



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A01K 67/0278 (2006.01); C12N 15/09 (2006.01); C07K 14/5418 (2006.01); C12N 2510/00 (2006.01); A01K 2207/15 (2006.01); A01K 2217/07 (2006.01); A01K 2267/0387 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014148107, 14.06.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.06.2013

Дата регистрации:
21.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.06.2012 US 61/660,976;
20.12.2012 US 61/740,074;
12.03.2013 US 13/795,765

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2016 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 21.05.2018 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.01.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/045788 (14.06.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/192030 (27.12.2013)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", А.О.
Глухаревой

(72) Автор(ы):

МЕРФИ Эндрю Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):

РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: O'CONNELL RYAN M. et al.,
Lentiviral vector delivery of human interleukin-
7 (hIL-7) to human immune system (HIS) mice
expands T lymphocyte populations, PLoS ONE,
06.08.2010, 5(8), pp. e12009 (1-11).
MERTSCHING ELISABETH, et al., IL-7
transgenic mice: analysis of the role of IL-7 in
the differentiation of thymocytes in vivo and
in vitro, (см. прод.)

(54) ГРЫЗУНЫ С ГУМАНИЗИРОВАННЫМ IL-7

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биохимии,
в частности к генетически модифицированному
грызуну, который продуцирует человеческий или
гуманизированный белок IL-7. Также раскрыта
нуклеиновая кислота, кодирующая человеческий
или гуманизированный белок IL-7, ES-клетка,
указанного грызуна, клетка, которая содержит

гуманизированный ген IL-7, ткань, которая
содержит гуманизированный ген IL-7. Также
раскрыт способ получения указанного
генетически модифицированного грызуна.
Изобретение позволяет получать человеческий
или гуманизированный белок IL-7. 6 н. и 15 з.п.
ф-лы, 2 ил., 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

International Immunology, 1995, Vol.7, No.3, pp.401-414. РЫБЧИН В.Н., Основы генетической инженерии, Учебник для ВУЗов, Санкт-Петербург, Издательство СПбГТУ, 2002, 522с., с.410-417.

R U 2 6 5 4 5 6 5 C 2

R U 2 6 5 4 5 6 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 15/24 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A01K 67/0278 (2006.01); *C12N 15/09* (2006.01); *C07K 14/5418* (2006.01); *C12N 2510/00* (2006.01); *A01K 2207/15* (2006.01); *A01K 2217/07* (2006.01); *A01K 2267/0387* (2006.01)

(21)(22) Application: **2014148107, 14.06.2013**

(24) Effective date for property rights:
14.06.2013

Registration date:
21.05.2018

Priority:

(30) Convention priority:
18.06.2012 US 61/660,976;
20.12.2012 US 61/740,074;
12.03.2013 US 13/795,765

(43) Application published: **10.08.2016 Bull. № 22**(45) Date of publication: **21.05.2018 Bull. № 15**(85) Commencement of national phase: **19.01.2015**

(86) PCT application:
US 2013/045788 (14.06.2013)

(87) PCT publication:
WO 2013/192030 (27.12.2013)

Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, 11, etazh 3,
"Goulingz Interneshnl Ink.", A.O. Glukharevoj

(72) Inventor(s):

MURPHY Andrew J. (US)

(73) Proprietor(s):

REGENERON FARMASYUTIKALS, INK.
(US)

(54) HUMANIZED IL-7 RODENTS

(57) Abstract:

FIELD: biochemistry.

SUBSTANCE: invention relates to biochemistry, in particular to a genetically modified rodent that producing a human or humanized IL-7 protein. Also disclosed is a nucleic acid encoding a human or humanized IL-7 protein, an ES cell of said rodent, a

cell comprising a humanized IL-7 gene, tissue that comprises a humanized IL-7 gene. Also disclosed is a method for making said genetically modified rodent.

EFFECT: invention provides obtaining a human or humanized IL-7 protein.

21 cl, 2 dwg, 1 tbl, 3 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к животным, не являющимся человеком (например, млекопитающие, например грызуны, такие как мыши, крысы и хомяки), которые содержат генетическую модификацию с заменой в эндогенном локусе

5 последовательности гена интерлейкина-7 (IL-7) нечеловеческого происхождения последовательностью гена человеческого IL-7. Также изобретение относится к грызунам и другим не являющимся человеком животным, у которых происходит экспрессия человеческого IL-7 или гуманизированного IL-7 в локусе под контролем эндогенных регуляторных последовательностей нечеловеческого происхождения или в эндогенном
10 локусе IL-7 нечеловеческого происхождения, который содержит эндогенные регуляторные последовательности нечеловеческого происхождения.

Уровень техники

В данной области техники известны трансгенные мыши, которые имеют случайным образом вставленные трансгены, которые содержат последовательность человеческого
15 IL-7. Однако, большинство, если не все, из таких трансгенных мышей не оптимальны по тому или другому аспекту. Например, большинство мышей, трансгенных по человеческому IL-7, характеризуются аномальными уровнями и/или соотношениями некоторых клеток, включая Т-клетки, что, скорее всего, обусловлено нарушениями регуляции развития иммунных клеток, например развития Т-клеток.

20 В данной области техники сохраняется потребность в животных, не являющихся человеком, которые содержат последовательности, кодирующие человеческий IL-7, где данные последовательности, кодирующие человеческий IL-7, находятся в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения, а также в животных, не являющихся человеком, которые экспрессируют человеческий IL-7 под контролем эндогенных
25 регуляторных элементов нечеловеческого происхождения. В данной области техники существует потребность в животных, не являющихся человеком, которые экспрессируют человеческий IL-7 настолько физиологически релевантным для животного, не являющегося человеком, образом, насколько это возможно. В данной области техники существует потребность в животных, не являющихся человеком, которые экспрессируют
30 человеческий IL-7, у которых отсутствует существенное отклонение от нормы в периферических Т-клетках и/или в соотношениях подтипов Т-клеток.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к генетически модифицированным животным, не являющимся человеком, а также к генетически модифицированным клеткам, тканям и
35 нуклеиновым кислотам нечеловеческого происхождения, которые содержат геномную последовательность человеческого IL-7 в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения. Животные, не являющиеся человеком, экспрессируют гуманизированный белок IL-7 в модифицированном локусе, регулируемом одной или более эндогенными регуляторными последовательностями нечеловеческого
40 происхождения модифицированного эндогенного локуса IL-7. В различных вариантах осуществления не являющиеся человеком животные представляют собой грызунов, например, мышей, крыс, хомяков и т.п. В определенном варианте осуществления грызун представляет собой мышь или крысу.

В различных вариантах осуществления и объектах настоящего изобретения не
45 являющиеся человеком животные содержат модифицированный ген IL-7 в зародышевой линии животного, не являющегося человеком, в модифицированном эндогенном локусе IL-7, причем данный модифицированный эндогенный локус IL-7 содержит гуманизацию по меньшей мере участка эндогенного гена IL-7. В различных вариантах осуществления

мышь являются гетерозиготными или гомозиготными в отношении модифицированного локуса IL-7. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет животное, не являющееся человеком, у которого отсутствует первый эндогенный аллель IL-7 и которое содержит гуманизацию второго эндогенного аллеля IL-7. В различных вариантах осуществления и объектах настоящего изобретения гуманизация представляет собой гуманизацию одного или более экзонов и/или интронов. В различных вариантах осуществления и объектах настоящего изобретения предложены не являющиеся человеком животные, имеющие модифицированный локус IL-7, причем в модифицированном животном сохраняются одна или обе из эндогенной 5'-нетранслируемой области нечеловеческого происхождения и эндогенной 3'-нетранслируемой области нечеловеческого происхождения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 5-нетранслируемую область, содержащуюся в последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 3'-нетранслируемую область, содержащуюся в последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 5'-нетранслируемую область, содержащуюся в последовательности SEQ ID NO: 1, и 3'-нетранслируемую область, содержащуюся в последовательности SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 5-нетранслируемую область, которая представляет собой SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 3'-нетранслируемую область, которая представляет собой SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения не являющиеся человеком животные по настоящему изобретению содержат 5-нетранслируемую область, которая представляет собой SEQ ID NO: 1, и 3'-нетранслируемую область, которая представляет собой SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гуманизированный ген IL-7 по настоящему изобретению имеет последовательность, которая по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) идентична непрерывной последовательности, содержащей экзоны 2-6 человеческого гена IL-7. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения человеческий ген IL-7 по настоящему изобретению содержит последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения гуманизированный ген IL-7 по настоящему изобретению имеет последовательность, которая отражает гуманизацию, как представлено на фигуре 1.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения генетически модифицированный грызун содержит замену в эндогенном локусе IL-7 грызуна эндогенной геномной последовательности IL-7 грызуна на геномную последовательность человеческого IL-7.

В одном варианте осуществления генетически модифицированный грызун содержит первую регуляторную последовательность грызуна, расположенную выше по цепи (по отношению к направлению транскрипции гена IL-7) относительно геномной последовательности человеческого IL-7, и вторую регуляторную последовательность грызуна, расположенную ниже по цепи относительно геномной последовательности человеческого IL-7. В одном варианте осуществления первая регуляторная

последовательность грызуна содержит промотор и/или энхансер из грызуна и вторая регуляторная последовательность грызуна содержит 3'-нетранслируемую область (3'-untranslated region, 3'-UTR).

В одном варианте осуществления грызун представляет собой мышь и содержит
 5 эндогенный локус мышинового гена IL-7, имеющий мышинный экзон 1 и человеческие экзоны 2, 3, 4, 5 и 6. В одном варианте осуществления эндогенный локус мышинового гена IL-7 содержит, по направлению от верхней части до нижней части относительно
 10 направления транскрипции, мышинный экзон 1, по меньшей мере, участок первого мышинового интрона и граничащий с ним человеческий геномный фрагмент, содержащий человеческие экзоны от человеческого экзона 2 до человеческого экзона 6. В одном варианте осуществления мышь дополнительно содержит прилегающую последовательность эндогенной мышиной ДНК, содержащую полный эндогенный
 15 вышележащий (относительно направления транскрипции гена IL-7) мышинный промотор IL-7 и регуляторную область, причем непрерывная мышинная ДНК находится выше по цепи относительно человеческого геномного фрагмента; и дополнительно содержит прилегающую последовательность эндогенной мышиной 3'-UTR-ДНК, расположенную ниже по цепи относительно человеческого геномного фрагмента.

В одном варианте осуществления мышь содержит мышиную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%,
 20 по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и их комбинации. В определенном варианте осуществления мышь содержит мышиную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена генетически
 25 модифицированная мышь, которая содержит замену, в мышинном эндогенном локусе, IL-7 эндогенной геномной последовательности мышинового IL-7 на геномную последовательность человеческого IL-7 с целью образования модифицированного локуса, причем геномная последовательность человеческого IL-7 содержит по меньшей мере один человеческий экзон и модифицированный локус содержит мышиную
 30 последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и их комбинации.

В одном варианте осуществления замена содержит человеческий геномный фрагмент, содержащий экзоны от 2-го до 6-го, и данный человеческий геномный фрагмент соединен с мышинным экзоном 1 с образованием модифицированного эндогенного локуса мышинового IL-7, причем модифицированный мышинный локус IL-7 содержит мышиную
 35 последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, содержащий ген IL-7, который содержит экзон 1 грызуна и по меньшей мере участок интрона 1 грызуна и последовательность экзонов 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 из гена человеческого IL-7, причем данный грызун содержит
 40 последовательность, выбранную из вышележащей (относительно направления транскрипции) регуляторной последовательности гена IL-7 грызуна, 3'-UTR IL-7 грызуна и их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная мышь, которая содержит последовательность, выбранную из SEQ
 45 ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и их комбинации; причем у данной мыши отсутствует эндогенная последовательность, кодирующая экзоны от 2-го до 5-го мышинового белка IL-7, и данная мышь содержит нуклеотидную последовательность в эндогенном мышинном локусе IL-7, где данная нуклеотидная последовательность кодирует экзоны 2, 3, 4, 5 и 6

человеческого IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует человеческий или гуманизированный белок IL-7 из эндогенного локуса IL-7 грызуна, причем данный локус модифицируют с целью экспрессии по меньшей мере одного экзона человеческого IL-7. В одном варианте осуществления локус IL-7 грызуна модифицирован с целью экспрессии человеческого или гуманизированного белка IL-7, кодируемого последовательностью, содержащей по меньшей мере два экзона человеческого IL-7. В одном варианте осуществления локус IL-7 грызуна модифицирован с целью экспрессии человеческого или гуманизированного белка IL-7, кодируемого последовательностью, содержащей по меньшей мере три экзона человеческого IL-7. В одном варианте осуществления локус IL-7 грызуна модифицирован с целью экспрессии человеческого или гуманизированного белка IL-7, кодируемого последовательностью, содержащей по меньшей мере экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 (то есть от 2-го до 6-го) человеческого IL-7. В одном варианте осуществления локус IL-7 грызуна модифицирован с целью экспрессии человеческого белка IL-7. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к локусу IL-7 грызуна, модифицированному с целью экспрессии человеческого белка IL-7, последовательность которого отражает белок, кодируемый локусом, как показано на фигуре 1. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к локусу IL-7 грызуна, модифицированному с целью экспрессии человеческого белка IL-7, содержащего последовательность, кодируемую экзонами 2-6 человеческого гена IL-7. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к локусу IL-7 грызуна, модифицированному с целью экспрессии человеческого белка IL-7, содержащего последовательность, кодируемую экзонами 2-6 человеческого гена IL-7, как изложено в SEQ ID NO: 3.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует человеческий или гуманизированный белок IL-7 из эндогенного локуса IL-7 грызуна, который модифицирован, чтобы содержать, по меньшей мере, экзоны от 2-го до 6-го человеческого IL-7 вместо экзонов от 2-го по 5-го из IL-7 грызуна.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует человеческий или гуманизированный белок IL-7 из гуманизированного эндогенного локуса IL-7 грызуна, содержащего кодирующую область гуманизированного эндогенного IL-7 грызуна, причем гуманизированный эндогенный локус IL-7 грызуна содержит все эндогенные регуляторные элементы из грызуна, которые присутствуют впереди (относительно точки начала транскрипции у грызуна дикого типа) кодирующей области IL-7 грызуна дикого типа и позади (относительно точки начала транскрипции у грызуна дикого типа) кодирующей области IL-7 грызуна дикого типа.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует человеческий или гуманизированный белок IL-7 из гуманизированного локуса IL-7 грызуна, причем данный локус содержит регуляторные области грызуна, расположенные выше и ниже по цепи относительно нуклеотидной последовательности, кодирующей человеческий или гуманизированный белок IL-7, причем человеческий или гуманизированный белок IL-7 экспрессируется с паттерном экспрессии, который является приблизительно таким же, что и паттерн экспрессии белка IL-7 грызуна в грызуне дикого типа. В одном варианте осуществления уровень экспрессии человеческого или гуманизированного IL-7 в сыворотке является

приблизительно таким же, что и уровень экспрессии белка IL-7 грызуна в сыворотке у грызуна дикого типа.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем популяция лимфоцитов данного грызуна характеризуется популяцией В-клеток, численность которой является приблизительно такой же, что и популяция В-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном варианте осуществления модифицированный грызун характеризуется популяцией зрелых В-клеток, численность которой является приблизительно такой же, что и численность популяции зрелых В-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 идентичен человеческому белку IL-7. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 содержит человеческую последовательность, закодированную, по меньшей мере, экзонами от 2-го до 6-го из человеческого гена IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем популяция лимфоцитов данного грызуна характеризуется популяцией Т-клеток, численность которой является приблизительно такой же, что и численность популяции Т-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном из вариантов осуществления модифицированный грызун демонстрирует популяцию зрелых Т-клеток, численность которой является приблизительно такой же, что и численность популяции зрелых Т-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном из вариантов осуществления модифицированный грызун демонстрирует популяцию периферийных Т-клеток, численность которой является приблизительно такой же, что и численность популяции периферийных Т-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 идентичен человеческому белку IL-7. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 содержит человеческую последовательность, закодированную, по меньшей мере, экзонами от 2-го до 6-го из человеческого гена IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем популяция лимфоцитов данного грызуна характеризуется популяцией Т-клеток, который проявляет соотношение CD4:CD8, которое приблизительно равно соотношению CD4:CD8 в популяции Т-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 идентичен человеческому белку IL-7. В одном варианте осуществления гуманизированный белок IL-7 содержит человеческую последовательность, закодированную, по меньшей мере, экзонами от 2-го до 6-го из человеческого гена IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем данный грызун обладает свойством, выбранным из: отсутствие склонности к развитию хронического колита; отсутствие сверхэкспрессии IL-7 в лимфоцитах слизистой оболочки толстого кишечника; нормальная экспрессия, или экспрессия дикого типа, IL-7 в лимфоцитах слизистой оболочки толстого кишечника; отсутствие тяжелого дерматита; отсутствие дерматита, характеризующегося массивной кожной инфильтрацией с накоплением мононуклеарных клеток; демонстрация соотношения CD4:CD8 в популяции Т-клеток, которое приблизительно равно соотношению CD4:

CD8 в популяции Т-клеток у соответствующей по возрасту мыши дикого типа; демонстрация паттерна экспрессии человеческого IL-7, который является приблизительно таким же, что и паттерн экспрессии белка IL-7 грызуна у грызуна дикого типа; и комбинация этих характеристик.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем у данного грызуна отсутствует склонность к развитию хронического колита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7,
10 причем данный грызун не демонстрирует сверхэкспрессию IL-7 в лимфоцитах слизистой оболочки толстого кишечника.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем у данного грызуна не проявляется дерматит, характеризующийся массивной
15 кожной инфильтрацией с накоплением моноклеарных клеток.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7, причем у данного грызуна не проявляется лимфопролиферация в дерму.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, который экспрессирует гуманизированный белок IL-7,
20 причем частота проявления В и/или Т-клеточных лимфом у данного грызуна не выше, чем у соответствующей по возрасту мыши дикого типа.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная мышь, которая экспрессирует гуманизированный белок IL-7 или
25 человеческий белок IL-7, причем данная мышь не более склонна, чем мышь дикого типа, к развитию патологии, выбранной из колита, хронического колита, острого дерматита, патологической и/или массивной инфильтрации дермы моноклеарными клетками, лимфопролиферации дермы, В-клеточных лимфом, Т-клеточных лимфом, уменьшения числа зрелых В и/или Т-клеток, уменьшения числа периферических В и/
30 или Т-клеток, аномальных количеств CD4+ Т-клеток, аномальных количеств CD8+ Т-клеток и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная мышь, которая экспрессирует человеческий белок IL-7, последовательность которого отражает замену последовательности мышинного гена
35 IL-7 последовательностью человеческого гена IL-7, причем последовательность человеческого гена IL-7 содержит экзоны 2-6 человеческого гена IL-7. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к замене последовательности, содержащей экзоны 2-5 мышинного гена IL-7. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к человеческому гену IL-7, который содержит SEQ
40 ID NO: 3. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к экспрессии человеческого белка IL-7, которая находится под контролем мышинных регуляторных элементов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная мышь, которая не экспрессирует мышинный белок IL-7
45 в детектируемых количествах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен геном мыши, как описано здесь, который содержит полную или частичную делецию мышинного гена IL-7. Некоторые определенные объекты настоящего изобретения относятся к геному мыши, как описано здесь, который содержит

делецию эндогенной последовательности гена IL-7, соответствующей экзонам 2-5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, содержащее, в своей зародышевой линии, замену по меньшей мере одного экзона IL-7 нечеловеческого происхождения на по меньшей мере один человеческий экзон IL-7 с целью образования гена, кодирующего человеческий или гуманизированный IL-7, причем данная замена происходит в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения, где ген, кодирующий человеческий или гуманизированный IL-7, находится под контролем эндогенных регуляторных элементов нечеловеческого происхождения.

В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна. В одном варианте осуществления грызун выбран из крысы и мыши.

В одном варианте осуществления ген, кодирующий человеческий или гуманизированный IL-7, содержит человеческие экзоны, выбранные из группы, состоящей из человеческого экзона 1, человеческого экзона 2, человеческого экзона 3, человеческого экзона 4, человеческого экзона 5, человеческого экзона 6 и их комбинации. В одном варианте осуществления ген, кодирующий человеческий или гуманизированный IL-7, содержит не более чем пять человеческих экзонов.

В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна, который является мышью, и модифицированный локус содержит замену мышинных экзонов 2, 3, 4 и 5 человеческим геномным сегментом, содержащим экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

В одном варианте осуществления ген, кодирующий человеческий или гуманизированный IL-7, содержит кДНК, кодирующую человеческий или гуманизированный белок IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, содержащее, в своей зародышевой линии, трансген, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую ген человеческого или гуманизированного IL-7, причем ген человеческого или гуманизированного IL-7 фланкирован с обеих сторон эндогенными регуляторными последовательностями нечеловеческого происхождения.

В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна. В одном варианте осуществления грызун выбран из группы, состоящей из мыши, крысы и хомяка.

В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, содержит человеческий экзон, выбранный из группы, состоящей из человеческого экзона 1, человеческого экзона 2, человеческого экзона 3, человеческого экзона 4, человеческого экзона 5, человеческого экзона 6 и их комбинации. В одном варианте осуществления ген человеческого или гуманизированного IL-7 содержит по меньшей мере пять человеческих экзонов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен гуманизированный локус IL-7, содержащий экзон 1 нечеловеческого происхождения, человеческий экзон 2, человеческий экзон 3, человеческий экзон 4, человеческий экзон 5 и человеческий экзон 6. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 дополнительно содержит 5'- и 3'-нетранслируемые области нечеловеческого происхождения, фланкирующие экзон 1 нечеловеческого происхождения и человеческий экзон 6. В некоторых определенных вариантах осуществления гуманизированный локус человеческого IL-7 содержит

человеческую 3'-нетранслируемую область или участок ее, которая граничит с 3'-нетранслируемой областью нечеловеческого происхождения. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 содержит 5'-нетранслируемую область нечеловеческого происхождения или участок ее, а также экзон 1 нечеловеческого происхождения, который граничит с человеческим экзоном 2. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7, который содержит структуру, представленную на фигуре 1.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен гуманизированный локус IL-7, содержащий человеческие экзоны 2-6 человеческого гена IL-7, функционально связанные с регуляторными последовательностями IL-7 нечеловеческого происхождения. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит экзон 1 IL-7 нечеловеческого происхождения. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит экзон 1 IL-7 нечеловеческого происхождения и интрон 1 IL-7 нечеловеческого происхождения. В некоторых определенных вариантах осуществления гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит человеческую 3'-нетранслируемую область или участок ее, которая граничит с 3'-нетранслируемой областью нечеловеческого происхождения или участком ее. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит 5'-нетранслируемую область нечеловеческого происхождения или участок ее, а также экзон 1 нечеловеческого происхождения, который граничит с человеческим экзоном 2.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен гуманизированный локус IL-7, содержащий последовательность, которая кодирует белок IL-7, который является по существу человеческим. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит последовательность, которая по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения гуманизированный локус IL-7 по настоящему изобретению содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения белок IL-7 по настоящему изобретению кодируется последовательностью, которая по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения белок IL-7 по настоящему изобретению кодируется последовательностью SEQ ID NO: 3.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения животного, не являющегося человеком, с геном, кодирующим человеческий или гуманизированный IL-7, содержащим модификацию зародышевой линии животного, не являющегося человеком, с целью включить в себя ген, кодирующий человеческий или гуманизированный IL-7, фланкированный с обеих сторон эндогенными

регуляторными последовательностями IL-7 нечеловеческого происхождения.

В одном варианте осуществления способа по изобретению модификация имеется в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения.

В одном варианте осуществления способа животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна. В одном варианте осуществления грызун выбран из группы, состоящей из мыши, крысы и хомяка.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, которое генетически модифицировано с целью экспрессии человеческого IL-7 с паттерном экспрессии, который представляет собой такой же паттерн экспрессии, что и наблюдаемый для являющегося человеком животного дикого типа того же рода и вида. В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна. В конкретном варианте осуществления грызун выбран из мыши и крысы.

В одном варианте осуществления уровень человеческого IL-7, экспрессируемого в животном, не являющегося человеком, приблизительно такой же, что и уровень IL-7 нечеловеческого происхождения у соответствующей мыши дикого типа. В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна. В конкретном варианте осуществления грызун выбран из мыши и крысы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена конструкция ДНК, содержащая в направлении от 5' к 3' по отношению к направлению транскрипции нуклеотидную последовательность, гомологичную некодирующей 5'-последовательности мышино IL-7, человеческий геномный фрагмент, кодирующий человеческий белок IL-7, но не содержащий человеческую регуляторную последовательность выше или ниже по цепи относительно последовательности, кодирующей человеческий белок IL-7, и нуклеотидную последовательность, гомологичную некодирующей 3'-последовательности мышино IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена конструкция ДНК, содержащая в направлении от 5' к 3' по отношению к направлению транскрипции нуклеотидную последовательность, которая содержит область гомологии к последовательности экзона 1 мышино IL-7, человеческий геномный фрагмент, кодирующий человеческий белок IL-7, но не содержащий человеческую регуляторную последовательность выше или ниже по цепи относительно последовательности, кодирующей человеческий белок IL-7, и нуклеотидную последовательность, гомологичную некодирующей 3'-последовательности мышино IL-7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен генетически модифицированный грызун, причем данный грызун содержит конструкцию ДНК, как описано здесь.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение конструкции ДНК, описанной здесь, для создания грызуна или клетки грызуна, экспрессирующей человеческий белок IL-7. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения грызун или клетка грызуна не экспрессирует в детектируемых количествах белок IL-7 грызуна.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная клетка грызуна, причем данная клетка грызуна содержит замену в эндогенном локусе IL-7 грызуна последовательности гена, кодирующей IL-7 грызуна, человеческой геномной последовательностью, кодирующей человеческий IL-7. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения выполнена замена при помощи конструкции ДНК, описанной здесь. В некоторых конкретных

вариантах осуществления настоящего изобретения клетка грызуна представляет собой клетку крысы. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения клетка грызуна представляет собой клетку мыши.

В одном варианте осуществления человеческая геномная последовательность
5 содержит непрерывную человеческую нуклеотидную последовательность, охватывающую экзоны от экзона 2 человеческого IL-7 до экзона 6 человеческого IL-7.

В одном варианте осуществления генетически модифицированный грызун содержит промотор мышинового IL-7 в эндогенном локусе IL-7 грызуна.

10 В одном варианте осуществления клетка выбрана из плюрипотентной клетки, индуцированной плюрипотентной клетки, тотипотентной клетки, ES-клетки и яйцеклетки.

В одном варианте осуществления клетка секретирует человеческий IL-7. В одном варианте осуществления клетка, которая секретирует человеческий IL-7, выбрана из
15 эпителиальной клетки (например, кишечной эпителиальной клетки), гепатоцита, кератиноцита, дендритной клетки и фолликулярной дендритной клетки. В одном варианте осуществления клетка грызуна представляет собой дендритную клетку костного мозга. В одном варианте осуществления клетка, которая секретирует человеческий IL-7, представляет собой стромальную клетку тимуса; в конкретном
20 варианте осуществления стромальная клетка тимуса представляет собой эпителиальную клетку коркового вещества.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен эмбрион грызуна, причем данный эмбрион содержит по меньшей мере одну донорную клетку грызуна (например, ES-клетка, плюрипотентная клетка, тотипотентная клетка и т.д.),
25 содержащую замену эндогенной нуклеотидной последовательности, кодирующей IL-7 грызуна, последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей человеческий IL-7 в эндогенном локусе IL-7 грызуна. В одном варианте осуществления донорная клетка представляет собой мышиную ES-клетку и эмбрион представляет собой хозяйский мышинный эмбрион, который является эмбрионом на стадии, предшествующей моруле,
30 морулой или бластоцистом.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена ткань грызуна, которая содержит ген гуманизированного IL-7 в эндогенном локусе IL-7 грызуна, причем ткань грызуна выбрана из ткани тимуса, селезенки, эпидермальной ткани и ткани кишечника.

