

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0047786
(43) 공개일자 2020년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01K 67/027 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A01K 67/0278 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7012383(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년10월17일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2019-7021940
원출원일자(국제) 2012년10월17일
심사청구일자 2019년07월25일

(85) 번역문제출일자 2020년04월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/060487

(87) 국제공개번호 WO 2013/059230
국제공개일자 2013년04월25일

(30) 우선권주장
61/547,974 2011년10월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드
미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리
버 로드 777

(72) 발명자
맥도날드 린
미국 뉴욕주 10605 화이트 플레인즈 게드니 웨이
16
맥휘터, 존
미국 뉴욕주 10591 테리타운 크레센트 드라이브
2035
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인와이에스장

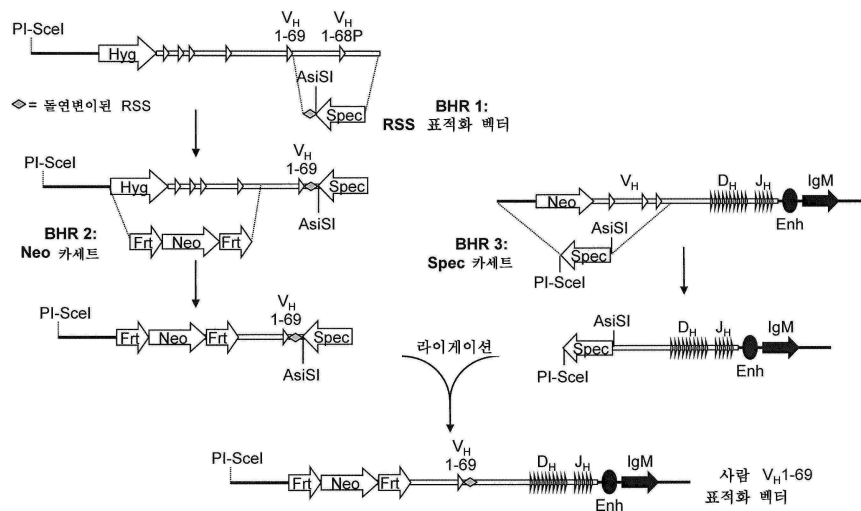
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 제한된 면역글로불린 중쇄 마우스

(57) 요약

본 발명은 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스를 제공하고, 여기서, 상기 유전자좌는 단일 다형성 사람 V_H 유전자 분절, 복수의 사람 D_H 유전자 분절 및 복수의 J_H 유전자 분절을 특징으로 한다. 본 발명은 항원(예를 들면, 바이러스 항원)에 결합하는 항체 서열을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계를 포함하고, 상기 마우스는 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 단일의 사람 V_H 유전자 분절, 복수의 사람 D_H 유전자 분절 및 복수의 J_H 유전자 분절을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C12N 15/8509 (2013.01)
A01K 2217/072 (2013.01)
A01K 2217/15 (2013.01)
A01K 2227/105 (2013.01)
A01K 2267/01 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C12N 2800/204 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/597,969 2012년02월13일 미국(US)
61/658,459 2012년06월12일 미국(US)

(72) 발명자

규레르 카간

미국 뉴욕주 10595 발할라 파멜라 레인 8

호시아와 캐롤리나 에이.

미국 뉴욕주 10591 테리타운 세컨드 플로어 처치 스트리트 14

머피 앤드류 제이.

미국 뉴욕주 10520 크로톤-온-허드슨 뉴턴 코트 10

명세서

청구범위

청구항 1

단일 사람 V_H 유전자 분절, 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절, 및 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절의 존재를 특징으로 하는 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스로서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 다형성 V_H 유전자 분절인, 마우스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 마우스가, 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_H , D_H 및 J_H 유전자 분절들의 결실을 포함하는, 마우스.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , 및 V_{H3-23} 으로부터 선택되는, 마우스.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 V_{H1-69} 인, 마우스.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 V_{H1-2} 인, 마우스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 사람 또는 비-사람 면역글로불린 불변 영역 유전자에 작동적으로 연결되는, 마우스.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 면역글로불린 불변 영역 유전자가 마우스, 래트, 또는 사람 불변 영역 유전자인, 마우스.

청구항 8

제1항에 있어서, 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절에 작동적으로 연결된 하나 이상의 사람 면역글로불린 V_L 유전자 분절을 추가로 포함하는, 마우스.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 하나 이상의 사람 V_L 유전자 분절 및/또는 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절이 사람 κ 및 사람 λ 유전자 분절들로부터 선택되는, 마우스.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 하나 이상의 사람 면역글로불린 V_L 유전자 분절 및 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절이 비-사람 경쇄 불변 유전자에 작동적으로 연결되는, 마우스.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 비-사람 경쇄 불변 유전자가 마우스 또는 래트 κ 또는 λ 불변 영역 유전자로부터 선택되는, 마우스.

청구항 12

마우스 생식선에서, 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_H , D_H 및 J_H 유전자 분절들의 단일 사람 V_H 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체, 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절로의 대체를 포함하는, 마우스.

청구항 13

제12항에 있어서, 내인성 면역글로불린 경쇄 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_L 및 J_L 유전자 분절들의 하나 이상의 사람 V_L 및 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절로의 대체를 추가로 포함하는, 마우스.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절이 사람 V_H1-69 및 사람 V_H1-2 유전자 분절들로부터 선택되는, 마우스.

청구항 15

제1항 또는 제12항의 마우스로부터 유도된 세포 또는 조직.

청구항 16

- (a) 제1항 또는 제12항의 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계;
 - (b) 상기 마우스에서, 목적하는 항원에 대한 면역 반응이 시작되도록 하는 단계; 및
 - (c) 상기 마우스로부터, 사람 V_H 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 수득하는 단계
- 를 포함하는, 사람 V_H 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 제조하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56 또는 서열번호 58과 75% 이상 동일한, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 58, 또는 이의 다형성 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이, 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 53, 서열번호 55, 서열번호 57 또는 서열번호 59와 75% 이상 동일한 단백질을 암호화하는, 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66 또는 서열번호 68과 95% 이상 동일한, 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66, 서열번호 68 또는 이의 다형성 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 면역글로불린 V_H 영역 서열이 서열번호 61, 서열번호 63, 서열번호 65, 서열번호 67 또는 서열번호 69와 95% 이상 동일한 단백질을 암호화하는, 방법.

청구항 23

사람 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 제조하기 위한 제1항 또는 제12항에 따른 마우스의 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 사람 중쇄 가변 도메인이, 다형성 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도된 사람 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 서열을 가짐을 특징으로 하는, 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 사람 V_H 유전자 분절이 사람 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 유전자 분절들로부터 선택되는, 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 사람 V_H 유전자 분절이 V_H1-2 인, 용도.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 사람 V_H 유전자 분절이 V_H1-69 인, 용도.

청구항 28

사람 항체를 제조하기 위한 제1항 또는 제12항에 따른 마우스의 용도로서, 상기 사람 항체가, 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절, 사람 V_H1-69 유전자 분절, 또는 이의 다형성 변이체로부터 유도된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절이 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56 또는 서열번호 58과 75% 이상 동일한, 용도.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절이 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66 또는 서열번호 68과 95% 이상 동일한, 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

제한된 수의 면역글로불린 중쇄 가변(V_H) 분절(또는 단일 V_H 분절) 및/또는 이의 변이체로부터 항체를 제조하기 위해 면역글로불린 중쇄 가변(V) 영역 유전자좌에서(또는 전이유전자에서) 유전학적으로 조작된 비-사람 동물. 단일 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절, 예를 들면, 사람 면역글로불린 V_H1-69 유전자 분절 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도된 사람 중쇄 가변 도메인을 갖는 비-사람 동물. 비-사람 동물에서, 사람 병원체를 포함하는 병원체에 결합하는데 유용한 항체 서열을 제조하기 위한 방법.

배경 기술

[0002]

비-사람 동물, 예를 들면, 마우스는 항체-기반 사람 치료제에 사용하기 위한 항체 서열을 제조하는 방법에서 유

용한 도구가 되도록 유전학적으로 조작하였다. 사람화된 가변 영역 유전자좌(예를 들면, V_H , D_H , 및 J_H 유전자, 및 V_L 및 J_L 유전자)를 갖는 마우스를 사용하여 항체 치료제에 사용하기 위한 동족 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 생성한다. 동족 중쇄 및 경쇄를 갖는 완전한 사람 항체를 생성하는 다른 마우스가 이용가능하다.

[0003] 사람 항체 치료제는 소정 예비 선택된 항원과 관련하여 목적하는 특성들을 기반으로 조작한다. 사람화된 마우스는 예비 선택된 항원으로 면역화시키고, 상기 면역화된 마우스를 사용하여, 목적하는 결합 특성을 갖는 고친화성 동족 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 동정하기 위한 항체 집단을 생성한다. 몇몇의 사람화된 마우스, 예를 들면, 내인성 마우스 유전자좌에서 단지 가변 영역의 사람화를 갖는 마우스는 특성 및 수에 있어서 야생형 마우스 B 세포 집단과 유사한 B 세포 집단을 생성한다. 그 결과로서, 가장 바람직한 특성을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 동정하기 위해, 상기 마우스로부터, 다수의 상이한 면역글로불린 재배열을 반영하는 항체를 스크리닝하기 위해, 상기 마우스에서 매우 크고 다양한 B 세포 집단이 이용가능하다.

[0004] 그러나, 모든 항원은 가변(V) 분절의 광범위 선택으로부터 매우 큰 수의 재배열을 나타내는 면역 반응을 유발하지 않는다. 즉, 소정 항원에 대한 사람 체액성 면역 반응은 명백히 제한된다. 상기 제한은, 충분히 높은 친화성 및 특이성으로 상기 특정 항원에 결합하는 소정 V 분절만을 발현하는 B 세포의 클로날 선택에서 반영된다. 몇몇 상기 항원들은 임상학적으로 유의하고, 즉, 다수는 익히 공지되어 있는 사람 병원체이다. 사람 면역 반응에서 발현되는 V 분절은, 사람 D 및 사람 J 분절과 조합되어 유용한 고친화성 항체를 생성할 가능성이, 상기 항원에 대한 사람 항체 반응에서 관찰되지 않은 무작위로 선택된 V 분절보다 높은 V 분절인 것으로 추정한다.

[0005] 수천년간의 자연 선택은, 사람 병원체를 중화시키기 위해 가장 효과적인 무기-클로날 선택된 V 분절을 디자인하기 위해 가장 효율적인 기초 또는 기반을 선택한 것으로 추정된다. 당업계에서 상기 논의된 병원체와 같은 항원에 결합하고/하거나 중화시키는 보다 우수한 항체가 요구된다. 다형성 및/또는 체세포 돌연변이된 선택된 V 분절을 포함하는 선택된 V 분절로부터 유용한 서열을 보다 신속하게 생성하고, 체세포 돌연변이된 버전을 포함하는 각종 D 및 J 분절과의, 및 특히 독특하고 유용한 CDR3과의 V 분절의 재배열을 갖는 유용한 B 세포의 집단을 보다 신속하게 생성할 필요가 있다. 생물학적 시스템, 예를 들면, 기존의 변형된 동물에서 달성될 수 있는 것보다 증가된 수 및 다양성으로 예비 선택된 V 분절로부터 치료학적으로 유용한 항체 가변 영역 서열을 생성할 수 있는 비-사람 동물(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼 등)이 요구된다. 소정 사람 병원체를 포함하는 선택된 항원에 대한 사람 항체 기반 치료제의 제조에 유용한 동족 사람 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함하지만 이들에 제한되지 않는, 제한된 예비 선택된 V 분절로부터 유도된 항체 가변 서열을 클로날적으로 선택하기 위한 체액성 면역 시스템을 갖도록 조작된 생물학적 시스템이 요구된다.

[0006] 당업계에서, 단일 사람 가변 분절로부터 유도된 중쇄를 함유하는 항원-특이적 항체를 포함하는, 바이러스 항원, 예를 들면, HIV 및 HCV를 중화시킬 수 있는 치료학적 항체, 및 치료학적 항체 서열을 선택하기 위한 다양한 항체 공급원을 생산하는 시스템이 요구된다. 또한, 단일 사람 V_H 분절로부터 유도된 중쇄의 레퍼토리를 포함하는 항체 및 다양한 세트의 CDR 서열을 갖고 동족 사람 경쇄 가변 도메인과 함께 발현하는 상기 중쇄를 포함하는, 유용한 항체를 제조하기 위한 추가의 방법 및 비-사람 동물도 필요하다. 예를 들면, 사람 치료제를 제조하는데 사용하기 위한 체세포 돌연변이 되고 클로날 선택된 면역글로불린 가변 도메인을 생성하기 위한 조성물 및 방법을 포함하는, 면역글로불린 가변 도메인의 증진된 다양성을 선택하기 위해 결합 단백질의 증진된 다양성을 제공하는 면역글로불린-기반 결합 단백질에 대한 CDR을 선택하는 방법이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 예를 들면, 단일 복제물 또는 다중 복제물로 존재하고/하거나 하나 이상의 다형태를 포함하는, 제한된 수의 상이한 중쇄 가변 영역 유전자 분절(즉, V 유전자, V_H 유전자, V_H 유전자 분절들, 또는 V 유전자 분절들), 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개 이하의 V 유전자들; 또는 단 1개 이하 V 유전자 분절 계열 구성원을 포함하는 유전학적으로 변형된 면역글로불린 유전자좌가 제공된다.

[0008] 제한되는, 예를 들면, 단일 V_H 유전자 분절이거나 단일 V_H 유전자 분절의 복수의 다형성 변이체로부터 선택되는, V_H 유전자 레퍼토리로부터 유도된 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 유전자를 재배열하고 형성할 수 있는 유전자좌가 제공된다. 변형된 면역글로불린 유전자좌는, 사람 면역글로불린 서열을 포함하는 유전자좌를 포함하고, 예를 들면, 사람 V 분절이 사람 또는(또는 사람/비-사람 키메라) 비-사람 면역글로불린 불변 서열(및 예를 들면,

D 및/또는 J 분절에 작동가능하게 연결된)에 작동가능하게 연결되어 있다. 단일 V_H 유전자 분절의 다중 복제물을 포함하는 변형된 유전자좌가 제공되고, 여기서, 상기 복제물 중 하나 이상은 다형성 변이체를 포함한다. 비-사람 면역글로불린 불변 서열, 예를 들면, 마우스 또는 래트 서열에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 D 분절 및 하나 이상의 J 분절과 작동가능하게 연결된 다중 복제물의 단일 V_H 분절을 포함하는 변형된 유전자좌가 제공된다. 상기 사람화된 유전자좌를 포함하는 비-사람 동물도 또한 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0009] 감소된 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절 복합성(즉, 제한된 수의 중쇄 가변 유전자 분절 또는 제한된 중쇄 가변 유전자 레퍼토리)을 갖는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 감소된 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절 복합성은 단 1개 또는 단 2개의 중쇄 가변 유전자 분절이 존재함을 특징으로 하고, 여기서, 존재하는 중쇄 가변 유전자는 사람 또는 비-사람 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결되어 있다.
- [0010] 감소된 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절 복합성(예를 들면, 단일 V_H 유전자 분절, 또는 단일 V_H 유전자 분절의 다형성 변이체인 제한된 수의 V_H 유전자 분절)을 갖는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 감소된 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절 복합성은 단일 V_H 유전자 분절, 또는 단일 V_H 유전자 분절의 다형성 형태인 복수의 V_H 유전자 분절들(예를 들면, 사람에서 높은 복제물 수 및/또는 다형체와 관련된 V_H 유전자 분절)의 존재를 특징으로 하고, 상기 존재하는 중쇄 가변 유전자는 사람 또는 비-사람 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결되어 있다. 다양한 실시형태에서, 상기 존재하는 중쇄 가변 유전자들은 비-사람 동물의 생식선에서 하나 이상의 D 및/또는 하나 이상의 J 유전자 분절과 작동가능하게 연결되어 있다.
- [0011] D 및/또는 J 유전자 분절에 작동가능하게 연결된 단일 V_H 분절을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌(예를 들면, 전이유전자 상에 또는 내인성 비-사람 동물 중쇄 가변 유전자좌에서 삽입체 또는 대체물로서)를 포함하는 비-사람 동물이 제공된다. 다양한 실시형태에서, 단일 V_H 유전자 분절은 비-사람 동물의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌에서 하나 이상의 D 및/또는 하나 이상의 J 유전자 분절에 작동가능하게 연결되어 있다.
- [0012] 모든 또는 실질적으로 모든(예를 들면, 모든 기능성 분절 또는 거의 모든 기능성 분절들) 내인성 면역글로불린 V_H 분절이 결실되도록 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌에서 변형되고 비-사람 동물의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌에서 D 및 J 분절 또는 J 분절과 작동가능하게 연결된 사람 V_H1-69 분절(또는 사람 V_H1-2 분절)을 포함하는 비-사람 동물이 제공된다.
- [0013] 내인성 가변 영역 유전자좌가 내인성 가변 영역 유전자 분절을 포함하는 기능성 중쇄를 형성하도록 재배열할 수 없게 하는, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌에서 변형된 비-사람 동물이 또한 제공되고; 여기서, 상기 비-사람 동물은 비-사람 동물의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌에서 D 및 J 분절 또는 J 분절에 작동가능하게 연결된 단일 사람 가변 유전자 분절(사람 V_H1-2 또는 사람 V_H1-69 유전자 분절)을 포함한다.
- [0014] 사람 또는 비-사람 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결된 제한된 수(예를 들면, 단 1개 또는 단 2개)의 중쇄 유전자 분절을 포함하는 비-사람 동물이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 단 1개 또는 단 2개의 중쇄 유전자 분절은 불변 영역 서열에 연결되어 있고, 전이유전자상에 있고, 예를 들면, 내인성 중쇄 유전자좌와는 다른 위치에 있다.
- [0015] 비-사람 동물에서 사람 면역글로불린 서열을 제조하기 위한 방법이 제공된다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 면역글로불린 서열들은 단일 사람 V 분절, 예를 들면, V_H1-69 또는 V_H1-2 , 및 하나 이상의 D 및 J 분절 또는 하나 이상의 J 분절로 필수적으로 이루어진 면역글로불린 V 서열의 레퍼토리로부터 유도한다. 비-사람 동물, 조직 및 세포에서 사람 면역글로불린 서열을 제조하기 위한 방법이 제공되고 여기서, 상기 사람 면역글로불린 서열은 병원체에 결합한다.
- [0016] 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 특징으로 하는 마우스를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 여기서, 상기 제한은 면역글로불린 V_H 유전자 분절의 수와 관련된다. 다양한 양상에서, 상기 제한은 하나 또는 단 2개, 또는 단일 V_H 유전자 계열 구성원(예를 들면, 하나 이상의 V_H 대립형질, 이의 변이체 또는 다형성 변이체)에 대한 것

이다. 다양한 양상에서, 상기 중쇄 유전자좌는 하나 이상의 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 J_H 유전자 분절을 추가로 포함한다. 다양한 양상에서, V_H , D_H 및 J_H 유전자 분절은 사람 기원이다. 다양한 양상에서, V_H , D_H 및 J_H 유전자 분절들은 비-사람 불변 영역(예를 들면, IgM 및/또는 IgG)에 작동가능하게 연결되어 있다. 다양한 양상에서, 상기 불변 영역은 마우스 또는 래트 불변 영역이다.

[0017] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물을 마우스 배아 줄기(ES) 세포에 도입하는 단계 및 핵산 작제물을 포함하는 마우스 ES 세포를 분리하거나 동정하는 단계를 포함하는, 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스를 제조하기 위한 방법이 제공된다.

[0018] 하나의 실시형태에서, 상기 핵산 작제물은 단일 사람 V_H 유전자 분절, 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 J_H 유전자 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 핵산 작제물은 하나 이상의 부위 특이적 재조합 부위(예를 들면, loxP 또는 Frt 부위)를 포함한다.

[0019] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 표적화 벡터, 핵산 서열 또는 세포를 사용하여 제조된 마우스가 제공된다. 다양한 실시형태에서, 상기 표적화 벡터, 핵산 서열 또는 세포는 비-사람 불변 유전자에 작동가능하게 연결된, 단일 사람 V_H 유전자 분절 (또는 이의 다형성 변이체), 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절, 및 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절을 함유하는 DNA 서열을 포함한다.

[0020] 하나의 양상에서, 마우스 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 단일 사람 V_H 유전자 분절(또는 이의 다형성 변이체), 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절(여기서, 사람 V_H , D_H 및 J_H 유전자 분절들은 비-사람 불변 영역에 작동가능하게 연결된 사람 가변 도메인을 함유하는 키메라 중쇄를 형성하도록 재배열할 수 있다)을 포함하는 사람 게놈 서열로 대체하는 단계를 포함하는, 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 포함하는 마우스를 제조하기 위한 방법이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 비-사람 불변 영역은 마우스 또는 래트 불변 영역이다.

[0021] 다양한 양상에서, 비-사람 동물은 설치류이다. 다양한 양상에서, 상기 설치류는 마우스 및/또는 래트이다.

[0022] 하나의 양상에서, V 분절의 실체와 관련하여 제한된 중쇄 V 분절 레퍼토리를 포함하고 하나 이상의 D 분절 및 하나 이상의 J 분절, 또는 하나 이상의 J 분절을 포함하는 변형된 면역글로불린 중쇄 유전자좌가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 V 분절은 사람 분절이다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 D 분절은 사람 D 분절이다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 J 분절은 사람 J 분절이다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 D 분절 및 하나 이상의 J 분절은 사람 D 및 사람 J 분절이다.

[0023] 하나의 실시형태에서, 상기 변형된 유전자좌는 비-사람 유전자좌이다. 하나의 실시형태에서, 비-사람 유전자좌는 하나 이상의 사람 면역글로불린 서열로 변형된다.

[0024] 하나의 실시형태에서, 상기 제한은 하나의 V 분절 계열 구성원에 대한 것이다. 하나의 실시형태에서, 상기 하나의 V 분절 계열 구성원은 2개 이상의 복제물로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V 분절 계열 구성원은 2개 이상의 변이체(예를 들면, 2개 이상의 다형성 형태의 V 분절 계열 구성원)로서 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 1개의 V 분절은 사람 V 분절 계열 구성원이다. 하나의 실시형태에서, 상기 1개의 V 분절계열 구성원은 상기 변이체와 관련하여 사람 집단에서 관찰되는 바와 같은 다수의 변이체로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V 분절 계열 구성원은 표 1로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 V 분절 계열 구성원은 표 1의 우측 칼럼에서 보여지는 1개의 대립형질 유전자에서 다수의 대립형질 유전자로 각각 V 분절에 대해 나타난 바와 같은 다수의 변이체로 존재한다.

[0025] 하나의 실시형태에서, 상기 제한은 사람 V_H1-69 유전자 분절에 대한 것이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 2개 이상의 복제물로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 2개 이상의 변이체(예를 들면, 2개 이상의 다형성 형태의 사람 V_H1-69 유전자)로서 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절과 관련하여 사람 집단에서 관찰되는 바와 같이 다수의 변이체로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 표 2로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 표 2에 나타난 하나의 대립형질 유전자에서 다수의 대립형질 유전자의 다수의 대립형질 유전자에서 각각의 V_H1-69 유전자 분절에 대해 나타난 바와 같이 다수의 변이체

로 존재한다.

[0026] 하나의 실시형태에서, 상기 제한은 사람 V_H1-2 유전자 분절에 대한 것이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 2개 이상의 복제물로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 2개 이상의 변이체(예를 들면, 2개 이상의 다형성 형태의 사람 V_H1-2 유전자)로서 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절과 관련하여 사람 집단에서 관찰된 바와 같이 다수의 변이체로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 표 3으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 표 3에 나타난 하나의 대립형질 유전자에서 다수의 대립형질 유전자로 다수의 대립형질 유전자에서 각각의 V_H1-2 유전자 분절에 대해 나타난 바와 같이 다수의 변이체로 존재한다.

[0027] 하나의 양상에서, 단일 기능성 사람 V 분절을 포함하는 중쇄 면역글로불린 유전자좌가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 V_H1-2 , V_H1-3 , V_H1-8 , V_H1-18 , V_H1-24 , V_H1-45 , V_H1-46 , V_H1-58 , V_H1-69 , V_H2-5 , V_H2-26 , V_H2-70 , V_H3-7 , V_H3-9 , V_H3-11 , V_H3-13 , V_H3-15 , V_H3-16 , V_H3-20 , V_H3-21 , V_H3-23 , V_H3-30 , $V_H3-30-3$, $V_H3-30-5$, V_H3-33 , V_H3-35 , V_H3-38 , V_H3-43 , V_H3-48 , V_H3-49 , V_H3-53 , V_H3-64 , V_H3-66 , V_H3-72 , V_H3-73 , V_H3-74 , V_H4-4 , V_H4-28 , $V_H4-30-1$, $V_H4-30-2$, $V_H4-30-4$, V_H4-31 , V_H4-34 , V_H4-39 , V_H4-59 , V_H4-61 , V_H5-51 , V_H6-1 , V_H7-4-1 , 및 V_H7-81 분절들로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 V_H1-69 분절이고, 특정 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 사람 집단에서 발견되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13개 다형성 형태로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 V_H1-2 분절이고; 특정 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 사람 집단에서 발견되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 다형성 형태로 존재한다.

[0028] 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 면역글로불린 유전자좌는 비-사람 동물의 변형된 유전자좌이다. 하나의 실시형태에서, 상기 변형된 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌는, 상응하는 비변형된 비-사람 유전자좌가 야생형 비-사람 동물에서 발견되는 게놈내 위치에서 비-사람 동물로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 변형된 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌는 비-사람 동물에서 전이유전자로서 존재한다.

[0029] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 유전자 분절은 V_H1-69 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-69 유전자 분절은 서열번호 34를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-69 유전자 분절은 서열번호 34로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-69 유전자 분절은 서열번호 34와 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다.

[0030] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 유전자 분절은 서열번호 34의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다.

[0031] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 유전자 분절은 V_H1-2 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-2 유전자 분절은 서열번호 60을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-2 유전자 분절은 서열번호 60으로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H1-2 유전자 분절은 서열번호 60과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다.

[0032] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 유전자 분절은 서열번호 60의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다.

[0033] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 기능성 사람 V 분절은 하나 이상의 D 분절 및 하나 이상의 J 분절, 또는 하나 이상의 J 분절과 작동가능하게 연결된다. 하나의 실시형태에서, 상기 V 분절 및 하나 이상의 D 및/또는 J 분절은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결된다. 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 중쇄 불변 영역 서열은 C_H1 , 힌지, C_H2 , C_H3 서열, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, C_H1 , 힌지, C_H2 , C_H3 , 또는 이들의 조합은 각각 비-사람 내인성 불변 서열이다. 하나의 실시형태에서, C_H1 , 힌지, C_H2 , C_H3 , 또는 이들의 조합 중 하나 이상은 사람 서열이다. 특정 실시형태에서, C_H1 및/또는 힌지는 사람

서열이다.

- [0034] 하나의 양상에서, 변형된 내인성 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌가 제공되고, 상기 유전자좌는 모든 기능성 V 유전자 분절이 단일 사람 V 유전자 분절(또는 다중 다형성 형태 또는 복제수로 존재하는 단일 사람 V 유전자 분절)로 대체된 것을 포함하고, 여기서, 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌는 단일 사람 V 유전자 분절(또는 다형성 형태 또는 복제물 중 하나) 이외의 다른 V 유전자 분절로부터 유도된 중쇄 가변 유전자를 형성하기 위해 재배열할 수 없다.
- [0035] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V 유전자 분절은 V_H1-69 이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V 유전자 분절은 V_H1-2 이다.
- [0036] 하나의 실시형태에서, 상기 유전자좌는 하나 이상의 사람 또는 비-사람 D_H 유전자 분절 및 하나의 사람 또는 비-사람 J_H 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 유전자좌는 사람 D_H 유전자 분절 및 사람 J_H 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 유전자좌는 사람 J_H 유전자 분절을 포함한다. 또 다른 특이적 실시형태에서, 상기 유전자좌는 사람 V_H1-69 유전자 분절(단일 복제물 또는 다중 복제물의 상이한 다형성 변이체로서 존재함), 모든 기능성 사람 D_H 유전자 분절 및 모든 기능성 사람 J_H 유전자 분절을 포함한다. 또 다른 특이적 실시형태에서, 상기 유전자좌는 사람 V_H1-2 유전자 분절(단일 복제물 또는 다중 복제물의 상이한 다형성 형태로 존재함), 모든 기능성 사람 D_H 유전자 분절 및 모든 기능성 사람 J_H 유전자 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V, D, 및 J 유전자 분절(또는 V 및 J 유전자 분절)은 내인성 마우스 중쇄 유전자좌에서 마우스 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스 중쇄 유전자좌는 마우스 면역글로불린 불변 영역 서열의 야생형 레퍼토리를 포함한다.
- [0037] 하나의 양상에서, 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 비-사람 동물의 단지 기능성 면역글로불린 중쇄 V 유전자 분절은 사람 V_H1-2 , V_H1-3 , V_H1-8 , V_H1-18 , V_H1-24 , V_H1-45 , V_H1-46 , V_H1-58 , V_H1-69 , V_H2-5 , V_H2-26 , V_H2-70 , V_H3-7 , V_H3-9 , V_H3-11 , V_H3-13 , V_H3-15 , V_H3-16 , V_H3-20 , V_H3-21 , V_H3-23 , V_H3-30 , $V_H3-30-3$, $V_H3-30-5$, V_H3-33 , V_H3-35 , V_H3-38 , V_H3-43 , V_H3-48 , V_H3-49 , V_H3-53 , V_H3-64 , V_H3-66 , V_H3-72 , V_H3-73 , V_H3-74 , V_H4-4 , V_H4-28 , $V_H4-30-1$, $V_H4-30-2$, $V_H4-30-4$, V_H4-31 , V_H4-34 , V_H4-39 , V_H4-59 , V_H4-61 , V_H5-51 , V_H6-1 , V_H7-4-1 , 및 V_H7-81 유전자 분절들로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 V 유전자 분절은 사람 V_H1-69 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 V 유전자 분절은 사람 V_H1-2 유전자 분절이다.
- [0038] 하나의 양상에서, 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 비-사람 동물은 단일 기능성 사람 V_H 유전자 분절(단일 복제물 또는 다중 복제물의 상이한 다형성 형태로서 존재하는)을 포함하고, 여기서, 비-사람 동물은 단일 기능성 사람 V_H 유전자 분절(또는 다형성 형태 또는 복제물 중 하나)이 결핍된 재배열된 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 유전자를 실질적으로 형성할 수 없다.
- [0039] 하나의 양상에서, 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 비-사람 동물에서 발현되는 단지 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 사람 V_H1-2 , V_H1-3 , V_H1-8 , V_H1-18 , V_H1-24 , V_H1-45 , V_H1-46 , V_H1-58 , V_H1-69 , V_H2-5 , V_H2-26 , V_H2-70 , V_H3-7 , V_H3-9 , V_H3-11 , V_H3-13 , V_H3-15 , V_H3-16 , V_H3-20 , V_H3-21 , V_H3-23 , V_H3-30 , $V_H3-30-3$, $V_H3-30-5$, V_H3-33 , V_H3-35 , V_H3-38 , V_H3-43 , V_H3-48 , V_H3-49 , V_H3-53 , V_H3-64 , V_H3-66 , V_H3-72 , V_H3-73 , V_H3-74 , V_H4-4 , V_H4-28 , $V_H4-30-1$, $V_H4-30-2$, $V_H4-30-4$, V_H4-31 , V_H4-34 , V_H4-39 , V_H4-59 , V_H4-61 , V_H5-51 , V_H6-1 , V_H7-4-1 , 및 V_H7-81 유전자 분절로부터 선택되는 사람 분절 중 하나로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 분절은 V_H1-69 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 분절은 V_H1-2 분절이다. 하나의 실시형태에서, 마우스에 의해 발현되는 단지 면역글로불린 중쇄 가변 영역이 단일 V 분절 계열 구성원으로부터 유도하고, 하나의 실시형태에서, 상기 단지 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 단일 V 분절 계열 구성원의 다형성 변이체로부터 유도한다.
- [0040] 하나의 양상에서, 제한된 면역글로불린 중쇄 V 유전자 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 하나 이상의 사람 면역글로불린 κ 경쇄 가변 분절(V_κ)을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 V_κ 분절은 하나 이상의 사람 J 분절에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시형

태에서, 상기 J 분절은 사람 J_K 분절이다. 또 다른 특이적 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 면역글로불린 λ 경쇄를 발현하지 않는다. 또 다른 특정 실시형태에서, 비-사람 동물은 기능성 사람 또는 기능성 내인성 면역글로불린 λ 경쇄 가변 유전자좌를 포함하지 않는다.

[0041] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 설치류이다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 마우스이다.

[0042] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 내인성 비-사람 면역글로불린 V_K 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성의 내인성 V_K 분절들의 하나 이상의 기능성 사람 V_K 분절로의 대체를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 상기 대체는 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 사람 면역글로불린 V_K 분절로의 대체이다.

[0043] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 내인성 비-사람 면역글로불린 V_K 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 내인성 V_K 유전자 분절들의 V_K4-1, V_K5-2, V_K7-3, V_K2-4, V_K1-5, V_K1-6, V_K3-7, V_K1-8, V_K1-9, V_K2-10, V_K3-11, V_K1-12, V_K1-13, V_K2-14, V_K3-15, V_K1-16, V_K1-17, V_K2-18, V_K2-19, V_K3-20, V_K6-21, V_K1-22, V_K1-23, V_K2-24, V_K3-25, V_K2-26, V_K1-27, V_K2-28, V_K2-29, V_K2-30, V_K3-31, V_K1-32, V_K1-33, V_K3-34, V_K1-35, V_K2-36, V_K1-37, V_K2-38, V_K1-39, V_K2-40 및 이들의 조합으로부터 선택되는 사람 V_K 유전자 분절로의 대체를 포함한다.

[0044] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 내인성 비-사람 면역글로불린 J_K 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성의 내인성 비-사람 면역글로불린 J_K 분절들의 하나 이상의 기능성 사람 면역글로불린 J_K 분절로의 대체를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 상기 대체는 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 사람 면역글로불린 J_K 분절로의 대체이다.

[0045] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 내인성 비-사람 면역글로불린 J_K 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 내인성 비-사람 면역글로불린 J_K 유전자 분절들의, J_K1, J_K2, J_K3, J_K4, J_K5, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 사람 J_K 유전자 분절로의 대체를 포함한다.

[0046] 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 단일 V 분절 및/또는 이의 다형성 변이체로 필수적으로 이루어진 V 분절의 레퍼토리를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 면역글로불린 중쇄 V 분절은 사람 V_H1-69 분절이고, 비-사람 동물은, 추가로 모든 기능성 비-사람 D_H 분절들의 모든 기능성 사람 D_H 분절로의 대체를 포함하고, 모든 기능성 비-사람 J_H 분절들의 모든 기능성 사람 J_H 분절로의 대체를 추가로 포함하며, 여기서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌는 사람 또는 비-사람 불변 영역 유전자 서열에 작동가능하게 연결되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 불변 영역 유전자 서열은 내인성 비-사람 불변 영역 유전자 서열이다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 사람 V_H1-69 서열, 사람 D_H 서열, 사람 J_H 서열 및 마우스 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 암호화하는 유전자를 형성하기 위해 분절들을 재배열한다.

[0047] 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 단일 V 분절 및/또는 이의 다형성 변이체로 필수적으로 이루어진 V 분절의 레퍼토리를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 면역글로불린 중쇄 V 분절은 사람 V_H1-2 분절이고, 상기 비-사람 동물은, 추가로 모든 기능성 비-사람 D_H 분절들의 모든 기능성 사람 D_H 분절로의 대체를 포함하고, 추가로 모든 기능성 비-사람 J_H 분절들의 모든 기능성 사람 J_H 분절로의 대체를 포함하고, 여기서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌는 사람 또는 비-사람 불변 영역 유전자 서열에 작동가능하게 연결되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 불변 영역 유전자 서열은 내인성 비-사람 불변 영역 유전자 서열이다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 사람 V_H1-2 서열, 사람 D_H 서열, 사람 J_H 서열 및 마우스 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 암호화하는 유전자를 형성하기 위해 분절을 재배열한다.

[0048] 하나의 실시형태에서, 상기 재배열된 유전자를 포함하는 B 세포가 제공된다. 특정 실시형태에서, 상기 B 세포는 목적하는 항원으로 면역화된, 상기된 바와 같은 마우스 기원이고 상기 B 세포는 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 암호화한다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 병원체이다. 특정 실시형태에서, 상기 병원체는 인플루엔자 바이러스, 간염 바이러스(예를 들면, B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스) 및 사람 면역결핍 바이러스로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 B 세포는 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 사람 경쇄 가변 영역(예를 들면, 사람 κ 경쇄 가변 영역)을 포함하는 체세포 돌연변이된 고친화성(예를 들면, 약 10^{-9} K_D 이하)의 항체를 암호화한다.

- [0049] 하나의 양상에서, 제한된 면역글로불린 중쇄 V 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 하나 이상의 사람 λ 경쇄 가변(V λ) 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 사람 V λ 분절은 하나 이상의 사람 J 분절에 작동가능하게 연결되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 J 분절은 사람 J λ 분절이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 κ 경쇄를 발현하지 않는다. 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 기능성 사람 또는 비-사람 κ 경쇄 가변 유전자좌를 포함하지 않는다.
- [0050] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 면역글로불린 V λ 분절들의 하나 이상의 기능성 사람 면역글로불린 V λ 분절로의 대체를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 상기 대체는 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 사람 면역글로불린 V λ 분절로의 대체이다.
- [0051] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 V λ 분절들의 사람 λ 경쇄 유전자좌의 클러스터 A의 단편으로의 대체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 사람 λ 경쇄 유전자좌의 클러스터 A의 단편은 사람 V λ 3-27 내지 V λ 3-1의 사람 V λ 유전자 분절들을 포함한다.
- [0052] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 V λ 분절들의 사람 λ 경쇄 유전자좌의 클러스터 B의 단편으로의 대체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 사람 λ 경쇄 유전자좌의 클러스터 B의 단편은 V λ 5-52 내지 V λ 1-40의 사람 V λ 유전자 분절들을 포함한다.
- [0053] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 V λ 분절들의 사람 λ 경쇄 유전자좌의 클러스터 A의 단편 및 클러스터 B의 단편으로의 대체를 포함하고, 여기서, 대체 결과로서 상기 동물은 V λ 5-52 내지 V λ 3-1의 사람 V λ 유전자 분절을 포함한다.
- [0054] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 V λ 분절들의 12개 이상의 사람 V λ 유전자 분절, 28개 이상의 사람 V λ 유전자 분절 또는 40개 이상의 사람 V λ 유전자 분절들의 대체를 포함한다.
- [0055] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은, 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 비-사람 면역글로불린 J λ 유전자 분절들의 하나 이상의 기능성 사람 면역글로불린 J λ 유전자 분절로의 대체를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 상기 대체는 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 사람 면역글로불린 J λ 유전자 분절로의 대체이다. 다양한 실시형태에서, 상기 기능성 사람 J λ 유전자 분절들은 J λ 1, J λ 2, J λ 3 및 J λ 7을 포함한다.
- [0056] 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 단지 단일 V H 분절을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변(V H) 영역 유전자좌를 포함하고, 여기서, 단일 V H 분절은 사람 V H 1-69 분절 또는 사람 V H 1-2 분절이고, 추가로 모든 기능성 비-사람 D H 분절들의 모든 기능성 사람 D H 분절로의 대체를 포함하고, 추가로 모든 기능성 비-사람 J H 분절들의 모든 기능성 사람 J H 분절로의 대체를 포함하고, 여기서, 상기 V H 영역 유전자좌는 사람 또는 비-사람 불변 영역 유전자 서열에 작동가능하게 연결되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 불변 영역 유전자 서열은 비-사람 불변 영역 유전자 서열, 예를 들면, 내인성 비-사람 불변 유전자 서열이다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 상기 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 사람 V H 1-69 서열(또는 사람 V H 1-2 서열), 사람 D H 서열, 사람 J H 서열, 및 내인성 비-사람 불변 영역 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 암호화하는 유전자를 형성하기 위해 분절을 재배열한다.
- [0057] 하나의 실시형태에서, 상기 재배열된 유전자를 포함하는 B 세포가 제공된다. 특정 실시형태에서, 상기 B 세포는 목적하는 항원으로 면역화된, 기재된 바와 같은 비-사람 동물 기원이고, 상기 B 세포는 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 암호화한다. 하나의 실시형태에서, 상기 항원은 리간드, 세포 표면 수용체 및 세포 내 단백질로부터 선택되는 사람 단백질이다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 병원체이다. 특정 실시형태에서, 상기 병원체는 인플루엔자 바이러스, 간염 바이러스(예를 들면, B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스) 및 사람 면역결핍 바이러스로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 B 세포는 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 사람 경쇄 가변 영역(예를 들면, 사람 λ 경쇄 가변 영역)을 포함하는 체세포 돌연변이된 고친화성(예를 들면, 약 10^{-9} K $_D$ 이하)의 항체를 암호화한다.
- [0058] 하나의 양상에서, 제한된 면역글로불린 V H 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 전이유전자 상에 사람 V H 1-69 분절(또는 사람 V H 1-2 분절)을 포함하고, 여기서, 상기 사람 V H 1-69 분절은 전이유전자상에 사람 또는 비-사람 D H 분절, 및/또는 사람 또는 비-사람 J 분절에 작동가능하게 연결되어

있고, 상기 전이유전자는 사람 또는 비-사람 불변 영역 유전자 또는 키메라 사람/비-사람 불변 영역(예를 들면, C_H1, 힌지, C_H2, C_H3 또는 이들의 조합(여기서, 하나 이상의 서열은, 예를 들면, 힌지, C_H2, 및 C_H3 및/또는 힌지로부터 선택되는 비-사람의 서열이다))을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 마우스 또는 래트이고 상기 비-사람 D, J 및/또는 불변 영역 유전자는 마우스 또는 래트 유전자 또는 키메라 사람/마우스 또는 래트 유전자이다.

[0059] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 하나 이상의 사람 면역글로불린 V_L 유전자 분절 및 J_L 유전자 분절, 또는 하나 이상의 사람 면역글로불린 V_K 유전자 분절 및 J_K 유전자 분절, 및 사람 면역글로불린 κ 또는 λ 경쇄 불변 영역 유전자를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자좌를 포함하는 전이유전자를 포함하여 상기 전이유전자는 상기 비-사람 동물에서 재배열하여 재배열된 면역글로불린 κ 또는 λ 경쇄 유전자를 형성한다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_K 및 J_K 유전자 분절은 본원에 기재된 것들이다. 다양한 실시형태에서, 사람 V_L 및 J_L 유전자 분절들은 본원에 기재된 것들이다.

[0060] 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_H1-69 분절(또는 사람 V_H1-2 분절)인 단일 V 분절, 하나 이상의 사람 D 분절, 하나 이상의 사람 J 분절, 및 중쇄 가변 유전자좌에 작동가능하게 연결된 사람 불변 유전자를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌를 갖는 전이유전자를 포함하여, 마우스는 전이유전자로부터, V_H1-69 분절(또는 V_H1-2 분절)로부터 기원하는 완전한 사람 항체를 발현한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 기능성의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌를 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 내인성 비-사람 D_H 및/또는 내인성 비-사람 J_H 분절이 결실된 비기능성의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌를 포함하여, 비-사람 동물은 재배열된 비-사람 항체 유전자를 형성하기 위해 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자좌를 재배열할 수 없다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 내인성 마우스 중쇄 불변 영역에 작동가능하게 연결된 스위치 서열이 결실되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 스위치 서열은 비-사람(예를 들면, 마우스) μ 스위치 서열이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 면역글로불린 κ 유전자좌 및 면역글로불린 λ 유전자좌로부터 선택되는 기능성의 내인성 경쇄 가변 유전자좌가 결핍되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 J_K 및/또는 J_L 서열이 결실되어 있어, 상기 비-사람 동물은 재배열된 내인성 비-사람 면역글로불린 κ 경쇄 및/또는 재배열된 내인성 비-사람 면역글로불린 λ 경쇄 유전자를 형성하기 위해 내인성 비-사람 면역글로불린 κ 경쇄 및/또는 내인성 비-사람 면역글로불린 λ 경쇄 가변 영역을 재배열할 수 없다.

[0061] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 내인성 비-사람 면역글로불린 κ 경쇄 서열이 결실되어 있어 내인성 비-사람 면역글로불린 κ 경쇄의 기능성 녹아웃을 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 내인성 비-사람 면역글로불린 λ 경쇄 서열이 결실되어 있어 내인성 비-사람 면역글로불린 λ 경쇄의 기능성 녹아웃을 유도한다.

[0062] 하나의 양상에서, 상기 비-사람 동물은 기능적으로 사일런싱의 내인성 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌를 포함하고 사람 중쇄 가변 유전자 분절들(예를 들면, 단 1개 이하 또는 단 2개 이하)의 제한된 레퍼토리를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 기능성 사일런싱은 결실, 삽입, 역위 및 이들의 조합으로부터 선택된 내인성 비-사람 중쇄 가변 유전자좌의 변형을 포함한다.

[0063] 하나의 양상에서, 단 1개의 사람 V_H 분절 또는 이의 하나 이상의 다형체로부터, 하나 이상의 D 분절의 레퍼토리로부터 선택된 D 분절로부터, 및 하나 이상의 J 분절의 레퍼토리로부터 유도된 J 분절로부터 유도된 면역글로불린 V_H 레퍼토리를 포함하는 설치류가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 사람 V_H 분절, 사람 D 분절 및 사람 J 분절을 재배열하고 사람 또는 설치류 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결된 재배열된 사람 중쇄 서열을 형성한다. 하나의 실시형태에서, 사람 및/또는 설치류 불변 영역 서열은 C_H1, 힌지, C_H2, C_H3, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 사람 가변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현하고, 여기서, 상기 경쇄는 재배열된 사람 중쇄 서열로부터 유도된 사람 중쇄 도메인을 갖는 동족체이다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 비-사람 중쇄 가변 도메인, 비-사람 경쇄 가변 도메인 및 이들의 조합으로부터 선택된 폴리펩타이드 서열을 발현하지 않는다.

[0064] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 분절은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19개 이상의 다형성 변이체로 존재하고, 여기서, 각각의 다형성 변이체는 D 및/또는 J 분절에 작동가능하게 연결되어 있어 각각의 다형성 변이체는 하나 이상의 D 분절 중 어느 하나 및 하나 이상의 J 분절 중 어

는 하나와 재배열하고 재배열된 중쇄 가변 도메인을 형성할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 마우스 또는 래트이다. 하나의 실시형태에서, D 분절의 레퍼토리는 2개 이상의 D 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, J 분절의 레퍼토리는 2개 이상의 J 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 D 및/또는 J 분절은 사람 분절이다.

[0065] 하나의 양상에서, 단일 사람 면역글로불린 V_H 분절 및/또는 이의 다형성 변이체 및 하나 이상의 D_H 및 하나 이상의 J 서열을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 작제물은 비-사람 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌에 상동성인 하나 이상의 상동성 암(arm) 또는 리컴비나제 인지 부위(예를 들면, lox 부위)를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V 분절은 V_H1-69 분절 또는 V_H1-2 분절이다.

[0066] 하나의 양상에서, 단일 사람 면역글로불린 중쇄 V 분절을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 단일 V_H 분절은 V_H1-69 (또는 V_H1-2) 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 작제물은 부위 특이적 리컴비나제 인지 부위를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 작제물은 V_H1-69 (또는 V_H1-2) 분절의 업스트림에 위치한 제1 마우스 상동성 암 및 V_H1-69 (또는 V_H1-2) 분절의 다운스트림에 위치한 제2 마우스 상동성 암을 포함하고, 여기서, 상기 제1 마우스 상동성 암은 마우스 면역글로불린 중쇄 가변 영역 바로 업스트림에 위치하지만 기능성 마우스 면역글로불린 중쇄 가변 분절을 포함하지 않는 마우스 염색체의 영역에 상동성이다. 하나의 실시형태에서, 상기 작제물은 서열번호 3을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 작제물은 서열번호 70을 포함한다.

