggatattac acanaattag ttgttaaagc 11700
aatggaagga tttagagga ttgectctaa ttttaaaga agttctactg tggataaaat 11760
gctttcaaac agtatcacat gctacagagg aatcttttat gaagaaaga gttaatctat 11820
gtggcaaac tcatgttgc ctcattttaa aaattactac agccacccaa ccttcagcaa 11880
ccaccactct gatcagtcag catecactaa cgttgaagca aggccctcca ccagcaaaaa 11940
agtttacaac acctgaagg ctcagatgat tgttagcatt tttcagcaaa aaattctttt 12000
taaatataaa tgtatacatt gttattttag acataagact attgtacaca taatagacta 12060
cagtatagtg taacataaac ttttatatgc tgggaacca aacaaaattg tatgactcac 12120
tgtatttga tacttgcctt actgcagtgg aacaaaacce acagtatctc tgaggatatgc 12180
ctgcaataaa ttatgcaatc attatcacta tctaattcta gaatatcttc atcattgcca 12240
aaagaaatat tctaccatt agcagtaact ctttattccc cateactagc ctctggcagc 12300
cactattctg cattctgctt tctgtctcta ggaatttgcc tattctggac atttcacatc 12360
tgtcttgtat ataattcata tggatgatat gcagctttt gtattgatct tgtttgcctt 12420
agtataaagt ttttaaaatt aatccatatg ataacaggag ttagtatttc atttctcttc 12480
atggctcaat aaaattctgt tgtatggata tggcacattt tgtttatcca ttcataaatt 12540
ctcggacatt tgggttttcc attgttttgc tatgcaagt tttatacaat tgtcttgata 12600
tgltcclagl agtcaaatg ttggattata tggtaactct gtttaacttt ttgagaaact 12660
gcaaacgttt tctaaagagg ctgcaccatt tgcgtttcta tcagcagtta aggcctctgat 12720
ttttctactt tctacacaaa gcttggtatc atctaaactt ttattctagc tatctctgtg 12780
ggigtgaagt agtatctcat agtgatactg attggcattt ccttgatgac taatgatgtc 12840
aagcatcttt tcaattattg ctgttattat cagccatttt atatacttc ttttgagaa 12900
ttgtttatc aaactttca cccactttta aattggatta ttgtctttt catttttata 12960
gttgaagag ttctttatat gctctggatc tttagacctt atcagatatt atattttttc 13020
ctcccatcat ttgtattgtt ttttattttc ttgatagtg ccttgaagg acatttttaa 13080
cttttatgaa gtccaattca tttactcttg ttgccatgt ttttgtttc atatcaaaga 13140
aactattgct taatccaaga caacaagat ttacatctat gttttattct aagagcttta 13200
tagtttcagt ctcatatgtt ggtctttgat tcatattgag ttaatttatg tacgttgtgt 13260
gaggtagggg tccaacttca ttctttttca tgtggetata cagtgttcc tgcactctgat 13320
attgaaaatt atattttccc tcaattgaatg tctggacacc ctgttgaaa ataaattgaa 13380
ctcaaatgta tgggtttatt tctgacctct ccatggtaat ccatigatat ataateccta 13440
tgccaggacc agacagtctc aattactgta gcctggfgtt tagttttgaa atcagttttg 13500
tccttcaatt atgtttttat ttcttaaaa tcaattatc tgaatgaatt gcigataatt 13560

```

[0012]

```

attttatgga ttgactacct ttttttaggg attagtatat taaatagctt tataatttaa 13620
atgcaatcta aatctctctg gtgatgcat atctctgagc aattactaaa ccatgtgact 13680
ccatatacta gtaagtatgg tccagtgagt ggcattggaca gaagtaatga cagactgtag 13740
agaagtgggt gggagcttaa gagtattctc ttccctatag ctctcaagat cegttttcat 13800
tctcccatta gatittgatg atatgctcat catttggtaa gagcacatga taatatatta 13860
agtataatgt tatigattta tttagagaca gagtctcact ccatcaccca ggcitggagt 13920
cactgggtgt ttcttagctc attgaaatct ccacctacca ggttcaagca attcttgtgc 13980
ttctgcctac caagtagcta ggattacagg catgtgccac cacaccacgc taatttttgt 14040
atttttagta gagatgggtt ttgccatgt tggccaggct gtctcaaac tcttgacctc 14100
aagtgatctg cctgcttcag cctctcgaag tgcctggatt acaggcatga gtaactgtgc 14160
ttggccaaag taataactct taatigtctt atctgtttaa aacatctttc cattcataat 14220
tcccctatct tcttactttt gatataatat tttattttta tgtagtgaac tctatataat 14280
aaaatttcag atgttccaat ttgggcacca aggtggggagg gatcaggcac tgggttgaaa 14340
ttgatacaga aatagtcttc ctataaagcc acaaatnagt gatacttga gaagaaagaa 14400
cttgtctttc ccccttgaat aatcttggca tccctcatca acatcacttc accagagatg 14460
tatgggttta ttcttgact ctccaatcc attttgttca tctgtatate tgcctgggtt 14520
cagtaccaaa ctgtctttat tactctttct ttggataagt ttgaaatcgg gaaatatgaa 14580
tcattttact ttttttttt ttgagattgt ttgtgttcat gcataaacta atttgggacc 14640
atcattttcg taataatgtt taaaaatgt tgtgttccat gaacatggga tttttgttcc 14700
atttatitgt atctttttaa tttctttta acaatatttt atagtittca gaatataggt 14760
ttacccttc tttgtttaa tttattccca agtatcttat gtctctttaa tgcatttgca 14820
aafggaattt ttcttttatt ttaaaaaat ctatgatttc taactctcca ctccctgtat 14880
acttacctaa gtaigtgtct tattccccg tactagtcca tatgtatatt aaggacagat 14940
tttaigtgtg agtcactctt gtatctcaca gactattagc ccagcatctt acacgtagta 15000
gtttttcaaa tgtttaatta ataatttaig gattgttaat caacaccata aattaatgaa 15060
aaccagagc taattttgaa taatctagga agcctgttt tttaacatat gtcttttga 15120
aatitgttat gaattaaata tcaggtactt ttgatatca atatgaacta gttttggatg 15180
ttatacaata tttttatcc ataaaaaatt attttacct aatataactc acatggttga 15240
actacataac tcttagtcac cacagcaagg gctgtttcaa aatataaagg ctgctagaaa 15300
tgccaaaacg ctttctagga ataaactcgt ctaattgtag gcaaatacag ggctatccct 15360
ttatittaa gttgaaactt ataaatctaa tgactaatcg gttataatat actttcaca 15420
cttccaatat cttaactgt gactctattc cagaggcttt cacagattca acttcigtct 15480
ttgcactgac agctctcata tagcctgagg tctacatttc tccattaac tctaggacca 15540
tttaattcaa atacttagta gatactctca cccagatgta ctatggcacc tcatgcataa 15600
tagtcaacta attgccatca catttagcct gtctctgctt ctgtattctc tatcttaggt 15660
aatittagca ttctctagt ctltcaattc tgaagaacta gaatcatctt tgaatggcct 15720
catctcatcc ataccaaaat tctatagttt aatatatcat cttaacacct gtattatcca 15780
tctattctat agacttctac tactagtctt agttcaagta gtgttcagat ctaccggga 15840

```

[0013]

```

ccactttctgc agcgttcagt gggeccctgac taaccttccct gcctccccctg tgcattctggc 15900
ctttttaaatg atgcttgagt tatctgtccc gattcaaatc tgttaccatt ttcttctttt 15960
ttaaaaactc tttaatgaag tatctctccc ccagcaacctc tcaggatttg gctttgcatt 16020
tgattggttt gtaaacagaa gtagccaaaag aaggatcaaa ttctagccaa atattgcttc 16080
aaaaatatgt gtaataaat ggacaatgtt taaataattg tagttaacaa ataaggaaaa 16140
tgtaaatga ttacaataaa aattagtttt ttaatatcaa ttatgctag agtaaaatat 16200
aaatttctctg ttatatgac tcagtagcat gactaatcag ttgcaattta acaagagaca 16260
ttgcttttta agaggcaagg ctttttgttt tatgaataac tttttctag ttataaaat 16320
taaaagaaaa tagactaatt aaaagataga gactgcctga gtagatttta aaaacctac 16380
tttacgttgc ctaaaagaaa cctactttaa atataaagat acatatagat tgaaagtaaa 16440
aggatgggga atgatacact atgttaacac taatcaaaat gggagtagct atattcattt 16500
cagtcaaagt caacttcaga gcaaggcgga ctatcatgga tataaagagg gtgcattaca 16560
taataatana ggccaatta tccaagaaga cataagaatc cttgctctgt acatatctaa 16620
aaacagcatc aaactctgtg aagcaaaaac tgataaactg caagaaatc atgtatctat 16680
tattatagtt ggaaactca cagcctctg tcagtaattg acagattcag caggaggaa 16740
atcagtaagg ttacagatga acttgaaagc accataaatc aactggatct aattgacagt 16800
tataaaatc ttatcaaac aacagcataa tacacatttt tctcagactc acatggaata 16860
ttccccaaa ttgaacatgt actgagccgt aaaacacacc ttaacaaatt ttataaagt 16920
acaagtcatg cacaacatgc tctcaacca aatgtaattg aagtagaat caataaaata 16980
agaaaaatag gtggaaaatt cccaaatatt tggaaattaa aaacacaatt ttgataaca 17040
tatgggtcaa acaaaatgtc tcaaaagaaa ttttaaaata ttttgaatta aatgaaaaga 17100
aaatagatat ttgcatgata cagttagagc agtgcttagg gtattaaatg catagaaaga 17160
aaagaaaaag alalaaaatc aatagtciaa tcttccacct taggaaaaca gaaatgagaa 17220
agaaaattaa aactaaatta atcagaagaa aataaataat gaaattagag atgaaattga 17280
gaacaagaaa ttagtagagg aaatcaatg aaaccaaac tggttctttg aaaagatcaa 17340
taaaattaat aagcctccag ccaggtgac cagcaaaata agaaacaaga cacaactac 17400
tactatcaga agtgaaaaga gagccatcac tactgattcc atggatatta taaagataat 17460
gaggtaaaag tattttgatg gtaatttta tgcattaaat tatcttgcc aaggaacacc 17520
aaggattgcc agcagccacc aaaatctagg agaaagtcac gaagtggttt caccacagag 17580
cttccaaaag gaaccaaccc tgccaacact ttgatgtcag acitattggt tccagaactc 17640
tgagagacta aatttctgtt gtttaagcc accctgttca tggacatttg ttatagaagc 17700
cctaggaana tcaataaant ggtgacanaa gtggacanaa tctgnaanaa aaattcacta 17760
acactccact ttgaagagag gccgtggaaa tgtctactgg ggaagagcaa gtgaattggg 17820
gaaatgacce ctaaatatgg tagtctctat gaaaagcaaa acacctcttt ctcagtggg 17880
aggaaacttg aagaccaaat gagcactctt tctcatgca ggccagctca ccataacca 17940
tgatgcactt taacaaaagg taaattgita aaaagagagc acagtgttaa taacaggga 18000
ggctatgcac gtgtggggac agagagtatc tgtgggaaaa aaaacagttt tcttattctc 18060
tcttcacaa acaalcaaa taggagacti elatgaccaa atgtgtgaga gttttttcc 18120

```



[0014]

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tcataattcta agcaaagaat caattctgca aaggacacaa gctggctgtc aattcaatta | 18180 |
| tgacactatc tatctgaaga cagcaccaca tagcacaggt igaggctgtc ttcatgactc  | 18240 |
| ctcttctccc ctccaccccc atttcagatg ccaatcacaa acctaggat gictaacctg   | 18300 |
| tgtctctgac caactggctg tacaatgggg atcccacaaac ctgtctcttg ggtttaacta | 18360 |
| atttgcetaga gcagctctca gaacttgggg aaatactaat atttatcatt tcttataaag | 18420 |
| gatattacaa aggtacagat gaagagattc atgggcaaga tatgggagaa caggctctgga | 18480 |
| gctttcttgc cttctctggg catgccaccc tccaaatacc tccacatgtt cagctatttg  | 18540 |
| taagctctct ggagagttag gcatgactga ttaaatacatt ggccatttgt gateaacata | 18600 |
| accttcagcc cctctctctt ccccgagaagc tgggggatgg ggccgaaagt cccaaccctc | 18660 |
| tatttatgcc ttgtatctct aggggctggg actgggctgt gagctggggg ctgcctaggg  | 18720 |
| gcigccagat accagtcacg tcatlagcac agaaaaagac attccttttg aggtttcaag  | 18780 |
| gatittatgg gtgtgtgtg aggaatctgg gacaaagacc aaacatacag tcatacgaca   | 18840 |
| caatgtttca gtcaatgagg gactgcatac accatgatgg ccccataaga ttataatgga  | 18900 |
| gttgcaatat tcatattgcc tagtgacacg atatctgttg taatgtctta gaatgcatta  | 18960 |
| ctcacatgtt tgtatgata ctgatgtaaa caaacccatt gcaactgccag tcatataaag  | 19020 |
| gtatagcaca gtagtgttca gtaatgtcct aggccttcac attcactcat ggtcactca   | 19080 |
| ctgactcatc cagagcaact tgcagttctg caagctccat tcatggaagg tgccctatac  | 19140 |
| aagtgtacta ttttaatat tttataccat attttactg taccgttctt atatttagat    | 19200 |
| atgtttagac acacaaatac ttaccattgt gtatttatta tctatttagt gcatgctatg  | 19260 |
| caggtttgta gccgagagc aatagactat accttatagc ctaggtagt aataggctat    | 19320 |
| accatttagg ttgggttct atgatgttg tgcgatgatg aaatcatcta atggcaccat    | 19380 |
| tacaatgaca catttctcat aatatatccc ctatcattaa gtgacacata actgtatttc  | 19440 |
| acagtatcac aatgtacatg aggaatctct ataccttctt ctcafttttt tgtggaccta  | 19500 |
| aaatigtctt ataaaatagt ctttaataaa aagagagaaa gaggacagtc cctgtccacc  | 19560 |
| aacaaaattg accacaggtt tteccacttc tcaagtgcact accattgccca cataccctt | 19620 |
| cgcataatagc tgtgttccca ggctttccaa gagcacacag agcagataat actgtggctt | 19680 |
| cacttagaaa ttcaacagag aagtgaactg gataagtgag aagaggatca tgagatatgg  | 19740 |
| agtcaaataa ataicagcac agagtgggcc actttaaat taagatgaaa ataacataca   | 19800 |
| acgatacaga aatgccacag caaaataaaa agactaaaag aaacctagaa tataagcatc  | 19860 |
| cattctggaa gggggcagac acgaagaac agaataaaaa ctttcatttg tacttcacgc   | 19920 |
| catagtitta aagtacacat gaattttaca acagaatac aaagagtagt tgataaaaga   | 19980 |
| atagaatgag atgaaaaaat attatacaac caaggaaata cattgaaatc caaaattatg  | 20040 |
| cactccctcc attttagatg tgacaaaagt gttagcaaca acaagaagaa tgaacaaaaa  | 20100 |
| ataigaata gatltgttat aatcaccata autgcucagt aaaaalacaa ataccaaaaa   | 20160 |
| gttgcetgaa caataaaaga taagaagaga tgatagtgat ccattttatg aataattgtt  | 20220 |
| cttaccaaag aaaaatcact gaatggaaga ataaaaaac ctatgataga ggaattttt    | 20280 |
| tccacaaatt gaggcaaaat ggaatgaaca gtgctaggta gtatacatg tactataaaa   | 20340 |
| attgattcaa catgattgtt actaagtat atcttgaaa agtgactgaa tticaagagc    | 20400 |

[0015]