35 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена генетически модифицированная мышь, которая содержит последовательность ДНК, которая кодирует человеческий IL-7, причем данная мышь не экспрессирует мышинный IL-7 и демонстрирует Т-клеточную популяцию, которая имеет приблизительно такую же численность, что и Т-клеточная популяция мыши дикого типа.

40 В одном варианте осуществления мышь характеризуется популяцией периферических Т-клеток, которая имеет приблизительно такой же размер, что и популяция периферических Т-клеток мыши дикого типа.

В одном варианте осуществления популяция Т-клеток представляет собой популяцию мышинных Т-клеток.

45 В одном варианте осуществления мышь не более склонна, чем мышь дикого типа, к развитию опухоли В-клеток, содержащей про-В или пре-В-клетку.

В одном из вариантов осуществления мышь не более склонна, чем мышь дикого типа, к развитию лимфоидной опухоли.

В одном варианте осуществления у мыши не обнаруживается лимфопролиферативное расстройство при отсутствии известного возбудителя лимфопролиферативных заболеваний.

В одном варианте осуществления у мыши не обнаруживается патологическая инфильтрация Т-клеток в кожном слое. В одном варианте осуществления у мыши не проявляется симптом алопеции (облысения).

В одном варианте осуществления распределение по размерам большинства Т-клеток генетически модифицированной мыши приблизительно такое же, что и у соответствующей по возрасту мыши дикого типа. В конкретном варианте осуществления у генетически модифицированной мыши не обнаруживается увеличение Т-клетки.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен грызун, который экспрессирует гуманизированный или человеческий белок IL-7 в эндогенном модифицированном локусе IL-7 грызуна, причем сывороточная концентрация человеческого IL-7 в грызуне является физиологически нормальной.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен гуманизированный грызун, который экспрессирует гуманизированный ген IL-7 в сыворотке грызуна в физиологически нормальной концентрации.

В одном варианте осуществления грызун выбран из мыши и крысы.

В одном варианте осуществления физиологически нормальная сывороточная концентрация человеческого IL-7 составляет менее 10 пикограмм/мл. В одном варианте осуществления физиологически нормальная сывороточная концентрация человеческого IL-7 составляет менее 5 пикограмм/мл. В одном варианте осуществления физиологически нормальная сывороточная концентрация человеческого IL-7 в грызуне составляет от около 2 пикограмм/мл до около 4 пикограмм/мл. В одном варианте осуществления физиологически нормальная сывороточная концентрация человеческого IL-7 в сыворотке грызуна составляет от около 2,4 пикограмм/мл до около 3,2 пикограмм/мл.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения человеческого белка IL-7, включающий встраивание в зародышевую линию животного, не являющегося человеком, гена, кодирующего человеческий или гуманизированный IL-7 под контролем эндогенных регуляторных элементов нечеловеческого происхождения, производство в животном, не являющемся человеком, человеческого или гуманизированного IL-7 и выделение из животного, не являющегося человеком (например, млекопитающего, например, грызуна, такого как, например, мышь или крыса или хомяк), человеческого или гуманизированного IL-7.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения человеческого белка IL-7, включающий выделение из животного, не являющегося человеком, как описано в данном документе (например, млекопитающего, например, грызуна, такого как, например, мышь или крыса или хомяк).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения животного, не являющегося человеком, которое содержит в своей зародышевой линии ген человеческого или гуманизированного IL-7, причем способ включает встраивание в зародышевую линию животного, не являющегося человеком, нуклеотидной последовательности, кодирующей человеческий или гуманизированный IL-7, или ее фрагмента, причем данная нуклеотидная последовательность, кодирующая человеческий или гуманизированный IL-7, или ее фрагмент находится под регуляторным контролем эндогенных регуляторных элементов нечеловеческого происхождения. В одном варианте осуществления ген человеческого или гуманизированного IL-7 находится в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения (то есть вставлен между

предшествующими и последующими относительно точки начала транскрипции регуляторными элементами нечеловеческого происхождения в эндогенном локусе IL-7 нечеловеческого происхождения, причем нуклеотидная последовательность, кодирующая человеческий или гуманизированный IL-7, или ее фрагмент заменяет существующую последовательность дикого типа, кодирующую IL-7 нечеловеческого происхождения, полностью или частично). В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой млекопитающее, например, грызуна. В одном варианте осуществления грызун выбран из мыши, крысы и хомяка.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения животного, не являющегося человеком, которое содержит ген человеческого или гуманизированного IL-7, причем способ включает встраивание конструкции ДНК, содержащей экзоны 2-6 человеческого гена IL-7, в эндогенный ген IL-7 нечеловеческого происхождения клетки животного, не являющегося человеком.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ выделения из животного, не являющегося человеком, Т-клетки, которая была подвергнута воздействию человеческого или гуманизированного белка IL-7, содержащему стадию выделения Т-клетки из животного, не являющегося человеком, как описано здесь. В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой мышь или крысу. В одном варианте осуществления Т-клетка представляет собой Т-клетку нечеловеческого происхождения, например, Т-клетку грызуна, например, Т-клетку мыши или крысы. В одном варианте осуществления Т-клетка выбрана из Т-клетки в тимусе и периферической Т-клетки.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ идентификации агента, который является антагонистом человеческого IL-7, причем способ включает стадию введения агента генетически модифицированному грызуну, как описано здесь, стадию определения воздействия агента на опосредованную человеческим IL-7 функцию в грызуне и идентификацию агента в качестве антагониста IL-7, если он противодействует функции человеческого IL-7 в генетически модифицированном грызуне.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение генетически модифицированного грызуна, как описано в данном документе, для идентификации агента, который является антагонистом человеческого IL-7, причем способ включает введение агента генетически модифицированному грызуну, определение воздействия агента на опосредованную человеческим IL-7 функцию в грызуне и идентификацию агента в качестве антагониста IL-7, если он противодействует функции человеческого IL-7 в генетически модифицированном грызуне.

В одном варианте осуществления агент содержит вариативный домен иммуноглобулина, который связывает IL-7. В одном варианте осуществления агент специфически связывается с человеческим IL-7, но не с IL-7 грызуна. В одном варианте осуществления агент представляет собой антитело.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ определения того, не уменьшает ли агент IL-7-опосредованную популяцию периферических Т-клеток, причем способ включает стадию введения генетически модифицированному грызуну, описанного в данном документе, антагониста IL-7 в течение определенного периода времени, измерение численности популяции периферических Т-клеток грызуна в одном или нескольких периодах времени после введения и определение, не уменьшает ли антагонист IL-7 популяцию периферических Т-клеток.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение генетически модифицированного грызуна, описанного в данном документе, для определения того, не уменьшает ли агент IL-7 опосредованную популяцию периферических Т-клеток, содержащему введение генетически модифицированному грызуну, как описано здесь, антагониста IL-7 в течение определенного периода времени, измерение численности популяции периферических Т-клеток грызуна в одном или нескольких периодах времени после введения и определение, не уменьшает ли антагонист IL-7 популяцию периферических Т-клеток.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, которое является гетерозиготным по гену, кодирующему человеческий или гуманизированный IL-7. В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, не в состоянии экспрессировать эндогенный белок IL-7. В конкретном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, содержит нокаут обоих эндогенных аллелей IL-7.

Каждый из объектов и вариантов осуществления, описанных выше и ниже, могут быть использованы вместе, если не указано иное, и если иное не ясно из контекста.

Краткое описание чертежей

На фигуре 1 представлено (не в масштабе) схематическое изображение локуса гена IL7 мыши дикого типа (в верхней части) и гуманизированного эндогенного мышинного локуса IL-7 (в нижней части). Незакрашенные символы обозначают человеческую последовательность; закрашенные символы обозначают мышиную последовательность; затененные участки обозначают нетранслируемые области; пунктирная область обозначает другую последовательность.

На фигуре 2 графически представлена концентрация человеческого IL-7 в сыворотке крови мыши дикого типа, которая имеет генетический фон из 75% C57 B6 и 25% 129/SvJ (75/25 WT), и мыши, гетерозиготной по гуманизированному эндогенному локусу IL-7, как описано здесь (5148 Het).

Подробное описание

В различных вариантах осуществления описаны животные, не являющиеся человеком, которые содержат генетическую модификацию(и), описанную в данном документе. Генетически модифицированное животное, не являющееся человеком, может быть выбрано из группы, состоящей из мыши, крысы, кролика, свиньи, коровы (например, коровы, быка, буйвола), оленя, овцы, козы, курицы, кошки, собаки, хорька, примата (например, мартышка, макака). Для животных, не являющихся человеком, если подходящие генетически модифицируемые ES-клетки не являются легко доступными, используются другие методы для получения животного, не являющегося человеком, содержащего генетическую модификацию. Такие способы включают, например, модификацию генома клетки, не являющейся ES-клеткой (например, фибробласта или индуцированной плюрипотентной клетки), и использование ядерного переноса для переноса модифицированного генома в подходящую клетку, например, яйцеклетку, и оплодотворение модифицированной клетки (например, модифицированного ооцита) в не являющемся человеком животном при подходящих условиях с образованием эмбриона.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения животное, не являющееся человеком представляет собой млекопитающее. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения животное, не являющееся человеком, представляет собой небольшое млекопитающее, например, из надсемейства Dipodoidea

или Muroidea. В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное представляет собой грызуна. В одном варианте осуществления грызун выбран из мыши, крысы и хомяка. В одном варианте осуществления грызун выбран из надсемейства Muroidea. В одном варианте осуществления генетически модифицированное животное

5 происходит из семейства, выбранного из Calomyscidae (например, мышевидные хомячки), Cricetidae (например, хомяк, New World крысы и мыши, полевки), Muridae (истинные мыши и крысы, песчанки, иглистые (колючие) мыши, хохлатые крысы), Nesomyidae (лазающие мыши, скальные мыши, крысы с хвостом, Мадагаскарские крысы и мыши), Platacanthomyidae (например, колючие сони), и Spalacidae (например, кротовые крысы,

10 бамбуковые крысы и цокоры). В конкретном варианте осуществления генетически модифицированный грызун выбран из истинной мыши или крысы (семейство Muridae), песчанки, колючей мыши и хохлатой крысы. В одном варианте осуществления генетически модифицированная мышь происходит от члена семейства Muridae. В одном варианте осуществления животное представляет собой грызуна. В конкретном варианте

15 осуществления грызун выбран из мыши и крысы. В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой мышь.

В различных вариантах осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой грызуна, который является мышью штамма C57BL, выбранного из C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BU6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ,

20 C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr и C57BL/Ola. В другом варианте осуществления мышь представляет собой штамм 129, выбранный из группы, состоящей из штамма, который представляет собой 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1 (например, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129S6 (129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 (см., например, Festing et al. (1999) Revised nomenclature for strain 129

25 mice, Mammalian Genome 10:836, см. также, Auerbach et al (2000) Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines). В конкретном варианте осуществления генетически модифицированная мышь представляет собой помесь из вышеупомянутого штамма 129 и вышеупомянутого штамма C57BL/6. В другом конкретном варианте осуществления мышь представляет собой помесь

30 вышеупомянутых 129 штаммов или помесь вышеупомянутых BL/6 штаммов. В конкретном варианте осуществления штамм 129 смеси является штаммом 129S6 (129/SvEvTac). В другом варианте осуществления мышь относится к штамму BALB, например, штамму BALB/C. В одном варианте осуществления мышь представляет собой помесь из штамма BALB и другого вышеупомянутого штамма.

В одном варианте осуществления животное, не являющееся человеком, представляет собой крысу. В одном варианте осуществления крыса выбрана из крысы Wistar, штамма LEA, штамма Sprague Dawley, штамма Fischer, F344, F6, и Dark Agouti (Темный агути). В одном варианте осуществления крысиный штамм представляет собой помесь двух или более штаммов, выбранных из группы, состоящей из Wistar, LEA, Sprague Dawley,

40 Fischer, F344, F6 и Dark Agouti.

В настоящем изобретении предложены генетически модифицированные животные, не являющиеся человеком, которые содержат замену последовательности гена IL-7 нечеловеческого происхождения последовательностью человеческого гена IL-7. В настоящем изобретении предложены грызуны, которые содержат гуманизацию гена

45 IL-7 в эндогенном локусе IL-7 грызуна. В настоящем изобретении предложены способы получения грызунов, например, мышей, которые содержат замену эндогенного гена IL-7 или его фрагмента (например, фрагмента, содержащего один или более экзонов) гуманизированным геном IL-7 или его фрагментом (например, фрагментом, содержащим

один или более экзонов) в эндогенном локусе IL-7. В настоящем изобретении предложены клетки, ткани и мыши, которые содержат гуманизированный ген, а также клетки, ткани и мыши, которые экспрессируют человеческий IL-7 из эндогенного локуса IL-7 нечеловеческого происхождения. Служащие примерами фланкирующие геномные последовательности гуманизированного гена IL-7 по настоящему изобретению предоставлены в SEQ ID NO: 1 (фланкирующая 5'-последовательность) и в SEQ ID NO: 2 (фланкирующая 3'-последовательность). Пример человеческого гена IL-7 по настоящему изобретению предоставлен в SEQ ID NO: 3.

IL-7 представляет собой цитокин, который имеет существенное значение для развития незрелых В- и Т-клеток и, в некоторой степени, зрелых Т-клеток; у IL-7-нокаутных мышей проявляется серьезное истощение зрелых В- и Т-клеток (von Freeden-Jeffrey U. et al. (1995) Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine, *J. Exp. Med.* 181:1519-1526). Истощение, по-видимому, обусловлено блокированием перехода между про-В- и пре-В-клетками, а также блокированием пролиферации Т-клеток (а не блокированием Т-клеточной дифференцировки; соотношения типов Т-клеток у мышей IL-7 КО близки к нормальным значениям), что приводит к подавлению популяции Т-клеток и зрелых В-клеток (Id.). IL-7 продуцируется эпителиальными клетками в тимусе и кишечнике, в кератиноцитах, печени и дендритных клетках, но не нормальными лимфоцитами (рассмотрено, например, у Fry T.J. and Mackall, C.L. (2002) Interleukin-7: from bench to clinic, *Blood* 99(11):3892-3904).

Проще говоря, IL-7 увеличивает количество Т-клеток и улучшает функцию Т-клеток (см, например, Morrissey, J.J. (1991) Administration of IL-7 to normal mice stimulates B-lymphopoiesis and peripheral lymphadenopathy, *J. Immunol.* 147:561-568; Faltynek, C.R. et al. (1992) Administration of human recombinant IL-7 to 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. et al. (1994) Proliferative and cytotoxic responses of human cord blood T lymphocytes following allogenic stimulation, *Cell. Immunol.* 154:14-24). Функциональное улучшение Т-клеток может быть достигнуто короткой продолжительностью воздействия IL-7, в то время как увеличение числа Т-клеток отражает пролиферативный эффект, который достигается воздействием большей продолжительности (Geiselhart, L.A. et al. (2001) IL-7 Administration Alters the CD4:CD8 Ratio Increases T Cell Numbers, and Increases T Cell Function in the Absence of Activation, *J. Immunol.* 166:3019-3027; см. также, Tan J.T. et al. (2001) IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(15):8732-8737).

IL-7 является необходимым для регуляции Т-клеток как на ранней, так и на поздней стадии. IL-7 не экспрессируется Т-клетками, которые должны столкнуться с IL-7, который высвобождается клетками не из тимуса в периферических органах, и, который, как полагают, отвечает за пролиферацию и поддержание периферических Т-клеток (обзор, например, у Guimond, M (2005) Cytokine Signals in T-Cell Homeostasis, *J. Immunother.* 28(4):289-294). "Голодание" по IL-7 приводит к тяжелым нарушениям развития Т-клеток и выживанию наивных Т-клеток. IL-7 также представляется необходимым для выживания зрелых Т-клеток; зрелые Т-клетки, приобретенные посредством адаптивного переноса IL-7-дефицитным мышам, входят в апоптоз, если у мышей отсутствует ген IL-7, но не в мышцах, которые экспрессируют IL-7 и которые не имеют гена IL-7R (Schluns, K.S. et al. (2000) Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CD8 T cells in vivo, *Nat. Immunol.* 1(5):426-432). Потеря функции IL-7 приводит к SCID-подобному фенотипу у мышей (Puel, A. and 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), предположительно из-за атрофии и гибели Т-клеток, вызванной медленными темпами роста, скорее всего, опосредованными гликолитической недостаточностью в отсутствие стимула IL-7 (Jacobs, S.R. et al. (2010) IL-7 Is Essential for Homeostatic Control of T Cell Metabolism In Vivo, *J. Immunol.* 184:3461-3469).

- 5 Человеческий ген IL-7 содержит 6 экзонов, размеры которых превосходят 33 кб, и находится на хромосоме 8 в 8q12-13. Мышиный IL-7 содержит 5 экзонов (в мышцах нет аналога человеческому экзону 5) и на около 80% гомологичен человеческому гену; анализ некодирующих последовательностей человеческого и мышиного генов выявил незначительное число узнаваемых регуляторных мотивов, ответственных за
- 10 транскрипцию и регуляцию экспрессии генов (Lupton, S.D. et al. (1990) Characterization of the Human and Murine IL-7 Genes, *J. Immunol.* 144(9):3592-3601), позволяя предположить, что регуляция экспрессии IL-7 может быть сложной. Тем не менее, мышинные (BAC) фрагменты, содержащие ген-репортер в локусе hIL-7, были экспрессированы в мышцах с успешным определением паттернов экспрессии IL-7 у мышей (см, например, Avies, N.L. et al. (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. et al. (2009) IL7-hCD25 and IL7-Cre BAC transgenic mouse lines: new tools for analysis of IL-7 expressing cells, *Genesis* 47:281-287). По меньшей мере в одном случае, для замены на основе BAC экзона IL-7
- 15 репортером потребовался целый локус IL-7 размером в 43 кб, а также 96 кб 5'-фланкирующей последовательности и 17 кб 3'-фланкирующей последовательности в надежде на точное воспроизведение экспрессии IL-7 у мышей дикого типа (Repas, J.F. et al. (2009)). В любом случае, данные из различных исследований по экспрессии репортера, запускаемой предполагаемыми регуляторными элементами IL-7, несколько
- 20 отличаются друг от друга и от более ранних наблюдений, что позволяет поддержать вывод о том, что регуляция IL-7, возможно, не была точно воспроизведена в данных репортерных мышцах (данные по IL-7-репортерным трансгенным мышам обобщаются у Kim, G.Y. et al. (2011) Seeing Is Believing: Illuminating the Source of In Vivo Interleukin-7, *Immune Network* 11(1): 1-10). Человеческий IL-7 функционирует в мышечных клетках, но
- 25 мышинный IL-7 не функционален в человеческих клетках.

- У трансгенных мышей, которые экспрессируют неправильно или плохо регулируемый человеческий IL-7, обнаруживается целый комплекс патологий или синдромов. У мышей, трансгенных по мышечной кДНК IL-7 под контролем энхансера тяжелой цепи, энхансера легкой цепи и промотора легкой цепи мышечного Ig (для целевой экспрессии в
- 35 лимфоидном компартменте), обнаруживаются значительно выросшие количества предшественников В-клеток и общее распространение всех субпопуляций тимоцитов в тимусе и периферических Т-клетках (Samaridis, J. et al. (1991) Development of lymphocytes in interleukin 7-transgenic mice, *Eur. J. Immunol.* 21:453-460).

- У трансгенных мышей, которые экспрессируют IL-7 из мышечной кДНК под контролем промотора SR α , развивается целый комплекс патологий, включая
- 40 хронический колит, который гистопатологически имитирует хронический колит у человека и характеризуется, по меньшей мере, временной сверхэкспрессией IL-7 в лимфоцитах слизистой оболочки толстой кишки (но не в эпителиальных клетках толстой кишки) и его очевидным накоплением в слизи бокаловидных клеток слизистой оболочки
- 45 толстой кишки (Watanabe, M. et al. (1998) Interleukin 7 Transgenic Mice Develop Chronic Colitis with Decreased Interleukin 7 Protein Accumulation in the Colonic Mucosa, *J. Exp Med.* 187(3):389-402; Takebe, Y. et al. (1988) sR alpha promoter: an efficient and versatile mammalian cDNA expression system composed of the simian virus 40 early promoter and the R-U5 segment

of human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeat, *Mol. Cell Biol.* 8(1):466-472).

Конститутивная экспрессия мышинового IL-7, запускаемая тем же промотором в трансгенных мышях, также приводит к острому дерматиту, характеризующемуся грубыми деформациями и массивной кожной инфильтрацией моноклеарных клеток, которые являются, в основном, TCR $\gamma\delta$ клетками (Uehira, M. et al. The development of dermatitis infiltrated by $\gamma\delta$ T cells in IL-7 transgenic mice, *Intl. Immunol.* 5(12):1619-1627). У трансгенных мышей с экспрессией кДНК мышинового IL-7, запускаемой промотором и энхансером мышинной тяжелой цепи, также обнаруживается дерматит и лимфопролиферация в дерму, но сообщалось о TCR $\alpha\beta$ -клетках и клетках, которые экспрессируют Thy-1, CD3, и CD5, но не имеют CD4 и CD8 (CD4+/CD8+ тимоциты из таких трансгенных мышей практически отсутствуют); у данных мышей также развиваются В- и Т-клеточные лимфомы, по-видимому, связанные с длительной лимфопролиферацией, наблюдаемой у таких мышей (см. Rich, B.E. et al. (1993) Cutaneous lymphoproliferation and lymphomas in interleukin 7 transgenic mice, *J. Exp. Med.* 177:305-316).

Нарушение регуляции гена IL-7 связана с различными патологическими состояниями. Мыши, экспрессирующие трансгенный мышинный IL-7 под контролем промотора E α МНС класса II, сильно подвержены лимфоидным опухолям (см., например, Fisher, A.G. et al. (1995) Lymphoproliferative disorders in IL-7 transgenic mice: expansion of immature B cells which retain macrophage potential, *Int. Immunol.* 7(3):414-423; см., также, Ceredig, R. et al. (1999) Effect of deregulated IL-7 transgene expression on B lymphocyte development in mice expressing mutated pre-B cell receptors, *Eur. J. Immunol.* 29(9):2797-2807). Размеры Т-клеток также больше в трансгенных мышях, и наблюдается экспансия поликлональных Т-клеток (преимущественно CD8+, что указывает на нарушенную регуляцию у данных мышей) (Mertsching, E. et al. IL-7 transgenic mice: analysis of the role of IL-7 in the differentiation of thymocytes in vivo and in vitro, *Intl. Immunol.* 7(3):401-414). Другие трансгенные мыши, которые сверхэкспрессируют mIL-7 (с превышением в около 25-50 раз) под контролем промотора E α МНС класса II, выглядят очень здоровыми (но в отношении низкой частоты опухолей В-клеток) и демонстрируют 10-20-кратное увеличение числа Т-клеток по сравнению с мышами дикого типа, характеризуясь большим числом CD8+ клеток, которые являются также CD44^{hi} и CD122^{hi} (Kieper W.C. et al. (2002) Overexpression of Interleukin (IL)-7 Leads to IL-15-independent Generation of Memory Phenotype CD8+ T Cells, *J. Exp. Med.* 195(12): 1533-1539).

У мышей, которые конститутивно экспрессируют мышинный IL-7 из кДНК под контролем промотора E α МНС класса II, избирательно распространяются IL-7-отзывчивые ранние В-клетки, и они являются хорошим источником опухолей, содержащих про-В- и пре-В-клетки. У мышей, которые экспрессируют IL-7 под контролем человеческого промотора K14, развивается лимфопролиферативный ответ, который приводит к Т-клеточным инфильтратам кожи, напоминающим алопецию.

У мышей, трансгенных по IL-7R, обнаруживают большие уменьшения числа двойных негативных (CD4-CD8-) клеток-предшественников в тимусе, предположительно, из-за истощения IL-7 большим числом двойных позитивных тимоцитов в трансгенных мышях, что дает основание предполагать, что уровни IL-7 должны тонко контролироваться, чтобы содействовать нормальному развитию тимоцитов (см, например, Malek, T.R. (2004) IL-7: a limited resource during thymopoiesis, *Blood*, 104(13):2842).

Со времени клонирования человеческого IL-7 было известно, что человеческий IL-7 может индуцировать пролиферацию мышинных пре-В-клеток (Goodwin, R.G. et al. (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). Хотя мышинный IL-7 и экспрессировался в

некоторых лейкоэмических клетках при хронической лимфоцитарной лейкоэмии, экспрессия мышиногo IL-7 в опухолевых клетках, имплантированных в мышей, вызывала воспаление и снижала онкогенность, кроме того, парадоксальным образом, мыши, трансгенные по IL-7, склонны к лимфомам (обзор у Foss, H.-D. et al. (1995) Frequent Expression of IL-7 Gene Transcripts in Tumor Cells of Classical Hodgkin's Disease, *Am. J. Pathol.* 146(1):33-39). Таким образом, желательно получить мышей, которые экспрессируют человеческий IL-7 (но не мышиный IL-7) из эндогенных мышиных IL-7-локусов физиологически соответствующим образом, в частности, но не ограничиваясь ими, мышей, которые содержат человеческие или мышиные опухоли, например, лимфоцитарные опухоли.

Мыши, которые экспрессируют человеческий IL-7 физиологически соответствующим образом, также могут использоваться для оценки противоопухолевых свойств предполагаемых терапевтических средств (включая человеческий IL-7 и его аналоги) в ксенотрансплантатных моделях человеческих солидных опухолей на мышах.

Например, мыши SCID, которым имплантировали аденокарциному HT29 толстой кишки человека и которых тестировали при различных условиях (например, удаление нативных Т-клеток и добавление человеческих Т-клеток; добавление рекомбинантного человеческого IL-7 и т.п.) (см. Murphy, W.J. et al. (1993) Antitumor Effects of Interleukin-7 and Adoptive Immunotherapy on Human Colon Carcinoma Xenografts, *J. Clin. Invest.* 92:1918-1924). Данное исследование показало, что введение человеческого IL-7 с человеческими Т-клетками привело к значительно более длительной выживаемости, чем в отсутствие человеческого IL-7 (Id.).

Таким образом, мыши, которые экспрессируют человеческий IL-7, в частности, мыши, которые способны поддерживать ксенотрансплантат (например, опухоль человека), такие как, например, иммунодефицитные мыши, имеют конкретное и устоявшееся применение. Передача сигналов IL-7, как было показано, является необходимой для развития и выживания человеческого Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) *in vitro* and *in vivo*. (Touw, I. et al. (1990) Interleukin-7 is a growth factor of precursor B and T acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 75, 2097-2101). Т-ОЛЛ представляет собой агрессивный гематологический рак с плохим прогнозом; понимание механизмов, движущих пролиферацию и выживание Т-ОЛЛ-клеток, остается относительно бедным из-за отсутствия ксенотрансплантатных моделей, которые могут поддерживать рост *in vivo* полученных от пациента опухолей. Таким образом, иммунодефицитное животное, экспрессирующее человеческий IL-7, может служить неоценимой *in vivo* системой для тестирования фармацевтических композиций против таких злокачественных новообразований, связанных с Т-клетками, например, для тестирования эффективности фармацевтической композиции по отношению к целевой IL-7-опосредованной передаче сигнала в мыши, которая экспрессирует человеческий IL-7 и имеет имплантированную опухоль, происходящую из Т-клеток, причем для развития и выживания такой опухоли требуется передача сигнала посредством IL-7.

Примеры

Пример 1. Гуманизация мышиногo локуса IL-7

Мышиные ES-клетки были модифицированы для замены последовательностей мышиногo гена IL-7 последовательностями человеческого гена IL-7 в эндогенном локусе мышиногo IL-7, под контролем мышиных регуляторных элементов IL-7, с помощью генно-инженерной технологии VELOCIGENE®, с целью получения гуманизированного локуса, как показано на Фигуре 1.