[0067] 하나의 양상에서, 상기 제한된 단일 V_H 분절은 비-사람 동물에 존재하거나 상기 제한된 V_H 분절은 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌(예를 들면, 동일계 또는 전이유전자좌)에 위치하고 비-사람 동물 또는 비-사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌는 마우스, 래트, 토끼, 돼지, 소(예를 들면, 젖소, 황소, 버팔로), 사슴, 양, 염소, 닭, 고양이, 개, 흰담비, 영양류(예를 들면, 마모셋, 붉은털 원숭이) 유전자좌 또는 동물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물 또는 유전자좌는 마우스 또는 래트 유전자좌이다.

[0068] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같이 비-사람 동물로부터 유도하고 제한된 V_H 분절 레퍼토리를 포함하는 세포 또는 조직이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_H 분절 레퍼토리는 단일 V_H 계열 구성원 및/또는 이의 다형성 변이체로 제한된다. 특정 실시형태에서, 상기 단일 V_H 분절은 사람 V_H1-69 분절 또는 사람 V_H1-2 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 세포 또는 조직은 비-사람 동물의 비장, 림프절 또는 골수로부터 유도한다.

[0069] 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 ES 세포이다. 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 B 세포이다. 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 생식 세포이다.

[0070] 하나의 실시형태에서, 상기 조직은 연결조직, 근육 조직, 신경 조직 및 상피 조직으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 조직은 재생 조직이다.

[0071] 하나의 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 마우스 유래의 세포 및/또는 조직은 하나 이상의 생체의 분석에 사용하기 위해 분리된다. 다양한 실시형태에서, 상기 하나 이상의 생체의 분석은 물리적, 열, 전기, 기계적 또는 광학적 성질, 수술 과정의 측정, 상이한 조직 유형의 상호작용에 대한 측정, 영상화 기술의 현상 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0072] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 마우스이다.

[0073] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 제한된 중쇄 V_H 분절을 포함하는 비-사람 배아가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 배아는 상기 제한된 V_H 분절 및 숙주 배아 세포를 포함하는 ES 공여 세포를 포함한다.

[0074] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 마우스이다.

[0075] 하나의 양상에서, 비-사람 세포는 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물의 염색체 또는 이의 단편을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 비-사람 세포는 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물의 핵을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 세포는 핵 전달 결과로서 염색체 또는 이의 단편을 포함한다.

[0076] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물로부터 유도하는 핵이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 핵은 B 세포가 아닌 이배체 세포로부터 기원한다.

- [0077] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물 유래의 만능, 유도된 만능 또는 전능 세포가 제공된다. 특정 실시형태에서, 상기 세포는 마우스 배아 줄기(ES) 세포이다.
- [0078] 하나의 양상에서, 제한된 V_H 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 유도된 만능 세포가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 유도된 만능 세포는 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물로부터 유도한다.
- [0079] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물 세포로부터 유도하는 하이브리도마 또는 쿼드롬아가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 비-사람 동물은 마우스 또는 래트이다.
- [0080] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물의 림프구가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 B 세포이다.
- [0081] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 유전학적 변형을 포함하는 ES 세포, 만능 세포 및 유도된 만능 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 마우스 세포 및 마우스 배아가 제공된다. XX인 세포 및 XY인 세포가 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 변형을 함유하는 핵을 포함하는 세포가 또한 제공되고, 예를 들면, 변형은 전핵 주사에 의해 세포로 도입된다.
- [0082] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물에서 제조된 항체 가변 도메인 서열이 제공된다.
- [0083] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물로부터 유도된 서열을 포함하는 항체 가변 도메인을 포함하는 사람 치료제가 제공된다.
- [0084] 하나의 양상에서, 비-사람 동물로부터 항체 가변 영역 서열을 수득하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 항체 가변 영역 서열은 사람 V_H1-69 분절 또는 V_H1-2 분절로부터 유도하고, 여기서, 상기 방법은 (a) 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계(여기서, 상기 비-사람 동물은 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 비-사람 가변 분절들의 단일 사람 가변 분절로의 대체를 포함하고, 상기 단일 사람 가변 분절은 V_H1-69 분절 또는 V_H1-2 분절이고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_H1-69 분절 또는 V_H1-2 분절로부터 유도되지 않은 면역글로불린 중쇄 가변 영역 서열을 실질적으로 형성할 수 없다); (b) 상기 비-사람 동물이 목적하는 항원과 관련하여 면역 반응을 증강시키도록 하는 단계, 및 (c) 상기 비-사람 동물의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 서열을 동정하거나 분리하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 항체는 목적하는 항원에 결합한다.
- [0085] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 가변 분절은 V_H1-69 분절이다.
- [0086] 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 34로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 34와 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 34를 포함한다.
- [0087] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 가변 분절은 V_H1-2 분절이다.
- [0088] 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 60로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 60과 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 하나의 실시형태에서, 상기 항체 가변 영역 서열은 서열번호 60을 포함한다.
- [0089] 하나의 실시형태에서, 항원에 대한 상기 면역 반응은 ELISA 분석으로 측정시 기본 수준을 2배 초과하는 약 6×10^4 내지 약 5×10^5 배인 항체 역가를 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 항체 역가는 ELISA 분석으로 측정시 기본 수준을 2배 초과하는 약 1×10^5 내지 약 2×10^5 배이다. 특정 실시형태에서, 항체 역가는 ELISA 분석으로 측정시 기본 수준 보다 2배 초과하는 약 1.5×10^5 배이다. 하나의 실시형태에서, 상기 항원은 사람 세포 표면 수용체이다.
- [0090] 하나의 양상에서, 비-사람 동물에서 사람 항체 가변 영역의 레퍼토리를 생성시키는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 레퍼토리의 사람 중쇄 가변 영역은 동일한 V_H 유전자 계열 구성원 및 다수의 D_H 분절 중 하나 및 다수의 J_H 분절 중 하나로부터 유도하고, 여기서, 상기 레퍼토리는 단일 V_H 유전자 계열 구성원으로부터 기원하는 중쇄 면역글로불린 FR1(프레임워크 1), CDR1, FR2, CDR2, 및 FR3 서열을 가짐을 특징으로 한다. 하나의 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 추가로 다수의 상이한 CDR3 + FR4 서열을 가짐을 특징으로 한다.

- [0091] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 계열은 V_H 계열 1, 2, 3, 4, 5, 6, 및 7로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 계열은 V_H 계열 1이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 계열 구성원은 V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , 및 V_{H3-23} 으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 계열 구성원은 V_{H1-69} 이다. 특정 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 계열 구성원은 V_{H1-2} 이다.
- [0092] 하나의 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 V_{H1-69} 분절로부터 유도된 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 서열번호 35로부터 유도된 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 서열번호 35의 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다.
- [0093] 하나의 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 V_{H1-2} 분절로부터 유도하는 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 서열번호 61로부터 유도된 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 서열번호 61의 중쇄 FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3 서열을 포함한다.
- [0094] 하나의 양상에서, 생물학적(즉, 생체내) 시스템은 다수의 사람 D 및 J 분절과 단일 사람 V_H 유전자 분절의 다수의 재배열을 반영하는 다수의 상이한 사람 CDR3 서열을 생성하기 위해 제공되고, 여기서, 상기 시스템은 체세포 초돌연변이를 제외하고는 동일한 사람 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 서열을 가짐을 특징으로 하는 사람 중쇄 가변 도메인을 생성하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 체세포적으로 초돌연변이되고 단일 사람 V_H 유전자 분절 및 다수의 사람 D 및 J 분절로부터 유도함을 특징으로 하고, 상기 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 유전학적으로 변형된 비-사람 동물(예를 들면, 설치류, 예를 들면, 마우스 또는 래트)을 포함한다.
- [0095] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , 및 V_{H3-23} 으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 V_{H1-69} 이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 V_{H1-2} 이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 표 1에서 확인된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 표 2에서 확인된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 표 3에서 확인된다.
- [0096] 하나의 양상에서, 다수의 사람 D 및 J 분절과 단일 사람 V_H 유전자 분절의 재배열로부터 다수의 중쇄 CDR 서열을 제조하는 생체내 방법이 제공되고, 여기서, 상기 방법은 체세포 초돌연변이를 제외하고는 동일한 사람 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 서열을 가짐을 특징으로 하는 사람 중쇄 가변 도메인을 제조하고, 여기서, 상기 중쇄 가변 도메인은 체세포적으로 초돌연변이되고 단일 사람 V_H 유전자 분절 및 다수의 사람 D 및 J 분절로부터 유도함을 특징으로 하고; 여기서, 상기 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 유전학적으로 변형된 비-사람 동물(예를 들면, 설치류, 예를 들면, 마우스 또는 래트)을 포함한다.
- [0097] 하나의 실시형태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물을 목적하는 항원에 노출시키는 단계, 상기 비-사람 동물이 항원에 대해 면역 반응을 나타내도록 하는 단계(여기서, 상기 면역 반응은 사람 D 분절 중 하나 및 사람 J 분절 중 하나와 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절의 재배열로부터 유도된 다수의 중쇄 CDR 서열을 생성시킨다) 및 항원에 결합하는 중쇄 CDR 세트를 동정하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 방법은 상기 중쇄 CDR을 포함하는 사람 V_H 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 상기 동물로부터 분리함을 포함한다.
- [0098] 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 CDR 서열은 사람 V_{H1-69} 유전자 분절의 재배열로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 CDR 서열은 사람 V_{H1-2} 유전자 분절의 재배열로부터 유도한다.
- [0099] 하나의 양상에서, 비-사람 동물에서 다수의 상이한 CDR3 및 FR4 서열을 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌를 포함하는 비-사람 동물을 목적하는 항원에 대해 단일 V_H 분절 계열 구성원으로 제한된 V_H 분절 레퍼토리에 노출시키는 단계, 상기 비-사람 동물이 항원에 대해 면역 반응을 나타내도록 하는 단계(여기서, 상기 면역 반응은 중쇄 가변 도메인이 각각 단일 V_H 분절 계열 구성원으로부터 유도하고 다수의 상이한 CDR3 및 FR4 서열을 포함하는 B 세포 레퍼토리를 생성시킨다)를 포함한다.

- [0100] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 V_H 분절 계열 구성원은 사람이다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 마우스, 래트 및 토끼로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 리간드, 수용체, 세포내 단백질 및 분비된 단백질로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 바와 같이 사람 병원체이다.
- [0101] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 및 V_H3-23 로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 V_H1-69 이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 V_H1-2 이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 표 1에서 확인된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 표 2에서 확인된다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 계열 구성원은 표 3에서 확인된다.
- [0102] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물에서 제조된 면역글로불린 가변 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열이 제공된다.
- [0103] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물에서 제조된 항체의 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 아미노산 서열이 제공된다.
- [0104] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 비-사람에서 제조된 항체의 가변 영역을 암호화하는 면역글로불린 중쇄 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열이 제공된다.
- [0105] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 비-사람 동물에서 제조된 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들면, Fab, $F(ab)_2$, scFv)이 제공된다.
- [0106] 하나의 양상에서, 단일 사람 V_H 유전자 분절, 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절의 존재를 특징으로 하는 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스가 제공되고, 여기서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 내인성 마우스 유전자좌에 있고 상기 V_H 유전자 분절은 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절, 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절 및 내인성 면역글로불린 중쇄 불변 유전자에 작동가능하게 연결되어 있다.
- [0107] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 하나 이상의 사람 V_L 유전자 분절 및 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절을 포함하는 사람화된 면역글로불린 경쇄 유전자좌를 추가로 포함하고, 여기서, 상기 사람 V_L 유전자 분절 및 사람 J_L 유전자 분절은 비-사람 면역글로불린 경쇄 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결되어 있다. 특정 실시형태에서, 상기 사람 V_L 및 J_L 유전자 분절은 내인성 마우스 경쇄 유전자좌에 있고, 상기 비-사람 면역글로불린 경쇄 불변 영역 유전자는 마우스 유전자이다.
- [0108] 하나의 실시형태에서, 상기 사람화된 면역글로불린 경쇄 유전자좌는 전이유전자 상에 있고, 상기 불변 영역 유전자는 마우스, 래트 및 사람으로부터 선택된다.
- [0109] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_L 및 J_L 유전자 분절은 V_K 및 J_K 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_L 및 J_L 유전자 분절은 V_λ 및 J_λ 유전자 분절이다.
- [0110] 하나의 양상에서, 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 비-사람 동물은 단일 V 분절 계열 구성원으로부터 유도하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 발현하는 B 세포 레퍼토리를 갖는다. 하나의 실시형태에서, 상기 B 세포 레퍼토리에서 발현되는 비-사람 동물 면역글로불린 중쇄 가변 도메인의 B 세포 레퍼토리의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상은 동일한 V 분절 계열 구성원으로부터 유도한다. 특정 실시형태에서, 상기 %는 90% 이상이다. 하나의 실시형태에서, 상기 B 세포 레퍼토리는 필수적으로 말초(혈액) B 세포로 이루어진다. 하나의 실시형태에서, 상기 B 세포 레퍼토리는 비장 B 세포로 필수적으로 이루어진다. 하나의 실시형태에서, 상기 B 세포 레퍼토리는 골수 B 세포로 필수적으로 이루어진다. 하나의 실시형태에서, 상기 B 세포 레퍼토리는 말초 B 세포, 비장 B 세포 및 골수 B 세포로 필수적으로 이루어진다.
- [0111] 하나의 양상에서, 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 중쇄 면역글로불린 가변 도메인을 발현하는 비-사람 동물의 B 세포의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상,

80% 이상, 또는 90% 이상은 단일 V_H 유전자 분절 계열 구성원으로부터 유도하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인을 발현한다. 하나의 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 발현하는 비-사람 동물의 B 세포의 75% 이상은 상기 단일 V_H 유전자 분절 계열 구성원으로부터 유도하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 발현한다. 특정 실시형태에서, 상기 %는 90% 이상이다. 하나의 실시형태에서, B 세포 모두는 단일 V_H 유전자 계열 구성원으로부터 유도하는 중쇄 도메인을 발현한다.

[0112] 하나의 양상에서, 목적하는 항원을 사용한 면역화에 응답하여 항원 특이적 B 세포 집단을 생성하는 유전학적으로 변형된 마우스가 제공되고, 여기서, 상기 항원 특이적 B 세포 집단의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상은 모두 상기 동일한 V_H 유전자 분절로부터 유도하는 면역글로불린 중쇄를 발현한다. 하나의 실시형태에서, 항원-특이적 B 세포 집단의 75% 이상은 상기 동일한 V_H 유전자 분절로부터 유도하는 면역글로불린 중쇄를 발현한다. 하나의 실시형태에서, 항원 특이적 B 세포 모두는 상기 동일한 V_H 유전자 분절로부터 유도된 중쇄를 발현한다.

[0113] 하나의 양상에서, 제한된 V_H 유전자 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 제한은 V_H1-69 01 유전자 분절과 약 75.5% 이상, 76.5% 이상, 86.7% 이상, 87.8% 이상, 94.9% 이상, 96.9% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 사람 V_H1-69 유전자 분절 또는 V_H1-69 유전자 분절에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 상기 제한된 레퍼토리는 도 15의 V_H1-69 변이체 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0114] 하나의 양상에서, 제한된 V_H 유전자 분절 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 제한은 V_H1-2 유전자 분절과 약 94.9% 이상, 95.9% 이상, 96.9% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 사람 V_H1-2 유전자 분절 또는 V_H1-2 유전자 분절에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 상기 제한된 레퍼토리는 도 18의 V_H1-2 변이체 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0115] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 마우스이다.

[0116] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 야생형 마우스와 비교하여 보다 높은 비율의 성숙 B 세포 대 미성숙 B 세포를 특징으로 하는 면역표현형을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 상기 비율은 비장으로부터 수거된 B 세포로부터 계산된다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 약 1×10^7 의 성숙 B 세포 집단을 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 약 0.5×10^7 의 미성숙 B 세포 집단을 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 마우스의 비장에서 야생형 마우스에 나타나는 것보다 약 1.5배 내지 약 2배 높은 비율의 성숙 B 세포 대 미성숙 B 세포를 나타낸다.

[0117] 하나의 실시형태에서, 상기 비율은 골수로부터 수거된 B 세포로부터 계산한다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스는 약 3×10^5 의 성숙 B 세포 집단을 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 약 7×10^5 의 미성숙 B 세포 집단을 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 마우스의 골수에서 야생형 마우스에 의해 나타나는 것보다 약 3배 또는 약 3.3배 높은 비율의 성숙 B 세포 대 미성숙 B 세포를 나타낸다.

[0118] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 야생형 마우스와 비교하여 골수에서 보다 높은 수의 전구 B 세포를 특징으로 하는 면역표현형을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스는 마우스의 골수에서 야생형 마우스의 골수에서 나타나는 것보다 약 2.5배 내지 약 3배 높은 전구 B 세포 집단을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스는 야생형 마우스의 골수에서 나타나는 것보다 약 2.75배 높은 전구 B 세포 집단을 나타낸다.

[0119] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 야생형 B 세포의 약 80%인 $CD19^+$ 비장 B 세포 집단, 야생형 마우스와 거의 동일한 $CD3^+$ 비장 T 세포 집단 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 특성을 갖는 면역표현형을 나타낸다.

[0120] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 비장에서 이의 % $CD19^+$ B 세포가 야생형 마우스와 거의 동일한 림프구 집단을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 마우스의 비장 당 $CD19^+$ B 세포의 수는 야생형 마우스의 비장 당 $CD19^+$ B 세포 수의 약 50% 이상이다.

- [0121] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 야생형 마우스와 비교하여 골수에서 약 75% 이상 내지 약 80%의 $CD19^+$ B 세포를 포함한다.
- [0122] 하나의 실시형태에서, 마우스의 대퇴골 당 $CD19^+$ 골 세포의 총 수는 야생형 마우스에서 $CD19^+$ 골수 세포 총수의 약 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 또는 75% 이상이다.
- [0123] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 야생형 마우스에서 관찰되는 것과 거의 동일한 수준으로 IgD 및 IgM을 발현한다.
- [0124] 하나의 양상에서, 제한된 사람 V_H 분절 레퍼토리를 포함하고 추가로 사람화된 면역글로불린 경쇄 가변 분절 유전자좌를 포함하는 마우스가 제공되고, 여기서, 마우스에서 발현되는 λ 대 κ 경쇄의 비율은 야생형 마우스에서와 거의 동일하다.
- [0125] 하나의 양상에서, 단일 V_H 유전자 분절, 하나 이상의 D_H 유전자 분절 및 하나 이상의 J_H 유전자 분절의 존재를 특징으로 하는 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 포함하는 마우스가 제공되고, 여기서, 상기 단일 V_H 유전자 분절은 다형성 V_H 유전자 분절이다.
- [0126] 하나의 실시형태에서, 상기 다형성 V_H 유전자 분절은 사람 집단에서 높은 복제수와 관련된 사람 V_H 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , V_H3-23 , 또는 이들의 다형성 변이체로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 V_H1-69 유전자 분절이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 V_H1-2 유전자 분절이다.
- [0127] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 V_H 유전자 분절은 사람, 마우스 또는 키메라 사람/마우스 면역글로불린 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시형태에서, 상기 면역글로불린 불변 영역 유전자는 마우스 불변 영역 유전자이다. 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 불변 유전자는 사람 C_H1 , 사람 힌지, 사람 C_H2 , 사람 C_H3 , 및 이들의 조합으로부터 선택되는 사람 서열을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스 불변 유전자는 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에 위치한다.
- [0128] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는 J 유전자 분절 및 경쇄 불변 유전자에 작동가능하게 연결된 사람 면역글로불린 V_L 유전자 분절을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 V_L 유전자 분절 및/또는 J 유전자 분절은 사람 κ 유전자 분절 및 사람 λ 유전자 분절들로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, V_L 및/또는 J 유전자 분절은 사람 κ 유전자 분절이다.
- [0129] 다양한 실시형태에서, 상기 마우스는 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_H 유전자 분절들의 결실을 포함한다.
- [0130] 다양한 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 불활성된 내인성 중쇄 가변 유전자좌를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 상기 불활성화된 내인성 중쇄 가변 유전자좌는 내인성 중쇄 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결되어 있지 않다.
- [0131] 하나의 양상에서, 마우스가 제공되고, 여기서, 상기 마우스는 혈청 면역글로불린의 발현을 특징으로 하고, 여기서, 혈청 면역글로불린의 80% 초과는 사람 중쇄 가변 도메인 및 동족 사람 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 사람 중쇄 가변 도메인은 단일 사람 V_H 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체로 필수적으로 이루어진 V_H 유전자 분절 레퍼토리로부터 유도한다.
- [0132] 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-69 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-2 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체이다.
- [0133] 하나의 양상에서, 마우스가 제공되고 이의 생식선에서, 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_H 유전자 분절들의 단일 사람 V_H 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체로의 대체를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-69 유전자 분절 및/또는 이의 다형

성 변이체이다. 하나의 실시형태에서, 상기 단일 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-2 유전자 분절 및/또는 이의 다형성 변이체이다.

- [0134] 하나의 실시형태에서, 상기 마우스는, 내인성 면역글로불린 경쇄 유전자좌에서의, 모든 또는 실질적으로 모든 내인성 V_L 유전자 분절들의 하나 이상의 사람 V_L 유전자 분절로의 대체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스는 사람 V_L 유전자 분절에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 사람 J_L 유전자 분절을 추가로 포함한다.
- [0135] 하나의 양상에서, 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 서열은 재배열된 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 서열은 재배열된 V_H1-2 유전자 분절을 포함한다.
- [0136] 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 사람 V_H1-69 유전자 분절과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 특정 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 34와 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-69 유전자 분절은 표 2에서 확인된다.
- [0137] 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 35와 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 암호화한다.
- [0138] 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 사람 V_H1-2 유전자 분절과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 특정 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 60과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H1-2 유전자 분절은 표 3에서 확인된다.
- [0139] 하나의 실시형태에서, 상기 면역글로불린 가변 영역 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 61과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일한 아미노산 서열을 암호화한다.
- [0140] 하나의 양상에서, 완전한 사람 Fab 또는 완전한 사람 $F(ab)_2$ 를 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 완전한 사람 Fab 또는 완전한 사람 $F(ab)_2$ 는 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 완전한 사람 Fab 또는 완전한 사람 $F(ab)_2$ 는 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0141] 하나의 양상에서, 불멸화된 세포주를 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다.
- [0142] 하나의 양상에서, 하이브리도마 또는 쿼드로마를 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다.
- [0143] 하나의 양상에서, 사람 중쇄 가변 영역 및 사람 경쇄 가변 영역을 함유하는 파아지 라이브러리를 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다.
- [0144] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 영역은 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 38, 서열번호 40, 서열번호 42, 서열번호 44, 서열번호 46, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 52, 서열번호 54, 서열번호 56 및 서열번호 58로부터 선택되는 서열을 포함하는 사람 V_H1-69 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0145] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 영역은 서열번호 35, 서열번호 37, 서열번호 39, 서열번호 41, 서열번호 43, 서열번호 45, 서열번호 47, 서열번호 49, 서열번호 51, 서열번호 53, 서열번호 55, 서열번호 57 및 서열번호 59로부터 선택되는 서열을 포함하는 사람 V_H1-69 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0146] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 영역은 모두 서열번호 60, 서열번호 62, 서열번호 64, 서열번호 66 및 서열번호 68로부터 선택된 서열을 포함하는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0147] 하나의 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 영역은 서열번호 61, 서열번호 63, 서열번호 65, 서열번호 67 및 서열번호 69로부터 선택되는 서열을 포함하는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0148] 하나의 양상에서, 사람 항체 제조용 가변 영역 서열을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공되고, 상기 용도는 (a) 본원에 기재된 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, (b) (a)의 면역화된

마우스로부터 림프구를 분리하는 단계, (c) 상기 림프구를 하나 이상의 표지된 항체에 노출시키는 단계, (d) 목적하는 항원에 결합할 수 있는 림프구를 동정하는 단계 및 (e) 상기 림프구로부터 하나 이상의 가변 영역 핵산을 증폭시켜 가변 영역 서열을 제조하는 단계를 포함한다.

- [0149] 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 마우스의 비장으로부터 유도되거나 분리된다. 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 마우스의 림프절로부터 유도되거나 분리된다. 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 마우스의 골수로부터 유도되거나 분리된다. 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 마우스의 혈액으로부터 유도되거나 분리된다.
- [0150] 하나의 실시형태에서, 상기 표지된 항체는 형광단-접합된 항체이다. 하나의 실시형태에서, 상기 하나 이상의 형광단-접합된 항체는 IgM, IgG, 및/또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0151] 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 B 세포이다.
- [0152] 하나의 실시형태에서, 상기 하나 이상의 가변 영역 핵산 서열은 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 하나 이상의 가변 영역 핵산 서열은 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 경쇄 가변 영역 서열은 면역글로불린 κ 경쇄 가변 영역 서열이다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 가변 영역 핵산 서열은 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0153] 하나의 실시형태에서, 사람 항체 제조용 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하기 위해 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공되고, 상기 용도는 (a) 본원에 기재된 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, (b) (a)의 상기 면역화된 마우스로부터 비장을 분리하는 단계, (c) 비장으로부터 B 림프구를 하나 이상의 표지된 항체에 노출시키는 단계, (d) 목적하는 항원에 결합할 수 있는 (c)의 B 림프구를 동정하는 단계 및 (e) B 림프구 유래의 중쇄 가변 영역 핵산 서열 및 κ 경쇄 가변 영역 핵산 서열을 증폭시켜 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0154] 하나의 실시형태에서, 사람 항체 제조용 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하기 위해 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공되고, 상기 용도는 (a) 본원에 기재된 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, (b) (a)의 상기 면역화된 마우스로부터 하나 이상의 림프절을 분리하는 단계, (c) 하나 이상의 림프절 유래의 B 림프구를 하나 이상의 표지된 항체에 노출시키는 단계, (d) 목적하는 항원과 결합할 수 있는 (c)의 상기 B 림프구를 동정하는 단계, 및 (e) B 림프구 유래의 중쇄 가변 영역 핵산 서열 및 κ 경쇄 가변 영역 핵산 서열을 증폭시켜 상기 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0155] 하나의 실시형태에서, 사람 항체 제조용 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공되고, 상기 용도는 (a) 본원에 기재된 마우스를 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, (b) (a)의 면역화된 마우스로부터 골수를 분리하는 단계, (c) 상기 골수 유래의 B 림프구를 하나 이상의 표지된 항체에 노출시키는 단계, (d) 목적하는 항원에 결합할 수 있는 (c)의 B 림프구를 동정하는 단계 및 (e) B 림프구 유래의 중쇄 가변 영역 핵산 서열 및 κ 경쇄 가변 영역 핵산 서열을 증폭시켜 상기 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하는 단계를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 상기 하나 이상의 표지된 항체가 IgM, IgG, 및/또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0156] 다양한 실시형태에서, 목적하는 항원은 예를 들면, 바이러스 항원을 포함하는, 사람 피검체에 영향을 미치는 병원체이다. 예시적인 바이러스 병원체는 주로, 예를 들면 아데노비리대(*Adenoviridae*), 세균 피코르나비리대(*Picornaviridae*), 헤르페스비리대(*Herpesviridae*), 헤파드나비리대(*Hepadnaviridae*), 플라비비리대(*Flaviviridae*), 레트로비리대(*Retroviridae*), 오르토믹소비리대(*Orthomyxoviridae*), 파라믹소비리대(*Paramyxoviridae*), 파포바비리대(*Papovaviridae*), 폴리오마바이러스(*Polyomavirus*), 라브도비리대(*Rhabdoviridae*), 및 토가비리대(*Togaviridae*)과의 병원체이다. 상기 예시적인 바이러스는 전형적으로 길이가 20 내지 300nm의 범위이다. 다양한 실시형태에서, 목적하는 항원은 간염 바이러스(예를 들면, HCV, HBV, 등), 사람 면역결핍 바이러스(HIV), 또는 인플루엔자 바이러스(예를 들면, H1N1)으로부터 선택되는 바이러스 항원이다.
- [0157] 다양한 실시형태에서, 사람 항체 제조용 중쇄 및 κ 경쇄 가변 영역 서열을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공되고, 상기 증폭된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 사람 중쇄 및 경쇄 불변 영역 서열에 융합시키고, 세포에서 상기 융합된 중쇄 및 경쇄 서열을 발현하고, 상기 발현된 중쇄 및 경쇄 서열을 회수하여 사람 항체를 제조하는 단계를 포함한다.
- [0158] 다양한 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 불변 영역은 IgM, IgD, IgA, IgE 및 IgG로부터 선택된다. 다양한 특정

실시형태에서, 상기 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택된다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 불변 영역은 C_H1, 힌지, C_H2, C_H3, C_H4, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 다양한 실시형태에서, 상기 경쇄 불변 영역은 면역글로불린 k 불변 영역이다. 다양한 실시형태에서, 상기 세포는 HeLa 세포, DU145 세포, Lncap 세포, MCF-7 세포, MDA-MB-438 세포, PC3 세포, T47D 세포, THP-1 세포, U87 세포, SHSY5Y(사람 신경아 세포종) 세포, Saos-2 세포, Vero 세포, CHO 세포, GH3 세포, PC12 세포, 사람 망막 세포(예를 들면, PER.C6™ 세포), 및 MC3T3 세포로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 상기 세포는 CHO 세포이다.

[0159] 하나의 양상에서, 목적하는 항원에 대해 특이적인 역-키메라 설치류-사람 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 마우스를 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 항원에 대해 특이적인 역-키메라 마우스-사람 항체를 생성하는 마우스로부터 하나 이상의 세포를 분리하는 단계, 상기 항원에 대해 특이적인 역-키메라 마우스-사람 항체를 생성하는 하나 이상의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0160] 하나의 실시형태에서, 상기 역-키메라 마우스-사람 항체는 마우스 또는 래트 중쇄 불변 유전자와 융합된 사람 중쇄 가변 도메인 및 마우스 또는 래트 또는 사람 경쇄 불변 유전자와 융합된 사람 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절을 함유한다.

[0161] 하나의 실시형태에서, 항원에 대해 특이적인 역-키메라 설치류-사람 항체를 생성하는 하나 이상의 세포를 배양하는 것은 마우스로부터 분리된 하나 이상의 세포로부터 생성된 하나 이상의 하이브리도마 세포 상에서 수행한다.

[0162] 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 사람 피검체에 병을 유발하는 병원체이다.

[0163] 하나의 양상에서, 목적하는 항원에 대해 특이적인 완전한 사람 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 마우스를 상기 항원으로 면역화시키는 단계, 항원에 대해 특이적인 역-키메라 설치류-사람 항체를 생성하는 마우스로부터 하나 이상의 세포를 분리하는 단계, 항원에 대해 특이적인 역-키메라 설치류-사람 항체로부터 유도하는 완전한 사람 항체를 생성하는 하나 이상의 세포를 제조하는 단계 및 완전한 사람 항체를 생성하는 하나 이상의 세포를 배양하는 단계 및 상기 완전한 사람 항체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0164] 다양한 실시형태에서, 항원에 대해 특이적인 역-키메라 설치류-사람 항체를 생성하는 마우스로부터 분리된 하나 이상의 세포는 비장세포 또는 B 세포이다.

[0165] 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 모노클로날 항체이다.

[0166] 다양한 실시형태에서, 상기 항체는 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절을 함유하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0167] 다양한 실시형태에서, 목적하는 항원을 사용한 면역화는 단백질, DNA, DNA 및 단백질의 조합, 또는 항원을 발현하는 세포로 수행한다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 사람 피검체에 병을 유발하는 병원체이다.

[0168] 하나의 양상에서, 면역글로불린 가변 영역 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 핵산 서열을 사용하여 사람 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조한다. 하나의 실시형태에서, 상기 마우스를 사용하여 항체, 다중-특이적 항체(예를 들면, 이특이적 항체), scFv, 이특이적 scFv, 이중항체, 삼중항체, 사중항체, V-NAR, V_HH, V_L, F(ab), F(ab)₂, DVD (즉, 이원 가변 도메인 항원-결합 단백질), SVD (즉, 단일 가변 도메인 항원-결합 단백질), 또는 이특이적 T-세포 인게이거(engager) (BiTE)로부터 선택되는 항원-결합 단백질을 제조한다.

[0169] 하나의 양상에서, 사람 항원 결합 단백질을 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 유전학적으로 변형된 비-사람 동물을 목적하는 항원에 노출시키는 단계, 상기 유전학적으로 변형된 비-사람 동물에서 상기 항원에 대한 면역 반응이 증가되도록 하는 단계, 상기 유전학적으로 변형된 비-사람 동물로부터 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 사람 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 중쇄 가변 도메인 핵산 서열을 수득하는 단계, 상기 중쇄 가변 도메인 핵산 서열을 사람 불변 영역 서열에 클로닝하는 단계 및 포유동물 세포에서 사람 중쇄 가변 도메인 서열 및 사람 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 발현시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 포유동물 세포는 CHO 세포이다. 하나의 실시형태에서, 상기 유전학적으로 변형된 비-사람 동물

은 하나 이상의 사람 D 및/또는 J 분절에 작동가능하게 연결된, 임의로 2개 이상의 다형성 변이체로 존재하는 단일 사람 V_H 유전자 분절로 필수적으로 이루어진 사람 V_H 유전자 분절 레퍼토리를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절 레퍼토리는 내인성 비-사람 V_H 분절 유전자좌에 위치한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절 레퍼토리는 내인성 V_H 분절 유전자좌가 아닌 유전자좌에 위치한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 D 분절 및 사람 J 분절과 재배열하여 불변 영역 서열에 작동가능하게 연결된 재배열된 사람 VDJ 유전자를 형성하고, 여기서, 상기 불변 영역 서열은 사람 서열 및 설치류 서열(예를 들면, 마우스 또는 래트 또는 햄스터 서열)로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 불변 영역 서열은 C_H1 , 힌지, C_H2 , C_H3 , 및 이들의 조합으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 특정 실시형태에서, 상기 불변 영역 서열은 C_H1 , 힌지, C_H2 , 및 C_H3 을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 가변 도메인 및 상기 불변 서열은 동일한 마우스로부터 수득된 동족 사람 경쇄 가변 도메인과 함께 포유동물 세포에서 발현되고(예를 들면, 사람 가변 도메인 서열과 동일한 B 세포로부터 수득된 서열); 하나의 실시형태에서, 마우스로부터 수득된 상기 사람 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 서열을 이어서 사람 경쇄 불변 서열을 암호화하는 서열과 융합시키고, 상기 경쇄 서열 및 중쇄 서열은 포유동물 세포에서 발현한다.

[0170] 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 사람 피검체에 병을 유발하는 병원체이다.

[0171] 하나의 양상에서, 목적하는 항원에 결합하는 항체 중쇄 가변 도메인을 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 단일 세포에서 (a) 본원에 기재된 면역화된 비-사람 동물의 제1 V_H 서열(여기서, 상기 제1 V_H 서열은 C_H 유전자 서열과 융합시킨다); 및 (b) 본원에 기재된 면역화된 비-사람 동물의 V_L 유전자 서열(여기서, 상기 V_L 유전자 서열은 사람 C_L 유전자 서열과 융합시킨다)를 발현하는 단계; 상기 세포를 항체를 발현하기에 충분한 조건하에서 유지시키는 단계; 및 상기 항체 중쇄 가변 도메인을 분리하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 V_L 유전자 서열은 상기 제1 V_H 서열과 동족이다.

[0172] 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 본원에 기재된 면역화된 비-사람 동물의 제2 V_H 유전자 서열을 포함하고, 여기서, 상기 제2 V_H 유전자 서열은 C_H 유전자 서열과 융합되고, 여기서, 상기 제1 V_H 유전자 서열은 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 V_H 도메인을 암호화하고, 상기 제2 V_H 유전자 서열은 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 V_H 도메인을 암호화하고, 여기서, 제1 에피토프 및 제2 에피토프는 동일하지 않다.

[0173] 하나의 실시형태에서, 상기 불변 영역 서열은 모든 사람 불변 영역 서열이다. 하나의 실시형태에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 사람 피검체에 병을 유발하는 병원체이다.

[0174] 하나의 양상에서, 사람 이특이적 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 본원에 기재된 비-사람 동물의 B 세포의 사람 가변 영역 유전자 서열을 사용하여 이특이적 항체를 제조함을 포함한다.

[0175] 하나의 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 비-사람 동물의 클로날적으로 선택된 림프구를 동정하는 단계(여기서, 상기 비-사람 동물은 목적하는 항원에 노출시키고 목적하는 항원에 대해 면역 반응을 나타내도록 하고, 여기서 상기 림프구는 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 발현한다), (b) 림프구 또는 항체로부터 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 사람 중쇄 가변 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 수득하는 단계, 및 (c) 이특이적 항체를 제조하는데 있어서 목적하는 항원을 특이적으로 결합하는 사람 중쇄 가변 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 사용하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 영역은 재배열된 V_H1-2 또는 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다.

[0176] 하나의 실시형태에서, 단계 (a) 내지 (c)는 처음 목적하는 제1 항원에 대해 수행하여 제1 사람 중쇄 가변 영역 서열을 제조하고, 단계 (a) 내지 (c)는 두번째로 목적하는 제2 항원에 대해 수행하여 제2 사람 중쇄 가변 영역 서열을 제조하고, 여기서, 상기 제1 사람 중쇄 가변 영역 서열은 제1 사람 중쇄 불변 영역과 융합된 상태로 발현되어 제1 사람 중쇄를 형성하고, 상기 제2 사람 중쇄 가변 영역 서열은 제2 사람 중쇄 불변 영역과 융합된 상태로 발현되어 제2 사람 중쇄를 형성하고, 여기서, 상기 제1 및 제2 사람 중쇄는 재배열된 사람 V_K1-39 또는 사람 V_K3-20 유전자 분절로부터 발현된 단일 사람 경쇄의 존재하에 발현된다. 특정 실시형태에서, 상기 단일 사람 경쇄는 생식선 서열을 포함한다.

[0177] 하나의 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 목적하는 제1 항원에 노출된 본원에 기재된 비-사람 동물, 및 유전학적

으로 동일하고 목적하는 제2 항원에 노출된 동일한 비-사람 동물 또는 상이한 비-사람 동물의 B 세포로부터 중쇄 가변 영역을 클로닝하는 단계; 및 (b) 세포에서 동일한 중쇄 불변 영역 및 동일한 경쇄와 함께 (a)의 중쇄 가변 영역을 발현하여 이특이적 항체를 제조하는 단계를 포함한다.

[0178] 하나의 양상에서, 사람 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 획득하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 V_H1-2 및 V_H1-69 로부터 선택된 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다.

[0179] 하나의 양상에서, 사람 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 세포를 획득하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 V_H1-2 및 V_H1-69 로부터 선택된 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다.

[0180] 하나의 양상에서, 사람 항체 가변 도메인을 제조하기 위해 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 V_H1-2 및 V_H1-69 로부터 선택된 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다.

[0181] 하나의 양상에서, 사람 항체를 제조하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공되고, 상기 용도는 본원에 기재된 비-사람 동물의 B 세포의 사람 가변 영역 유전자 서열을 사용하여 상기 항체를 제조함을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 항체는 사람 이특이적 항체이다. 특정 실시형태에서, 상기 이특이적 항체는 재배열된 사람 V_H1-2 또는 V_H1-69 유전자 분절로부터 유도된 하나의 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 가변 영역 유전자 서열은 재배열된 사람 V_H1-2 또는 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다.

[0182] 하나의 양상에서, 사람 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 선택하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 V_H1-2 및 V_H1-69 로부터 선택된 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다.

[0183] 하나의 양상에서, 약물(예를 들면, 항원-결합 단백질)을 제조하거나 약물의 가변 서열(예를 들면, 항원-결합 단백질)을 암호화하는 서열을 제조하기 위한, 또는 사람 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 약물의 가변 서열은 다형성 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 약물의 가변 서열은 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 약물의 가변 서열은 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함한다.

[0184] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 마우스에서 제조된 면역글로불린 가변 도메인을 암호화하는 핵산 작제물이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 으로부터 선택되는 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다.

[0185] 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함하는 사람 중쇄 가변 도메인과의 동족체인 κ 경쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함하는 사람 중쇄 가변 도메인과의 동족인 κ 경쇄 가변 도메인이다.

[0186] 하나의 양상에서, 사람 면역글로불린 가변 도메인을 암호화하는 핵산 작제물을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인이다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 V_K4-1 , V_K5-2 , V_K7-3 , V_K2-4 , V_K1-5 , V_K1-6 , V_K3-7 , V_K1-8 , V_K1-9 , V_K2-10 , V_K3-11 , V_K1-12 , V_K1-13 , V_K2-14 , V_K3-15 , V_K1-16 , V_K1-17 , V_K2-18 , V_K2-19 , V_K3-20 , V_K6-21 , V_K1-22 , V_K1-23 , V_K2-24 , V_K3-25 , V_K2-26 , V_K1-27 , V_K2-28 , V_K2-29 , V_K2-30 , V_K3-31 , V_K1-32 , V_K1-33 , V_K3-34 , V_K1-35 , V_K2-36 , V_K1-37 , V_K2-38 , V_K1-39 , 및 V_K2-40 으로부터 선택되는 재배열된 사람 V_K 유전자 분절을 포함하는 κ 경쇄 가변 도메인이다.

[0187] 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인

은 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 으로부터 선택되는 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함한다.

[0188] 하나의 양상에서, 사람 면역글로불린 가변 도메인을 제조하기 위한 본원에 기재된 마우스의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인이다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 V_K4-1 , V_K5-2 , V_K7-3 , V_K2-4 , V_K1-5 , V_K1-6 , V_K3-7 , V_K1-8 , V_K1-9 , V_K2-10 , V_K3-11 , V_K1-12 , V_K1-13 , V_K2-14 , V_K3-15 , V_K1-16 , V_K1-17 , V_K2-18 , V_K2-19 , V_K3-20 , V_K6-21 , V_K1-22 , V_K1-23 , V_K2-24 , V_K3-25 , V_K2-26 , V_K1-27 , V_K2-28 , V_K2-29 , V_K2-30 , V_K3-31 , V_K1-32 , V_K1-33 , V_K3-34 , V_K1-35 , V_K2-36 , V_K1-37 , V_K2-38 , V_K1-39 , 및 V_K2-40 으로부터 선택되는 재배열된 사람 V_K 유전자 분절을 포함하는 K 경쇄 가변 도메인이다.

[0189] 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 으로부터 선택되는 재배열된 사람 V_H 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절을 포함한다. 특정 실시형태에서, 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-2 유전자 분절을 포함한다.

[0190] 하나의 양상에서, 사람 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 제조하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 중쇄 가변 도메인은 다형성 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도하는 사람 $FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3$ 서열을 가짐을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 유전자 분절들로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-69 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-2 유전자 분절이다.

[0191] 하나의 양상에서, 사람 V_H 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 비-사람 동물에서 목적하는 항원에 대한 면역 반응이 증가되도록 하는 단계 및 이로부터 목적하는 항원에 결합하는 사람 V_H 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 수득하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 방법은 사람 V_H 도메인과의 동족체인 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 제조함을 포함하고, 상기 방법은 사람 V_H 도메인 및 사람 V_L 도메인을 암호화하는 B 세포를 분리하는 단계 및 이로부터 상기 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 서열을 수득하는 단계를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_L 도메인은 사람 V_K 또는 사람 V_Λ 도메인으로부터 선택된다.

[0192] 하나의 양상에서, 사람 치료제를 제조하기 위한 본원에 기재된 비-사람 동물의 용도가 제공되고, 상기 용도는 상기 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 비-사람 동물에서 면역 반응이 증가되도록 하는 단계, 및 상기 동물로부터 목적하는 항원에 결합하는 면역글로불린 가변 도메인을 암호화하는 핵산을 수득하는 단계, 및 사람 치료제에서 상기 면역글로불린 가변 도메인을 사용하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_K 또는 사람 V_Λ 유전자 분절로부터 유도한다.

[0193] 하나의 양상에서, 사람 치료제를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 비-사람 동물에서 면역반응이 증가되도록 하는 단계 및 상기 동물로부터 목적하는 항원에 결합하는 면역글로불린 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 수득하는 단계, 및 사람 치료제에서 면역글로불린 가변 도메인을 사용하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 중쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인이다. 특정 실시형태에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_K 또는 사람 V_Λ 유전자 분절로부터 유도한다.

- [0194] 하나의 양상에서, 사람 항원-결합 단백질을 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 동물에서 면역 반응이 증가되도록 하는 단계, 상기 마우스로부터, 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 획득하는 단계, 핵산의 발현을 위해 적합한 벡터에 핵산 서열을 클로닝하는 단계(여기서, 상기 핵산 서열은 사람 면역글로불린 불변 영역 또는 이의 기능성 단편을 암호화하는 핵산 서열과 프레임되도록 클로닝시킨다), 및 포유동물 세포에 상기 벡터를 삽입하는 단계 및 면역글로불린 가변 도메인 및 면역글로불린 불변 영역 또는 이의 기능성 단편을 포함하는 항원-결합 단백질을 발현하기 위해 적합한 조건하에 상기 세포를 유지하는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 항원-결합 단백질은 사람 항체이다. 특정 실시형태에서, 상기 항체는 본원에 기재된 마우스로부터 획득된 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 항체는 본원에 기재된 마우스로부터 획득된 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0195] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 비-사람 동물에서 제조된 사람 항원-결합 도메인을 암호화하는 핵산 서열이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 핵산 서열은 사람 면역글로불린 V_H 도메인을 암호화한다. 하나의 실시형태에서, 상기 핵산 서열은 사람 면역글로불린 V_H 도메인 및 동족 사람 V_L 도메인을 암호화한다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0196] 하나의 양상에서, 사람 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 비-사람 동물에서 면역 반응이 증가되도록 하는 단계, 상기 면역화된 동물로부터 림프구(예를 들면, B 세포)를 수거하는 단계, 상기 림프구를 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성하는 단계, 사람 V_H 도메인 및 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 하이브리도마 세포로부터 획득하는 단계, 상기 핵산 서열을 사람 불변 영역 서열과 프레임 내에 클로닝시켜(즉, 작동가능한 연결로) 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 제조하는 단계, 및 상기 중쇄 및 경쇄를 완전한 사람 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 CHO 세포이다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0197] 하나의 양상에서, 사람 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계, 상기 비-사람 동물에서 면역 반응이 증가되도록 하는 단계, 상기 면역화된 동물로부터 림프구(예를 들면, B 세포)를 수거하는 단계, 사람 V_H 도메인 및 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 하이브리도마 세포로부터 획득하는 단계, 상기 핵산 서열을 사람 불변 영역 서열과 프레임 내에 클로닝시켜(즉, 작동가능한 연결로) 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 제조하는 단계, 및 상기 중쇄 및 경쇄를 완전한 사람 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 림프구는 비-사람 동물의 비장으로부터 유도한다. 하나의 실시형태에서, 상기 세포는 CHO 세포이다. 다양한 실시형태에서, 상기 사람 V_H 도메인은 재배열된 사람 V_H1-69 유전자 분절 또는 사람 V_H1-2 유전자 분절로부터 유도한다.
- [0198] 다양한 양상에서, 목적하는 항원은 본원에 기재된 사람 피검체에 병을 유도하는 병원체이다. 다양한 양상에서, 목적하는 항원은 사람을 감염시킬 수 있는 바이러스이다. 본원에 기재된 방법 및 용도에 사용될 수 있는 예시적 항원은 세균체 또는 바이러스, 세균, 프리온 또는 진균류 또는 사람에서 질환을 유발하는 임의의 다른 병원체를 포함한다. 본원에 기재된 내용을 토대로 당업자라면 본원에 기재된 방법 및 용도에 적용될 수 있는 상기 사람 병원체들을 인지할 것이다. 상기 다양한 양상 및 실시형태는 함께 사용하는 것을 명백히 지적하지 않는 경우 함께 사용할 수 있다.