```

aaggaagaat aattctaaag gtggaatgg caagtcagtt ggaggagaat cagagtggtc 20460
tcagattttt cacatctaaa tgcaaaagat aatggaataa tgtctacaaa attctgagag 20520
ataaaaaatg ggctcagaat ttgataccta gacaagaagt tgttcaataa taaagtgcac 20580
aggcagaaat ttatgtatgt cagaatttag gcaatagaac actcatgagc cttttcaagg 20640
agaagatgga gggggagggg agctactgga tataaaatcc aaccaacca gaaaaaagt 20700
aagacactgt agtaaaaggt caattgatag cacazaattc acttccttgt agaattagag 20760
tagcctcttc aaaaatatatt atattctttt attttctca tggttcttgc tactgtctca 20820
aattatcata ttttaggac agagactctc tgtcttgata atccttgtat ccccaccatc 20880
tagaattgta cctggtagac acaagacctc tcataaatat ttattgactg actgagtgaa 20940
tgaacatagt ttacattaaa aaaaacttaa atgttatttt aaagttalaa aattacagt 21000
tagcataaaa ttatattgta tctcgigtat atagtataat tcaaaattat gttgtaaaga 21060
tgttgatata cataagtgac tgtgttagac acttcigtgt gccatatcaa agaaccatgg 21120
actttgttac ttgtgtgtgt tataaacaag agaaatttat tcttcacagt tctggaggct 21180
ggaagtcacg gatgggggtg gcatatggtt gggttctgtt gaaggacctc ttccaggttg 21240
tggactacca gcttctcata tcttcacgtg gcagaatgtg aaattttcag atggctagag 21300
agctctcttg tgtttcttta taaggcacta ccaccattca ttagagggtc accttcatga 21360
cttaattacc tccgaagge ctcactttct aacgacaaca cattgggggt taggatttca 21420
acatatgaat ttcgaggaga cacaatgtt cagttcataa cagtgacatt ttaaaatcat 21480
tatatgactt atagcttca ccatattggc tctatcagtg acttcact atttggttat 21540
gtgctactca tatatttact tgcagtttac ctaattggct gcctattttt gcttaaccag 21600
gtggtgttta gagttatgct ctcaaaacag aacactctct tctgacagtt tggtttatca 21660
tacttgctgt cttgtcttta catatttctt taataaatct ttatcttga tctgctgtt 21720
accacccac ttcagctcac tagaatctc gaatatatcc atctcatact tcatctctca 21780
aattgctca ttaatcacag gttatatagt tgaattgat atttaaagt caagttaata 21840
gttataaagt acagcatata agcatttgtt attataaatt tacagtigcc acatatgta 21900
attggttaatt agatcgtgc ttgtaggatg gtatataacc attactgcat attaacctta 21960
agactaatga gtgagagctg ggccatgatg gctgactaga cacagttgca gttggaggcc 22020
tccaccgaga ataacaaaaa cagcaagtga atcctgtgct ggcaactaag gttaccaggt 22080
tctctcattt ggactgacta ggtgggttgt gcaactgaca gaaagcaaag aatcagagt 22140
ggagtaattg cccaccigca ggggtaagt gggactacca tccccagcca agggaggcag 22200
tgagtatttg gccatcttgc ccaggaaacc atatttttcc gtggatgggt gcaacctgca 22260
aatcaggaga ttcccatcat aagcccacac caaaagggcc ttgggttcca agcacagagc 22320
agtgcattat ctctcagtg ccactgggct ggggtctgcc taagactaca gatttcctag 22380
aggggaagggt agccaccatc gctatggeta cctgtgcctc aagatgactg aacttagaaa 22440
aggggcagca accatcactg cagctccagt ctgccttttc ccctgtgtgt gccagagata 22500
ttgggtggtt cagatccagg aggaattctc cacagtgcac cacagcagct gtggcagata 22560
atcaccagac tgcctcttta ggcctgcccc ggaacctacc atcttcactg catgtggcct 22620
ccctctggga attcatcat ctccagccag gggtttacgg acagagctct gatacccttg 22680

```

[0016]

```

ggatggagct tctgggggga ggagcggctg ttgtctctgt ggatcagcag acctagctct 22740
ttccccgctg gctctgagga atccaggcag ttcagacgag tgggattcca gccagagtgc 22800
ttcattaagt gggicttltga tctgtttctc ctgactgggt gagaccaccc ccaacagggg 22860
tcaccagata ctttataatg agacattccc actaacatga agtcaataac cctctgggat 22920
ggagctccca gaggaaggag cagtaagcca tctttgtgtg tgcgcagcct ccactgggtg 22980
cacccccagg ggtgggagag acccaggcaa atagggtctg gagtgaacct ccagcaactg 23040
acaggagcct tatggaagag gggcctgact gttaaaagaa aagcaaacag aaagcaacaa 23100
caacaacagc atcaacaaaa aggcacccac agaaacccca tccaagggtc agcagcctca 23160
aagatcaaa gtagataacc tcagcaagat gagaacagt caatgaaaaa acactgacaa 23220
ctcaaaagcc agaglacctc ttctlgaaat gatcgcaaca ctlttccaac aaggcacaga 23280
actgggctga ggcctgagat gataaacctg cagaagtagg cttcagaagg tgggtaataa 23340
tgaacttcac tgagccaaa gageatgtcc taacccaatg caaagaagtt aagaacctg 23400
ataaacatt atagaagctg ttaaccagaa taatgtttag agagaaacat aaatgacctg 23460
atggagctga aaaaataaac acaagaactt cccaatgcaa ccacagggtat caatagctga 23520
atagatcaag tggaggaaa gcacttcagaa cttgaggact atcttctgta aataagacac 23580
aaaattagag aaaaaaggca tgaaaagaaa tgaacagaac ctgtgagaac tatgggatta 23640
tgtaaaccca caaacctac gcttgattgg ggtacgtgaa agagatgggg agaattgaac 23700
taacttgaa aacatgtttt aggatatcat ccaggagaac ttcttcaacc tagcaagaca 23760
gggcacacgt cnaattcagg aagtacagag agccccagta agatacgcca tgagaagaac 23820
cactccaaga cacatgatca tcagattctc caagggtgaa atgaaggaaa aaaatattaa 23880
gggcagccag agagaaagge caggtcacct acaagggaaa gcccatcgga ataacagcaa 23940
acctctcagc agaaacccta caagccagaa gagattgggg gccaatattc aacactctta 24000
aaagaaaaat gtttctaacc agaatttcat atccagtga actaagcttc ataagcaaag 24060
gagaaataaa atcctttcca gacaggcaaa tgcctgaggaa atttgtctc accaggcctg 24120
ccatgcaaga gttactgaag gaagcactaa atatggaaag gaaaaatgat taccagccac 24180
tacaaaaaca cactgaagta cacagaccaa tgatactatg aagcaactac atcaacaagt 24240
ctgtaaaata accagctagc atcatggtga caagatcaac tgcacacata ggaatattaa 24300
ccttaaatgt aaatggccta aatgccceaa ttaaaaggca cagagtggca agctggataa 24360
agagtcaagg tccactagtg agctgtattt aagagacaca tctcatgtac aaagacacat 24420
ataggctcaa aatagtaaaa tctaccgagc aaatggaaaa cagaaaaaat cagggtttgc 24480
aatcctagtt tctgacaaaa cagactttta accaataaag atcaaaaaag ataaaggcat 24540
tacataattg taaagggttc aattcaacaa gaagagctaa catctaat atatatgcac 24600
ccaatacagg agcacctaga ttcataaaac atattcttag agacatacaa agagacttag 24660
actcccacag aataaatagt agagaattta acactgeact gtcaatatta gacagatcat 24720
tgaggcagaa aattaacaag gatattcagg aattgaactc agctctggat caagtggacc 24780
tgatagatat ctacagaact ctccacccca aaataacaga atatacatc ttcttggcac 24840
cacatggcac ttactgtaaa atcaaccaca taattggatg taaaacactc ctacagcaat 24900
gccaaagaac tgaatcaca acaaacagtc tcttagacca cagtgcactc aaattagaac 24960

```

[0017]

```

tcaattttta ggaactcact caaaagcata caattacatg gaaattgaac aacccgatcc 25020
tgaatgactc ctcggtaaat aatgaactta aggcacaagt caggaagttc ttgaaatca 25080
atgaaaacaa agaggcagtg tgcagaatc tctggaatgc agctacagca gigttaagcg 25140
agaaatttat aaactaaat gtccacatta aaaagctaga aagatctcta gtaacaacc 25200
taacatcaca atgaaaagaa ctagagaacc aagggcaaac aaaccacaaa gctagcagaa 25260
gacaagaat aaccaagatc agaaaagaat tgaagcagat gtagacataa aaaacccttc 25320
aaaaatttaa tgaatccaga agctgggttt tgaaaaaaat taataaaaca gactgctagt 25380
tagactaata aagaagaaaa gggagaagaa tcaaatatac acaataaaac gataagataa 25440
atatcatcac tgacccca gaaatacaaa caaccatcag agaataccat aaacacctct 25500
atgcataaai allagaaaaa ctagaagaaa tggataaatt ctggacaga tatatctcc 25560
caagactgaa ccaggaagaa gttgaatcct tgaataggcg aataacaagt tctgaaattg 25620
aggcaglaat aaatagcctg ccaaccaaga aaaccgcga ccagacagat ttagagctga 25680
attctaccag aggtacaaaag aggagctggg accatttttt ctgaaattat tccaaacaat 25740
tgaagaggag ggactctca ctaactcatt ttatgaagcc agcatcattc tcacacaaa 25800
acctggcaga gatactacaa aaaaagaaaa cttcaggcca acatctctga tgaacgteaa 25860
taaaaaate ttcggtaaaa tactgccaaa ccaatccag gacacatcg aaaagcttat 25920
ccaccatgat caagttggct tcctctctgg gatgtaagcg tggcgcaaca taaaaaate 25980
aataaatgta attcatcaca taaactgaac taaagacaaa aaccacttga ttatctcaat 26040
agatgtagan aaggccittg atanaattca acatceccc atgtiaaaaa ctctcaatan 26100
actagatatt gatggaacat acccaaaaat aacaagagcc atttatgaca aaccacagc 26160
caatatcata ctgaatggac aaaagctgga agcattectc tagaaaaacta gcacaagaca 26220
aggatgecca ctctaccac tctgttcaa catagtattg gaagttcttg ccagggcaat 26280
caggcaaaag aaacaaataa aggtaggcaa ataggaagac aggaagtcaa actgittgcc 26340
gatgatgtga ttttatatct agaaaacccc attgtctcag cccaaaagct tcttaagctg 26400
ataagcaact tcagcaaaat ctcagaatac aaatcaatg tgcaaaaate acaagcattc 26460
ctatacacca acaatacaca aggagaaagc aaatcatga atgaactccc atttacaatt 26520
gctaaaaaga gataaaaata cttaggaata cagctaaca gggcaagtga agacctctca 26580
gggagaata caaacactg ctcaagtata tcagagagga cacaacaaa tgaaaaaaca 26640
tgtcatgctc atggatagga agaatacaaa ttgtgaaat ggccatactg cccaaagtaa 26700
tttatagatc caatgctact cccattaaat taccattaac attcttccca gaattagaaa 26760
aaactaccat aaaattcata tggaccaga aaagagccag tattgtcaag acaatcctaa 26820
gcaaaaagaa caaagctgga ggcaccatgc taccctaact caaactacat tctacaagcg 26880
tacagcaacc aaaatagcac agtactcata caaaaacaga cacgtagtcc aatggaaaag 26940
aantagagac tcacaaagaa gaccacatat ctacagecat ccgatctttg acnaacctga 27000
caaaaacaag caatggggaa aggatccctt atttaataaa tgtttcctta atattccatt 27060
attttaaca tttattaagc atctgctaatt agtaatctgt caactcaaat ctgaatgatg 27120
tattccctc ttcaagaact ctagtactc agagtggaat aacaatttta atgggacttt 27180
gaagaatgta tagttcttaa ggaggcaaaa atgaaaggga atgccatttc atcagagagg 27240

```

[0018]