Нацеливающая конструкция. Бактериальную гомологичную рекомбинацию (БГР)

выполняют для построения большого нацеливающего вектора (large targeting vector (LTVEC)), содержащего ген человеческого IL-7 для нацеливания на мышинный локус IL-7 с использованием стандартных методик БГР (см, например, Valenzuela et al. (2003) High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, Nature Biotech. 21(6):652-659). Линейные фрагменты генерируют лигированием ПЦР-сгенерированных гомологичных боксов с клонированными кассетами с последующим выделением из геля продуктов лигирования и электропорацией в БГР-компетентные бактерии, несущие целевую бактериальную искусственную хромосому (bacterial artificial chromosome (BAC)). Мышиная BAC bMQ-271g18 используется в качестве источника мышинной последовательности; человеческая BAC RP11-625K1 используется в качестве источника человеческой последовательности. После стадии селекции правильно рекомбинированные клоны идентифицируют с помощью ПЦР через новые соединяющие участки и рестрикционным анализом. Был изготовлен большой нацеливающий вектор (LTVEC), содержащий плечи гомологии и последовательности гена человеческого IL-7. ES-клетки мыши подвергали электропорации с конструкциями LTVEC, выращивали на селективной среде и использовали в качестве доноров ES-клеток для получения мышей с гуманизированным IL-7.

Мышиный ген IL-7 (мышинный ген Gene ID: 96561; Ref Seq transcript: NM_008371.4) модифицируют удалением экзонов со 2 по 5 (координаты удаления NCBI: 7604650-7573021; минус-цепь) и заменой их экзонами со 2 по 6 (координаты замены GRCh37Lch*: 79711168-79644608; минус-цепь) человеческого IL-7 (Entrez Gene ID: 6023; Ref Seq transcript NM_000880.3). Человеческая геномная последовательность IL-7 приведена в SEQ ID NO: 3 (NC#166E2F2). Мышиный геномный локус IL-7 известен и описан в виде последовательности размером в 41351 т.н. под номером доступа NC0000696 (включено в качестве ссылки); соответствующие 5'- и 3'-последовательности геномного локуса мышинного IL-7 предоставлены в SEQ ID NO: 1 (5-фланкирующая) и SEQ ID NO: 2 (3'-фланкирующая).

LTVEC, содержащий гуманизированный ген IL-7, имел вышележащее (относительно точки начала транскрипции) мышинное нацеливающее плечо в 48 кб, фланкированное выше (относительно точки начала транскрипции) сайтом NotI, и нижележащее (относительно точки начала транскрипции) мышинное нацеливающее плечо в 77 кб, фланкированное ниже (относительно точки начала транскрипции) сайтом NotI. LTVEC линеаризовали с помощью NotI для электропорации.

После построения LTVEC была получена нуклеотидная последовательность LTVEC через 5'-соединяющий участок мышь/человек, которая включала, в направлении от 5' (мышь) до 3' (человек), следующую последовательность с нуклеотидами соединяющего участка мышь/человек в скобках: 5' - TGCAAGCACC AAAAAGGTGA CCACACTTCA CATGGCGAT CGC(GG)GTTTC TATCTGAGGA TGTGAATTTA TTTACAGA - 3' (SEQ ID NO: 4).

Была определена нуклеотидная последовательность LTVEC через соединяющий участок человеческой инсерции и 5-конца кассеты (см. Фигуру 1), и она включала в себя следующую последовательность, имеющую, в направлении от 5' к 3', человеческую последовательность/сайт рестрикции/loxP/ последовательность кассеты с человеческой последовательностью/сайт рестрикции с нуклеотидами соединяющего участка в скобках: 5'- GTTATGTGCT GATGGGCTTT ATTTGATCTA CAGAAGATGC TCTGGTGACA CCCTCAGTGT GTGTTGGTAA CACCTTCCTG (CC)TCGAGATA ACTTCGTATA ATGTATGCTA TACGAAGTTA TATGCATGGC CTCCGCGCCG GGTTTTGGCG CC - 3' (SEQ ID NO: 5).

Была определена нуклеотидная последовательность LTVEC через соединяющий участок конца кассеты и начала мышинной последовательности, и она включала в себя следующую последовательность, имеющую, в направлении от 5' к 3', последовательность кассеты/сайт рестрикции/мышинную последовательность с нуклеотидами соединяющего участка в скобках: 5'- GTATGCTATA CGAAGTTATG CTAGTAACTA TAACGGTCCT AAGGTAGCGA GCTAG(CC)CAA TTGCGTACTT TGGATAGTGT CTCTTTTAA CСТАААТGAC CTTTATTAACT ACTGTCAGGT TCCCTTACTC TCGAGAGTGT TCATTGCTGC ACT - 3' (SEQ ID NO: 6).

После электропорации ES-клетки выполняют анализ на детектирование потери нативного аллеля (см, например, Valenzuela et al. (2003)) для эндогенного IL-7 с целью обнаружения потери последовательности из-за нацеливания. Пары праймеров, размеры фрагментов и зонды TAQMAN™ таковы, как показано в таблице 1. C1-зонд связывается с геномной последовательностью мышинного IL-7 (NC0000696) в нтс 9,635-9,664; C2-зонд связывается с геномной последовательностью мышинного IL-7 (NC0000696) в нтс 39,793-39,825. Для усиления анализа на аллель C3-зонд связывается с геномной последовательностью человеческого IL-7 (NC#166E2F2) в нтс 29,214-29,242.

ТАБЛИЦА 1. Праймеры и зонды LTVEC

Праймер		Последовательность (от 5' к 3')	Размер (п.н.)
Пара праймеров C1	Прямой	TTGCATTCTT TTCCAAATAA GTGG (SEQ ID NO: 7)	81
	Обратный	TTCCAGGATG AATAGGATAA ACAGG (SEQ ID NO: 8)	
C1 TAQMAN™ зонд		ATCCATCATC ACTCCCTGTG TTTGTTTCCC (SEQ ID NO: 9)	
Пара праймеров C2	Прямой	AGCTGACTGC TGCCGTCAG (SEQ ID NO: 10)	125
	Обратный	TAGACTTTGT AGTGTTAGAA ACATTTGGAA C (SEQ ID NO: 11)	
C2 TAQMAN™ зонд		ATTTTGTAA TGCAATCATG TCAACTGCAA TGC (SEQ ID NO: 12)	
Пара праймеров C3	Прямой	CTCACTCTAT CCCATCCAAG GG (SEQ ID NO: 13)	74
	Обратный	ATGGGCAGGT AGCATCCACA G (SEQ ID NO: 14)	
C3 TAQMAN™ зонд		TGAATCATCC CTTTGTCTAG CAGAACCGG (SEQ ID NO: 15)	

Пример 2. Мыши с гуманизированным IL-7

Создание мышей с гуманизированным IL-7. ES-клетки мыши-донора, содержащие гуманизированный локус IL-7, вводят в мышинные эмбрионы на ранней стадии развития методом VELOCIMOUSE® (Poueymirou et al. (2007) F0 generation mice fully derived from gene-targeted embryonic stem cells allowing immediate phenotypic analyses, Nat Biotechnol 25: 91-99). Были получены четыре мыши поколения F0, полностью происходящие из донорных ES-клеток, которые были гетерозиготными по гуманизации эндогенного мышинного локуса IL-7. Мышей F0 скрещивают для получения гомозиготности по отношению к гуманизации. Гомозиготных мышей генотипируют для подтверждения гомозиготности. Все исследования на мышах были под контролем и утверждены

Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (Regeneron's Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)).

Пример 3. Экспрессия человеческого IL-7 в мыши

У мышей, гуманизированных по гену IL-7, и у их негуманизированных контрольных
 5 однопометников брали кровь и измеряли сывороточную концентрацию человеческого IL-7 с помощью набора для иммуноанализа QuantikineHS Human IL-7 Immunoassay kit от R&D Systems, Inc. Данные проанализировали с использованием Microsoft Excel и представили в графическом виде с использованием программного обеспечения статистического анализа Prism. Мыши, гетерозиготные по гуманизированному локусу
 10 IL-7 (обозначены как MAID 5148 het), экспрессировали человеческий IL-7 в сыворотке в физиологически релевантной концентрации. Этим они отличались от трансгенных мышей с человеческим IL-7, несущих трансдуцированный лентивириальный вектор человеческого IL-7 в мышцах с двойным нокаутом, сыворотка которых характеризуется нефизиологическими и потенциально весьма вредными высокими уровнями
 15 человеческого IL-7 (от 10 до 100 пикограмм/мл) (O'Connell, R.M. et al. (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). В противоположность этому, в сыворотке мышей, гетерозиготных по гуманизированному эндогенному локусу IL-7, обнаруживалось от около 2,4 до около 3,2 пг/мл IL-7 (Фигура 2), что соответствует
 20 нормальным, или физиологически релевантным, уровням IL-7.

(57) Формула изобретения

1. Генетически модифицированный грызун, который продуцирует человеческий или гуманизированный белок IL-7, при этом в геноме грызуна содержится гуманизированный
 25 ген IL-7, причем гуманизированный ген IL-7 содержит экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 и находится под контролем эндогенных 5'-регуляторных элементов IL-7 грызуна, при этом грызун представляет собой мышь или крысу.

2. Грызун по п. 1, у которого гуманизированный ген IL-7 находится в эндогенном локусе IL-7 грызуна и получен за счет замены эндогенной геномной последовательности
 30 IL-7 грызуна нуклеотидной последовательностью, содержащей экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

3. Грызун по п. 1 или 2, при этом грызун представляет собой крысу.

4. Грызун по п. 1 или 2, при этом грызун представляет собой мышь.

5. Грызун по п. 4, у которого гуманизированный ген IL-7 содержит экзон 1 мышиног
 35 IL-7 и экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

6. Грызун по п. 1 или 2, у которого гуманизированный ген IL-7 содержит кДНК, кодирующую человеческий белок IL-7.

7. Грызун по любому из пп. 1, 2 или 5, при этом грызун не экспрессирует эндогенный белок IL-7 грызуна.

8. Способ получения генетически модифицированного грызуна, включающий
 40 модификацию зародышевой линии грызуна с целью включения гуманизированного гена IL-7, причем гуманизированный ген IL-7 содержит по меньшей мере экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 и находится под контролем эндогенных 5'-регуляторных элементов IL-7 грызуна, при этом грызун представляет собой мышь или крысу.

9. Способ по п. 8, в котором модификация находится в эндогенном локусе IL-7
 45 грызуна и содержит замену эндогенной геномной последовательности IL-7 грызуна нуклеотидной последовательностью, содержащей экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

10. Способ по п. 8 или 9, в котором модификацию осуществляют в геноме эмбриональной стволовой (ES) клетки грызуна, и полученную ES-клетку используют для получения генетически модифицированного грызуна.

11. Способ по п. 8 или 9, в котором грызун представляет собой крысу.

5 12. Способ по п. 8 или 9, в котором грызун представляет собой мышь.

13. Способ по п. 12, в котором гуманизированный ген IL-7 содержит экзон 1 мышинового IL-7 и экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

14. Способ по п. 8 или 9, в котором гуманизированный ген IL-7 содержит кДНК, кодирующую человеческий белок IL-7.

10 15. Способ по любому из пп. 8, 9 или 13, в котором грызун не экспрессирует эндогенный белок IL-7 грызуна.

16. Нуклеиновая кислота, кодирующая человеческий или гуманизированный белок IL-7, содержащая гуманизированный ген IL-7, при этом гуманизированный ген IL-7 включает экзон 1 IL-7 грызуна, экзон 2 человеческого IL-7, экзон 3 человеческого IL-7, экзон 4 человеческого IL-7, экзон 5 человеческого IL-7 и экзон 6 человеческого IL-7, при этом грызун относится к виду мыши или крысы.

17. Нуклеиновая кислота по п. 16, в которой гуманизированный ген IL-7 дополнительно содержит 5-регуляторную последовательность IL-7 грызуна, функционально связанную с экзоном 1 IL-7 грызуна.

20 18. ES-клетка грызуна для получения грызуна, который продуцирует человеческий или гуманизированный белок IL-7, при этом в геноме ES-клетки грызуна содержится гуманизированный ген IL-7, причем гуманизированный ген IL-7 содержит экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 и находится под контролем эндогенных 5'-регуляторных элементов IL-7 грызуна, и при этом ES-клетка грызуна представляет собой ES-клетку мыши или крысы.

19. ES-клетка грызуна по п. 18, при этом гуманизированный ген IL-7 находится в эндогенном локусе IL-7 грызуна и получен за счет замены эндогенной геномной последовательности IL-7 грызуна нуклеотидной последовательностью, содержащей экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7.

30 20. Клетка, которая содержит гуманизированный ген IL-7 и продуцирует человеческий или гуманизированный белок IL-7, при этом клетка выделена из генетически модифицированного грызуна по любому из пп. 1-7, и геном указанной клетки содержит гуманизированный ген IL-7, который содержит по меньшей мере экзоны 2, 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 и находится под контролем эндогенных 5'-регуляторных элементов IL-7 грызуна.

35 21. Ткань, которая содержит гуманизированный ген IL-7 и продуцирует человеческий или гуманизированный белок IL-7, при этом ткань выделена из генетически модифицированного грызуна по любому из пп. 1-7, и геном клеток в указанной ткани содержит гуманизированный ген IL-7, который содержит по меньшей мере экзоны 2, 40 3, 4, 5 и 6 человеческого IL-7 и находится под контролем эндогенных 5'-регуляторных элементов IL-7 грызуна.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> РЕГЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
 <120> ГРЫЗУНЫ С ГУМАНИЗИРОВАННЫМ IL-7
 <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> Mus musculus
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(8777)
 <223> Mouse 5' genomic sequence present in humanized IL-7 mouse (from
 NC0000696)
 <400> 1
 ggcagatcct acggaagtta tggcaaagcc agagcgctg ggtggccggt gatgcatgcg 60
 gcccctcttg ggatggatgg accaggcgtg gcgtgggtga gaggagtcag ctgcctgaac 120
 tgccctgccc agcaccggtt tgcggccacc cgggtgatga ccggggtcct gggagtgatt 180
 atgggtggtg agagccggct cctgctgcag tccagtcac catgactaca cccacctccc 240
 gcagaccatg ttccatggta agcgtgctc tctggtgctc acaagtaggt gcgcctagcg 300
 cgccggggac tctgggacag tccgggaggt gccacccgcc cccgcgcctc cgcacgtccg 360
 ggaatagccc ggccttgac tttggacagg ctgagagctt ggcctctccc atggtcagcc 420
 actaccgcg ctgagctcg ttgccagaa ccattggcac ctgggcgtac aacctggcg 480
 ggcggggagg aacagttccc gaggcggtt tcagatcccc agaccagag cttcagtgcg 540
 ggagccgca cgcggtggcc ccctgcagtc aagactcagt agtcagtggg tttcagccac 600
 tttgtcccta gccagtacct cttcaatgca gcccttcctg gcttcctggc tgtgcagtta 660
 ctcacaggct gcctgggttc agggcggtgc tgggctctcg cagctcagaa cttcatggag 720
 aatgaaagag tcgctcccag gatgcgcttt taaaccctaa aggacagatc attggaaaac 780
 cccctcttct ccccgagta agtctgggag tttccgatcc aggtgtgaag ttgacttgtt 840
 tgctgggaac ccaagtcctg cggctgagat tgcaaaaggc cagattttat tttccttcta 900

tatatttgct acttaaggga ggcagaactt taagtaccca tgagtacaaa ttccttagctc	960
cctgatcaaa tctaataaggc ttgcattagt tttaaataag taaggattta aagtggacaa	1020
gaacagaatt gacagaggct ggaatccatt tgtagctaga actaatagag atgagaacag	1080
aatggagtgt gaggaggctt acctaaggga atgcagggtgt tttaaatact tcctcaagca	1140
agagaaccta tggagggtgca ggatctagcc taaggctctt tccttttgca accccattgc	1200
aaaccattgt attggtttcc ggcccactgt tttaggtaga attacttccc ctctcttagg	1260
tactagcgaa ccaaaaacat ttgagggtgt acttatcaga aaccaaataa aagatgtgga	1320
gacctgagag actgcccag aaaatgatgg aaggctgcca aggtgcccct gcaggagctc	1380
actgtacagc tagagacacc gcatccctgt cttctttgca atgccctggg ttctgaaatt	1440
gccttttact ttaacccttg gattacctac aacctggaga gataaaagga caaaggaaaa	1500
gcaaagggtgt aatttaaagc aggaggcttt tccattgag atacatccat atcggacatg	1560
ctttattttc ttagtaaaga aaatatgaaa atattaaact cacgggagtt aaagtaagt	1620
gctttttttt tttctttcat tttcgggtcca aaatttacta gaggcggtggg taaactccat	1680
caaggctgtg tgctgtgttt ccactttgtt atgtcgggac accaagtaaa caaggattca	1740
ctcgtctgacg ctcaattgtg ctgcctcatt atgaatcagc atacatttta tttgtatact	1800
aataaaagga aacaatgaga aacatagagc cttgggaata tggaggaagc ctgaagatct	1860
atctgtaaag gagaattaga aatttcattc cagtgtgtat acttcttgaa caaaaatgga	1920
aagtcttttt ataaaaccaa tctcatggcc catgggtatg aagtactgtt atcctgactc	1980
ttgacagata attttgtttt ttaattaatt tatttttatt ccttaatctt tttttttaca	2040
gtacagactt tatacctctc ctgttctgcc cccccact gctctcctcc ccatacctcc	2100
tccccagccc ccacccacc cctgactcca agagaatgcc ctcatcccc atgccactag	2160
gcctccccac tccctggggc ttcaagtttc tcaacagtta ggtgcctctt ctctcactga	2220
ggccagacca ggcagtcctc tgctctatat gtgttgggga cagacaactt tataatatgt	2280
agaaatattt actttttccc ttgaaatagg agcatagct gtagtctcag agcttgacca	2340
agaagcccct tcatgtagaa gacaatgaat atttgactt cctctcacta tctgtgcatg	2400
cagttatgtt gtaggaagtg taattcagta gctaatagcg gattccctag acacctcaac	2460
ccgaacatca aatgcagctc ctgaatccct agaaaaattg ttttgagaa ttgttctttg	2520
ggctccagat tctctactgt aaactgctag tgacctgtat atatatatat atatatatat	2580
atatgtatca tgaaatggct ataaaattga attatttgtt gaaatagact tgggaaagga	2640
cattgaaaga acacttctca aggaggatgg gaaagtcctc aaggctctca ccctagacaa	2700
actgttcagg ccacgaagaa atgctgactg acagtggaga aatagacatc cccagagagg	2760
agcatacaaa ttgtttatcc aaacagccag ccctgaagac atatgtgcaa gtaagggttat	2820

acagactggg	caggttgact	ttatgtat	ttt agggagatag	atggatgata	gctagctagc	2880
tagctagagc	acaacactta	atgaaataaa	aggtcatgaa	tttgaaatag	agcaagaaag	2940
gatatatatg	agagtttagg	ggaagaaatt	gattgaggaa	ataaaataat	gatgttgtaa	3000
tctcaaaaac	taaaagaaac	tgatagatga	caggatatga	tggaactgagg	aatccaattt	3060
tattatgtcc	actttgacct	cataacttaa	gcagttgaag	attgtatgta	ttatttggtc	3120
tacatttaaa	accaacaaga	atTTTTtagac	agctatcatt	ctggtttaac	caaattcccc	3180
actgaaaaca	aattctccag	tttcaaacc	tgtaagcgat	ttaaagacaa	tactacaagc	3240
caacacttgt	cttgaatgc	ttctacagtt	tgTTTTtatct	gtgacctaat	gaaaagttca	3300
gtggaggctg	aggagtgagc	tataaatcaa	aagtaacaaa	atatggtaag	tgctgaattc	3360
ggatgccatt	gggacaaaag	tgTTaaataa	actttcaaac	cagaaaaata	ttacttggtt	3420
acggtgcttg	tatgtggaag	aaataactgt	aaccacagaa	caaaggtcac	actcctgatg	3480
gtggagccag	aaacccatgg	gatcatacat	tatcatacat	atcatacatt	agagagcctg	3540
gaaggTTTTc	atTTtagaaa	tcagggccag	gaagctgaaa	tgaaactcag	ctatttagtc	3600
agttacacaa	aatcctaaat	tctctatgct	ctaaatctcc	ttgtttataa	tatatatact	3660
atTTtatatgt	attataaaat	attaagtata	tattataata	tattaaaata	tgtatggtac	3720
tgctctggtc	tgctcagcagc	tactttactt	gattgaaata	gtctacaaat	gaagggtgt	3780
attgtaaaaa	tagtatagaa	ttgaaaattt	cacgtaacac	acacatgtat	tatcaaagca	3840
agtggtgaagc	aatgaaaaag	tgctgcccgg	tgagggtgtaa	ggtcacatca	ttctgggaag	3900
cacatatctc	agaagaaaac	tggaatctt	ggaaagtatg	gcaaatgaac	ttattgaaac	3960
aggaaatgga	ctttgaaatg	actTTtagat	atagggtgcga	attaatctct	tttactaac	4020
catcataact	ttctcctttg	agttcaagtc	acattccctg	tctctttcat	ttgcctggtc	4080
cccccaaaaa	cataatTTTT	agggacctat	aaggcaaaa	atgaaataaa	aagccagttt	4140
ctacaaaaaa	tgtagatggc	tataatccaa	ttgagtagta	attgatacct	gtgtatccca	4200
gtgaagggca	gtcataggag	aaggctgatg	aatgggtatta	tgagaagggtg	cctttcaaac	4260
agaatagcag	cagataagat	gttatcaatt	gattatgggt	atttaaaagt	gattgtcatt	4320
ttctccccct	cttgaagcag	atatagatca	gattaggcca	gattaaaagt	agataaaggc	4380
agTTTTgtta	ggaatcccct	ctctgggtggg	ttcatccatc	tcacagggtg	aagtcagtga	4440
agtcacacag	ccaggctaaa	gcatgggggt	tttatagagc	ttaagcaggg	agtagtgatg	4500
tgccagaagg	agctaggatg	gtgtccatac	gtggTcaaaa	actgagcccc	tggtgggcac	4560
tctgggggtgt	gttgCaggaa	cccagggatg	agacatggcg	acttattggc	ctagagtttt	4620
ttgTTTTgt	TTTTgtttt	cccaagcagg	ggtTccgggt	gcaggcaggg	ttggggaaaag	4680

gagggtagct tccaagtggg gtttcctgc ttgttcagaa tatgagcagg agttccagcc	4740
taacaccccg acctcttggg gtatagatac agccacactc tgctgaagag ggacgggaga	4800
gttgggagcg ggtgggatca tactcatctg caggcatgct gtaggacatc tcggtggtgt	4860
gttacttaga aacttttatg aatccgttcc tggatgaaga gaaggtagca aggtgctagg	4920
aagatgtgca tgtgcaagggt gctaggaaga ctgaggctag ccatgtgaag agtaacactg	4980
ctagagagaa ttgaatgtgt cttggttgtg ttgtgggaac tctttagaca atttgcggag	5040
tgactctgtc cagggtctca caaggccaga ctactgatg taagagtggc agggacatgc	5100
agatgccgcc cttaccagtc atgaggatac ttttagggcc attgaagcct ataagaatct	5160
tattaagttt acagagagag agagagagag agagagagag acagacagac agacagacag	5220
acagacacag agacagacag agacagagat ttttagacatg ttagacagta gacttatacc	5280
tttttgtcat agtacaggct tcggaacat taaaatttga ttattattaa agctttgaat	5340
tttgaattct taatataaca gaacatagc taggggaaga atctgaagca tttttttaa	5400
aaaatatatt ttatgtcatt ttttctctt tgtcttttaa cctttataac ttgcatttat	5460
taacttttaa catcttttat actatgaaag aactttctta catcctttga atttaaactt	5520
ttatatactc agaccaccta tgggttttct tctcttttta tccagatatt gaccatgact	5580
cgtaggtagc tgatcattga gagcagttat tgcaaagtga gttcctttag ataaaggaat	5640
attgaaaatt ttatattgaa tttttcagtc taataatgag ataaattgta tctagccaaa	5700
gtagtggcat gtcttgaga gtgtcgtttg aggactgatt ttacacatg aagaggactg	5760
ggaaggtagc tgaagtcttg gatcctgatg ttaaatgaat cctcaaacc accagagtcc	5820
tgagaaggat caattttatc tgagtaagga gggaaactgca agagcaagca gtttctgagt	5880
ctattaaaaa tgacacagac ttacaggact cctggacag tcagtcaccc aggaattctc	5940
tgtggtcagt ggggcatcca ttttgctat caggccaaga aaatctggca gactttgtgt	6000
gtgtgtgtga atcaagacta tgagaaaaag actgccctac cttgtctagg caagtgaatc	6060
agtcaacttc ccagtgtcct acctgtccac agtgtggccc atgtgctgtc aacagtcgca	6120
gcaaagggct ctttatagcg agcaagcttc aggcagaagt tcttctgggc tgtgttcttt	6180
ggaggagatc aggggtgctg tcaagagctg gtgtgtctct gttatgaaa gctttttcat	6240
tagccatttt aaatgccata ttttatagac ctctgaagcg tctgaggacc atttgtgtct	6300
ctacagtata tctaaataga caaacgtttg ttttttggt attcaatttt tatttaactt	6360
tgaaaatata gataggaggc taagtaaaac ttatttttgt aattaatcat aattataagt	6420
gtagttaga acatattaaa gaatgtgatt atttttgagg taactgataa ctaacttgta	6480
tgttttaata atgtttaaca gcttataata aatgctgtat gttatattta acctgaaggc	6540
agtgtagga cagaaaaggc ttaataagtt ggaaaaatgt ctcagtagcc cttcatgggc	6600

ctaaggaaaa agagtcgctg tggcccaggc ataggtttta ggaagctgta gttactggag	6660
gaaatggagt gaccattaag ttaaggggtg tgggagaggc tgatgtgctc agtgtatgag	6720
caatgaggtc tcctcacagg acaggctgga ctgtgcagag tggatagggg ggacatggga	6780
gtgagtgtag ccttgcccca ttggcgagga gaaaagccag gttaccagga ggaagaggag	6840
gaggaggggg gggggaagtg gggggaggag gagggtctgt gaagctttta cagagtgcag	6900
gcgaactgaa aggaaggaat cctgcggggt tacaagaacc agagccatgt ggaacacata	6960
gcaggctaaa gaatcggact tcagaattta gaatcaaatt tccagacaag taagtgatcc	7020
atacacactt tgggaggatt agcatggtt ggagcaacca ttgcagttac aaaaggttga	7080
gtgtgtcaaa gagaagaagt gggaagagtc tgggtctgt caatacaggg gtttggggtt	7140
tgggatccag gtccttgag gcaaggggtc ttttgagtg aacatccttg ctagtaggac	7200
gtgagcctta gaacattggc tacagaggaa gggacagggt gtggttccca acaaaccttg	7260
ccagaaggga ttcaggccat ttgcccgcat accaaaagaa atgttaagct taagatccgt	7320
ggagaathtt aacatcaaga atgctctctt gtggccgttt actgaagcga ggccatagaa	7380
caaagtctga gacagtccta atttggacaa cttttgtagc agtcacccca ggaatgtctg	7440
aggatcaggt ttagactccg tgttgcccat ctcctagact tgtggcgacc tatgatacag	7500
tgtcccactt ggtagcctgg ggtaaaacag tgaggagtaa agaaaccttg taaaggatat	7560
ctcagaatcc aaatactagg ccatggcttg gcagaggatc ttggttaagt caaagttgat	7620
ccttcagatg aagagagaaa gggagagaaa ggagcagacc ccatgcagcc atggtccctg	7680
cccgtgggc tgcaggctca acttctccc cattttgaac caagatgata ggaatthtct	7740
ctccatccat gaagcagatc tagggcagat ttgatgagat aaaaagtaga tacaggcagg	7800
tttattagaa gacaactctc aagtgggttc accgatctta cacatggaag tcagtcaagt	7860
cctatatctg ggctaaaaag caaggagggt tttatagagt ttaggtgagg aatgatgcca	7920
tgccagctag gaactgggat ggtgtgcata catggtcaaa aaatgagaaa aaaggagtga	7980
tagctctttc ctgtgcttag cacgatttag ttgcctgtag ttcttttgct tatagttgta	8040
gctctgtgag attctgtaat ttcgaccaag catactttct ttacatatat atatatatac	8100
actcagctgc taatttatgg tggatttata aataaattta tttataaatt tataatttat	8160
tgccctttta ataccatgta taatagtatg atatatgca tcctatgata tccttacatt	8220
ctttaagttg tttccaatgt caattccttg ggttttagaga aatattgttt agacttttaa	8280
atagagaaga tgcacataaa atgctgaaca ctgggatttt ataacgttaa tttgggaaaa	8340
tcattgtaag tatattttca acataactga gttcagggaa aaatgaaagc aagattcatg	8400
aagatatagg tggcttaacg tttttatgta ccagaagttt ccatcttaat ttttactcc	8460

```

aagtgatgat tccatttaaa atctccttcc ttttaattaa acagttcact ctgattggca      8520
tgacttactt gatgtagtca taaacaccag ctgagagggtc tcgagtctat tgtgtgaact      8580
ttgcctaaca gggaaggaat ttaaagagag ctatgcttga acagaatcta ggtctttggg      8640
aaaatagata cacaaaataa tgacataagg gaaagagttt gcgaacatga tttagggggc      8700
aaagtaaaac tctgtaaagt ccatcacaaa gaatcgccat agtgcaagca ccaaaaaggt      8760
gaccacactt cacattg                                                    8777