발명의 효과

- [0199] 단일 V_H 유전자 분절이거나 단일 V_H 유전자 분절의 복수의 다형성 변이체로부터 선택되는, V_H 유전자 레퍼토리로부터 유도된 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 유전자를 재배열하고 형성할 수 있는 유전자좌가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0200] 도 1은 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_H1-69 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람

J_H 유전자 분절을 함유하는 변형된 중쇄 유전자좌와 작제용으로 표적화 벡터를 제조하기 위해 사용되는 일련의 표적화 및 분자 조작 단계에 대해 스케일이 아닌 일반적인 도해를 나타낸다.

도 2는 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_H1-2 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절을 함유하는 변형된 중쇄 유전자좌와 작제용으로 표적화 벡터를 제조하기 위해 사용되는 일련의 표적화 및 분자 조작 단계에 대해 스케일이 아닌 일반적인 도해를 나타낸다.

도 3은 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성인 마우스 유래의 단일 림프구에 대해 게이팅되고 CD19(B 세포) 및 CD3(T 세포)에 대해 염색된 비장세포의 윤곽 플롯을 나타낸다.

도 4a는 좌측에서, 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1 hV_H HO)에서 야생형 마우스(WT), 및 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 둘 다로부터 수거된 비장에서 CD19⁺ B 세포의 %를 나타낸다. 우측상에서, 비장당 CD19⁺ B 세포의 수는 야생형 마우스(WT), 및 야생형 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 둘 다에 대해 나타낸다.

도 4b는 좌측에서, 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌 (1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성인 마우스의 대퇴부로부터 수거된 골수에서 CD19⁺ B 세포의 %를 나타낸다. 우측상에서, 대퇴부 당 CD19⁺ B 세포의 수는 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌 (1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 둘 다에 대해 나타낸다.

도 5는 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌 (1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 유래의 CD19⁺ B 세포에 대해 게이팅되고 Igλ+ 및 Igκ+ 발현에 대해 염색된 비장세포의 윤곽 플롯을 나타낸다.

도 6은 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 유래의 CD19⁺ B 세포에 대해 게이팅되고 면역글로불린 D(IgD) 및 면역글로불린 M(IgM)에 대해 염색된 비장세포의 윤곽 플롯을 나타낸다.

도 7은 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 유래의 수거된 비장에서 전이성 B 세포(CD19⁺ IgM^{hi} IgD^{int}), 성숙한 B 세포(CD19⁺ IgM^{int} IgD^{hi})의 총수, 및 성숙 대 미성숙 B 세포의 비율을 보여준다.

도 8은 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 유래의 면역글로불린 M(IgM) 및 B220에 대해 염색된 단일선에 대해 게이팅된 골수의 윤곽 플롯을 나타낸다.

도 9는 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스의 대퇴부로부터 분리된 골수에서 미성숙(B220^{int} IgM⁺) 및 성숙(B220^{hi} IgM⁺) B 세포의 총수를 나타낸다.

도 10은 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 유래의 CD19⁺ B 세포에 대해 게이팅되고 ckit⁺ 및 CD43⁺에 대해 염색된 골수의 윤곽 플롯을 나타낸다.

도 11a는 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H HO)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절,

27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스의 대퇴부로부터 수거된 골수에서 프로 B ($CD19^+CD43^+ckit^+$) 및 프레 B ($CD19^+CD43^-ckit^-$) 세포의 집단에서 $CD19^+$ 세포의 %를 나타낸다.

도 11b는 야생형 마우스(WT), 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H H0)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스로부터 수거된 골수에서 프로 B ($CD19^+CD43^+ckit^+$) 및 프레 B ($CD19^+CD43^-ckit^-$) 세포의 집단에서 대퇴부 당 세포의 절대수를 나타낸다.

도 12는 내인성 중쇄 V_H , D_H , J_H 및 내인성 경쇄 V_K 및 J_K 유전자 분절이 사람 V_H , D_H , J_H , V_K 및 J_K 유전자 분절(H_K)로 대체된 것의 집합성인 마우스, 야생형 마우스(WT), 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H H0)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌(1hV_H H0)에서 단일 사람 V_H 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성 마우스에서 사람 V_H1-69 유전자 분절에 대해 특이적인 프로브를 사용하는 정량적 PCR 분석에서 V_H1-69 유도된 중쇄의 정제된 비장 B 세포에서 상대적 mRNA 발현(y-축)을 나타낸다. 신호는 마우스 C_K 의 발현으로 표준화시킨다.

도 13은 사람 V_H1-69 유전자에 대한 13개의 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 제2 엑손의 뉴클레오타이드 정렬을 보여준다. 소문자 염기들은 대립형질 유전자 중에 생식선 뉴클레오타이드 차이를 지적한다. 상보적 결정 영역(CDR)은 서열 주변에 박스로 나타낸다. 점선은 적당한 서열 정렬에 대한 갭을 나타낸다. V_H1-69^*01 (서열번호 34); V_H1-69^*02 (서열번호 36); V_H1-69^*03 (서열번호 38); V_H1-69^*04 (서열번호 40); V_H1-69^*05 (서열번호 42); V_H1-69^*06 (서열번호 44); V_H1-69^*07 (서열번호 46); V_H1-69^*08 (서열번호 48); V_H1-69^*09 (서열번호 50); V_H1-69^*10 (서열번호 52); V_H1-69^*11 (서열번호 54); V_H1-69^*12 (서열번호 56); V_H1-69^*13 (서열번호 58).

도 14는 사람 V_H1-69 유전자에 대해 13개의 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 성숙 중쇄 가변 유전자 서열의 단백질 정렬을 나타낸다. 소문자 아미노산은 대립형질 유전자 중에서 생식선 차이를 나타낸다. 상보적 결정 영역(CDR)은 서열 주변에 박스로 나타낸다. 점선은 적당한 서열 정렬을 위해 인위적 갭을 지적한다. V_H1-69^*01 (서열번호 35); V_H1-69^*02 (서열번호 37); V_H1-69^*03 (서열번호 39); V_H1-69^*04 (서열번호 41); V_H1-69^*05 (서열번호 43); V_H1-69^*06 (서열번호 45); V_H1-69^*07 (서열번호 47); V_H1-69^*08 (서열번호 49); V_H1-69^*09 (서열번호 51); V_H1-69^*10 (서열번호 53); V_H1-69^*11 (서열번호 55); V_H1-69^*12 (서열번호 57); V_H1-69^*13 (서열번호 59).

도 15는 사람 V_H1-69 유전자에 대해 13개 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 성숙한 가변 유전자의 정렬된 단백질 서열의 % 동일성/% 유사성 매트릭스를 나타낸다. V_H1-69 대립형질 유전자 중에 % 동일성은 음영 박스 위에 나타내고 % 유사성은 음영 박스 아래에 나타낸다. % 동일성 및 % 유사성에 대한 스코어는 맥벡터 소프트웨어(MacVector software) (MacVector, Inc., North Carolina)를 사용하여 클러스탈W(v1.83) 정렬 도구로 스코어링하였다.

도 16은 사람 V_H1-2 유전자에 대해 5개의 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 제2 엑손의 뉴클레오타이드 정렬을 도시한다. 소문자 염기는 대립형질 유전자 중에서 생식선 뉴클레오타이드 차이를 나타낸다. 상보적 결정 영역(CDR)은 서열 주변에 박스로 나타낸다. 점선은 적당한 서열 정렬에 대한 인위적 갭을 나타낸다. V_H1-2^*01 (서열번호 60); V_H1-2^*02 (서열번호 62); V_H1-2^*03 (서열번호 64); V_H1-2^*04 (서열번호 66); V_H1-2^*05 (서열번호 68).

도 17은 사람 V_H1-2 유전자에 대해 5개의 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 성숙한 중쇄 가변 유전자 서열의 단백질 정렬을 도시한다. 소문자 아미노산은 대립형질 유전자 중에서 생식선 차이를 나타낸다. 상보적 결정 영역(CDR)은 상기 서열 주변에 박스로 나타낸다. 점선은 적당한 서열 정렬을 위해 인위적인 갭을 지적한다.

V_{H1-2}^{*01} (서열번호 61); V_{H1-2}^{*02} (서열번호 63); V_{H1-2}^{*03} (서열번호 65); V_{H1-2}^{*04} (서열번호 67); V_{H1-2}^{*05} (서열번호 69).

도 18은 사람 V_{H1-2} 유전자에 대해 5개 보고된 대립형질 유전자 각각에 대한 성숙한 가변 유전자의 정렬된 단백질 서열의 % 동일성/% 유사성 매트릭스를 나타낸다. V_{H1-2} 대립형질 유전자 중에 % 동일성은 음영 박스 위에 나타내고 % 유사성은 음영 박스 아래에 나타낸다. % 동일성 및 % 유사성에 대한 스코어는 맥벡터 소프트웨어 (MacVector software) (MacVector, Inc., North Carolina)를 사용하여 클러스탈W(v1.83) 정렬 도구로 스코어링 하였다.

도 19는 사람 중쇄 및 사람 κ 경쇄 가변 유전자좌($H\kappa$; $n=4$)에 대해 동형접합성 마우스, 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌($1hV_{H\mu}H0$; $n=10$)에서 단일 사람 V_{H1-69} 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성이고 사람 세포 표면 수용체(항원 A)로 면역화된 마우스로부터의 항체 역가를 나타낸다.

도 20은 사람 중쇄 및 사람 κ 경쇄 가변 유전자좌($H\kappa$; $n=5$)에 대해 동형접합성 마우스, 및 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌($1hV_{H\mu}H0$; $n=5$)에서 단일 사람 V_{H1-69} 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성이고 2개의 상이한 인플루엔자 백신으로 면역화된 마우스로부터의 항체 역가를 나타낸다.

도 21은 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_{H1-69} 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성이고 내인성 κ 경쇄 가변 유전자좌가 사람 κ 경쇄 가변 유전자좌로 대체된 것에 대해 접합성이며 사람 세포 표면 수용체(항원 A)로 면역화된 마우스로부터 V_H CDR3 영역에 대한 특정 아미노산 길이(x-축)를 갖는 IgM-프라이밍된 중쇄의 %(y-축)를 나타낸다.

도 22는 내인성 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_{H1-69} 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절에 대해 동형접합성이고 내인성 κ 경쇄 가변 유전자좌가 사람 κ 경쇄 가변 유전자좌로 대체된 것에 대해 접합성이며 사람 세포 표면 수용체(항원 A)로 면역화된 마우스로부터 V_H CDR3 영역에 대한 특정 아미노산 길이(x-축)를 갖는 IgG-프라이밍된 중쇄의 %(y-축)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0201] 본 발명은, 상기 방법 및 조건이 다양할 수 있기 때문에 기재된 특정 방법 및 실험 조건에 제한되지 않는다. 또한 본원에 사용된 용어는 본 발명의 범위가 특허청구범위에 의해 한정되기 때문에 단지 특정 실시형태를 기재할 목적을 위한 것이지 제한하고자 하는 의도가 없는 것으로 이해되어야만 한다.
- [0202] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 용어 및 문장은 상기 용어 또는 문장이 사용되는 기재가 명백히 지적되지 않거나 자명하지 않은 경우 당업계에서 사용되는 의미를 포함한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 특정 방법 및 물질이 현재 기재된다. 언급된 모든 공보가 본원에 참조로서 인용된다.
- [0203] 유전자 분절의 양을 언급하기 위해 사용되는 경우 용어 "실질적인" 또는 "실질적으로" (예를 들면, "실질적으로 모든" V 유전자 분절)은 기능성 및 비기능성 유전자 분절 둘 다를 포함하고 다양한 실시형태에서, 예를 들면, 모든 유전 분절의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상을 포함하고; 다양한 실시형태에서, "실질적으로 모든" 유전자 분절은 예를 들면, 기능성(즉, 비-가성유전자) 유전자 분절의 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상을 포함한다.
- [0204] 상기 용어 "대체"는 DNA 서열이 세포의 게놈에 위치하여 게놈내 서열이 게놈 서열의 유전자좌에서 이중성 서열(예를 들면, 마우스내 사람 서열)로 대체되는 것이다. 상기와 같이 위치한 DNA 서열은 상기 위치한 서열을 수득하기 위해 사용되는 공급원 DNA의 일부인 하나 이상의 조절 서열(예를 들면, 프로모터, 인핸서, 5'- 또는 3'-비해독 영역, 적당한 제조합 신호 서열 등)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 다양한 실시형태에서, 상기 대체는 내인성 서열의 이중성 서열로의 치환이고 이것은 상기 위치한 DNA 서열(이중성 서열을 포함하는)로부터 유전자 생성물을 생성시키지만 내인성 서열을 발현시키지 않고; 상기 대체는 내인성 게놈 서열이 내인성 게놈 서열(예를 들면, 상기 내인성 게놈 서열은 면역글로불린 유전자 또는 도메인을 암호화하고 상기 DNA 단편은 하나 이상의 사람 면역글로불린 유전자 또는 도메인을 암호화한다)에 의해 암호화된 단백질과 유사한 기능을 갖는 단백질을 암호화하는 DNA 서열로 대체된 것이다. 다양한 실시형태에서, 내인성 유전자 또는 이의 단편은 상응하는 사

람 유전자 또는 이의 단편으로 대체한다. 상응하는 사람 유전자 또는 이의 단편은 대체되는 내인성 유전자 또는 이의 단편으로서 구조 및/또는 기능이 실질적으로 동일하거나 유사한 또는 이의 오토로그 또는 유사체인 사람 유전자 또는 단편이다.

[0205] 마우스 중쇄 면역글로불린 유전자와 (V_H - D_H - J_H)의 가변 영역의 6개의 메가베이스의 제한된 사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌로의 대체를 수행하였고, 모든 마우스 불변 중쇄 유전자 및 유전자좌 전사 조절 영역을 포함하는, 하이브리드 유전자좌내 플랜킹 마우스 서열을 온전하게 및 기능성하도록 유지한다(도 1 및 도 2). 구체적으로, 단일 사람 V_H , 27개 D_H , 및 6개 J_H 유전자 분절은 VELOCIGENE® 유전자 조작 기술(문헌참조: 미국 특허 제 6,586,251호 및 Valenzuela et al., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, Nat Biotechnol 21:652-659)을 사용하여 키메라 BAC 표적화 벡터를 통해 마우스 ES 세포에 도입하였다.

[0206] 제한된 면역글로불린 V_H 유전자 분절을 갖는 비-사람 동물

[0207] 제한된 수의 V_H 유전자, 및 하나 이상의 D 유전자 및 하나 이상의 J 유전자를 포함하는 면역글로불린 유전자좌를 포함하는 비-사람 동물, 및 이를 제조하고 사용하는 방법이 제공된다. 목적하는 항원과 면역화시키는 경우, 비-사람 동물은 단지 상기 제한된, 예비-선택된 V_H 유전자 또는 V_H 유전자 세트(예를 들면, 예비 선택된 V_H 유전자 및 이의 변이체)로부터 유도된 항체 가변 영역을 갖는 B 세포 집단을 생성한다. 다양한 실시형태에서, 동족 사람 경쇄 가변 도메인과 함께 사람 중쇄 가변 도메인인 사람 항체 가변 도메인을 발현하는 B 세포 집단을 생성하는 비-사람 동물이 제공된다. 다양한 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 비-사람 재배열되지 않은 가변 영역 서열의 사람 재배열되지 않은 가변 영역 서열로의 대체 또는 삽입을 포함하는 변형된 내인성 마우스 면역글로불린 유전자좌 유래의 사람 중쇄 가변 유전자 분절 및 사람 경쇄 가변 유전자 분절을 재배열한다.

[0208] 면역글로불린 유전자의 구성, 구조 및 기능에 대한 초기 연구는 사람 경쇄 전이유전자의 존재 또는 부재하에, 부분적으로 불구의 내인성 유전자좌를 갖고 부분적 사람 면역글로불린 유전자, 예를 들면, 무작위로 게놈내에 삽입된 사람 불변 유전자에 연결된 사람 중쇄 유전자의 부분적 레퍼토리와 함께 전이유전자좌(무작위로 위치함)를 갖도록 조작된 마우스에 대해 수행하였다. 이들 마우스는 유용한 고친화성 항체를 제조하기 위해 다소 최적이지 아니지만, 이들은 면역글로불린 유전자좌의 특정 기능성 분석을 용이하게 하였다. 이들 일부 마우스는 2개 또는 3개의 적은 유전자 또는 심지어 단지 1개의 중쇄 가변 유전자를 가졌다.

[0209] 무작위로 삽입된 전이유전자(및 불구의 내인성 면역글로불린 유전자좌)상에 사람 μ 및 $\gamma 1$ 불변 유전자와 함께, 단일 사람 V_H 5-51 유전자 및 10개 사람 D_H 유전자 및 6개 사람 J_H 유전자로부터 유도하는 완전한 사람 면역글로불린 중쇄를 발현하는 마우스가 보고되었다(문헌참조: Xu and Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of V_H Is Sufficient for Most Antibody Specificities, Immunity 13:37-45). 이들 마우스의 완전한 사람 면역글로불린 중쇄는 대부분 내인성 마우스 λ 경쇄 유전자좌(단지 $V_{\lambda 1}$ - $V_{\lambda 1}$ 또는 $V_{\lambda 2}$ - $J_{\lambda 2}$)로부터 유도된 단지 2개의 완전한 λ 경쇄 중 하나와 함께 발현되고, 어떠한 κ 경쇄를 발현할 수 없다(마우스는 $Ig\kappa^{-/-}$). 이들 마우스는 B 세포 발육 및 항체 발현에서 심한 비정상적 기능부전을 나타낸다. B 세포 수는 보고에 따르면 야생형의 5 내지 10%이고, IgM 수준은 야생형의 5 내지 10%이고, IgG1 수준은 단지 야생형의 0.1 내지 1%이다. 상기 관찰된 IgM 레퍼토리는 고도로 제한된 접합 다양성을 나타냈다. 상기 완전한 사람 중쇄는 항원에 대해 대부분 동일한 CDR3 길이, 항원에 대해 동일한 J_H (J_H2) 용법 및 초기 접합 Q 잔기를 나타내고 따라서 CDR3 다양성의 특정 결실을 반영한다. 완전한 마우스 λ 경쇄는 거의 모두 초기 접합 잔기로서 $J_{\lambda 1}$ 에서 W96L 치환을 가졌다. 상기 마우스는 보고에 따르면 세균 폴리사카라이드에 대해 임의의 항체를 생성할 수 없다. 상기 사람 가변 도메인은 마우스 경쇄와 커플링되어 있기 때문에 사람 가변 영역의 유용성은 고도로 제한되어 있다.

[0210] 단지 단일 사람 V_H 3-23 유전자, 사람 D_H 및 J_H 유전자, 및 마우스 경쇄 유전자를 갖는 기타 마우스가 보고되었지만 이들은 부분적으로 사람 V_H 와 마우스 V_L 마우스 간에 잘못 짝지워지는 잠재력으로 인해 제한된 다양성(및 따라서 제한된 유용성)을 나타낸다(문헌참조: 예를 들면, Mageed et al., 2001, Rearrangement of the human heavy chain variable region gene V3-23 in transgenic mice generates antibodies reactive with a range of antigens on the basis of V_H CDR3 and residues intrinsic to the heavy chain variable region, Clin. Exp. Immunol. 123:1-5). 유사하게, 사람 μ 불변 유전자를 함유하는 전이유전자에서 사람 D_H 및 J_H 유전자와

함께 2개의 V_H 유전자 (3-23 및 6-1)를 함유하고(문헌참조: Bruggemann et al., 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100kb of the human IgH locus, Eur. J. Immunol. 21:1323-1326) 마우스 경쇄와 함께 사람 IgM 쇄에서 이들을 발현하는 마우스는 잘못 짝지어짐에 의해 제한된 레퍼토리를 나타낼 수 있다(문헌참조: Mackworth-Young et al., 2003, The role of antigen in the selection of the human V3-23 immunoglobulin heavy chain variable region gene, Clin. Exp. Immunol. 134:420-425).

[0211] 완전한 사람의 무작위로 삽입된 전이유전자로부터 발현되는 제한된 사람 λ 레퍼토리와 함께, 게놈내 무작위로 삽입된 사람 전이유전자 유래의 V_H -제한된 완전한 사람 중쇄를 발현하는 다른 유전자전이 마우스가 또한 보고되었다(문헌참조: 예를 들면, Taylor et al., 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, Nucleic Acids Res. 20(23):6287-6295; Wagner et al., 1994, Antibodies generated from human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, Nucleic Acids Res. 22(8): 1389-1393). 그러나, 마우스 게놈내로 무작위로 통합된 전이유전자 유래의 완전한 사람 항체를 발현하고 손상된 내인성 유전자좌를 포함하는 유전자전이된 마우스는 야생형 마우스와 비교하여, 상기 마우스로부터 수득 가능한 항체 가변 도메인의 다양성에 영향을 미치는 면역 반응에서 상당한 차이를 나타내는 것으로 공지되어 있다.

[0212] 제한된 V_H 유전자 레퍼토리 및 하나 이상의 D 유전자 및 하나 이상의 J 유전자 유래의 사람 항체 가변 도메인을 발현하는 다양한 집단의 B 세포를 생성하는 유용한 비-사람 동물은 바람직하게 일부 실시형태에서 충분히 다양한 재배열된 가변 영역 유전자의 레퍼토리를 생성시킬 수 있다. 다양한 실시형태에서, 다양성은 접합 다양성, 체세포 초돌연변이 및 V_H 유전자 서열내 다형성 다양성(V_H 유전자가 다형성 형태로 존재하는 실시형태에 대하여)을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 접합 다양성 및/또는 체세포 초돌연변이를 포함하는, 조합 다양성은 다수의 동족 사람 경쇄 가변 도메인 중 하나와 V_H 유전자의 쌍 형성으로 발생한다.

[0213] 제한된 사람 V_H 유전자 레퍼토리 및 완전하거나 실질적으로 완전한 사람 V_L 유전자 레퍼토리를 포함하는 비-사람 동물은 접합 다양성(예를 들면, VDJ, VJ 연결, P 첨가, N 첨가), 조합 다양성(예를 들면, 동족 V_H -제한된 사람 중쇄, 사람 경쇄), 및 체세포 초돌연변이와 같은 다양한 근원의 다양성을 반영하는 집단의 B 세포를 생성한다. V_H 레퍼토리가 하나의 사람 V_H 유전자로 제한된 것을 포함하는 실시형태에서, 상기 하나의 사람 V_H 유전자는 2개 이상의 변이체로 존재할 수 있다. 다양한 실시형태에서, V_H 유전자의 2개 이상의 다형성 형태의 존재하는 B 세포 집단의 가변 도메인의 다양성을 증진시킬 것이다.

[0214] 유전자 분절(예를 들면, V 유전자)의 생식선 서열에서의 변화는 사람에서 항체 반응의 다양성에 기여한다. V 유전자 서열 차이로 인한 다양성에 대한 상대적 기여는 V 유전자간에 다양하다. 다형성의 정도는 유전자 계열에 걸쳐 다양하고 사람 집단에서 관련되고 비관련된 개체간에 V_H 단상형 차이에서 관찰되는 바와 같이 추가의 다양성을 생성할 수 있는 다수의 단상형(동시유전되는 다형성을 갖는 서열 스트레치)에 반영된다(문헌참조: 예를 들면, Souroujon et al., 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the V_H11 Gene Family, J. Immunol. 143(2):706-711). 특히 다형성 사람 V_H 유전자 계열 유래의 데이터를 기준으로 일부 문헌들은 생식선내 단상형 다양성이 사람 집단에 걸쳐 상이한 생식선 V_H 유전자의 큰 다양성에 반영되는 사람 집단내 V_H 유전자 이중성에 대한 주요 기여인자이다(문헌참조: Sasso et al., 1990, Prevalence and Polymorphism of Human V_H3 Genes, J. Immunol. 145(8):2751-2757).

[0215] 사람 집단이 광범위 다형성으로 인해 V_H 유전자 레퍼토리와 관련하여 단상형의 큰 다양성을 나타내지만, 특정 다형성이 사람 집단에서 관찰되는 만연된 (즉, 보존된) 대립형질 유전자에 반영된다(문헌참조: Sasso et al., 1990). V_H 다형성은 2개의 기본 형태로 기술될 수 있다. 제1 다형성은 동일한 유전자 분절의 대립형질 유전자간에 뉴클레오타이드 서열간의 차이와 관련된 대립형질 다양성으로부터 비롯되는 다양성이다. 제2 다형성은 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 일어나는 다수의 복제, 삽입 및/또는 결실로부터 비롯된다. 이것은 동일한 유전자로부터의 복제에 의해 유도된 V_H 유전자들이 하나 이상의 뉴클레오타이드 치환에 의해 이들 각각의 대립형질이 상이한 독특한 상황을 유도하였다. 이것은 또한 직접적으로 중쇄 유전자좌에서 V_H 유전자의 복제수에 영향을 미친다.

- [0216] 사람 면역글로불린 중쇄 가변 유전자 분절(V_H 유전자)의 다형성 대립형질 유전자는 대부분 유전자 분절의 삽입/결실 및 암호화 영역내 단일 뉴클레오타이드 차이로 인한 것이고, 상기 둘 다는 상기 면역글로불린 분자에 대한 기능성 결과에 대한 잠재력을 갖는다. 표 1은 상기 사람 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 사람 V_H 유전자 계열에 의해 열거된 기능성 V_H 유전자 및 각각의 V_H 유전자에 대한 다수의 확인된 대립형질 유전자를 제시한다. 일부 발견은 다형성 V_H 유전자가 예를 들면, 류마티스 관절염과 같은 특정 질환에 대한 민감성에 관련되어 있음을 시사하고, 반면에 다른 경우에 V_H 와 질환 간의 관계가 덜 명확하다. 이러한 모호성은 상이한 사람 집단에서 다양한 대립형질 유전자의 복제수 및 존재로 인한 것이다. 사실, 수개의 사람 V_H 유전자들은 복제수 변화를 입증한다(예를 들면, V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 및 V_H3-23). 다양한 실시형태에서, 제한된 V_H 레퍼토리와 함께 본원에 기재된 사람화된 마우스는 개별 V_H 계열 구성원의 다중 다형성 변이체를 포함한다(예를 들면, V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , 또는 V_H3-23 의 2개 이상의 다형성 변이체가 내인성 마우스 유전자좌에서 모든 또는 실질적으로 모든 기능성 마우스 V_H 분절을 대체한다). 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 마우스의 2개 이상의 다형성 변이체는 표 1에서 상응하는 V_H 계열 구성원에 대해(예를 들면, V_H1-69 에 대해, 13개 변이체; V_H1-2 에 대해, 5개 변이체 등) 지적된 수까지의 수이고 이러한 수를 포함한다.
- [0217] 특정 사람 V_H 유전자의 통상적으로 관찰된 변이체는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, V_H 유전자좌에서 대부분의 복합 다형태 중 하나는 V_H1-69 유전자에 속한다. 상기 사람 V_H1-69 유전자는 13개의 보고된 대립형질 유전자를 갖고(문헌참조: Sasso et al., 1993, A fetally expressed immunoglobulin V_H1 gene belongs to a complex set of alleles, Journal of Clinical Investigation 91 :2358-2367; Sasso et al., 1996, Expression of the immunoglobulin V_H gene 51 pl is proportional to its germline gene copy number, Journal of Clinical Investigation 97(9):2074-2080) 소정의 유전자좌에서 V_H 유전자의 다중 복제물을 유도하는 V_H1-69 유전자의 복제물을 갖는 3개 이상의 단상형으로 존재한다. 이들 다형성 대립형질 유전자는 급격하게 항원 특이성에 영향을 줄 수 있는 상보성 결정 영역(CDR)에서의 차이를 포함한다. 표 2는 사람 V_H1-69 에 대해 보고된 대립형질 유전자, 및 성숙한 중쇄 가변 영역의 DNA 및 단백질 서열에 대한 서열번호를 제시한다. 표 3은 사람 V_H1-2 유전자에 대해 보고된 대립형질 유전자, 및 성숙한 중쇄 가변 영역의 DNA 및 단백질 서열에 대한 서열번호를 제시한다.
- [0218] V_H1-69 유전자의 대표적인 게놈 DNA 및 전장 단백질 서열은 각각 서열번호 1 및 서열번호 2로 제시된다. 도 13 및 도 14는 각각 13개의 보고된 V_H1-69 대립형질 유전자의 DNA 및 단백질 정렬을 제시한다. V_H1-2 유전자의 대표적인 DNA 및 단백질 서열은 각각 서열번호 60 및 서열번호 61로 제시된다. 도 16 및 도 17은 각각 5개의 보고된 V_H1-2 대립형질 유전자의 DNA 및 단백질 정렬을 제시한다. 도 15 및 도 18은 각각 13개의 보고된 사람 V_H1-69 대립형질 유전자 및 5개의 보고된 사람 V_H1-2 대립형질 유전자에 상응하는 정렬된 단백질 서열에 대한 % 동일성/유사성 매트릭스를 제시한다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 상기 변형된 유전자좌는 2개 이상의 복제수로 존재하는, 표 1로부터 선택되는 V_H 유전자를 포함하고, 여기서, 상기 복제수는 표 1에 나타난 대립형질 유전자 수까지 포함하고 상기 수를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 상기 변형된 유전자좌는 2개 이상의 복제수로 존재하는, 표 2로부터 선택되는 V_H1-69 유전자를 포함하고, 여기서, 상기 복제수는 표 1에 나타난 대립형질 유전자의 수까지를 포함하고 상기 수를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 상기 변형된 유전자좌는 2개 이상의 복제수로 존재하는, 표 3으로부터 선택되는 V_H1-2 유전자를 포함하고, 여기서, 상기 복제수는 표 1에 나타난 대립형질 유전자의 수까지를 포함하고 상기 수를 포함한다.
- [0219] 마우스에서 제한된 사람 V_H 레퍼토리를 사용하는 실시형태가 광범위하게 논의되었지만, 제한된 사람 V_H 레퍼토리를 발현하는 다른 비-사람 동물이 또한 제공된다. 상기 비-사람 동물은 본원에 기재된 바와 같이 제한된 사람 V_H 레퍼토리를 발현하도록 유전학적으로 변형될 수 있는 것들 중 어느 하나를 포함하고, 예를 들면, 마우스, 래트, 토끼, 돼지, 소 (예를 들면, 소, 황소, 버팔로), 사슴, 양, 염소, 닭, 고양이, 개, 흰담비, 영장류(예를 들면, 마모셋, 붉은털 원숭이) 등을 포함한다. 예를 들면, 적합한 유전학적으로 변형가능한 ES 세포가 용이하게 이용가능하지 않은 상기 비-사람 동물에 대해, 기타 방법을 사용하여 상기 유전학적 변형을 포함하는 비-사람 동물을 제조한다. 상기 방법은 예를 들면, 비-ES 세포 게놈(섬유아세포 또는 유도된 만능 세포)을 변형시키고

핵 전달을 사용하여 상기 변형된 계놈을 적합한 세포, 예를 들면, 난 세포로 전달하고, 배아를 형성하기 위해 적합한 조건하에서 비-사람 동물에서 상기 변형된 세포(예를 들면, 변형된 난세포)를 잉태시킴을 포함한다. 비-사람 동물 계놈(예를 들면, 돼지, 소, 설치류, 닭 등의 계놈)을 변형시키기 위한 방법은 예를 들면, 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN) 또는 전사 활성화인자-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN)을 사용하여 제한된 사람 V_H 레퍼토리를 포함하도록 계놈을 변형시킴을 포함한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 제한된 사람 V_H 레퍼토리를 포함하도록 비-사람 동물 계놈을 개조하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 ZFN 또는 TALEN을 사용하여 단 1개, 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절(또는 이의 다형성 변이체)을 포함하도록 상기 계놈을 개조하는 단계를 포함하고, 여기서, 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절은 면역글로불린 불변 유전자 서열에 작동가능하게 연결되어 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 불변 유전자 서열은 사람 중쇄 불변 서열 및 비-사람 중쇄 불변 서열로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 불변 서열은 비-사람이고 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절은 내인성 비-사람 면역글로불린 유전자좌에서 비-사람 불변 유전자 서열에 작동가능하게 연결되어 있다.

[0220] 하나의 양상에서, 상기 비-사람 동물은 예를 들면, 슈퍼패밀리 디포도이데아(*Dipodoidea*) 또는 무로이데아(*Muroidea*)의 작은 포유동물이다. 하나의 실시형태에서, 상기 유전학적으로 변형된 동물은 설치류이다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 마우스, 래트 및 햄스터로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 설치류는 슈퍼패밀리 무로이데아로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 유전학적으로 변형된 동물은 칼로미스시다에(*Calomyscidae*)(예를 들면, 마우스 유사 햄스터), 크리세티다에(*Cricetidae*)(예를 들면, 햄스터, 뉴월드 래트 및 마우스, 볼레스), 무리다에(*Muridae*)(진정 마우스 및 래트, 게르빌스(gerbils), 스피니 마우스(spiny mice), 크레스테드 래트(crested rats)), 네소미이다에(*Nesomyidae*)(클라이밍 마우스, 락 마우스, 꼬리를 갖는 래트 및 마우스), 플라타칸토미이다에(*Platacanthomyidae*)(예를 들면, 스피니 도르마우스(spiny dormice)), 및 스파라시다에(*Spalacidae*)(예를 들면, 몰 래트(mole rat), 뱀부 래트(bamboo rat), 및 조코르스(zokors))로부터 선택되는 패밀리 유래의 동물이다. 특정 실시형태에서, 유전학적으로 변형된 설치류는 진정 마우스 또는 래트(패밀리 무리다에), 게르빌, 스피니 마우스 및 크레스테드 래트로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 유전학적으로 변형된 마우스는 다수의 패밀리 무리다에 유래의 마우스이다.

[0221] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 C57BL 스트레인의 마우스인 설치류이다. 하나의 실시형태에서, 상기 C57BL 스트레인은 C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/aLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6N, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr, 및 C57BL/Ola로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 마우스는 129 스트레인이다. 하나의 실시형태에서, 상기 129 스트레인은 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1 (예를 들면, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129S6(129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 및 129T2(문헌참조: 예를 들면, Festing et al. (1999) Revised nomenclature for strain 129 mice, *Mammalian Genome* 10:836, 또한 문헌참조, Auerbach et al. (2000) Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 유전학적으로 변형된 마우스는 상기 언급된 129종과 상기 언급된 C57BL 스트레인(예를 들면, C57B)의 혼합 스트레인이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 마우스는 상기 언급된 129 스트레인들의 혼합 스트레인이거나 상기 언급된 C57BL/6 스트레인들의 혼합 스트레인이다. 하나의 실시형태에서, 상기 혼합 스트레인의 129 스트레인은 129S6(129/SvEvTac) 스트레인이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 마우스는 129/SvEv- 및 a C57BL/6-유도된 스트레인의 혼합 스트레인이다. 특정 실시형태에서, 상기 마우스는 문헌[참조: Auerbach et al. 2000 *BioTechniques* 29:1024-1032]에 기재된 바와 같이 129/SvEv- 및 C57BL/6-유도된 스트레인의 혼합 스트레인이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 마우스는 BALB 스트레인, 예를 들면, BALB/c 스트레인이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 마우스는 BALB 스트레인(예를 들면, BALB/c 스트레인)과 또 다른 상기 언급된 스트레인의 혼합 스트레인이다.

[0222] 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 래트이다. 하나의 실시형태에서, 상기 래트는 위스타르 래트, LEA 스트레인, 스프라그 돌리 스트레인, 피셔 스트레인, F344, F6, 다크 아고우티(Dark Agouti)이다. 하나의 실시형태에서, 상기 래트 스트레인은 위스타르, LEA, 스프라그 돌리, 피셔, F344, F6, 및 다크 아고우티로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 2개 이상의 스트레인의 혼합 스트레인이다.

표 1

V _H 계열	V _H 유전자	대립형질	V _H 계열	V _H 유전자	대립형질
V _H 1	1-2	5	V _H 4	4-4	7
	1-3	2		4-28	6
	1-8	2		4-30-1	1
	1-18	3		4-30-2	5
	1-24	1		4-30-4	6
	1-45	3		4-31	10
	1-46	3		4-34	13
	1-58	2		4-39	7
V _H 2	1-69	13	V _H 5	4-59	10
				4-61	8
	2-5	10		5-51	5
	2-26	1	V _H 6	6-1	2
V _H 3	2-70	13		7-4-1	5
	3-7	3	V _H 7	7-81	1
	3-9	2			
	3-11	4			
	3-13	4			
	3-15	8			
	3-16	2			
	3-20	1			
	3-21	4			
	3-23	5			
	3-30	19			
	3-30-3	2			
	3-30-5	1			
	3-33	6			
	3-35	1			
	3-38	2			
	3-43	2			
	3-48	4			
	3-49	5			
	3-53	4			
	3-64	5			
	3-66	4			
	3-72	2			
	3-73	2			
	3-74	3			

[0223]

표 2

IgHV1-69 대립형질	승인 번호	서열번호 (DNA/단백질)
IgHV1-69*01	L22582	34/35
IgHV1-69*02	Z27506	36/37
IgHV1-69*03	X92340	38/39
IgHV1-69*04	M83132	40/41
IgHV1-69*05	X67905	42/43
IgHV1-69*06	L22583	44/45
IgHV1-69*07	Z29978	46/47
IgHV1-69*08	Z14309	48/49
IgHV1-69*09	Z14307	50/51
IgHV1-69*10	Z14300	52/53
IgHV1-69*11	Z14296	54/55
IgHV1-69*12	Z14301	56/57
IgHV1-69*13	Z14214	58/59

[0224]

표 3

IgHV1-2 대립형질	승인번호	서열번호 (DNA/단백질)
IgHV1-2*01	X07448	60/61
IgHV1-2*02	X62106	62/63
IgHV1-2*03	X92208	64/65
IgHV1-2*04	Z12310	66/67
IgHV1-2*05	HM855674	68/69

[0225]

[0226]

항원-의존성 V_H 유전자 용도

[0227]

V_H 유전자의 항원 의존성 우선적 사용이 임상적으로 유의적인 항원을 표적화하는 사람 치료제의 개발에 활용될 수 있다. 특정 V_H 유전자를 사용하는 항체 가변 도메인의 레퍼토리를 생성하는 능력은 사람 치료제에 사용하기 위한 고친화성 항체 가변 도메인을 탐색하는데 상당한 잇점을 제공할 수 있다. 순수 마우스 및 항체 가변 도메인에서 사람 V_H 유전자 용도에 대한 연구는 대부분의 중쇄 가변 도메인이 임의의 특정 단일 또는 우선적으로 사용되는 V_H 유전자로부터 유도하지 않음을 밝힌다. 한편, 특정 항원에 대한 항체 반응의 연구는 몇몇 경우에, 특정 항체 반응이 면역화 후 B 세포 레퍼토리어에서 특정 V_H 유전자의 편중 용법을 나타냄을 밝힌다.

[0228]

상기 사람 V_H 레퍼토리는 매우 다양하지만 일부 평가에 따르면 어느 주어진 V_H 유전자의 예상되는 사용 횟수는 V_H 유전자들의 무작위 선별을 추정할때 약 2%이다(문헌참조: Brezinschek et al, 1995, Analysis of the Heavy Chain Repertoire of Human Peripheral B Cells Using Single-Cell Polymerase Chain Reaction, J. Immunol. 155:190-202). 그러나, 사람에서 말초 B 세포내 V_H 사용은 편향되어 있다. 하나의 연구에서, 기능성 V 유전자 풍부함은 하기 패턴 V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H2} > V_{H5} > V_{H6}을 따른다(문헌참조: Davidkova et al, 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). 하나의 초기 연구 평가에 따르면 V_{H3} 계열의 사용 횟수는 약 0.65이고, 반면에, V_{H1} 계열의 사용 횟수는 약 0.15이며; 이들 및 다른 관찰은 사람 V_H 레퍼토리의 생식선 복잡성은 정상 생식선 V_H 레퍼토리를 갖는 사람에서의 말초 B 세포 구획에 정확하게 반영되지 않고, 이는 마우스에서 관찰되는 것과 유사한 상황이고, 즉, V_H 유전자 발현은 비확률적이다(문헌참조: Zouali and These, 1991, Probing V_H Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by In Situ Hybridization, J. Immunol. 146(8):2855-2864). 한 보고에 따르면, 사람에서 V_H 유전자 사용은 가장 큰 용도에서 낮은 용도 순으로 V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H6}이고; 말초 B 세포에서의 재배열은 V_{H3} 계열 사용이 생식선 V_{H3} 유전자의 상대적 수를 기준으로 예상되는 것 보다 높다는 것을 밝힌다(문헌참조: Brezinschek et al., 1995). 또 다른 보고에 따르면, 사람에서 V_H 사용은 미국자리공 미토겐 활성화된 말초 소형 면역적격 B 세포의 분석을 기준으로 하기 패턴 V_{H3} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H1} > V_{H4} > V_{H6}에 따른다(문헌참조: Davidkova et al., 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human B Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). 하나의 보고는 가장 흔하게 사용되는 V_{H3} 계열 구성원 중에 3-23, 3-30 및 3-54가 있음을 주장한다(문헌참조: Brezinschek et al., 1995). V_{H4} 계열에서, 구성원 4-39 및 4-34 뿐만 아니라 구성원 4-59 및 4-4b가 비교적 보다 빈번하게(Id.) 발견된다(문헌참조: Brezinschek et al., 1997, Analysis of the Human V_H Gene Repertoire, J. Clin. Invest. 99(10):2488-2501). 다른 연구는 활성화된 중쇄 레퍼토리가 높은 V_{H5} 발현 및 보다 낮은 V_{H3} 발현을 선호하여 편향되어 있음을 주장한다(문헌참조: Van Dijk- Hard and Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, Immunology 107:136-144). 다른 연구는 성인 사람 레퍼토리어에서 가장 흔하게 사용되는 V_H 유전자가 V_{H4}-59에 이어서 V_{H3}-23 및 V_{H3}-48임을 주장한다(문헌참조: Arnaout et al, 2001, High-Resolution Description of Antibody Heavy-Chain Repertoires in Humans, PLoS ONE 6(8):108). 사용 연구는 비교적 작은 샘플 수를 기준으로 하고 따라서 높은 다양성을 나타내지만 이를 종합해보면, 상기 연구는 V 유전자 발현이 순수하게 확률적이지 않음을 시사한다. 실제로, 특정 항원을 사용한 연구

는 특정 경우에, 텍(deck)이 특정 사용에 반대하고 기타 다른 것에 우선하여 확고하게 스택킹됨을 확립했다.

[0229] 시간이 경과함에 따라, 특정 항원에 반응하여 생성되는 사람 중쇄 가변 도메인의 관찰된 레퍼토리가 고도로 제한되어 있음이 명백해졌다. 효과적인 중화 항체가 필수적으로 단지 하나의 V_H 유전자로부터 유도한다는 의미에서 임의의 항원은 거의 전적으로 단지 특정 V_H 유전자를 갖는 중화 항체와 연관되어 있다. 이것은 다수의 임상적으로 중요한 사람 병원체의 경우이다.

[0230] V_H1-69 -유도된 중쇄는 치료학적으로 유의적인 다양한 항원 특이적 항체 레퍼토리어에서 관찰되었다. 예를 들면, V_H1-69 는 아토피성 질환을 갖는 어린이에서 말초 혈액 림프구의 IgE 레퍼토리어의 중쇄 전사체에서 흔하게 관찰된다(문헌참조: Bando et al., 2004, Characterization of vHε gene expressed in PBL from children with atopic diseases: detection of homologous V_H1-69 derived transcripts from three unrelated patients, Immunology Letters 94:99-106). 고도의 체세포 초돌연변이를 갖는 V_H1-69 -유도된 중쇄가 또한 B 세포 림프종에 존재하는 반면(문헌참조: Perez et al., 2009, Primary cutaneous B-cell lymphoma is associated with somatically hypermutated immunoglobulin variable genes and frequent use of V_H1-69 and V_H4-59 segments, British Journal of Dermatology 162:611-618), 필수적으로 생식선 서열(즉, 체세포 초돌연변이가 거의 없는)을 갖는 일부 V_H1-69 -유도된 중쇄가 혈액 장애를 갖는 환자내 자가항체 중에 관찰되었다(문헌참조: Pos et al., 2008, V_H1-69 germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Journal of Thrombosis and Haemostasis 7:421-428).

[0231] 추가로, HIV, 인플루엔자 및 C형 간염(HCV)와 같은 바이러스 항원에 대한 중화 항체는 생식선 및/또는 체세포 돌연변이된 V_H1-69 -유도된 서열을 사용하는 것으로 밝혀졌다(문헌참조: Miklos et al., 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin V_H genes show frequent use of V_H1-69 with distinctive CDR3 features, Blood 95(12):3878-3884; Kunert et al., 2004, Characterization of molecular features, antigen-binding, and in vitro properties of IgG and IgM variants of 4E10, an anti-HIV type I neutralizing monoclonal antibody, Aids Research and Human Retroviruses 20(7):755-762; Chan et al., 2001, V_H1-69 gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen, Blood 97(4):1023-1026; Carbonari et al., 2005, Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of V_H1-69 -expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: A model of infection-driven lymphomagenesis, Journal of Immunology 174:6532-6539; Wang and Palese, 2009, Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins?, Nature Structural & Molecular Biology 16(3):233-234; Sui et al., 2009, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, Nature Structural & Molecular Biology 16(3):265-273; Marasca et al., 2001, Immunoglobulin Gene Mutations and Frequent Use of V_H1-69 and V_H4-34 Segments in Hepatitis C Virus-Positive and Hepatitis C Virus-Negative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, Am. J. Pathol. 159(1):253-261).

[0232] V_H 사용 편중은 또한 사람에서 해모필러스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) b형(Hib PS)에 대한 체액성 면역 반응에서 관찰된다. 상기 연구는 V_HIII 계열(V_HIIIb 서브패밀리. 특히, $V_H9.1$)이 전적으로 다양한 D 및 J 유전자와 함께 Hib PS에 대한 사람 체액성 반응을 특징으로 한다(문헌참조: Adderson et al., 1991, Restricted Ig H Chain V Gene Usage in the Human Antibody Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, J. Immunol. 147(5):1667-1674; Adderson et al., 1993, Restricted Immunoglobulin V_H Usage and VDJ Combinations in the Human Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, J. Clin. Invest. 91:2734-2743). 사람 J_H 유전자는 또한 편중된 사용을 나타내고; J_H4 및 J_H6 은 사람에서 말초 B 세포내 약 38 내지 41%인 것으로 관찰된다(Brezinschek et al., 1995).

[0233] HIV-1-감염된 사람에서 V_H 사용은 보고에 따르면 V_H3 사용에 반하고 V_H1 및 V_H4 유전자 계열을 선호하여 편중된다(문헌참조: Wisniewski et al., 1996, Human Antibody Variable Region Gene Usage in HIV-1 Infection, J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology 11(1):31-38). 그러나, 병에 걸린 환자로부터 골

수의 cDNA 분석은 기능성 B 세포 레퍼토리에서 발현되지 않는 상당한 V_H3 의 사용을 밝혔고, 여기서, 상기 V_H3 사용을 반영하는 Fab는 HIV-1(Id.)의 시험관내 중화에서 효과적인 것으로 나타났다. HIV-1 감염에 대한 체액성 면역 반응이 V_H 제한으로 인해 능히 약화되어 본원에 기재된 바와 같이 변형된 (HIV-1에 의해 감염될 수 없는) 비-사람 동물이 본원에 기재된 유전학적으로 변형된 동물에 존재하는 특정 V_H 유전자로부터 유도하지만 병에 걸린 사람의 제한된 레퍼토리에서 관찰된 것들과는 상이한 V_H 유전자로부터 기원하는 중화 항체 도메인을 제조하기 위해 유용할 수 있는 것으로 주장될 수 있다.

[0234] 따라서, 예를 들면, HIV-1으로 면역화된 V_H -제한된 마우스(예를 들면, V_H3 계열 구성원 및 이의 다형태로 제한된)에서 고친화성 사람 항체 가변 도메인을 생성하기 위한 능력은 상기 면역화된 마우스의 제한된 레퍼토리(예를 들면, V_H3 계열 구성원 또는 이의 변이체로 제한된)를 완전히 발굴함에 의해 효과적인 HIV-1 중화 사람 치료제에 대해 풍부한 자원을 제공할 수 있다.