```

actatttagag tcaaagcttc gaatectgcc tttecatgca attttgcatg catttatgaa 27300
atggctgttta aagatttgtgt gcaagctggt aaataatgag cacaggtata aaaaagacca 27360
gtttaccaga ctaigagggt tagttttgaa agagagctag actctttaa ataaagtatgc 27420
aatgcaatgg gataatgctg ataattacag ttgaaaaatg ttagggatac caactaattt 27480
gacctggggg cttgtaatt agatttaagt caatggcccc atgtagctct agaggagatt 27540
tggaatgtaga aaagtggaa ggtagggtat ggctagattt tgcaagacct tacataccag 27600
gccgaagaat gtgaacttga tctttaggac tatataataa ggagcgatca ggctttttaa 27660
ctgcagcagt gtagaattaa atctgggatt tagaaagata attcatatgc gccatataaa 27720
ataaatttgt gatgaaaagc attcagaaag atagggtatt tcagcaatcg tagttggcac 27780
tgttagatgat ggcatgttc tttttaaaa ccatagtaaa atttacagat ggcagctgat 27840
gtcctctgaa agtttggag tatgtgatgt atgatattgt cattcaatca gtaattttta 27900
ttacatgaaa atacaatgga aaactcaaag attgataaaa tatagtctct gcattaggaa 27960
caagcaataa aaaggcagta gtgaatgcat ggagtcctta aaggtagttt cccaaaagga 28020
agagtaaaac tgaatggcc cccagcacct ggagagaaaa aggagaaact gcaagtggga 28080
gcaatgagat gaatgcta atgccacaac aattacaaag tccgtcctag tgaagaagga 28140
aggcacttcc agatggccct tttttatagg tgcctgttgt tgtcaaggcc tgttctcata 28200
cctggccaga ctccattaa gtctgtgcat tcaactttga ggacaatgat gcgtctaata 28260
ctcccaggcc tgaatagcta ttttatgaaa attactatat tgggtatttt atttgttttg 28320
aaccacatc tatgccctga ttatagatta taaactttat tatctagctt ctttaccatg 28380
tgcagataga ggtgaatctc aactagacaa ccgatgaaga cattgtcgat cacataatga 28440
taatatattgt gcttcagttg ttttctctt aatgggtgctt attatgcagg ttattaattc 28500
aaagaccatc atttggtattg aggaatgtga gagtaggaat gtcatttata gagatgaaaa 28560
gttctatcc accatgaaga tcacagaigt ttcatctgc caggagagtaa ttatatactg 28620
atctacttat gttatgaccc gtgtggaccc tgtgtcaata ttgaatctga atatgccact 28680
tgttagctat gtgacattgg ataaattact taatccttct gtgccttagt ttcttattt 28740
ctaaagtggg gataaaatta ggaaccatac tcataggggt tattttaaat aaattaaatg 28800
ggctaataa tgaatgctc atggaacagt gcctggaact taagcaatca acaagtcata 28860
gttcttgta tattattaat gttagaaata atgtctgcaa caatgctctc taaatttctt 28920
atctacatc cttaagaaca gatgcaata aaaacctgta atatttgaaa atggctagaa 28980
attgtgtgat ttatgagagc aaaattcaaa catacacaat atgattttgc attacttta 29040
gtccctctt atccaacatt tcagcttctg tggtttcagt tacccaaaaa tcaatgaagg 29100
ttcaaaaatc ttctatggaa acttccagaa ataattcgta aattttaaat tgtgtccgt 29160
tctgagtagc atgatgaaat cttgcactgt ctcactctat cccatccaag ggtgaaatca 29220
tccctttgtc tagcagaacc gggtgtgga tgcctacgtc ccattagtct catagtagcc 29280
ttttagatta tcagattggc tgcagaggta tctcagtgct tatgttcaag tcattcttac 29340
tttacttcat aatggcccca aaaagcaaga gtagtgatgc tagaataatg tcataattgc 29400
tetatttcat tattaggtat tgttattaat ctcttactgt gctaattta taaattaaag 29460
ttttatcatt ggtaigtatg cataggaaga aaagtaaccg atataatagg tciggtacca 29520

```

[0019]

```

tgtatggctt caggcatcca ctgggtggcct tggaaagtat cctccaagga taaggggtac 29580
tactgtagag aatgtagaag tggctattta ataaccacta aatatattatt tagcatggaa 29640
gtgtttgaag taaaatctta cacagaggtc cagtgaagtc ccaagccctg actatccigt 29700
atcatcttta cgeitacttc taagcgcccc cccagttacc ttatgaaate ctaggaciac 29760
atggaatatg atctatgaaa accactgccc tagtccaatg tactcatittt gcttatgaga 29820
aaattcaagg agaggttaca gtaagtcagt aaaacgctac aggaagaaaa aggactggaa 29880
atgaaatgct ttggtcagag tccccacttt gcccttttgg ctatgagatg ttggacnatt 29940
cagttaactg cttgaaagcc tgaattttcc aattagaatt ttgattttca taatctctga 30000
gacacattcc tgcgttaaaa ctattcaatg tcagaaatgc acacagtcac ccacaaacte 30060
taglllgggt ttcllllcal tgcacigalg tagaaglatc gaclacellag gagaaccana 30120
gaaigaatgc cctggaigaa ttccataata acctttctgc acatccagag taggatattg 30180
ataattitgt gacgtaigge actgtaceaa gtacaggiga atatgccgtc aggttttcaa 30240
tagttatgca gtgtgtgtat ttaacatgaa cactgatagc taggcaaatc tgceaatitgt 30300
tgaatcatai agttccctga acaccatttc ttatccccaa acttataata ccacacctgg 30360
attaaagtaa attaataaaa tactacgttg tgtacctaa gttgttttgt aaagctggaa 30420
aaggcaacte atgaataaaa aatatatatt acctccagaa aaataaatgt aatgcataca 30480
caactttaca caagttaaag aatgggttta acaactaaga ttgtttcatt acctttcat 30540
gagacattct tttgtctgt attcattaca ttattagatt ttctagttaa ttccaacca 30600
tgatttttct taagttgagc ttcatcagag aaattctgta gagglatitt cacaanaatga 30660
aatcacaat cacaagtttt ctaactcttt tgcataaaaa agcaetgagg acactttcat 30720
gatgatatta ttctgaaaca ccatatttaa gaatatagtc atttttatc ttgttttgt 30780
ctttatgtcc taagtcttc tacagtggat tccaicaata ttaattigta aaatattaac 30840
ttctatttcc tgcattgtt ttatgtacca cagagacatg tattagaaaa cagctatgt 30900
tatgggtgta agttaaatga gaagcacagt gccaatanaa tgcacagaaa ttgctttact 30960
tgggctatic ttggctatag gaaggactgg gaaattiaata tagtcacgtt ttatagatg 31020
cagagctttt attaatatac atacagtgt taattagtag tatagtttca cettgtttat 31080
taacataaaa tttagtaca aacacttttg ggatattaaa ttttggtatt aaatatgtcc 31140
tatttcatac atgttagaat ataattata tatacttatt gtcacacaa agaateaatg 31200
ctaaagtcac aaaattccag gfactttttt tcttctttgt taacctagca atgttgggca 31260
ttagatgaag aagaggcaag gctacagggt tagataagga tctgcagtct tagtctttgc 31320
aaatacttgg tatctcttgc cttctcaaaa cttaggcatt gaaaattatt ataagtaatg 31380
aaatccaaaa tgttagatag ggtaaacaca gttgaactca caaatatatg ttttttttc 31440
ttttctctgc tcttttggt gaaaatgtag aacatgatta ataaggttgg agttttttct 31500
ttataatttt ttccacagt gegtccaaa ctaaagaatg ctgttttacc taatatggcc 31560
aaattggagc cagtaccttc attcagctag atttacecca gttgcataat tgcaatgagg 31620
cagaattcct acagacagcc ttctctctga tttttctgcc ttgttctct ctcacactgt 31680
gtttctccca taattcacat ctacctcta cctaatigge ttctccagtc aaagtggata 31740
agcatctcag tcagaaatac attatgagaa cttcccaaac atgtactaat cgccacaaac 31800

```

[0020]

caaggctcag atcatgccat atcgtcgtc aacaacttct cttaggttac cactcactgg 31860  
 ctattgcagg actaatccct tatgtgggca ttggagaagg aaaatctgtt ctttacattt 31920  
 ctacgcctact tgcacactctg tattgcccct tacacgccca gcaccacaac caaatgggat 31980  
 tacttactgt ttccaaaata tgcctccat ttttgtacct cagtgccttt getgttttct 32040  
 cattgtggaa ttttctactt cccctgtctt gctccacaaa tcttcccgca cccaaattta 32100  
 aagacagcag gaattgaata acatcccttg ttcaataaccg ttcgttatga cattgatgag 32160  
 aaaaaagtcc atttctggcc ctggaccact gtctgtgtag agttagcaca ttctcccggt 32220  
 gtctgtgtgg gtttctctg ggtactttgg ttctctccca catcccaaag acgtgcccac 32280  
 tgggtgaatg ggatgtcga catggctcta gtctgagtgt aggtgtgtgt gaatgcaccc 32340  
 tglgatcgag gggtcctat ccaggactgg tccgtgcttt gtaactctgag ctgctgagat 32400  
 agactccagc cacttgaact agaataagca gtttggaaag tgacctgaa ctagaataag 32460  
 cagtttggaa aaatgaacaaa tcaatcaatg taaattattg tcaataaaaa atttgtaag 32520  
 taaatggta ttatacaaat acacaacaat aaatgatgca agacgaaggt gctcatccag 32580  
 ctgtgagta gccctacttg ttgtgattc ttttttaact gtgtgggtga agtgcctctg 32640  
 acagttttag ctttgcaaac acttatttct tgacttaate caccaccaet atgaccateg 32700  
 acactcactg atttacaaaa acatgggtta ttatcttgtt ttgtttaate ttctttaat 32760  
 gtatgtgtag ctcatattta attcagtgtt taatattaga aaagtgtgg gtcttcattt 32820  
 agaaatttgg cgaigttttt gtgatgagaa atatgccaca ggatcttaac tctttttat 32880  
 atcaattaac ctacggtaaa attggtttct ttgtacaaca gtttacttaa agtcgcagtt 32940  
 tccaagaacc tatccgtgat gttagatgag gacttaactg gccatttaag gtcaagtcca 33000  
 ggttctactt tattcataac gcaagtcaaa agtagcttta ctgttgcaact ttatcttgaa 33060  
 cactattaag gaaggtatca ttctatattt tatgcataaa atctgaatat gcataacat 33120  
 tcaatatttt ttttaaagta gcaatgtaaa tgactaagca aacaaaaagt attacaggct 33180  
 atgtcatgtg gtcagggttt aggattcaga aaataatatg ttgtcttgaa ttttcttagc 33240  
 acttatattg tcaactcttc tattaaattc tgttgattga aaattttgaa tcaagctcac 33300  
 attacttata tgacaaattc gggtaataga aaaagcatgg gctttgtaac caggcaaacc 33360  
 agtatttgca tgcctagccct gccaatcatt agtttttcca cttagtgttt ttgtgaatct 33420  
 ggtttctttg ggatttgga gtgtaatgat agtgacagtt gttagatatt gcttgcaactg 33480  
 tccattatcc taggaagaaa gtttcttgga ataggaaata taactgattg ttttccaca 33540  
 ggagaagaag gcacttctct tctcttttgg ggctagaaat gacttacttt aaaaatctca 33600  
 gtttaagagag gactaaagct gttccaatgt tatgattgta ttccctaac tatgtgaagg 33660  
 tncagcagga gcaagccttt catttgtage agtggctgca acagaaaggg gggcagtttt 33720  
 tagagcggcc tggcacaggg tattagtitt tgaatctctc aggcgtgaaga atgtgtgctt 33780  
 cctcagcatg tgaagtatt tgtgtcagta tgccttcctg tataattagt agaaaactga 33840  
 acataaatgg acttaaacat taaagagta tttaattggc tgtataactg aaaagacccc 33900  
 agttgaatgc tttaacactg ggcttagaat ttcaacttaa ttctttgca attttttgac 33960  
 teigcgttct tccatgtggc attaatcttc atgtgtggc ttaccagtag ccaccagggt 34020  
 ttctttatcc ttccataacc agcagaatga taattctttt gctataattt aactaagttc 34080

[0021]

```

ttagatgtac tctgattgga ttaictatga aaaaatcctt atgtcagcgg aagacccagg 34140
tcttaactgc cttagacctt gtttaattga gcaagttgct ttggtcagag agatgggata 34200
acctttatct acttagtate taagtcctag accaatcaaa actcaagcca gagctggaag 34260
tggatttaac tttcattaaa aaaattactg ctaaataatg gagagagaga aataggaatg 34320
atatgcaatg aaaaccacaa tgtctattgc gttagggagg tttagagctc caacagccag 34380
gaaacagcta gaaaacact tictgacata ataagatctg tccccctccc acaaatggag 34440
tgggaacatt agtgattccc actagagaag tagctttacc taggaaagtg gtgatttcac 34500
gaagttcgtc atttctatga cagcaagtig tggagacca gagaagaac ctgaagagtt 34560
tattacagaa cacacattag ataacattat gggaattttc agaaatiaca tgggtctttc 34620
agaggagttt atciccatca gataggaact taaaggctta aattataata atgtgtgtat 34680
aaaaaaagaa gagtgatttt attatataat cactggatag acaaaactgt aaagatctcc 34740
tataaagcaa aaggaaataa tttgtgtatc tgtctacata ctatcttccct acctatctca 34800
cttgtgtcgc tgtgcgtgtg tatgtgtgtg tgtgtgcgtg tctttgcata ttggtctgtg 34860
tatgcatatg tatatataat taagagaaga tgattgatac catagacaga gcagagagct 34920
aatctataaa taataagtggt ttctgaagag aaaatagccc atcaaaacag aagcaaaagt 34980
tcagaataaa agagagatat atttctgtat taaaatctta aacttgttga ttatgacica 35040
agggtgaagag acaaacacta ggaatatca aggtgaatti tticaaggaa gcatccttcc 35100
agtaagagag gggaacatg tcgacaaaag gatacaatta ggtagcctc tattttttta 35160
ccaatgitta gctccaattg accaagetct actgaatttt gtgataacta ctaagttttg 35220
ttactgtggg ttcacagtct tagacccagg caaattttat tgaagtacc aagaataata 35280
aagacacaga taggccagca aggttactgc ttctttattc aataaaaacc tgaccttaag 35340
attagtecat ttggcttttg ttgccactgc ttttgggtgt ttagacatga agctcttgcc 35400
catgecaltg tccgaatgg taaagccatg glltcttctc agggllttta tggllttagg 35460
cctaacattt aagcttttaa tccatcttga attatttttt gtatcagggt taaggaaggg 35520
atccagtctc agctttctac atatggctag ccagtittcc cagcaccatt tatataatag 35580
ggaatccttt ccccatgtct tgtttttctc aggtttgtca aagatcagat tgtttagat 35640
gtgtggcatt atttctgagg cctcigtctt gtccattgg tctatatctc tgttttggt 35700
ccagtatcat gttgttttg ttactgtagc cttgtagtat agttgaagt caggtagtgt 35760
gatgcctcca gcttgttct tttggcttag gtttgacttg gcgatgtggg ctcttttttg 35820
gttccatatg aactaaaaag tagttttttc caattctgtg aagaaagtea ttggtagctt 35880
gatggggatg gcaatgaate tataaattac cttgggcagt atggccattt tcatgatatt 35940
gattcttctc acctatgagc atggattgtt ctccatttg ttgtatctct cttttatitc 36000
attgagcagt gattttagt tctcctttaa gaggctctc acgtcccttg taagttggat 36060
tcttaggtat tttattctct tgaagcaat tgtgaatggg agttcactca tgatttggct 36120
ctctgtttgt ctgtatttg tgtataaaaa fcttgtgat tttgtacat tgattttgta 36180
tcttgagact ttgtgaagt tgcctatcag cttaaggaga ttttgggctg agacaatggg 36240
gttttctaga tatacaatca tgtcatctgc aaacaggac aatttgactt cctcttttcc 36300
taatigaata cccittatll ccttctcclg cctaatlgcc ctggceagaa ctccaacac 36360

```



[0022]