```

```

<210> 2
<211> 944
<212> DNA
<213> Mus musculus

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(944)
<223> Mouse IL-7 downstream (3') genomic sequence from the humanized
      IL_7 mouse (from NC00000696)

```

```

<400> 2
ccaattgcgt actttggata gtgtctcttt ttaacctaaa tgacctttat taacctgtc      60
aggttccctt actctcgaga gtgttcattg ctgcactgtc atttgatccc agttttattg      120
aacacatatt ctttaacaca ctcacgtcca gatttagcag gagactagga ccctataact      180
ttgttaagag agaaaacact aatttcttgt tttatagtag ggtcttattc gtatctaagg      240
caggctagga ttgcagacat gagccaatat gcttaattag aaacattctt tttatgtaa      300
actcatgtct tttacaagat gcctacatat atcctatgta tatgcctgtt taaatccttt      360
tttgaagggt ctgctgtctt ctttcagttg taatggaaaag aaacactatg ttgtagaggc      420
caaatttctg aaagtgataa gggtttgctt gtactgaatt ctcatctctc ttgctttttc      480
cagccacgtg agcatctagc tatctatacg ctggatgtat ttgaccgatg cctgctccac      540
tggcacattg catgtgtggt agccatgcct tcttgcttct ccttttcccc aaccctata      600
atgctctact cagtgggtaca gatagctggg attatcacia ttttgagaga aacaccaatt      660
gtttaaagtt tgtttcataa tcaccatttg cccagaaaac agttctctca acttgtttgc      720
aacatgtaat aatttaagaa actcaatttt gttaatggac tttcgataac ttccttagat      780
atcccacatc tcctacgtgt cagtcctttg tcctgaggaa ctggtaaaat gggtaagccc      840
ttagctagcg aactgaaggc attcgcatgt gtaagataat ctctatacct gcaaggctgt      900
ctggatggct ccctaccaat attgaacaat attctgattt tggc                      944

```

```

<210> 3
<211> 72752
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(72752)
<223> The human genomic IL-7 sequence (NC#166E2F2)

<400> 3
acatccgcgg caacgcctcc ttggtgtcgt ccgcttccaa taaccagct tgcgtcctgc      60
acacttgtagg cttccgtgca cacattaaca actcatggtt ctagctccca gtcgccaagc      120
gttgccaagg cggtgagaga tcattctgga agtcttttac ccagaattgc ttgattcag      180
gccagctggt ttttcctgcg gtgattcgga aattcgcgaa ttctctggt cctcatccag      240
gtgcgcggga agcagggtgcc caggagagag gggataatga agattccatg ctgatgatcc      300
caaagattga acctgcagac caagcgcaaa gtagaaactg aaagtacact gctgcgggat      360
cctacggaag ttatggaaaa ggcaaagcgc agagccacgc cgtagtgtgt gccgcccccc      420
ttgggatgga tgaaactgca gtcgcggcgt gggtaagagg aaccagctgc agagatcacc      480
ctgccaaca cagactcggc aactccgagg aagaccaggg tcctgggagt gactatgggc      540
ggtgagagct tgctcctgct ccagttcggt tcattcatgac tacgcccgcc tcccgcagac      600
catgttccat ggtaagcgtc cttctccctt gcgcacaagt tcgcgcgccc gacgcgcggg      660
ggcaatccca gacgcgtggt gggcccctgc tcctaggcaa gtccgggaat agcccgccct      720
tgacttttgg acctgcggag agcactgggt ctcccatggg cagccaacag ccgcgcctga      780
gtatcttggc acatagccac ttgaacctgg ggcgggtgct gcccttggca ggctgcgagt      840
aacagtcccc aacgcctgct ttctgtcctg agaggggaacg ctgcagcctc cgcgccgctc      900
agcgggtggc gccacagacc ggtctcagaa gcagccaaag gctctctgtc tggcgccctt      960
cccgtgctcc tggccgcccc aagttactca cgcaggcggc ccgggttcgg cgagtagctg     1020
ggctcttgca gtcagaact ccctagagaa gtgaaagcga agctcccacg ggacgcgctt     1080
ttaaaccta ggggaacagg tctccgaaa accccatttt tccccctga gtaagactgg     1140
gagtttccgg caagggctgt accttgcgcc tattgtggtg aaaccagtcc tggggctggc     1200
gctgaggaag gccagcttct ggggtttttt gtttttgttt ttgtttttgt tgttattttt     1260
tcctacgggc gcttcttgat ggaggcagaa tgaaataggc gtgactctaa cttccagacc     1320
agtattgaga cctaatatat ctattttgtg cagaatacgg atttagaatg gacagggaca     1380
gaattcagga ggggttgatt cggatggcag tcatatatga ccaatgaaag agccaaaaaa     1440
cttactggaa ttaaaaaaga ggaaaaagga ttgtgagggg aaaagatctg cttaggaaaa     1500
ttggaatgct ttacagtaag tacttcctca agcaagaaga cagctggggg gaggtgctgg     1560
gaataggaaa ctgactgctc tttcttttga tggctactcc gttagatcaa gacttctttc     1620
cactctcgtg ggtaaagaat caagaattga cacaaccaag gagtgccagc tcagtaacaa     1680

```

aacaaagata gagagagcgg aaagaatagc caacgtaatt atggaggact tctaaggaat	1740
gtcctcccg agcttaatac aaaactaaaa attgagcaca accctatattt ccttgcaatg	1800
cccatagtgc tgcagtttct tcttctggat cacccttggg tctaatacctt gcaacacctc	1860
tgctctaaag tagaaaggta aactgagaaa aggaagctag cgtgtgcatt tttcagaaaa	1920
agcctttact tcctgaagca cagttatatg aatcatgggc tataagtattt cattagcaga	1980
caaaatatta aaattctaata aataatgatt ataatgcatg gcttcctgaa gtttgtttca	2040
agaaatttca ctagaagctt gttccattaa gagtgcacat aatgttactc tttacccttt	2100
gtctttgcca tttcttttga gagttgaagt agttgaggat ctactatgtg gtctccaact	2160
gtcttatctg gtttgggtaa tttcatcata tttgaggacc aaaaagtga atagcaataa	2220
aaatagactc tactcgggag gctgaggcag gaggattgct tgagcctgga agtcaaggct	2280
gccgtgagcc atgatcttac cactgtcctc cagcctaggc aacagagtga tgccctgtct	2340
caaaaaataa taatagagaa ctaatattag aaacccgaa caagcataaa ggagaattac	2400
aaactgcac acgttagtgt ttgaatattt ttttaaaaaa tggaaaaggc catttcatag	2460
aacgaactta cgtgtcatat tcacactcat ctatgtgact tttttttctg cttttaaccc	2520
tgacacataa cctactgtaa caagaacaaa tatttagtct ctttttctga aataaaagca	2580
tatgatgcag tttcacagtt tggccaggaa gtaccttagt gaggttcacg cacaggaaga	2640
tgggttttta tgcaatcccc ttgactacac atatatggtt attttttaag gaagcaatgt	2700
agttcagtg ctaaaagctg aggttctaga ctcttcaatg tgacagtctt ggatttgaat	2760
tccatatcta tattatgtac aggaattttc tgactaggca tgggtgctca agcctgtaat	2820
cccaacactt ggggaggctg aggtgggcag atcaccttag gtcaggagtt cgagaccagg	2880
ctggccaaca tggtgaaacc tcgtctcaac taaaaataca aaaaaatttg ccaggcggtg	2940
tgggtggcac ctataatccc agctactcag gaggctgagg gaggagaatc acttgaacct	3000
gggaggctga ggttgcatg agccgtgatc gcaccattgc actccagcct agatgataga	3060
atgagactcc atatcaaaaa aaaaaaaaag agagagaaaa atacgaaagg aattttccta	3120
catgactgtc tttgtgcccc agattctcca tctataaatg tgaataactt gtagtactta	3180
cctacttctt catgaagtgg ttatggaatt aaattatcag tgaaaatagg tctatgcaat	3240
ggacattcag taaacactgg ttttaagac tgataaagac tggagttagt ggattgtaga	3300
aaactattta tgtaacttt gacccccata acttaagcag ctgaggattg aatgtattat	3360
ttggcttaca ttaaaaacca acaagaattt ttagacagac ctcttctg ttttaacaaa	3420
ttccctactg aaacaaaatt ctccaatttc agcctcttca ggggaagtaa gggcaatccc	3480
acaagccacg cttgccttgc gttattccta tggtttatct tttcggtaac ctaatgaaaa	3540

gttcaggatg	gtggggagtg	tgggtgtgac	aacaatgcca	aaagcactct	caaaccagcc	3600
attcttaata	tggtactctc	tatgtgatgt	aggagaaagg	tcttcaatta	tggaccaaac	3660
taccaagcta	catcattaat	gggagagctg	ggaacctatg	agatgtgggt	ccaaggccct	3720
aggatatgtt	gcagcattgt	ccgtgaggca	atttcagatc	taaagagttt	ctgcatttgg	3780
aggaccaggt	agattcttag	aataagggtg	ctgcaagatg	aaaaagatca	tttagtctga	3840
agttttcatt	ttagaaatca	ggtaagtgc	cttaagagat	gctgtgtcat	ttacacagtc	3900
acacaaacca	ttgtcttggc	aagtcaaaag	tctcaagttt	tgacttgact	actcagccta	3960
ggctcagtag	atcgtggctc	acggccatgg	cttacggcca	tggctcacgg	taagatcatg	4020
gctcatggca	gccttgactt	ccaggctcaa	acaatcctcc	tgcttcagcc	tccaagtag	4080
agtcgtttt	tattgctatt	caactttttg	gtcctcaa	atgatgaaat	tacccaaacc	4140
agataagaca	gttgagagacc	acatagtaga	tcctcaacta	cttcaactct	caaaagaaat	4200
ggcatagaca	aagggtaaa	agtaacatta	tgtgcactct	taatggaaca	agcttctagt	4260
gaaatctctt	gaaacaaact	gcaggaagcc	atgcattata	attattatta	tgagaatttt	4320
aattccaaaa	cctctgtgct	ttatattgcc	atagtctgtc	tggggcta	tattcaatga	4380
caacaatggc	aacagaaaac	actcttaaca	ggcaaggcaa	attatgtttt	aaaattgaga	4440
aagtacgtgt	aatatacaaa	aagactgaat	ttccagcaa	ccctcattgg	aaagaatgca	4500
caaaatgcca	tccggtgaat	aaatagggtg	atttaaattt	gaggagcact	taactactga	4560
aaattgaggt	gaagaagaca	gctaattgct	atagcaagta	aaacaacctc	atgtattaaa	4620
acaaaagggtg	gaccttttga	atattttatga	taatggtaaa	agtatccctt	tcactctagc	4680
atttaattat	tttattatat	tctcctttaa	gtcattttca	agttatatgt	tatataattt	4740
ttcctctatc	atctactcct	cccgaagtat	accttttggg	cccctgtaag	atgacagaga	4800
aaataaaaag	tatgatttca	tacaatctat	acaaatctga	ttacaaggtc	agaatctggt	4860
gaataattag	caattgatca	tccaatgtc	catcagcaga	ggtttggata	aagaaaatgt	4920
ggtatggccg	ggcttgtaat	tacagcttgt	aattctgaca	cttaaggagg	ctgaggcagg	4980
aagattgctt	gagcccagga	gttcaagacc	agtctgtaca	aaagagtaag	agccgtctgc	5040
taaaaacaaa	ttttaaaaaa	ttagctgggc	atgggtgggc	accctgtagt	cctagctact	5100
cagaacgctg	aggtaggagg	atcgcttgaa	cctaggaatt	tgaggcttca	gtgagctatg	5160
atcatgccac	tgactccag	cctgggcagc	agagtgaac	cctgtctcaa	aaagagaggg	5220
agaaaaaaag	aaaatgtggt	atatgtatac	catggaatac	tactcagcca	taagagttaa	5280
gtcgtctttt	gcagcaaaat	ggatgaaact	tgaggccatt	atctaagtga	aatgactcag	5340
aaagtcaa	gctgcatgtt	tttacttata	actgggagct	aaacagtggg	acagatggac	5400
atacagggtg	gaataatagg	cattggagac	tttgaaaggt	gggagagtag	gagggggata	5460

aggattgaaa aattacctat tgggtacat gttcactatt caggtgatag atacactaaa	5520
gcccagactt caccactgta cagtatatta aatatgtatt agtaagaaat ctgctctggt	5580
cccccttaaa tctatgagtg tacatttttt taattgcaa aatatttttt ttaaattagc	5640
aattgatcac tgaggatcct taggttgaag gaacaggagt agaagagaga ggcaaaactt	5700
cattcagaag acaaatgtga ttacatgtta tcaatagatt atggccattt ctaatcgaat	5760
cctggtaaag caacaaattc aggttagcat ccaaacctgg cacctactat gtatgtgtta	5820
cagaaagact aacttcgaga actttttgga tatttataaa tcatatata atatatgaga	5880
ttttatataa aaagttcctg acacatggta ggtactcaac taaaggaac tagcatcatc	5940
atcattatct gtctcctaag ttaattcatg ctcatcatgc atataggcac ttagtggcag	6000
agttattaat atatttgtat aaataaaatt atcaattttt gtttctctta ctatgtgtgc	6060
acatatgcag atgagaagtt agatttatgt ttgttttcat aattgctacc cagaaaaatt	6120
tctctatttg taacaacatg ggtcactga tttattggga ggtgttattg attgttttat	6180
atgacagatc atgatataat agatgacaat gttactggaa actttatgat atccctaaca	6240
gtcttcaggc tgtcacaata ttagttcctt gggtttgaag gagtggtgct tgtactctta	6300
atcagagaag gcacacaagt gaaatatcct gcattcaagt acaattgaag ttcatttggg	6360
aaattcacag gaaatacatt gtcaacatgc ctgagagttt acaaaaagat acaataaga	6420
cactatggca ggtttatgaa gaaataggtc cctgtatgat cagattttta tgtttgtggg	6480
aaccactggc tttccatctt tctgcctgaa ataataccat tatttcagtc cttttgatta	6540
gacaattgct cctaattggg aagagttatc aaaacagat agaaatcatt ggtttctatc	6600
tgaggatgtg aatttattta cagagttttt ctaacatgac aagaagctgg atagcgctgt	6660
gtttgaaaag aatctgggtc tctggggact cagagacaga agatagtga aggataggag	6720
agtagtccca aaatacaaac ataaactttg taagactttt gggaatgtaa acccttcagg	6780
gttcattatt aaaagaaaag agtgcactta cagtagttac agtgcaatcc caggagatt	6840
aacctccac agtggttcct ccaagaagca aatagacatg gactaccatc aaggtttaca	6900
aaaatataca attacgtgca gtacatcata aaattccaac aatatgtaac tcttcgaact	6960
gtagtgcacc tctttacctg tatatgcctt ttcttatggg gatgttcaac ataaattcaa	7020
attgattaac accctggagt gtttttcaga agcagtctat gatttcatca cccttgtttt	7080
gcactttcct aaagagtaat tgcaaaataa aaaagtgaag ggacgctata ctccaaaatg	7140
ctgttccact ttggttggtta cataagttca acttttgagg ttcttcctgt agtatctcca	7200
aaccaagatg tatttttaaa attattagaa attagtggc cagtccattg aaacccaca	7260
atcaaatgca atacgatata acatttagct cattcttatt tactgtcaaa tttagtttct	7320

tttaggtata tctttggact tcctcccctg atccttggtc tgttgccagt agcatcatct	7380
gatttgata ttgaaggtaa agatggcaaa caatatgaga gtgttctaag ggtcagcatc	7440
gatcaattat tggatatgta ttatTTTgtt ttactcacat tttcatgcat tgggaaaatt	7500
tgaacTTTT tggatatgag ttttataatc aagtattcat ctttcttgac aagaaagtga	7560
agtaactata gaataaaaatt taatgagcta ctaactgtat atTTTTatag ctgacataat	7620
tatgtagctt aaaaataatt ctttcctcga ctctaagatt ctcacaacta ttcatttcag	7680
tcctattttcc ctttttagtaa atttcctgta agcataattc agtatcactg cctaaatttc	7740
ctcacctccc atttaccatg ttagtccctg tagaagcatt acattaagag tgggaaaata	7800
acagagtaaa tagttaagac ttatggtgaa tagatgtgta ttttatttgg ctgtgtgtag	7860
atgcatagtt atttatatgt gtgtatttta tatctatgtg taatcaataa tttgttatga	7920
gttaaatTTT ctatttttga tggtaaagc ttttctaatt aatagatttt atacctaga	7980
gccaaacttag gtttctagaa aattcgagca gaaagtagaa aattcccata tgctctctct	8040
ctctctgcac tgtttccctt attatcttac atcagtatgg cacattttatt acaattgatg	8100
agccagcatt gatacattac ataagtgcatt agttaacatt aggattcatt ctttatgttt	8160
tatagtttta tgggttttga taaatgtata ccatcacata tccgtgatta catatcatac	8220
aaatcatatg gtaaaaatct cctatccacc gactcatcct tctctttctt cccctgaact	8280
cctagtaacc actgatttgt ttatgtctct gtagttttgc cttctttaga atgtcatata	8340
gttagaatca tgcgggtctgt atgtggcctc tttagactgg attctttcac ttagcaatgt	8400
gaatcaaagc atcccccatg attttttgtg gtttgatatt tcattttttc ttattgctgg	8460
ataacagtct attgaatgga tataccacaa cttgtttatt ttttactga ttgaaaaatg	8520
tgtcacagtt gcttccaata tttggaaatt atgaataaaa cttctataaa catatacgtg	8580
cagggttttg tgtggacata agttttcaac tcaggtaaat acctacaagc atgactgctg	8640
gatcatatgg taagactgtg tttagctctg tacaaaactg ccaaactttc ttccaaagtg	8700
gctgtaatat tttgcattct taccagcaat gaatgagatc ctaatgcctt ccatcttcgc	8760
cagccttttg tattatcagt tttgcagatt ttaaccattt taataggcctt gtcatagtat	8820
ctcagtgttg tttcaatttt ccattccata atgacatata atgttgacca tcttttcaga	8880
tactttttgc catttgata tctgctttgc tgagggtgtc gaactcacat ttttactgaa	8940
atcttaacaa tattgagtct tcttagccat tatcatgcac tatctctttt ttaatttttt	9000
tcatcattta attgtattat ctggacagag aacaaatgag tattactgtg acaacatttg	9060
taaataatta tatgtgtgta aaactctgca aaagaagatg caattgaaaa tgcaaacttt	9120
catcagagct ttgttctttt cagcatataa atcctgtaaa tattttatta gacttatacc	9180
taaatatTTc atattttagt gctattttta atggtgtgtt tctaatttca aatttttagt	9240

gtttattgct ggtacatagg aaagcaattg atttttgtat attaacctat gtcctgcaac	9300
cttactataa tcacttggtt gttctagaag tctggtgttg attattagga attttctaca	9360
tagacaatca tgtcatctgc aagagttaat tttttccaag gtttcagagc tgtatcaata	9420
caatgtgatt gatttattgt tttaacagat aattagtctc ttttcaatca gattgaaact	9480
gaatagcaaa ggaaaactct ctcaaatgtt cataagatgg gagaaattgt ctaatctgtc	9540
ccccgacttt tactccactg tctcttcac atactcatac tgaagtggca tgatgccttg	9600
aggaatttag tgttatacct cttgtaggaa tatggaaact aaaagagat actgtgctac	9660
actgtacatt gtaatccaga gggtcctgat tttgccatt gacaagaaaa aaaatagtgc	9720
acagtaaatg gcaattgtc catttagatt tcttgctaatt ttggacattg catttgatga	9780
tgctactaaa ttaatctttt gagtcaagat aatatttctc atttaatttt gttatctggg	9840
cagagaacaa actagtgtc gttcaacatt tataaataac tatatgtgta taaaagtgc	9900
aaataatatg ctattaaaaa ttcagtaaaa ggagagtttc atccaacaga ctcatgacac	9960
atTTTTTTgg tgggagaata tagaggagct tatctcatta acacacaaaa caagaacaag	10020
tacatcagca gcaataatta tattattttc aaaaaacaaa acatggctac tcttcttaag	10080
gaggttaatt cacaagacat ggaagagaac acagctaatt agtccaactg agtagttcca	10140
tagtaacctt aagaatgttt tctatacata gaagggtgata aatttgaggg aaggagaaag	10200
aaagtctcaa tgaattatta atgtcaacat gactggtaga gcagatttag ttactcattc	10260
attcagtgtg gactagatgc tttgcagaca ttactgtgtt taagtcttg ggagaccata	10320
atactaatag ttatgaagtg cttgttatgt tctcagtgtc ttccatgtgt taactaattt	10380
aatccttaca acagcccttg agaaagacac tcttactacc tccgtttcac aacagaagaa	10440
tctgaggccc agggttatcc agtttataag tgaccgagcc agaattcttg tccatgtctt	10500
ctacccact ctctacctc ccaaggacaa tctctgtgat agtttattca atcagcaaac	10560
atttatttag ggcctgatat gtacaagtta ctatgaaaaa cccatttgtg taggtgatgt	10620
tgggtttggg tgtggataga atgatggacc aagtacagat cttttttcaa gaagcttaca	10680
ttttggtgag tgtaaagat tgggtgtgaa taatgcaagt tacagtttta aaagtaggaa	10740
gagtgacttc ctgtttgtta gatgtctgct tatcatctaa caaatagact ggttgtaaaa	10800
caagctcaga aacaaaaaga tgtaaatggt gttctggaag tagtaaagaa gcaattttgg	10860
cctgtgtaga agtttcagca agttatccag aaggcttagc taagatgatt ggtaaaagtg	10920
gctacactaa acaacagatt tcaatgtaga tgaacatcc ttctactgga aacaggcgac	10980
atctagaact ttcatagcta aagaagagaa gtcaatgcct ggcttcaaag cttaagagga	11040
caaactaact ctcttgtagg ggacaaatgc agctggtgac ttttaagtttt agcaaaatat	11100

tactgctcat	tgacaatgca	aaactagtca	cccaagagtg	ctgatggata	ttaatgtttt	11160
cataactgct	aatataacat	ctgtttttca	gcccgtgaat	caaagagtag	tttcaacctt	11220
caagccttat	tttttaagcc	atgtattttt	gaggctatgg	ctgccagaga	taatgattca	11280
tctaatagat	ctgggcaaag	aattgaaacc	ttgtgaacag	cattcattgt	tctgtagtag	11340
atgtccttaa	aaacatttgt	gattcatggg	aggaggtcaa	aatatccaca	ttacaggag	11400
ttcgggaaga	gttgattcca	actgtcatag	atgactttga	ggggttcaag	acttcaatag	11460
agaaagtaaa	tgcagatatg	gtagaaatag	caagagaatt	agaattagaa	gtggagcctg	11520
aagatgtgac	tgaaatgctg	aaatctcagg	ataaaactgg	aatggatgat	gagttgcttc	11580
tcaggcatga	gcaaagaaa	tggtttcttg	aaatgatttt	actttgagta	aagatgctgt	11640
gaacattgct	gaaatgacaa	gaaaaaattt	aggatattac	acaaaattag	tggttaaagc	11700
aatggaagga	tttgagagga	ttgcctctaa	ttttaaaaga	agttctactg	tgataaaat	11760
gctttcaaac	agtatcacat	gtacagagg	aatcttttat	gaaagaaaga	gttaatctat	11820
gtggcaaact	tcattgttgc	ctcattttta	aaattactac	agccacccaa	ccttcagcaa	11880
ccaccactct	gatcagtcag	catccactaa	cgttgaagca	aggccctcca	ccagcaaaaa	11940
agttttacaac	accctgaagg	ctcagatgat	tgtagcatt	tttcagcaaa	aaattctttt	12000
taaattaaaa	tgtatacatt	gttatttttag	acataagact	attgtacaca	taatagacta	12060
cagtatagtg	taaacataac	ttttatatgc	tggaacacca	aacaaaattg	tatgactcac	12120
tgtattgtga	tacttgcttt	actgcagtgg	aaccaaacc	acagtatctc	tgaggatgac	12180
ctgcaataaa	ttatgcaatc	attatcacta	tctaattcta	gaatattttc	atcattgccca	12240
aaagaaatat	tctaccatt	agcagtaact	ctttattccc	catcactagc	ctctggcagc	12300
cactattctg	cattctgctt	tctgtctcta	ggaattttgcc	tattctggac	atttcacatc	12360
tgtcttgat	ataattcata	tggaatgat	gcagcttttt	gtattgatct	tgtttgctt	12420
agtataatgt	ttttaaaatt	aatccatatg	ataacaggag	ttagtatttc	atttctcttc	12480
atggctcaat	aaaattctgt	tgtatggata	tgccacattt	tgtttatcca	ttcatcaatt	12540
tctggacatt	tggtttttcc	attgtttggc	tatgcaagt	tttatacaat	tgtcttgata	12600
tgttcctagt	agtcaaattg	ttggattata	tggtcactct	gttaaacttt	ttgagaaact	12660
gcaaactgtt	tctaaagagg	ctgcaccatt	tgctgtttcta	tcagcagtta	aggctctgat	12720
ttttctactt	tctcaccaaa	gcttggtatc	atctaacttt	ttattctagc	tatctctgtg	12780
gggtggaagt	agtatctcat	agtgatactg	attggcattt	ccttgatgac	taatgatgtc	12840
aagcatcttt	tcattattgg	ctgttattat	cagccatttt	atatatcttc	ttttggagaa	12900
ttgtttattc	aaatctttca	cccactttta	aattggatta	tttgtctttt	catttttata	12960
gttgtaagag	ttctttatat	gctctggatc	ttagaccttt	atcagatatt	atattttttc	13020