[0235] 상기 사람 항체 반응의 특정 병원체로의 제한은 병에 걸린 사람으로부터 항체 가변 영역을 수득할 가능성을 감소시킬 수 있고 상기 병원체 대한 고친화성 중화 항체를 디자인하기 위한 스프링보드로서 작용할 수 있다. 예를 들면, HIV-1 감염에 대한 사람 면역 반응은 HIV-1 감염 전반에 걸쳐 클로날적으로 AIDS 진행으로 제한된다(문헌참조: Muller et al., 1993, B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally restricted antibody response in HIV-1 infection, Scand. J. Immunol. 38:327-334; Wisniewski et al., 1996). 추가로, V_H 유전자는 일반적으로 임의의 특정 개체에서 모든 다형성 형태로 존재하지 않고; 특정 집단에서의 특정 개체들은 하나의 변이체를 갖는 반면, 다른 집단들에서 개체들은 상이한 변이체를 갖는다. 따라서, 단일 V_H 유전자 및 이의 변이체로 제한된 생물학적 시스템의 가용성은 다양한 실시형태에서 제한된 V_H 유전자를 기준으로 항체 가변 영역(예를 들면, 사람 중쇄 및 경쇄 동족 도메인)을 생성하기 위한 지금까지 비활용된 다양성의 공급원을 제공한다. 따라서, 하나의 양상에서, 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절 계열 구성원의 다수의 다형성 변이체를 포함하는 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절은 하나 이상의 사람 D_H 유전자 분절, 하나 이상의 사람 J_H 유전자 분절 및 사람 또는 비-사람 불변 영역 유전자 분절과 작동가능하게 연결된다. 하나의 실시형태에서, 상기 불변 영역은 내인성 비-사람 면역글로불린 불변 유전자좌에 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_L 서열, 예를 들면, 재배열되거나 재배열되지 않은 사람 V_L 유전자 분절 또는 재배열된 사람 V_L/J_L 서열로부터 유도된 핵산 서열을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 사람 V_L 서열로부터 유도된 핵산 서열은 내인성 비-사람 V_L 유전자좌에 있고; 하나의 실시형태에서, 사람 V_L 서열로부터 유도된 핵산 서열은 전이유전자상에 있다. 특정 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 자체가 내인성 V_L 또는 J_L 유전자 분절을 포함하고, 재배열된 사람 V_L 도메인(즉, 단 1개 또는 단 2개의 재배열된 사람 V_L/J_L 서열 유래의)을 암호화하는 단 1개 또는 단 2개의 경쇄 유전자를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 발현할 수 없다.

[0236] 제한된 V_H 유전자 분절 사용과 함께 사람 중쇄 가변 영역을 발현하는 유전학적으로 변형된 마우스는 다른 제한된 레퍼토리로부터, 집합적으로 다양하고, 조합적으로 다양하며 체세포 돌연변이된 고친화성 사람 면역글로불린 중쇄 가변의 비교적 큰 레퍼토리를 생성시키기 위해 유용하다. 하나의 실시형태에서, 제한된 레퍼토리는 미리 선택된 V 유전자와 다른 임의의 V 유전자로부터 유도된 재배열된 중쇄 유전자를 형성할 수 없는 마우스를 유도하는 생식선 유전자의 수 및/또는 실체에서 미리 결정된 제한을 언급한다. 미리 선택된 V 유전자를 사용하지만 미리 선택된 D 및/또는 J 유전자를 사용하는 실시형태에서, 상기 레퍼토리는 D 및/또는 J 유전자가 아닌 V 유전자의 실체와 관련하여 제한된다(예를 들면, 상기 레퍼토리는 단 1개 또는 단 2개의 V_H 유전자 분절(및/또는 이의 다형태); 및 다수의 D 유전자 분절 및 다수의 J 유전자 분절로 실질적으로 이루어진다). 미리 선택된 V 유전자(및 임의의 미리 선택된 D 및/또는 J 유전자)의 실체는 임의의 특정 V 유전자로 제한되지 않는다.

[0237] 마우스가 다양한 사람 D 및 J 유전자 분절(예를 들면, D_H 및 J_H 분절)과 단일 V_H 유전자(단일 분절 또는 변이체 세트로서 존재하는)가 재배열되도록 마우스를 디자인하는 것은 수득한 재배열된 중쇄 가변 영역 서열(예를 들면, 이 경우에서와 같이 $V/D/J$ 또는 V/J)에서 돌연변이를 반복하기 위해 사용될 수 있는 생체내 집합적 다양성/조합적 다양성/체세포 초돌연변이 기구를 제공한다. 상기 마우스에서, 상기 클로날 선별 과정은 단일의 미

리 선택된 V_H 유전자(또는 이의 변이체)를 기준으로 목적하는 항원에 결합하는 적합한 가변 영역을 선별하도록 작동한다. 마우스의 클로날 선별 성분은 단일의 미리 선택된 V_H 유전자 분절을 기준으로 하는 선택에 기여하기 때문에, 백그라운드 노이즈(예를 들면, 많은 생식선 유전자 분절로부터 유도된 광범위한 비 항원-결합 V_H 도메인)는 크게 소멸된다. V_H 유전자 분절의 신중한 선별과 함께, 비교적 대다수의 클로날적으로 선택된 항원-특이적 항체는 큰 다양성의 V 분절을 갖는 마우스에서보다 단축된 시간에 스크리닝될 수 있다.

[0238] 제한된 레퍼토리를 미리 선택하고 마우스를 단일 V 분절로 제한하는 것은 다양한 실시형태에서 D 및 J 영역과 재조합하는 40개 이상의 V 분절을 또한 갖는 마우스에서 관찰되는 것 보다 높은 속도로 $V/D/J$ 접합을 변화시키기 위한 시스템을 제공한다. 다른 V 분절의 제거는 상기 유전자좌를 유리시켜 또한 관찰되는 것 보다 미리 선택된 V 분절에 대해 보다 높은 $V/D/J$ 조합을 형성시킨다. 다수의 D 중 하나 및 다수의 J 분절 중 하나와 미리 선택된 V 의 재조합으로부터 비롯되는 상기 증가된 수의 전사체는 이들 전사체를 전구-B 세포 형태의 클로날 선별 시스템으로 공급할 것이고 상기 클로날 선별 시스템은 따라서 미리 선택된 V 영역을 발현하는 B 세포를 순환시키는데 기여한다. 상기 방식에서, 미리 선택된 V 분절로부터 유도하는 보다 고유의 V 영역 재배열은 또한 소정의 시간에서 가능한 것보다 유기체에 의해 스크리닝될 수 있다.

[0239] 다양한 양상에서, 면역글로불린 중쇄 가변 유전자좌의 모든 또는 실질적으로 모든 재조합이 상기 마우스에 위치된 미리 선택된 V 분절, 및 D 및 J 분절의 조합이기 때문에 미리 선택된 V 영역에 대한 $V/D/J$ 재조합의 접합 다양성을 증진시키는 마우스가 기재된다. 따라서, 상기 마우스는 염기, 또는 제한된 V_H 유전자 레퍼토리를 사용하여 다양한 CDR3 분절을 생성시키는 방법을 제공한다.

[0240] 하나의 양상에서, 상기 비-사람 동물의 B 세포 집단이 단 1개, 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도되는 면역글로불린 중쇄를 발현하는 비-사람 동물이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절 각각은 2개 이상의 다형성 형태로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 다형성 형태로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_L 유전자 분절로부터 유도된 사람 경쇄 가변 도메인을 발현한다.

[0241] 하나의 양상에서, 비-사람 동물에서 B 세포 집단을 생성시키기 위한 방법이 제공되고, 여기서, 상기 B 세포 집단은 단일 생식선 사람 V_H 유전자 분절 및 2개 이상의 사람 D 유전자 분절 및 2개 이상의 사람 J 유전자 분절로부터 유도된 사람 중쇄를 발현하고, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키는 단계 및 상기 비-사람 동물에서 목적하는 항원에 대한 면역 반응이 증가되도록 하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 면역 반응은 B 세포 집단에서 B 세포 표면 상에 사람 중쇄를 발현시킴을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 설치류(예를 들면, 마우스 또는 래트)이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절, 사람 D_H 분절, 및 사람 J_H 분절은 비-사람 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결되어 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열은 비-사람 경쇄 불변 영역 유전자 서열에 연결된다.

[0242] 하나의 양상에서, 단일 사람 V_H 유전자 분절(또는 단일의 사람 V_H 유전자 계열 구성원) 및 다수의 D_H 유전자 분절 중 하나 및 다수의 J_H 유전자 분절 중 하나(다수의 재배열로부터 유도된 중쇄를 갖는 면역글로불린을 특징으로 하는 면역글로불린 집단을 발현하는 비-사람 동물을 제조하기 위한 방법이 제공된다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-69 유전자 분절이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절은 사람 V_H1-2 유전자 분절이다.

[0243] 하나의 양상에서, CDR1 및 CDR2가 동일한 생식선 V_H 유전자 분절로부터 유도하고 CDR3이 생식선 유전자 분절 및 2개 이상의 사람 D 분절, 및 2개 이상의 사람 J 분절로부터 유도하는 사람 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 집단을 생성시키기 위한 방법이 제공되고; 상기 방법은 본원에 기재된 비-사람 동물을 목적하는 항원으로 면역화시키고, 상기 비-사람 동물에서 목적하는 항원에 대한 면역 반응이 증가되도록 하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 면역 반응은 경쇄 가변 도메인과 함께 사람 중쇄 가변 도메인을 발현시킴을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 설치류(예를 들면, 마우스 또는 래트)이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사

람 V_H 유전자 분절, 사람 D 분절 및 사람 J 분절은 비-사람 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결되어 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 비-사람 동물은 사람 V_L 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_L 도메인을 암호화하는 상기 핵산 서열은 비-사람 경쇄 불변 영역 유전자 서열에 연결되어 있다.

[0244] 하나의 양상에서, 유전학적으로 변형된 비-사람 동물이 제공되고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 비-사람 V_H 도메인을 발현할 수 없고, 동물에서 발현되는 중쇄 집단의 각각의 면역글로불린 중쇄는 하나 이상의 체세포 초돌연변이를 제외하고는 동일한 CDR1 및 CDR2를 포함하는 사람 V_H 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 집단은 다수의 D 및 J 유전자 분절과의 다수의 재배열로부터 유도하는 다수의 CDR3 서열을 포함한다.

[0245] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 바와 같이 유전학적으로 변형된 비-사람 동물을 포함하는 CDR3 실체 및 길이에 서의 변화를 생성시키기 위한 생물학적 시스템이 제공되고, 여기서, 상기 비-사람 동물은 단 1개 또는 단 2개의 사람 V_H 유전자 분절, 및 2개 이상의 D 유전자 분절 및 하나 이상의 J 유전자 분절을 포함하고, 상기 비-사람 동물은 사람화된 면역글로불린 경쇄 유전자좌를 추가로 포함한다. 다양한 실시형태에서, 목적하는 항원으로서의 면역화에 응답하는 비-사람 동물은 체세포 초돌연변이만이 상이한 CDR1 및 CDR2, 및 체세포 초돌연변이만이 상이한 CDR3을 갖는 각각의 중쇄를 특징으로 하는 면역글로불린 중쇄 집단을 발현함을 포함하는 면역 반응을 생성시킨다. 하나의 실시형태에서, 상기 생물학적 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 유전학적으로 변형된 마우스이다. 하나의 실시형태에서, 상기 사람 V_H 유전자 분절 및 사람 V_L 유전자 분절이 각각 내인성 마우스 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자좌에 있다. 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 사람 V_H 유전자 분절 및 사람 V_L 유전자 분절은 전이유전자(즉, 내인성 면역글로불린 유전자좌 이외의 유전자좌)상에 있다.

[0247] 실시예

[0248] 하기의 실시예는 본 발명의 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 당업자에게 설명하기 위해 제공된 것이고 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 달리 특정 되지 않는 경우, 온도는 섭씨로 나타내고 압력은 대기압 또는 이의 부근이다. 실시예에서 다양한 공급업체 유래의 키트 및/또는 시약의 사용이 지적되는 경우, 모든 과정은 제조업자의 지시에 따라 수행하였다.

[0249] 실시예 1제한된 중쇄 유전자좌의 작제

[0250] 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절의 업스트림에 위치한 단일 사람 V_H 유전자 분절을 함유하는 독특하게 조작된 사람 중쇄 유전자좌는 세균 인공 염색체(BAC) DNA를 이용하는 세균 세포에서 일련의 상동성 재조합 반응(BHR)에 의해 생성되었다. 중쇄 유전자좌를 함유하는 단일 V_H 의 생성을 위한 몇몇의 표적화 작제물은 VELOCIGENE® 유전자 조작 기술을 사용하여 작제하였다(문헌참조: 예를 들면, 미국 특허 제6,586,251호 및 Valenzuela, D.M. et al, (2003) High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. Nature Biotechnology 21 (6): 652-659).

[0251] **사람 V_H1-69 제한된 중쇄 유전자좌의 작제.** 간략하게, 모든 사람 D_H 및 J_H 분절과 함께 사람 V_H1-69 유전자 분절을 함유하는 표적화 작제물을 생성하기 위해 사람 BAC DNA를 사용하여 4개의 변형을 수행하였다(도 1). 제1 변형에서, V_H1-69 , 업스트림 하이그로마이신 선별 카세트 및 5' 마우스 상동성 암을 포함하는, 다수의 원위부(5') 사람 V_H 유전자 분절을 함유하는 변형된 사람 BAC는, 또한, 변형된 재조합 신호 서열(RSS; BHR1, 도 1, 상부 좌측)도 함유하는 제2 스펙티노마이신 카세트에 표적화하였다. 상기 변형된 재조합 신호 서열(RSS)은 RSS 노나머를 최적의 컨센서스 서열로 변화시키는, 사람 V_H1-69 유전자의 3' RSS 영역 내의 2개의 점 돌연변이(T를 A로 및 G를 A로)를 도입하였다. 따라서, 제1 변형(BHR 1)은, 변형된 3' RSS, 상기 RSS의 약 180bp 다운스트림에 위치한 독특한 AsiSI 제한 부위 및 스펙티노마이신 카세트와 함께 사람 V_H1-69 유전자 분절을 함유하는 사람 게놈 단편을 생성시켰다(도 1, 중간 좌측).

[0252] 제2 변형(BHR 2)은 V_H1-69 유전자 분절의 업스트림에 위치한 하이그로마이신 카세트 및 5' 사람 V_H 유전자 분절을 결실시키기 위해 Frt 부위에 의해 플랭킹된 네오마이신(Neo) 카세트의 사용을 포함하였다. 상기 변형은 사

람 V_H1-69 유전자 분절에 대해 5'를 표적화하여 사람 V_H1-69 의 약 8.2kb의 프로모터 및 5'마우스 상동성 암은 온전하게 남아있었다(도 1, 하부 좌측).

[0253] 제3 변형(BHR 3)은 제1의 3개의 기능성 사람 V_H 유전자 분절 및 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절을 함유하는 사람 게놈 단편에 표적화된 독특하게 조작된 5' PI-SceI 및 3' AsiSI 부위에 의해 플랭킹된 다른 스펙티노마이신 카세트를 포함했다(도 1, 중간 우측). 사람 게놈 단편은 이전에 네오마이신 카세트로 표적화하였고 3' 인트론 인핸서 및 IgM 유전자를 포함하는 내인성 중쇄 유전자좌의 5' 및 3'에 마우스 게놈 서열을 함유하는 5' 및 3' 상동성 암을 함유했다. 상기 변형은 5'마우스 게놈 서열 및 사람 V_H 유전자 분절을 결실시켰고 사람 D_H1-1 유전자 분절의 업스트림에 약 3.3kb의 V_H-D_H 유전자간 영역, 사람 D_H 및 J_H 분절 모두, 및 3' 인트론 인핸서 및 IgM 유전자를 함유하는 3' 마우스 게놈 단편을 잔류시켰다(도 1, 하부 우측).

[0254] 제4 변형은 BHR2 및 BHR3 유래의 2개의 변형된 BAC(도 1, 하부 중앙)를 라이게이션하기 위해 독특한 PI-SceI 및 AsiSI 부위(상기 기술됨)를 사용함으로써 달성되었고, 이는 최종 표적화 작제물을 생성시켰다. ES 세포에서 단일 사람 V_H 유전자 분절 및 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절을 함유하는 변형된 중쇄 유전자좌를 생성시키기 위한 상기 최종 표적화 작제물은 5'에서 3' 방향으로, 내인성 중쇄 유전자좌의 업스트림에 위치한 약 20kb의 마우스 게놈 서열을 함유하는 5' 상동성 암, 5' Frt 부위, 네오마이신 카세트, 3' Frt 부위, 약 8.2kb의 사람 V_H1-69 프로모터, 변형된 3' RSS를 갖는 사람 V_H1-69 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 유전자 분절, 6개의 사람 J_H 분절 및 3' 인트론 인핸서 및 IgM 유전자를 포함하는 마우스 J_H 유전자 분절의 다운스트림에 위치한 약 8kb의 마우스 게놈 서열을 함유하는 3' 상동성 암을 함유했다(도 1, 하부). 상기 사람 V_H1-69 표적화 벡터(서열번호 3)를 선형화하였고 내인성 중쇄 유전자좌의 결실에 대해 이중접합성인 마우스 ES 세포로 전기천공하였다.

[0255] **사람 V_H1-2 제한된 중쇄 유전자좌의 작제.** 상기 기술된 단계들을 사용하여, 마우스 중쇄 불변 영역과 관련하여 다른 다형성 V_H 유전자 분절을 사용하여, 제한된 수의 면역글로불린 중쇄 V 분절(예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개)을 갖는 일련의 마우스를 작제하였고, 여기서, 상기 V 분절은 V 유전자 계열 구성원의 다형성 변이체이다. 예시적인 다형성 V_H 유전자 분절들은 예를 들면, V_H1-2 , V_H2-26 , V_H2-70 및 V_H3-23 을 포함하는 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도한다. 상기 사람 V_H 유전자 분절은 예를 들면, 공개된 데이터베이스 상에서 이용가능한 서열을 사용하는 신규 합성(예를 들면, Blue Heron Biotechnology, Bothell, WA)에 의해 수득한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 각각 V_H 유전자를 암호화하는 DNA 단편은 독립적으로 본원에 기재된 바와 같은 표적화 벡터에 혼입하기 위해 생성시킨다. 이러한 방식으로, 제한된 수의 V_H 유전자 분절을 포함하는 다수의 변형된 면역글로불린 중쇄 유전자좌는 마우스 중쇄 불변 영역과 관련하여 조작한다. 사람 V_H1-2 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 유전자 분절, 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절을 함유하는 제한된 사람화된 중쇄 유전자좌를 작제하기 위한 예시적인 표적화 전략은 도 2에 나타낸다.

[0256] 간략하게, 3개의 사람 V_H 유전자 분절(V_H6-1 , V_H1-2 , V_H1-3), 27개의 사람 D_H 유전자 분절 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절(문헌참조: USSN 13/404,075; 2012년 2월 24일자 출원됨, 본원에 참조로서 인용됨)을 함유하는 변형된 사람 BAC 클론을 사용하여 사람 V_H1-2 유전자 분절을 함유하는 제한된 사람화된 중쇄 유전자좌를 생성한다. 상기 변형된 BAC 클론은 상기 언급된 사람 중쇄 유전자 분절을 마우스 인트론 인핸서 및 IgM 불변 영역에 기능적으로 연결시킨다. 상기 제한된 사람 V_H1-2 기반의 중쇄 유전자좌는 상기 기술된 변형된 사람 BAC 클론을 사용하는 2개의 상동성 재조합에 의해 달성한다.

[0257] 제1 상동성 재조합을 위해, 변형된 사람 BAC 클론에서, 205bp의 사람 V_H6-1 유전자 분절(엑손 1에서 V_H6-1 개시 코돈의 약 10bp 업스트림(5')에서 엑손 2의 개시부의 약 63bp의 다운스트림(3'))은 독특한 PI-SceI 제한 부위에 의해 플랭킹된 스펙티노마이신(aadA) 카세트를 사용하는 세균 상동성 재조합에 의해 결실시킨다(도 2, BHR 1). 이것은 제한된 중쇄 유전자좌내에서 다른 사람 유전자 분절을 붕괴시키지 않고 aadA 카세트가 후속적으로 제거되도록 한다.

[0258] 제2 상동성 재조합을 위해, 전체 사람 V_H1-3 유전자 분절, 및 상기 유전자 분절의 약 60pb의 다운스트림(3')를 포함하는 변형된 사람 BAC 클론의 5' 말단은 플랭킹 5' AsiSI 및 3' AscI 제한 부위를 함유하는 하이그로마이신

카세트를 사용하는 상동성 재조합에 의해 결실시킨다(도 2, BHR 2). 상기된 바와 같이, 상기 스펙티노마이신 카세트는, 사람 V_H1-2 유전자 분절을 플랭킹하는 2개의 사람 V_H 유전자 분절들의 결실을 포함하는 최종 표적화 벡터를 확인한 후 임의로 제거한다(도 2, 하부). 예시적인 사람 V_H1-2 표적화 벡터는 서열번호 70에 제시되어 있다.

[0259] 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌에서 다형성 V_H 유전자 분절의 사용은 항체, 항체 집단 및 단일 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도된 다양한 CDR과 함께 중쇄를 갖는 항체를 발현하는 B 세포 집단을 생성시키기 위한 신규한 접근법을 나타낸다. 재배열된 사람 면역글로불린 경쇄 가변 도메인과 조합적으로 연합된 숙주 동물의 체세포 초돌연변이 기구를 사용하는 것은, 유전학적으로 변형된 동물의 면역 레퍼토리를 확장시키고 사람 치료제를 제조하기 위한 차세대 플랫폼으로서의 이들의 유용성을 증진시키고, 특히 사람 병원체에 대해 특이적인 중화 항체를 제조하기 위한 플랫폼으로서 유용한 독특한 중쇄 및 독특한 V_H/V_L 쌍의 조합을 초래한다.

[0260] 따라서, 추가적 및/또는 다른 다형성 V_H 유전자 분절을 마우스 면역글로불린 중쇄 유전자좌에 혼입하기 위해 상기 개요된 전략을 사용하는 것은, 숙주 면역 시스템을 효과적으로 회피할 수 있는 사람 병원체를 중화시키는데 사용하기 위한 신규 항체 레퍼토리가 생성되도록 한다.

[0261] 상기 기술된 표적화된 ES 세포는 공여 ES 세포로서 사용되고 VELOCIMOUSE® 방법(supra)에 의해 8-세포 단계 마우스 배아로 도입된다. 단일 사람 V_H 유전자 분절, 상기 마우스 면역글로불린 불변 영역 유전자에 작동가능하게 연결된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절을 함유하는 사람화된 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스를 내인성 중쇄 계열 뿐만 아니라 네오마이신 카세트, 사람 V_H 유전자 분절, 및 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절내 영역의 존재를 검출하는 대립형질 유전자 검정법(Valenzuela et al., supra)의 변형을 사용한 유전자형 판별(genotyping)에 의해 동정하였다. 표 4는 단일 사람 V_H1-69 유전자 분절, 27개의 사람 D_H 유전자 분절 및 6개의 사람 J_H 유전자 분절을 함유하는 제한된 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스를 확인하기 위한 상기 검정에서 사용되는 프라이머 및 프로브를 제시한다.

[0262] 단일 사람 V_H 유전자 분절을 함유하는 조작된 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스는 예를 들면, ES 세포 단계 또는 배아에서 제거되지 않은 표적화 벡터에 의해 도입된 임의의 Frt' ed 네오마이신 카세트를 제거하기 위해 FLPe 제거기 마우스 스트레인으로 육종될 수 있다(문헌참조: 예를 들면, Rodriguez, C.I. et al. (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-oxP. Nature Genetics 25: 139-140). 임의로, 상기 네오마이신 카세트는 마우스에 보유된다.

[0263] 새끼를 유전자형 판별하고 단일 사람 V_H 유전자 분절, 내인성 마우스 면역글로불린 불변 유전자에 작동가능하게 연결된 모든 사람 D_H 및 J_H 분절을 함유하는 사람화된 중쇄 유전자좌에 대해 이중접합성인 새끼를 면역글로불린 중쇄 레퍼토리의 특징 분석을 위해 선택한다.

표 4

명칭 (검출된 영역)	서열 (5'-3')	서열번호
hyg	정배향: TCGGCGCCGAT CTTAGCC	4
(하이그로마이신	역배향: TTGACCGATT CCTTGCGG	5
카세트)	프로브: ACGAGCGGGT TCGGCCCAT C	6
neo	정배향: GGTGGAGAGG CTATTCGGC	7
(네오마이신	역배향: GAACACGGCG GCATCAG	8
카세트)	프로브: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	9
hlgH9T	정배향: TCCTCCAACG ACAGGTCCC	10
(사람 D _H - J _H 게놈	역배향: GATGAACTGA CGGGCACAGG	11
서열)	프로브: TCCCTGGAAC TCTGCCCCGA CACA	12
77h3	정배향: CTCTGTGGAA AATGGTATGG AGATT	13
(사람 V _H 1-69	역배향: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT	14
유전자 분절)	프로브: ATAGAACTGT CATTTGGTCC AGCAATCCCA	15
mIgHA7	정배향: TGGTCACCTC CAGGAGCCTC	16
(마우스 D _H - J _H	역배향: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C	17
게놈 서열)	프로브: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	18
88710T	정배향: GATGGGAAGA GACTGGTAAC ATTTGTAC	19
(마우스 3' V _H 게놈	역배향: TTCCTCTATT TCACTCTTTG AGGCTC	20
서열)	프로브: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	21
mIgHd10	정배향: GGTGTGCGAT GTACCCTCTG AAC	22
(마우스 5' V _H 게놈	역배향: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC	23
서열)	프로브: CTA AAAATGC TACACCTGGG GCAAAACACC TG	24
mIgHp2	정배향: GCCATGCAAG GCCAAGC	25
(마우스 J _H 게놈	역배향: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG	26
서열)	프로브: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	27

[0264]

[0265]

실시에 2단일 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도된 중쇄를 발현하는 마우스의 특징 분석

[0266]

실시에 1에 기재된 내인성 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_H 유전자 분절에 동종접합성인 마우스는 유동 세포측정기를 사용하여 발현 및 B 세포 발육에 대해 평가하였다.

[0267]

간략하게, 비장 및 골수는 야생형(그룹 당 n=3; 6주, 수컷 및 암컷), 및 단일 사람 V_H 유전자 분절, 마우스 중쇄 불변 영역에 작동가능하게 연결된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 동종접합성인 마우스로부터 수거하였다. 비장 유래의 적혈구 세포를 ACK 용해 완충액(Lonza Walkersville)으로 용해시키고, 이어서, 완전 RPMI 배지로 세척하였다.

[0268]

유동 세포측정. 세포(1×10^6)는 10분 동안 병상에서 항-마우스 CD16/CD32 (2.4G2, BD PHARMINGEN™)과 항온배양하고, 이어서, 병상에서 30분 동안 하기 항체 패널로 표지시킨다. 골수 패널: 항-마우스 FITC-CD43 (1B11, BioLegend), PE-ckit (2B8, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEND®), APC-eFluor 780-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-CD19 (MB19-1, EBIOSCIENCE®). 골수 및 비장 패널: 항-마우스 FITC-Igκ (187.1, BD Biosciences), PE-Igλ (RML-42, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD(11-26c.2a, BIOLEGEND®), Pacific Blue-CD3 (17A2, BIOLEGEND®),

APC-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-H7-CD19 (ID3, BD Biosciences). 골수: 미성숙 B 세포 ($B220^{int}IgM^{+}$), 성숙한 B 세포 ($B220^{hi}IgM^{+}$), 프로 B 세포($CD19^{+}ckit^{+}CD43^{+}$), 프레 B 세포($CD19^{+}ckit^{-}CD43^{-}$), 미성숙 $Ig\kappa^{+}$ B 세포 ($B220^{int}IgM^{+}Ig\kappa^{+}Ig\lambda^{-}$), 미성숙 $Ig\lambda^{+}$ B 세포 ($B220^{int}IgM^{+}Ig\kappa^{-}Ig\lambda^{+}$), 성숙한 $Ig\kappa^{+}$ B 세포 ($B220^{hi}IgM^{+}Ig\kappa^{+}Ig\lambda^{-}$), 성숙한 $Ig\kappa^{+}$ B 세포($B220^{hi}IgM^{+}Ig\kappa^{-}Ig\lambda^{+}$). 비장: B 세포 ($CD19^{+}$), 성숙한 B 세포($CD19^{+}IgD^{hi}IgM^{int}$), 전이/미성숙 B 세포 ($CD19^{+}IgD^{int}IgM^{hi}$). 골수 및 비장: $Ig\kappa^{+}$ B 세포($CD19^{+}Ig\kappa^{+}Ig\lambda^{-}$), $Ig\lambda^{+}$ B 세포($CD19^{+}Ig\kappa^{-}Ig\lambda^{+}$).

[0269] 염색 후, 세포를 세척하고 2% 포름알데하이드에 고정시켰다. 데이터 획득은 LSRII 유동 세포측정기 상에서 수행하고 FLOWJO™ 소프트웨어(Tree Star, Inc.)로 분석하였다. 비장 구획에 대한 결과는 도 3, 도 4a 및 도 5 내지 도 7에 나타낸다. 골수 구획에 대한 결과는 도 4b 및 도 8 내지 도 11b에 나타낸다.

[0270] **사람 V_H 발현.** 사람 V_H1-69 유전자 분절의 발현은, TAQMAN® 프로브를 사용하는 정량적 PCR 검정에 의해 사람 V_H1-69 유전자 분절, 마우스 중쇄 불변 영역에 작동가능하게 연결된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 이중접합성 및 동중접합성인 마우스에 대해 측정하였다.

[0271] 간략하게, $CD19^{+}$ B 세포를 제조업자의 지침에 따라 마우스 $CD19$ 마이크로비드(Miltenyi Biotec)를 사용하여 마우스 그룹(그룹 당 $n=3$)의 비장으로부터 정제하였다. 총 RNA는 RNEASY™ 소형 키트(Qiagen)를 사용하여 정제하였고 게놈 RNA는 RNase-부재 DNase 온-컬럼 처리(Qiagen)를 사용하여 제거하였다. 약 200ng의 mRNA를 제1 스탠드 cDNA 합성 키트(Invitrogen)를 사용하여 cDNA로 역전사시키고, 이어서, ABI 7900 서열 검출 시스템(Applied Biosystems)을 사용하는 TAQMAN® 범용 PCR 마스터 믹스(Applied Biosystems)로 증폭시켰다. 독특한 프라이머/프로브 조합을 사용하여 사람 V_H1-69 -유도된 중쇄의 발현을 특이적으로 측정한다(표 5). 상대적 발현은 마우스 κ 불변 영역(mC κ)으로 표준화시켰다. 상기 결과는 도 12에 나타낸다.

표 5

명칭	서열 (5'-3')	서열번호
hlgHV1-69	센스: AACTACGCAC AGAAGTTCCA GG	28
	안티-센스: GCTCGTGGAT TTGTCCGC	29
	프로브: CAGAGTCACG ATTACC	30
mC κ	센스: TGAGCAGCAC CCTCACGTT	31
	안티센스: GTGGCCTCAC AGGTATAGCT GTT	32
	프로브: ACCAAGGACG AGTATGAA	33

[0272]

[0273] **실시에 3단일 사람 V_H 유전자 분절로부터 유도된 중쇄를 발현하는 마우스에서의 체액성 면역 반응**

[0274] 상기 체액성 면역 반응은 사람 세포 표면 수용체(항원 A)를 사용하는 비교 면역화에 의해, 사람 중쇄 및 κ 경쇄 가변 유전자 유전자좌(H κ)에 대해 동중접합성인 마우스, 및 단일 사람 V_H 유전자 분절(1 hV $_H$ HO), 마우스 중쇄 불변 영역에 작동가능하게 연결된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 동중접합성인 마우스에 대해 측정하였다.

[0275] **면역화.** 혈청은, 상기 항원으로 면역화시키기 전에 마우스 그룹으로부터 수거하였다. 항원(각각 2.35 μ g)은, 항원보강제로서 10 μ g의 CpG 올리고뉴클레오타이드(Invitrogen) 및 25 μ g의 Adju-phos(Brenntag)가 혼합된 초기 프라이밍 면역화에 투여하였다. 상기 면역원은 마우스 당 25 μ l의 용적으로 발바닥(f.p.)을 통해 투여하였다. 후속적으로, 마우스는 총 6회 부스트를 위해 3일, 6일, 11일, 13일, 17일 및 20일째에 항원보강제로서 10 μ g CpG 및 25 μ g Adju-Phos와 함께 2.3 μ g의 항원으로 f.p.를 통해 부스팅하였다. 마우스는 각각 4번째 및 6번째 부스트 후 15일 및 22일째에 채혈하고 항혈청은 항원 A에 대한 항체 역가를 위해 검정하였다.

[0276] 항체 역가는 ELISA 검정을 사용하여 면역화된 마우스의 혈청에서 측정하였다. 96-웰 미세역가 플레이트(Thermo

Scientific)는 4℃에서 밤새, 인산-완충된 염수(PBS, Irvine Scientific) 중에서 항원 A(1μg/ml)로 피복시켰다. 다음 날, 플레이트는 플레이트 세척기 (Molecular Devices)를 사용하여, 0.05% Tween 20(PBS-T, Sigma-Aldrich)를 함유하는 인산-완충된 염수로 4회 세척하였다. 이어서, 플레이트는 PBS 중에 25μl의 1% 소 혈청 알부민(BSA, Sigma-Aldrich)으로 차단시켰고 실온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 이어서, 상기 플레이트는 PBS-T로 4회 세척하였다. 면역화된 마우스로부터의 혈청 및 예비-면역 혈청을 1:100으로 시작하여 0.1% BSA PBS-T 중에 10배로 연속 희석시키고, 차단된 플레이트에 2회 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 마지막 2개의 웰은 2차 항체 대조군으로서 사용될 블랭크로서 남겨두었다. 상기 플레이트는 다시 플레이트 세척기에서 PBS-T로 4회 세척하였다. 염소 항-마우스 IgG-Fc-서양 고추냉이 퍼옥시다제(HRP, Jackson ImmunoResearch) 접합된 2차 항체의 1:5000 희석물을 상기 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온배양하였다. 플레이트를 다시 PBS-T로 8회 세척하고 기질로서 TMB/H₂O₂를 사용하여 발색시켰다. 상기 기질은 20분 동안 항온배양하고 1N H₂SO₄(VWR)로 반응을 중단시켰다. 플레이트를 450nm에서 분광측정기(Victor, Perkin Elmer)상에서 판독하였다. 항체 역가는 GRAPHPAD PRISM™ (GraphPad Software, Inc)을 사용하여 계산하였다.

[0277] 혈청 역가는 상기 기준선의 2배에 해당하는 항원 결합의 신호에서 실험 적정 범위내 혈청 희석으로서 계산하였다. 사람 세포 표면 수용체(항원 A)에 대한 체액성 면역 반응의 항체 역가는 도 19에 제시한다.

[0278] 유사한 실험에서, 체액성 면역 반응은 인플루엔자 바이러스 백신 FLUVIRIN® (Novartis Vaccines) 및 FLUMIST® (MedImmune LLC)을 사용한 비교 면역화에 의해, 사람 중쇄 및 κ 경쇄 가변 유전자 유전자좌 (Hκ)에 대해 동종접합성인 마우스 및 단일 사람 V_H 유전자 분절, 마우스 중쇄 불변 영역(1hV_H HO)에 작동가능하게 연결된된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 동종접합성인 마우스에 대해 결정하였다.

[0279] 간략하게, 혈청은 상기 항원으로 면역화시키기 전에 마우스 그룹으로부터 수집하였다(상기 기술된 바와 같음). 단일 사람 V_H 유전자 절편(V_H1-69), 마우스 중쇄 불변 영역(1hV_H HO)에 작동가능하게 연결된된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 동종접합성인 마우스(n=5)는 비강내(i.n.) 마우스 당 1/3의 정상 용량으로 FLUMIST® (생 약독화된 인플루엔자 백신)으로 면역화시켰다. FLUMIST®의 하나의 정상 용량은 10^{6.5-7.5} FFU (형광 포커스 단위)의 생 약독화된 인플루엔자 바이러스를 함유한다. 따라서, 각각의 마우스는 1일째 70μl의 FLUMIST®으로 프라이밍시키고, 이어서, 총 6회 부스트를 위해 3일, 6일, 11일, 13일, 17일 및 20일에 비강내 부스팅하였다. 상기 면역화에 어떠한 항원보강제도 사용되지 않았다. 상기 마우스는 각각 4번째 및 6번째 부스트 후 15일 및 22일째 채혈하고 항혈청은 FLUMIST®에 대한 항체 역가에 대해 검정하였다(상기 기술된 바와 같음).

[0280] 유사한 방식으로, FLUVIRIN®을 사용한 면역화에서, 예비-면역 혈청은 면역화 개시전 마우스로부터 수집하였다. 단일 사람 V_H 유전자 분절(V_H1-69), 마우스 중쇄 불변 영역(1hV_H HO)에 작동가능하게 연결된된 모든 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절에 대해 동종접합성인 마우스 (n=5)는 각각 0.75μg의 헤마글루티닌/마우스/부스트로 발바닥(f.p.)을 통해 FLUVIRIN® (3가의 불활성화된 인플루엔자 백신)으로 면역화시켰다. 마우스는 1일째에 프라이밍하였고, 이어서, 총 6회 부스트 동안 3일, 6일, 11일, 13일, 17일, 20일째에 발바닥 부스트하였다. 어떠한 항원보강제도 상기 면역화에 사용되지 않았다. 상기 마우스는 각각 4번째 및 6번째 부스트 후 15일 및 22일째에 채혈하고 상기 항혈청은 FLUVIRIN®에 대한 항체 역가에 대해 분석하였다(상기 기술된 바와 같음).

[0281] 혈청 역가는 상기 기준선의 2배에 해당하는 항원 결합의 신호에서 실험 적정 범위내 혈청 희석으로서 계산하였다. FLUMIST® 및 FLUVIRIN®에 대한 체액성 면역 반응의 항체 역가는 도 20에 나타낸다.

[0282] 상기 실시예에 나타난 바와 같이, 1 hV_H HO 마우스에서 생성된 항체 역가는 사람 세포 표면 수용체 및 바이러스 항원(예를 들면, 인플루엔자) 둘 다에 대해 다수의 사람 V_H 유전자 분절(Hκ)을 갖는 마우스에서 생성된 것들에 필적한다. 따라서, 단일 V_H 유전자 분절에 제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스에서 복수의 사람 V_H 유전자 분절(예를 들면, 80 V_H)을 함유하는 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스에 필적하는 방식으로 항원에 대한 강한 면역 반응이 증진될 있다.

[0283] 실시예 4제한된 면역글로불린 중쇄 유전자좌를 갖는 마우스에서 항체 유전자 용도 및 CDR3 길이의 분석

[0284] 내인성 중쇄 유전자좌에서 단일 사람 V_H 유전자 분절과 동종접합성이고 내인성 κ 경쇄 가변 유전자좌가 사람

세포 표면 수용체(항원 A)로 면역화된 사람 κ 경쇄 가변 유전자좌로 대체된 동종접합성 마우스로부터 수거된 비장 세포는, 비장 B 세포 유래의 mRNA에 대한 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR)으로 중쇄 및 경쇄 유전자 분절 용도에 대해 분석하였다.

[0285] 간략하게, 비장을 수거하고 유리 슬라이드를 사용하여 1 x PBS(Gibco)에서 균질화시켰다. 세포를 원심분리기(5분 동안 500xg)에서 펠렛화하고, 적혈구 세포는 3분 동안 ACK 용해 완충액(Gibco) 중에서 용해시켰다. 세포를 1 x PBS로 세척하고 0.7 μ m 세포 스트레이너를 사용하여 여과하였다. B-세포는 CD19에 대한 MACS 자기 양성 선택(Miltenyi Biotec)을 사용하여 비장 세포로부터 분리하였다. 총 RNA는 RNeasy 플러스 키트 (Qiagen)를 사용하여 펠렛화된 B 세포로부터 분리하였다. 폴리A⁺ mRNA는 Oligotex® 직접 mRNA 소형 키트 (Qiagen)를 사용하여 총 RNA로부터 분리하였다.

[0286] 이중 가닥 cDNA는 공급된 역전사 효소 및 dNTP가 Superscript® II 및 dNTP (Invitrogen)로 치환된 SMARTer™ Pico cDNA 합성 키트 (Clontech)를 사용하여 5' RACE에 의해 비장 B 세포 mRNA로부터 제조하였다. V_H 및 V_K 항체 레퍼토리는 IgM, IgG 또는 Ig κ 불변 영역에 특이적인 프라이머 및 SMARTer™ 5' RACE 프라이머(표 6)를 사용하여 cDNA로부터 증폭시켰다. PCR 생성물은 QIAquick® PCR 정제 키트(Qiagen)를 사용하여 정제하였다. 제2 라운드의 PCR은 동일한 5' RACE 프라이머 및 IgM, IgG, 또는 Ig κ 불변 영역에 대해 특이적인 조합된(nested) 3' 프라이머를 사용하여 수행하였다(표 7). 제2 라운드의 PCR 생성물은 SizeSelect™ E-Gel® 시스템 (Invitrogen)을 사용하여 정제하였다. 제3 PCR은 454개의 어댑터 및 바코드가 부착된 프라이머로 수행하였다. 제3 라운드 PCR 생성물은 Agencourt® AMPure® XP 비드 (Beckman Coulter)를 사용하여 정제하였다. 정제된 PCR 생성물은 KAPA 라이브러리 정량 키트 (KAPA Biosystems)를 사용하여 SYBR® qPCR에 의해 정량하였다. 풀링된 라이브러리는 제조업자의 지침에 따라 454 GS 주니어 티타늄 시리즈 Lib-A emPCR 키트 (Roche Diagnostics) 및 Roche 454 GS 주니어 기구를 사용하는 양방향 서열 분석을 사용하는 에멀전 PCR(emPCR)에 적용하였다.

[0287] **생물정보학적 분석.** 454개의 서열을 샘플 바코드 완벽한 일치율 기준으로 분류하였고 품질을 위해 손질하였다. Igbblast (NCBI, v2.2.25+)의 국소 장치를 사용하는 사람 생식선 V(D)J 분절 데이터베이스에 대해 재배열된 면역 글로불린 서열의 정렬을 기준으로 서열에 주석을 달았다. 서열은 모호한 것으로 나타났고 동일한 스코어로 다수의 최상의 히트가 검출되는 경우 분석으로부터 제외시켰다. 펄 스크립트 세트는 결과를 분석하고 mysql 데이터베이스에 데이터를 저장하기 위해 개발되었다. CDR3 영역은 보존된 C 코돈과 경쇄에 대한 FGXG 모티프 및 중쇄에 대한 WXG 모티프 사이로 한정된다. CDR3 길이는 단지 생산된 항체를 사용하여 측정하였다. 항체의 핵산 서열 및 예측된 아미노산 서열로부터, 유전자 용도는 IgM-프라이밍된 (15,650), IgG-프라이밍된 (18,967), 및 Ig κ -프라이밍된 (26,804) 서열에 대해 확인되었다. 결과는 표 8, 표 9, 도 21 및 도 22에 나타난다.

[0288] 표 8은 IgM-프라이밍된(15,650 서열) 및 IgG-프라이밍된 (18,967 서열) V_H1-69 유도된 중쇄 가변 영역 서열 중에 사용되는 관찰된 사람 D_H 및 J_H 유전자 분절의 백분율(%)을 제시한다. 사람 D_H4-4/D_H4-11 및 사람 D_H5-5/D_H5-18 유전자 분절은 D_H 유전자 분절들의 각각의 쌍 간에 동일한 서열 동일성으로 인해 함께 표 8에 나타난다. 표 9는 V_H1-69 유도된 중쇄 가변 영역과 경쇄 (26,804 서열) 동족체 중에서 관찰되는 사람 V_K 및 J_K 유전자 분절들의 %를 제시한다. 표 8 및 표 9에서 %는 반올림 값을 나타내고 일부 경우에는 함께 더해지는 경우 100%가 아닐 수 있다.

[0289] IgM-프라이밍된 V_H1-69-유도된 중쇄의 CDR3 영역의 아미노산 길이는 도 21에 나타난다. IgG-프라이밍된 V_H1-69-유도된 중쇄의 CDR3 영역의 아미노산 길이는 도 22에 나타난다.

[0290] 표 8 및 표 9에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 마우스는 V_H1-69-유도된 중쇄를 함유하는 항원-특이적 항체를 생성시키고, 이는 사람 V_H1-69 유전자 분절의 다양한 사람 D_H 분절 및 사람 J_H 분절과의 다양한 재배열을 입증한다. 추가로, 상기 항원 특이적 항체는 사람 V_K 및 J_K 유전자 분절의 다양한 재배열로부터 비롯된 사람 V_K 도메인을 함유하는 동족 사람 경쇄를 함유한다.