```

tgigtggaat aggagtgggtg agagaggggca tccctgtctt gtgccagttt tcaaagggaa 36420
tgcctccagt ttttgeccat tcagtatgat attgctgtg ggittgtcat agatagctct 36480
tatgattttg agatacgtc catcaatacc taagtattg agagtttta gcatgaagg 36540
tgttgaattt tgtcaaagge cttttcigca tctattgaga taatcatgtg gttttgtct 36600
ttggttctgt ttatctgtg gattacattt attgatttgc gtatattgaa ccagccttgc 36660
atcccaggga tgaagccac ttgatcaagg tggataagct tcttgacgtg ctgctggatt 36720
cggtttgcca gtacaaaatg ggatctaatt aaactaaaga gcttctgcac agcaaaaaga 36780
actaccatca gagigaacag gcaacataca aaatgggaga aaattttgc aacctactca 36840
cttgacaaag ggctaatac cagaatctac aatgaactca acaaaattta caagaaaaa 36900
acaaacaccc ccatcaaaaa gtgggcaaag gacatgaaca gacacttctc aaaagaagac 36960
atttatgcag ccaaaaaaca catgaaaaaa tgcctaccat cactggccat cagagaaatg 37020
caaatcaaaa ccacaatgag ataccatctc acaccagtta gaatggcaat cattaaaaag 37080
tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt ggagaaatag gaacactttt acactgttgg 37140
tgggactgta aactagtcca accttgttgg aagtcaggtt ggcgattcct cagggatcta 37200
gaactagaaa taccatttta cccagccate ccattactgg gtatataccc aaagaactat 37260
aatcatgtct gctataaaga cactgcaca cgtatgttta ttgtggcact attcacata 37320
gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtccg tcaatgatag actggattaa gaaaatgttg 37380
cacatataca ccatggaata ctatgcacc atacaaaagg atgagttcat gtcttttcta 37440
gggacgttga tgaatttga aatcatcatt ctcatgaac tatcacaaga acaaaaagcc 37500
aaacaccgca tattctcact cataggtggg aattgaacaa tgagaacaca gggacacagg 37560
aagggaaca tcacactctg gggactgttg tgaggtggg ggaggggag ggatagcttt 37620
aggagatata ccaaatgcta aatgatgagt taatgggtgc agcacaccag catggcacat 37680
gtatacttat gtaactaacc tgcacattgt gcacatgtac cctaaaaact aaagtataat 37740
aataataaaa taaaaagat tactccattt gaacaagata ttaataaata tcaataatag 37800
agaaatggtg atataaaaca atcactatta aatgcicag tatttgggtga ttctagata 37860
gctattgtaa atattaaaac acaaaaataa cttgtttcac ctaagcccta agaataaaa 37920
aagtgcgigg ttaiggagg actgagaaag ctaaaaagat gataaatccc tccctttcat 37980
tagaatgatt agtggatag tatactaatt agattggtag agaataaat ttaataatt 38040
attggaaaac actcttaaaa gaattatagt ctttcaaatt acaaaagaaa aggaaaatac 38100
aatgtagtca cttaaatace aaaattatac caaaattata aaataaagga aaaggaacaa 38160
aaagaaatag aatgactatc tgacaataaa tataaattat gttaaaactc aaaattaacc 38220
tgattgttca cactcacaca cacacactca ctgttcaca ctgtatgcac tatataagag 38280
ataaacacag acacacacac acactcaete acactgtatg cactatataa gagataaacc 38340
taaaagtaaaa tatcaaaaaa ttttttaac ctttatataa aattatcaac tgatcatlaa 38400
aagacaaaaa acttataaga aagtggataa gaacagacta ttcatagaaa agaagatgca 38460
aatgttlaat taacatgaan tgatgttcat cttaagtag ttacaaaaa gcaaatgtaa 38520
gtataatga ggcataattt ttacttctc aggatitgta aaaatggtaa agactgatga 38580
catctgatcc aaataagaat gtaacagaat ggctctctt atatcttgtt agaagcaca 38640

```

[0023]

```

attattttaa aaatacatat accattttat tcagcaaate tcacttttgg gaactaagtc 38700
tacagaaatg caagcattaa tataaaatga gataacaaac acatacagat acacatacaa 38760
agatgtctgt tacagaattg ttggtaggag caaatatttg actattcatt aataagtatt 38820
gaataatttg tggaacacac itaatgtgga atattacgca gttataaaac aattgttcta 38880
gtatgtttga cctagaatga cagtcattat ataaagttag aatgatacaa aaatcaaagt 38940
gtaatgtata cactgtgata ctatttttta acaaaatgaa aaaggaaaaat accctcataa 39000
aaccttatat atgcatttat atagtgttat ttctatgccc tgcagacctt acacgcattg 39060
gcataggatg ctgagctgaa agtatagagg tctcatatac tcttctgccc cacagacaaa 39120
tttcccactt atcaacagtt gctatcacag tgggtacatt attatgatca atgactctac 39180
acatcattgt caccctaaat ctatagttaa gattaagatt cactcttggg gtgttacata 39240
ctaagggttt tgcctaatgt ctcaaatcca aattatatta cagaatagtt tcaactctct 39300
aacaacttca ctgttcattt ttgtgctctt tctattctat ccacttgcct cctcttaaat 39360
cttgacaaac cagcaatctt tttactgtct ctagtcttac cttttccaga atgttacata 39420
gttgcactca aactgtatat agcctttttc agtttggctt ctttcactta ataatatgca 39480
tttaagatcc ttccatgttt tcttgttctt ttatagctca ttctatttta gaactgaaaa 39540
aatattccat tgtctggaag caccacagtt tacttattca ttcacctact gaaggacata 39600
ttcatctctt ccaagttttg gtcattatga ataaagtgc tainattatt cacatggggg 39660
ttttgtgtgg ccacaaattt tcaaatctt tgggtatata gcaaggattg ctgcattatg 39720
tcgtaagaga ttgtttagtt ttgtagaaga ccaccaaact gtctttcaaa gttgctgtac 39780
tgtttacctt cccatcagca atgaatgaga attctttttg ctttacatcc ttgccagcat 39840
ttactgttgt cagtgttttg ggttttggcc attctaatag ggtgtcatgg tatctcattg 39900
ttgttttaat ttgcatttcc ctgatggcat atgtcttga ataacgtttc atatgcttat 39960
ttgctatcig tglatcttct ttgctgaggt gcttattcag gtttttggcc aattttttat 40020
tgggttgtaa attgtcttat tttagatttt taagagttct gtataatatt ttggataata 40080
ttattttacc agatattgtt ttgttaaata ttttttcag tctgtggctt gtaatctcat 40140
tctctgatg ctgctttttg caaagcagaa gttctgaatt ttaatggagc tcagcttate 40200
aatcacctct tctatagatc atgcttttgg tattttattt aaaaatgcat ctcaatgccc 40260
aagttcatca agaatttctc ctatgtcatt ctctaagatt ttataaatct tgcattttac 40320
attgaagtct atgattcatt ttgagctaat ttttgtgaaa gggtcaagggt ctgtgtctag 40380
attaatgtta ggggtgtgga tgtgaatgtc cagttgtctt agcaccattt gtigaaaaga 40440
gactgtccca ttttattgce ttgtcccggt tgtcaaaaat caatggatta tacttaggtg 40500
agtcgatttc tcagctcata ttctggtcca ttgactatct tgtctgtttt ttactaatg 40560
ctatagtgtc ttgattactg taagtttatg gtaggttttg aaattgagtg gtgtcagtc 40620
tctaactttg ctcttttctt tcaatatgta atttactctc ctgggtcttt ttctcttca 40680
cataaacttt agaaccaatt tgtcaatttc facaaaaata ctctctggga ttctgatigg 40740
aattgcattg agtctgtcca ttcatgttga aagaactgac atcagacaa tattgagtct 40800
ttctacecat gacctggaat atctctceat ttattttttt ctttttttga tattatttat 40860
cagagttttg tagttttctt cataatgali ttggacattt ttttttagat ttacacttaa 40920

```

[0024]

```

gcattttatt ttiagggtcg ctaacataaa gtggcaatgg gtttttaatt tcaaattttca 40980
cttggttcatt gatggtacat agaaaagtga ttgacttatt tctcttgtat cctgcaactt 41040
ttatataaatt gcttattagt tatcagagac ttttttacc aittaaaaaa atttttctaca 41100
tagacaattta tatcatctgc aaacaaagac tgtattattt tgttcctacc aatctgtata 41160
catttttattt ccttttttgt cttactgcaa tagctaagtt ttgcagtaag atgttgaaaag 41220
ctgaagtga gggagatagc ttttttttta ttatcaggaa acctacaaat ttcttattat 41280
taagtatgat attagetata ggacttttgt agatgtectt taagttgagg aagtcctctt 41340
ctatttcetaa tgtgttaaaa ttttttatea tgaatgggtg tgaatgttg tcaaattgctt 41400
ttctgcate tatgatatg attgtgtgat tttcttcat tggectattg atgtgatgga 41460
ttagattaaa caatattcca atgttaaaac acctttgcat acctgaaatt aaatccactc 41520
aatgtgtgtg tagatgataa gtcctatccc caatagcaaa ttgaatccaa taatgtataa 41580
aagtatacac ttttatgtgg aggatttttg aatctatgtt catgagaggt acctgtctat 41640
agtittattt tctgcagtg tctttgatit ttgatattag ggtaatgctg gccctataga 41700
atgagttgag angatttctt cctgtctctg cttacacaca ctgtcagata gtgtggagca 41760
ttgatacaat attgtcctta actattttgat agaattcagc aataaactca tctgggatta 41820
gtattttttg ttttgtaaca tcatttttta tttattttct tgaatagata tagtctattt 41880
cagagtttct atttcttttt gtgtgagttt tggtagattg tgccitttga gtaattgatg 41940
catttcatat aggttatcaa atttgtgat tttaggttgc tcataatatt tgtttattat 42000
ctgttttaatg tctattggat cttaaagtat gctcttgtat catttttata tgaacaattt 42060
tcacttaata ccaatctaaa tctacttcca aataacatta taccacttta taggaggtac 42120
aagtaattta tggtaataaa atattactaa tttctccctc ctaacctttt atcactgcta 42180
tcattcatit cacttataaa taaacatata agcataattg aatacatggt tgctatcatt 42240
atttgaaggt attaacittt atatecaatta agaataagaa aaacaggetg ggggcgtgaa 42300
gattaaaccac cccatgtgcc atcactggca ccaacaaatg ctgtccaggg gctgcataat 42360
tgcccaattc tactcaccac tgacagtgtt tgtgtgcage atctgttggtc atgaggacag 42420
gtgcacctca ccataatttt cactaacaac cagagcctaa gccaatgaag aactctcaga 42480
caatgtcagc attgatcgca tccaaataga acatacagag acgacactac tgtctagcc 42540
cagaattaaa gccaaaacat cttcccaaaa caatactata attacagcta caggaaaagt 42600
ctttctctat gaaagaagcc aatccatgaa attaaaagag aaactgttaa aatagatgca 42660
cagataaggt aaggacatga gaaatagaa aattcaagaa aaaaatgaca cctctgaagg 42720
aatacaatac ttcttcagta aaatatccca aagaaatgta aatatgttaa aaagccfgaa 42780
aaagaattca aaataatgtt ctttaagaaa tgcagcgaga tacaagagga cacagatata 42840
aatacaagag gacacaatag aaaaaaaaa atgcattggg aaggeaatte atgtcttcaa 42900
tgagaatttc aagaaagaga gacagatata auaaagaacc cggtggcttc tagcccgccc 42960
gccctccccc cgcgcgtcgg ccttgcctgag ccggccggcc ggcttggctc cctctccggg 43020
ccccgacggg cgggcggact gccctgagga ggctggggagg ggagggcttg accggccggc 43080
gggcgggcga egatgccgaa cttctgcgtt gccgccaact gcacgcggaa gagcacgcag 43140
tcgacttga cttggccttc ttcagcttcc cgcgggaccc tgccagatgc cagaagtggg 43200

```

[0025]

```

tggagaactg taggagagca gacttagaag ataaaacacc tgatcagcta aataaacatt 43260
atcgattatg tgccaaacat tttagagacct ctatgatctg tagaactggc ccttatagga 43320
cagttcttcg agataatgca ataccaacaa tatttgatct taacagtcac ttagaacaacc 43380
cacatagtag acacagaaaa cgaataaaa aactgagtga agatgaaatc aggacactga 43440
aacagaaaaa aatigatgaa acttctgagc aggaacaaaa acataaagaa accaacaata 43500
gcaatgetca gaaccccgag gaagaagagg gigaagggca agatgaggac attttacctc 43560
taacccttga agagaaggaa aacaaagaat acctcaaata tctacttgaa atcttgattc 43620
tgatgggaag gcaaacata cctctggacg gacatgagge tgatgaaatc ccagaaggtc 43680
tctttacctc agataacttt caggcacctac tggagtgctg gataaaitct ggtgaagagg 43740
ttctgagaaa gcggttttag acaacagcag ttaacacgtt gttttgttca aaaacacagc 43800
agaggcagat gctagagatc tgtgagagct gtattcgaga agaaactctc aggggaagtga 43860
gagactcaca cgtcttttcc attatcactg acgatgtagt ggacatagca ggggaagagc 43920
acctacctgt gttggtagag ttgtttgatg aatctcataa cctaagagag gaatttatag 43980
gcttccgtcc ttatgaagct gatgcagaaa ttttgctgtg gaaatttcac actatgataa 44040
ctgagaagtg gggattaaat atggagtatt gtcgtggcca ggcttacatt gtctctagt 44100
gattttcttc caaaatgaaa gttgttgcct ctgactttt agagaatfat ccccaagcta 44160
tctacacact ctgctcttcc tgtgccctaa atatgtggtt ggcaaaatca gtacctgtta 44220
tgggagtatc tgttgcatta ggaacaatcg aggaagtgtg tcttttttcc catcgatcac 44280
cacaactgct tttagaactt gacaacgtaa tttctgttct ttttcagaac agtaaagaaa 44340
ggggtaaaag actgaaggaa atctgccatt ctgagtgagc agggaggcat gatgcttttg 44400
aaatttttagt ggaactcctg caagcacttg ttttatgttt agatggtata aatagtgaca 44460
caaatattag atggaataac tgtatagctg gccgagcatt tgtactctgc agtgcagtaa 44520
cagattttga ttcatgtt ctatattgtg ttcttaaaaa tgcctatct tttacaagag 44580
cctttgggaa aaacctccag gggcaaacct ctgatgtctt ctttgcagcc ggtagcttga 44640
ctgcagtaet gcaatcactc aacgaagtga tggaaaatat tgaagtatat aatgaatttt 44700
ggtttgagga agccacaaat ttggcaacca aacttgatat tcaaatgaaa ctccctggga 44760
aatcccgag agctcaccag ggtaacttgg aatctcaget aaccttigag agttactata 44820
aagaanaect aagtgctcca acagtgagc acattattca ggaacttaaa gatatatct 44880
cagaacagca cctcaagct cttaaatgct tatctctggt accctcagtc atgggacaac 44940
tcaaattcaa tactttggag gaacaccaig ctgacatgta tagaagtgac ttaccaatc 45000
ctgacacgct gtcagctgag cttcattgtt ggggaatcaa atggaaacac agggggaaaag 45060
atatagagct tccgtccacc atctatgaag cctcccaact gcctgacatc aagtttttcc 45120
ctaattgtga tgcattgctg aaggtcctgt gtattcttct gtgatgaagg ttgagaatga 45180
gcggtatgaa aatggatgaa agcgtcttaa agcatatttg aggaacactt tgacagacca 45240
aaggtaagt aacttggctt tgcctaacat aaattttgat ataaaacacg acctggattt 45300
aatgggtgac acatataatta aactctatac aagtaagtca gagcttctta cagataattc 45360
cgaactgtg gaaaatacct aagagacttt taaaacacag ctttcttata ttgatattt 45420
ggaagtaaaa gccgaagggt gtaigtaggc cacttaata ctaaaatctc ttgcctatag 45480

```

[0026]