ctcccatcat ttgtattgtt ttttattttc ttgatagtgt cctttgaagg acatttttaa	13080
cttttatgaa gtccaattca ttactcttg ttgcccatgt ttttgttttc atatcaaaga	13140
aactattgct taatccaaga caacaaagat ttacatctat gttttattct aagagcttta	13200
tagtttcagt ctacatggtt ggtctttgat tcatattgag ttaatttatg tacgtgggtg	13260
gaggtagggg tccaacttca ttctttttca tgtggctata cagttgttcc tgcattctgat	13320
attgaaaatt atattttccc tcattgaatg tctggacacc cttgttgaaa ataaattgaa	13380
ctcaaagtga tgggtttatt tctgacctct ccatggtaat ccattgatat ataatcccta	13440
tgccaggacc agacagtctc aattactgta gcttgggtgt tagttttgaa atcagttttg	13500
tctttcaatt atgtttttat tttcttaaaa tcatttatac tgatgaaatt gctgatattt	13560
attttatgga ttgactacct ttttttaggg attagtatat taaatagctt tataatttaa	13620
atgcaatcta aatctctctg gtgatgtcat atctctgagc aattactaaa ccatgtgact	13680
ccatatacta gtaagtatgg tccagtgagt ggcattggaca gaagtaatga cagactgtag	13740
agaagtgggtg gggagcttaa gagtattctc ttccttatag ctctcaagat ccgttttcat	13800
tctccatta gattttgatg atatgctcat catttggtta gagcacatga taatatatta	13860
agtataatgt tattgattta tttagagaca gagtctcact ccatcaccca ggctggagt	13920
cactgggtgt ttcttagctc attgaaatct ccacctcca ggttcaagca attcttgtgc	13980
ttctgcctac caagtagcta ggattacagg catgtgccac cacaccagc taattttgt	14040
atttttagta gagatgggtt tttgccatgt tggccaggct gttctcaaac tcctgacctc	14100
aagtgatctg cctgcttcag cctctcgaag tgctgggatt acaggcatga gtcactgtgc	14160
ttggcctaag tataactctg taattgtcct atctgtttta aacatctttc cattcataat	14220
tcccttattt tcttactttt gatataaat tttattttta ttagtgaca tctatataat	14280
aaaatttcag atggttcaat ttgggcacca aggtgggagg gatcaggagc tgggtgaaa	14340
ttgatacaga aatagttttc ctataaagcc acaaataagt gataacttga gaagaaagaa	14400
cttgtctttc ccccttgaat aatcttggca tcctcatcaa acatcacttc accagagatg	14460
tatgggttta tttctggact ctccaattcc attttgttca tctgtatata tgcctgggt	14520
cagtaccaa ctgtctttat tactctttct ttggataagt ttgaaatcgg gaaatatgaa	14580
tcattttact tttttttttt ttgagattgt tttgggttcat gcataaacta atttgggacc	14640
atcattttcg taataatgtt taaaaatgct tgggttccat gaacatggga ttttgttcc	14700
atttatattgt atcttttaaa ttttctttta acaatatatt atagttttca gaatataggt	14760
tttacccttc ttttgttaaa tttattccta agtatcttat gtctctttaa tgctattgca	14820
aatggaattt tttctttatt ttaaaattat ctatgatttc taactctcca ctccttgat	14880

acttacctaa gtagtgtct ttttccccg tactagtcca tatgtatatt aaggacagat	14940
tttatgtttg agtcatcttt gtatctcaca gactattagc ccagcatctt acacgtagta	15000
gtttttcaaa tgtttaatta ataatttatg gattgttaat caacaccata aattaatgaa	15060
aaccagagc taattttgaa taatctagga agcctgtttt tttacatat gttctttgga	15120
aatttggtat gaattaaata tcaggtagctt tttgatatca atatgaacta gttttggatg	15180
ttatacaata ttttttatcc ataaaaaatt attttaccta aatataactc acatggttga	15240
actacataac tcttagtcac cacagcaaag gctgtttcaa aatataaagg ctgctagaaa	15300
tgcccaacg ctttctagga ataactcagt ctaattgtag gcaaatacag ggctatccct	15360
ttattttaag ttgtaaactt ataaatctaa tgactaatcg gttataatat actttcacia	15420
cttccaatat ctttaactgt gactctattc cagaggcttt cacagattca acttctgtct	15480
ttgactgac agctctcata tagcctgagg tctacatttc tcccatatac tctaggacca	15540
tttaattcaa atatctagta gatattctta cccagatgta ctatggcacc tcatgcataa	15600
tagtcaacta attgccatca ctttagcctt gttcctgctt ctgtattctc tatcttaggt	15660
aatttttagca ttttcctagt ctttcaattc tgaagccta gaatcatctt tgatggcctt	15720
catctcatcc atcaccaaat tctatagttt aatatatcat cttaacacct gtattatcca	15780
tctattctat agacttctac tactagtctt agttcaagta gttgtcagat ctcaccggga	15840
ccacttctgc agctgtcagt gggccctgac taaccttctt gcttccctg tgcattctgc	15900
ctttttaatg atgcttgagt tatctgtccc gattcaaatc tgttaccatt tttcttctt	15960
ttaaaaactc tttaatgaag tatctctccc ccagcaccta tcaggatttg gtcttgcat	16020
tgattggttt gctaacagaa gtagccaaag aaggatcaaa ttctagccaa atattgcttc	16080
aaaaatatgt gtaataaat ggacaatgtt taaataattg tagttaacaa ataaggaaaa	16140
tgtaaatga ttacaataaa aattagtttt ttaatataca tttatgctag agtaaaatat	16200
aaatttcctg tttatatgac tcagtagcat gactaatcag ttgcaattta acaagagaca	16260
ttgcttttta agaggcaagg ctttttgttt tatgaataac ttttttctag ttataaaaat	16320
taaagaaaaa tagactaatt aaaagataga gactgcctga gtagatttta aaaaccctac	16380
tttacgttgc ctaaaagaaa cctactttaa atataaagat acatatagat tgaaagttaa	16440
aggatgggga atgatacact atgttaacac taatcaaaat gggagtagct atattcattt	16500
cagtcaaagt caacttcaga gcaaggcgga ctatcatgga tataaagagg gtgcattaca	16560
taataataaa gggccaatta tccaagaaga cataagaatc cttgctctgt acatatctaa	16620
aaacagcatc aaactctgtg aagcaaaaac tgataaactg caagaaatac atgtatctat	16680
tattatagtt ggaaacttca cagccttctg tcagtaattg acagattcag cagggaggaa	16740
atcagtaagg ttacagatga acttgaaagc accataaatc aactggatct aattgacagt	16800

tataaaatac	ttcatcaaac	aacagcataa	tacacatfff	tctcagactc	acatggaata	16860
ttccccaaaa	ttgaacatgt	actgagccgt	aaaacacacc	ttaacaaatt	tttataaagt	16920
acaagtcattg	cacaacatgc	tctcaaccaa	aatgtaattg	aagtagaaat	caataaaata	16980
agaaaaatag	gtggaaaatt	cccaaatatt	tggaatttaa	aaacacaatt	tttgataaca	17040
tatgggtcaa	acaaaatgtc	tcaaaagaaa	ttttaaaata	ttttgaatta	aatgaaaaga	17100
aaatagatat	ttgcatgata	cagttagagc	agtgttagg	gtattaaatg	catagaaaga	17160
aaagaaaaag	atataaaatc	aatagtctaa	tcttcacact	taggaaaaca	gaaatgagaa	17220
agaaaattaa	aactaaatta	atcagaagaa	aataaataat	gaaattagag	atgaaattga	17280
gaacaagaaa	ttagtagagg	aaaatcaatg	aaacaaaaac	tggttctttg	aaaagatcaa	17340
taaaattaat	aagcctccag	ccaggctgac	cacgaaaata	agaacaaga	cacaaactac	17400
tactatcaga	agtgaaga	gagccatcac	tactgattcc	atggatatta	taaagataat	17460
gaggtaaaag	tattttgatg	gttaatttta	tgcattaact	tatcttgccc	aaggaacacc	17520
aaggattgcc	agcagccacc	aaaatctagg	agaaagtcac	gaagtgggtt	caccacagag	17580
cctccaaaag	gaaccaaccc	tgccaacact	ttgatgtcag	acttatggct	tccagaactc	17640
tgagagacta	aatttctgtt	gttttaagcc	accctgttca	tggaactttg	ttatagaagc	17700
cctaggaaac	tcaataaat	ggtgacaaaa	gtggacaaca	tcctgaaaaa	aaattcacta	17760
acactccact	ttgaagagag	gccgtggaaa	tgtctactgg	ggaaaagcaa	gtgaattggg	17820
gaaatgaccc	ctaaatatgg	tagtctctat	gaaaagcaaa	acacctcttt	ctcagttggg	17880
aggaaacttg	aagaccaaat	gagcactctt	tcctcatgca	ggccagctca	ccatacacca	17940
tgatgcactt	taacaaaagg	taaattgtta	aaaagagagc	acagtgttaa	taacagggaa	18000
ggctatgcat	gtgtggggac	agagagtatc	tgtgggaaaa	aaaacagttt	tcttattctc	18060
tcctcaaca	acaatcaaca	taggagactt	ctatgaccaa	atgtgtgaga	gtttttttcc	18120
tcatattcta	agcaaagaat	caattctgca	aaggacacaa	gctggctgtc	aattcaatta	18180
tgacactatc	tatctgaaga	cagcaccaca	tagcacaggt	tgaggctgtc	ttcatgactc	18240
ctccttcccc	ctccaccccc	atttcagatg	ccaatcacia	accctaggat	gtctaacctg	18300
tgcttctgac	caactggctg	tacaatgggg	atcccacaa	ctgctccttg	ggtttaacta	18360
atttgctaga	gcagctctca	gaacttgggg	aaataactaat	atttatcatt	tcttataaag	18420
gatattacaa	aggtacagat	gaagagattc	atgggcaaga	tatgggagaa	caggtctgga	18480
gctttcttgc	cttctctggg	catgccaccc	tccaaatacc	tccacatgtt	cagctatttg	18540
taagctctct	ggagagttag	gcatgactga	ttaaatacatt	ggccattggg	gatcaacata	18600
accttcagcc	cctctcctct	ccccagaagc	tgggggatgg	ggccgaaagt	cccaaccctc	18660

tatttatgcc ttgttatcct aggggctggg actggggctg gagctggggg ctgcctaggg	18720
gctgccagat accagtcac tcattagcac agaaaaagac attcctttgg aggtttcaag	18780
gattttatgg gttgtgtgtc aggaatctgg gacaaagacc aaacatacag tcatacgaca	18840
caatgtttca gtcaatgagg gactgcatat accatgatgg ccccataaga ttataatgga	18900
gttgcaatat tcataattgcc tagtgacatc atatctgtgg taatgtctta gaatgcatta	18960
ctcacatgtt tgtgatgata ctgatgtaa caaacccatt gcactgccag tcataataag	19020
gtatagcaca gtagtgttca gtaatgtcct aggccttcac attcactcat ggctcactca	19080
ctgactcatc cagagcaact tgcagttctg caagctccat tcatggaagg tggcctatac	19140
aagtgtacta tttttaatat ttataccat atttttactg tacctgttct atatttagat	19200
atgttttagac acacaaatac ttaccattgt gttattatta tctatttagt gcatgctatg	19260
caggtttgta gcctgagagc aatagactat acctatagc ctaggtagt aataggctat	19320
accatttagg tttgggttct atgatgttg tgcgatgatg aaatcatcta atggcaccat	19380
tacaatgaca cttttctcat aatatatccc ctatcattaa gtgacacata actgtatttc	19440
acagtatcac aatgtacatg aggaatctct ataccttctt ctcatTTTTT tgtggaccta	19500
aaattgctct ataaaatagt ctttaataaa aagagagaaa gaggacagtc cctgtccacc	19560
aacaaaattg accacaggtt ttcccacttc tcagtgcact accattgccca catacccctt	19620
cgcataatagc tgtgttccca ggctttccaa gagcacacag agcagataat actgtggctt	19680
cacttagaaa ttcaacagag aagtgactgt gataagttag aagaggatca tgagatatgg	19740
agtcaataa atatcagcac agagtgggtc actttaaat taagatgaaa ataacataca	19800
acgatacaga aatgccacag caaaataaaa agactaaaag aaacctagaa tataagcatc	19860
cattctggaa gggggcagac acgaagaaac agaataaaaa ctttcatttg tacttcacgc	19920
catagtttta aagtacacat gaattttaca acagaatatc aaagagtagt tgataaaaga	19980
atagaatgag atgaaaaaat attatacaac caaggaaata cattgaaatc caaaattatg	20040
cactccctcc atttttagatg tgacaaaagt gttagcaaca acaagaagaa tgaacaaaaa	20100
atatgaaata gatttgttat aatcaccata atgcacagt aaaaatacaa ataccacaa	20160
gttgctgaaa caataaaaga taagaagaga tgatagtgat ccattttatg aataattgtt	20220
cctaccaaag aaaattcatc gaatggaaga ataaaacaac ctatgataga ggaaattttt	20280
tccacaaatt gaggcaaat ggaatgaaca gtgctaggta gtatatcatg tactataaaa	20340
attgattcaa catgattgtt actaagttag atcttgaaa agtgactgaa tttcaagagc	20400
aaggaagaat aattctaaag gtggaaatgg caagtcagtt ggaggagaat cagagtggct	20460
tcagattttt cacatctaaa tgcaaaagat aatggaataa tgtctacaaa attctgagag	20520
ataaaaatgt ggctcagaat ttgatacct gacaagatgt tgttcaata taaagtgcac	20580

aggcagaaat ttatgtatgt cagaatttag gcaatagaac actcatgagc cttttcaagg	20640
agaagatgga gggggagggg agctactgga tataaaatcc aaccaacca gagaaaagt	20700
aagacactgt agtaaaaggt caattgatag cacaaaattc acttccttgt agaattagag	20760
tagcctcttc aaaatatatt atattctttt attttcctca tggttcttgc tactgtctca	20820
aattatcata tttttaggac agagactctc tgtcttgata atccttgat cccaccatc	20880
tagaatgtta cctggtacag acaagaccct tcataaatat ttattgactg actgagtga	20940
tgaacatagt ttacattaaa aaaaacttaa atgttatttt aaagttataa aattacagt	21000
tagcataaaa ttatatgtta tctcgtgtat atagtataat tcaaaattat gttgtaaaga	21060
tgttgatata cataagtgc tgtgttagac acttctggct gccatatcaa agaaccatg	21120
actttggtac tttggtggct tataaacaag agaaatttat tcctcacagt tctggaggct	21180
ggaagtccag gattggggtg gcatatgggt gggttctggt gaaggacctc ttccagggtg	21240
tggactacca gcttctcata tcttcacgtg gcagaatgtg aaattttcag atggctagag	21300
agctctctgg tgtttcttta taaggcacta ccaccattca ttagaggttc accttcatga	21360
cttaattacc tcccgaaggc ctcactttct aacgacaaca cattgggggt taggatttca	21420
acatatgaat ttcaggagga cacaaatggt cagttcataa cagtgcatt ttaaatcat	21480
tatatgactt atagtcttca ccatattggc tctatcagt acttctcact attggtttat	21540
gtgctactca tatatttact tgcagtttac ctaatggctc gcttattttt gcttaaccag	21600
gtggtgttta gagttatgct ctcaaacag aacactctct tctgacagtt tggtttatca	21660
tacttggtg ctttgcttta catatttctt taataaatct ttatctttga tctgcctgtt	21720
accacccac ttcagctcac tagaatcttc gaatatatcc atctcact tcatctctca	21780
aattgtctca ttaatcacag gttatatagt tgaattgat atttaaagt caagtaaata	21840
gttataaagt acagcatata agcatttgtg attataaatt tacagttgcc acatatgtta	21900
attgtaatt agatcgctgc ttgtaggatg gtatataacc attactgcat attaacctta	21960
agactaatga gtgagagctg ggccatgatg gctgactaga cacagttgca gttggaggcc	22020
tccaccgaga ataacaaaa cagcaagtga atcctgtgct ggcaactaag gtatccaggt	22080
tctctcattt ggactgacta ggtggttgg gcaactgaca gaaagcaaag aaatcagagt	22140
ggagtaatg cccacctgca ggggtaagt gggactcca tcccagcca agggaggcag	22200
tgagtattg gccatctgc ccaggaaacc atatttttcc gtggatgggt gcaacctgca	22260
aatcaggaga ttcccatcat aagcccacac caaagggcc ttgggttcca agcacagagc	22320
agtgcataat ctctcagtgg ccactgggct ggggtctgcc taagactaca gagttcctag	22380
agggagggt agccaccatc gctatggcta cctgctgcct aagatgactg aacttagaaa	22440

aggggcagca accatcactg cagctccagt ctgccttttc ccctgctggt gccagagata	22500
ttgggtggtt cagatccagg aggaattctc cacagtgcaa cacagcagct gtggcagata	22560
atcaccagac tgcctcttta ggctgcaccc ggaccatcc atcttactg catgtggcct	22620
ccctctggga atttcatcat ctccagccag gggtttacgg acagagctct gatacccctg	22680
ggatggagct tctgggggga ggagcggctg ttgtctctgt ggatcagcag acttagtctt	22740
ttccccgctg gctctgagga atccaggcag ttcagacgag tgggattcca gccagagtgc	22800
ttcattaagt gggcttttga tcctgttctc ctgactgggt gagaccaccc ccaacagggg	22860
tcaccagata ccttatatag agacattccc actaacatga agtcaataac cctctgggat	22920
ggagctcca gaggaaggag cagtaagcca tctttgctgt tgcgcagcct cactggtga	22980
cacccccagg ggtgggagag acccaggcaa atagggtctg gagtgaaccc ccagcaactg	23040
acaggagcct tatggaagag gggcctgact gttaaagaa aagcaaacag aaagcaacaa	23100
caacaacagc atcaacaaaa aggcaccac agaaaccca tccaaaggtc agcagcctca	23160
aagatcaaag gtagataacc tcagcaagat gagaacagt caatgaaaaa aactgacaa	23220
ctcaaaagcc agagtacctc ttcttgaaat gatcgcaaca cttttccaac aaggcacaga	23280
actgggctga ggctgagatg gataaactgg cagaagtagg cttcagaagg tgggtaataa	23340
tgaacttcac tgagccaaag gagcatgtcc taaccatg caaagaagtt aagaaccatg	23400
ataaaacatt atagaagctg ttaaccagaa taatgttttag agagaaacat aaatgacctg	23460
atggagctga aaaatacaac acaagaactt ccaatgcaa ccacaggtat caatagctga	23520
atagatcaag tggaggaaag cacttcagaa cttgaggact atcttgctga aataagacac	23580
aaaattagag aaaaaaggca tgaaaagaaa tgaacagaa ctgtgagaac tatgggatta	23640
tgtaaacca caaacctac gcctgattgg ggtacgtgaa agagatgggg agaattgaac	23700
taacttgga aacatgctt aggatatcat ccaggagaa ttcttcaacc tagcaagaca	23760
gggcaacagt caaattcagg aagtacagag agccccagta agatacgcca tgagaagaac	23820
cactccaaga cacatgatca tcagattctc caaggttgaa atgaaggaaa aaaatattaa	23880
gggcagccag agagaaaggc caggtcacct acaagggaaa gcccatcgga ataacagcaa	23940
acctctcagc agaaacccta caagccagaa gagattgggg gccaatattc aacactctta	24000
aaagaaaaat gtttctaacc agaatttcat atccagtga actaagcttc ataagcaaag	24060
gagaaataaa atcctttcca gacaggcaaa tgctgaggaa atttgtcatc 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 aatgccccaa ttaaaaggca cagagtggca agctggataa	24360

agagtcaagg tccactagtg agctgtat	24420
ataggctcaa aatagtaaaa tctaccgagc	24480
aatcctagtt tctgacaaaa cagacttta	24540
tacataattg taaaggggtc aattcaaca	24600
ccaatacagg agcacctaga ttcataaac	24660
actcccacag aataatagtg agagaatt	24720
tgaggcagaa aattaacaag gatattcagg	24780
tgatagatat ctacagaact ctccaccca	24840
cacatggcac ttactgtaaa atcaaccaca	24900
gccaaagaac tgaatcaca acaaacagtc	24960
tcaattttta ggaactcact caaaagcata	25020
tgaatgactc ctcggtaaat aatgaactta	25080
atgaaaacaa agaggcagtg tgccagaatc	25140
agaaatttat aaaactaat gtccacatta	25200
taacatcaca atgaaaagaa ctagagaacc	25260
gacaagaaat aaccaagatc agaaaagaat	25320
aaaatattaa tgaatccaga agctggtttt	25380
tagactaata aagaagaaaa gggagaagaa	25440
atatcatcac tgacccccaca gaaatacaaa	25500
atgcaaataa attagaaaat ctagaagaaa	25560
caagactgaa ccaggaagaa gttgaatcct	25620
aggcagtaat aaatagcctg ccaaccaaga	25680
attctaccag aggtacaaag aggagctggt	25740
tgaaaaggag ggactcctca ctaactcatt	25800
acctggcaga gatactacaa aaaaagaaaa	25860
tacaaaaatc ttcggtaaaa tactgccaaa	25920
ccaccatgat caagttggct tcatctctgg	25980
aataaatgta attcatcaca taaactgaac	26040
agatgtagaa aaggcctttg ataaaattca	26100
actagatatt gatggaacat acctcaaaat	26160
caatatcata ctgaatggac aaaagctgga	26220

aggatgccca	ctctcaccac	tcctgttcaa	catagtattg	gaagttctgg	ccagggaat	26280
caggcaaaag	aaacaaataa	aggtaggcaa	ataggaagac	aggaagtcaa	actgtttgcc	26340
gatgatgtga	ttttatatct	agaaaacccc	attgtctcag	cccaaaagct	tcttaagctg	26400
ataagcaact	tcagcaaaat	ctcagaatac	aaaatcaatg	tgcaaaaatc	acaagcattc	26460
ctatacacca	acaatacaca	aggagaaagc	aaaatcatga	atgaactccc	atttacaatt	26520
gctaaaaaga	ggataaaata	cttaggaata	cagctaacaa	gggcaagtga	agacctctca	26580
gggagaaata	caaaccactg	ctcaagtata	tcagagagga	cacaaacaaa	tgaaaaaaca	26640
tgtcatgctc	atggatagga	agaatcaaca	ttgtgaaaat	ggccatactg	cccaaagtaa	26700
tttatagatc	caatgctact	cccattaaat	taccattaac	attcttccca	gaattagaaa	26760
aaactaccat	aaaattcata	tggaccacga	aaagagccag	tattgtcaag	acaatcctaa	26820
gcaaaaagaa	caaagctgga	ggcaccatgc	taccaactt	caaactacat	tctacaaggc	26880
tacagcaacc	aaaatagcac	agtactcata	caaaaacaga	cacgtagtcc	aatggaaaag	26940
aatagagacc	tcacaaagaa	gaccacatat	ctacagccat	ccgatctttg	acaaacctga	27000
caaaaacaag	caatggggaa	aggattccct	atttaataaa	tgtttcctta	atattccatt	27060
attttaaaca	tttattaagc	atctgctaata	agtaatctgt	caactcaaat	ctgaatgatg	27120
tattccctc	ttcaagaact	ctagtgactc	agagtggaaat	aacaatttta	atgggacttt	27180
gaagaatgta	tagttcttaa	ggaggcaaaa	atgaaaggga	atgccatttc	atcagagagg	27240
actatttgag	tcaaagcttc	gaatcctgcc	tttccatgca	attttgcatg	catttatgaa	27300
atggctgtta	aagattgtgt	gcaagctgtt	aaataatgag	cacagggtata	aaaaagacca	27360
gtttaccaga	ctatgaggtt	tagttttgaa	agagagctag	actcttaaat	aaagaattgc	27420
aatgcaatgg	gataatgctg	ataattacag	ttgaaaatgt	ttagggatac	caactaat	27480
gacctggggg	cttggttaatt	agatttaagt	caatggcccc	atgtagctct	agaggagatt	27540
tggatgtaga	aaagttggaa	ggtagggtat	ggctagattt	tgcaagacct	tacataccag	27600
gccgaagaat	gtgaacttga	tctttaggac	tatataataa	ggagcgatca	ggcttttaaa	27660
ctgcagcagt	gtagaattaa	atctgggatt	tagaaagata	attcatatgc	gcatataaaa	27720
ataaatttgt	gatgaaaagc	attcagaaag	atagggttatt	tcagcattcg	tagttggcac	27780
tgttgagtat	ggcatgtttc	tttttaaaaa	ccatagtaaa	atttacagat	ggcagctgat	27840
gtcctctgaa	agtttgggag	tatgtgattg	atgatattgt	cattcaatca	gtaattttta	27900
ttacatgaaa	atacaatgga	aaactcaaag	attgataaaa	tatagtctct	gcattaggaa	27960
caagcaaata	aaaggcagta	gtgaatgcat	ggagtcctta	aaggtagttt	cccaaaagga	28020
agagtaaaac	tgaaatggcc	cccagcacct	ggagagaaaa	aggagaaact	gcaagttgga	28080
gcaatgagat	gaatgctaata	gccacaacat	aattacaaaag	tccgtcctag	tgaagaagga	28140

aggcactttc agattgccct tttttatagg tgccctgttggt tgtcaaggcc tgttctcata	28200
cctggccaga cttccattaa gtctgtgcat tcaactttga ggacaatgat gcgtctaata	28260
ctcccaggcc tgaatagcta ttttatgaaa attactatat tggatattttt atttgttttg	28320
aaccacatc tatgcctgca ttagatatta taaactttat tatctagctt ctttaccatg	28380
tgcagataga ggtgaatctc aactagacaa ccgatgaaga cattgtcgat cacataatga	28440
taatatattgt gcttcagttg tttttctctt aatgggtgctt attatgcagg ttattaattc	28500
aaagaccatc attgggtattg aggaatgtga gagtaggaat gtcatttata gagatgaaaa	28560
gtttctattc accatgaaga tcacagatgt tttcatctgc cagggagtaa tttatactgc	28620
atctacttat gttatgacct gtgtggacct tgtgtcaata ttgaatctga atatgccact	28680
tgctagctat gtgacattgg ataaattact taatccttct gtgccttagt ttccttattt	28740
ctaaagtggg gataaaatta ggaccatac ttcatagggg tatttttaa ataaataatg	28800
ggctaataata tgtaaagctc atggaacagt gcctggaact taagcattca acaagtcata	28860
gttcttgtca tattattaat gttagaata atgtctgcaa caatgtcttc taaatttcct	28920
atctcacatc cttagaaca gatgcaata aaaacctgta atatttgaaa atggctagaa	28980
attgtgtgat ttatgagagc aaaattcaaa catcacaaat atgattttgc attcattta	29040
gtccccctct atccaacatt tcagcttctg tggtttcagt tacccaaaaa tcaatgaagg	29100
ttcaaaaatc ttctatggaa acttccagaa ataattcgta aattttaaat tgtgtgccgt	29160
tctgagtagc atgatgaaat cttgactgt ctactctat cccatccaag gggatgaatca	29220
tccctttgtc tagcagaacc gggctgtgga tgctacctgc ccattagtct catagtagcc	29280
ttttagatta tcagattggc tgcagaggta tctcagtgtc tatgttcaag tcattcttac	29340
tttacttcat aatggcccca aaaagcaaga gtagtgatgc tagaatattg tcataattgc	29400
tctatttcat tattaggtat tgttattaat ctcttactgt gcctaattta taaattaaag	29460
ttttatcatt ggtatgtatg cataggaaga aaagtaccgc atatataggg tctggtacca	29520
tgtatgggtc caggcatcca ctggtggcct tggaaagtat cctccaagga taagggttac	29580
tactgtagag aatgtagaag tggctattta ataaccacta aatatttatt tagcatggaa	29640
gtgtttgaag taaaatctta cacagaggct cagtgaagtc ccaagccctg actatcctgt	29700
atcatcctta cgcttacttc taagcgcccc ccagttacc ttatgaaatc ctaggactac	29760
atggaatatg atctatgaaa accactgccc tagtccaatg tactcatttt gcttatgaga	29820
aaattcaagg agagggtaca gtaagtcagt aaaacgctac aggaagaaaa aggactggaa	29880
atgaaatgct ttggctcagag tccccacttt gcccttttgg ctatgagatg ttggacaatt	29940
cagttaactg cttgaaagcc tgatttttcc aattagaatt ttgattttca taatctctga	30000