표 6

프라이머	서열 (5'-3')
3' Cg1 외부	GGAAGGTGTG CACACCGCTG GAC (서열번호 71)
3' Cg2ac 외부	GGAAGGTGTG CACACCACTG GAC (서열번호 72)
3' Cg2b 외부	GGAAGGTGTG CACACTGCTG GAC (서열번호 73)
3' Cg3 외부	AGACTGTGCG CACACCGCTG GAC (서열번호 74)
3' mlgM CH1 외부	TCTTATCAGA CAGGGGGCTC TC (서열번호 75)
3' mlgκC 외부	AAGAAGCACA CGACTGAGGC AC (서열번호 76)

[0291]

표 7

프라이머	서열 (5'-3')
3' mlgG1/2b CH1 내부	AGTGGATAGA CWGATGGGGG TG (서열번호 77)
3' mlgG2a/2c CH1 내부	AGTGGATAGA CCGATGGGGC TG (서열번호 78)
3' mlgG3 CH1 내부	AAGGGATAGA CAGATGGGGC TG (서열번호 79)
3' mlgM CH1 내부	GGAAGACATT TGGAAGGAC TG (서열번호 80)
3' mlgκC-2 내부	GGAAGATGGA TACAGTTGGT GC (서열번호 81)

[0292]

표 8

사람 D _H	IgM	IgG	사람 J _H	IgM	IgG
1-1	1.2	6.0	1	7.5	1.5
1-7	39.9	9.0	2	3.3	4.2
1-14	0.5	2.3	3	22.2	12.8
1-20	2.3	1.4	4	51.5	36.4
1-26	3.5	5.7	5	10.5	9.5
2-2	1.1	3.2	6	4.9	29.4
2-8	0.7	0.6			
2-15	0.3	1.2			
2-21	0.7	0.3			
3-3	6.3	5.2			
3-9	0.6	0.6			
3-10	0.9	10.3			
3-16	0.9	2.0			
3-22	5.1	2.7			
4-4/4-11	1.5	4.0			
4-17	1.5	4.7			
4-23	11.5	2.4			
5-12	1.1	1.8			
5-5/5-18	1.3	3.2			
5-24	0.3	3.3			
6-6	1.8	4.5			
6-13	6.1	7.4			
6-19	3.0	5.1			
6-25	0.1	0.6			
7-27	3.3	7.3			

[0293]

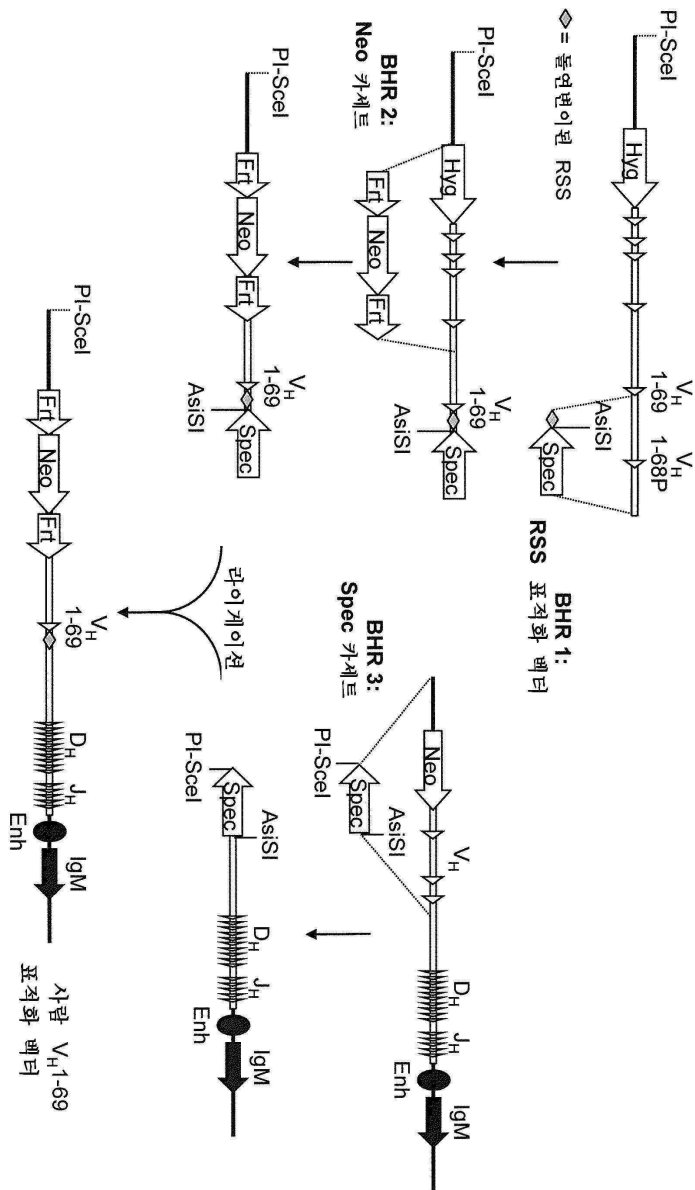
표 9

사람 V _k	측정값 %	사람 J _k	측정값 %
1-5	3.4	1	28.1
1-6	1.3	2	25.3
1-8	0	3	12.1
1-9	1.3	4	22.5
1-12	1.0	5	11.1
1-13	0		
1-16	2.5		
1-17	3.6		
1-22	0		
1-27	0.5		
1-32	0		
1-33	14.3		
1-35	0		
1-37	0		
1-39	1.6		
2-4	0		
2-10	0		
2-14	0		
2-18	0		
2-19	0		
2-23	0		
2-24	0.7		
2-26	0		
2-28	0		
2-29	0		
2-30	1.9		
2-36	0		
2-38	0		
2-40	1.5		
3-7	0		
3-11	2.7		
3-15	3.9		
3-20	41.2		
3-25	0		
3-31	0		
3-34	0		
4-1	13.2		
5-2	0.1		
6-21	0		
7-3	0		

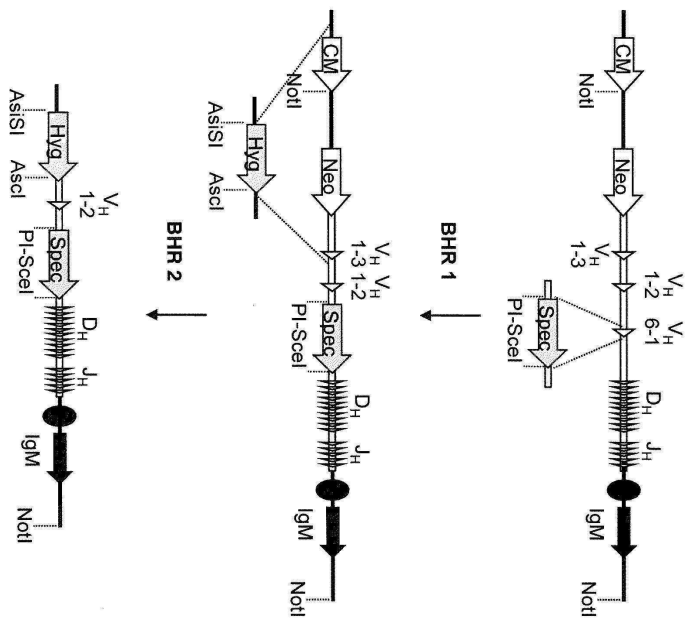
[0294]

도면

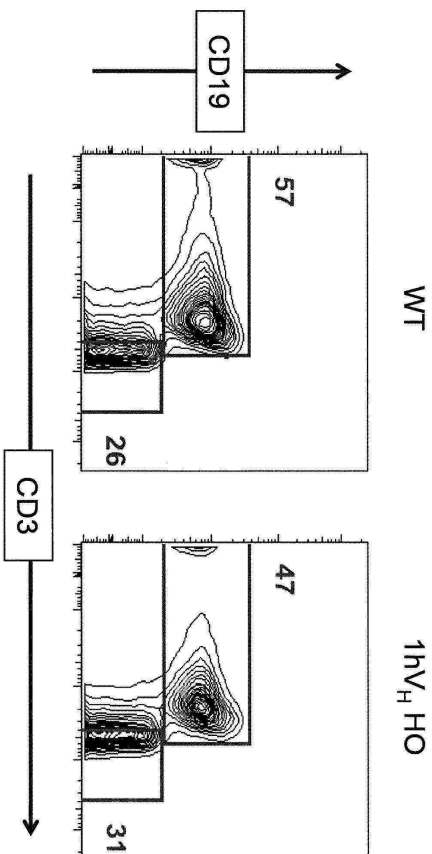
도면1



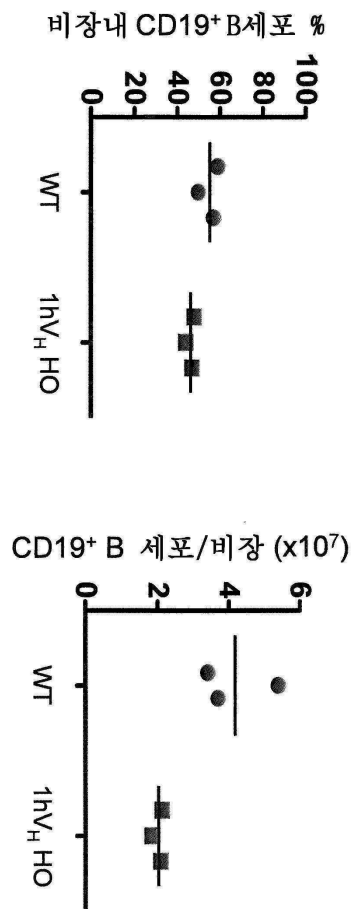
도면2



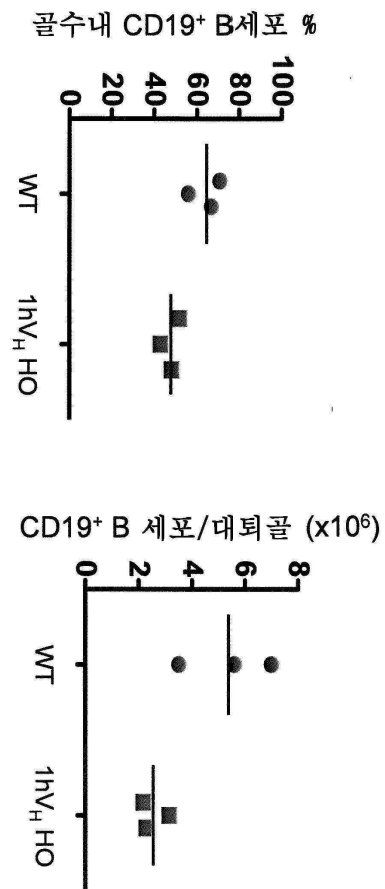
도면3



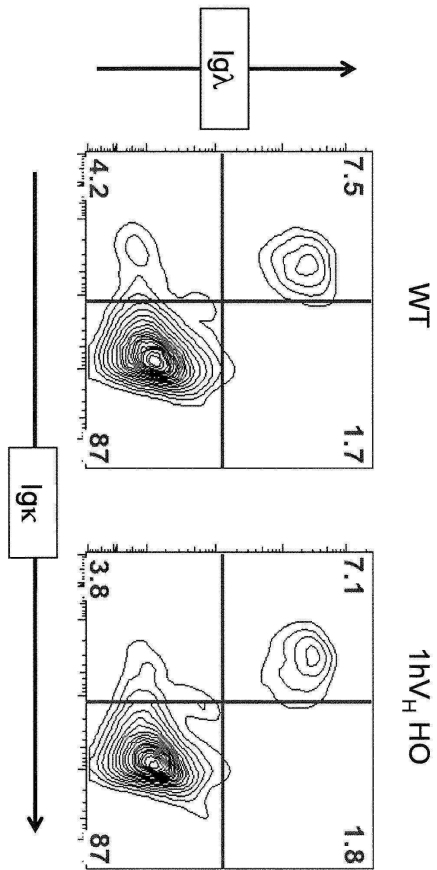
도면4a



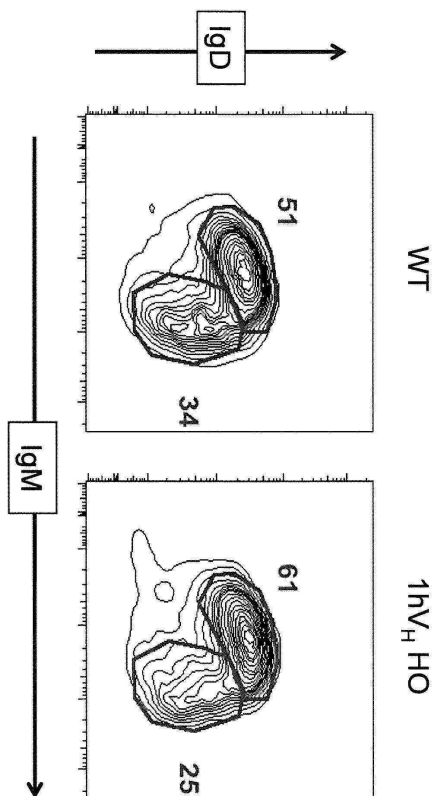
도면4b



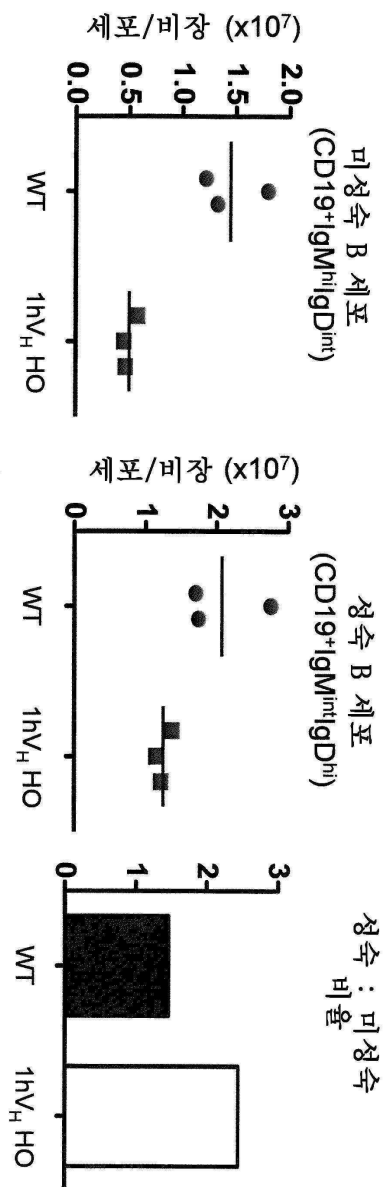
도면5



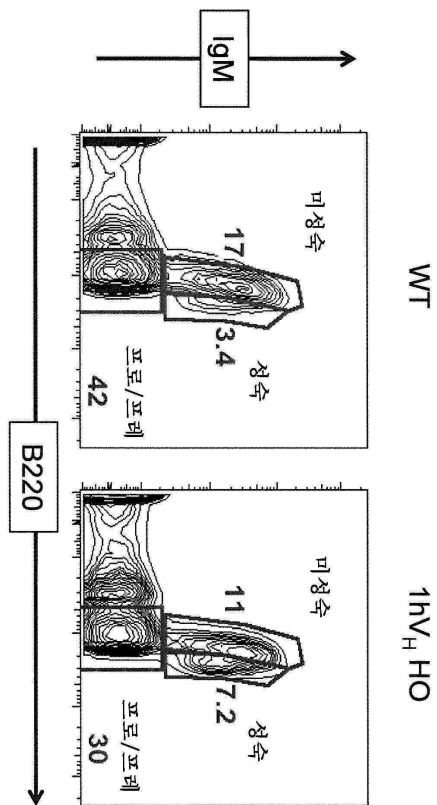
도면6



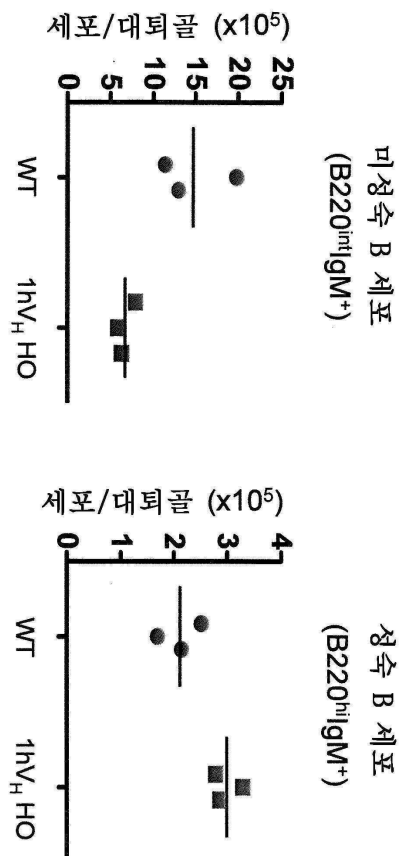
도면7



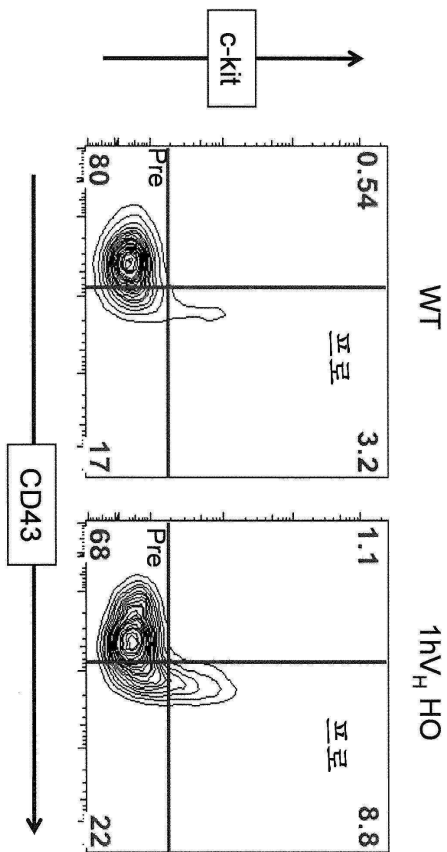
도면8



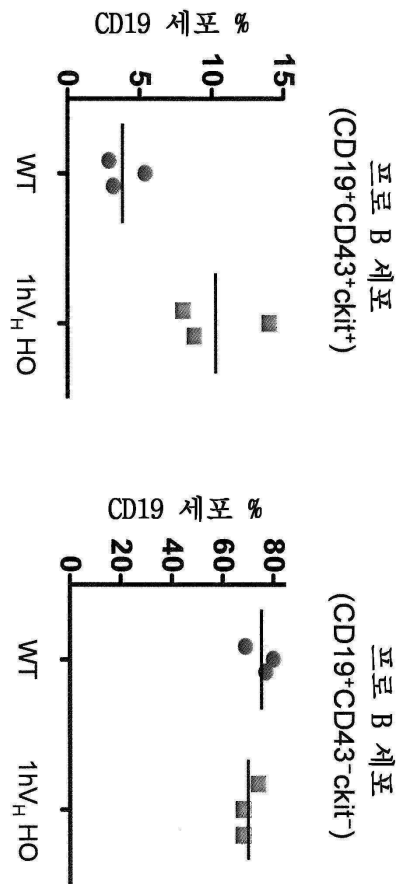
도면9



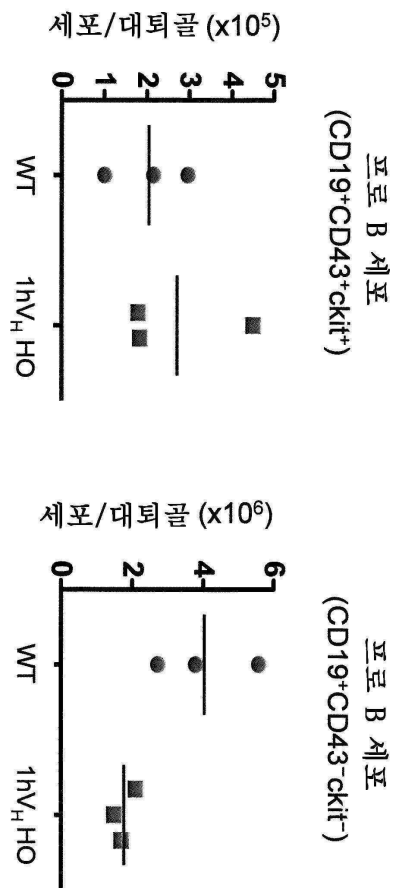
도면10



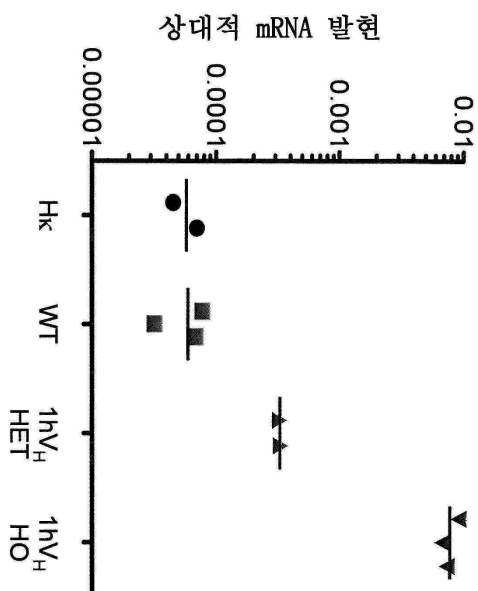
도면11a



도면11b



도면12



도면13

```

10      20      30      40      50      60      70
VH1-69*01 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*02 CAGGTCCAGCTGGTGCaaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*03 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*04 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*05 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*06 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*07 -----AGAAgCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*08 CAGGTCCAGCTGGTGCaaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*09 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*10 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCaGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*11 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*12 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*13 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCaGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT

80      90      100     110     120     130     140     150
VH1-69*01 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*02 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*03 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*04 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*05 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*06 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*07 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*08 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*09 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*10 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*11 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*12 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*13 GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG

160     170     180     190     200     210     220
VH1-69*01 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*02 ATCATCCCTATCTTTGGTAtAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*03 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*04 ATCATCCCTATCTTTGGTAtAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*05 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCaCGGACGAATCC
VH1-69*06 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*07 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*08 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*09 ATCATCCCTATCTTTGGTAtAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*10 ATCATCCCTATCTTTGGTAtAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaaATCC
VH1-69*11 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*12 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*13 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC

230     240     250     260     270     280     290
VH1-69*01 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*02 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*03 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGATCTGAtGACACGGC-----
VH1-69*04 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*05 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*06 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*07 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG-----
VH1-69*08 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*09 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*10 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*11 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*12 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*13 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
AAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

```

도면14

VH1-69*01	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG	10	20	30	40	50	60
VH1-69*02	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY
VH1-69*03	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYt	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGIANY
VH1-69*04	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY
VH1-69*05	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGIANY
VH1-69*06	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY
VH1-69*07	-----KPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY
VH1-69*08	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYt	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGTANY
VH1-69*09	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGIANY
VH1-69*10	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGIANY
VH1-69*11	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	ILGTANY
VH1-69*12	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY
VH1-69*13	QVQLVQSGAEVKKPKPGSSVKVSCKASG			TFSSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	IP	IFGTANY

VH1-69*01	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSEDTAVYYC	70	80	90	100
VH1-69*02	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*03	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSDDT			----	
VH1-69*04	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*05	AQKFQGRVTITtDESTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*06	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*07	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSE			-----	
VH1-69*08	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*09	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*10	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*11	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*12	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	
VH1-69*13	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSLRSEDTAVYYC			ARR	

도면15

동원성 %		V _{H1-69} 데릴행원 유전자												
V _{H1-69} 데릴행원 유전자		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
01	100	94.9	91.8	95.9	99	99	77.6	95.9	95.9	96.9	98	100	100	
02	95.9	100	86.7	99	93.9	95.9	74.5	99	99	98	96.9	94.9	94.9	
03	92.9	88.8	100	87.8	90.8	90.8	82.4	87.8	87.8	88.8	89.8	91.8	91.8	
04	95.9	100	88.8	100	94.9	96.9	75.5	98	100	99	98	95.9	95.9	
05	100	95.9	92.9	95.9	100	98	76.5	94.9	94.9	95.9	96.9	99	99	
06	99.0	96.9	91.8	96.9	99	100	76.5	96.9	96.9	98	96.9	99	99	
07	77.6	75.5	83.5	75.5	77.6	76.5	100	75.5	75.5	74.5	77.6	77.6	77.6	
08	96.9	99	89.8	99	96.9	98	76.5	100	98	96.9	98	95.9	95.9	
09	95.9	100	88.8	100	95.9	96.9	75.5	99	100	99	98	95.9	95.9	
10	96.9	99	89.8	99	96.9	98	74.5	98	99	100	96.9	96.9	96.9	
11	98	98	90.8	98	98	96.9	77.6	99	98	96.9	100	98	98	
12	100	95.9	92.9	95.9	100	99	77.6	96.9	95.9	96.9	98	100	100	
13	100	95.9	92.9	95.9	100	99.0	77.6	96.9	95.9	96.9	98	100	100	

유사성 %

도면17

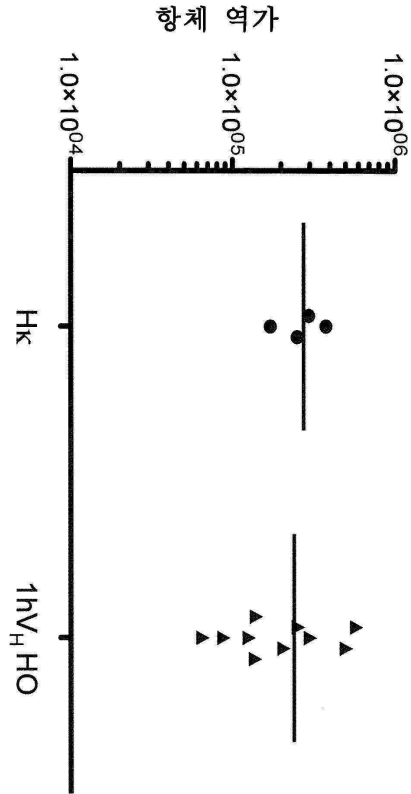
VH1-2*01	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	r	
VH1-2*02	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	W	
VH1-2*03	QVQLVQSGAEVKK1GASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	W	
VH1-2*04	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	W	
VH1-2*05	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	W	
	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCKAS	GYTF	FTGY	YMH	WVRQA	PGQL	EW	MG	W	
VH1-2*01	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR
VH1-2*02	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR
VH1-2*03	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR
VH1-2*04	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR
VH1-2*05	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR
	INPNSGGT	NYA	QKKFQGRVT	STR	DT	SIST	AYME	LSRL	RSDDT	VVYYCAR

도면18

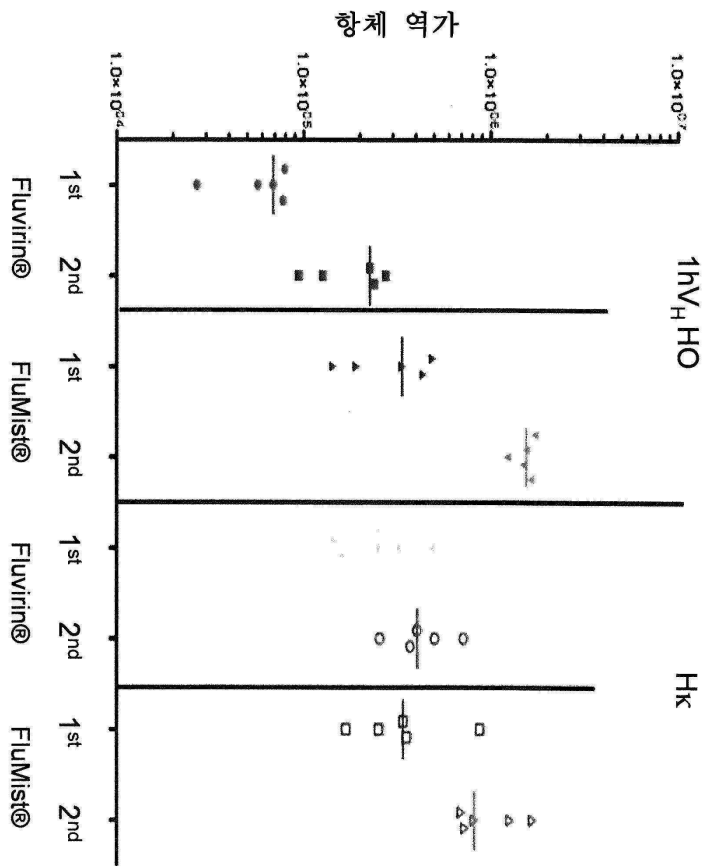
V _H -1-2 대립형질 유전자	동원성 %				
	V _H -1-2 대립형질 유전자				
	01	02	03	04	05
01	100	96.9	94.9	95.9	99.0
02	96.9	100	98.0	99.0	98.0
03	94.9	98.0	100	96.9	95.9
04	95.9	99.0	96.9	100	96.9
05	99.0	98.0	95.9	96.9	100

유사성 %

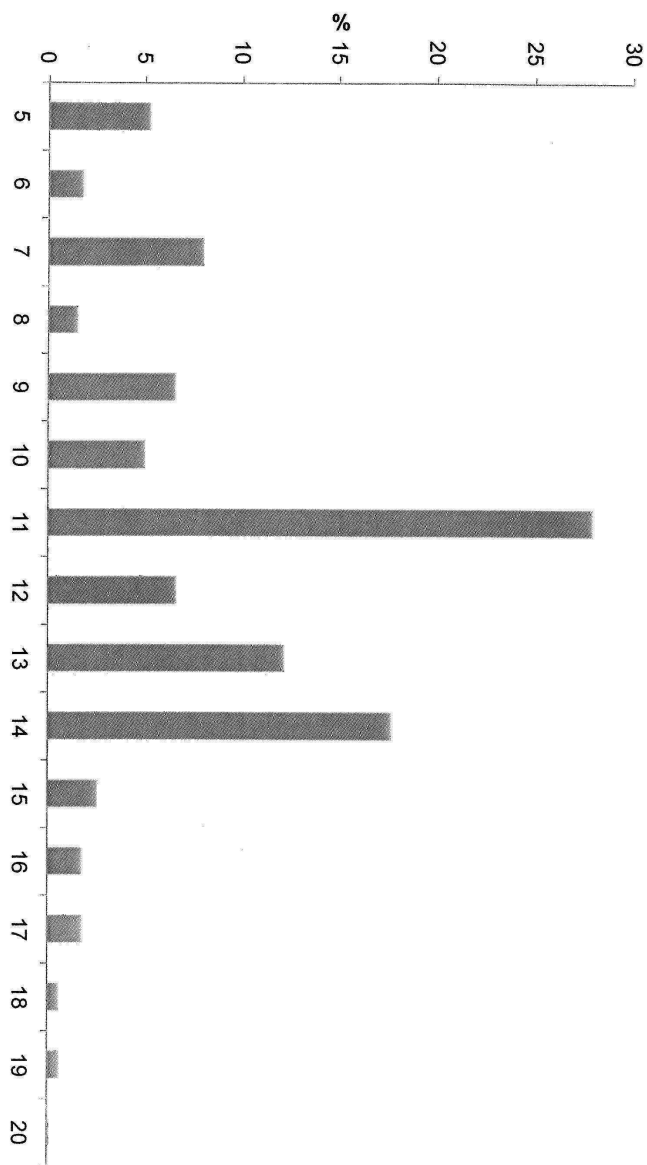
도면19



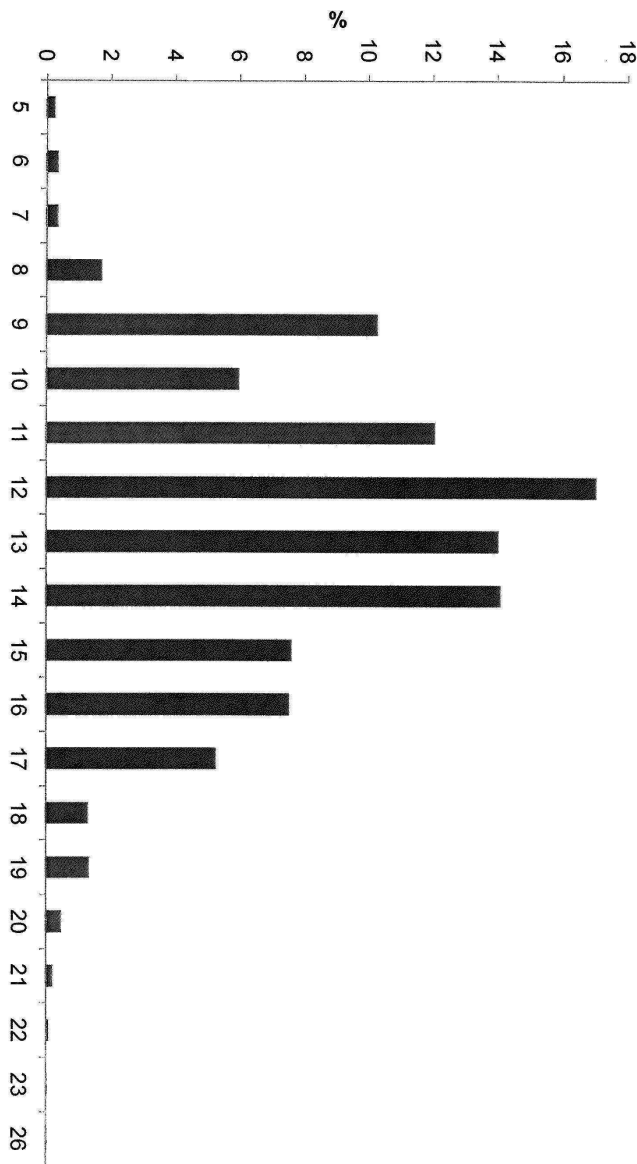
도면20



도면21



도면22



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> RESTRICTED IMMUNOGLOBULIN HEAVY CHAIN MICE
- <130> 1370A-WO
- <150> US 61/547,974
- <151> 2011-10-17
- <150> US 61/597,969
- <151> 2012-02-13
- <150> US 61/658,459
- <151> 2012-06-12

<160> 81

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 872

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 1

gcaggattta gggcttggtc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60

gtttttcttc tcacgtaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcatatg 120

caaataacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180

taacaaccac attcctcctc taaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240

gacctggagg ttctcttttg tggtagcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtccctaa 300

ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcaccctg tgcctctcc 360

acaggtgtcc agtcccaggt gcagctggtg cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420

tcctcggtag aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480

tgggtgcgac aggccctgg acaagggtt gagtggatgg gagggatcat ccctatcttt 540

ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggagagtgca cgattaccgc ggacgaatcc 600

acgagcacag cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660

tgtgcgagag acacagtgtg aaaaccaca tcctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720

aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca gggtttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780

atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840

aagataatta ttccattcaa gattcgtaat at 872

<210> 2

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 2

Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15
 Gly Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 20 25 30
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 35 40 45
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 50 55 60

 Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
 65 70 75 80
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 85 90 95
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

115

<210> 3

<211> 99294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 3

aagcttatct ctctgttgct cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
 ctctccagc tttgtctcc aacctcatt ctctctttc ttttttttt taaattatat 120
 gttctctgtc tttttaaaaa actttttaaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
 tgctatccca aaagtccac ccagctccc caaccacta tcccaccac cactccac 240
 ttcttgccc tggcattcac agtgtactga gacatataaa gttgcacaa ccaatgggcc 300
 tctctttcca ctgatggcg actaggccat ctctgatac atatgcagct agagacacga 360
 gattctgggg gtactggta gttcatattg ttgttcacc tatagggtg cagatccttt 420

 tagtccttg ggtactttct ctactctctc cattgggggc cctgtgatcc atccaatagc 480
 tgactgtgag catccattc tgtgtttgct aggccccaga tagtctcaca agagacagct 540
 atatctgggt ccttcagca aaatcttgct agtgtatgca acggtgtcag agtttgaag 600

ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctagt tggttcatcc ttttgtctca 660
 gctccaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgttt tgttcccagt tctaaggagg 720
 ggcaaagtat ccacacttgg gtcttcattc ttcttgagtt tcatgtgttt tgcaaattgt 780
 atcttatatc ttgggtattc taagtttctg ggctaataac cacttatcag tgagtacaca 840
 ttgtgtgagt tcttttctga ttgggttacc tactcagta tgatgccctc cagggtccatc 900

 catttgccta ggaatttcat aaattcattc tttttaatag ctcatagta ctccattgtg 960
 tagatgtacc acattttctg tattcattcc tctgttgagg ggcatctggg ttctttccag 1020
 cttctggcta ttataaataa ggctgctatg aacatagtgg agcatgtgac cttcttaccg 1080
 gtgggacat ctctggata tatgcccagg agaggtattg ctggatcttc cggtagtact 1140
 atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaact gatttccaga gtggttagta ccagcttgca 1200
 atcccaccaa caatgagagg agtgttcgtc tttctccaca tctcaccag catgctgctg 1260
 tcacctgaat tttgatgct tagccattct gactgggtg aggtggaac tcagggttgt 1320
 tttgatttgt atttccctga tgattaagga tgcgaacat tttctcaggt gcttctcagc 1380

 cattcagtat tctttaggtg agaattcttt gtttagctct aagccccatt tttttaatgg 1440
 ggttatttga tttctggag tccaccttct tgagtttttt ttccatttt ttattacata 1500
 atttctcaa ttacatttcc aatgctatcc caaaagtccc ccataccctc cccccccaa 1560
 ttccctacc accccttccc atttttttgg cctggcggtt cccctgtact ggggcatata 1620
 aagtttgtgt gtccaatggg cttctcttcc cagtgtggc tgactaggcc atcttttgat 1680
 acatatgcag cttagtcaa gagctcccgg gtactggtta gttcataatg ttgttccacc 1740
 tatagggttg cagatccctt tagcttcttg ggtacttct ctactctc cattgggagc 1800
 cctgtgatcc atccaatagc tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct agggccccgc 1860

 atagtctcac aagagacagc tacatctggg tcttttgat aaaatcttgc tagtgtatgc 1920
 aagggtgtca gcatttgga gctgattatg ggttgatcc ctggatatgg cagtctctac 1980
 atgtccatc ctttgtctc agctccaaac ttgtctctg taacttctc catgagtgtt 2040
 ttgttccaa ttctaaggag gggcatagt tccacactt attcttcat cttcttgagt 2100
 ttcattgtt tagcaaattg tatctatat ctgggtatc ctaggtttt ggctaatac 2160
 cacttatcag tgagtacata ttgtgtgagt tctttgtaa atgtgttacc tactcagga 2220
 tgacgccctc cagggtccat catttggc ggaatttcat aaattcattc tttttaatag 2280
 ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340

 ggcatctggg ttctttatag gttctggcta ttataaataa ggttgctatg aacatagtgg 2400
 agcatgtgct cttcttaccg gttgagacat ctctggata tatgcccagg cgaggtattg 2460

ctggatcctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgccagact gatttccaga 2520
 gtggttgtag aagcctgcac tctaccaac aatggaggag tgttctctt tctccacatc 2580
 cagccagca tctgctgtca cctgaatfff tgatcttagc cattctgact ggtgtgaggt 2640
 ggaatctcag gggtgttttg atttgcattt cctgatgat taaggatgtt gaacatffff 2700
 ttcaggtgct tctctgccat tcggtattcc tcaggtgaga attctttgtt cagttctgag 2760
 cccatffff taatggggtt atttgatfff ctgaagtcca cttcttgag ttctttatat 2820

atgttggata ttagtccct atctgattta cgataggtaa agatccttc ccaatctgtt 2880
 ggtggtcttt ttctcttatt gacgtgtctt ttgccttgc agaaactttg gagtgagttc 2940
 tttatatata ttgatatta gtccctatc tgatttagga taggtaaaga tcctttccca 3000
 atctgttggg gacctttttg tcttattgac ggtgtctttt gccttgcaga atctttgcaa 3060
 ttttatgagg tcgcatthgt caattctcga tcttacagca caagtcatth ctgttctgtt 3120
 caggaatfff tctctgtgc ccatacttc gaggtttta cctgtttct cctctatatg 3180
 tttagtgtc tctggtttaa tgtggagttc cttaatccac ttagatttga ccttagtaca 3240
 aggagatagg aatggatcaa ttcgcattht tctacatgat aaccgctagt tgtgccagca 3300

ccatttgttg ataatgctgt cttttttcca ctggatgggt ttgtctcct tgtctaagat 3360
 caagtacca taggtgtgtg ggttcatttc tgggtcttca attctatttc attggtctac 3420
 ttgtctgttg ttataccagt accatgcaga ttttatcaca attgtctgt agtagagttt 3480
 taggtcaggc atggtgatta caccagaggt tttttttatc cttgagcaga gtttttgcta 3540
 tcctaggttt tgtgttattt cagatgaatt tgcagattgc cttttccagt tcgttgaaga 3600
 attgagttgg aattttgatg gggattgcat tgaatctgta gattgctttg gcaatatagc 3660
 catttttact atattgatcc tgccaatcca tgagcatggg agatctttcc atcttctcaa 3720
 atcttcttta atttctttct tcagagactt gaagttcttg tcatacagat ctttcacttc 3780

cttagttaga gtcacgctaa ggtatthtat attatttgtg actattgaga aggggttgtt 3840
 ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgtg 3900
 ttagttaate tcatatccag ctacttcaat gaagcggttt atcaggttta ggagttctct 3960
 ggtgtaatth ttaggttcac tcatatatac tatcatatca tctgcaaaaa gtgacattht 4020
 gacttcttcc tttccaatth gtatccctt gatctcttt tgtgtcgaa ttgtctggc 4080
 aaggacatca agtactatat tgaataggta gggagaaaat cggcacctt gtctagtccc 4140
 tgattttagt aggttgtct caagttctc accatttact ttgatgttgg ctactggttt 4200
 gctgttgaat gctttttatc atgttttaggt atgggccttg aattctgat ctttccaaga 4260

cttttatcat gaaagggtgt tggattttgt caaatgcttt ctccagctt tcattctgag 4320

gttgtgtctg tctttttccc tgagatgggt ttcctgtaag cagcaaaatg ttgggtcctg 4380
 ttgtgtagc ccgtctgtta ttctatgtct ttttattggg gatttgagtc cattgatatt 4440
 aagatatatt aaggaaaagt aattgttgct tcctattatt ttgttttta aagttggcat 4500
 tctgttcttg tggctgtctt ctttiagggt tgttgaagga ttcctttctt gctttttcta 4560
 ggtcgtgggt tccatccttg tattcatttt ttttctgtta ttatcctttg aaggactgga 4620
 ttcatggata gataatgtgt gaatttgggt ttgtcttgga ataactttgt ttctccatct 4680
 acggtaattg agagtttggc tgggtatagt agcctgggct ggcaattgtg ttgtcttagt 4740

gtctatataa tgtctgtcca ggatcttctg gctttcatag tctgtggtga aaaatctggt 4800
 gtaattctga taggcttgcc tttatatgtt acttgaattt ttcacttact gcttttaata 4860
 ttctttcttt atttagtgca ttgttgttgc tgattattat gtgtcgggag gaatttcttt 4920
 tctgggccag tctatttgga gttctgtagg ctctctgtat gttcacgggc atctctttct 4980
 ttaggtttgg gaagttttct tctataattt tgttgaagat atttgcctggc ccttcaagtt 5040
 gaaaatgttc attctcatct actcctatta ttcgtatggt tggctctctc attgtgtcct 5100
 ggatttctg gatgttttga gttaggatct ttttgcattt tccattttct ttgattgttg 5160
 tgcagatgtt ctctatggaa tcttctgcac ctgatattct ctcttccatc tcttgiagtc 5220

tgttgcctgat gctcgcact atgggtccag atttctttcc tagggtttct atctccagtg 5280
 ttgccccact ttgggttttc tgtatagtgt ctacttccct ttttagatct agtatgggtt 5340
 tgttcatttc catcacctgt ttgggtgtgt tttcctgttt ttccttaaag acttgcaact 5400
 cttagcaga gttctctgt atttaagtga gttattaaag tcttcttga tgtccagtac 5460
 cataattgtg agatatgcct ttaaatacaa gtctagggtt ttgggtgtgt tggggtgccc 5520
 tggactggct gatttgggag tgctgcattc tgatgatggt gattggtctt ggtttctgct 5580
 agtaagattc ttacatctgc ctttcgcat ctggtaatct ctggagtcag ttgttaaagt 5640
 tgtctctggt taaagcttgt tctctctgtg attctgttat tctcttccag cagacctggg 5700

agactagctc tttcctgagt ttcagtgggc agagcactct ctgcaggcag gatttctctt 5760
 ttcagggaag gtgcacagat atctggtgtt cagatttgcc tctggcaga agatgatggc 5820
 ctgaaacagg acctgtccca gaagctgtta gcttctgtag tcaacactgt cacctgtgca 5880
 gactagtctc ggtggagtc gggaaccaag atgtctctg cagatgtctt ggcattccct 5940
 tctgggccgg gtgatcact ctctctggc aggaagggtg ccttgggtgc tggaaaccga 6000
 aaagggggct gcctcagaag ctctgtggct actgcctgtc ccagaagctg ttagcttctg 6060
 tagtccacac tctcacctgt gcagactagt cttggtggag tctgggaacc aagatgtctc 6120
 ccgcagatgc tccagccatt ctctctttc tgttgcttat tttgacctat gaaatcctgg 6180

acatatagtt ctagtgttgc ttgtaatctc ttttctaagc caaggaattt tttttatcta 6240
 gggcacaaac ttttgagaag acatatataa tcaagagaat aaatattgca agaccaataa 6300
 atgataaggt atctatcttc ttttaaatcca tcgctgtcaa accattcaaa atatcctcac 6360
 ataaagccaa aaagatatct atttgtgttc ccatcttagt tgagtccaag tcaatatctt 6420
 ggtgccattt tgttgcagta aatctctaac acaaatatgc ctgggcaatg aaaacacaac 6480
 tcagttaata tgaatacaga ttgttcagat ctaccactac actaccatct tcttcaccta 6540
 agagaccctt tagaacttgc agtttctcca ggccttgtgc ttcctgcctg cttttcttct 6600
 tcttctctct ctacattgct tctctcataa acctacttct ttttttcctt ctttctgttc 6660

catcttccct tttatctgcc caatcattag ctctccttta ttttacaagt taagggtgta 6720
 agccggtttc taggaaatca cctgagtgcg gacttgttcc ttgttcagag ccacgcacag 6780
 gagaacagaa ttaacatcaa atataattat cccagggctt atccacaaca cgtgcacact 6840
 ataagatcac cacggactaa tgctggtctt caattacaac ataacaaca aaaacccac 6900
 atatatgttg aaacaaatcg aactatacaa agaataatg aaaccaggag cttgttcttt 6960
 gagaaaaatc aacaagatag ataaacctt agccagacta accagagggc acagagacag 7020
 tatccaaatt aataaagtca gaaatgaaag gaagacataa caatgaaata tatcttaaaa 7080
 taattaatct gttttagtag tatttagcag tgaaaatatt aaaatcatgt tctacaaacg 7140

tggaattatt attgataatt tttctactgt gcttgaaatt agcattttct taatgtttta 7200
 ctccaagag tttttgctat tttgaaatat taaacatata ctactgata aaataatttc 7260
 cctctaaca aactgataa tcttttttta agtaactga ttattagaca atgtacacag 7320
 atataaatg tgttttaaat actctccac tgctcaggtg tatcatatag ggcctttgaa 7380
 tatattttta aatgtattat ttgtaatat ttatggcttc tcctatgctt atttctgaaa 7440
 gaatatcttg tatgttttga aacaatttag tatttaacat tagatatagg atcctcagtt 7500
 atggatagta ttaaatattc attaatgata tttttaaggt ataaaaggat atgaatataa 7560
 aagttaaca aattttatgt attattgat tctaaaaata ctcaatatta ttaatatgtt 7620

tgatgtttta aatgcattta aataataaaa acatttaaaa aaataaaatc aagaaatgag 7680
 gttctaagca gaggtcaagg aaaatgagga atagaaaaat agtaaaaatc aatatgtcca 7740
 tttattcaag gaaagctcct acatagacat tgcaccagat tagcaaatat tatggctctc 7800
 atattagttt aagttaggag actatgctta tgttatctat ttacattcta aggagcctag 7860
 acatttgtga atggattaca ttataagagg aggatgtcta ctttaagtag catgaacgcc 7920
 tgtgcattgc acctatgag ttccatcagc attccatgat tggagtatga agaacagcat 7980
 tatagacatt acccagaacc ttagtgggtc tagaatgcca agataaaaca atctaactt 8040

ctggatagta gggataaatg ttcctataatc atcagaattc actggtgccc tgaggatgtt 8100

acccctgctaa ctgacaattc acaggacatc acatggattc tgataagttg cagaaaagag 8160

gagatgcatt caattgggcc tctctcttct aagctgcaat attaggtgca tccaatttgt 8220

gaacttcaat ttagattaca atagacatga ataacttgaa ttcattgtat acataatttt 8280

gttttaatat gaggtaacct tgttcagaaa attaaataga catgacaca ttttcttaca 8340

tagtgctgtt agtttttcac atctctggga caatattcca aatatctctt tcattagtga 8400

aaatatcaac tactgtaaag cttagctaac atgcctttgc aggaataaga acatcctgga 8460

ttgaaagcta cacagggaga tgtaaaactt tctaagcaca cacattctcc atccattagg 8520

atcatgggcc atgagatttt tctctctctc ttttcccat taaatgcatg tacatgcagg 8580

ttgggaaca gattgtgttg cagaatacat ttgcttgatt tccacttctt tctcaatgca 8640

aatatatttg aagtgttaat ttgtctgtga gtaccacagt gggtcttctt ctttctgttg 8700

actcctgtct gtgaatgttc caggaaattca cacatggaca cactgggggc tgcattctgag 8760

ctccagactc actgttgccc tctgtctctc agctgctctg gccaggcac agcctctgta 8820

attcaacaaa gaccctgacg tctctgtttt acacctcatt acaaatggga actgttagag 8880

gtggacccaa ctgcatttcc atgaggaaag cacatgagtt tgagagggtc gttgatgata 8940

aggtagaac aactttaatt cataggctga gatatcagtc atcacctcca gataaacaag 9000

agccatttct tctgcatct gaggcctgta agcacactag ctttaggaat atgttactgc 9060

tgaagtcaga ttgggcaact tcatagtata caatagaaaa tctacctgca gatgagttca 9120

gaaccagcag ggggcacaat ggggccaaga atccctagca gagagatgtg gtgtgtgtgc 9180

aggggactct gcatcctctg tggtttctt tcttaactta catgtacctg tagtgattga 9240

catgtaacgt ttccacgtc aaacactgtg aagatacttt gctaaacact tcaaagattt 9300

atgttttctt gatgtgtgca tgtgtgtatt cttttttgtt ttttagacaca gggtttctct 9360

gtgtagtcct ggctgccctg gaactcactc tgtagaccag gctggcctcg aactcagaaa 9420

tctgcctgct tctgcctccc aagtgtgaa gttaaagaca tgtgccacca ttgcctggcc 9480

atgtgtgtat tcttgatgca ctcttctgtt gacagataga cagtttattt ccataattta 9540

tttattgtga tgggtgtgca ataactcatt atgtacaaat gtttctgaag tatatttagt 9600

tttggtcatt tgggtgatta ttttttctt tctagtatat agcattttgg aaaggtagat 9660

attaattgta tgiatgggaa ggaggctgta aattctaata acttagctgc ttttgaattt 9720

tgtctcaat tctatcatcc ttgtaaccac cttaaatcca tctattagcc ttgtcacaag 9780

tgagccactg tctcaggtcg caaatctttt tatagattag gtcgtgatgt tacatccaca 9840

gcctctgcac aatgctcagg ggtgggatat gggatgaatt cctcagaca gcattaggac 9900

ttggatctca gcagactgat tcttgaccca aatgtctctt cttctctagc aggagtaagt 9960
ccttatctaa gatgtactct gctcatgaat atgcaaatca attgagtcta tgggtgtaaa 10020