```

gactccattg aatacattag ccatigataa tctacctgtt taaaiggccc ctgtttgaac 45540
tctcaagctt tgaagacctt cctgtttctc cagaagagaa cggtgaaagt tccatgttcc 45600
cttttgcgtg atctctgttg acggcactct ggaattgttt cagttaagtc atttttagaca 45660
tagcatttat taccactgtg gatctctact tgttgggtgt tatgaattct ttgaaaaaat 45720
atattttgaa gagggtgtgg aggaaggaat acattttata aaatgttata gtttaagccca 45780
caattgacct ttgactaata ggagtittaa gtatgttaaa aatctatact ggacagtgc 45840
aagaaattac cagagaaaaa cttgtgagct caccaaacaa ggatttcagt gtagattttg 45900
tctttctcaa acttaagaaa acaaatgaca aagtttgaat ggaaaagcct gctgttgttc 45960
cacatctcat tgcgtttac attccttgtt ggagcctaca tcttcciaag ctttttagca 46020
gglatatgtt gaacacttct gtttcattgt tgagacagaa tcagaggcca tggatactga 46080
caactgattt gtctggtttt tttttctgtt cttttttcca tgaccttat ctactgcctc 46140
atcttgattt ataagcaaaa cctggaaaaa ctacaaaata agtgttgttg tttatctaga 46200
aaaaatgga aaatattgct gttatttttg gtgaagaaaa tcaattttgt atagtttatt 46260
tcaatctaaa taaaatgtga gttttgttta aagctaaaaa aaaaaagaa cccagcagaa 46320
atcctggaaa taaataattc agtggatgaa attaaaatat atatatacaa tcaagagttc 46380
aacaaatagc taaatcaagc agaagaattt tgaacttg tcttttaaaa taacaaagcc 46440
agattaaaaa aaaagggtggg ggggggaata aaagaataaa agagaatgaa gaaagcctaa 46500
tgacatatag gacaccataa agcaaacaaa tatttgaatt ttataagttc cataagaata 46560
agaaaatgga aatgccatag acaacctatt tattgaaata atatctgaaa aattcttcc 46620
tctgtgaag gatatagaca tctagatata gaaagctaaa atatciacta gtagattcaa 46680
taaaaatata agtgttctcc aaggcacatt aaagttacac tgtgaaaggt tgaagacaga 46740
gggagaattt taaaatagc aagagaaaaa catcaagtca catgttgggg gaaatcccat 46800
cagactagca gccatttact cagttaaaaa ctgcaggcc agggagagcat gagaacctat 46860
attcaaagtg ctgagagaaa aatgccaaig aagaatacta tgcccaggaa agctatcctt 46920
taaaaaggat ggagaaataa catctttttc agacaagtaa aaactgaagg aaattcatca 46980
ctactagatc aaccatacaa taaatgttcc agggagtaca acatctataa gtaaaaggat 47040
gatgtctact atttagaaag cacaagaaag aattaaactc acgggtagag cagatacact 47100
aatganagca agaaagaaat caaagcttgt cactacagaa aatgaccaa ctgtaaagat 47160
aaatattaaa agaggaaaga gaaacaaagg atatacagaa cattcagaaa acagctatca 47220
aaatgacagt agtaagttct cactatttat taacaacatt gaatgtaaat ggtttaaaat 47280
ctacaattat aaagtataga ctggctgaat gggtagaaaa gaaaacacaa aagacccaat 47340
tatatgtctc cacaagaaa ttccatcat gggtaaagac actatattag tctgtccica 47400
tgctgctaatt aaagacatac ctgagactgg gtaacttata aaggaaagag gttaaatgga 47460
ctcagattc cactgtctg ggaaggtctc acagtcatgg tgtaaaacaa gggaagaaca 47520
aagggatatc ttacatgagg gctggcaata gaacttgtat aaggaaatc tcatttataa 47580
aaccatgaga tctcatgaga cttattcact atcacaagaa cagcatggga aagaccaca 47640
atcatgagtc aattacctcc tactgggtcc ctccacaaac acatgggaat tatgggagct 47700
acaaatcaag atgagatttg ggtgaggaca cagccaaacc atatcagaca caaatagact 47760

```

[0027]

gaaagtgaag tgacggaaac cataatcccat gcatatgaaa gccaaaaactt tgcaggagta 47820  
 gctatactta tateggacaa agtagactta aagtcacaga acataacaag agataaagag 47880  
 gtctagatg taatgatgaa gggatcaatt cattaacagg atataacaat tgtaaatata 47940  
 tatggactca acactggagc actaagatai ataaagcaaa tattattaga gctaaagaga 48000  
 gagatagact ccaatacagt aagagttgga aatttcagca ccccactttc agcactgggg 48060  
 agatcatcta gagagaaaaa caacaaagaa atattggact taatctgtgc tatagaccaa 48120  
 gtggacctag caggatattta cgtaatattt tatecaacag ctacagaata cacattcttt 48180  
 tcaccagcac atggaacgtt ctccaggata aaccatatgc tagtcacaaa aacaagtctc 48240  
 aaaaaatttt taaaaatcaa aatcatgttg agtaccttcc cagagtacaa tggaaataaaa 48300  
 ctatagatca ataataagag aaatttttga aactgtacaa atacattgaa ataaagcaat 48360  
 aggccttcaaa gtgatcatta gattaatgaa aaaaatgaaga tcaaaaatgaa aaaaaatctg 48420  
 aaacaaatga aaatgtaaaac acaacatacc caaacctatg gaatatagta aaagtagtgc 48480  
 taagagggaa tgttatagca atagccatct acatcaaaaa agtggaaaga tticaaataa 48540  
 acatcctaac agtgcaccac aaggaactag aaaagcaaga gggatccaag cccaaaaatta 48600  
 atacaaagaa ggcaaaaata aagagcagaa aaaaaggaaa tagaaactaa aagctaaact 48660  
 aaactaata ataaactat taacaaaaca aaattttatt tcttgaanaag ataaacataa 48720  
 accacttga aaataaataa aaaataaaat cctagaanaa atttaacca ggaatgaaa 48780  
 agataaaaaa taaccacta gctggactaa ctaataaaga gagaagacce aaataagtaa 48840  
 atcagaanaa aataaagcac acattacaac tgataccaca gaaatataaa ggactatcag 48900  
 agattatttt gagcaactat acactaaca attggaanaa ctacgggaaa tgaatcaatt 48960  
 cctaaatata tctaccctgt caagacagaa ccagaataa ataggaaaca tgaacagacc 49020  
 aataacgagt aacaagactg aatcaataa aaaattctcc caaaaagaa aagcccagga 49080  
 ccagatggct ttaattctga gtctaccac acatttaag caagacaaat gccattctt 49140  
 ctcaagctat tcttaagaa aaaaacgaaa aggagagaat tcttcttaat tcattctaca 49200  
 aagccagcat taccctgata gcaataccag ataaagagac aaccaaaaag aaactacaa 49260  
 gccaatatgc aaagtcttc aacaaaatac taacaaactg aatctaaca cacatctaaa 49320  
 aaataataga acataataa gtgggattta tccaaggat gcaagaagg ttcaacatac 49380  
 acaaatcaat aaagtgtata catcacttca aaagagtga gaacaaaaac catatgatta 49440  
 tctcaactag cacagaaaaa aagcatttga tataattcaa gaactcttta tgatgaasac 49500  
 tcttaacaaa ttggcataga aacaaagtat tgcaactcaa taaaggccat atattattaa 49560  
 cccacagcta tcatcttaca gaatgaggaa aaactgaag tctttcttat aataactgaa 49620  
 taagacaagg atgeccactt ttaccactcc tatcaacat ctacttgaa gccctagcca 49680  
 gagcaattag gcaagagaaa gaataaaaag atgtccaagt tagaaaagaa gaagtcaatt 49740  
 gtccctcttt gcagatgaca tgattataca tagaaaaac taantactcc accaggaac 49800  
 tcttagaact gataaatgaa ttcagtaag ttgccagata caaaattaac atacgagaat 49860  
 cagtagcatt ttttatatc ataataaact agctgaagga gaaatcaaga aagcaatctg 49920  
 atttacaatt ttgcccagga aaataaata aaaaataaaa cctagaanaa aatttaacca 49980  
 aggagglgaa gaccttaca atgaaaaa caaacacta atgaaagac gaagagaata 50040

[0028]

```

caaacactg taaagatata atatgcctat ggattggaaa aattaatatt gtaaaatga 50100
ccatactaca caaagcaatc tacaacttta atgcaatccc tatcataata ccaatgacat 50160
ttttcacaga aagagaaaaa acagtcctaa aatttgtatg gaaatacaaa ggacttgaat 50220
agcaaaaagca ataactgctca aaaagaacaa agctggaggt ctcatactat ataatttcaa 50280
aatatactac aaagctataa ccaaaaacaac atagcaactgg tataaaaaaca gacacataga 50340
ccaagggaat ggaatagaga agccagaaat aaatcaatgt atttacagcc aacttatitt 50400
tggcaaatat gaaagaacat acatgggaaa atgatgtctt cttaataaa tagtgctagg 50460
aaaactggat gttcacaggc agaagaagga aactagacce ctatctctca ccatatataa 50520
gaatcaactt gaaatggata aaagacttaa acatgaaacc cagaatatata aaaccactag 50580
aagagaaatc aggagaaalg ctccagaaca tttttaggga aagataatgt ggctgagatt 50640
tcaaaagcac aagtagcaaa aacaaaaaga aacaaatgtg actgtattaa actaaaaact 50700
tctcacagc aatggaaata attaacagag tggagagaca acctatagaa tgagacaaaa 50760
tatgtgcaaa ttatctatcc aacaagggtt taattttcag aatatataag gaattcatac 50820
agctcaacag caaancaaaa caacaacaaa aacctgatta aaaagtgcgc aaagccttgt 50880
agcatagttt gaagtcaggt agcgtgacgc ctccagcttt gttctttttg cttaggattg 50940
tcttggtat acgggtcttt ttttggtctt atgtgaaatt taaagtagct ttttctaact 51000
ctgtgaagaa ttccagtcat agcttgttgg gaatagcatt gaatctataa attgcittgg 51060
gcagtatggc cattttcacg acatgatgc tcttttccat gagcatggaa tgtttttcca 51120
tttgcttgtg tctctcttta ttcccttgag cagtggtttg tagttctcct tcaagaggtc 51180
cttcacatcc ctgtgaagtt gtatctctag ttattttatt ctctttgtag caattgtgaa 51240
ttggagtitt ctcatgattt ggctctctat tattgttita tagggatgct tgtgattttt 51300
gcacattgat ttgtatcct gagactttgc tgaagttgct tatcagctta aggagtittg 51360
gggtgagac gatgaggttt tctaaatata caatcacatc atctgcaaac agagataatt 51420
tcacatcttc tcttctatt tgaatatcct ttatttcttt ctcttgctg attgccctgg 51480
ccagaacttc caatactatg tgaatagga gttgtgagag agggcatcct tgtttgtac 51540
cagttttcaa aggaaatgta accgaacgc atggtaatgg aaccaaaca aatatataga 51600
ccaattgaac agaaccgagg cctcagaat agcatcacac atctacagcc atctttgaca 51660
aaactgacaa aaacaggaaa tggggaaagg ttccctatt taataaatgg cgctgggaaa 51720
actggctagc catatgcaga aaactgaac tggaccctt ccttatgcct tagaacaaaa 51780
attaactcaa gatgatttaa agacttaaac atacgacctt aaaccataaa aaccctagaa 51840
gaaaacctag gcaataccat tcacgacata ggcatgggaa gacttcatga ctaaaacacc 51900
aaaaagcaat gcaacaaagg ccaaaattga caaatggtat ctatttaaac taaagagctt 51960
ctgcacagca aaagaaacta taatcagagt gaacaggta cctacagaat gggagaaaaa 52020
gttgcaatt tatccacctg acaaaagact aataccaga atctacaagg aacttaaaaa 52080
aatttataag aaaaaataa acaaacctat caaaaagtgg gcaaaggata tgaacagaca 52140
cttttcaaat ttatgcggcc acaaacata tcaaaaaaag ttcatcatca ctggtcatta 52200
gagaaatgca aatcaaaacc acaagagat atcatctcac accagttaga atggcgatca 52260
ttaaaaagtc aggaacaac agatgctgga gaggatgtg agaaatagga acgtttttgc 52320

```

[0029]