gatccattcc tgctgtaaaa ctattcaatg tcagaaatgc acacagtcac ccacaaactc	30060
tagtttggtg ttcttttcat tgcactgatg tagaagtatc gactacttag gagaacccaa	30120
gaatgaatgc cctggatgaa ttccataata acctttctgc acatccagag taggatatgt	30180
ataattttgt gacgtatggc actgtaccaa gtacaggtga atatgccgtc aggttttcaa	30240
tagttatgca gtgtgtgtat ttaacatgaa cactgatagc taggcaaadc tgccaattgt	30300
tgaatcatat agttcctgga acaccatttc ttatcccca accctatataa ccacacctgg	30360
attaaagtaa attaatataa tactacgttg tgtacctaag gtgtgttggg aaagctggaa	30420
aaggcaactc atgaataaaa aatatatatt acctccagaa aaataaatgt aatgcataca	30480
caactttaca caagttaaag aatgggttta acaactaaga ttgtttcatt accctttcat	30540
gagacattct tttgttctgt attcattaca ttattagatt ttctagttaa tttcaccaat	30600
tgatttttct taagttgagc ttcatcagag aaattctgta gaggtatttt cacaaatgaa	30660
aactcacaat cacaagtttt ctaactcttt tgcataaaaa agcactgagg acactttcat	30720
gatgatatta ttctgaaaca ccatatttaa gaatatagtc atttttattc tttgtttgtt	30780
ctttatgtcc taatgttctc tacagtggat tccatcaata ttaattgtta aaatattaac	30840
tttctatttc tgccattggt ttatgtacca cagagacatg tattagaaaa cagcctatgt	30900
tatgggtgta agttaaatga gaagcacagt gccataaat tgcacgagaa ttgctttact	30960
tgggctattc ttggtcatag gaaggactgg gaaattaata tagtcacgtt tttatagatg	31020
cagagctttt attaatatac atacagttgt taattagtag tatatgttca cctttgttat	31080
taacataaaa tttagtacaa aacacttttg ggatattaaa ttttgggtatt aaatatgtcc	31140
tatttcatac atgttagaat ataattaata tatacttatt gtcatcacia agaatacatg	31200
ctaaagtcaa aaaattccag gtactttttt tccttcttgt taacctagca atgttgggca	31260
ttagatgaag aagaggcaag gctacagggg tagataagga tctgcagtct tagtctttgc	31320
aaatacttgg tatctcttgc cttctcaaaa cttaggcatt gaaaattatt ataagtaatg	31380
aaatccaaaa tgttagatag ggtaaacaca gttgaactca caaatatatg ttttttttct	31440
ttttctctgc tcttttggtg gaaaatgtag aacatgatta ataagggttg agtttttct	31500
ttataatttt tttcacagtg gcgttccaaa ctaaagaatg cttgtttacc taatatggcc	31560
aaattggagc cagtaccttc attcagctag atttaccaca gtgcatatt tgcaatgagg	31620
cagaattcct acagacagcc ttcttctga ttttctgcc tttgttctc ctcacactgt	31680
gtttctccca taattcacat ctacctcta cctaattggc ttctccagtc aaagtggata	31740
agcatctcag tcagaaatac attatgagaa cttcccaaac atgtactaat cgccacaaac	31800
caaggctcag atcatgccat atcgctgctc aacaactttc cttaggttac cactcactgg	31860
ctattgcagg actaatcct tatgtgggca ttggagaagg aaaatctgtt ctttacattt	31920

ctagcctact tgccactctg tattgcccct tacacgccca gcaccacaac caaattggat	31980
tacttactgt ttccaaaata tgctccacat tttgtacct cagtgccttt gctgttttct	32040
cattgtggaa ttttctactt cccctgtctt gctccacaaa tcttcccga cccaaattta	32100
aagacagcag gaattgaata acatcctttg ttcaataaccg ttcgttatga cattgatgag	32160
aaaaaagtcc atttctggcc ctggaccact gtctgtgtag agttagcaca ttctccccgt	32220
gtctgtgtgg gttttctctg ggtactttgg tttctccca catcccaaag acgtgccac	32280
tgggtgaatg ggtatgtcga catggccta gtctgagtgt aggtgtgtgt gaatgcaccc	32340
tgtgatcgag ggtgtcctat ccaggactgg tccgtgcttt gtaatctgag ctgctgagat	32400
agactccagc cacctgaact agaataagca gtttggaag tgaccctgaa ctagaataag	32460
cagtttgaa aatgaacaaa tcaatcaatg taaattattg tcaataaaa atttgtaag	32520
taaatggtca ttatacaaat acacaacaat aaatgatgca agacgaagg gctcatccag	32580
ctgtgagtca gccttacttg tttgtgattc tttttaact gtgtggtgga agtgctcctg	32640
acagttttag ctttgcaaac acttatttct tgacttaatc caccaccact atgaccatcg	32700
acactcactg atttacaaa acatgggtaa ttatcttgtt tttgtaatc tttcttaaat	32760
gtatgtgtag ctcataattta attcagtggt taatattaga aatgtttggg gtcttcattt	32820
agaaatttg cgatgttttt gtgatgagaa atatgccaca ggatcttaac tctttttat	32880
atcaattaac ctacggtaaa attggttct ttgtacaaca gtttacttaa agtcgcagtt	32940
tccaagaacc tatccgtgat gttagatgag gacttactgt gccatttaag gtcaagttca	33000
ggttctactt tattcataac gcaagtcaaa agtagtctta ctgttgcaact ttatcttgaa	33060
cactattaag gaaggatca ttctatattt tatgcataaa atctgaatat gcataacat	33120
tcaatatttt ttttaaagta gacatgtaaa tgactaagca aacaaaatgt attacaggct	33180
atgtcatgtg gtcagggctt aggattcaga aaataatatg ttgtcttgaa ttttgctagc	33240
acttatattg tcaactcttc tattaattc tgttgattga aaatttgaa tcaagctcac	33300
attacttata tgacaaattc gggtaataga aaaagcatgg gctttgtaac caggcaaacc	33360
agtatttgca tgctagccct gccaatcatt agtttttcca cttagtggtt ttgtgaatct	33420
ggtttctttg ggattgtgga gtgtaatgat agtgacagtt gttagatatt gcttgcactg	33480
tccattattc taggaagaaa gtttctgga ataggaaata taactgattg ttttccaca	33540
ggagaagaag gcacttcttc tcctctttgg ggctagaaat gacttacttt aaaaatctca	33600
gttaagagag gactaaagct gttccaatgt tatgattgta ttcccctaac tatgtgaagg	33660
tacagcagga gcaagccttt catttgtagc agtggtgca acagaaagg gggcagtttt	33720
tagagcggcc tggcacaggg tattagtttt tgaatcctcc aggtgaaga atgtgtgctt	33780

cctcagcatg	tgtaagtatt	tgtgtcagta	tgctttcatg	tataattagt	agaaaactga	33840
acataaatgg	acttaaacad	taaagagtta	tttaaatggc	tgtataactg	aaaagacccc	33900
agttgaatgc	tttcaactgt	ggcttagaat	ttcaacttaa	tttctttgca	atTTTTtgac	33960
tctgcgtttc	tccatgtggc	attaatcttc	atgttgtggc	ttaccagtag	ccaccagggg	34020
ttctttattc	ttccatatcc	agcagaatga	taattccttt	gcctataatt	aactaagttc	34080
ttagatgtac	tctgattgga	ttatctatga	aaaaatcctt	atgtcagcgg	aagaccagg	34140
tcttaactgc	cttagacctt	gtttaattga	gcaagttgct	ttggtcagag	agatgggata	34200
acctttatTT	acttagtatc	taagtcttag	accaatcaaa	actcaagcca	gagctggaag	34260
tggtattaac	tttcattaaa	aaaattactg	ctaaataatg	gagagagaga	aataggaatg	34320
atatgcaatg	aaaaccacaa	tgtctattgc	gttgggagggt	tttggagctc	caacagccag	34380
gaaacagcta	ggaaaacact	ttctgacata	ataagatctg	tccctctctc	acaaatggag	34440
tgggaaacatt	agtgattccc	actagagaag	tagctttacc	taggaaagt	gtgatttcat	34500
gaagttcgtc	atttctatga	cagcaagttg	tgagagacaa	ggagaagaac	ctgaagagtt	34560
tattacagaa	cacacattag	ataacattat	gggaatTTTc	agaaattaca	tggtgcTTTc	34620
agaggagttt	atctccatca	gataggaact	taaaggctta	aattataata	atgtgtgtat	34680
aaaaaaagaa	gagtgatttt	attatataat	cactggatag	acaaaactgt	aaagatctcc	34740
tataaaagcaa	aaggaaataa	tttgtgtatc	tgtctacata	ctatcttcct	acctatctca	34800
cttgtgtgctg	tgtgcgtgtg	tatgtgtgtg	tgtgtgcgtg	tctttgcata	ttggtctgtg	34860
tatgcatatg	tatatataat	taagagaaga	tgattgatac	catagacaga	gcagagagct	34920
aatctataaa	taataagtgt	ttctgaagag	aaaatagccc	atcaaaacag	aagcaaaagt	34980
tcagaataaa	agagagatat	atttctgtat	taaaatctta	aacttgTTga	ttatgactca	35040
agggtaaagag	acaacacta	ggatatatca	aggTgaattt	tttcaaggaa	gcacTctTcc	35100
agtaaagagag	gggaacatg	tcgacaaaag	gatacaatta	ggtagcctc	tattttttta	35160
ccaatgttta	gctccaattg	accaagctct	actgaatttt	gtgataacta	ctaagttttg	35220
ttactgtggg	ttcacagtct	tagaccagg	caaattttat	tgaatgtacc	agaataata	35280
aagacacaga	taggccagca	agggtactgc	ttctttattc	aataaaaacc	tgaccttaag	35340
attagtccat	ttggcttttg	ttgccactgc	ttttgggtgt	ttagacatga	agctcttgcc	35400
catgcctatg	tcctgaatgg	taaagcctag	gttttcttct	agggttttta	tggttttagg	35460
cctaacattt	aagtctttta	tccatcttga	attatTTTT	gtatcagggtg	taaggaaggg	35520
atccagtttc	agctttctac	atatggctag	ccagttttcc	cagcaccatt	tattaaatag	35580
ggaatccttt	ccccattgct	tgTTTTtctc	aggTTTgtca	aagatcagat	tgTTgtagat	35640
gtgtggcatt	atttctgagg	cctctgttct	gttccattgg	tctatatctc	tgTTTTggta	35700

ccagtatcat gttgttttgg ttactgtagc cttgtagtat agtttgaagt caggtagtgt	35760
gatgcctcca gctttgttct tttggcttag gtttgacttg gcgatgtggg ctcttttttg	35820
gttccatatg aacttaaaag tagtttttcc caattctgtg aagaaagtca ttggtagctt	35880
gatggggatg gcattgaatc tataaattac cttgggcagt atggccattt tcatgatatt	35940
gattcttcct acccatgagc atggattgtt cttccatttg tttgtatcct cttttatttc	36000
attgagcagt gattttagt tctccttgaa gaggtccttc acgtcccttg taagtggat	36060
tcctaggtat tttattctct ttgaagcaat tgtgaatggg agttcactca tgatttggct	36120
ctctgtttgt ctgttattgg tgtataaaaa tgcttgatgac ttttgtacat tgattttgta	36180
tcctgagact ttgctgaagt tgcctatcag ctttaaggaga ttttgggctg agacaatggg	36240
gttttctaga tatacaatca tgtcatctgc aaacagggac aatttgactt cctcttttcc	36300
taattgaata ccctttattt ccttctcctg cctaattgcc ctggccagaa cttccaacac	36360
tgtgttgaat aggagtggg agagaggga tccctgtctt gtgccagttt tcaaaggga	36420
tgcttccagt ttttgccat tcagtatgat attggctgtg ggtttgcac agatagctct	36480
tatgattttg agatacgtcc catcaatacc taagttattg agagtttta gcatgaaggt	36540
tgttgaattt tgtcaaggc cttttctgca tctattgaga taatcatgtg gttttgtct	36600
ttggttctgt ttatatgtg gattacattt attgatttgc gtatattgaa ccagccttgc	36660
atcccaggga tgaagccac ttgatcaagg tggataagct tcttgacgtg ctgctggatt	36720
cggtttgcca gtgacaaatg ggatctaatt aaactaaaga gcttctgcac agcaaaagaa	36780
actaccatca gagtgaacag gcaacataca aaatgggaga aaattttcgc aacctactca	36840
tctgacaaag ggctaatatc cagaatctac aatgaactca aacaaattta caagaaaaaa	36900
acaaacaccc ccatcaaaaa gtgggcaaag gacatgaaca gacacttctc aaaagaagac	36960
atttatgcag ccaaaaaaca catgaaaaaa tgctcaccat cactggccat cagagaaatg	37020
caaatcaaaa ccacaatgag ataccatctc acaccagtta gaatggcaat cattaaaaag	37080
tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt ggagaaatag gaacactttt aactgttgg	37140
tgggactgta aactagtcca accattgtgg aagtcagtgt ggcgattcct cagggatcta	37200
gaactagaaa taccatttta cccagccatc ccattactgg gtatataccc aaagaactat	37260
aatcatgct gctataaaga cacatgcaca cgtatgttta ttgtggcact attcacaata	37320
gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtccg tcaatgatag actggattaa gaaaatgtgg	37380
cacatataca ccatggaata ctatgcagcc atacaaaagg atgagttcat gtcctttgta	37440
gggacgtgga tgaaattgga aatcatcatt ctcagtaaac tatcacaaga acaaaaagcc	37500
aaacaccgca tattctcact cataggtggg aattgaacaa tgagaacaca gggacacagg	37560

aaggggaaca	tcacactctg	gggactgttg	tgaggtgggg	ggagggggag	ggatagcttt	37620
aggagatata	ccaaatgcta	aatgatgagt	taatgggtgc	agcacaccag	catggcacat	37680
gtatacttat	gtaactaacc	tgacattgt	gcacatgtac	cctaaaactt	aaagtataat	37740
aataataaaa	taaaaaagat	tactccattt	gaacaagata	ttaataaata	tcaataatag	37800
agaaatgggtg	atataaaaaca	atcactatta	aatgctgcag	tatttggtga	tttctagata	37860
gctattgtaa	atattaaaac	acaaaaataa	cttgtttcac	ctaagcccta	agaatataaa	37920
aagtgcgtgg	ttatggggagg	actgagaaag	ctaaaaagat	gataaatccc	tccctttcat	37980
tagaatgatt	agtggatatg	tatactaatt	agattggtag	agaatataat	tttaataatt	38040
attggaaac	actcttaaaa	gaattatagt	ctttcaaatt	acaagaaaa	aggaaaatac	38100
aatgtagtca	cttaaatacc	aaaattatac	caaattata	aaataaagga	aaaggaacaa	38160
aaagaaatag	aatgactatc	tgacaataaa	tataaattat	gttaaaactcc	aaaattaacc	38220
tgattgttca	cactcacaca	cacacactca	cttgttcaca	ctgtatgcac	tatataagag	38280
ataaacacag	acacacacac	acactcactc	acactgtatg	cactatataa	gagataaacc	38340
taaagtaaaa	tatcaaaaat	ttttttaatc	ccttatataa	aattatcaac	tgatcattaa	38400
aagacaaaaa	acttataaga	aagtggataa	gaacagacta	ttcatagaaa	agaagatgca	38460
aattgttaat	taacatgaaa	tgatgttcat	cttcaagtag	ttacaaaaat	gcaaatgtaa	38520
gctataatga	ggcataattt	tttacttctc	aggattggta	aaaatggtaa	agactgatga	38580
catctgatcc	aaataagaat	gtaacagaat	ggcctccttt	atatgctggt	agaagcacia	38640
attattttta	aaatacatat	accattttat	tcagcaaatac	tcacttttgg	gaactaagtc	38700
tacagaaatg	caagcattaa	tataaaatga	gataacaac	acatacagat	acacatacaa	38760
agatgtctgt	tacagaattg	ttggtaggag	caaatatttg	actattcatc	aataagtatt	38820
gaataatttg	tggaacacac	ttaatgtgga	atattacgca	gttataaaac	aattgttcta	38880
gtatgtttga	cctagaatga	cagtcatgat	ataaagttag	aatgatacaa	aaatcaaagt	38940
gtaatgtata	cactgtgatc	ctatttttta	acaaaatgaa	aaaggaaaat	accctcataa	39000
aaccctatat	atgcatgtat	atatgtgtat	tttctatgcc	tgacagaccta	acacgcatag	39060
gcataggatg	ctgagctgaa	agtatagagg	tctcatatac	tccttggtgcc	cacagacaaa	39120
tttccccact	atcaacagtt	gctatcacag	tggtacattt	attatgatca	atgactctac	39180
acatcattgt	cacccaaagt	ctatagttta	gattaagatt	cactcttggt	gttggtacata	39240
ctatgggttt	tgtcaaatgt	cttcaatcca	aattatatta	cagaatagtt	tcactctcct	39300
aacaacttca	ctgttcattc	tttgtgcctc	tcctattcat	ccacttgctc	cctcttaaat	39360
cttgacaaac	cacgaatctt	tttactgtct	ctagttttac	ctttccaga	atgttacata	39420
gttgcaactca	aactgtatat	agcctttttc	agtttggtct	ctttcactta	ataatatgca	39480

ttaaagatcc	ttccatgttt	tcttggtgct	ttatagctca	tttcatttta	gaactgaaaa	39540
aatattccat	tgtctggaag	caccacagtt	tacttattca	ttcacctact	gaaggacata	39600
ttcattcctt	ccaagttttg	gtcattatga	ataaagctgc	tataattatt	cacatggggg	39660
ttttgtgtgg	ccacaaattt	tcaaattcct	tgggtatata	gcaaggattg	ctgcattatg	39720
tcgtaagaga	ttgttttagt	ttgtagaaga	ccaccaaaact	gtctttcaaa	gtggctgtac	39780
tgtttacctt	cccacagca	atgaatgaga	attctttttg	ctttacatcc	tgccagcat	39840
ttactgtggt	cagtgttttg	ggttttgcc	attctaatag	ggtgtcatgg	tatctcattg	39900
ttgttttaat	ttgcatttcc	ctgatggcat	atgctgttga	ataacgtttc	atatgcttat	39960
ttgctatctg	tgtatcttct	ttgctgaggt	gcttattcag	gttttttgcc	aattttttat	40020
tgggttgtaa	attgtcttat	tttagatttt	taagagtctt	gtataatatt	ttggataata	40080
ttattttacc	agatatgtct	tttgtaaata	ttttttccag	tctgtggcct	gtaatctcat	40140
tctcctgatg	ctgctttttg	caaagcagaa	gttctgaatt	ttaatggagc	tcagcttatc	40200
aatcacctct	ttcatagatc	atgccttttg	tattttatct	aaaatgtcat	ctcaatgccc	40260
aagtccatca	agaattttct	ctatgtcatt	ctctaagatt	tttataatct	tgcattttac	40320
attgaagtct	atgatccatt	ttgagctaata	ttttgtgaaa	ggttcaaggt	ctgtgtctag	40380
attaatgtta	ggggtgtgga	tgtgaatgtc	cagtgtgctt	agcaccattt	gttgaaaaga	40440
gactgctcca	ttttattgcc	tttgcccgtt	tgtcaaaaat	caatggatta	tacttaggtg	40500
agtcgatttc	tcagctcata	ttctggtcca	ttgatctatt	tgtctgtttt	ttcactaatg	40560
ctatagtgtc	ttgattactg	taagtttatg	gtaggttttg	aaattgagtg	gtgtcagtc	40620
tctaactttg	ctcttttctt	tcaatattga	atttactctc	ctgggtcttt	ttcctcttca	40680
cataaaacttt	agaaccaatt	tgtcaatttc	tacaaaataa	cttcctggga	ttctgattgg	40740
aattgcattg	agtctgtcca	ttcatttgga	aagaactgac	atcatgacaa	tattgagtct	40800
ttctacccat	gacctggaat	atctctccat	ttattttttt	ctttttttga	tattatttat	40860
cagagttttg	tagttttcct	catatgtatt	ttggacattt	tttttttagat	ttacacttaa	40920
gcattttatt	tttagggctg	ctaacataaa	gtggcaatgg	gtttttaatt	tcaaatttca	40980
cttgttcatt	gatggtacat	agaaaagtga	ttgacttatt	tctcttgat	cctgcaactt	41040
ttatataaatt	gcttattagt	tatcagagac	ttttttacca	atttaaaaaa	attttctaca	41100
tagacaatta	tatcatctgc	aaacaagac	tgtattattt	tgttcttacc	aatctgtata	41160
cattttattt	ccttttttgt	cttactgcaa	tagctaagtt	ttgcagtaag	atgttgaaag	41220
ctgaagtga	gggagatagc	ttttttttta	ttatcaggaa	acctacaaat	ttcttattat	41280
taagtatgat	attagctata	ggacttttgt	agatgtcctt	taagttgagg	aagtcctct	41340

ctattcctaa tgtgttaaaa ttttttatca tgaatgggtg ttgaatgttg tcaaagctt	41400
tttctgcatc tattgatatg attgtgtgat ttttcttcat tggcctattg atgtgatgga	41460
ttagattaaa caatattcca atgttaaaac acctttgcat acctgaaatt aaatccactc	41520
aattgtggtg tagatgataa gtgctatccc caatagcaaa ttgaatccaa taatgtataa	41580
aagtatacag ttttatgttg aggatttttg aatctatgtt catgagaggt acttgtctat	41640
agttttatct tcttgcatg tctttgattt ttgatattag ggtaatgctg gccttataga	41700
atgagttgag aagtattcct cctgctcctg cttacacaca ctgtcagata gtgtggagca	41760
ttgatacaat attgtcctta actatttgat agaattcagc aataaactca tctgggatta	41820
gtattttttg ttttgtaaca tcatttttta tttattttct tgaatagata tagtcctatt	41880
cagagtttct atttcttttt gtgtgagttt tggtagattg tgccctttga gtaattgatg	41940
catttcatat aggttatcaa atttgtggat ttagagttgc tcataatatt tgtttattat	42000
ctgtttaatg tctattggat cttaaagtgt gtctctgtat cttttttata tgaacaattt	42060
tcacttaata ccaatctaaa tctacttcca aataacatta taccacttta taggaggtac	42120
aagtaattta tggttaataaa atattactaa tttctccctc ctaacctttt atcactgcta	42180
tcattcattt cacttataaa taaacatata agcataattg aatacatggt tgctatcatt	42240
atttgaagggt attaactttt atatcaatta agaataagaa aaacaggctg gggcggtgaa	42300
gattaaccac cccatgtgcc atcactggca ccaacaaatg ctgtccaggg ggctgcatat	42360
tggccaattc tactcaccac tgacagtgtt tgtgtgcagc atctggtggc atgaggacag	42420
gtgcacctca ccataatttt cactaacaac cagagcctaa gccaatgaag aactctcaga	42480
caatgctgac attgatcgca tccaaataga acatacagag acgacactac tgtgctagcc	42540
cagaattaaa gccaaaacat cttcccaaaa caatactata attacagcta caggaaaagt	42600
ctttctctat gaaagaagcc aatccatgaa attaaaagag aaactgttaa aatagatgca	42660
cagataagggt aaggacatga gaaatatgaa aattcaagaa aaaaatgaca cctctgaagg	42720
aatacaatac ttcttcagta aaatatccca aagaaatgta aatatgttaa aaagcctgaa	42780
aaagaattca aaataatgtt cttagaataa tgcagcgaga tacaagagga cacagataca	42840
aatacaagag gacacaatag aaaaaaaaa atgcattggg aaggcaattc atgtcttcaa	42900
tgagaatttc aagaaagaga gacagatata aaaaagaacc cggcggcttc tagcccgccc	42960
gcccctcccc cgcgcgtcgg ccctgccgag ccggccggcc ggccctggctc cctccccgg	43020
ccccgacggg cgggcggact gccctgagga ggcggggagg ggagggtg accggccggc	43080
ggcgggcgga cgatgccgaa cttctgcgct gccccaact gcacgcggaa gagcacgcag	43140
tccgacttga cttggccttc ttcagcttcc cgcgggaccc tgccagatgc cagaagtggg	43200
tggagaactg taggagagca gacttagaag ataaacacc tgatcagcta aataaacatt	43260

atcgattatg	tgccaaacat	tttgagacct	ctatgatctg	tagaactggt	ccttatagga	43320
cagttcttcg	agataatgca	ataccaacaa	tatttgatct	taacagtcac	ttgaacaacc	43380
cacatagtag	acacagaaaa	cgaataaaag	aactgagtga	agatgaaatc	aggacactga	43440
aacagaaaaa	aattgatgaa	acttctgagc	aggaacaaaa	acataaagaa	accaacaata	43500
gcaatgtca	gaacccagc	gaagaagagg	gtgaaggga	agatgaggac	attttacctc	43560
taacccttga	agagaaggaa	aacaaagaat	acctcaaata	tctacttgaa	atcttgattc	43620
tgatgggaag	gcaaaacata	cctctggacg	gacatgaggc	tgatgaaatc	ccagaaggtc	43680
tctttactcc	agataacttt	caggcactac	tggagtgtcg	gataaattct	ggtgaagagg	43740
ttctgagaaa	gcggtttgag	acaacagcag	ttaacacgtt	gttttgttca	aaaacacagc	43800
agaggcagat	gctagagatc	tgtgagagct	gtattcgaga	agaaactctc	aggggaagtga	43860
gagactcaca	cgtcttttcc	attatcactg	acgatgtagt	ggacatagca	ggggaagagc	43920
acctacctgt	gttggtgagg	ttgttgatg	aatctcataa	cctaagagag	gaatttatag	43980
gcttcctgcc	ttatgaagct	gatgcagaaa	ttttggctgt	gaaatttcac	actatgataa	44040
ctgagaagtg	gggattaaat	atggagtatt	gtcgtggcca	ggcttacatt	gtctctagt	44100
gattttcttc	caaaatgaaa	gttgttgctt	ctagactttt	agagaaatat	ccccaagcta	44160
tctacacact	ctgctcttcc	tgtgccttaa	atatgtgggt	ggcaaatca	gtacctgtta	44220
tgggagtatc	tgttgatta	ggaacaatcg	aggaagtttg	ttcttttttc	catcgatcac	44280
cacaactgct	tttagaactt	gacaacgtaa	tttctgttct	ttttcagaac	agtaaagaaa	44340
ggggtaagaa	actgaaggaa	atctgccatt	ctcagtggac	agggaggcat	gatgcttttg	44400
aaattttagt	ggaactcctg	caagcacttg	ttttatgttt	agatggtata	aatagtgaca	44460
caaataattag	atggaataac	tgtatagctg	gccgagcatt	tgtactctgc	agtgcagtaa	44520
cagattttga	tttcattgtt	actattgttg	ttcttaaaaa	tgtcctatct	tttacaagag	44580
cctttgggaa	aaacctccag	gggcaaacct	ctgatgtctt	ctttgcagcc	ggtagcttga	44640
ctgcagtact	gcattcactc	aacgaagtga	tggaaaatat	tgaagtttat	aatgaatttt	44700
ggtttgagga	agccacaaat	ttggcaacca	aacttgatat	tcaaatgaaa	ctccctggga	44760
aattccgcag	agctcaccag	ggtaacttgg	aatctcagct	aacctttgag	agttactata	44820
aagaaaccct	aagtgtccca	acagtggagc	acattattca	ggaacttaaa	gatataattct	44880
cagaacagca	cctcaaagct	cttaaatgct	tatctctggt	accctcagtc	atgggacaac	44940
tcaaattcaa	tactttggag	gaacaccatg	ctgacatgta	tagaagtgc	ttaccaatc	45000
ctgacacgct	gtcagctgag	cttcattgtt	ggggaatcaa	atggaaacac	agggggaaa	45060
atatagagct	tccgtccacc	atctatgaag	ccctccaact	gcctgacatc	aagttttttc	45120