tatagggatg tctacacccc tcaaaaactt aagatcactg tegtcttcac agtcacagga 10080
gtacacagga catcaccatg tgttgagct gtatcatcct cttcctgtta gcaacagctg 10140
cacgtaaggg gcttacagta gcagccttga ggtctggcca tacactcatg tgacaatgac 10200
atccactctg tcttccctt cacagggttg cactcccagg tccagctgca gcagtctggg 10260
gctgagctgg tgaggcctgg ggcctcagt gaaatttctt gcaaggcttt tggctacacc 10320
ttcacaacc atcatataaa ctgggtgaag cagaggcctg gacaggcctt ggactggatt 10380
ggatatatta atcctataa tgattatact agctacagaa ccagaagttc aagggaagg 10440

ccacattgac tgtagacaaa tctccagca cagcctatat ggagcttagc agcctgacat 10500
ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gacacagtgc tacaacaca tctgagtgt 10560
gtcagaaacc ctggaggaga agcaagcaga gctggaatgg agatgacaga aagattatca 10620
tttagacttg ctcaaaaga gaaatttga atgcccattt attgcctctt cttacagta 10680
ctatagtgcc tgttttgtt gacattttca aactaatttc caaagtcact accacaattt 10740
acaatcacat aaaaagcaag caaggataac attatttctt gtgcttactt gccatttata 10800
ttcttgctta ttctcatctc actgaggtca tattgggaca ttaaatttct ggggttactt 10860

tttattaaaa atttttcatt attcattcac ttatcatcct tctagtcttc ctctcacaca 10920
tgccctatcc ctttctctc tgagaggatg gagccctccc taccctcgta tccccctacc 10980
caggcacatc aagtgtctgc agtactagga atattctctg tcaatgctgc cagacaaggc 11040
agacaagtta ggggatcagg attcacagga aggcaacagc ttgagggaca gccccactg 11100
aagttattgg tggattcaca tgaagactga gttgcacatc tgctacatat attcaggggt 11160
cctatttaca gctcaagtag actcttgttg gtggtttagt ctcttagaac cccaagtgtc 11220
caggttagtt gactctgtgg gtcttctt ggagttccta tccccccag atccctcagt 11280

tcttctccca actcttccat aagacacccg taggtccatc caatgtttgg ttttgggttt 11340
ttctgcatct gcttcagta gctgctgggt ggagcatctc tgaggataat tatgagaagc 11400
tcttatgtgc aagcataaca ggatatcatt attagtgtca gggactgggt cttggccatg 11460
ggatgggtct caagtttgg cagttatttg gccattccca cagtctctga taatctttgt 11520
ccctgcatth ctgttagaca ggaaaaatat tgggttgaaa gttttgtggg tgggttggcg 11580
tctctattgc tccactgggc ttctttctgg atataggagt ttgcctcttc aggttcata 11640

ttcccaaagt agtgtgtcac actaaggtca ctcccatata gagggacact cattctcttg 11700

ccacgtctct gtccaccttc attggacctg aggttcctga atcatacaga actgcatgtg 11760

tgcaaccaca cagaacaagg ctatctatca gaggcctacc ataccaggac catcaaggtt 11820

caccttactc ccaatactga ctacaaaaag aacatcaagg accaatgcag tctatatgga 11880

taaacacact tgaagaaca caaacaagat tgagggaac atgacacctc caaagcatac 11940

ctaaccgagt acagcatgcc ctggatatcc taacacaatc aaaacacaag aaagttacct 12000

taaatccagt cttataaagg tgatgaaggc ctttaaatag gaaatgaatt aatccttagg 12060

ataatacagg acaatacatt cgaacagata gaggtcttta ggaggaaaga aataaatccc 12120

tcaaagacat acatgaaaat acaattaaac aggtgaaagt aataactaca atgggtgaag 12180

acctaaaaat ggaaatagaa gcaataaagt aacacaaact tagaatcttg aaggtggaaa 12240

acctagagaa caggaatact agatgaagg atgatatctt ctaggccat ccatttgctt 12300

gcacaattta tcatgtcctt gcttttaata gttgaacagt attcattgt ttaaatgaac 12360

cacatgttct gtctccattc tctggatgag ggggtgagca agttttcca cattctggct 12420

attacaaata gagctgctat gaacctagta gaaaacatat cctgtgtatg gtggagagtt 12480

ttggagtata tcaccaagag tgttatagct gggcttctcat gtagaactat tcctaatttt 12540

ctgagaaatc ccaagtccga tttctagaat ggttgttcaa gtgttcactc caaccatcaa 12600

tggaggactg ttttccttgc cagcatgtgc tgtattttga gtttttgatc ctagccagtt 12660

ttatcctgca tttcacactt agatatggac tatggtacag gacagagaga aaccaacctt 12720

ctactacca ggatattcta cctgtacca atttatttat ttattttatt atttatttat 12780

ttattttatt atttatttat attagagaac aacacatgc agtttagaag aagtactaag 12840

acgtcagtga tgttatactg tgcctaacct tgcattgtac aatctcagct ttcaggtaa 12900

acagtcatg actcttatgc agtgccaact gttttctgat tgtatttatg gtctattgcc 12960

taggaatgac ctctctcaa ataaacatgg tcaaaagccc atggcctgag atgacagagc 13020

ccctagtaga ccctagtgtt atttctgaag tttagatata ataatgactt ataaatactt 13080

atgtttatac aatagattag agctgctctc agccatgacc aaggagcttc tgtgttcaat 13140

gaataatgat tgatgcagac attcgtgagt ggtcaaagtg gtgagaatga ttagagagtc 13200

ctcagccaca caagcgttaa tgatatgaac tttccaatat attaactgta ttaatgaata 13260

aatgcagaca tcatatgaga tctcattagt agttcttagg tattgcattt ttatatataa 13320

ttatgcatat cagtacatta tagtgtataa aggaaattgt ctagcataat agagaaaaat 13380

aggacagtca agaacaacaaa gagtagaaat tatgggtgaa atatgcagtg tgaatatatt 13440
 acatgaaaat ttaaacata tgtaaaattg ttatTTTTgt ttttcagaat gagtttgctc 13500
 attctttgac atttttattc ctgtgtgaaa tatatcagga tcatatgtat cccattctga 13560
 tggctctgact tccactggga atttccaata tatctcttcc aactaactga ccagtttctt 13620
 tttttcttat tttctctctt tctcgttttg ttttgctttg ttttgTTTT caagacaggg 13680
 tttctctgtg tagctctggc tgtcctggaa ctcaatttgt agatcaggct ggcttcgagc 13740
 tcataaatcc acttgcctct gcctcctgag tgcTgggatt aaaggagtgg ctaccacgcc 13800

cggctagttt tttttttct tataagaaca acatttactg gatggtcact tacatatcca 13860
 gaggttcagt caattattat caaggcagaa gcatggcagt ggtccagtag tcatggcact 13920
 ggggaaggag ctgagagatc tacatcttgc tccaaaggga aagaggaata gtctgacttc 13980
 catgtgtttc agaggagggt ttcatttccc acccccacag tgacacactt cctccaacac 14040
 ggccacacct cctaatatg ccactcttgg atcaagcata ttacaccac aaaggaaagt 14100
 ttagagataa acattaagaa aattaatgaa gtcattttat cttatatgct caacatgact 14160
 agtacttaaa accataattt tacatgtaca atatttcattg gcataacata tttttatat 14220

ttttattaga tattttcttt atttatattt caaatgtgat accctttccc aattcccctc 14280
 caaaaatecc ctatgccttc cctcatagc cagctcccaa acccaccac tctgtcttc 14340
 tggctctggc attcccctat actggggcat aaaaccttca caggaccaag tgcctcttct 14400
 ccattgatgg ccaattagge catcctctgc tacatatgca gctagagcca tgagtccac 14460
 catgtgtttt ctttgattgg tggtttagtt ccaggagct ctgggggtat tggttagttc 14520
 atattgttc tctatgggg ctgcaaacc tttcagcccc ttgggtattt tttctagctc 14580
 cttcattggg gaccctgtgc tccatccaat ggatgagtga gcctccactt ttgtatttgt 14640

caggaactgg cagagtctct caggagacaa ttatatcagg ctctgtcag caaatctcg 14700
 ttggcatctg caatagtgc tgggtttgtt ggttgtttat gggatggatt tctgggtggg 14760
 gcagtctctg gattgtcatt ctttagtct ctgcttcac cttgtcttt gtaactccat 14820
 ccatgggtat tttgttccc cttcaaagaa ggatcaaat atccacact tagtcttct 14880
 tcttcttag tctcatgtgt tttcaaatt gtatcttggg tattctgagc ttctaggcta 14940
 atatccact atcagtagt gattatcatg tctgttcttt tgtgattgag ttacctcact 15000
 tagcatgata tctccagggt ctatccattt gtctaagaat ttcataaagt cattgtcttt 15060

aatagctgca tcgtactcaa ttgtgtaa atgcaccacatt ttctttatcc attcctctgt 15120
 tgaggacac ttggtttttc ccagcttctg gttattataa ataaggctgc tatgaacata 15180
 gtggaacatg tgccttagt acatgttga acatcttctg ggtatatgcc caggagtgg 15240

attgctggat ctctcgtgg tactatgtcc aaatttttgg ggaaccatca aactgatttc 15300
ctgagtgggt gtacaagctt gcaatccac accagcaata gtggaatgtt catctttgtc 15360
caagtccttg ccagcatctg ctgtcacctg agtttttgat cttagccatt cttactggtg 15420
tgaggaggaa tcttgggggt gttttgattt gcatttcctt gatgtttaag ggttttgaac 15480

atTTTTaggt gcttattaga catttggtat tcctcagttt agaaatcttt gtttagctct 15540
gtaccacatt tttgaatagg gttatttgggt tttctggagt ctaacttctt gagttctttg 15600
tacatattgg atattagccc tctatcagat ttagaattag taaggatctt tccccaaact 15660
gttggtgggt cttttgtctt attgacagtg tactttgcct tagagaagct ttgcaatttt 15720
atgagggtccc atttgtcaat tcttgatctt atagtacaag ccattgggtct tttgttcagg 15780
aatttttccc atgtgtccat atgttcaagg catttcccca ctttctccac tacaagtttt 15840
agtgtctctg gttttatgtg gaggtccttg atccacttag atttgagctt tgtacaagga 15900

gataagaatg galagattca cattcttcta catgctctct gccagttgag ctagcaccat 15960
ttgttgaaaa tgctgtcttt tttttccccc actggatgggt ttttagctct tttggccaag 16020
atcaagtgac cattggtgtg tgggttcatt tcttgggtctt caattctagt tcaactgactt 16080
acctgtttgt cactgtacaa ggaccatgca gcttttttca caattgctct gtagtacagc 16140
ttgaggtctg ggatgggtgat tctaccagag agattctttt actgttgtga ataatttttg 16200
ctatcatagg atattttttt atttcagatg aatttacaaa ttgctctttc taactctgtg 16260
aacaattgag ttggaatttt gatttgtatt gctttgaata ctcaagatat aatttacaaa 16320

acacatgaaa cttaacaagg actactaaag tgcagatact tcgaccttc ttagaagggg 16380
gaacaaaata cccatagatg gagtiacaga gacaaagttc ggagcagaga ctataggaac 16440
gaccatccag aggtccacct ggggatccat catgtaaaca accacccaaa acagacacta 16500
ttgtggatgc caagaagaac ttgctgacag gactctgata tagctgtctc ttgagaggct 16560
ctgccagggc ctcaaaaagt ggaggctcac agccatccat tggatggagc acagggtccc 16620
caatgaagga gctagagaaa gtactcaagg agctgaaggg gtttcagcc ccataggagg 16680
aacaacaata tgaactaacc agtaccceca gagctccctg ggactaaacc accaatcaaa 16740

gaaaacacat ggagggactt gaagctcttg ctgcatttat agcagaggat ggcctagatg 16800
gtcatcaatg ggaggagagg tcaatggtcc tgggaagggt ccatgcccc gtagaggga 16860
atgccagggc caggaagcag gactgggttg gctggggatc agggaggggg agatgatagg 16920
gcattttcag tggggaaact aggaagagg ataacattta aaatataaat aaagaaaata 16980
tctaattaaa aaggattacc tatgtcatg ggagctcatg agcagcaggg gtcactctaa 17040
ggccaataat ccacatagag cgatgagctg tgtgtgaaca ggactctgta tcctctgtgg 17100

tttcttttct taagtgtatt aactgatctg tccagctgtg attgacatgt gatgtctcca 17160

tgctcaagcc cagtaaagat tctctgttaa ataccttaca gacttatgtt tacttgtttt 17220

tatttgcttt tcatatTTTT ttaaaaagtc atacaatgta ttctaataac tcattctccc 17280

atctccaatt tattctaagt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgat 17340

aaagcacccc ccccccaaa aaaaaacca accaaccaaa aaaaaaaaaa gccagggaat 17400

ttaaaagggg attgaaagca aataaaaact aaacaaaaaa gtaaaaacta cacacacaca 17460

cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacactca cacacacaca cacacaccac 17520

acacacacac acccatgcac gaacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 17580

acacacacac acacatggaa tccagtaaaa ccacaactct ttacccatga tacacaggaa 17640

aataaagtc aaacaaacag aatggaagaa ggtgggtatta taaaaatgtc tgcacaaata 17700

ccattaagtt cattttcttg ttggctacca actgctaagc ctgtctccct tgattaattg 17760

tgcttatcat cccctatgaa ctccattgga ggacactaat ttttcttct gtctccagga 17820

attgaagtgt tgcagaactc tcagtagctt tatttacctg cacaatacag cctctaatec 17880

aaccagttaa aattaccaca tgagagactt ccaaatgaaa gaacaggtaa agttgtctac 17940

tggcaagctt agtaatatca tgtaaatgcc ttagaattta atgacatatg tcctctctg 18000

aggtaataa atccattttg gtgcataat accctgaact caccactaac ataatacaac 18060

aattaaaaaa ttccaacatg gatgcagagg aatccctgag ggacatttgt tgatttgtga 18120

gcacaatata attatTTTT gggggggaaa tgtctgaatg ttaactcttt accagtgata 18180

atctattcta ttaatgtgta cataggtagc actaattaaa atcactgtgt tatcaggtaa 18240

tgaacacagag gaagtaggat gctgggaaac agacttttgg aaggtcccaa gggaaaccac 18300

agggacctag tggtagatga ttatggtgag agtcttgaga gtggtagatg attatagcat 18360

atttcatatg caattgaaaa ttccaagaa tgaaaatcct tatgaaatat agaaataaca 18420

actttactta tgiacatata cttcatagta caatttttac actgtgcata tttctcctgt 18480

aacatctggt tctctctatt ttcttttatt ctcttagaca atttactga tacaatctca 18540

tgTTTTtgta taaatagttg tatataacta ttaaatacat aagctgttaa tgagtcttca 18600

ttaatgtctg tgattTTTT attgtcttaa ttaatactat tatctctaag tgcattcaca 18660

ttttcaaaag caatgtaaat ttcttactca tttctgttca aaaacttctg ttgttgtatc 18720

attacatgc ctiagtata aaatcctttc ttgacacatc tatagctatt gctataattt 18780

agttattgat gatcctcctg caataatcat tgataggtaa atattttaag cacttttact 18840

tttatgcatt ttagtgagat ttgaagtagt atataacctg ttggaaaggc aaatattaat 18900
 tccatatatg tgaagaaga cgctaaaact aaaaacatta gccactttta gatattctct 18960
 cttctctctt cttctctctt tttctctctt tctctctctt cttctctctt tttctctctt 19020
 tctctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt 19080
 cttctctctt tttctctctt tttctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt 19140
 tttctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt 19200
 tttctctctt tttctctctt tttctctctt tttctctctt tttctctctt tttctctctt 19260

 tttctctctt tttctctctt tttctctctt cttctctctt tttctctctt tttctctctt 19320
 cttctctctt cttctctctt cttctctctt tttctctctt cttctctctt aattctacaat 19380
 ctgttaacat attaacatgt ccagagtag agcaacagac tcaggtcaaa catctactga 19440
 gaaatttgcc catgtagtta acatctacag catctgtcta ggggttacia aaagtctatg 19500
 ggatacaatt ctcagaaag gaataggatt tggacctgag catactgctg ctaaacacat 19560
 gaaatggcag tttctctcca gctggactag gtccttaact aagaaatgca ctgctcatga 19620
 atatgcaaat tacccaagtc tatggcagta aatacagaga tgtccacacc ctgaagacaa 19680

 cctatgaaca atgttctctc cacagtcctt gaagacactg attctaggac cgaagtctct 19740
 attccgaagt tctattctc tagaaagtat aggaacttct cgcgcgtctg gcctccgagg 19800
 cctccgcgcg ggggtttggc gcctccgcg ggcgcgcgcg tctcacggc gagcgctgcc 19860
 acgtcagacg aaggggcgag cgagcgtcct gatccttcg cccggacgct caggacagcg 19920
 gcccgtgct cataagactc ggcttagaa cccagatc agcagaagga catcttagga 19980
 cgggacttgg gtgactctag ggactggtt tttctccag agagcggaac aggcgaggaa 20040
 aagtagtccc tttcggcg tttcggcg ggatctcgt gggcggtga acgccgatga 20100

 ttatataagg acgcgccggg tgtggcacag ctagtccgt cgcagccggg atttgggtcg 20160
 cggttcttgt ttgtggatcg ctgtgatct cacttgggtga gtagcgggct gctgggctgg 20220
 ccggggcttt cgtggccgcg gggccgctcg gtgggacgga agcgtgtgga gagaccgca 20280
 agggctgtag tctgggtccg cgagcaaggt tgccctgaac tgggggttgg ggggagcgca 20340
 gcaaaatggc ggctgttccc gagtcttga tggaagacgc ttgtgaggcg ggctgtgagg 20400
 tcgttgaac aaggtggggg gcatgtggg cgcaagaac ccaaggtctt gaggccttcg 20460
 ctaatcgggg aaagctctta ttcgggtgag atgggctggg gcaccatctg gggaccctga 20520

 cgtgaagttt gtcactgact ggagaactcg gtttgcgtc tgttgcggg gcggcagtta 20580
 tggcggtgcc gttgggcagt gacccgtac cttggggagc gcgcgcctc gtcgtgtcgt 20640
 gacgtcacc gttctgttgg cttataatgc aggtggggc cacctgccg taggtgtgcg 20700

gtaggctttt ctccgtcgca ggacgcaggg ttcgggccta gggtaggctc tcctgaatcg 20760
acaggcgccg gacctctggt gaggggaggg ataagtgagg cgtcagtttc tttggtcggt 20820
tttatgtacc tatcttctta agtagctgaa gctccggttt tgaactatgc gctcggggtt 20880
ggcgagtgtg ttttgtgaag ttttttaggc accttttgaa atgtaatcat ttgggtcaat 20940

atgtaatttt cagtgttaga ctagtaaat gtccgctaaa ttctggccgt ttttggttt 21000
tttgtagac gtgttgacaa ttaatcatcg gcatagtata tcggcatagt ataatacgac 21060
aaggtgagga actaaacat gggatcgcc attgaacaag atggattgca cgcaggttct 21120
ccggccgctt ggggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggtgc 21180
tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttcttt tgtcaagacc 21240
gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcag gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc 21300
acgacgggcg ttctttgcgc agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg 21360

ctgctattgg gcgaagtgcc ggggcaggat ctctgtcat ctcaccttgc tcctgccgag 21420
aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggtgcata cgcttgatcc ggctacctgc 21480
ccattcgacc accaagcgaa acatcgcatc gagcgagcac gtactcggat ggaagccggt 21540
cttgtcgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc 21600
gccaggtca aggcgcgcat gcccagcggc gatgatctcg tcgtgacca tggcgatgcc 21660
tgcttgccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg 21720
ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagag 21780

cttggcggcg aatgggtga ccgcttctc gtgctttacg gtatcgccgc tcccattcg 21840
cagcgcatcg ccttctatcg ccttcttgac gagttcttct gaggggatcc gctgtaagtc 21900
tgcagaaatt gatgatctat taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttctg 21960
tcatactttg ttaagaaggg tgagaacaga gtacctacat tttgaatgga aggattggag 22020
ctacgggggt gggggtgggg tgggattaga taaatgcctg ctctttactg aaggctcttt 22080
actattgctt tatgataatg ttctcatagt ggatatcata atttaacaa gaaaaccaa 22140
attaagggcc agctcattcc tcccactcat gatctataga tctatagatc tctcgtggga 22200

tcattgtttt tctcttgatt cccactttgt ggttctaagt actgtggttt ccaaattgtg 22260
cagtttcata gccigaagaa cgagatcagc agcctctgtt ccacatacac ttcattctca 22320
gtattgtttt gccaagtctt aattccatca gacctcgacc tgcagccct agagaagttc 22380
ctattccgaa gttcctatc tctagaaagt ataggaactt cctagggttt caccggttaa 22440
atggcatgtc cctgttagt ggttcatgca agcagaagct gtatcctgtt tgacaaagat 22500
tcagcatgaa aggtcctgct acctaaaaa aaatagacag atgagattta attaacctaa 22560

ataatttttt tcacaacaac agagtgaata cgcaatttac agaattgacag aaaacttttg 22620

cacactttgc ctgtgacagg gaactaatat gaagaatttg caaggaactc aaacaactct 22680

acaacaacaa cagcaacaag aaccaataaa ctccgttaaa atgagcaaag gacatgagta 22740

gacattttca aaagaacaca tagaaatgga taataaatat ataacaata ctcaacatca 22800

ctaaccatca gggaaatgca aattaaaacc acaataagat atcatcttcc accagtcaca 22860

atgactatta ctaaaaactc aaataatatc agatgttgct gaggatggga aatgaaggca 22920

actcttagac attgttgatg aggatgtaga tgagtacaac ctctgtggaa aatgggatgg 22980

agatttccca gaaaactaga aatagaactg tcatttggtc cagcaatccc actactgggt 23040

aactacccaa aggaaaataa actattatit caaaaagata cccaccttct atgcttacca 23100

taaaactact ctcaatagca catatgtcaa actgagtgtc tgccaaccga tgattttata 23160

aaagaatata gcatgtatgc acaattcaat actagtcagc cacaataagg aatgaaactg 23220

tgtcttttgc agcaagatgc atagaagtgg gggacaatat aattagttaa ctaactcaca 23280

aacagaatgt cacatgtcac acattattac ttgtaagtgg gaggtaaaca gcgtgtacac 23340

aaggatttgt agagagaaat tacacacatt ggagacttac aaggatgggc gggcagaagg 23400

tgggagcatg atgagtcatt acataacagg cacaatataa aataattaag aattgaccaa 23460

tgatcttaaa attaaaatgt agaatatgat caataaatga acttgatatt agttgacctc 23520

attaaattta aaaacttttt ctactcaaat gactgtaaga aaatgaatgc ccggttacag 23580

atgagaaact gtttgcgagt caaataacca ccaatgtaac tataataaga aacttcagaa 23640

ctcaactgtg aataaaaaag aaacaactga tggataaatt aggcaagggt ttctacagac 23700

atttcgtcaa agaagatgtg cagatgacac tgaagcatat aaacaggatc tcaacaggat 23760

tttccgttag agaaattcaa atcaagcccg caaagagaca ccactgtaca ctttttaaaa 23820

tggctgaaat taagaagaaa tacagataac atcaatgctg gtgagcatac caggttgcta 23880

gaggctaaaa cattgctaac aggaatgcaa aatgaaacag atactcagga aaataatttt 23940

tagttttctc taaaatcaaa cataccctta acacctgaat atttgcacga gagaaaaaca 24000

atcttacatt cacgcataac ttctattcaa atattcaaga tatcgtgtgt atgtgtgtta 24060

gaaagtataa ataacataaa tgtctcaaaa ttggaatagg tgaagaacta ggaagcatct 24120

ataaatgtaa taccaccagc aataaaaaaa taacaagtga ccgatacata aactattaca 24180

ggatgaactc agacattgtg ctaagtgaga gaagccagtc tcaaagatca aaggacaca 24240

gctgtaagca ccacggtcat cctcaggtgt cagtggtttg ggctggactt tctgtgtctc 24300

tttcttgacc agaccagat attgagctcc accacttgca gatggaaaat cctattttca 24360
 accatgcagt gaggtttgaa ctgcttcaca gactgaacga aacaacacg ggctcctttg 24420
 aacagcgtcc ggcatittgt ccaaccacaa gagaacgtcc ctcagctctc ccacctcctc 24480
 ggttctctcc tgcaagccag cagccctgca gtttagcctg catctcccgt gcatccaccc 24540
 atctccctcc aagcaccttc cccacaccc tccactgttt ctgagagcac aggcaggctt 24600
 tgaacttttc cgcattctgt tgttattgaa gttaggatgt ttaggaccaa cttaaggatc 24660
 atattttatg actgaattcc agtgccctt ctctcctggg acagagtgca taaccaagtt 24720

tctgcagggtg gagacgaagt tgagcttttt tcttctcag cctaggagat gagcgcta 24780
 tggagggttg gcagaagctt cccaccatcc cagcaccttg gttctggtgg ggcggaatcg 24840
 gtgcatagg gcagagctag aaaccgcgga ctgaatgttc ccagtggcac tggaccagg 24900
 gcagagcctc catccacgag tggggtctta tggaagaagt gagtctctgg ctctcagtag 24960
 ctctctcca gcaactgaacc tcagcatcat gtgctgtgtg cagggtcaga gggccaacgt 25020
 actggccctt gggaaagcgt ttcctctggt gggagtgtgt agaaggtgtc ctgtctctt 25080
 ggctgcatct gtccgcagtg gattttacat catgctgagc tgggatgtgg aaggaaggaa 25140

gagcatctta gatcaaatat gatgactggc ctactgagt tttctagatt ttcctgaata 25200
 aatgtttctt cactcactgt gtgctgttag agtctttcca aacctgta tccccaaat 25260
 aattttcact ggtctcatga gggcatggat tcattgagcc cctcatgctg tcaaagagaa 25320
 atagaactgt ttttttttt cacttcatag cgaacatcca tgggttatca aataatgggc 25380
 tggcttttct tccaacactt tacagacacc atcaattttc tttctgtta taaggtttta 25440
 accagaagaa tgctgtcatg gtcttttctg tttttttgga agaatgccc cctctactca 25500
 cctccacttg tctgcctgta tttctatttg tctttggttt tcaacaattt taataagatt 25560

tacctaaatg tgtgtggggg gagcatgggg tgttattctg ctgttctgtg ttctctgaga 25620
 tgcattgatt caccatttac tctgtctcca tttttgtgaa aacaattaga aaaaaagtca 25680
 gtatgagccc agaacaagc ctccctgaag tgggcacagg accacctggg ggcgctcagg 25740
 acccactgaa cacaagagcc agccccaggg cagggtgcaga tgcgggttaa gttctggttt 25800
 cctgtcaacc ctgtggcttc ctctcataa aacagtttcc tttgtggcat atctctggat 25860
 tccttactct gttcttctg tgaagtctct gaagaagaaa cattgtcgt aacaagagaa 25920
 aaactttctc acatgcacca aaggcagagt cacctacagt cacttactcc tgttttcaa 25980

tgtcaataag ttaccaatgc ttctgaagtt aatcagctaa atctataaaa ggtgcggtgt 26040
 ttaactcagc attacagccc agctcaacag aactccaaag gtcagccagc agcagccagg 26100
 aaaaagtgca tgctgggcat tggggcagag ggagttacca tccagtgcaa gagaagaaag 26160

ccccgtggt ggicattgtc aggactccaa tcccacagtt ccaattgtag gtgatgccag 26220
gcaaaggaag agagacccca ccaatggtta gtgtggatgt cgagtttgat gtttccacac 26280
tcacactcca ggtgaatatg aaaagattta ttagctctat ttctgaggtg tctgctgaga 26340
gcagcacagt ccctcaaga aattacagat tggaatttcc tcagtagagc aggaaaggag 26400

gctggctcag ggctttataa tgatttgggt gtgggtcgg cggggggggg ggggcgtttc 26460
tactcaggag aaggagcttg tgtgatitaa acctcacact gacatcacat gagggagctt 26520
ccatgatttc ttactagatt tcccatgtgt gggggacaag gatgaggag aataaacctt 26580
aattcatcag catcaaggca ccaaaaatag gacctgacac ttatttctcc ctacgagctt 26640
aagaaaatga gtgaaaaaga gagataagag tccacccatg tgctgaaaag catagctctt 26700
ggtaagacg agaaaaaggc actcctacga agaaggggtt gggcagaagc ttatgtctga 26760
agggtttggc taaagagaca taatcaacag gttacaggag gggctactga tttcatgga 26820

ggtggctcct acacatgcat actgaacaaa catgtctgta acgtatgacc cctgttact 26880
taccagtga gacttagcat ttaaattcat tccagtcagg ccctatgtgc aaacagcaga 26940
agcagagaca caaaggtact cagggtgcag cctctgtgaa cgccagagc caggccatgg 27000
tcagcggctc cggattagga gaaagttcct gatatcactg tagtgttcaa tcaaagctgg 27060
ggttatggtt tgtggaacag gggtcagttc atcagggggt gggctgcaat tgtcttcata 27120
gtgcttgtct cagtgccgtt gcttactgag ccactagaga aaaaggttta attgagcttc 27180
tttaaatca acattttgaa ttatttatca gacgtttcaa atatgtcatg ttgttttagat 27240

tctattgctg gagagttaag gtgatatttg gggttttgta actctgtttt ttcatacttc 27300
ctgaattgct tatctgtttg cttttcatta gctaaactat cgcttcttct tatttttta 27360
ttcattctga ttttgatgaa tatttaattc cttttagaat gtgaatataa tgtacattgt 27420
gtgggtatit tgattttggt tcttggttta cttagtggca aagactctgt aagagttcct 27480
tgtctataga tagccattat ttagtggctt tctgaaatgg tggttttagt accaaagtac 27540
tggacttgtg agtaggctca ctgccccctg caggctctag atagtggagg cctcaggaac 27600
tgtttctcat ttggaatgcc tttgtttcag cagattttgt gttgggttgt taagttcacc 27660

ctccacatta gtagatgtcc ttacagatta gagctgactc tggtagaagc agttgagtgc 27720
atgcttgata tctgtgcaca gggagaagct ctctgttgcc tcaggcgatg gactggtcta 27780
tgaaatgcac agtgacctga gttccctgct cagccccga gaggtggacc aagctggaca 27840
cacatgagcc accgagcctg gcaagcaaaa gcgccagcct tgatggaaat ggcgagctga 27900
gcggcatcta ctcagtgtgg tttcttttgt tattaagagc tttagtgtgg tggctgtttc 27960
aaattcccgt tglagtagta atatactggg tatgtgagca ggcccgtggt cttttgcggg 28020

gttggaaatca ccgaagtaat gagaagctaa tctcattttc aactgctgta cactgggtggt 28080

attgagtttg tatgaggica tgcagtttga acgtcaggcc agtaggtggt gctcgcaggt 28140

aagagccggc tatggtggca gcagaagggt ttatgcttta ctggtgatta aagtgggaaa 28200

cttggcgtgt tccagatctt agagaaaaga tttttagtta tttctcattc aacctgatac 28260

tacctgaaag tctctcgaat gtaactttta tttgtcagag atgggttctt tctataccca 28320

ttttttatgt tttttttgtg aaaggatgtt gtttcatcaa atgcgttttc agcatcaatt 28380

gaaaaaagtt atatgtggat taaagatcaa aatgtaaac ctaacactat aaaacctctg 28440

gataataaca taggaaacag aatttaggag gtaagaactg acaaaggttt tataatgaaa 28500

atgctagaag tagttgcaac aaaattgaaa attgacaaat gggacctaag taaattaaag 28560

aacttctgta cagcaaaaga cactatcgac agagtaaaca ggcaacctac agaatgggaa 28620

ataaaatatt tgcagcctat acatctgaca aagggtccgac acttagtata tacatggaaa 28680

tttaacaaac atacaagaaa taaaaagtga ccaaaggaca tgaaaagaca cttcaaaaaa 28740

gacctacatg tggccaacaa gcataggaaa aaatgctgaa taccactatc attagagaaa 28800

tacatatcaa aacctcaatg aggtaccgtc tcacatcagt caggatggct aatcttaaaa 28860

aaaaaataac agatttttta ggttacagaa aaaaggggaa atttatacac ttttggcggg 28920

aataataatg agttcaacca ttgtggaaag cagtgtggtg atccctccaa taacctaaaa 28980

cagaagtttc atttgaccca acaatcctac aactggacat atacctaaag gaatataaac 29040

atgtaggttc actgcagcac tatccacaat agcatagaca tggaatttac ctaaatcccc 29100

atcactggca gaatgataga gaaaaatgtg gtacatacaa ccatggaata ctatgcagct 29160

aaggaaagaa tgaaactatg tcctttgtag gaacatgatg gaactggcag tcaatactct 29220

tagaaaacta attcaggaac agaaaaccag atattatata ttctccctta tttgttggag 29280

ataaataaaa gcaaatattc ttccagggcc tgagtcttcc ttattcaaca agtcattcta 29340

aattaagtgt tcagcaagtt gctgatactc atctaaatat tctatttcat ctgggccact 29400

tacatcactc aaaaagcaat gagagctata tttctaaggg gggttctagg ataataaata 29460

cctgaatagt gagaatatga aggatatgga aactgggccca cttatatcac tcaaaaagga 29520

atgagagcta tatttataag gggggttcta ggataataaa taccigaata gtgagaatat 29580

gaaggatatg gaaactgggc cacttatatc actcaaaaag caatgaaagc tatatttaca 29640

aggggggttc taggataata aatatctgaa tagtgagaat atgaaggata tggatggttt 29700

ttttttaact caatgggcac ataactgtgg gagatactat attcctatga agaaggtatt 29760

cagacttcag agataagtaa tgtttcctac attgtgcttg tgacttggaa gcagtggatt 29820
 gaagagtgtg ataagtcccc agaccaagca gaacagaaat cagcatgtaa agatgatgat 29880
 ctatggatat gatctaaaac catgtaaata cttcaaataa ttctatttaa tgcagtttga 29940
 aataaaacac aaacttattc aaaatacaaa ttacttggta attattttgg gagctatgag 30000
 ttcaccaaga aactcaaatt cctattttcta ttccaacccc tgattcctac tgtcaatggg 30060
 aggggaagtct cagaaccaat cacacatcag acggcaaatc tgtcaaccaa gagtctttcc 30120
 actgaaggac ctgggaggtc aggaccctca ggaaagtgtc ggggaccctg tcttgggagt 30180

gcccagcaga tctcagaact ctccatgggt cctgctggac actcatgtag ggtaacgagt 30240
 ggccaccttt tcagtgttac cagtgagctc tgagtgttcc taatgggacc aggatgggtc 30300
 taggtgcctg ctcaatgtca gagacagcaa tgggccaca aaaaaccag gtaatcttta 30360
 ggccaataaa atgtgggttc acagtgagga gtgcatcctg ggggtggggt ttgttctgca 30420
 gcgggaagag cgctgtgcac agaaagctta gaaatggggc aagagatgct tttcctcagg 30480
 caggatttag ggcttggctc ctcagcatcc cacacttga cagctgatgt ggcactctgtg 30540
 ttttctttct catcctagat caggctttga gctgtgaaat acctgcctc atgcatatgc 30600

aaataacctg aggtcttctg agataaatat agatatattg gtgccctgag agcatcacat 30660
 aacaaccaca ttctctctct gaagaagccc ctgggagcac agtcatcac catggactgg 30720
 acctggaggt tctctttgt ggtggcagca gctacaggta aggggcttcc tagtcttaag 30780
 gctgaggaag ggatcctggt ttagttaag aggattttat tcaccctgt gtctctcca 30840
 caggtgtcca gtcccagggt cagctggtgc agtctggggc tgaggtaag aagcctgggt 30900
 cctcggtgaa ggctcctgc aaggcttctg gaggcacctt cagcagctat gctatcagct 30960
 ggggtgcgaca ggcccctgga caagggttg agtggatggg agggatcatc cctatctttg 31020

gtacagcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagagtcac gattaccgag gacaaatcca 31080
 cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgtattact 31140
 gtgcgagaga cacagtgtga aaaccacat cctgagagtg acaaaaaccc tgagggagaa 31200
 ggcagctgtg cgggctgag gagatgacag gggttattag gtttaaggct gtttcaaaa 31260
 tgggttatat atttgagaaa aaaagaacag tagaaacaag tacatactct aattttaaga 31320
 taaatattcc attcaagagt cgtaataata gccaaattca cagagtggaa aaggcgcat 31380
 cgcgagcag gggatcctta gatattggtt ggggttatct caccttaggt ctgaatatgg 31440

ggttgtctta gactgttttg tgctgttaga atagaatacc caagactggg aaatttatac 31500
 tgaacggaaa tttatttctc acagttctag aggctgtgaa gtccaagagc acaggtgcca 31560
 gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtcca agcaagtcca ggagcatctg gcgaggacct 31620

tcttgcctgtg tcatcacatg gcggaaggca agaaagagag caagaggggg ccgaactcac 31680
 cctttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcactctt 31740
 catactgtta caatggcaat gaaatttcaa catgagtttt ggaggagaga agcattcaaa 31800
 ccacagcaag ggigtctcta cctcctctct cagggcatct gcagaaagag ctgcaactgc 31860

acgtccttcc tccgtccatc ctccatccct tcccaatgtc cgtgcatatc ctgtgaccca 31920
 ggaggctctgg cataggggggt gctcctgcct taggtctgag gccctgtctg aagaggggta 31980
 ggtgaggagg ccatctgatg gtctgggcca agacagtcac aggacgcac atttatcatc 32040
 aaggaggctg agggttgagt ctccaggctc agggaaactcc ccacaaagt ggaacctgc 32100
 ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacaggtc 32160
 ttgagctcag ccagagctctg cctccctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 32220
 tggagcccag ccccatctg accttacagg gccaaaggctg gggccctggg tccccctcaa 32280

ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttctctca 32340
 gagccccaa gcatcacggc accaagaagg gtaggacctt gccctgagga attggcacca 32400
 aagccccaga aactacctg gacaccatgg agagaggcct ggagggggaag caccaggcac 32460
 tgcctccct tctgatccca cctgaggtgg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 32520
 cccagccct gcagcccagg gatacctgta ctgtgcccct gggggacccc tggccagtct 32580
 gtgcaaagaa gtcaccacc tacactcaga gacagtgggg gtctcgtcc cacatctca 32640
 gagcatggcc cggctgtctg agggatggtc tcttggctct cagagcatgg cccggctgct 32700

gcagggatgg tctcctggtc ctgagagcat ggcccagctg ctgcagggat ggtctcctgg 32760
 aggccccca gtgtcttatt gtcagggtc cctccacccc cccgcaccaa gagagagcca 32820
 gaccaccga aggtctccag tggcttcagg tcacaccct aggtgaccc cagccccatt 32880
 aacacctgcc tgagaaagct ccacgacca gaactgaccg tctgtccaa ctcttgacct 32940
 cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atccttctc cgtccgttcc 33000
 cgatgtccgt gtgtctctg tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgtccc 33060
 tgaagtgtcc ccattgggaa ggatggggcc tgtgtctcca ggctctggga ggacagaatc 33120

ctgacctcaa cagtggccgg cacggacaca actggcccca tcccggggac gctgaccagc 33180
 gctgggcaac ttttccctc cccgacgact gagccccgag caccctccct gctccctac 33240
 caccctctt tacaaggctg tggcctctgc acagatgata atggagcttg gctcattccc 33300
 ctagagtcgg tagggagtta aggacaaaac tcagtttctt ccacctgaac tcaagtctgc 33360
 ctatgtttac ctaatcacac ctgggtggaca gtttggacaa acttgcacac tcagagacac 33420
 agacacttct agaaatcatt atctccctgc cccggggacc cactccagc agaagtctgc 33480

taggcactgg cctgggccct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcct gcctggctcc 33540

tgtccccagg tccagagtca gagcagactc caggacgct gcaggctagg aagccgcccc 33600

ctccaggcca gggctctagt caggtgccca ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga 33660

ctgggccaca cccctccgt gcacgcccc tcttgccctg cccccacag cccagcccc 33720

cgtgctggat gccccccac agcagagggtg ctgttctgtg atccctggg aaagacgcc 33780

tcaacctcca cctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 33840

ctccccacct ggctcctgt gggacctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg 33900

tggccctag gagccagat cttcactcta cagacccaa cccaagcacc cccttctgca 33960

gggccagct catccccctc ctctccctc tgctctctc tcgtcgctc tacgggaaat 34020

ccgggactca gcagtaacct tcaggaagca gggcccaggc gccgtttaat aggagcttc 34080

ctcacaatga aacttttaga aagccttgac tacaatgatg accttgggtg ggctgtgaac 34140

actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg ggggcccggg 34200

gtcgtctgt gtctgtctca gccacagca cgcattggagg atctgagggt ccacacctga 34260

cggccaggcc agaacaatgcc tcctccagg gtgacctgcc atgtcctgca ttgtggagg 34320

gacaggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagaggaaa 34380

actaacagga cccaagcacc ctccccgtt aagctgacct gccagaggg gcctgggcc 34440

acccacaca ccggggcgga atgtgtacag gcccgggtct ctgtgggtgt tccgctaact 34500

ggggctccca gtgtcacc cacaactaaa gcgagccca gcctccagag ccccggaagg 34560

agatccgcc cacaagccca gcccctatcc aggaggcccc agagctcagg gcgcccgggc 34620

agattctgaa cagccccgag tcacgtggg tacaactgga acgaccaccg tgagaaaaac 34680

tgtgtccaaa actgtctct gggccctgt ggaggccgcg ccagagaggg gagcagccgc 34740

cccgaacct ggtcctgtc agctcacacg accccagca cccagagcac aacggagtc 34800

ccattgaatg gtgaggacgg ggaccagggc tccaggggt catggaagg gctggaccc 34860

atctactgc tatggtccca gtgtccttg ccagaactga cctaccacc gacaagagtc 34920

cctcaggga acgggggtca ctggcacctc ccagatcaa cccaggcag cacaggcata 34980

aacccacat ccagagccga ctccaggagc agagacacc cagtacctg ggggacaccg 35040

acctgatga ctccccactg gaatccacc cagagtccac caggacaaa gacccgccc 35100

ctgtctctgt cctcactca ggacctgtg cggggcgggc catgagacca gactcgggt 35160

tagggaacac cactgtggc ccaacctga ccaggccca gcccttct tctgacctg 35220

cggcagcaca gactttgggg tctgtgcaga gaggaatcac agaggcccca ggctgaggtg 35280
 gtgggggttg aagaccccca ggaggtggcc cacttccttt cctcccagct ggaaccacc 35340
 atgaccttct taagataggg gtgtcatccg aggcaggtcc tccatggagc tcccttcagg 35400
 ctctccccg gtcttacta ggcctcagtc ccggtgcgg gaatgcagcc accacaggca 35460
 caccaggcag cccagaccca gccagcctgc agtgcceaag cccacattct ggagcagagc 35520
 aggtgtgtc tgggagagtc tgggtcccc accgcccc cgcacacccc acccaccct 35580
 gtccaggccc tatgcaggag ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta gggtctcact 35640

cacgtggctc cctcctggg tgaaggggtc tcatgcccag atccccacag cagagctggt 35700
 caaaggtgga ggaggtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcaggc tcctctagcc 35760
 ctggctgccc tgctgtcctt gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 35820
 gcccataagt gctgccaca ctcatctac aggaagaaga taagctccag accccaaga 35880
 ctgggacctg ccttcctgcc accgttgtta gctccagacc tccgtgcctc ccccgaccac 35940
 ttacacacgg gccaggagc tgttcacaa agatcaacc caaaccggga ccgctggca 36000
 ctggggcgc tgccacttc ctctccattt gtccagca cctctgtgt ccttccttc 36060

tcctccttc aggggaacag cctgtgcagc cctccctgc accccacacc ctggggaggc 36120
 ccaaccctgc ctccagcct ttctccccg ctgtcttcc tgccatcca gacaaccctg 36180
 ggggtccatc cctgcagct acaccctggt ctccaccag accctgtct ctccctccag 36240
 acaccctcc caggccaacc ctgcacatgc aggcctccc cttttctgt gccagagcct 36300
 cagttttac cctctgtgcc taccctctgc ctctcctgc ccacaactcg agctcttct 36360
 ctctggggc cctgagcca tggcactgac cgtgcactcc cacccccaca ctgcccagc 36420
 cctcaccttc ctctggaca ctctgacccc gctcccctct tggaccagc cctggtattt 36480

ccaggacaaa ggtcaccca agtcttcccc atgcaggccc ttgccctcac tgcccgtta 36540
 cacggcagcc tcctgtgcac agaagcagg agctcagccc ttccacagc agaaggcact 36600
 gaaagaaatc ggcctccagc accctgatgc acgtccgct gtgtctctca ctgcccgcac 36660
 ctgcaggag gctcggcact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggga 36720
 gaatgcagg ctcccagaca gccagccct ctgcaggcc tctcctggga agagacctgc 36780
 agccaccact gaacagccag ggagccgct ggatagtaac tgagtcagt accgacctgg 36840
 agggcagggg agcagtgaac cggagcccag accataggga cagagaccag ccgctgacat 36900

cccagcccc tcaactggcg cccagaaca ccgctggaa acagaacaga cccacattcc 36960
 cacttgaac agggcagaca ctgtgagcc cccagacca gccctgagaa acaccaggca 37020
 acggcatcag agggggctcc tgagaaagaa aggaggggag gtctccttca ccagcaagta 37080

cttcccttga ccaaaaacag ggtccacgca actccccag gacaaaggag gagccccctg 37140
 tacagcactg ggctcagagt cctctccac acaccctgag tttcagacaa aaacccccctg 37200
 gaaatcatag tatcagcagg agaactagcc agagacagca agaggggact cagtgactcc 37260
 cgcggggaca ggaggatttt gtgggggctc gtgtcactgt gaggatattg tagtagtacc 37320

agctgtcata ccacagtgga cacagcccca ttcccaaagc cctgctgtaa acgtttccac 37380
 ttctggagct gaggggctgg ggggagcgtc tgggaagtag ggctaggagg tggccatcaa 37440
 tgcccaaac gcaccagact cccccccaga catcaccca ctggccagtg agcagagtaa 37500
 acagaaaatg agaagcagt gggaagcttg cacaggcccc aaggaaagag ctttggcggg 37560
 tgtgcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggcctt ttgtgtttc tgctttcctg 37620
 tgcagatagt tccataaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtgagc ccaggaggac 37680
 agtgtgggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgctatc ctacactgtc atctttcaag 37740

agtttgcct gtgcccacaa tgctgcatca tgggatgctt aacagctgat gtagacacag 37800
 ctaaagagag aatcagtga atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg 37860
 tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtgcctgatg caagggcaaa gtacagtgtg 37920
 taccttcagg ctgggcacag acactctgaa aagccttggc aggaactccc tgcaacaaag 37980
 cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gccctccctg agagcctcat gggcaaagat 38040
 gtgcacaaca ggtgtttctc atagcccaaa actgagaatg aagcaaacag ccatctgaag 38100
 gaaaacaggc aaataaacga tggcagggtc atgaaatgca aaccagaca gccagaagga 38160