```

acigttttga ggagtgtaaa ttagttcaac cattgtggaa gacagtggtg tgattcctca 52380
aggatctaga actataaata ccatttgacc caccaatccc atatacccag aggattttaa 52440
atcattctac tataaagaca cattcacata tatgtttatt gcagctattc acaatagcaa 52500
agacttggaa ccaacccaaa igcccataca tgittagactg gataaagaaa acgtggcaca 52560
tatacaccat ggaatactat acagccataa aaaataatga gticagtgtc ttgcaggga 52620
catggatgaa gcaggaaacc atcattctca gcaaaactaac acaggaaacag aaaaccaaag 52680
accgcacgtt ctactctcta agtgggagtt gaacaatgag aacatattgg cacagggagg 52740
ggaacatcac acattggggc ctgtcgcagg gtgggggaca aggggagaga tagcattaa 52800
agagatacct aatgtagatg acgggttgac gggtgcaaca aaccaccatg gcacatgtat 52860
acciatgtta caagcctgca cgttctgtat ccagaaactt caagtataat aataaaacaa 52920
aagitgagcaa aggatgtgaa tagacattia tgaaactaaa acatacaaat ggccaataag 52980
tatgagaaaa aatgctcaag atcactaact actggaaaaa aatgcaaatc aataccacaa 53040
tgagctatca cactgtcag aatggctatt atcaaaaaga caaaagataa gtgttgatga 53100
ggatgtggag aaaaggaaac caittgaatt gtigtggga atgtgaatta gtacagccat 53160
tattgaaaac agtatgaagt ttctcacaa aattaaaaat ggaactagca tgtctcctg 53220
caatctcact accaagcagt tatccaaagg aaaggaaatc agtctattaa agggacacct 53280
gtaacttaat gtttattgca gcagtattca caatggctaa gacatggaat taacttaggt 53340
gtccatcaac aaacaaatgg atgaagaaaa tgtagtatat atacactcaa tgaaataacc 53400
ttcagggtata aaaaaagtat gaaatcctgt cactcacagc aacacagatg agcctggagg 53460
actttatatt aagccaaatc ggtcagtcac agaagataa acaccacatg ctgtcattta 53520
tatgtgggag ctaaaacata attgagtcca tggaagtaga gaataaaatt gtgggtatta 53580
aaggcacaan aggttaggag ggaggggacg ataggagaaa gtgtgttaac agatgcaaaa 53640
ttataactag alaggaggaa ttagccctgg callctgcag cactgcaggg tgaacatagi 53700
ttaccataat ttattgtata tgctcagaaa gctagaatag aggatttga ttgttcataa 53760
cagaaagaaa tgaigaatgt tagaggggat ggataigcta attacctga ttgatcatt 53820
acacattgta taccacatat ggaaatatat cactgtgtca tccataaata tgtacgacta 53880
ttgtgtcaac taaaaataaa aggaaaaaaa gtaaaaataa gggaagtat ttattttacc 53940
ttcacttatt ctcgaigtgt gtcccttctt ttatttagat ccatgtttct aacttatgta 54000
attttctctc ttctgaata gcttctgcta agatttcttg caaggcaggt ttacttgtaa 54060
caaattctct caatttttgt ttgtctgaga aaggctttat tctctcttea cttttgaagg 54120
ctaaattcac agagtacata atttaaacac tggtttttta ctcttaacat ttigaafatt 54180
tcattctctc ctctttttgc ttgcattgatt tctgttggtga atttggaagt aattcttate 54240
tttgcctctc tataagtaag ttgtttcttt tctccacttt gcattctttt ctagatattt 54300
tcttcacccc ttgatttttc ttttctgtc tcttctcttt ttttatatte ccattacatg 54360
tatgtactc cttttagt tagtccacag ttcttagata ttctgttctt ttttatcagt 54420
tttttttttt ttgaattttt gcttctcagt ttiggaagtt tctgttgtcc tatcattaga 54480
ctccaagatt ctttctcag ctatgtgaag tctactaatg agcccatcaa aggcatattt 54540
tcttctgttt ttgatcttt atcattttta aattatttcc tagaatttta atctctctgc 54600

```



[0030]

```

ttaaatttcc tatctgttct tgtctgttgt ctaatttttt cattacagct ctgacagctc 54660
tgagcatatt aatcatagac tttattttat ttcttttttt gagacggagt ctgctcttgt 54720
tgccagggtt ggagtgcagt ggcacgatct cggtcacag aaacctccac ctctcaggtt 54780
caegceattc tctgectca gctctctgag tagctgggac tacaggtgcc cgccaccatg 54840
tceagctaat ttttgggtat ttttagtaga gacgggggtt caccgtgta gccaggatgg 54900
tctcgatctc ctgacctcgt gatctgcctg ccttggcctc tcaaagtget gggattacag 54960
gcgtgagcca ccacgctgg cctcaatcat agacttttaa aaagattttt gttctgataa 55020
ttccaacctc atggccatag gtaagtctag tcttatget tgctctggct ctccaactg 55080
tgtgttttgc cttctagtat gcttgtaat ttttttttct atagctgatt ataattttct 55140
gaglaaaaga aaciglgala aacaggccct taglgaigt acaatcggg gggaaaaag 55200
gggatgttgt ctataagcct gtgattaggt cttagtcttt tggcgagcct ctgacctgga 55260
ctgigaactt tcaagtctgc tctttttttt cccctcctta gggtgtacag ggcagccttc 55320
caacatgtga aaaactagag gacctttag cgggtatttt ttttcccag gcagatcaga 55380
ctctgataaa accicagaag gttaggtctt ggtaaaatag tcaccttga gtttaggecc 55440
tttaaaggag aacagactat tcagcttttt agaaattagt attttttttt tgagacaggg 55500
tcttactgtc acccagctg gagtgcagt atataaatca tggtcactg cagccttagc 55560
ctctgggtt caagtatgc tctatttca acctgagtag ctgggaccac cagcatgtgc 55620
caccatgcat ggttaatttt tttgtaattg tttgtaaaga taggatctca ctatgttgc 55680
caggtgtgtc tcaaacctt gggctcaagt gactctccca cctciggctt attttataat 55740
agttttttcc cctctccta ccagaagcac aagaggactt tctcatctga tacttactgt 55800
gaggacctag tagttagagc tctaaagat caaactcata aaagtatata gccccacaa 55860
ctatgaactg gtaccttgg agtttttaat tctctaaagt gtttcacact gagccttcag 55920
caatttgcca attacagttt aattttttct accccacaa tggttgctat ggaggtttct 55980
gtcatggat ctctgttca gtaagtgtg gttctatctg ttctctaat ttgggattcc 56040
tctctttctc tcaacttta gggcagtgtt ttgacctg acctcacttc ctgatctaa 56100
gaagagtgtt tgattttttt ttaattgggt tagcttttta cttttaagta tggattggca 56160
acttctaagc ttcttatatg ccaaatggaa aagtagaagt tctcaaaaca actattttat 56220
actaatattt tattgattta tatagtatta agtattataa ttaaatgcta agtataactt 56280
agtgttaagg aattgactta gtcaataagc aactgaaatg gtgggagaaa atatacacga 56340
gtacataaga aactaaacta ctagtgttga gtcttcattg ttctctgggc attagtgat 56400
atgttttgac agaaggaata gaaactattg atcatccaga aagtcagtt aatgacagtt 56460
aaacttcigg tagataagtg gtgtcaagtg tctacatatg cattcacatt taatatagg 56520
cttctacata gtaccttttt ctcttaattg tttattatag atttaccact tgtttatgaa 56580
cattacctga aaacaaatat atctgcttaa tattttattt tattttccat catctatttt 56640
accattccat tattagcttt cttttctatt ttagctgttt tctttatgta gataaatttt 56700
gaacaagact caatttactt gaccttttaa ttggcattta ctatggacca ccacttcctc 56760
aaaacaatcc attctcttgg ctttcttctt aactctctgg ctttactatt tgtctatttg 56820
acatctgttc ctgaatcttt gaaagtcagc tcaaacgtca tctgttttaa acctaacaca 56880

```

[0031]

```

taattttat acceacctc ttcttctatt tectatetca atggcaacac aatactgatg 56940
gtaaccagct taccatagtt aggcctataa ttttgaatt tacaatgggc ttattggaat 57000
gtaaacccat tgaagttaa ggagcatctg accttttftg tgtactcacc agacaactca 57060
agaatgatcc ttgataigtc catcttgett aatttttati ttcaaatcac attaaatttg 57120
cttattttct aaactctatc atgtatttct agattctctc ttactatcaa gtgcaataaa 57180
taattatggt aagcactgac tatgtaatag cctcataaag attcaccat atactttctt 57240
gaatctctcc aaaccatctg gcatatggct gttaatatga ccattgaaa aagtaacta 57300
gaaaaactgt tccatgttt gtaagtacaa atacattaat tattgctttt aggattgata 57360
caaaacttct taaaatactc ttaaggccac acataatttg gtctcttcca gctctggctt 57420
taigtcaaac cagttctgic tcttctctc tcaagcatal tctacttctc ccttgctctc 57480
ttctttctag ccacatacag gccatgaicc ctctctctc aaagtagtca cctatactat 57540
ttgctactga atcccccttt tccctaaggt acttatgatt gagatctctt gtgaagtatc 57600
cttctccggg aagtaattcat tgaggttttt aagtaaaatc ttcttgtata ggcttcatgg 57660
cagcatatat ctgtatttca taacagtctt caagtiggga attgattgct gttattggat 57720
taatgttttt gccaccaa ataaaacttc ttgagggaag gageccagta tgattttgat 57780
ccctgttgta ttcttaatac taaatggcac atggtaaatg ctcaaatatt tgatcaaaga 57840
ataaatgact ttaattttaa ctaagaatta actaataagt catactataa tctgctaagc 57900
tacttgacaa atggtaaaaa ttgtagcaat tgagatagaa ttccaggaac aatatacacc 57960
tttttcaaat ttcatacaga gtatatttct taaaaaataa gcagcgcatt ttanaaggcc 58020
ccctaaataa ggttccagat ggcacaaggc catggatagg ttgtcatagt gatgatcaga 58080
aatgaaaaat atttctactt tacttgaggt aaggagtgtg aggacagcct ggccaacatg 58140
gtgaaaccca ggictacta aaaatataaa cattagctgg ctttggttgt gcatgccctg 58200
aatccagtta cttaggaagc tgaggcagga gaattgettg aaccaggag gcagagggtg 58260
cagtgcgccc agaccatgcc actgcactcc agcctgggca acagacccca tctcaaaaaa 58320
aaaaaaaaaa aaaaagcaat gaagtataat tctataggga ccaactttat ttatagcaag 58380
agacatgaga ctgaatatat tctatgcaaa aactttccaa tecttagaat cagecctaca 58440
aaaagaaga aaaaagaaca gaaaggaagc agcaatcagc tatgagcaat aattagacat 58500
tcgtttgcta gctctagcac atgtgaccat gaagagtaac tgtgaaccat attgacttct 58560
tctctgaaa agaaaaat gaaaaaaatt cagaagaaaa ctgtcctatc acaagaata 58620
cagaaattgg gtaagaatga acagctgttt catttcatta cctttgccct ttccacett 58680
tatttttgga caattagttg atctaaaaag caatagtctt ctatcagtea gtttttgcta 58740
caaacacata cacacacaga aagagagaaa ggcatacagt aatatgcatt tacttaggt 58800
tcacaggat gcagtttggc tgagttcgat tacttccatg tgtttcatte taagtcataa 58860
gatggaagga gcagctgtat gggagtttta acatatgcac aaagatactc cacttacaa 58920
gaggtacagc ttaaatctcc tctcttggag tgtggattag aattagtgc tcaactgaag 58980
caactgaata atgaggaaat ggcagtgtgt gacttccatg taataaaaga catggcttcc 59040
tcttgcctt ctcttacatt gatacttggg gaaagtcag caactatctt ggaaggatat 59100
tgaagaagc ctgtggagaa actcatgttg tgagaaattg aggcattctg ccaatacctg 59160

```

[0032]

catgaatagg tcaetctggg aatagatcct ctaatcctga tggagtccag atgactacag 59220  
 acatgaccaa catcttgact gccctctcat gaaagatgaa ctagaagctc ccggttaggc 59280  
 agcttccaaa ttcttgatcc acagaaaatg tactgaaagc atcaatttct taccacatgt 59340  
 cttttggaca aaetcaacat taatggacag aggagcatac ttctctatag taggctaaat 59400  
 aatggccacc cagataaaaa aattctaate tgaanaigta taaggtaaag gaatctacag 59460  
 atgtgattga attaagaatg ttggtgtgat aagtttattt tggattatct tgggtggccc 59520  
 taaatgctat cacaagttec ttctaagaga aaagcaggag aagacttgac acccacacaa 59580  
 agaaggatg gtgaagatgg aggagagac tggagccact aggccacaag ccaaggaaca 59640  
 ctaaggaaatg ctggcagaca ccagaagata gaagaggcaa acaatgcatg ctctcccaga 59700  
 gccctlagaa atgtagagaa ataaglllll attgllllga gccctcaaat ttttgglaat 59760  
 ttgttacatc agccatatgg aatgaaaaca tctctcattt tgttgagttt agatgttaaa 59820  
 tactggtcga acaataatct actctacttt agcatctttt caaaaaataat cacaaaaattt 59880  
 aaaaggaaaa ttaigcacig gtactagcaa aataaatgaa caaatgaatt aacacaaaaat 59940  
 aggcaaaagg aaaaatgaagt atctagacca aagttaattt atccatgaaa gcaatggaaa 60000  
 atgtgaagtc tctaangaac caatgtaaaa agagctaaaa acaatatagt atgaaagaaa 60060  
 ccagaaagaa acaaatgttc ttgggatttt ggagaaatac agagactaaa ataaaaacca 60120  
 gaaatgaata ctccattaaa acaggcatat gaaagacagg atgggtaaaa accacacaaa 60180  
 acgaaattgt gtgtttgtgt atatatacgt gtgtacacac atacacgaaa agaaaaagtt 60240  
 caatagaaga ttcatTTTT atgtaattag tgtttctnaa gaagatactt aaaaatgtaat 60300  
 ttaaaaattc aaagatagaa gaaaactatg ctgaaattaa agaagataata attctacaaa 60360  
 tgtaaagaac attatgtatt ttaagaactt gaaagaaaag gagtggggaa gggccaaga 60420  
 tggccaacta gaagcagctc gtgtgagtg ccttcacaaa gagggacaaa agggcgagta 60480  
 aatacagcac ctccaciga aacatccaag tactcgcact gggactaatc aaggaaacaa 60540  
 cttgacccat ggagaacata gaaaacaaag gcaggacgac agcccacctg ggcacgacac 60600  
 ccagccaggt gaacctcccc tgcccagaga atcgggtgag gaatgtgtga ccttgaaac 60660  
 cacactcttc ccaagaatct ttgcaacctc gagtggggag atccctcttt gaaccaetc 60720  
 catcagggtt ttcagtctaa tacacagaga tacgggagtc ttggcagaga agctgtctag 60780  
 gcacatgttg gagaaccagg aactgtatg attccacctt caggcttccc ggcaaaagta 60840  
 actgcaactc cagaaaagca ggagattaga tccttgtgca tacccttagg aaagaggtg 60900  
 aatccagtg ggcaagcagc gatggtctgt aggcctactt tccatggtgc ctcaaaggat 60960  
 aagacacatt ggcttggaat tccagccagc caccagcagc agtgttgtgc ctacctggga 61020  
 cagagtcccc agggagaggg gaagccacc atcttcaatg ttggggcaag tcaccttttt 61080  
 cagcctgcag actttgaaga gtccaaaccg atcgggcaga agggatcccc caacacagca 61140  
 caattgtctt accaacacgt ggccagactg cttctttaag caggtccctg agccatccct 61200  
 cttatttggg caggacctcc caaccagggc ctccagccat ccccgttgtt gttctctggc 61260  
 ctacagagat ttgaaaactc cctgggacag aggtctcaga gggaggggtg ggctgacatc 61320  
 tctgctattt gggtactgaa cctgtccagc ctgtgggttt tggagagccc aagccaacag 61380  
 gcggtgaagc gttaccccag cactgcgcag ctgctctaca aaagcatggc cagactgctt 61440

[0033]