ctaattgtgta tgcattgctg aaggctcctgt gtattcttct gtgatgaagg ttgagaatga	45180
gcggtatgaa aatggatgaa agcgtcttaa agcatatttg aggaacactt tgacagacca	45240
aagggtcaagt aacttggtt tgcttaacat aaattttgat ataaaacacg acctggattt	45300
aatggtggac acatatatta aactctatac aagtaagtca gagcttccta cagataattc	45360
cgaaactgtg gaaaatacct aagagacttt taaaaacagg ctttcttata tttgatattt	45420
ggaagtaaaa gccgtaagggt gtatgtaggc cacttaatca ctaaatatct ttgcctatag	45480
gactccattg aatacattag ccattgataa tctacctgtt taaatggccc ctgtttgaac	45540
tctcaagctt tgaagaccta cctgttcttc cagaagagaa cgttgaaagt tccatgtttc	45600
cttttgctg atctctgttg acggcactct ggaattgttt cagttaagtc attttagaca	45660
tagcatttat tatcactgtg gatctctact tgttgggtgt tatgaattct ttgaaaaaat	45720
atattttgaa gaggtgtggg aggaaggaat acattttata aaatgttata gtttagccca	45780
caattgacct ttgactaata ggagttttaa gtatgttaaa aatctatact ggacagttgc	45840
aagaaattac cagagaaaaa cttgtgagct caccaaaca ggatttcagt gtagattttg	45900
tctttctcaa acttaaagaa acaaatgaca aagtttgaat ggaaaagcct gctgtgttc	45960
cacatctcat tgctgtttac attcctttgt ggagcctaca tcttcttaag ctttttagca	46020
ggtatatgtt gaacacttct gtttcatggt tgagacagaa tcagaggcca tggatactga	46080
caactgattt gtctggtttt ttttttctgt cttttttcca tgactcttat ctactgcctc	46140
atcttgattt ataagcaaaa cctggaaaac ctacaaaata agtggtgttg tttatctaga	46200
aaaatatgga aaatattgct gttatttttg gtgaagaaaa tcaattttgt atagtttatt	46260
tcaatctaaa taaaatgtga gttttgttta aagctaaaaa aaaaaagaa cccagcagaa	46320
atcctggaaa taaataattc agtggatgaa attaaaatat atatatacaa tcaagagttc	46380
aacaatagac taaatcaagc agaagaattt ttgaacttgg tcttttaaaa taacaagcc	46440
agattaaaaa aaaagggtggg ggggggaata aaagaataaa agagaatgaa gaaagcctaa	46500
tgacatatag gacaccataa agcaaacaat tatttgaatt ttataagttc cataagaata	46560
agaaaatgga aatgccatag acaacctatt tattgaaata atatctgaaa aattcttcct	46620
tcttgtgaag gatatagaca tctagatata gaaagctaaa atatctacta gtagattcaa	46680
taaaaatata agtgttcttc aaggcacatt aaagttacac tgtgaaagggt tgaagacaga	46740
gggagaattt taaaaatagc aagagaaaaa catcaagtca catgttgggg gaaatcccat	46800
cagactagca gcctattact cagtaaaaat cttgcaggcc aggagagcat gagaactat	46860
attcaaagtg ctgagagaaa aatgccaatg aagaatacta tgcccaggaa agctatcctt	46920
taaaaaggat ggagaaataa catctttttc agacaagtaa aaactgaagg aaattcatca	46980
ctactagatc aaccatacaa taaatgcttc agggagtaca acatctataa gtaaaaggat	47040

gatgtctact atttagaaag cacaagaaag aattaaactc acgggtagag cagatacact	47100
aatgaaagca agaaagaaat caaagcttgt cactacagaa aatgaccaa ctgtaaagat	47160
aaatattaaa agaggaaaga gaaacaaagg atatacagaa cattcagaaa acagctatca	47220
aaatgacagt agtaagttct cacctattat taacaacatt gaatgtaaat ggtttaaatt	47280
ctacaattat aaagtataga ctggctgaat gggtagaaaa gaaaacacaa aagacccaat	47340
tatatgctgc caacaagaaa ttcacatcat gggtaaagac actatattag tctgtcctca	47400
tgctgcta ataaagacata ctgagactgg gtaacttata aaggaaagag gttaaagtga	47460
ctcacagttc cacatgtctg ggaaggtctc acagtcattg tgtaaaacaa gggaagaaca	47520
aagggatatc ttacatgagg gctggcaata gaacttgtat aaggaaattc tcatttataa	47580
aacatgaga tctcatgaga cttattcact atcacaagaa cagcatggga aagaccaca	47640
atcatgagtc aattacctcc tactgggtcc ctcccacaac acatgggaat tatgggagct	47700
acaattcaag atgagatttg ggtgaggaca cagccaaacc atatcagaca caaatagact	47760
gaaagtgaag tgacggaaac catatcccat gcatatgaaa gccaaaactt tgcaggagta	47820
gctatactta tatcggacaa agtagactta aagtcaaaga acataacaag agataaagag	47880
gtctagtatg taatgatgaa gggatcaatt cattaacagg atataacaat tgtaaataa	47940
tatggactca aacttgagc actaagatat ataaagcaaa tattattaga gctaaagaga	48000
gagatagact ccaatacagt aagagttgga aatttcagca cccactttc agcactgggg	48060
agatcatcta gagagaaaat caacaaagaa atattggact taatctgtgc tatagacca	48120
gtggacctag caggatatta cgtaatattt tatccaacag ctacagaata cacattcttt	48180
tcaccagcac atggaacgtt cttcaggata aacatattgc tagtcacaa aacaagtctc	48240
aaaaaatttt taaaaatcaa aatcatgttg agtaccttcc cagagtacaa tggaataaaa	48300
ctatagatca ataataagag aaattttgga aactgtacaa atacattgaa ataaagcaat	48360
aggcttcaaa gtgatcatta gattaatgaa aaaatgaaga tcaaaatgaa aaaaaatctg	48420
aaacaaatga aaatgtaaac acaacatacc caaacctatg gaatatagta aaagtagtgc	48480
taagaggga tgttatagca atagccatct acatcaaaaa agtggaaga tttcaataa	48540
acatcctaac agtgcaccac aaggaaactag aaaagcaaga gggatccaag cccaaaatta	48600
atacaagaa ggcaaaaata aagagcagaa aaaaaggaaa tagaaactaa aagctaaact	48660
aaactaaata ataaaactat taacaaaaca aaattttatt tcttgaaaag ataaacataa	48720
accacttgg aaataaaaata aaaataaaat cctagaaaaa atttaacca ggagatgaaa	48780
agataaaaaa taaccacta gctggactaa ctaataaaga gagaagaccc aaataagtaa	48840
atcagaaca aataaagcac acattacaac tgataccaca gaaatataaa ggactatcag	48900

agattat	tttt	gagcaactat	acactaaca	attggaaaac	ctagcgga	aa	tgaatcaatt	48960
cctaaata	cata	tctacccgt	caagacaga	ccagaaata	ataggaaaca	tgaacagacc		49020
aataacgagt	aacaagactg	aatcaataat	aaaattctcc	caaaaaagaa	aagcccagga			49080
ccagatggct	ttattttctga	gttctacca	acttttaaag	caagacaaat	gccaattctt			49140
ctcaagctat	tcttaaagaa	aaaaacgaaa	aggagagaat	tcttctta	at	tattctaca		49200
aagccagcat	taccctgata	gcaataccag	ataaagagac	aacaaaaag	aaaactaca			49260
gccaatatgc	aaagtttctc	aacaaaatac	taacaaactg	aatctaaca	cacatctaaa			49320
aaataataga	acataataaa	gtgggattta	tccaaggat	gcaagaagg	ttcaacatac			49380
acaaatcaat	aatgtgata	catcacttca	aaagagtga	gaacaaaaac	catatgatta			49440
tctcaactag	cacagaaaaa	aagcatttga	tataattcaa	gaactcttta	tgatgaaaac			49500
tcttaacaaa	ttggcataga	aacaaagtat	tgcaactcaa	taaaggccat	atattattaa			49560
cccacagcta	tcatcttaca	gaatgaggaa	aaactgaaag	tctttcttat	aataactgaa			49620
taagacaagg	atgccactt	ttaccactcc	tattcaacat	ctcactggaa	gccctagcca			49680
gagcaattag	gcaagagaaa	gaaataaaaag	atgtccaagt	tagaaaagaa	gaagtcaatt			49740
gtccctcttt	gcagatgaca	tgattataca	tagaaaaatc	taaatactcc	accaggaaaac			49800
tcttagaact	gataaatgaa	ttcagtaaag	ttgccagata	caaaattaac	atacgagaat			49860
cagtagcatt	tttttatatc	ataatgaact	agctgaagga	gaaatcaaga	aagcaatctg			49920
atttacaatt	tttgccagga	aaataaaata	aaaataaaaa	cctagaaata	aatttaacca			49980
aggaggtgaa	gacctctaca	atgaaaacta	caaaacacta	atgaaagact	gaagagaata			50040
caaacaactg	taaagatata	atatgcctat	ggattggaaa	aattaatatt	gttaaaatga			50100
ccatactaca	caaagcaatc	tacaacttta	atgcaatccc	tatcataata	ccaatgacat			50160
ttttcacaga	aagagaaaaa	acagtcctaa	aatttgatg	gaaatacaaa	ggacttgaat			50220
agcaaaagca	atactgctca	aaaagaacaa	agctggaggt	ctcatactat	ataatttcaa			50280
aatatactac	aaagctataa	ccaaaacaac	atagcactgg	tataaaaaaca	gacacataga			50340
ccaagggaat	ggaatagaga	agccagaaat	aatcaatgt	atttacagcc	aacttatttt			50400
tggaataat	gaaagaacat	acatgggaaa	atgatggtct	ctttaataaa	tagtgctagg			50460
aaaactggat	gttcacaggc	agaagaagga	aactagaccc	ctatctctca	ccatatataa			50520
gaatcaactt	gaaatggata	aaagacttaa	acatgaaacc	cagaaatata	aaaccactag			50580
aagagaatat	aggagaaatg	cttcagaaca	tttttaggga	aagatatgtg	ggctgagatt			50640
tcaaaagcac	aagtagcaaa	aacaaaaaga	aacaaatgtg	actgtattaa	actaaaaact			50700
tctacacagc	aatggaaata	attaacagag	tggagagaca	acctatagaa	tgagacaaaa			50760
tatgtgcaaa	ttattcatcc	aacaagggat	taattttcag	aatatataag	gaattcatac			50820

agctcaacag caaaacaaaa caacaacaaa aacctgatta aaaagtgagc aaagccttgt	50880
agcatagttt gaagtcaggt agcgtgacgc ctccagcttt gttctttttg cttaggattg	50940
tcttggttat acgggctctt ttttggttct atgtgaaatt taaagtagct ttttctaact	51000
ctgtgaagaa tttcagtgat agcttggttg gaatagcatt gaatctataa attgcttttg	51060
gcagtatggc cattttcacg acattgattc ttctttccat gagcatggaa tgtttttcca	51120
tttgcttggtg tcctctctta tttccttgag cagtgggttg tagttctcct tcaagaggct	51180
cttcacatcc cttgtaagtt gtattcctag ttattttatt ctctttgtag caattgtgaa	51240
ttggagtttt ctcatgattt ggctctctat tattgggtta tagggatgct tgtgattttt	51300
gcacattgat tttgtatcct gagactttgc tgaagttgct tatcagctta aggagttttg	51360
gggctgagac gatgaggttt tctaaatata caatcacatc atctgcaaac agagataatt	51420
tcacatcctc tcttcctatt tgaatatcct ttattttctt ctcttgcttg attgccctgg	51480
ccagaacttc caatactatg ttgaatagga gtggtgagag agggcatcct tgttttgtac	51540
cagttttcaa aggaatgta accgaacagc atggtaatgg aacccaaaaca aatatataga	51600
ccaattgaac agaaccgagg cctcagaaat agcatcacac atctacagcc atctttgaca	51660
aacctgacaa aaacaggaaa tggggaaagg tttccctatt taataaatgg cgctgggaaa	51720
actggctagc catatgcaga aaactgaaac tggaccctt cttatgcct tagaacaaaa	51780
attaactcaa gatggattaa agacttaaac atacgaccta aaaccataaa aaccctagaa	51840
gaaaacctag gcaataccat tcacgacata ggcattggaa gacttcatga ctaaaacacc	51900
aaaagcaatg gcaacaaagg cccaaattga caaatggtat ctatttaaac taaagagctt	51960
ctgcacagca aaagaaacta taatcagagt gaacagggtta cctacagaat gggagaaaat	52020
gtttgcaatt tatccacctg acaaagacct aatatccaga atctacaagg aacttaaaaa	52080
aatttataag aaaaaataa acaaaccat caaaaagtgg gcaaaggata tgaacagaca	52140
cttttcaaat ttatgcggcc aacaaacata tcaaaaaaag ttcatcatca ctggtcatta	52200
gagaaatgca aatcaaaacc acaaagagat atcatctcac accagttaga atggcgatca	52260
ttaaaaagtc aggaacaac agatgctgga gaggatgttg agaaatagga acgtttttgc	52320
actgtttgta ggagtgtaaa ttagttcaac cattgtggaa gacagtgttg tgattcctca	52380
aggatctaga actataaata ccatttgacc caccaatccc atatacccag aggattttaa	52440
atcattctac tataaagaca cattcacata tatgtttatt gcagctattc acaatagcaa	52500
agacttgtaa ccaacccaaa tgcccatcaa tgtagactg gataaagaaa acgtggcaca	52560
tatacaccat ggaatactat acagccataa aaaataatga gttcatgtcc tttgcaggga	52620
catggatgaa gcaggaaacc atcattctca gcaactaac acaggaaacag aaaaccaaag	52680

accgcacggt ctcactccta agtgggagtt gaacaatgag aacatattgg cacagggagg	52740
ggaacatcac acattggggc ctgtcgcagg gtgggggaca aggggagaga tagcattaag	52800
agagatacct aatgtagatg acgggttgac ggggtgcaaca aaccaccatg gcacatgtat	52860
acctatgtta caagcctgca cgttctgtat cccagaactt caagtataat aataaaacaa	52920
aagttagcaa aggatgtgaa tagacattta tgaaactaaa acatacaaat ggccaataag	52980
tatgagaaaa aatgtctcaag atcactaatc actggaaaaa aatgcaaadc aataaccacaa	53040
tgagctatca cacctgtcag aatggctatt atcaaaaaga caaaagataa gtgttgatga	53100
ggatgtggag aaaaggaaac cattggaatt gttggtggga atgtgaatta gtacagccat	53160
tattgaaaac agtatgaagt ttcttcacaa aattaaaaat ggaactagca tgtgtcctg	53220
caatctcact accaagcagt tatccaaagg aaaggaaadc agtctattaa agggacacct	53280
gtaacttaat gtttattgca gcagtattca caatggctaa gacatggaat taacttaggt	53340
gtccatcaac aaacaaatgg atgaagaaaa tgtagtatat atacactcaa tgaaataacc	53400
ttcaggtata aaaaaagtat gaaatcctgt cactcacagc aacacagatg agcctggagg	53460
actttatatt aagccaaadc ggtcagtcac agaaagataa acaccacatg ctgtcattta	53520
tatgtgggag ctaaaacata attgagttca tggaagtaga gaataaaatt gtgggtatta	53580
aaggcacaaa agggtaggag ggaggggacg atagggagaa gttggttaac agatgcaaaa	53640
ttataactag ataggaggaa ttagccctgg cattctgcag cactgcaggg tgaacatagt	53700
ttaccataat ttattgtata tgctcagaaa gctagaatag aggatttga ttgttcataa	53760
cagaaagaaa tgatgaatgt tagaggggat ggatatgcta attaccctga tttgatcatt	53820
acacattgta tatcacatat ggaaatatat cactgtgtca tccataaata tgtacgacta	53880
ttgtgtcaac taaaaataaa aggaaaaaaa gtaaaaataa gggaaagtat ttattttacc	53940
ttcacttatt ctctgatgtt gttccttcct ttatttagat ccatgtttct aacttatgta	54000
attttccttc ttctgaata gcttctgcta agatttcttg caaggcaggt ttacttgtaa	54060
caaattctct caatttttgt ttgtctgaga aaggctttat tcctccttca cttttgaagg	54120
ctaaattcac agagtacata atttaaacac tggtttttta ctcttaacat tttgaatatt	54180
tcattcctct ctctttttgc ttgcatgatt tctgtggtga atttgatgt aattcttadc	54240
tttgctcttc tataagtaag ttgtttcttt tctccacttt gcattctttt ctagatattt	54300
tcttcacccc ttgatttttc tttttctgtc tcttctcctt ttttatattc ccattacatg	54360
tatgtactc cttttgtagt tgtcccacag ttcttagata ttctgttctt ttttatcagt	54420
tttttttttt ttgaattttt gcttctcagt tttggaagtt tctgtgtgcc tatcattaga	54480
ctccaagatt ctttcctcag ctatgtgaag tctactaatg agcccatcaa aggcataatt	54540
tctttctgtt tttgatcttt atcattttta aattatttcc tagaatttta atctctctgc	54600

ttaaatttcc	tatctgttct	tgtctgttgt	ctaatttttt	cattacagct	ctgacagctc	54660
tgagcatatt	aatcatagac	tttatttatt	ttcttttttt	gagacggagt	ctcgtctgtt	54720
tgcccaggct	ggagtgcagt	ggcacgatct	cggctcacag	aaacctccac	ctctcagggt	54780
cacgccattc	tcctgcctca	gcctcctgag	tagctgggac	tacagggtgcc	cgccaccatg	54840
tccagctaatt	tttttggtat	tttttagtaga	gacgggggtt	caccgtgtta	gccaggatgg	54900
tctcgtatct	ctgacctcgt	gatctgcctg	ccttggcctc	tcaaagtgc	gggattacag	54960
gcgtgagcca	ccacgcctgg	cctcaatcat	agacttttaa	aaagatttct	gttctgataa	55020
ttccaacctc	atggccatag	gtaagtctag	tccttatgct	tgctctggct	cttcaaactg	55080
tgtgttttgc	cttctagtat	gccttgtaat	tttttttttc	atagctgatt	ataatgttct	55140
gagtaaaaga	aactgtgata	aacaggcctt	tagtgatgtc	acaatacggg	gtggaaaaag	55200
gggatgtgtt	ctataagcct	gtgattaggt	cttagtcctt	tggcgagcct	gtgacctgga	55260
ctgtgaactt	tcagtgtctc	tctttttttt	cccctcctta	ggtggtacag	ggcagccttc	55320
caacatgtga	aaaactagag	gacccttgag	ctgggtatct	ttttccccag	gcagatcaga	55380
ctctgataaa	acctcagaag	gttaggctct	ggtaaaatag	tcacccttga	gtttaggccc	55440
tttaaaggag	aacagactat	tcagcttttt	agaaattagt	attttttttt	tgagacaggg	55500
tcttactgtc	accaggctg	gagtgcagt	atataaatca	tggctcactg	cagccttgac	55560
ctcctgggtt	caagtgatgc	tcctatttca	acctgagtag	ctgggaccac	cagcatgtgc	55620
caccatgcat	ggctaatttt	tttgtaattg	tttgtaaaga	taggatctca	ctatgttgtc	55680
caggctggtc	tcaaaacttct	gggtcaagt	gatcctccca	cctctggctt	attttataat	55740
agttttttcc	cctctccta	ccagaagcac	aagaggactt	tctcatctga	tacttactgt	55800
gaggacctag	tagttagagc	tcctaaagat	caaactcata	aaagtatata	gccccacaa	55860
ctatgactgg	gtacccttgg	agtttttaat	tctctaagtt	gtttcacact	gagccttcag	55920
caatttgcca	attacagttt	aattttttct	acccccacaa	tggttgctat	ggaggtttct	55980
gctcatggat	ctctgcttca	gtaagttgtg	gttctatctg	tttctcta	ttggggatcc	56040
tctctttctc	tccaacttta	gggcagtggg	ttgccctgtg	acctcacttc	tctgatctaa	56100
gaagagtgtg	tgattttttt	ttaatgggtt	tagcttttta	cttttaagta	tggattggca	56160
acttctaagc	ttcttatatg	ccaaatggaa	aagtagaagt	tctcaaaaca	actattttat	56220
actaatat	tattgattta	tatagtatta	agtattataa	ttaaagtcta	agtataactt	56280
agtgttaagg	aattgactta	gtcaataagc	aactgaaatg	gtgggagaaa	atatacacga	56340
gtacataaga	aactaaacta	ctagtttgga	gtcttcattg	ttctctgggc	attagtgaat	56400
atgttttgac	agaaggaata	gaaactattg	atcatccaga	aagtcagtta	aatgacagtt	56460

aaacttcttg tagataagtg tgttcaagtg tctacatatg cattcacatt taaatatagg	56520
cttctacata gtaccttttt ctcttaatgt tttattatag atttaccact tgtttatgaa	56580
cattacctga aaacaaatat atctgcttaa ttttttattt tttttccat catctatttt	56640
accattccat tattagcttt cttttctatt ttagctgttt tctttatgta gataaatttt	56700
gaacaagact caatttactt gaccttttaa ttggcattta ctatggacca ccacttcctc	56760
aaaacaatcc atttctcttg ctttccttct aactctctgg ctttactatt tgtctatttg	56820
acatctgttc ctgaatcttt gaaagtcagc tcaaacgtca tctgtttaaa acctaacaca	56880
taatttatac actccacctc ttcttctatt tcctatctca atggcaacac aatactgatg	56940
gtaaccagct taccatagtt aggcctataa tttttgaatt tacaatgggc ttattggaat	57000
gtaaacccat tgtaagttaa ggagcatctg actcttttgt tgtactcacc agacaactca	57060
agaatgatcc ttgatatgtc catcttgctt aatttttatt ttcaaatac attaaatttg	57120
cttattttctc aaatctattc atgtatttct agattctctc ttactatcaa gtgcaataaa	57180
taattatggt aagcactgac tatgtaatag cctcataaag attcacccat atactttctt	57240
gaatctctcc aaaccatctg gcatatggct gttaatatga ccattgaaaa aagtaaaacta	57300
gaaaaactgt tcccatgttt gtaagtacaa atacattaat tattgctttt aggattgata	57360
caaaacttct taaaatatcc ttaaggccac acataatttg gtctcttcca gctctggctt	57420
tatgtcaaac cagttctgtc tcttcctctc tcagccatat tcctactttc ccttgctctc	57480
ttctttctag ccacatacag gccatgatcc ctctctcttc aaagtagtca cctatactat	57540
ttgctactga atccccctt tccctaaggt acttatgatt gagatctctt gtgaagtatc	57600
cttctccggg aagtattcat tgaggttttt aagtaaaatc ttcttgata ggcttcatgg	57660
cagcatatat cttgtattca taacagttct caagttggga attgattgct gttattggat	57720
taatgttttt gccaccaaat aataaacttc ttgagggag gagccacgta tgattttgat	57780
ccctgttgta ttccataac taaatggcac atggtaaatg ctcaaataat tgatcaaaga	57840
ataaatgact ttaattttaa ctaagaatta actaataagt catactataa tctgctaagc	57900
tacctgacaa atggtaaaaa ttgtagcaat tgagatagaa ttccaggaac aatatacacc	57960
tttttcaaat ttcatacaga gtagattttc taaaaataa gcagcgcatt ttaaaaggcc	58020
ccctaaataa ggcttcagat ggcacaaggc catggatagg ttgtcatagt gatgatcaga	58080
aatgaaaaat atttctactt tacttgaggt aaggagtgtg aggacagcct ggccaacatg	58140
gtgaaccca gtgtctacta aaaatataaa cattagctgg ctttggtggt gcatgcctgg	58200
aatccagtta cttaggaagc tgaggcagga gaattgcttg aaccaggag gcagaggttg	58260
cagtgagccg agaccatgcc actgcactcc agcctgggca acagaccca tctcaaaaaa	58320
aaaaaaaaa aaaaagcaat gaagtatatt tctataggga ccaactttat ttatagcaag	58380

agacatgaga ctgaatatat tctatgcaa aactttccaa tccttagaat cagccctaca	58440
aaaagaaaga aaaaagaaca gaaaggaagc agcaatcagc tatgagcaat aattagacat	58500
tcgtttgcta gctctagcac atgtgacat gaagagtaac tgtgaacat attgactttc	58560
tctctgaaa agaaaaatat gaaaaaatt cagaagaaaa ctgtcctatc acaaagaata	58620
cagaaattgg gtaagaatga acagctgttt catttcatta cctttgccct tttccacctt	58680
tatttttgga caattagtgt atctaaaaag caatagtctt ctatcagtca gtttttgcta	58740
caaacacata cacacacaga aagagagaaa ggcatacagt aatatgcatt taccttaggt	58800
tcacaggtat gcagtttggc tgagttcgat tacctccatg tgtttcattc taagtcataa	58860
gatggaagga gcagctgtat gggagtttta acatatgcac aaagatactc caccttaca	58920
gaggtacagc ttaaattccc tcctcttgag tgtggattag aattagtac tcaactgcaag	58980
caactgaata atgaggaaat ggcagtgtgt gacttccatg taataaaaga catggcttcc	59040
tccttgcttt ctcttacatt gatacttggg ggaaagtcag caactatctt ggaaggatat	59100
tgaagaaagc ctgtggagaa actcatgtgg tgagaaattg aggcattctg ccaatacctg	59160
catgaatagg tcactttggg aatagatcct ctaatcctga tggagtccag atgactacag	59220
acatgaccaa catcttgact gcctcctcat gaaagatgaa ctagaagctc ccggttaggc	59280
agcttccaaa ttcttgatcc acagaaactg tactgaaagc atcaatttct taccacatgt	59340
cttttgga aactcaacat taatggacag aggagcatac ttctctatag taggctaaat	59400
aatggccacc cagataaaaa aattctaatac tgaaaatgta taaggtaaag gaatctacag	59460
atgtgattga attaagaatg ttggtgtgat aagtttattt tggattatct tgggtggccc	59520
taaagtctat cacaagttcc ttctaagaga aaagcaggag aagacttgac acccacacaa	59580
agaaggtgat gtgaagatgg aggcagagac tggagccact aggccacaag ccaaggaaca	59640
ctaaggaatg ctggcagaca ccagaagata gaagaggcaa acaatgcatg ctctcccaga	59700
gcctctagaa atgtgagata ataagttttt attgttttga gcctccaaat ttttggtaat	59760
ttgttacatc agccatatgg aatgaaaaca tcctctcatt tgttgagttt agatgttaaa	59820
tactggctga acaataatct actctacttt agcatctttt caaaaataat cacaaaattt	59880
aaaaggaaaa ttatgactg gtactagcaa aataaatgaa caaatgaatt aacacaaaat	59940
aggcaaaagg aaaatgaagt atctagacca aagtttaatt atccatgaaa gcaatggaaa	60000
atgtgaagtc tctaagaaac caatgtaaaa agagctaaaa acaatatagt atgaaagaaa	60060
ccagaaagaa acaaatgttc tttgattttt ggagaaatac agagactaaa ataaaaacca	60120
gaaatgaata ctccattaaa acaggcatat gaaagacagg atgggtaaaa accacacaaa	60180
acgaaattgt gtgtttgtgt atatatacgt gtgtacacac atacacgaaa agaaaaagtt	60240