caacagttag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgctg agtaattgga 38220
 gtaacaaagg aaagtccaaa aaatactttc aatgtgattt cttctaaata aaatttacag 38280
 ccggcaaaat gaactatctt cttaagggat aaactttcca ctaggaaaac tataaggaaa 38340
 atcaagaaaa ggatgatcac ataaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 38400
 ggtatgaact gagacacaca gggttggcaa gtctcctaac aagaacagaa caatacatt 38460
 acagtacctt gaaaacagca gttaaaattc taaattgcaa gaagaggaaa atgcacacag 38520
 ctgtgtttag aaaattctca gtccagcact gttcataata gcaaagacat taaccaggt 38580

tggataaata aacgatgaca caggcaattg cacaatgata cagacataca ttcagtatat 38640
 gagacattga tgatgtatcc ccaaagaaat gactttaaag agaaaaggcc tgatatgtgg 38700
 tggcactcac ctccctgggc atccccggac aggctgcagg cactgtgtt ggcagggcag 38760
 gctggtacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggcacagag ccgtatcccc 38820
 ccgaggacat ataccccacaa ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactcag 38880
 ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cgccatgca caggaggga gagcccagct 38940

cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcaggcacag agcatgggct 39000

 gggaggaggg gcaggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 39060
 tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacctc acctggcctg 39120
 gacctcacct ggccatagacc tcacctctgg gcttcacctg agctcggcct cacctgactt 39180
 ggaccttgcc tgtcctgagc tcacatgatc tgggcctcac ctgacctggg ttccacctga 39240
 cctgggcttc acctgacctg ggcctcatct gacctgggct tccctggcct ggacctcacc 39300
 tggcctgggc ttccacctggc ctgaggcctc atctgcacct gctccaggct ttgctggaac 39360
 ctcatagca ctgaggctgc aggggctcat ccagggttgc agaattgactc tagaacctcc 39420

 cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggcccag ggaatataaa aagcctgaat 39480
 gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 39540
 agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagcctc agggcacagg tgggcacgga 39600
 cactgtccac ctaagccagg ggcagaccgc agtgtccccg cagtagacct gagagcgtg 39660
 ggcccacagc ctccccctgg tgccctgcta cctcctcagg tcagccctgg acatcccggg 39720
 ttccccagg cctggcggtg ggtttggggt gaggtctgtg tccctgtggt attacgattt 39780
 ttggagtgtt tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat cctgggaac 39840

 cttctgccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat ttgactgag 39900
 gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtga gccctgacc caaacacaca 39960
 gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccacc tgagctctg cctgccagcc 40020
 ctggagacca tgaacagat ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctccagctca 40080
 caggtctgca tcgtctctgc cctccaatac cagtccgat ggggacaggg ctggcccaca 40140
 ttaccatttg ctgcatccg gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctgggccac 40200
 atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gactaggggc accaggaagg tgggctggc 40260

 cctgtgact gtccctgccc ctgtgtgcc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc 40320
 tcctgggtca ttccaagac agaagacatt ccagagacag ctggagctgg gactccatca 40380
 tcctgcctgg ccgtcctgag tcctgcgcct ttccaaacct caccgggaa gccaacagag 40440
 gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac cttccagaaa tctctgtctc tctccccagt 40500
 gggcacctc ttccaggga gtcctcagt atatcacagt gggaaaccac atctggatcg 40560
 ggactgcccc cagaacacaa gatggccac agggacagcc ccacagccca gcccttccca 40620
 gaccctaaa aggcgtccca cccctgcat ctgcccagg gctcaaacct caggaggact 40680

gactcctgca caccctcctg ccagacatca cctcagcccc tcctggaagg gacaggagcg 40740
 cgcaagggtg agtcagaccc tcctgccctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggtc 40800
 tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atgggggccc cagacgcctg gaccaggggc 40860
 tgcgtgggaa aggcctctgg gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tcctactgtg 40920
 tgactacagt aactaccaca gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actccaagg 40980
 tttatgcaca cttctccgt cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt 41040
 ctgcccagac cctcggcctc tagggacatc ttggccatga cagcccatgg gctgggtgcc 41100

cacacatcgt ctgccttcaa acaagggtct cagagggtctc tgaggtgacc tcaactgatga 41160
 ccacagggtgc cctggcccct tccccaccag ctgcaccaga ccccgatcag acagatgccc 41220
 cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tccttccaac 41280
 acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggttggaat caagaggaca gcatccccc 41340
 ggctcccaac aggcaggact cccacaccct cctctgagag gccgctgtgt tccgtagggc 41400
 caggctgcag acagtcccc tcacctgcca ctagacaaat gcctgctgta gatgtccca 41460
 cctggaaaat accactcatg gagccccag cccaggtac agctgtagag agagtctctg 41520

aggcccctaa gaagtagcca tgcccagttc tgccgggacc ctcggccagg ctgacaggag 41580
 tggacgttg agctgggccc atactgggcc acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 41640
 gcacatgccg gggagcacc agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag 41700
 gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccacg 41760
 tccccagtc tgggggcccc tggcacagct gtctggacc tctctattcc ctgggaagct 41820
 cctctgaca gccccgcctc cagttccagg tgtggttatt gtcaggggt gtcagactgt 41880
 ggtggataca gctatggta ccacagtgt gctgccata gcagcaacca ggccaagtag 41940

acaggcccct gctgtgcagc cccaggcctc cagctcacct gcttctctg gggctctcaa 42000
 ggctgctgtt ttctgcactc tcccctctgt ggggagggtt ccctcagtgg gagatctgtt 42060
 ctcaacatcc caggcctca ttctgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc 42120
 cgcggctaag atagggtggg cagcctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 42180
 actgtgccta gtggggcact ggctcccaaa caacgcagtc cttgccaaaa tccccacggc 42240
 ctccccgct aggggctggc ctgatctct gcatcctag gaggtgctg acctccagaa 42300
 tggtccgtc cccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggtgcag actgggaggc 42360

caccccctcc ttcccagggt tcaactgcagg tgaccagggc aggaaatggc ctgaacacag 42420
 ggataaccgg gccatcccc aacagagtcc acccctcct gctctgtacc ccgcacccc 42480
 caggccagcc catgacatcc gacaaccca caccagagtc actgcccgt gctgcctag 42540

ggaggacccc tcagccccc ccctgtctag aggactgggg aggacaggac acgccctctc 42600
 cttatggttc cccacactgg ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct 42660
 tgctgattg gccccagga gcccagaact tctctccagg gacccagcc cgagcacccc 42720
 cttaccagg acccagccct gccctctctc ccctctgctc tcctctcatc accccatggg 42780

aatccagaat cccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac 42840
 caccaggcag gaggtctctgt ctttgtgaac ccaggagggt gccagcctcc tagagggtat 42900
 ggtccacct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacggtgt 42960
 gggggagggg tcagggcccc gcgggtgctc catcttggat gagcctatct ctctcaccca 43020
 cggactcgcc cactctctt tcacctggc cacacgtct ccacaccatc ctaagtccca 43080
 cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagaggctg ggggtgcaggg gggccgactg 43140
 ggcagcttcg gggaggagg aatggaggaa ggggagtcca gtgaagaggc cccctcccc 43200

tgggtccagg atctctctt gggaccccc gatcccatcc cctccaggct ctgggaggag 43260
 aagcaggatg ggagaatctg tgcgggaccc tctcacagt gaatacctcc acagcggtc 43320
 aggccagata caaaagcccc tcagttagcc ctccactgca gtgtctgggc tgggggcagc 43380
 cgctcccaca caggatgaac ccagaccccc gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc 43440
 catgaaggag caggatatgg gacccccgat acaggcacag acctcagctc cattcaggac 43500
 tgccacgtcc tgccctggga ggaacccctt tctctagtcc ctgcaggcca ggaggcagct 43560
 gactctgac ttggacgct attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 43620

gggatgagga cggccgtca aggccagaaa agaccaagtt gcgtgagcc cagcaaggga 43680
 aggtccccaa acaaaccagg aagtctctga agtgtctgt gtacagtgg agtatagcag 43740
 ctctccac agtgacactc gccaggccag aaacccatc ccaagtcagc ggaatgcaga 43800
 gagagcaggg aggacatgtt taggatctga ggcgcacct gacaccagg ccagcagacg 43860
 tctctgtcc acggcacct gccatgtcct gcatttctgg aagaacaagg gcaggctgaa 43920
 ggggtccag gaccaggaga tgggtccgct ctaccagag aaggagccag gcaggacaca 43980
 agccccctcc ccattgaggc tgacctgcc agagggtcct gggccaccc aacacaccgg 44040

ggcggaatgt gtgcaggcct cggctctgt ggggttccg ctagctgggg ctacagtgc 44100
 tcaccccaca ctaaaaagca gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgccaca 44160
 agcccagccc ccaccagga ggccccagag cacaggcgcc cccgtcgat tctgaacagc 44220
 cccgagtcac agtgggtata actggaacta cactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 44280
 tctctggcc acagtggag gcccgccag agaggggagc agccaccca aacccatgtt 44340
 ctgccggctc ccatgacccc gtgcacctgg agccccacgg tgtcccact ggatgggagg 44400

acaagggccg ggggctccgg cgggtcgggg caggggcttg atggcttcct tctgccgtgg 44460

ccccattgcc cctggctgga gttgacctt ctgacaagtg tctcagaga gtcagggtac 44520

agtggcacct cccaacatca accccacgca gcccaggcac aaaccccaca tccagggcc 44580

actccaggaa cagagacacc ccaataccct gggggacccc gacctgatg actccgtcc 44640

catctctgtc ctcacttgg ggcctgctgc ggggcgagca cttgggagca aactcaggct 44700

taggggacac cactgtgggc ctgacctga gcaggccaca gaccttccc tctgcctg 44760

gtgcagcaca gactttggg tctgggcagg gaggaacttc tggcaggtca ccaagcacag 44820

agccccagg ctgaggtggc cccaggggga accccagcag gtggccact acccttcctc 44880

ccagctggac cccatgtctt cccaagata ggggtgcat ccaaggcagg tctccatgg 44940

agcccccttc aggtctctt ccagaccca ctgggcctca gtccctcctc taggaatgca 45000

gccaccagg gcacaccagg cagcccaggc ccagccacc tgcagtgcc aagccacac 45060

cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggctgggctc cccacccca cccacactg 45120

cacacccac ccaccttgc ccgggcccc tgcaggaggg tcagagcccc catgggatat 45180

ggacttaggg tctactcac gcacctccc tctgggaga aggggtctca tgcccagatc 45240

ccccagcag cgctggtcac aggtagaggc agtggccca gggccaccct gacctggccc 45300

ctcagctcc tctagccctg gctgccctgc tctccctggg aggcctgggc tccaccagac 45360

cacaggtcta gggcaccgcc cactctgggg ccgcccacac acagctcaca ggaagaagat 45420

aagctccaga ccccaggcc cgggacctgc cttgctgcta cgacttctg cccagacct 45480

cgttgccctc cccgtccac ttacacacag gccaggaagc tgttcccaca cagaccaacc 45540

ccagacgggg accacctggc actcaggtca ctgccattc cttctccatt cacttccaat 45600

gcctctgtgc ttctccctc ctcttctct cgggggagca cctgtgcag ctctccctg 45660

cagtccacac cctggggaga cccgacctg cagcccacac cctggggaga cctgacctc 45720

ctccagccct ttctccccg ctgctcttgc caccaccaa gacagccctg gggctctgtc 45780

cctacagccc ccaccagtt ctctacctag accgtcttc ctccctctaa acactctcc 45840

caggccaacc ctacacctgc aggcctccc ctccactgcc aaagacctc agtttctct 45900

gcctgtgcc accccgtgc tctctctgcc cacagctga gctcttctc tcttagggc 45960

cctgagggat ggcattgacc gtgccctgc acccacacac tgcccatgcc ctacattcc 46020

tctggccac tccagccca ctccctctc aggcctggct ctggtattc tgggacaaag 46080

ccttaccaa gtctttcca tgcaggcctg ggcccttacc ctactgcc ggttacagg 46140

cagcctcctg tgcacagaag cagggagctc agcccttcca caggcagaag gcactgaaag 46200
 aaatcgccct ccagcgctt gacacacgtc tgctgtgtc tctactgcc cgcacctgca 46260
 gggaggtctg gcactccctc taaagacgag ggatccaggc agcagcatca caggagaatg 46320
 cagggctacc agacatccca gtcctctcac aggcctctcc tgggaagaga cctgaagacg 46380
 cccagtcaac ggagtctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 46440
 ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccagagccc acaccatagg gccagaggac 46500
 agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtcccaaa caccatgg aaagaggaca 46560

gaccacagt cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccaacc 46620
 aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 46680
 cttcaccagc aggcgcttcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 46740
 aggaggagcc cttgtttcag cactgggctc agagtctct ccaagacacc cagagtttca 46800
 gacaaaaacc ccttggatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 46860
 gggctcagt acacccgag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 46920
 tattgtacta atggtgtatg ctataccac agtgacacag cccattccc aaagccctac 46980

tgcaaacgca ttccacttct ggggctgagg ggctggggga gcgtctggga aatagggtc 47040
 aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactccct ccatacatca caccaccag 47100
 ccagcgagca gagttaaacg aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggcccaa 47160
 ggaaagagct ttggcgggtg tgtaagaggg gatgcgggca gagcctgagc agggcctttt 47220
 gctgtttctg ctttctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 47280
 gagttagccc aggaggacag cgtgggaaga gcacaggga ggaggagcag ccgctatcct 47340
 acactgtcat ctttcgaaag ttgtccttgt gccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa 47400

cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagttagat ggatttgag cacagatctg 47460
 aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 47520
 aggacaaagt tcagtgggca cttcaggca ttgtgtctgg gcacagacac tctgaaaagc 47580
 cctggcagga actccctgtg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 47640
 ccctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacaggtgt ttctcatagc cccaaactga 47700
 gagcaaaagc aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 47760
 atgcaaaccc agacagccac aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctggttgagt 47820

tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaacct caaaaaatc tttcaatgtg 47880
 atttcttcta aataaaattt acacctgca aatgaactg tttcttaag ggatacattt 47940
 cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgggtg 48000

ttactttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagttctc 48060
 taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt 48120
 gcaagaagag gaaaatgcac acagttgtgt ttagaaaatt ctcagtcag cactgttcat 48180
 aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 48240

gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atccccaat aaacgacttt 48300
 aaagagataa agggctgatg tgtgttgga ttcacctccc tgggatcccc ggacagggtg 48360
 caggctcact gtgcagcagg gcaggcgggt acctgctggc agttcctggg gcctgatgtg 48420
 gagcaagcgc agggccatat atcccgagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 48480
 caactcagcc acactcccca ggcagagccc gagaggagc cccacgcaca gggaggcaga 48540
 gccacgacc tccgcagcca gcaccacctg cgcacgggcc accaccttgc aggcacagag 48600
 tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcaccagag aaaactgcag 48660

acgcctcaca catccacctc agcctcccct gacctggacc tcaactggcct ggccctcact 48720
 taacctgggc ttcacctgac cttggcctca cctgacttgg acctgcctg tcccaagctt 48780
 tactgacct ggccctcaac tcacctgaac gtctcctgac ctgggtttta cctgtcctgg 48840
 aactcacctg gccttggctt cccctgacct ggacctcatc tggcctgggc ttcacctggc 48900
 ctgggcctca cctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacttggcct ggacttcacc 48960
 tggcctgggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcg ggccctacct gcacctgctc 49020
 caggtcttgc tggagcctga gtagcactga ggtgacagaa gctcatccag ggttggggaa 49080

tgactctaga agtctccac atctgacctt tctgggtgga ggcagctggt ggccctggga 49140
 atataaaat ctccagaatg atgactctgt gattttgtgg caacttatga acccgaaagg 49200
 acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag 49260
 gacacagggtg ggcacggaca ctatccacat aagcgaggga tagaccgag tgtccccaca 49320
 gcagacctga gagcgctggg cccacagcct ccctcagag ccttctgctc tctccggtc 49380
 agccctggac atcccaggtt tccccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgtc 49440
 actgtggtat tacgatatit tgactgggta ttataaccac agtgtcacag agtccatcaa 49500

aaacccatgc ctggaagctt cccgccacag ccctcccat ggggccctgc tgcctcctca 49560
 ggtcagcccc ggacatcccc ggtttccca ggttggcgg taggtttggg gtgaggtctg 49620
 tgtactgtg gtattactat ggttcgggga gttattataa ccacagtgtc acagagtcca 49680
 tcaaaaacc atccctggga gcctccgcc acagccctcc ctgcagggga ccggtacgtg 49740
 ccatgttagg atttgatcg aggagacagc accatgggta tgggtggtac cacagcagtg 49800
 cagcctgtga ccaaaccg cagggcagca ggcacgatgg acaggcccgt gactgaccac 49860

gctgggctcc agcctgccag ccctggagat catgaaacag atggccaagg tcaccctaca 49920

ggtcattccag atctggctcc gaggggtctg catcgctgct gccctccaa cgccagtcca 49980

aatgggacag ggacggcctc acagcacat ctgctgcat caggccagcg atcccagaag 50040

cccctccctc aaggctgggc acatgtgtgg aactgagag cctcatatc tgagtagggg 50100

caccaggagg gaggggctgg cctgtgcac tgtccctgcc cctgtgttcc ctggcctgcc 50160

tggcctgac acctgagcct ctctgggtc attccaaga cagaagacat tcctggggac 50220

agccggagct gggcgctcgt catcctgcc ggccgtcctg agtcctgtc atttcagac 50280

ctcaccgggg aagccaacag aggactgcc tcccacattc agagacaaag aaccttcag 50340

aaatccctgc ctctctccc agtggacacc ctcttcagg acagtcctca gtggcatcac 50400

agcggcctga gatccccagg acgcagcacc gctgtcaata ggggccccaa atgcctggac 50460

cagggcctgc gtgggaaagg cctctggcca cactcgggt ttttgtgaag ggccctcctg 50520

ctgtgtgact acagtaacta ccatagtat gaaccagtg gcaaaaactg gctggaaacc 50580

caggggctgt gtgcacgcct cagcttgag ctctccagga gcacaagagc cgggccaag 50640

gatttgtgcc cagacctca gcctctaggg acacctgggt catctagcc tgggctggtg 50700

ccctgcacac catcttctc caaatagggg ctccagaggg ctctgaggtg acctactca 50760

tgaccacagg tgacctggcc ctccctgcc agctatacca gacctgtct tgacagatgc 50820

cccgattcca acagccaatt cctgggacct tgaatagctg tagacaccag ctcattcca 50880

gtacctctg ccaattgctt ggattccat cctggctgga atcaagaagg cagcatccgc 50940

caggctccca acaggcagga ctccgcaca cctcctctg agaggcctg gtgttccga 51000

gggccaggcc ctggacagtt cccctacat gccactagag aaacacctgc cattgtctc 51060

cccacctgga aaagaccat cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagacagtc 51120

ctcaggccc ctaagaagga gccatgcca gtctgtccgg gacctcggc caggccgaca 51180

ggagtggacg ctggagctgg gccacactg ggccacatag gagtcacca gtgagggcag 51240

gagagcatat gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gagggcctc ccagagccca 51300

ggaggctgca gaggcctctc caggagaca ctgtgcatgt ctggtacctc agcagcccc 51360

cacgtccca gtctggggg cccctggctc agctgtctgg gccctcctg ctccctggga 51420

agtcctctc gacagcccc cctccagtc caggtgtgtt tattgtcagg cgatgtcaga 51480

ctgtgtgga tatagtggc acgattacca cagtgtgcc gcccatagca gcaaccaggc 51540

caagtagaca ggccccctg gcgcagcccc aggcattcac ttcactgct tctctgggg 51600

ctctcaaggc tgctgtctgt cctctggccc tctgtgggga gggttcctc agtgggaggt 51660
ctgtgtccca gggcagggat gatttagata gaaatcaaag gctggcaggg aaaggcagct 51720
tccccccctg agaggtgcag gcagcaccac ggagccacgg agtcacagag ccacggagcc 51780
cccatgttgg gcatittaga gtgctgtgcc cccggcaggc ccagccctga tggggaagcc 51840
tgtcccatcc cacagcccgg gtcccacggg cagcgggcac agaagctgcc aggttgtcct 51900
ctatgatact catccctcca gcagcatccc ctccacagtg gggaaactga ggcttgagc 51960
accacccggc cccctggaaa tgaggctgtg agcccagaca gtgggccag agcactgtga 52020

gtaccccggc agtacctggc tgcagggatc agccagagat gccaaacct gagtgaccag 52080
cctacaggag gatccggccc caccaggcc actcgattaa tgctcaacc cctgccctgg 52140
agacctcttc cagtaccacc agcagctcag ctctcaggg cctcatcct gcaaggaagg 52200
tcaagggtg ggctgccag aaacacagca cctccctag ccttggtta gacagggtg 52260
gcagacggct gtggacggga catattgtg gggcatttct cactgtact tctgggtggt 52320
agctctgaca aaaacgcaga cctgccaaa atccccactg cctccccta ggggtggcc 52380
tggaatcctg ctgtcctagg aggtgtgtga cctccaggat ggctccgtcc ccagttccag 52440

ggcgagagca gatccaggc aggtgttagg ctgggaggcc acccctgcc ttgccgggt 52500
tgaatgcagg tgccaaggc aggaaatggc atgagcacag ggatgaccg gacatgccc 52560
accagagtgc gcccttctt gctctgcacc ctgcacccc caggccagcc cacgacgtcc 52620
aacaactggg cctgggtggc agccccacc agacaggaca gaccagcac cctgaggagg 52680
tcttgccagg gggagctaag agccatgaag gagcaagata tggggcccc gatacaggca 52740
cagatgtcag ctccatccag gaccaccag cccacacct gagaggaacg tctgtctcca 52800
gcctctgcag gtcgggaggc agctgacccc tgacttgac cctattcca gacaccagac 52860

agaggcgag gcccccaga accagggtt agggacgccc cgtcaaagcc agacaaaacc 52920
aagggtgtt gagcccaga aggggaaggc ccaaacaga ccaggaggtt tctgaagggt 52980
tctgtgtcac agtgggttat agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa 53040
acccattcc aagtcagcg aagcagagag agcaggagg acacgtttag gatctgagac 53100
tgcacctgac acccaggcca gcagacgtct cccctccagg gcacccacc ctgtcctgca 53160
tttctgcaag atcaggggag ccctgagggg ggtctaggg tgaggagatg ggtccctgt 53220
acaccaagga ggagttagc aggtcccag cactctccc attgaggctg acctgccag 53280

agagtcttg gccacccca cacaccggg cggaatgtgt gcaggcctc gtctctgtg 53340
gtgttccgt agctggggt cacagtgtc acccacacc taaaatgagc cacagcctcc 53400
ggagccccg caggagacc cgcccacaag cccagcccc acccaggagg cccagagct 53460

cagggcgccc cgtcggattc cgaacagccc cgagtcacag cgggtataac cggaaccacc 53520
actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtggccac tgccggaggc cccgccagag 53580
agggcagcag ccactctgat cccatgtcct gccggctccc atgaccccca gcacgcggag 53640
ccccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg ggtcggggca 53700

ggggcttgat cgcatecttc tgccgtggct ccagtgtccc tggctggagt tgacctttct 53760
gacaagtgtc ctgagagaga caggcatcac cggcgctcc caacatcaac cccaggcagc 53820
acaggcacia accccacatc cagagccaac tccaggagca gagacacccc aataccctgg 53880
gggaccccgga cctgatgac tccccactgg aattcgccgt agagtccacc aggaccaaag 53940
accctgcctc tgctctgtc cctcactcag gacctgtgc cgggcgaggc cttgggagca 54000
gacttgggct taggggacac cagtgtgacc ccgacctga ccaggacgca gacctttcct 54060
tcctttctg gggcagcaca gactttgggg tctgggccag gaggaacttc tggcaggtcg 54120

ccaagcacag agggcacagg ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 54180
cccttctcc cagctggacc ccatgtctc cccaagataa gggtgccatc caaggcaggt 54240
gtccttgga gcccatcga gactctccc tggacccac tgggcctcag tcccagctct 54300
ggggatgaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaggcc cagccaccct gcagtgtcca 54360
agcacacact ctggagcaga gcagggtgcc tctgggaggg gctgagctcc ccacccacc 54420
cccactgca caccacccc accctgccc agcggctctg caggagggtc agagccccc 54480
atggggtatg gacttagggt ctcactcacg tggctccat catgagtga ggggcctcaa 54540

gcccaggttc ccacagcagc gcctgtcga agtggaggca gagggccgag ggccaccctg 54600
acctgttccc tgaggttcct gcagcccagg ctgccctgct gtccctggga ggcctgggct 54660
ccaccagacc acaggtccag ggcaccgggt gcaggagcca cccacacaca gtcacagga 54720
agaagataag ctccagacc ccagggccag aacctgcctt cctgctactg ctctctgccc 54780
cagacctggg cgcctcccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 54840
aacaacccca aaccaggacc gcctggcact caggtggctg ccatttctt ctccatttgc 54900
tcccagcgc tctgtctcc ctggttctc ctccggggga acagcctgtg cagccagtc 54960

ctgcagccca caccctgggg agaccaacc ctgcctgggg ccttccaac cctgtgtctc 55020
ttactgccc ccagaaaaa tctggggtcc tgcctgca gtcctacc tggtctccac 55080
ccagaccct gtgtatcact ccagacacc ctcccaggca aacctgcac ctgcaggccc 55140
tgtctcttc tgtcgtaga gcctcagttt cccccctg tgccacacc ctacctctc 55200
ctgccacaa ctetaactt tcttctctg gagccctga gcatggcat tgacctgcc 55260
ctcccaccac ccacagccca tgccctacc ttctctctgg cactccgac ccgccccct 55320

ctcaggccaa gccctggat ttcaggaca aaggctcacc caagtcttc ccaggcaggc 55380

ctgggctctt gccctcactt cccggttaca cgggagcctc ctgtgcacag aagcaggag 55440

ctcagccctt ccacaggcag aaggcactga aagaaatcgg cctccagcac ctgacacac 55500

gtccgccgt gtctctcact gccgcacct gcaggaggc tccgactcc ctctaagac 55560

aagggatcca ggcagcaga tcacgggaga atgcagggt cccagacatc ccagtctct 55620

cacaggcctc tctgggaag agacctgcag ccaccacaa acagccacag aggtgctgg 55680

atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcaggggag cagtgcgag gagccatac 55740

catagggaca gagaccagc gctgacatcc cgagctctc aatggtggcc ccataacaca 55800

cctaggaac ataacacacc cacagcccca cctggaacag ggcagagact gctgagccc 55860

cagcaccagc ccaagaaac accaggcaac agtatcagag ggggctccg agaaagagag 55920

gaggggatg ctcttcacc atcaaatgt tcccttgacc aaaaacaggg tccacgaac 55980

tccccagga caaaggagga gcccctata cagcactggg ctgagagtc tctctgagac 56040

acctgagtt tcagacaaca acccgctgga atgcacagtc tcagcaggag aacagacaa 56100

agccagaaa agggacctg gtgacaccag tagggacagg aggatctgt ggggctctg 56160

gtcactgtga ggatattga gtggtgtag ctgctactcc cacagtga cagaccatt 56220

cccaaagccc tactgcaaac acaccactc ctgggctga ggggctggg gagcgtctg 56280

gaagtagggt ccagggtgt ctatcaatgt ccaaatgca ccagactccc cgccaaacac 56340

cacccacca gccagcagc agggtaaca gaaatgaga ggctctggga agcttgaca 56400

ggcccaagg aaagagctt ggccggtgt caagaggga tgcaggcaga gcctgagcag 56460

ggccttttg tgtttctgt ttcctgtga gagagttcca taaactggtg ttcaagatca 56520

gtggctggga atgagcccag gagggcagtc tgtgggaaga gcacaggga ggaggagcag 56580

ccgtatcct acactgtcat ctttcaaaag ttgcctgt gaccacata ttgcatcatg 56640

ggatgcttaa gagctgatgt agacacagct aaagagaga tcagtgat gaatttcag 56700

catagatctg aataaactc ccagaatgt gagcagtaca gaagcaaaca cacagaaagt 56760

gcctgatga aggacaaagt tcagtgggca cttcaggca ttgctgctgg gcacagacac 56820

tctgaaaagc cttggcagga tctccctgcg aaaaagcaga acctcaggc aatgccagc 56880

ccagagccct cctgagagc gtcatggga agatgtga gaacagctga ttatcataga 56940

ctcaactga gaacagagca aacgtccatc tgaagaacag tcaataagc aatggtaggt 57000

tcatgcaatg caaaccaga cagccaggga acaacagtag agggctacag gcggctttgc 57060

ggttgagttc atgacaatgc tgagtaattg gagtaacaga ggaaagccca aaaaatactt 57120
 ttaatgtgat ttcttctaaa taaaatttac accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg 57180
 ataaactttc ccttggaana actacaagga aaattaagaa aacgatgac acataaacac 57240
 agttgtggtt acttctactg gggaaggaag agggatgag ctgagacaca cagagtcggc 57300
 aagtctcaa gcaagcacag aacgaataca ttacagtacc ttgaatacag cagttaaact 57360
 tctaaatgc aagaacagga aaatgcacac agctgtgttt agaaaattct cagtccagca 57420
 ctattcataa tagcaaagac attaacccag gttggataaa taaatgatga cacaggcaat 57480

tgcacaatga tacagacata catttagtac atgagacatc gatgatgtat ccccaaagaa 57540
 atgactttaa agagaaaagg cctgatgtgt ggtggcactc acctccctgg gatccccgga 57600
 caggttgcag gcacactgtg tggcagggca ggctggtaca tgctggcagc tcttggggcc 57660
 tgatgtggag caagcgagg gctgtatacc cccaaggatg gcacagttag tgaattccag 57720
 agagaagcag ctacgccaca ctgccaggc agagcccgag agggacgccc acgtacaggg 57780
 aggcagagcc cagctcctcc acagccacca ccacctgtgc acgggccacc accttgcagg 57840
 cacagagtgg gtgctgagag gaggggcagg gacaccaggc agggtagagca cccagagaaa 57900

actgcagaag cctcacacat ccacctcagc ctcccctgac ctggacctca cctggctctg 57960
 acctcacctg gcctgggcct cacctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttcacctgac 58020
 ctggacctca cctggcctcc ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tggaaacctga 58080
 gtagactga ggctgcagaa gctcatccag ggttggggaa tgactctgga actctccac 58140
 atctgacctt tctgggtgga ggcatctggt ggccctggga atataaaaag cccagaaatg 58200
 gtgcctgcgt gatttggggg caatttatga acccgaaagg acatggccat ggggtgggta 58260
 gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag gacacagttg gacgcggaca 58320

ctatccacat aagcgaggga cagacccgag tgttctgca gtagacctga gagcgtggg 58380
 cccacagcct cccctcggtg cctgtctgcc tctcaggtc agccctggac atcccggtt 58440
 tccccaggcc agatggtagg ttggaagtga ggtctgtgtc actgtggtat tatgattacg 58500
 ttgggggag ttatcgttat acccacagca tcacacggc catcagaaac ccatgccaca 58560
 gccctccccg caggggaccg ccgctgcca tgttacgatt ttgatcgagg acacagcgc 58620
 atgggtatgg tggtaccac agcagtgcag ccatgacct aaacacacag ggcagcaggc 58680
 acaatggaca ggctgtgag tgacctgct gggctccagc ccgccagccc cggagacat 58740

gaaacagatg gccaaagtca cccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggctctgcat 58800
 cgctgtgcc cttaacacc agccagatg gggacaaggc caacccaca ttaccatctc 58860
 ctgctgtcca cccagtgtc ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 58920

cctgagagca ccccatgtca gagtaggggc agcagaaggg cggggctggc cctgtgcact 58980
gtccctgcac ccatggtccc tcgctgcct ggccctgaca cctgagcctc ttctgagtc 59040
tttctaagat agaagacatt cccggggaca gccggagctg ggctgcctc atcccgcgcg 59100
gccgtcctga gtctgtctg ttccagacc tcaccaggga agccaacaga ggactcacct 59160

cacacagtca gagacaaaga acctccaga aatccctgtc tctctccca gtgggcacct 59220
tcttcagga cattcctcgg tcgcatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggcc 59280
cccagaacac aagatggccc atggggacag cccacaacc caggccttc cagacccta 59340
aaaggcgtcc caccctcgc acctcccca gggctaaaaa tccaggaggc ttgactccc 59400
catacctcc agccagacat cacctcagcc cctcctgga ggggacagga gcccgggagg 59460
gtgagtcaga ccacctgcc ctgatggca ggcggggaag attcagaaag gcctgagatc 59520
cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg cccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 59580

gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc cctcctact gtgtgactac 59640
ggtgactacc acagtatga aactagcagc aaaaactggc cggacacca gggaccatgc 59700
acacttctca gcttgagct ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg ttgttagcca 59760
gaccctcggc ctctaggac accttggcca tcacagcga tgggtgtgtg ccccatgc 59820
catctgtcc aaacaggggc ttcagaggc tctgaggtga cttactcat gaccacagt 59880
gccctggccc ctccccgc agctacaccg aacctgtcc caacagtgc cccagtcca 59940
acagccaatt ctggggccc agaattgtg tagacaccag cctcgtcca gcacctctg 60000

ccaattgcct ggattcacat cctggctgga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca 60060
acaggcagga ctccgcaca cctcctctg agaggccgt gtgttcgca gggccaggcc 60120
ctggacatt cccctacct gccactagag aaacacctgc cattgtctc cccactgga 60180
aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagact cccgagggat 60240
ctaagaagga gccatgcga gttctgccg gacctcggc caggccgaca ggagtggaca 60300
ctggagctgg gccacactg ggccacatag gagtcacca gtgaggcag gagagcat 60360
gccggggagc accagcctc ctgtgacca gaggccgct ccagagcca ggaggtgca 60420

gaggcctctc cagggggaca ctgtcatgt ctggtccctg agcagcccc cactccca 60480
gtctggggg cccctggcac agctgtctg acctccctg ttcctggga agctcctct 60540
gacagcccc cctccagtc cagggtgtgt tattgtcagg ggggtcaga ctgtgtgga 60600
tacagctatg gttaccacag tgggtctgcc catagcagca accaggcca gtagacaggc 60660
ccctgtgtg cagccccagg cctccactc acctgttct cctggggctc tcaagtcac 60720
tgttgtctgt actctgcct ctgtggggag ggttcctca gtgggaggtc tgttctaac 60780

atcccagggc ctcatgtctg cacggaaggc caatggatgg gcaacctcac atgccgcggc 60840

taagataggg tgggcagcct ggcgggggac agtacatact gctggggtgt ctgtcactgt 60900

gcctagtggg gcactggctc ccaaacaacg cagtcctcgc caaaatcccc acagcctccc 60960

ctgctagggg ctggcctgat ctcttcagc cctaggaggc tgcagacctc cagaatgtct 61020

ccgtccccag ttccagggcg agagcagatc ccaggccggc tgcagactgg gaggccacc 61080

cctccttccc agggttcact ggaggtgacc aaggtaggaa atggccttaa cacagggatg 61140

actgcgcat ccccaacag agtcagcccc ctctgtctct gtaccccgca cccccaggc 61200

cagtccacga aaaccagggc cccacatcag agtcactgcc tggcccgcc ctggggcgga 61260

ccctcagcc cccacctgt ctagaggact tggggggaca ggacacaggc cctctcctta 61320

tggttcccc acctgcctcc ggccgggacc ctgggggtgt ggacagaaag gacacctgcc 61380

taattggccc ccaggaacct agaacttctc tccagggacc ccagcccgag caccctccta 61440

cccaggacct agcctgccc ctctccccct ctgctctct ctcatcacc catgggaatc 61500

cggtatcccc aggaagccat caggaagggc tgaaggagga agcggggccg tgcaccaccg 61560

ggcaggaggc tccgtcttc tgaaccagg gaagtgccag cctcctagag ggtatggtec 61620

acctgcctg gggctcccc cgtggcaggc tgcggggaag gaccaggac ggtgtggggg 61680

agggtcagg gccctgcggg tgcctctcca tcttcgtga gcctccccct tcaccaccg 61740

tcccgccac ctctctcca ccctggctgc acgtcttcca caccatctg agtcctacct 61800

acaccagagc cagcaaagcc agtgcagaca aaggctgggg tgcagggggg ctgccagggc 61860

agcttcgggg agggaaggat ggaggaggag gaggtcagt aagaggcccc ctccccctgg 61920

gtccaggatc ctctctggg acccccgat cccatcccc cctggctctg ggaggagaag 61980

caggatggga gaatctgtc gggacctct cacagtggaa tatccccaca gcggctcagg 62040

ccagacccaa aagccctca gtgagccct cactgcagtc ctgggcctgg gtagcagccc 62100

ctccacaga ggacagacc agcaccgca agaagtctg ccagggggag ctgagagcca 62160

tgaagagca ggatatggg tccccgatac aggcacagac ctgagctcca tccaggccca 62220

ccgggaccca ccatgggagg aacacctgtc tccgggttgt gagtagctg gcctctgtct 62280

cggacccac tccagacacc agacagagg gcaggcccc caaaaccagg gttgagggat 62340

gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgaccca gcaagggaag gctcccaaac 62400

agacaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtgggg tatagcagt gctggtacca 62460

cagtgcact cggcaggcca gaaacccgt cccaagtcag cggaagcaga gagagcagg 62520

aggacacgtt taggatctga ggccgcacct gacacccagg gcagcagacg tctccctcc 62580
 agggcaccct ccaccgtcct gcgtttcttc aagaataggg gcggcctgag ggggtccagg 62640
 gccaggcgat aggtccctc tacccaagg aggagccagg caggaccca gcaccgtccc 62700
 cattgaggct gacctgccca gacgggcctg gggccacccc acacaccggg gcggaatgtg 62760
 tgcaggcccc agtctctgtg ggtgttcgc tagctggggc cccagtgtc cccccacac 62820
 ctaaagcgag cccagcctc cagagcccc taagcatcc ccgccagca gccagcccc 62880
 tggccccacc caggaggccc cagagctcag ggcgcctggt cggattctga acagccccga 62940

gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc 63000
 tggcagcagt cggaggcccc gccagagagg ggagcagccg gcctgaacct atgtcctgcc 63060
 ggttcccatg acccccagca cccagagccc cagggtgtcc ccgttgata atgaggacaa 63120
 gggctggggg ctccggtggt ttgcggcagg gacttgatca catccttctg ctgtggcccc 63180
 attgcctctg gctggagtgt acccttctga caagtgtcct cagaaagaca gggatcacccg 63240
 gcacctccca atatcaacct caggcagcac agacacaaac cccacatcca gagccaactc 63300
 caggagcaga gacaccccaa cactctgggg gaccccaacc gtgataactc cccactggaa 63360

tccgccccag agtctaccag gaccaaaggc cctgccctgt ctctgtccct cactcagggc 63420
 ctctgcagg gcgagcgctt gggagcagac tcggtcttag gggacaccac tgtgggcccc 63480
 aactttgatg aggccactga ccttctctc ctttcttggg gcagcacaga ctttggggtc 63540
 tgggcaggga agaactactg gctgtgtgcc aatcacagag ccccgaggcc gaggtggccc 63600
 caagaaggcc ctgaggagt ggccactcca ctctctccca gctggacccc aggtctctcc 63660
 caagataggg gtgccatcca aggcagggtc tccatggagc ccccttcaga ctctcccgg 63720
 gacccactg gacctcgtc cctgtcttgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 63780

cccaggccca gccacctgc agtgggcaag cccacactct ggagcagagc aggggtcgctc 63840
 tgggaggggc taacctcccc acccccacc ccccatctgc acacagccac ctacctgc 63900
 ccagaccctc tgcaggaggg ccaagccacc atggggtatg gacttaggt ctactcacg 63960
 tgcctccct cctgggagaa ggggcctcat gccagatcc ctgcagcact agacacagct 64020
 ggaggcagtg gccccagggc caccctgacc tggcatctaa ggctgtcca gccagacag 64080
 cactgccgtt cctgggaagc ctgggtcca ccagaccaca ggtccagggc acagcccaca 64140
 ggagccacc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagaccccag ggcgggacct 64200

gccttctgc caccacttac acacaggcca gggagctgtt cccacacaga tcaacccaa 64260
 accgggactg cctggcacta gggctactgc catttccctc tccattccct cccagtgcct 64320
 ctgtgtctcc tcttctggg gaacacctg tgcagccct cctgcagcc cacacgtgg 64380

ggagacccca cctgcctcg ggccttttct acctgctgca cttgccgccc acccaacaa 64440
ccctgggtac gtgacctgc agtcctcacc ctgatctgca accagacccc tgtccctccc 64500
tctaaacacc cctcccagge caactctgca cctgcaggcc ctccgctctt ctgccacaag 64560
agcctcaggt tticctacct gtgccacccc cctaaccctt cctgccaca acttgagttc 64620

ttcctctcct ggagcccttg agccatggca ctgacctac actccaccc acacactgcc 64680
catgccatca ctttctcct ggacactctg acccctctc cctccctctc agaccgggc 64740
ctggtatttc caggacaaag gctcacccaa gtcttccca tgcaggccct tgccctcact 64800
gcctggttac acgggagcct cctgtgcga gaagcaggga gctcagctct tccacaggca 64860
gaaggcactg aaagaaatca gcctccagtg ccttgacaca cgtccgcctg tgtctctcac 64920
tgctgcacc tgcaggagg ctccgactc cctctaaaga tgagggatcc aggcagcaac 64980
atcacgggag aatgcagggc tcccagacag ccagccctc tgcaggcct ctctgggaa 65040

gagacctgca gccaccactg aacagccacg gaggtcgtg gatagtaacc gagtcaagtga 65100
ccgacctgga gggcagggga gcagtgaacc ggagccata ccataggac agagaccagc 65160
cgctaacatc ccgagccct cactggcggc ccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 65220
ccacagtccc acctggaaca gggcagacac tgcagagccc ccagcaccag cccaagaaa 65280
cactaggcaa cagcatcaga ggggctcct gaaaaagaga ggaggagg tctccttcac 65340
catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg gtccacgaa ctccccagg acaaaggagg 65400
agccccctgt acagcactgg gctcagagtc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaac 65460

aaccgctgg aatgcacagt ctacagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 65520
cggtagacac agtctcctgt agggacagga ggattttgtg ggggttcgtg tctactgtgag 65580
catattgtgg tggtagactg tattccaca gtgacacaac ccatttcta aagccctact 65640
gcaaacgcac ccactcctgg gactgagggg ctgggggagc gtctgggaag tatggcctag 65700
gggtgtccat caatgcccc aatgcaccag actctccca agacatcacc ccaccagcca 65760
gtgagcagag taacagaaa atgagaagca gctgggaagc ttgcacagc cccaaggaaa 65820
gagctttggc aggtgtgcaa gaggggatgt gggcagagcc tcagcagggc cttttgctgt 65880

ttctgcttc ctgtgcagag agttccataa actggtattc aagatcaatg gctgggagtg 65940
agcccaggag gacagtgtgg gaagagcaca gggaaggagg agcagccgt atctacact 66000
gtcatctttt gaaagtgtgc cctgtgccca caatgctgca tcatgggatg cttaacagct 66060
gatgtagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgcagcacag atctgaataa 66120
atctccaga atgtggagca gcacagaagc aagcacacag aaagtgcctg atgccaaggc 66180
aaagttagt gggcaccttc aggcattgct gctgggcaca gacactctga aaagcactgg 66240

caggaactgc ctgtgacaaa gcagaaccct caggcaatgc cagccctaga gcccttcctg 66300

agaacctcat gggcaaagat gtgcagaaca gctgtttgtc atagcccaa actatggggc 66360

tggacaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acagacaaat aaacgatggc aggttcatga 66420

aatgcaaact aggacagcca gaggacaaca gtagagagct acaggcggct ttgcggttga 66480

gttcatgaca atgctgagta attggagtaa cagaggaaag cccaaaaaat acttttaatg 66540

tgattttctt taaataaaat ttacacccgg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 66600

tttcccttgg aaaaactata aggaaaatca agaaaacgat gatcacataa acacagtggg 66660

ggttacttct actggggaag gaagagggtg tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 66720

cctaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttgaac acagcagtta aacttctaaa 66780

tgcgaagaag aggaaaatgc acacacctgt gtttagaaaa ttctcagtc agcactgttc 66840

ataatagcaa agacattaac ccaggttggg taaataagcg atgacacagg caattgcaca 66900

atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgat gtatcccaa agaaatgact 66960

ttaaagagaa aaggcctgat gtgtgtggc aatcacctcc ctgggcatcc ccggacaggc 67020

tgcaggctca ctgtgtggc gggcaggcag gcacctgctg gcagctcctg gggcctgatg 67080

tggagcaggc acagagctgt atatcccaa ggaaggtaca gtcagtgcac tccagagaga 67140

agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca caccatgca caggaggca 67200

gagccagca cctccgcagc caccaccacc tgcgcacggg ccaccacctt gcaggcacag 67260

agtgggtgct gagaggagg gcaggacac caggcagggt gagcaccag agaaaactgc 67320

agaagcctca cacatccacc tcagctccc ctgacctgga cctcacctgg cctgggcctc 67380

acctgacctg gacctacct ggcctgggct tcacctggcc tgggcttcac ctgacctgga 67440

cctcacctgg cctgggcct cactggcct gggttcacc tggcctgggc ttcacctgac 67500

ctggacctca cctggcctgg gcctcacctg acctggacct cactggcct gggcttcacc 67560

tggcctgggc ttcacctggc ctgggcttca cctgacctgg acctcacctg gcctgggctt 67620

cacctgacct ggacctcacc tggcctcggg cctcacctgc acctgctcca ggtcttctg 67680

gagcctgagt agcactgagg ctgtaggac tcatccaggg ttggggaatg actctgcaac 67740

tctccacat ctgaccttct tgggtggagg cacctggtgg cccagggaat ataaaaagcc 67800

ccagaatgat gcctgtgtga tttgggggca atttatgaac ccgaaaggac atggccatgg 67860

ggtgggtagg gacagtagg acagatgtca gcctgagggt aagcctcagg acacagtgg 67920

gcatggacag tgtccaccta agcgaggac agaccgagt gtcctgcag tagacctgag 67980

agcgcctgggc ccacagcctc ccctcggggc cctgctgcct cctcaggtca gccctggaca 68040
tccccgggttt cccagggcct ggcggttaggt ttgaagtgag gtctgtgtca ctgtggattt 68100
actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaaa aactcatgcc 68160
tgggagcctc ccaccacagc cctccctgcg ggggaccgct gcatgccgtg ttaggatttt 68220
gatcgaggac acggcgccat gggatatgtg gctaccacag cagtgcagcc catgacccaa 68280
acacacgggg cagcagaaac aatggacagg ccacacaagt accatgatgg gctccagccc 68340
accagcccca gagacatga aacagatggc caaggtcacc ctacaggtca tccagatctg 68400

gctccaaggg gtctgcatcg ctgctgcctt cccaacgcca aaccagatgg agacagggcc 68460
ggcccatag caccatctgc tgccgtccac ccagcagtc cggaagcccc tccctgaacg 68520
ctgggccacg tgtgtgaacc ctgctgagccc ccatgtcag agtaggggca gcaggagggc 68580
ggggctggcc ctgtgactg tcaactgccc tgtggtcctt ggctgacctg gccctgacac 68640
ctgagcctct cctgggtcat ttccaagaca ttcccaggga cagccggagc tgggagtcgc 68700
tcactctgcc tggtgtcctt gactcctgct catttcaga cctcaccagg gaagccaaca 68760
gaggactcac ctacacagc cagagacaac gaaccttcca gaaatccctg ttctctctcc 68820