```

ctataagtgg gtecccaatc ctcttcctcc tgaetgggca agacctccca accaggatct 61500
ccagccacct cctgcagggt cgttccacct ggcaacaggt tcataacctcc ctgggccaga 61560
gcctttagaa gaagtgccag gctgccatct ttgctgtttt gcagccttca ctggtgatac 61620
cttcagctac cggaaaatcc aaggcaacta gggactggag tagaccccca gcaaacaca 61680
gcagecctat ggaaaattgg ecaaattgtg ccagggggaa aaaaaaaggt aggcaacgtc 61740
gaacattgaa ggtagattag ataagctcac agaaatgaga aagaatcaga gcaagaatgc 61800
tgaaacctca aaaagcctga gtgccctctt tcttccagct gacctcatta cctctccage 61860
aagggttcaa aatagccagt atagagaagt acttaatcct cctgataggg ctgaaaaaca 61920
cactacaaga atttcgtaat gcaatcacaa gtatttaatg tagaatagac caaacagagg 61980
aaagaatttc agagcttaat gaaatattgc aggcagacaa atgtagagaa aaaagaatga 62040
aaaggaatga acaaaacctc cgagaaatat ggaataccat atcacaccag tcagaatggc 62100
tataattaaa aagtcacaaa ataacatgct ggcaagggtt tgaagaaaaa ggaatgctta 62160
tacctgttg gtgggaatgt aaatcagttc agccattgtg gaagatggtt tggcaatttc 62220
tcaaagacct aaagacagat atactattca acccagcagt cccattactg ggcatataac 62280
caagggaata taaatcattc tgttataaag acacatgcac atgtatgttc atgcagcac 62340
tattcacaaat ggcaagaca tggaaatcaa ctaaatggcc atcaataatg gactggataa 62400
agaaaatgtg gtacgtatac accatggaac actatgcagc cacaaaaaag aatgagatca 62460
atgagatcat gtcttttgca gggacatgga tggagctgga ggccattatc cttagcaaac 62520
taatgcagga acagaaaacc aaataccaca tgttctcact tataagtggc agctaaatga 62580
tcagaacaca tggacacata cagggaaca atacacactg gggctttttg gaggatggag 62640
ggtaggaaga gggagaggat caaaaaacaa ttaattggata ctaggcttaa tacctgggtg 62700
atgaaataat ctatacaaaa aaaacccatg acacaagttt acctatgtaa caaacctgca 62760
cttgtacccc tggacttaaa ataaatgttt aaaaaalaga gaaagaaaaa gacactaaaa 62820
acatgaaaag atatgaaagc atataactca ctgtaaagat aaagcataaa attcaccata 62880
aagataaaat atagtcaaat tcagagggtc gtaatgaatt tgtatgtaat taagtgtata 62940
ctgtaattat agtttataag ttacttttcc tctactataa gagttaaaag acaaaagtat 63000
taaaaaataa cttcacctaa aaaaaagaac ttagccaatg tcatgttitta tactagaaaa 63060
tactgcagtt cagicttata atcctggctt ttctcttctg atttccata ttataaaat 63120
atttgaagaa atttgtttct tatgtacatc ttgacatatg tgatatatga ttigtttctt 63180
tttatttttt atttttttct gagacagagt cttgcctgtg tgcccagget ggagtgcagt 63240
ggcgtgatct cagctcactg caagctccgc ctcccaggtt caagcgatte tectgectca 63300
gcctcccaag cagctgagat tacaggcatg tgcaccaca cccgctaatt ttttttttt 63360
ttttttgtat ttttagtaga gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tctcgaacta 63420
ctgacctcac gatctaccca ctttggcttc ccaaagggtc gggattacag gcataaggca 63480
ccatgcctag ctgtgatttg tttcttattt gcactctggac alatgtgaca tgtgaataag 63540
aaacaattat tgggactttg gtcaagtaat tctatttctt gttaaatcaa aagatggcca 63600
tctaagtttc ttttcaacac catgtatcta taattcttac tetgagccat tcttctgata 63660
gggcataaat gaaaagaatt ttgaaaagca acagtaattg gcaatcatal agatctatat 63720

```

[0034]

```

tagatgcatt aataaaatgt actaaggteg atgaattaat aactgtgacc tctataggag 63780
tcaacctttt aagggtatag taacacattt acattccata tcaagcatta ggtaaaaaat 63840
aatcaactgg tataacatta tctttctgtg gatctgecaa aaataagttt tattaataac 63900
ctagaacagc caccctaacca atatggcttt ttaaataatc atgtgtcatg caatttgeta 63960
acaatgttga agaaatttgc attcattatg tgacataattg tctcatacga tatttttgg 64020
gaatttggaag ataacatata gagtagctac acgtttcacc ttcttttttg aaggatgaca 64080
tggtaaaaat taaatactct atgtttttatc aaagaaaaaa ttatgtatga gttattgtcc 64140
ttggggatg ggggaagtcaa catgaaaatg acttaatagg caaatattaa ttatccacta 64200
aattttcagg aataatgaca atggcaatgt gaagatagtt attgaaaatg tatcttttac 64260
actlgagatg tatgtattca gacacttctt gcagataaag ctgatagtat atacatttta 64320
aaatcagggt aaaccagac aicacatgc ttttcacagg tgataagagt aatgaatact 64380
tttctgagag gcagatgagg attcaaaagg catgactaaa tectgceatt getccacttc 64440
ttatctgttt tctctggaga cattacatag gctaagattg ctttcagtc cagaagctct 64500
gatagcatgg agttgctagt ttgtctggaca gagctagtc aaccctggtc ataagaaat 64560
ctgaaacctt aggaggtttt tctaataatc aactaaatta ttgatttaga taatctctac 64620
ctttctctac tacattcctt gtaaatgaaa aaaaaaatag cgcacatate agtctgcttt 64680
ctcactccta tgtttataat acacacatat aattacactg tctcaggaaa attctacctc 64740
aaaccatecca gaaaattgga ttgtaaaaaa tgttgtgaac aaatttcaac ctttaattctc 64800
actgtcaatt tcaaagtact aatgcagatg gttttatatt ctttgacat ccaatttaatt 64860
agttgtgact gttgaaaata ctatgttgat tataagectg tagtctcagc tcaactgaaa 64920
agagtgtaaa acagacaact gatatgaagg ggtaaagggt ttaggatgtg tatacatttg 64980
tgattctttc ttttatgtgt fgagctttgt atggatccct tcatctaat ataaattcct 65040
tttcttgtaa ttgttgatg gcaggaaaat tgactgaata acctcttaag ttcattctaa 65100
cttaatgact tcacatttta taatacttg tctataaagc ataaattcta aaataggtac 65160
ttctatttcc ctagatgagc cagattctct tagagaattc tgggattcaa ttatgggac 65220
tgggaggggc tetaaatatg ggaggatttg tgtatacact tatttatect tcaactatag 65280
aaaaatgatc ctcattgeta gtcagctgag ccaggcaaaa cttattttcc ttaaaaatga 65340
catataaata tcagatatta taagattatt attttttata attacaagat attagaaaag 65400
tactcagttt taacctattt attttatgtt atttattaca ggacagcatg aaagaaattg 65460
gtagcaattg ctgaataaat gaatttaact tttttaaag acatatctgt gatgctaata 65520
aggtaatgat aattatttgg agtttgcct tcaagcttga ttttatagaa gettctattt 65580
tttgtgcttc tgttagacaa ttatatgaat actattaata ttgcagcct gatcacataa 65640
ttcccatfga ttaaatcata ctatggecca attttatatt ttigtittac aaatagtcct 65700
gtgcttatta aataacaagf ttttttgggt tcacattctt attttttacc ttgaaaatac 65760
tagaattgtc gaattcaaaag acacacctat ctcttatfct cttctttctt ttctttcttt 65820
gttttttttt ttggaggcag agtttcgctc tgcaccagg cggagtgta tggcgcaat 65880
ctcagctcac tgcaaaactc gctcctgggt tcaagegat tctctgcct cagtctcccg 65940
agtaactggg tctacaggca tgcaccacca caccaacta attttgtat ttttagtga 66000

```

[0035]

gacgggggtt caccatgctg gccaggatga tctcgatctc ctgacctcat gatccgcctg 66060  
 cctccgcctc ccaaagtgct gggattacag gcgtgagcca cggtgccctgg cctctaaatt 66120  
 tcttatacag aaaaatactt gttaatgtga atgcttgcac acatacaaat ataagtcatt 66180  
 ggtataattt agttggaagc gtcttgaaaa tttttcttcc aatattttgt tatctctaaa 66240  
 tgattaccac atctagttag tataatatata cactttaaaa aacctaaaaa gtttatatca 66300  
 tttctcccta cagaacaagc tgtgctatct catagtcttt taaaaactca cagtagctaa 66360  
 gttagcctca tggcctctca caaccataaa tttttttttt taaatttctt aattttaaata 66420  
 tctgcaaac ttaigtctta ggtgactaca gtcttttatt tttttattat cagctattct 66480  
 tccatagctc aaaagatgca agaaatacta agaaaaaac acacatacct ctataataac 66540  
 atgttcttcc ccagaagctt tctctctcgg ttatctatgt taaaatlgaa taatcttcta 66600  
 ataagttcac acataagcga taagatcaca taagcataat agagaaaaca aactttaaaa 66660  
 gtcagataaa ttattaaace aagtcttaag aacttcatgc tgcaccttag gagccaaaca 66720  
 gttttagttc tgttacttgt caatcacatg attaaactga atagaaagct ggggtggagg 66780  
 cggggcatta cctagcaaca tagctcaagc tctagctccc ttaagaaagc ttataatttc 66840  
 ttaataattt atttgaacca tggcccttct gactttttcc tataatagga aggtatgttt 66900  
 ttattccgtg ctgctcgcaa gttgaggcaa tttcttaaaa tgaatagcac tgggtatgtt 66960  
 gatctccact tattaaaagt ttcagaagcc acaacaatac tgttgaactg cactggccag 67020  
 gtaagetaag gactatttac tttgaataaa aatattaaat actcctgtgc caagatacca 67080  
 ctattctctg atgatcacat ccattatcat agaatcccaa gtgtttatta tcatctaaag 67140  
 ttgaagtagt ttactcaat cctagaagag gaaagctca gtttggaat acctatttat 67200  
 ctcttgctca gagtgaattg tttgtgaaag gggagtaaaa aataaataaa taaattcttc 67260  
 attgccataa taacttccaa ggatfactagg gtgatataat ggggtgggaa tggtaaanit 67320  
 ctatctctaa aactttatga tagctttaat ccatatatgt acacatttac aagaactect 67380  
 agtcaataaa acaggaaatc aaatgtattt aacaatatat ttatatagct taaactagac 67440  
 ataaacatgt ccaacaattt tcccttcttt aaataatttt gatataataa gggctaatat 67500  
 tttctacttt ttctactagt ggttatgaac taaaacaaca aaaccaaata tggagaact 67560  
 catctagaga ctagacagca gtttccctat ctacaaaatg cagaaaaaca tatctacatt 67620  
 gtgggatttg aaaggattaa atggcataac acatgtaaag tgccttagtac taaaaagttt 67680  
 tcaatatctt atacagtgct ttattttatt tgtattattt acctcttttt ggattttacc 67740  
 agctgccaca caaaacaaa agtttatttt atggttttaa atattttctt aaataacatt 67800  
 tttatgactt aaaaaagaat tttgttttgt ttgagcacta gtagtttccc atagaaggta 67860  
 aaatggtaag attatctttg aatcctattg acagtataaa aaatgtagat tatctattat 67920  
 ataacttga tagcctcatt tatcattgct ttatgtactt gatggaagca agtctcctct 67980  
 tagtgtgctg gatttgccaa acttatttcc aaacttgcgt ccttacgttt gtccccaga 68040  
 gagcatttct actttttttt tctataaatt ggatctattt tgttctatgc ctccaaggct 68100  
 cggctcaaga ttcatgaaga ctctctactc tagtctacca tttcttcatt cctacttaac 68160  
 agcggtttca aagtaactgc taatgcagat aggtttttat ttgcttgcac atccaattaa 68220  
 ttagtgtgta ctgttgaaaa tactgtgttg attataagcc tccactcttg gtccaactga 68280

[0036]