caatagaaga ttcatttttt atgtaattag tgtttctaaa gaagatactt aaaatgtaat	60300
ttaaaaattc aaagatagaa gaaaactatg ctgaaattaa agaagatata attctacaaa	60360
tgtaaagaac attatgtatt ttaagaactt gaaagaaaag gagtggggaa gtggccaaga	60420
tgggcaacta gaagcagctc gtgtgagtgg ctctcacaaa gagggacaaa agggcgagta	60480
aatacagcac cttccactga aacatccaag tactcgcact gggactaatc aaggaaacaa	60540
cttgacccat ggagaacata gaaaacaaag gcaggacgac agcccacctg ggcacgacac	60600
ccagccaggt gaacctcccc tgcccagaga atcgggtgagt gaatgtgtga ccctggaaac	60660
cacactcttc ccacgaatct ttgcaacctc gaggttggag atccccctct gaaccactc	60720
catcagggct ttcagtctaa tacacagaga tacgggagtc ttggcagaga agctgctcag	60780
gcacatgttg gagaaccagg aactgtagat attccacctt caggcttccc ggcaaaagta	60840
actgcaactc cagaaaagca ggagattaga tccttggtgca tacccttagg aaagaggctg	60900
aatccagtgg gccaaagcag gatggtctgt aggccttact tccatggtgc ctcaaaggat	60960
aagacacatt ggcttggaat tccagccagc caccagcagc agtggtgtgc ctacctggga	61020
cagagtcccc agggagaggg gaaggccacc atcttcactg ttggggcaag tcaccttttt	61080
cagcctgcag actttgaaga gtccaaaccg atcgggcaga agggatcccc caacacagca	61140
caattgctct accaacacgt ggccagactg cttctttaag caggctccctg agccatccct	61200
ccttattggg caggacctcc caaccagggc ctccagccat ccccgctggt gttctctggc	61260
ctacagagat ttgaaaactc cctgggacag aggtctcaga gggaggggtg ggctgacatc	61320
tctgtatatt ggggtactgaa cctgtccagc ctgtgggctt tggagagccc aagccaacag	61380
gcggtgaagc gttacccag cactgcgcag ctgctctaca aaagcatggc cagactgctt	61440
ctataagtgg gtccccaatc ctcttcctcc tgactgggca agacctcca accaggatct	61500
ccagccacct cctgcagggt cggtccacct ggcaacaggt tcataacctc ctgggccaga	61560
gctcttagaa gaagtggcag gctgccatct ttgctgtttt gcagccttca ctggtgatac	61620
cttcagctac cggaaaatcc aaggcaacta gggactggag tagaccccca gcaaaccaca	61680
gcagccctat ggaaaattgg ccaaattgtg ccagggggaa aaaaaagggt aggcaacgtc	61740
gaacattgaa ggtagattag ataagctcac agaaatgaga aagaatcaga gcaagaatgc	61800
tgaaacctca aaaagcctga gtgccctctt tcctccagct gacctatta cctctccagc	61860
aagggttcaa aatagccagt atagagaagt acttaatcct cctgataggg ctgaaaaaca	61920
cactacaaga atttcgtaat gcaatcacia gtattaatag tagaatagac caaacagagg	61980
aaagaatttc agagcttaat gaaatatggc aggcagacaa atgtagagaa aaaagaatga	62040
aaaggaaatga acaaaacctc cgagaaatat ggaataccat atcacaccag tcagaatggc	62100
tataattnaa aagtcaaaaa ataacatgct ggcaagggtg tgaagaaaaa ggaatgctta	62160

tacactgttg	gtgggaatgt	aaatcagttc	agccattgtg	gaagatggta	tggcaatttc	62220
tcaaagacct	aaagacagat	atactattca	acccagcagt	cccattactg	ggcatataac	62280
caagggaata	taaatcattc	tgttataaag	acacatgcac	atgtatgttc	attgcagcac	62340
tattcacaat	ggcaaagaca	tggaatcaaa	ctaaatggcc	atcaataatg	gactggataa	62400
agaaaatgtg	gtacgtatac	accatggaac	actatgcagc	cacaaaaaag	aatgagatca	62460
atgagatcat	gtccttttga	gggacatgga	tggagctgga	ggccattatc	cttagcaaac	62520
taatgcagga	acagaaaacc	aaataccaca	tgttctcact	tataagtggc	agctaaatga	62580
tcagaacaca	tggacacata	caggggaaca	atacactctg	gggctttttg	gaggatggag	62640
ggtaggaaga	gggagaggat	caaaaaacaa	ttaatggata	ctaggcttaa	tacctgggtg	62700
atgaaataat	ctatacaaaa	aaaacccatg	acacaagttt	acctatgtaa	caaacctgca	62760
cttgtacccc	tggacttaaa	ataaatgttt	aaaaaataga	gaaagaaaaa	gacactaaaa	62820
acatgaaaag	atatgaaagc	atataactca	ctgtaaagat	aaagcataaa	attcaccata	62880
aagataaaat	atagtcaaat	tcagagggct	gtaatgaatt	tgtatgtaat	taagtgtata	62940
ctgtaattat	agtttataag	ttacttttcc	tctactataa	gagttaaaag	acaaaagtat	63000
taaaaaataa	cttcacctaa	aaaaaagaac	ttagccaatg	tcatgtttta	tactagaaaa	63060
tactgcagtt	cagctttata	atcctggctt	ttctcttctg	attttccata	tttataaaat	63120
atttgaagaa	atttgtttct	tatgtacatc	ttgacatatg	tgatatatga	tttgtttcct	63180
tttatttttt	atttttttct	gagacagagt	cttgctctgt	tgcccaggct	ggagtgcagt	63240
ggcgtgatct	cagctcactg	caagctccgc	ctcccagggt	caagcgattc	tcctgcctca	63300
gcctcccaag	cagctgagat	tacaggcatg	tgccaccaca	cccggctaag	tttttttttt	63360
ttttttgtat	ttttagtaga	gatgggggtt	caccatgttg	gccaggctgg	tctcgaacta	63420
ctgacctcac	gatctaccca	ctttggcctc	ccaaagggct	gggattacag	gcataaggca	63480
ccatgcctag	ctgtgatttg	tttcttattt	gcactctggac	atatgtgaca	tgtgaataag	63540
aaacaattat	tgggactttg	gtcaagtaat	tctattcttt	gttaaatcaa	aagatggcca	63600
tctaagtttc	ttttcaacac	catgtatcta	taattcttac	tctgagccat	tcttctgata	63660
gggcatgaat	gaaaagaatt	ttagaaagca	acagtaattg	gcaatcatat	agatctatat	63720
tagatgcatt	aataaaatgt	actaaggctg	atgaattaat	aactgtgacc	tctataggag	63780
tcaacctttt	aagggtagat	taacacattt	acattccata	tcaagcatta	ggtaaaaaat	63840
aatcaactgg	tataacatta	tctttctgtg	gatctgcca	aaataagttt	tattaataac	63900
ctagaacagc	cacctaacca	atatggcttt	ttaaataattc	atgtgtcatg	caatttgcta	63960
acatgttgca	agaaattggc	attcattatg	tgacatatgt	tctcatacga	tatttttggt	64020

gaattggaag	ataacatata	gagtagctac	acgttttcacc	ttcttttttg	aaggatgaca	64080
tggtaaaaat	taaatactct	atgttttatc	aaagaaaaaa	ttatgtatga	gttattgtcc	64140
ttgggggtatg	gggaagtcaa	catgaaaatg	acttaatagg	caaatattaa	ttatccacta	64200
aattttcagg	aatatgtaca	atggcaatgt	gaagatagtt	attgaaaatg	tatcttttac	64260
acttgagatg	tatgtattca	gacacttctt	gcagataaag	ctgatatgat	atacatttta	64320
aaatcagggt	aaaccagac	atcatcatgc	ttttcacagg	tgataagagt	aatgaatact	64380
tttctgagag	gcagatgagg	attcaaagcc	catgactaaa	tcctgccatt	gctccacttc	64440
ttatcctgtt	tctctggaga	cattacatag	gctaagattg	ctttcagtcc	cagaagctct	64500
gatagcatgg	agttgctagt	ttgctggaca	gagctagtcc	aaccggtgc	ataagaaaat	64560
ctgaaacctt	aggagggttt	tcctaataatc	aactaaatta	ttgatttaga	taatctctac	64620
cttcttctac	tacattcctt	gtaaatgaaa	aaaaaaatag	cgcacatatc	agtctgcttt	64680
ctcactccta	tgtttataat	acacacatat	aattacactg	tctcaggaaa	attctacctc	64740
aaccatccca	gaaaattgga	ttgctaaaaa	tggtgtgaac	aaatttcaac	cttaattctc	64800
actgtcaatt	tcaaagtact	aatgcagatg	gttttatatt	ccttgacat	ccaattaatt	64860
agttgtgact	gttgaaaata	ctatgttgat	tataagcctg	tagtctcagc	tcaactgaaa	64920
agagtgtaaa	acagacaact	gatatgaagg	ggtaaagggt	ttaggtagt	tatacatttg	64980
tgattctttc	tcttatgtgt	tgagctttgt	atggatccct	tcattctaata	ataaattcct	65040
tttcttggtta	tttggtgatg	gcaggaaatt	tgactgaata	acctcttaag	ttcatctcaa	65100
cttaatgact	tcacatttta	taatactttg	tctataaagc	ataacttcta	aaataggtac	65160
ttctatttcc	ctagatgagc	cagattctct	tagagaattc	tgggattcaa	ttatgggatc	65220
tgggaggggc	tctaaatatg	ggaggatttg	tgtatacact	tatttatcct	tcaactatag	65280
aaaatgattc	ctcatgctta	gtcagctgag	ccaggcaaaa	cttattttcc	ttaaaatgca	65340
catataaata	tcagatatta	taagattatt	atTTTTtata	attacaagat	attagaaaag	65400
tactcagttt	taaccatatt	atTTTTtggt	atTTtattaca	ggacagcatg	aaagaaattg	65460
gtagcaattg	cctgaataat	gaatttaact	TTTTttaaag	acatatctgt	gatgctaata	65520
aggtaatgat	aattatttgg	agtttgctat	tcaagcttga	TTTTtatagaa	gcttctattt	65580
tttgTgcctc	tgTtagacaa	ttatatgaat	actattaata	ttTgcagcct	gatcacataa	65640
ttcccatgga	ttaaatacata	ctatggccca	atTTTTtatatt	ttTgtttttac	aaatagtcct	65700
gtgcttatta	aataacaagt	TTTTtttggt	tcaccattct	atTTTTttacc	ttgaaaatac	65760
tagaattgtc	gaattcaaag	acacacctat	ctcttatttt	ctttctttct	ttctttcttt	65820
gttttttttt	ttggaggcag	agtttcgctc	tgTcaccagg	ctggagtgtg	gtggcgcaat	65880
ctcagctcac	tgcaaaactcc	gcctcctggt	ttcaagcgat	tctcctgcct	cagTctcccg	65940

agtaactggg tctacaggca tgcaccacca cacccaacta atttttgtat ttttagtgga	66000
gacgggggtt caccatgctg gccaggatga tctcgatctc ctgacctcat gatccgcctg	66060
cctccgcctc ccaaagtgct gggattacag gcgtgagcca cggtgccctg cctctaaatt	66120
tcttatacag aaaaatactt gttaatgtga atgcttgac acatacaaat ataagtcatt	66180
ggtataatth agttggaagc gtcttgaaaa tttttctttc aatatttgct tatctctaaa	66240
tgattaccac atctagttgg tataatatta cactttaaaa aacctaaaaa gtttatatca	66300
tttctcccta cagaacaag tgtgctatth catagtctth taaaaactca cagtagctaa	66360
gtagcctca tggcatctca caaccataaa ttcttttttt taaatttctt aatttaata	66420
tctgcaaaac ttatgtttta ggtgactaca gtcctttatt ttcttattat cagctattct	66480
tccatagctc aaaagatgca agaaatacta agaaaaaacc acacatacct cttataatac	66540
attgttgctt ccagaagtct tctccttcgg ttatcatgth taaaattgaa taatcttcta	66600
atatgttcac acataagcga taagatcaca taagcataat agagaaaaa aactttaaaa	66660
gtcaagataa ttattaaacc aagttctaag aacttcatgc tgtcacctag gagccaaaca	66720
gttttagttc tgttacttgt caatcacatg attaaactgga atagaaagct ggggtggagg	66780
cggggcatta cctagcaaca tagctcaagc tctaggctcc ttaagaaagc ttataatthc	66840
ttaatattth atttgaacca tggcccttct gactttttcc tataatagga aggtatgtth	66900
ttattccgtg ctgctcgcaa gttgaggcaa tttcttaaaa tgaatagcac tgggtgattth	66960
gatctccact tattaaaagt ttcagaaggc acaacaatac tgttgaaactg cactggccag	67020
gtaagctaag gactattthc ttgaataaa aatattaaat actcctgtgc caagatacca	67080
ctattctctg atgatcacat ccattatcat agaatcctaa gtgtttatta tcatctaaag	67140
ttgaagtatg ttactcaat cctagaagag gaaaggctca gtttggaat acctattth	67200
ctcttggtta gagtgaattg tttgtgaaag gggagtataa aataaataa taaattcttc	67260
attgccataa taacttcaa ggatactagg gtgatataat ggggtgggaa tggtaaatth	67320
ctatatctaa aacttattaa tagcttthc ccatatatgt acacattthc aagaactcct	67380
agtcaataaa acaggaaatc aaatgtattth acaaatatc ttataggct taaactagac	67440
ataaacatgt ccaacaatth tcccttctth aaataatth gatacaataa gggctaata	67500
tttctactth ttctactagt ggttatgaac taaaacaaca aaaccaataa tggagacat	67560
catctagaga ctagacagca gtttccttat ctacaaaatg cagaaaaaca tatctacatt	67620
gtgggatttg aaaggattaa atggcataac acatgtaaag tgcttagtac taaaaagtt	67680
tcaatattth atacagtgtt ttattttatt tgtattattth acctctttth ggattttacc	67740
agctgccaca caaaacaaa agtttattth atggttttaa atattttctt aaataacatt	67800

tttatgactt	aaaaaagaat	tttgttttgt	ttgagcacta	gtagtttccc	atagaaggta	67860
aaatggtaag	attatctttg	aatcctattg	acagtataa	aaatgtagat	tatctattat	67920
ataacttga	tagcctcatt	tatcattgct	ttatgtactt	gatggaagca	agtctcctct	67980
tagtgtgctg	gatttgccaa	acttatttcc	aaacttgctg	ccttacgttt	gtcccctaga	68040
gagcatttct	actttttttt	tctataaatt	ggatctatct	tgttctatgc	cttcaaggct	68100
cggctcaaga	ttcatgaaga	cttcctactc	tagtctacca	tttcttcatt	cctacttaac	68160
agcggtttca	aagtactgtc	taatgcagat	aggttttatg	ttgcttgcac	atccaattaa	68220
ttagttgtga	ctgttgaaaa	tactgtgttg	attataagcc	tccactcttg	gttcaactga	68280
aaagagtgtg	aaacggaaaa	ctgatatcac	ctcttggctc	actaagaggt	aaaggtctta	68340
ggtatgttat	atatttgtga	ttctttctct	tatgtattga	gctttatatg	gatcatcatg	68400
ttccaaaatt	aactgtagag	aaagaaaata	tgcaaaataat	ttaaattcttt	gaaattaaat	68460
tatattacat	tgattaactt	gatacaagtc	acctttttct	tgaaataaca	aggcaagatg	68520
ttaaagcagt	cagctacact	gaattttctt	catgagccag	gcacgctaca	agctttttac	68580
tattgtttta	tttcatcttg	tttctgataa	gtgaagctta	ataaaatgta	tggccaggat	68640
ttaacaattt	cttgtaactt	ttatttttat	attgattaaa	attcaagttt	tatctctgct	68700
actataccct	actatgttaa	tttttcatac	ctcacagtag	ttaacacagt	actaggcaga	68760
cctacaaaat	tatggattct	gggtattcag	aagactgaac	tatcttgctt	cttcctttac	68820
cctgatattc	catttctaaa	tcatattaat	attttacttt	cttaacaata	agaaatttaa	68880
agtagagtct	caaataagatt	agatgagctg	aaggcaatat	gaaaattagc	aattacaaac	68940
aactggagga	gcaatgaaga	aattattcaat	attataaatg	tgactttgtt	tttaaggtta	69000
aagggaagaa	accagctgcc	ctgggtgaag	cccaaccaac	aaagagtttg	gtgagaataa	69060
ttgtataatt	ttccttatgg	ttcatcaggt	ttttactcaa	cttaattcct	aatttttcat	69120
tttgaattgt	ttccttctta	tagctgggtt	tgaaataatt	tattataaca	ttgataaaag	69180
gagaagcgag	gtgcccctca	aaaatttgat	tcctttaaat	tgcatTTTTA	aaccacttat	69240
tttaaaatag	aagctgttag	ggcaaataca	aaagcatgat	tttttttttt	tttagaagaa	69300
gcagcattaa	aattattgcag	ctagcacgta	aaagaaatga	acaataaatt	tatataggag	69360
aaaataaact	agatgacaaa	tacatgaaga	aaaaaagcca	tcctgttag	tttgtaaaga	69420
aataaaaatt	aaacaataag	gacttatctt	atatatacct	cttttattag	tgtagattgt	69480
acagtataaa	taatataata	tagtatataa	acatatattt	atacatatac	tactagacat	69540
tattagataa	attatacaat	aatatggaaa	atatttatga	atgacttaat	aaggcagaat	69600
acttaaatgg	atctgactaa	actttaaaat	gatataggta	ctaattaagt	tgaggcatgg	69660
aaaaatgagc	acacctgggt	cataaaagtg	atggattctt	cttttatatt	tccattattt	69720

gaccaatagc tacatggcaa catggaaatt cttactctt ttcagaaaag caaagtgagc	69780
ctgtacactc tgagatttag gaaattctag ggattctatg caaagtggaa catctgaagt	69840
gaatacagaa gctaaaagca atataatcac cctgaaggct tttactaag agaatttgga	69900
aagtttagaa aagaaagggt ggggtgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttgggg	69960
gtccgagggtg ggcggatcac aagggtggaaa gatcaagacc atcctggcca acatggtgaa	70020
accccgctctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg gtgcacgcct gtagtcccag	70080
ctactcagga ggctgaggca ggagaatcac ttgaaccag gaggtggagg ttgcagtga	70140
ccgagatcgc gccactacac tctagcctgg gcaacagagt gggactccgt ctcaaaacaa	70200
aaaacaaaaa acagagcaaa aaaaaaaaaa caaaaaaaaaa aaaaaaagaa aagaaaagat	70260
aactattttc ccaggatgca ggggtaaaac caagattctc tgttttttac tttttagtga	70320
atgcttattc tcggtgtgca aggaaaagta tgaaattttc acatctgtat atttcaaac	70380
tgcttaggca aatcaacttc aactgttact taaaaaatt gtccaggacc ccctattgaa	70440
aacaatatga aaagtttgcc tttatatctc cttttgagat ctgttggtta atctttgaaa	70500
tgtattcttt aaaaagtatg tgctagtgtt actaaataca tgacaaaaag agatctgaat	70560
ttgtggccaa attaaaaata ggacagagga gctcaagatt cagtcattat atttacttga	70620
catatattta tttacttgac cttagcagct tatttatctt ctttgcggat cagttttctc	70680
atctgtgaaa tgagttcaaa tcatcaagtt catatgatga ttaagcaaat aaaatgaagt	70740
aaattatgtt aaacactgag cacaatatat gactgagaga ataccaata acttgttatc	70800
taaattatct agttacccaa taactagtta taatagtttt tatattgctt gcacatccat	70860
ttacttgcta gtgattgttg aaaacactat gttgatttta accctgaagt ctgggctcaa	70920
ctgtgaagag tgtaaaacaa acaactgata tcacctcctg gtctaggaag gggtaaaagt	70980
cactgggatg ctttatattt gtgatcaact agttgttatc taagtgaaga attactctac	71040
cctgcactat tccattctc acaggtcaga ggactcagag aaatataact gagtctatac	71100
agagttactc ctttatatgt ctgttcatgc caagtatctc tttcttccta caggttgtac	71160
aggtagccct ttttaagatt cttgtcaggt gctaaaacct agcttatgag gcaggcatct	71220
gacatactct ggtgaagggt agttgttgga ggagacctta gggtaacaagt tccatcagct	71280
atatccttat tatctttggc aaaataatct gagtattttc aatgttgatt attcttcca	71340
ctaaaaatac atttttctac attaaagaaa ctcaactgag taacctacaa ttacctttct	71400
catgaaattc caaacagtgt tattatgtcc actgttaaac tgtgaaaatg gcggtcagct	71460
gatatagctc tttggagaat cctaagtcct taatcacacc aaccttgaat tttctacatg	71520
tcagttatca caaagatagt tagaaatcat cgtctttaa atgtcacaca ggattctacc	71580

```

ttttcattgc accagttttt cagtataaag taatatgatg aaaaatagta ttttaaata 71640
tatatttttg taaaaatgtg aagtttaaac ttttaaaact ctattctcta ggaagaaaat 71700
aaatctttta aggaacagaa aaaactgaat gacttgtgtt tcctaaagag actattacaa 71760
gagataaaaa cttgttggaa taaaattttg atgggcacta agaacactg aaaaatatgg 71820
agtggcaata tagaaacacg aacttttagct gcatcctcca agaactctatc tgcttatgca 71880
gtttttcaga gtggaatgct tcctagaagt tactgaatgc accatggtca aaacggatta 71940
gggcatttga gaaatgcata ttgtattact agaagatgaa tacaaacaat ggaaactgaa 72000
tgctccagtc aacaaactat ttcttatata tgtgaacatt tatcaatcag tataattctg 72060
tactgatttt tgaagacaa tccatgtaag gtatcagttg caataatact tctcaaactt 72120
gtttaaatat ttcaagacat taaatctatg aagtatataa tggtttcaa gattcaaaat 72180
tgacattgct ttactgtcaa aataatttta tggctcacta tgaatctatt atactgtatt 72240
aagagtgaag attgtcttct tctgtgctgg agatgtttta gagttaacaa tgatatatgg 72300
ataatgccgg tgagaataag agagtcataa accttaagta agcaacagca taacaaggtc 72360
caagatacct aaaagagatt tcaagagatt taattaatca tgaatgtgta acacagtgcc 72420
ttcaataaat ggtatagcaa atgttttgac atgaaaaaag gacaatttca aaaaaataaa 72480
ataaaataaa aataaattca cctagtctaa ggatgctaaa ccttagtact gagttacatt 72540
gtcatttata tagattataa cttgtctaaa taagtttgca atttgggaga tatattttta 72600
agataataat atatgtttac cttttaatta atgaaatc tgtatttaat ttgacacta 72660
tatctgtata taaaatattt tcatacagca ttacaaattg cttactttgg aatacatctc 72720
tcctttgata aaataaatga gctatgtatt aa 72752

```

```

<210> 4
<211> 78
<212> DNA
<213> Artificial

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<220>
<221> synthetic
<222> (1)..(78)

```

```

<400> 4
tgcaagcacc aaaaagggtga ccacacttca cattggcgat cgcggtttc tatctgagga 60
tgtgaattta ttacaga 78

```

```

<210> 5
<211> 152
<212> DNA

```

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic

<220>

<221> synthetic

<222> (1)..(152)

<400> 5

gttatgtgct gatgggcttt atttgatcta cagaagatgc tctggtgaca ccctcagtgt 60

gtgttggttaa caccttcctg cctcgagata acttcgtata atgtatgcta tacgaagtta 120

tatgcatggc ctccgcgccg ggttttggcg cc 152

<210> 6

<211> 153

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic

<220>

<221> synthetic

<222> (1)..(153)

<400> 6

gtatgctata cgaagttatg ctagtaacta taacggctcct aaggtagcga gctagcccaa 60

ttgcgtactt tggatagtgt ctctttttaa cctaaatgac ctttattaac actgtcaggt 120

tcccttactc tcgagagtgt tcattgctgc act 153

<210> 7

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic

<220>

<221> synthetic

<222> (1)..(24)

<400> 7

ttgcattctt ttcaaataa gtgg 24

<210> 8

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic

47

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(25)
 <400> 8
 ttccaggatg aataggataa acagg 25

<210> 9
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(30)
 <400> 9
 atccatcatc actccctgtg ttgtttccc 30

<210> 10
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(19)
 <400> 10
 agctgactgc tgccgtcag 19

<210> 11
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(31)
 <400> 11
 tagactttgt agtgtagaa acatttgga c 31

<210> 12
 <211> 33

48

48

<212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(33)

<400> 12
 atttttgtaa tgcaatcatg tcaactgcaa tgc

33

<210> 13
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(22)

<400> 13
 ctcaactctat cccatccaag gg

22

<210> 14
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(21)

<400> 14
 atgggcaggt agcatccaca g

21

<210> 15
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> synthetic

<220>
 <221> synthetic
 <222> (1)..(29)

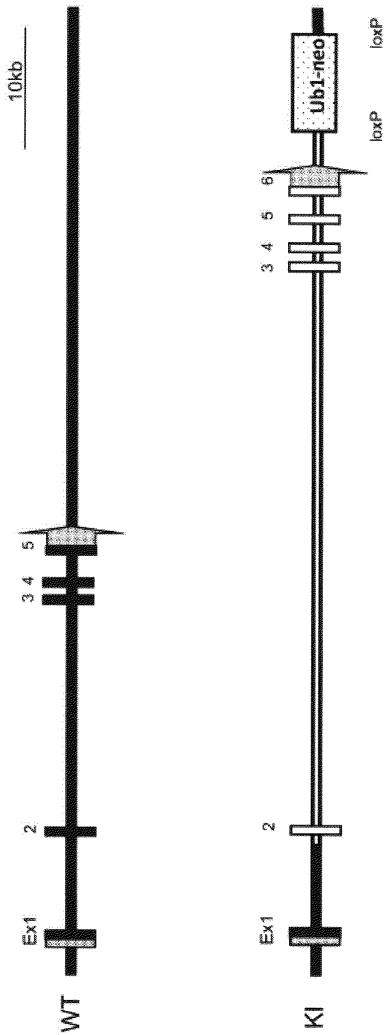
<400> 15

49

tgaatcatcc ctttgtctag cagaaccgg

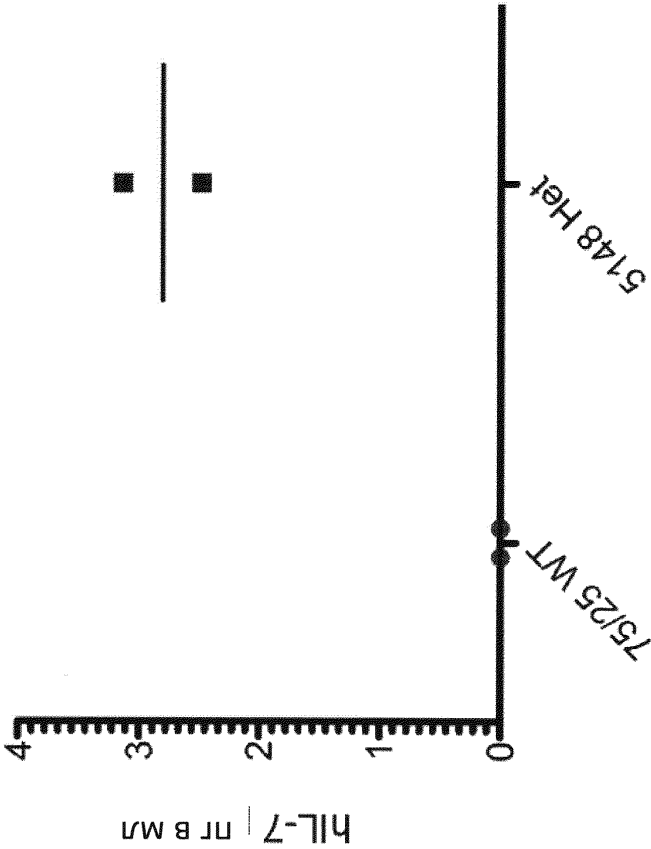
29

1/2



Фигура 1

2/2



Фигура 2