```

aaagagigta aaacggaaaa ctgatatcac ctcttggctc actaagaggt aaaggtctta 68340
ggatatgitat atatttgtga ttctttctct tatgtattga gctttatatg gatcatcatg 68400
ttccaaaatt aacgttagag aaagaaaaata tgcaataaat ttaaattcttt gaaattaaat 68460
tatattacat tgattaaactt gatacaagtc acctttttct tgaaataaca aggcaagatg 68520
ttaaagcagt cagctacact gaattttctt catgagccag gcacgctaca agctttttac 68580
tatgttttta ttcattttg ttctgataa gtgaagctta ataaaatgta tggccaggat 68640
ttaacaattt cttgttaact ttatttttat attgattaaa attcaagttt tatctctgct 68700
actataccct actatgtaaa ttttctaac ctacacagtag ttaacacagt actaggcaga 68760
cctacaaaat taiggaattc gggtaattcag aagacgaac tatcttgctt ctctctttac 68820
ccgatattc catlctaaa tcatattaat attttacttt cttaacaata agaaatttaa 68880
agtagagtct caaatagatt agatgagctg aaggcaatat gaaaattagc aattacaaac 68940
aacigggagga gcaatgaaga aatatccaat attataaatg tgactttgtt tttaagggtta 69000
aaggagaana accagctgcc ctgggtgaag cccaaccaac aaagagtttg gtgagaataa 69060
ttgtataatt ttcttatgg ttcatcaggt ttttactcaa cttaattcct aatttttcat 69120
tttgaattgt ttctttctta tagctgggtt tgaaataatt tattataaca ttgataaaaag 69180
gagaagcgag gtgcccctca aaaatttgat tcttttaaat tgcattttta aaccctctat 69240
tttaaaatag aagctgttag ggcaaataca aaagcatgat ttttttttt tttagaagaa 69300
gcagcattaa aatattgcag ctagcacgta aaagaaatga acaataaatt tatataggag 69360
aaaaataact agatgacaaa tacatgaaga aaaaagcca tcccgttag ttgtaaaga 69420
aataaaaaat aaacaataag gacttatctt atatatacct cttttattag tgtagattgt 69480
acagtataaa taatatafaa tagtatataa acatatattt atacatatac tactagacat 69540
tattagataa attatacaat aatatggaaa atatttatga atgacttaat aaggcagaat 69600
actlaaalgg atcagctaaa actltaaaat galataggta claaftlaagt tgaggealgg 69660
aaaaatgagc acacctgggt cataaaagtg atggattctt cttttatatt tccattattt 69720
gaccaatagc tacatggcaa catggaaatt ccttactctt ttcagaaaag caaagtgagc 69780
ctgtacactc tgagatttag gaaattctag ggattctatg caaagtggaa catctgaagt 69840
gaatacagaa gctaaaagca atataatcac cctgaagget ttccaciaag agaatttggg 69900
aagtttagaa aagaaagggt gggtgcggtg gctcacgctt gtaatcccag cactttgggg 69960
gtccgaggtg ggcggatcac aagtggaata gatcaagacc atccggcca acatggtgaa 70020
accccgctct tactaaaaat acaaaaatta gctggggctg gtgcacgctt gtagtcccag 70080
ctactcagga ggcagaggca ggagaatcac ttgaaccag gaggtggagg ttgcagttag 70140
ccgagatcgc gccactacac tctagcctgg gcaacagagt gggactccgt ctcaaaacaa 70200
aaaacaaaaa acagagcaaa aaaaaaaaaa caaaaaaaa aaaaaaagaa aagaaaagat 70260
aactattttc ccaggatgca ggggtaaaac caagattctc tgttttttac tttttagtga 70320
atgcttattc tgggtgtgca aggaanaagta fgaaattttc acatctgtat atttcaaatc 70380
tgcttaggca aatcaacttc aactgttact taaaaaatt gtccaggacc cctattgaa 70440
aacaatatga aaagtttggc ttatatattc ccttgagat ctgttgttta atctttgaaa 70500
tgtattcttt aaaaagtatg tgctagtggt actaaataca tgacaaaaag agatctgaat 70560

```

|        |                                                                     |       |
|--------|---------------------------------------------------------------------|-------|
|        | ttgtggccaa attaaaaata ggacagagga gctcaagatt cagtcattat atttacttga   | 70620 |
|        | catatattta ttactttgac cttagcagct tatttatctt ctttgcggat cagttttctc   | 70680 |
|        | atctgtgaaa tgagttcaaa tcatcaagtt catatgaiga ttaagcaaat aaaatgaagt   | 70740 |
|        | aaattatggt aaacactgag cacaatatat gactgagaga ataccaata acttggtatc    | 70800 |
|        | taaattatct agttacccaa taactagtta taatagtitt tatattgctt gcacatccat   | 70860 |
|        | ttacttgcia gtgattgttg aaaacactat gttgatttta accctgaagt ctgggctcaa   | 70920 |
|        | ctgtgaagag tgtaaaacaa acaactgata tcacctcttg gtctaggaag gggtaaaagt   | 70980 |
|        | cactggiatg ctttatattt gigtatcaact agttgttata taagtgaaga attactctac  | 71040 |
|        | ccfgcactat tcccattctc acaggicaga ggactcagag aaatafaact gagtctatac   | 71100 |
|        | agagttactc ctttatatgt ctgttcacgc caagtatctc tttcttcta caggttgtae    | 71160 |
|        | aggtagccct ttttaagatt ctgttcaggt gctaaaacct agcttatgag gcaggcatct   | 71220 |
|        | gacatactct ggtagaggtt agttgttgga ggagacctta gggtaacaagt tccatcagct  | 71280 |
|        | atatccittat tatctttggc aaaataatct gagtatttct aatgttgatt attcttccca  | 71340 |
|        | ctaaaaatac attttcttac attaaagaaa ctcaactgag taacctacaa ttaccttctt   | 71400 |
|        | catgaaatce caaacagtgt tattatgtcc actgttaaac tgtgaaaatg gcggtcagct   | 71460 |
|        | gatatagctc ttiggagaat cctaagcttt taatcacacc aaccttgaat ttctacatg    | 71520 |
|        | tcagttatca caaagatagt tagaaatcat cgtctttaaa atgtcacaca ggattctacc   | 71580 |
|        | ttttcattgc accagttttt cagtataaag taatatgatg aaaaatagta ttttaaaata   | 71640 |
| [0037] | tatatatttg taaaaatgtg aagtttaaac ttttaaaact ctattctcta ggaagaaaat   | 71700 |
|        | aaatctttta aggaacagaa aaaactgaat gacttgtgtt tcttaagag actattacaa    | 71760 |
|        | gagataaaaa cttgttggaa taaaattttg atgggcacta aagaacactg aaaaatatgg   | 71820 |
|        | agtggcaata tagaaacacg aacttttagct gcatcctcca agaactctatc tgettatgca | 71880 |
|        | gtttttcaga gtggaatgct tcttagaagt tactgaatgc accatgttca aaacggatta   | 71940 |
|        | gggcatttga gaaatgcata ttgtattact agaagatgaa tacaacaact ggaaactgaa   | 72000 |
|        | tgtctcagtc acaaaactat ttcttatata tgtgaacatt tatcaatcag tataattcig   | 72060 |
|        | tactgatttt tgtaagacaa tccatgtaag gtatcagttg caataatact tctcaaacct   | 72120 |
|        | gtttaaatat ttcaagacat taaatctatg aagtatataa ttggtttcaa gattcaaaa    | 72180 |
|        | tgacattgct ttactgtcaa aataatttta tggtctacta tgaatctatt atactgtatt   | 72240 |
|        | aagagtgaan attgtcttct tctgtctggt agatgtttta gagttaacaa tgatatatgg   | 72300 |
|        | ataatgccgg tgagaataag agagtcataa accttaagta agcaacagca taacaaggtc   | 72360 |
|        | caagataacct aaaagagatt tcaagagatt taattaatca tgaatgtgta acacagtgcc  | 72420 |
|        | ttcaataaat ggtatagcaa atgttttgac atgaaaaaag gacaatttca aaaaaataaa   | 72480 |
|        | ataaaataaa aataaattca cctagtctaa ggatgctaaa ccttagtact gagttacatt   | 72540 |
|        | gtcatttata tagattataa ctgttctaaa taagtttgca atttgggaga tatattttta   | 72600 |
|        | agataataat atatgtttac cttttaatta atgaaataac tgtatttaatt ttgacacta   | 72660 |
|        | tatctgtata taaaatattt tcatacagca ttacaaattg cttaactttgg aatacatctc  | 72720 |
|        | tcctttgata aaataaatga gctatgtatt aa                                 | 72752 |



|        |       |                                                                    |     |
|--------|-------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| [0038] | <210> | 4                                                                  |     |
|        | <211> | 78                                                                 |     |
|        | <212> | DNA                                                                |     |
|        | <213> | 人工的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <223> | 合成的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <221> | 合成的                                                                |     |
|        | <222> | (1)..(78)                                                          |     |
|        | <400> | 4                                                                  |     |
|        |       | tgcaagcacc aaaaagggtga ccacacttca cattggcgat cgcgggtttc tafctgagga | 60  |
|        |       | tgtgaattta ttacaga                                                 | 78  |
|        | <210> | 5                                                                  |     |
|        | <211> | 152                                                                |     |
|        | <212> | DNA                                                                |     |
|        | <213> | 人工的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <223> | 合成的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <221> | 合成的                                                                |     |
|        | <222> | (1)..(152)                                                         |     |
|        | <400> | 5                                                                  |     |
|        |       | gttatgtgct gatgggcttt aittgatcta cagaagatgc tctggtgaca ccctcagtgt  | 60  |
|        |       | gtgttggtaa cacccttctg cctcgagata acttcgtata atgtatgcta tacgaagtta  | 120 |
|        |       | tatgcatggc ctccgcgccg ggittttggcg cc                               | 152 |
| [0038] | <210> | 6                                                                  |     |
|        | <211> | 153                                                                |     |
|        | <212> | DNA                                                                |     |
|        | <213> | 人工的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <223> | 合成的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <221> | 合成的                                                                |     |
|        | <222> | (1)..(153)                                                         |     |
|        | <400> | 6                                                                  |     |
|        |       | gtatgctata cgaagttatg ctagtaacta taacggctct aaggtagcga gctagcccaa  | 60  |
|        |       | ttgcgtactt tggatagtgt ctcfttttaa cctaaatgac ctttattaac actgtcaggt  | 120 |
|        |       | tccttacttc tcgagagtgt tcattgtgc act                                | 153 |
|        | <210> | 7                                                                  |     |
|        | <211> | 24                                                                 |     |
|        | <212> | DNA                                                                |     |
|        | <213> | 人工的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <223> | 合成的                                                                |     |
|        | <220> |                                                                    |     |
|        | <221> | 合成的                                                                |     |
|        | <222> | (1)..(24)                                                          |     |
|        | <400> | 7                                                                  |     |
|        |       | ttgcattctt ttccaaataa gtgg                                         | 24  |

|        |       |                                  |    |
|--------|-------|----------------------------------|----|
| [0039] | <210> | 8                                |    |
|        | <211> | 25                               |    |
|        | <212> | DNA                              |    |
|        | <213> | 人工的                              |    |
|        | <220> |                                  |    |
|        | <223> | 合成的                              |    |
|        | <230> |                                  |    |
|        | <221> | 合成的                              |    |
|        | <222> | (1)..(25)                        |    |
|        | <400> | 8                                |    |
|        |       | ttccaggatg aataggataa acagg      | 25 |
|        | <210> | 9                                |    |
|        | <211> | 30                               |    |
|        | <212> | DNA                              |    |
|        | <213> | 人工的                              |    |
|        | <220> |                                  |    |
|        | <223> | 合成的                              |    |
|        | <230> |                                  |    |
|        | <221> | 合成的                              |    |
|        | <222> | (1)..(30)                        |    |
|        | <400> | 9                                |    |
|        |       | atccatcate actccctgtg ttgttttccc | 30 |
|        | <210> | 10                               |    |
|        | <211> | 19                               |    |
|        | <212> | DNA                              |    |
|        | <213> | 人工的                              |    |
|        | <220> |                                  |    |
|        | <223> | 合成的                              |    |
|        | <230> |                                  |    |
|        | <221> | 合成的                              |    |
|        | <222> | (1)..(19)                        |    |
|        | <400> | 10                               |    |
|        |       | agctgactgc tgccgtcag             | 19 |
|        | <210> | 11                               |    |
|        | <211> | 31                               |    |
|        | <212> | DNA                              |    |
|        | <213> | 人工的                              |    |
|        | <220> |                                  |    |
|        | <223> | 合成的                              |    |
|        | <230> |                                  |    |
|        | <221> | 合成的                              |    |
|        | <222> | (1)..(31)                        |    |
|        | <400> | 11                               |    |
|        |       | tagactttgt agtgtagaa acatttgaa c | 31 |
|        | <210> | 12                               |    |
|        | <211> | 33                               |    |
|        | <212> | DNA                              |    |
|        | <213> | 人工的                              |    |
|        | <220> |                                  |    |

|        |                                      |    |
|--------|--------------------------------------|----|
|        | <223> 合成的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <221> 合成的                            |    |
|        | <222> (1)..(33)                      |    |
|        | <400> 12                             |    |
|        | atttttgtaa tgcaatcatg tcaactgcaa tgc | 33 |
|        | <210> 13                             |    |
|        | <211> 22                             |    |
|        | <212> DNA                            |    |
|        | <213> 人工的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <223> 合成的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <221> 合成的                            |    |
|        | <222> (1)..(22)                      |    |
|        | <400> 13                             |    |
|        | ctcactctat cccatccaag gg             | 22 |
| [0040] | <210> 14                             |    |
|        | <211> 21                             |    |
|        | <212> DNA                            |    |
|        | <213> 人工的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <223> 合成的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <221> 合成的                            |    |
|        | <222> (1)..(21)                      |    |
|        | <400> 14                             |    |
|        | atgggcagggt agcatccaca g             | 21 |
|        | <210> 15                             |    |
|        | <211> 29                             |    |
|        | <212> DNA                            |    |
|        | <213> 人工的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <223> 合成的                            |    |
|        | <220>                                |    |
|        | <221> 合成的                            |    |
|        | <222> (1)..(29)                      |    |
|        | <400> 15                             |    |
|        | tgaatcatcc ctttgtctag cagaaccgg      | 29 |



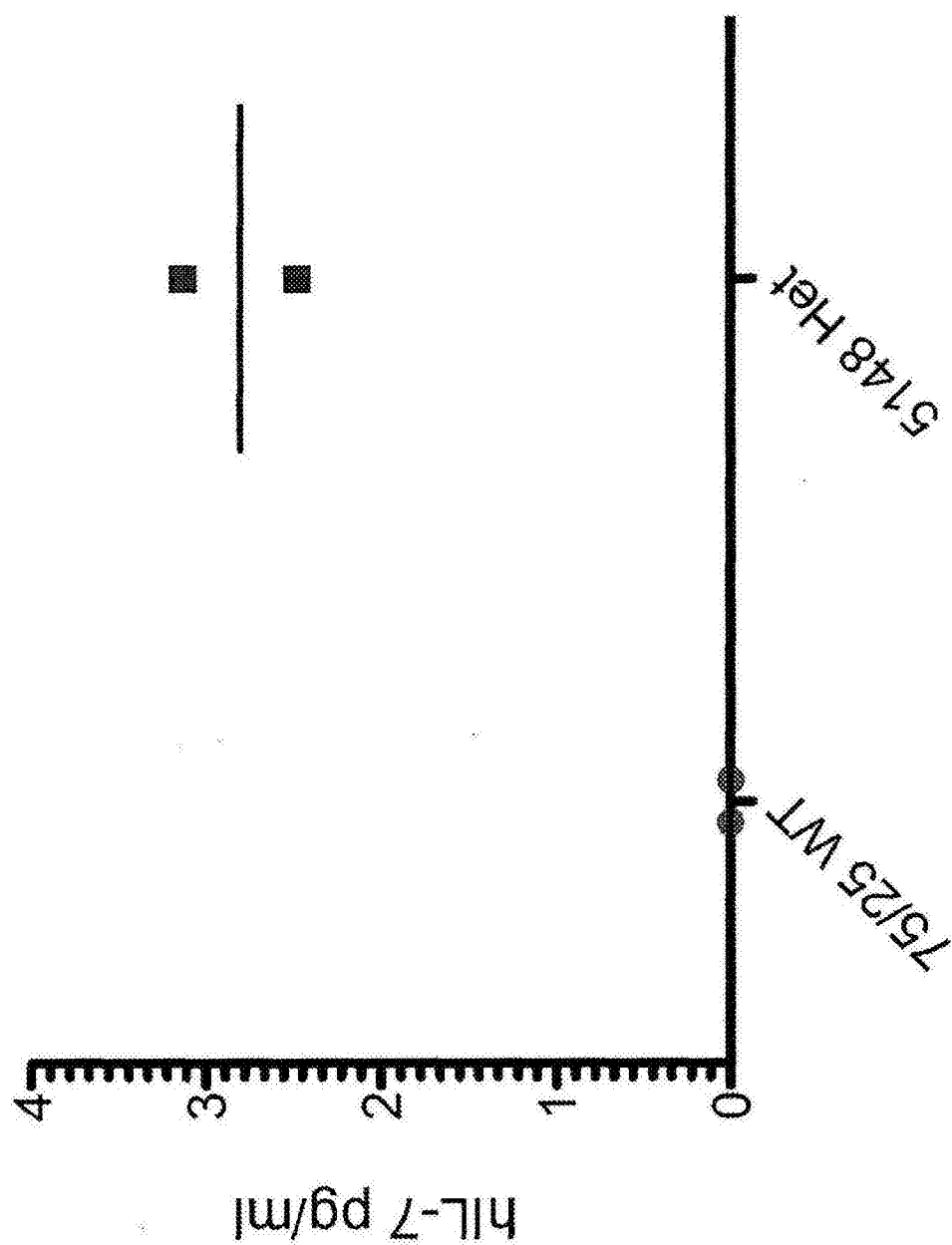


图2