cagttagaga aacctcttc cagggtttct ctctctctcc acctcttcc aggacagtc 68880
tcagcagcat cacagcggga acgcacatct ggatcaggac ggccccaga acacgcgatg 68940
gccccatggg acagcccagc ctttcccaga ccctaaaag gtatccccac ctgacacctg 69000
ccccagggt caaactccag gaggctgac tctgacac cctcctgcca gatcacct 69060
cagccccctc ctggagggga caggagcccc ggagggtgag tcagaccac ctgccctcaa 69120
tggcaggcgg ggaagattca gaaaggcctg agatccccag gacgcagcac cactgtcaat 69180
gggggcccc gaacacctga ccagggcctg tgtgggaaag gcctctggcc aactcaggg 69240

gctttttgtg aagggcctc ctgctgtgtg actacgtgg taactccac agtgatgaaa 69300
ccagcagcaa aaactgaccg gactcgcagg gtttatgcac acttctcggc tcggagctct 69360
ccaggagcac aagagccagg ccgagggtt tgtgccaga cctcggcct ctaggagac 69420
ccgggccatc ttagccgatg ggctgatgcc ctgcacaccg tgtgtgcca aacaggggt 69480
tcagagggt ctgaggtgac ttactcatg accacaggtg ccttggctcc ttactgcca 69540
gctgcaccag acctgttcc gagagatgcc ccagttccaa aagccaattc ctggggcccg 69600
gaattactgt agacaccagc ctattccag tactctctgc caattgcctg gattccatc 69660

ctggctggaa tcaagagggc agcatccgc aggtcccaa caggcaggac tcccacacac 69720
cctcctctga gaggccgctg tgttccgcag ggccaggccg cagacagttc cctcacctg 69780
cccatgtaga aacacctgcc attgtcgtcc ccacctggca aagaccatt gtggagcccc 69840

cagccccagg tacagctgta gagagagtcc tcgaggcccc taagaaggag ccatgcccag 69900
 ttctgccggg accctcgccc aggccgacag gaggtagcgc tggagctggg cccacactgg 69960
 gccacatagg agctcaccag tgagggcagg agagcacatg ccggggagca cccagcctcc 70020
 tgctgaccag agacccgtcc cagagcccag gaggtgcag aggcctctcc agggggacac 70080

 agtgcattgc tggtcctga gcagcccca ggctctctag cactgggggc ccttggcaca 70140
 gctgtctgga cctccctgt tccctgggaa gctcctcctg acagccccgc ctccagtcc 70200
 aggtgtggtt attgtcaggg ggtgccaggc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 70260
 ggtgccgccc atagcagcaa ccaggccaag tagacagacc cctgccacgc agccccaggc 70320
 ctccagctca cctgcttctc ctggggctct caaggctgct gtctgccctc tggccctctg 70380
 tggggagggt tccctcagtg ggaggtctgt gctccagggc agggatgact gagatagaaa 70440
 tcaaaggctg gcagggaag gcagcttccc gccctgagag gtgcaggcag caccacagag 70500

 ccatggagtc acagagccac ggagcccca gtgtgggcgt gtgagggtgc tgggctccc 70560
 gcaggcccag cctgatggg gaagcctgcc ccgtcccaca gccaggtcc ccaggggcag 70620
 caggcacaga agctgccaag ctgtgctcta cgatcctcat cctccagca gcatccactc 70680
 cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc acccagcccc ctggaaacaa ggcggggagc 70740
 ccagacagtg ggcccagagc actgtgtgta tccctggcact aggtgcaggg accacccgga 70800
 gatcccatc actgagtggc cagcctgcag aaggacccaa cccaaccag gccgcttgat 70860
 taagctccat cccctgtcc tgggaacctc tcccagcgc caccaacagc tcggcttccc 70920

 aggcctcat cctccaagg aaggccaaag gctgggcctg ccaggggcac agtacctcc 70980
 cttgccctgg ctaagacagg gtgggcagac ggctgcagat aggacatatt gctggggcat 71040
 cttgctctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cctacaaaa tccccactgc 71100
 ctccctgct aggggctggc ctggtctct cctgtgtcc taggaggtg ctgacctcca 71160
 ggatggcttc tgtccctagt tctagggcca gagcagatcc caggcaggct gtaggtggg 71220
 aggccacccc tgccttgcc gaggttcagt gcaggcacc aggacaggaa atggcctgaa 71280
 cacagggatg actgtgcat gccctacct agtccgccc tttctactct gcaacccca 71340

 ctccccaggt cagcccatga cgaccaacaa cccaacacca gattcactgc ctggccctgc 71400
 cctggggagg acccctcagc cccacctg tctagaggag ttggggggac aggacacagg 71460
 ctctctctt atggttcccc cacctggctc ctgccgggac ccttggggtg tggacagaaa 71520
 ggacgcctgc ctaattggcc ccaggaacc cagaacttct ctccaggac cccagcccga 71580
 gcacccctt acccaggacc cagcctgcc cctctcccc tctgtctcc tctcatcact 71640
 ccatgggaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaagg ctgaaggagg aagcggggcc 71700

gctgcaccac cgggcaggag gctccgtctt cgtgaacca gggaagtgcc agcctcctag 71760

agggtatggt ccacctgcc tggggtccc accgtggcag gctgcgggga aggaccagg 71820

acggtgtggg ggagggtca gggccctgca ggtgctccat cttggatgag cccatccctc 71880

tcaccaccg accgcccac ctctctcca ccttgccac agtcgtcca caccatcctg 71940

agtcccact acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggtgggg tgcagggggg 72000

ccgccagggc agctttggg agggaggaat ggaggaagg gaggtcagt aagaggcccc 72060

cctccctgg gtctaggatc caccittggg acccccgat cccatccct ccaggctctg 72120

ggaggagaag caggatggga gattctgtgc aggacctct cacagtggaa tacctccaca 72180

gcggtcagg ccagatacaa aagccctca gtgagccctc cactgcagt cagggcctgg 72240

gggcagcccc tccacagag gacagacca gcacccgaa gaagtcctgc cagggggagc 72300

tcagagccat gaaggagcaa gatatgggga cccaatact ggcacagacc tcagctccat 72360

ccagggccac caggaccac catgggtgga acacctgtct ccggccctg ctggctgtga 72420

ggcagctggc ctctgtctg gacccccatt ccagacacca gacagaggga cagggcccc 72480

agaaccagt ttgagggaca cccctgtcca gggcagcaa gtccaagg cgcgtgagc 72540

ccagcaagg aagggcccca aacaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgtcacagt 72600

gggtatagca gcggctacca caatgacact gggcaggaca gaaacccat cccaagtca 72660

ccgaaggcag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggcacacc tgacactca 72720

gccaacagat gtctccctc caggcgccc tgcctgttc agtgttctg agaaaacagg 72780

ggcagcctga ggggatccag ggccaggaga tgggtccct ctaccccgag gaggagccag 72840

gcgggaatcc cagccccctc ccatttagg ccacctgcc cagaggggcc cggaccacc 72900

ccacacacc aggcagaatg tgtgcaggcc tcaggctctg tgggtgccgc tagctggggc 72960

tgccagtct caccceacac ctaaggtag ccacagccgc cagagcctcc acaggagacc 73020

ccaccagca gcccagcccc taccaggag gcccagagc tcaggcgcc tgggtggatt 73080

ctgaacagcc ccgagtcag gtgggtatag tgggagctac taccactgt agaaaagcta 73140

tgtccaaaac tgtctccgg ccactgtgg agggccagcc agagaaggga ccagccgcc 73200

gaacatacga cttccaga cctcatgacc ccagcactt ggagctcac agtgtccca 73260

ttggatggtg aggatgggg cggggccat ctgcacctc caacatcac cccaggcagc 73320

acaggcaca accccaatc cagagccgac accaggaaca cagacaccc aatacctgg 73380

gggacctgg cctggtgac ttccactgg gatccaccc cgtgtccac tggatcaaag 73440

accccaccgc tgctctgtc cctcactcag ggccctgctga ggggcgggtg ctttgagca 73500
 gactcaggtt taggggccac cattgtgggg cccaacctcg accaggacac agatttttct 73560
 ttcttgcctt ggggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc 73620
 accaagcaca gagccctgac tgagggtgtc tcaggaagac cccagaggagg gggcttgtgc 73680
 ccttctctct catgtggacc ccatgcccc caagataggg gcatcatgca gggcaggtcc 73740
 tccatgcagc caccactagg caactccctg gcgccgtcc ccactgcgc tccatcccgg 73800
 ctctggggat gcagccacca tggccacacc aggcagccc ggtccagcaa ccctgcagtg 73860

 cccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagcccacc cctcctcacc cccccacacc 73920
 tgacacaca cactacccc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag cgcccatag 73980
 ggtgggggct ccaggctcct ctcactcgtt tcccttcttg ggcaaaggag cctcgtgccc 74040
 cgggtcccc tgacggcgtt gggcacaggt gtgggtactg gggcccaggg ctctccagc 74100
 cccagctgcc ctgctctccc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 74160
 agccccaggg agccgcccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 74220
 gccgggagct gccttctgc cacccttcc tgcgccagac ctccatgccc tcccccaacc 74280

 acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttaa ccccaaacca ggacggcctg 74340
 gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttcgtccca gcgccctgt gtccctccc 74400
 tctccctcc ttcctttctt cctgcattgg gttcatgccg cagagtgcc ggtgcagtc 74460
 agccctgagc ttggggtcac ctctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggc 74520
 aggggtgggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 74580
 ggcagccaga aatccagacc attccatagc aaatggattt cattaaagtt accagacttc 74640
 agtctaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaagggaag tcagtgtcgc 74700

 ctcggtttc ttgaaaaa caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttgaaaagaa 74760
 aatatgattc aagaatgta tgccaacaa agctggcata tttctacc ggacacactc 74820
 agggaatgtg gtcccttgag tgcttctctc actgcgtaaa tctacgtgg tgtttaagca 74880
 tattcataaa tgtgtatgtc tatttttatg tgtaagatgg ttcattttta ttttatttat 74940
 tcaatatgta caataaagaa tattgacaaa taggctggac atggtggctc ccacctgtaa 75000
 tcccagccct ttgggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag 75060
 cctggccaac atgatgaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt 75120

 ggtgcatgcc tgtaatccca gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaaccgc 75180
 gaaggcgag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 75240
 aagattccat ctcaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa 75300

tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagtg 75360
aagcccgag cgggcgctgg ggggccagg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 75420
cctacatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 75480
gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggtgagg agcagagccc agaggcccgt 75540

ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgctgcc tccaacatg gtaagaaaag 75600
atagaaagag agagcacagc gcaaaggag cttgctgagg gactctttac aatggcttgc 75660
acagagctca gggggtctgg gaggtaggg cctgcgcag ggagtcacc ccagcctgct 75720
gaccaagggtt tgctgcaggc agctctgggg gtggttgagg cgcggtccct ggagccacc 75780
ctcaaggga cgaggcagca gaggggcca agggccagg cggctgcaag gctgccagg 75840
acttggggtc cttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgccgagca 75900
ggttgccctc aggggacaaa ccaggtcgga gaggtgagg cagtggatgg agccacaaca 75960

acccgggca cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga ccttctctc ctcacaaac 76020
aggtccccc gccttccca tgggtgcgaa aaagcaaat gtagacgtt tttcttttt 76080
aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattha ttgtgtacaa catgatgctt 76140
taaaatatgt atacatctg gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac 76200
atacttgta tcttttgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta tttttaaga 76260
atgaataca ttgtgtcaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagtc ccgacctcac 76320
cctctgcc gctcaggctg tgcaccttt caccagcatc cccaccccg gccctggcc 76380

ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gatttcagct ttttaagatt ccacagatga 76440
atgagatcat acagtatttg ctttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtctc 76500
cagatccatc cgttggtgca aatgacaggg ttctattctt tttaaagtct aaagagtatt 76560
ccattgtgtc aatggacctc atttcttta tccatgcatc aactatggac atttaggttg 76620
attccatttc ttagctgttg tggatgggtc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 76680
tcaacatact gacatcatgt cttttggata aataccaggt agtgggatcg ctggatcaca 76740
atgtacagtt ttttttttaa tggaaacttt catTTTTTgg tgaaattagg aaaacagata 76800

aaaccacag aatccaaat atatgtgaag atgcaaaaa cagttgacat tgggcagagg 76860
tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatagc 76920
ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 76980
ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca ttaggacctc ttctgagagg gcagctttat 77040
cctgcaaatg caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gatttgccag cggacgctg 77100
gtgtccatgt gtccaggta gtctgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacacct 77160

aagtcaatct gctgcatgca ttgttccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 77220

tgcaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 77280

ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt 77340

ttagaaacgg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 77400

gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 77460

tgaaggaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 77520

taaaatatgg ttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 77580

gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 77640

aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 77700

gaacctgcct ggggcctggg ggacctgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 77760

ctttgccacc tgcctattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 77820

gagtgtttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgtttg ctgacttcag gtctgaccca 77880

gcactgtcat agtgggtgtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccaccccc 77940

atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 78000

atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 78060

atcaaagcag tacctctatg agtcttttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagct 78120

aagatcacia cacccaagtc cttttgaata tgtgggaaga cttccaagg acaggagcaa 78180

acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactcttca 78240

atgccaggc actgaagaac atctcctagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 78300

accagtgaac taataaggc accagggacc agtctcggag aaatagaggt atgttatctt 78360

tcagagaatt caaagtagct ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtga 78420

aggaattcag aatcctatcc gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa 78480

gcagaaatta tggagctgaa aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcatc agagtatttt 78540

catagcctca tatatcaagt agaagaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctattttga 78600

aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaata acaatgaagc atatctacag 78660

gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggta 78720

gagaaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaacctag 78780

agaaagatat caatatcaa atgcaagaag gatgtagtac accaaggaga tttaatgcaa 78840

agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactccata tgacaaggac tttaaaaaga 78900

tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 78960
cagcagactt ttcagtgaag actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggattttaag 79020
tgctgaagga aaaaactttt accctcgaac agtatagctg gtgaaattat ccttcaaaca 79080
tgaaggagaa ataatttggt tccagacaaa tgttgaggga tttcatgaac accagacctg 79140
tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtta gtgaacaata 79200
agaaatcatc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 79260
tattataaca ctgtaactgt ggtgtgtaaa ctcttttgt ttgtttgttt gtttgtttgt 79320

ttgtttttgt ttttagacgg agttttgtc cagcccaggc tggagtgcaa tggcacaatc 79380
tcagctcact gcaacttcca cctcccgggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctccaa 79440
gtagctggga ttacaggcat gtgctacat gtccagctaa tttgtatgt tagtagagac 79500
ggtgtttcac catgttggtc aggtcagcct tatcttgagt agaaaaacta aatgatgaag 79560
caatgaaaaa taataactac aacttttcaa gacatagtac aataagatat aaatcataac 79620
aaaaagttaa aaggtggagg gatgaagtta aggcataagag tctttattag ttttctttt 79680
acttgctctgt ttatgcaaac agtgtaagt tgcctcagt ttaaaataat gggtcataag 79740

atactatttg caagcctcat ggtaacgtca aacaaaaagc aatacaacag atacacaaa 79800
aacaaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaat caccttact aaaaggaaga 79860
cggagaaaag aatgaagaga gagaagacca aaagcaaata gcaatatggc aggagtaagt 79920
ccttacttat caataatacc attgaatgta aatggactaa actctccaat caaaagacat 79980
agagtggctg aatcaattaa agaaaaaaca agaccattg atctgttgc cacaagaaac 80040
acactttatc tataaagaca cacatagact gaaaacaaag ggatggaaaa agatactcca 80100
cgccaatgga aaccaaagaa agagcaggag tagctacact tatacaggc aaaatagatt 80160

tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcaactatga taaacaggtc aattcagcaa 80220
gaggatataa caattgtaaa tataatgca ccaatgctg gagcaccag atataaaag 80280
caagtattta ctagagctaa agagagaaat agactccaat gcaataatag ctggagattt 80340
caacatccca ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaatatt 80400
ggacttaatc tgcactatcg accaaatgga tctaacagat atttacagaa catttcatcc 80460
aacagctgca gaacacacat tcttttctc agcacataga tcatttctca ggatagacca 80520
tatgttgggt cacaaaacaa gttttaaaat attcaaatc attgaaataa tatcaagcat 80580

cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 80640
tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaaggaaac 80700
tgaaattttt ctiggaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaac tatgggatac 80760

agcaaaagca gtactaagag ggaagtttac agctacaaat gcttacatta aaaaagaaga 80820
 aaaacttcaa taaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa ctagaaaagc aagaggaaat 80880
 caaatccaaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 80940
 atgaagaaaa caatacaaaa gatcaataaa acaacagggt gttttcttga aaagttaaac 81000

aaaattgaca aacctttagc cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaa 81060
 tcagagatga aaaagggtgac attacaactt acaccacaga aattcaaagg atcattagtg 81120
 gctactataa gcaactatat gccataaat tggaaaatct agaagaaatg cagaaattcc 81180
 tagacacata caacctccca agattaaacc aagaagaaat tcaaaacctg aacagactga 81240
 taacaagtaa tgagatcaaa gccgtataa aaagcctccc agtaaagaga agcccaggac 81300
 ccgacggctt cactgctgaa ttctacaaa catttaaagt agaactaata ccaatcctac 81360
 tcaactatt ccaaaaaata gaggtggaag gaatacttca aaactcatta tacgaggcca 81420

gtattaacct gacacaaaa ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaac tacaggccaa 81480
 tatgtctgat gaatattgac acaaaaatcc tcaacaaat actagcaaac caaattcaac 81540
 tacacattag aaagttcact catcatgacc aagtgggaatt tatctaactt gggatgcaaa 81600
 gatgggtcaa catatgcaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 81660
 aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaattc aacattcctt 81720
 cataataaaa attctcttct atactaggta caaaagaaac ttacctcaac ataataaagc 81780
 catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttcctcta 81840

cgatctggaa catgacaaag atgcccactt tcatcactgt tattcaacat agtactggaa 81900
 gtcctagctg gagcgatcag acaagagaaa gatataaaag acatccaaat tggaaaggaa 81960
 taagtcaaat tatcctcatt tgcatatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 82020
 tccacaaaa aaagttatta gaactgacga acaaatcag taaagctgca ggatacaaaa 82080
 tcaacataca aaatcagta gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 82140
 ttaaaaagta accctattta caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaagagg 82200
 taaaagattt ctgtaatgaa aactataaaa cactgatgaa agaaattgaa gagtacacca 82260

aaaaatggaa agcaattgca tgttcatgga ttagaagaat cagtgttgtt ataattgtcca 82320
 tactatccaa agcaatctac agattcaatg caatccttat caaaatacca atgacatcat 82380
 tcacagaaat agaaaaaaa aatcctaaaa ttacgtgga accacaaaga cccagaatag 82440
 ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgtaggaat gacattgcct gtcttcaaat 82500
 tctactacag agctatagat agtaacaaaa acagcgtggt actggcataa aaacagacac 82560
 agagacaaac agaacaaaat ttaaaaaccc agaaataaat ccacacacct acagcaaatt 82620

catttttgac aaagttgcc aagaacatact ctggggaata gataatgata tctcttcaat 82680

aaatagtgtg gggaaaactg gatatccata tacataacag tgaaactaga cccctctctc 82740

tctcactata tacaaaaatc aaatcaaaat tgtttaagga cttaaatcta agacctcata 82800

ctatgaaacc acigcaagac aaccttggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggcaaa 82860

gatttcttga gtaatatccc acaagcacag acaaccaaag caaaaatgga caaatgggat 82920

cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 82980

cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaa taccatctg gcaagggtt aaaaaccaga 83040

atatatgcag aatatataag gagctcaaac agtgctatag aaaaaaaat ctaataatct 83100

gatttaaaaa tgggaaaaat gttagaatag acatttctta aaataagaca tacagatggc 83160

aaaccgacat ggaacgggtc tcaacatcat ggattatcac agaacacaa tcaatcaaaa 83220

ctaaaactaa aatgtgctat catctcacc cagttaaaat ggctgatac cagaagacag 83280

gcaataacaa atgctggcaa ggatgtgggg aaaagggtgc cccatacac tgttgctggg 83340

attgtaaatt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gttcctcaa aaactgaaag 83400

aaagctacca taggatccag caatcccact gctgtgtata tactacaaa gaaaggaagt 83460

cagtatatga agaggtatct gcactcccat gtttgttgca gccctgttca caacagccaa 83520

gatttgaag caacctaagt gtccatcagc agttgaatgt ataaagaaaa tgtggtgcat 83580

atacacaatg gagtattatt caataataaa aaggaatgag attgagtcatt ttgcaacaac 83640

atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag tgaataagc caggcacaga aagacaaaca 83700

ttacaatgtt cttacttatt aatgagatct aaaaatcaaa acaatgcac ccatgttcat 83760

aaagagtaaa aggatggtta ccagatgctg agaacggtgg tggggggata gggaaaggtg 83820

gcagtggta acgggtacaa aaaaatagaa agaataagaa agacttgcta cttgatagca 83880

cagcaaggtg gctatagtca gtaatttagt tgtatatatt taataatgaa aggtgtataa 83940

ttggattgtt ttaacacaa aggataatgc ttaagaggat ggataccca ttttccatga 84000

tgtgattatt tcacattgca cgcctagatc aaaacatcca atgtaccca taaatatata 84060

catcttctat gtaccataa aaattctgta aaataaaata tataaaaaga ggtgacagat 84120

atggaagaca ggcaagaag agacgacatc cacataatcc gactaccta gaaagaatgg 84180

agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaattt tctctggttc tctcagtcac 84240

cctaccaata cgigggcaat cttgttttat ttcaggatag agtttttgaa attatagatt 84300

taagtatgct ttcgttcta ttacttttgg taattaattt tagaaagaac taatttgggc 84360

acaaatttga aaaaattcta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 84420
 tataaggggg atgatgacca gtccatgatt tctcaccagc cacattcaag atcagtaaatt 84480
 ggtaggacaa aacctgtagg gtcccttaagg gggaaaagaag tagtggatag tccagagtct 84540
 atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggctgctgaa aaggagtctc aaacattcta 84600
 taatccataa tctcatgatg aaactactag aggaagacca ccagccatca aaaggtgctt 84660
 ggagaaccca gggccaagaa ccaaaagtaa atattaagtg tccttaactg cgagactaag 84720
 atagaaatga ctgtggggga ccatgtggcc tcaacagagg tgaaatgggtg tctgcctgac 84780

aaagtggaca ttttacaatg atcaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaatt 84840
 actgcctcac tccaaataac tctcagccaa aggacttcag taaaaccaa ttgggcataat 84900
 tagacagtac aaacaaattc taagaaaata atattactga ttacaatcac atgatgctag 84960
 agatggaggg gaaaaggaag aggaaccag gtaatttcat actctatat agtaaagaac 85020
 taaagtacat tgtccaaaga agaacaaaga atattttgga aagttataaa ggtagccact 85080
 acacatagaa gatagcaaag aacaagaaaa cttaagatgg aaaacttttt ggaagcataa 85140
 gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 85200

aacatcaatg gccttaactt gcctattaaa aggaagagac tttcaaattg gaccacaaga 85260
 taaaacccaa ctctatatag catatgagta ttacacacaa aatgggaaaa gctgaaaaaa 85320
 ctgggcaaa attcacccca agcaaattcc actgtttcct ttgggacaaa atgccaagct 85380
 ccatgccagg gaagatgatt ctctcagac ctctctctca ctctcccagt cctcttaggg 85440
 aaggaattgg gtgttagagg agggagactc tgtcgattat cagctgaagc agtgggtgtc 85500
 tcctgcgttg ctctgacct gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgct gtgtctttgc 85560
 ccagaagggc catccccca gagcagagta cccaggccgg caggagcagt ggtggaagcg 85620

tggaaaccac gtctctaca gcagagacca tcagaagcgg agcctcgggt ataaggga 85680
 caacgcgttc tcctaactt gggagtgaac gacagcgtca ttcctcacag tgataacctg 85740
 tgttctagcc atctggccca tgacagagcc agcccagagc cagcccagag ccagccctc 85800
 accatcctgg agcctggcca gctcgccaag ctgcaccata ggctggaag gcgtggagac 85860
 ctgcggcagt gccctgtcct cccgtgaggc ctgccatccc tgccaggggt cgcctctggc 85920
 ttctccttct ccaggaccgc acggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tgttgccctc 85980
 ctgcttctag gccagaccc tccctgttgc ctgaccccg gcctttccct ctggcttga 86040

catccagggc cctgtctcag ctggggagct gctcctgctc aaggactgtc ttccgcggga 86100
 tcgaaaggcc gcgtcctgaa caatgcgtgg gccacgtaag cggagcaggc tctaaaggcc 86160
 gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86220

cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86280
gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 86340
cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc 86400
tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc 86460

gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86520
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86580
gccacgggag cggagcagac tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgtgtgg gccacgtgag 86640
cggagcgcgc tctccactgc cctcggggcc gcagctccca gctcagctcc cagccctgct 86700
cagggcagcc aggccaggag gtaccatcca ggctaagtga cctcagggg ggacagggtgc 86760
cccaggagat gccagctgtt gggagaggct gggggaccaa ctcgacctgg cctgtggggc 86820
ctgccctggc caccattgt aggatccagc cggcacgcct gtgacactcg tgtgtttcc 86880

ctggtgtgtg ctgtgtggcag gtgggggcag agggctctca ggccagagag cactccccc 86940
agcgccagac caccctcttc ctactcccc cactcacc cctcacaggt gcctcccagg 87000
ccatcagggc ccaaccacc ctaaacaaat gggttctcgg cccctcgtgg ctggagggtg 87060
gttctctcac cattcccagc ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaaccatgt 87120
ctagagagat cactgtccc agacagcacc tcagggtccc ccgtcctgcc tggaaacctg 87180
taggaaacte cacaaaccgc cgccattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctct 87240
ccccacatcc aggccttcct cccagacccc tcacccctgc ccgcacgggtg cctgaggggg 87300

ccttcttggg cagcgctaa gcaagcccc agcacccttc ggcccttca aggcacacag 87360
gcccccttc caccagcct caggaaacca cctgtgtcct ccaacgacag gtcccagcct 87420
cccagccttt gccttgctg ttcctctccc tggaactctg ccccgacaca gaccctccc 87480
agcaagcccg caggggcacc tccctgccc ccagacacc tgtgcccgtc agttcatccc 87540
cagcagaggc cctcaccagg cacacccca tgctcacacc tggccccagg cctcagcctc 87600
cctgagggcc ccaccagcc cgcgtctggc cagtgggtgc tgcaaagccc ctcaccaga 87660
ctcggcggaa ggcagccagt gcaggcctgg ggaggggctc tccttagacc accttcacc 87720

ttccctggca cccacatgg gaagagctga gactactga ggaccagctg aggcctcagag 87780
aagggaccca gactgtgtg acacgcaggg agccacgcc agggcgccgt ggtgagttag 87840
gcccagtgc acccactgag gcctcccgtt cagtgggacg acggtgaaca ggtggaacca 87900
accaggcaac ccccgccggg cccacagac gggatcagag caggaaaggc ttcctgcccc 87960
tgaggccag cgaggagccc tggcgggggc cgtggccctc caggcgagga ggctccctg 88020
gccaccgcca cccgggcctc tctgtgtctg ggaaaacaag tcagaaagca agtggtatgag 88080

agggtggcgtg acagaccag cttcagatct gctctaattt acaaaagaaa aggaaaaaca 88140

cacttggcag cttcagcac tctaattgatt cttaacagca gcaaattatt ggcacaagac 88200

tccagagtga ctggcagggt tgagggtctgg ggtctccac gtgttttggg gctaacagcg 88260

gaaggagag cactggcaaa ggtgctgggg gccctggac ccgaccgcc ctggagaccg 88320

cagccacatc agccccagc cccacaggcc ccctaccagc cgcagggttt tggctgagct 88380

gagaaccact gtgtaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc 88440

ccgggacccc gggctgtggg tttctgtagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg 88500

aatacttcca gcaactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctctcaggt gagtctgctg 88560

tctggggata gcggggagcc aggtgtactg ggccaggcaa gggctttggc ttcagacttg 88620

gggacagggt ctcagcaaag gaggtcggca ggaggcgga ggggtgttt ttgtatggga 88680

gaagcaggag ggcagaggct gtgctactgg tacttcgac tctggggcgg tggcaccttg 88740

gtcactgtct cctcaggta gtccactgc agccccctcc cagtcttctc tgtccaggca 88800

ccaggccagg tatctgggt ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 88860

ccatccctgg ggtctccgc atgggtgca tgccagagcc ctgctgtcac ttagccctgg 88920

ggccagctgg agcccccaag gacaggcagg gaccccgctg ggcttcagcc ccgtcaggga 88980

ccctccacag gtagcaagca ggccgagggc agggacggga aggagaagtt gtgggcagag 89040

cctgggctgg ggctgggcgc tggctgttca tgtgccgggg accaggcctg cgcttttagt 89100

tggctacaag tgcttgagc actggggcca gggcagcccg gccaccgtct ccctgggaac 89160

gtcacccctc cctgcctggg tctcagcccg ggggtctgtg tggctgggga cagggcagcc 89220

ggctgcctct gctctgtgt tgggcatgt gaccattcg agtgtcctgc acgggcacag 89280

gtttgtgtct gggcaggaac agggactgtg tcctgtgtg atgcttttga tatctgggc 89340

caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggt aagatggctt tccttctgcc tcctttctct 89400

gggcccagcg tcctctgtcc tggagctggg agataatgtc cgggggctcc ttggtctgcg 89460

ctgggccatg tggggccctc cggggctcct tctccgctg tttgggacca cgttcagcag 89520

aaggcctttc ttgggaact gggactctgc tctggggca aagggtgggc agagtcatgc 89580

ttgtgtggg gacaaaatga ccttgggaca cggggctggc tgccacggcc gggccgggac 89640

agtcggagag tcaggttttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tgactacttt 89700

gactactggg gccagggaac cctgttcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 89760

tcctgcttta actctgaagg gttttgtgc atttttgggg ggaaataagg gtgctgggtc 89820

tcctgccaaag agagccccgg agcagcctgg ggggctcagg aggatgccct gaggcaacag 89880
 cggccacaca gacgaggggc aagggtcca gatgctcctt cctcctgagc ccagcagcac 89940
 ggggtctctct gtggccaggc ccacctagg cctctggggc ccaatgccca acaacccccg 90000
 ggccctcccc gggctcagtc tgagagggtc ccaggacgt agcggggcgc cagtctctgc 90060
 ctggggctct ggcatgtgtg tcacaatgtg acaactggtt cgaccctgg gccagggaa 90120
 cctgtgtcac cgtctctca ggtgagtcct caccaccccc tctctgagtc cacttaggga 90180
 gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttgagg cattttggag gtcaggaaag 90240

aaagccgggg agagggaccc ttcgaatggg aaccagcct gtctcccca agtcggcca 90300
 cagatgtcgg cagctggggc gctccttcgg ctggctcggg gtgaccttc tccgcttcac 90360
 ctggagcatt ctcaggggtc gtcgtgatga ttgcgtggtg ggactctgtc ccgtccaag 90420
 gcaccgctc tctgggacgg gtgcccccg gggtttttgg actcctgggg gtgacttagc 90480
 agccgtctgc ttgcagttgg acttcccagg ccgacagtgg tctggcttct gaggggtcag 90540
 gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 90600
 ccagggacag tcagcttcca tgtgacgcc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 90660

tttgtgggtg gaggatggac attctgccat tgtgattact actactacta cggtatggac 90720
 gtctggggcc aaggaccac ggtcacctc tcctcaggta agaattggca ctctagggcc 90780
 tttgttttct gctactgcct gtggggtttc ctgagcattg caggttggtc ctggggcat 90840
 gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcactggggt gccttgagga 90900
 tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc ttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 90960
 ctgatggagt aactgagcct ctgactgag cattgcagac taactttgga tatttgcctc 91020
 tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gaccttttag 91080

gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatggtgt tgggtggagtc 91140
 cctggatgat gggataggga ctttgaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 91200
 tggctggagg gatagttggg gctgtagtgt gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 91260
 agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 91320
 agggacaaaag agtggagttg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 91380
 ttgtttaaaa cttcatttgt tggaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aaggagaaaa 91440
 ggcatctagc ctcggtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggctcgg tggagcctgc 91500

aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 91560
 ttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaatac tgtgacttta aaatgtgaga 91620
 gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 91680

tgttttgta gaactgatat tacttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggctctctc 91740
ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 91800
aattgagcaa tgttgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 91860
ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 91920

taaacttgta gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaacaa ctctgtccag cccacacaaa 91980
ccgaaagtcc aggtcgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagtiga 92040
ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gatttcaacc ttttaatttt 92100
agcttgagta gttctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtatttaga 92160
attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 92220
atataattag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggctctc 92280
attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tcttttttag 92340

ttgtttgttt tgccttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaacggc ttcacaaatc 92400
tttttcaaga ccactttctg agtatctatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaatgaat 92460
gcaattatct agacttatit cagttgaaca tgcgtgttgg tggttgagag gacactcagt 92520
cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 92580
ccctgcttat tgttgaatgg gccaaaggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 92640
actttgggtc tcccaccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 92700
ctggctgctc atggaccagc cagcctcggg ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 92760

tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 92820
ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 92880
gcttttagggg gagaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 92940
catttaactt tcttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 93000
agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tgggaattatt 93060
tcagttaagt gtattagtgt aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 93120
ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 93180

cagtggtttt taatggtggg tttaatatag aaggaattta aattggaagc taatttagaa 93240
tcagtaagga gggaccagc ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 93300
ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 93360
tttgaagttg ccagtaaatg tacttctctg ttgttaaaga atggtatcaa aggacagtgc 93420
ttagatccga ggtgagttgt agaggacagg ggctggggta tggatcgcga gaaggaaggc 93480
cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 93540

gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 93600

tgagcaaaat taagggaaca aggttgagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 93660

ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaaac tgaggtgatt 93720

actctgaggt aagcaaagct gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 93780

tgagctgggc cgctaagcta aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 93840

acttcattaa tctaggttga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 93900

ctgagatgag ctggggtgag ctacagctatg ctacgctgtg ttggggtgag ctgatctgaa 93960

atgagatact ctggagtagc tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggctgagc 94020

tagactgagc tgagctaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 94080

gagctgagct tggtctgagct aggggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94140

ggggttaagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct 94200

gagctggggt gagctgggct gagctgggct gagctgggct gagctggggt gagctgagct 94260

ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 94320

gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 94380

ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct 94440

ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct gagctggggt 94500

gagctgggct gagctggggt gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct 94560

gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct 94620

gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 94680

ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 94740

gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctgggct gagctgagct 94800

gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 94860

gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 94920

gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 94980

gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctggggt gagctgagct 95040

ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct 95100

gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggct 95160

gggtgagctg gagtgagctg agctgagggt aactggggtg agccgggatg ttttgagttg 95220

agctggggtg agatgagctg aactggggtg aactgggatg agctgtggtg agcggagctg 95280

gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 95340
ctggccagaa ccagaatcaa ttaggctaag tgagccagat tgtgctggga tcagctgtac 95400
tcagatgagc tgggatgagg taggctggga tgagctgggc tagctgacat ggattatgtg 95460
aggctgagct agcatgggct ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag 95520
ctggactcag atgtgctaga ctgagctgta ctggatgac tggtgtaggg tgatctggac 95580
tcaactgggc tggtgatgg gatgcgccag gttgaactag gctcagataa gttaggctga 95640
gtagggcctg gttgagatgg ttcgggatga gctgggaaaa gatggactcg gaccatgaac 95700

tgggctgagc tgggttggga gaccatgaat tgagctgaac tgagtgcagc tgggataaac 95760
tgggttgagc taagaataga ctacctgaat tgtgccaaac tcggctggga tcaattggaa 95820
attatcagga tttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactggt tggatgtgtt 95880
gaactggcct gctgctgggc tggcatagct gagttagaact taaatgagga aggctgagca 95940
aggctagcct gcttgcatag agctgaactt tagcctagcc tgagctggac cagcctgagc 96000
tgagtaggtc taaactgagt taaaaatcaa cagggataat ttaacagcta atttaacaag 96060
cctgaggtct gagattgaat gagcagagct gggatgaact gaatgagttt caccaggcct 96120

ggaccagtta ggctaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagtttc 96180
aagatgattc catgagtcct ccccgcccc aacataacct accttctcc taccctacac 96240
gcctgtctgg tgtgtaaatc ccagctttgt gtgctgatac agaagcctga gccccctccc 96300
cacctccacc tacctattac tttgggatga gaatagtctt ccagccagt gtctcagagg 96360
gaagccaagc aggacaggcc caagctact tgagaagcca ggatctagcc ctctccctga 96420
gaacgggtgt tcatgccct agagtggct gaagggccag atccacctac tctagaggca 96480
tctctccctg tctgtgaagg cttccaaagt cacgttctg tggctagaag gcagctccat 96540

agccctgctg cagtttcgtc ctgtatacca ggttcaccta ctaccatata tagccctgcc 96600
tgccttaaga gtagcaacaa ggaaatagca ggtgttagag ggatctcctg tctgacagga 96660
ggcaagaaga cagattctta cccctccatt tctcttttat cctctctg tctcagaga 96720
gtcagtcctt cccaaatgtc tccccctcg tctctgcca gagccccctg tetgataaga 96780
atctggtggc catgggctgc ctggcccgga acttctgcc cagcaccatt tccttcacct 96840
ggaactacca gaacaacct gaagtcaccc agggatcag aaccttccca aactgagga 96900
cagggggcaa gtacctagcc acctcgcagg tgtgtgtgtc tcccaagagc atccttgaag 96960

gttcagatga atacctggta tgcaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatg 97020
tgccattcc aggtagaac caaacctcc cagcaggggt gccaggccc aggcattgcc 97080
cagaggggagc agcgggggtg ggcttaggcc aagctgagct cacacctga ctttcatc 97140

cagctgtcgc agagatgaac cccaatgtaa atgtgttcgt cccaccacgg gatggcttct 97200
ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc caggaacttc actccaaaac 97260
cgatcacagt atccttgcta aaggatggga agctcgtgga atctggcttc accacagatc 97320
cgggtgacat cgagaacaaa ggatccacac cccaaaccta caaggtcata agcacactta 97380

ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctgccgtgtg gatcacaggg 97440
gtctcacctt cttgaagaac gtgtcctcca catgtgtgc cagtgagtgg cctgggctaa 97500
gccaatgcc tagccctccc agattaggga agtcctccta caattatggc caatgccacc 97560
cagacatggt catttgcctc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 97620
gcaataggca gtagagggtg gagaatcagc tggaaggacc agcatcttcc ctttaagtagg 97680
tttgggggat ggagactaag cttttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 97740
acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccccct 97800

cctttgccga catcttcttc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 97860
caacctatga aacctgaaat atctcctggg ctctcctaaag tggtagacca ctggaaacca 97920
aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagtg 97980
tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 98040
tgcttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aacccaatgg taggtatccc ccttccctt 98100
ccctccaat tgcaggacc ttcctgtacc tcataggag ggcaggtcct cttccacct 98160
atcctcacta ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaacat ccacctgtg tgtacctgt 98220

gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctggtgaa 98280
gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggaac tcttgcccca 98340
agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gcccaggct tctactttac 98400
ccacagcatc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 98460
tgtaggccac gaggcctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtcactgg 98520
taaaccacac ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 98580
accatgctag cgtcaacca ggcaggccct ggggtgtccag ttgtctgtg tatgcaaact 98640

aacctgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaattag aaataaaaaa aatccattca 98700
aacgtcactg gttttgatta tacaatgtc atgctgtctg agacagttgt gttttgcttg 98760
ctctgcacac accctgcata cttgcctcca cctggccct tcctctacct tgccagtttc 98820
ctccttgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 98880
cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcattgctg caggctgact ctagaggatc 98940
cccgggtacc gagctcgaat tcgcctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 99000

ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 99060

atcccccttt cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ctttcccaac 99120

agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt 99180

gcggtatttc acaccgcata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 99240

taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgcgg ccgc 99294<210> 4

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 4

tgcggccgat cttagcc 17

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 5

ttgaccgatt ccttgcgg 18

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 6

acgagcgggt tcggccatt c 21

<210> 7

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic
 <400> 7
 ggtggagagg ctattcggc 19
 <210> 8
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic
 <400> 8
 gaacacggcg gcatcag 17
 <210> 9
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic
 <400> 9
 tgggcacaac agacaatcgg ctg 23
 <210> 10
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic
 <400> 10
 tcctccaacg acaggtccc 19
 <210> 11
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic

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

<210> 16
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 16
 tggtcacctc caggagcctc 20
 <210> 17
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic
 <400> 17
 gctgcagggt gtatcagggtg c 21
 <210> 18
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 18
 agtctctgct tcccccttgt ggctatgagc 30
 <210> 19
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 19
 gatgggaaga gactggtaac atttgtac 28
 <210> 20
 <211> 26

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic
 <400> 20
 ttctctctatt tcactctttg aggctc 26
 <210> 21
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 21
 cctccactgt gttaatggct gccacaa 27
 <210> 22
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 22
 ggtgtgcgat gtaccctctg aac 23
 <210> 23
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic
 <400> 23
 tgtggcagtt taatccagct ttatc 25
 <210> 24
 <211> 32
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 24

ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg 32

<210> 25

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 25

gccatgcaag gccaagc 17

<210> 26

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> synthetic

<400> 26

agttcttgag ccttaggtg ctag 24

<210> 27

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 27

ccaggaaaat gctgccagag cctg 24

<210> 28

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic
 <400> 28
 aactacgcac agaagttcca gg 22
 <210> 29
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic
 <400> 29
 gctcgtggat ttgtccgc 18
 <210> 30
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 30
 cagagtcacg attacc 16
 <210> 31
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 31
 tgagcagcac cctcacgtt 19
 <210> 32
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic

<400> 32
gtggcctcac aggtatagct gtt 23
<210> 33
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 33
accaaggacg agtatgaa 18
<210> 34
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 34
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
<210> 35
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> synthetic
<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 36

<211> 294

<212>

> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 36

caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 37

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400>

37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 38

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 38

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

<210> 39

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr

85 90

<210> 40

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 40

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccctcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 41

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<

400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 42

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 42

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 43

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 44

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 44

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 45

<211> 98

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

<210> 46

<211> 233

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 46

agaagcctgg gtccctcggtg aaggctctct gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60

atgctatcag ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tgagtggatg ggaaggatca 120

tccctatctt tggtagcga aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180

cggacgaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233

<210> 47

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 47

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

1 5 10 15

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

20 25 30

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr

35 40 45

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

50 55 60

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

65 70 75

<210> 48

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 48

caggtccagc tgggtgaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 49

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 49

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 50

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 50

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 51

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg

<210> 52

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 52

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccitcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 53

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 54

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 54

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 55

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 56

<211> 296

<212>

> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 56

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

<210> 57

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400>

57
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 58

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 58

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 59

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 60

<211> 305

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 60

gagcccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctgggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggtactat atgcactggg 120
tgcgacaggc cctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag ttctcaggga gggtcaccag taccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggtcgtg tattactgtg 300
cgaga 305

<210> 61

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 61

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 62

<211> 307

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 62

gagcccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60

cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
 tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
 gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccaggac acgtccatca 240
 gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
 cgagaga 307

<210> 63

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 64

<211> 307

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (124)...(124)

<223> n=a, g, t, or c

<400> 64

gagccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cttggggcct 60
cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggtactat atgcactggg 120
tgcnacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180

gcacaaacta tgcacagaag ttccagggca gggtcaccat gaccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307

<210> 65

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> (38)...(38)

<223> Xaa=any amino acid

<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Leu Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 66

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 66

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggtcg ggtcacatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 67

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 67

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 68

<211> 346

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 68

aggatgtggg tttcacact gtgtctctcg cacagtaata cagaccgtg tcgtcagatc 60

tcagcctgct cagctccatg taggtgtgac tgatggacgt gtccttggtc atggtgacct 120

tgccctgaaa cttctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgatc cgtcccatcc 180

actcaagccc ttgtccaggg gcctgtcgca cccagtgcac atagtagccg gtgaagggtg 240

atccagaagc cttgcaggag accttactg aggcccccagg cttcttcacc tcagccccag 300

actgcaccag ctgcacctgg gagtggacac ctgtggagac tcgcga 346

<210> 69

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> synthetic

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser
Arg	Leu	Arg	Ser
Asp	Asp	Thr	Val
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg		

<210> 70

<211> 150288

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 70

gcgcgcctg gcatggagga aatgacaaag attattagat tgaagacttt ctcagaaaat 60
gatathtaagt cattaaggaa aaggaacaat ataaacgtgt atttgagaaa ttttaattat 120
ttgagagatt tttcatacaa tatttattct gcaagcaaat ttcagggatt gaattaataa 180

aactgataca gaacttcctc tgtaggatc tgtgtaaaca tcaatttctg aatcagtgtt 240
glaaatattt tggaacacac acacaaatca cttttatct ctactttat ctctattttt 300
aaaaatgcca aaaaaactca ttttgtgcat gtagcatttt gaattccac catcaatgca 360
tgatagtctt tggttttcca cattcatatt gccatttatt attatgagaa ttgtgtgttt 420
taaccattct aatagggtgag taatggatc taatttttag ttaaatgcac atttcctaa 480
taaaaattca catttaacaa ttttcatata atttttgcca agatgcctct tctcatattt 540
ggttcatttt taactgcatt gttttctttt gattagtgt aagtttactt gcataatgat 600
tataaaatca ttaacaaat taaaagaatt catttaacaa atatgtgact tggaagtatt 660

ttctccaagt ctgcggctgt cttttactcc cttatcagta tgtattgcag aaaagtgtgt 720
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttatacaaat ttagatttaa aaaatgtaa atgttattca 780
tccacagatc atgtctttgg tattatatct gaaatctcat tataaaatag agtaaatgca 840
attacttttt ccacgtctct aatctcaggc tacaatcaac tcatgagtgt ttaagcttca 900
cctacttgat tagaggacta tcaacctaac atatttggaa tacttctgta aaaagatgtg 960
ttctcttcc tattatttct ttatttgatc acttattaat atgtgtattg gtttatggat 1020
gtctatttca tactctgaag aagatccatg ctacattatt cttttattt tcaaaccac 1080
cacggcttta ttatgtgctg ggagctcatt gagtttggat cctgcatcct tacagctcac 1140

ctcatgcttt tgtttttgaa cacttccctg tttctgcta ttataataaa ttctaaactc 1200
attttctata ttatcttttt catacataga atcagccatt tttctaaaga ttgcttgctt 1260
ctgatgttaa agaatagtat ttaaaaaatt gtaatactgg gtatgtgcat tgttaatgtg 1320
gtataagtac ttgcaggacc tctcaaccaa ctggcctagt aaactatgta tctaaccctc 1380
tgtaatgtga ttacattaaa aatgagaaca cactggctc tctaccaat tatgtacca 1440
catggatctt tctagccttc ctctcttgac tgtctataac ctctcactgc aaaatgagga 1500
accccatcca accatatgcc attttattac ttagctgcac aatttcagga cacatgcata 1560
gcagtatcag aaatgtaaag ctgtaccctt gtaggaacaa tgtttatcta ctagaataga 1620

gtgcttatgt tcagtttctt tacactttaa acttacagag tttctcatt ttcaaagttc 1680
cttaggtcag caacttcatt ttccactttc tttagtgagg tcatttcaat gacactgtat 1740
aatttgattt atttgaaatt ctataaaagc caaaactgta gtcaagtga caacaacata 1800
tagaggatat tcgaggagt tagagactgg tataaaataa gttaaaaaga cactgtttaa 1860
gaagattaaa attattttta gtgatatgca atggttcaga tatgacacaa ttaattgtc 1920
taagcacata gttttgtgat ggaaaatata aacctaaata tatacaatta aaaaaaatt 1980
tagcagtcca ttaaccaag gatcaaatgc agattgtata aaattatctc attacttatt 2040

ttgtgagggt ggagatttca tgagatgtat gcaacaaaga atgaggtaat tttcctgatt 2100

tgcatataag atgttgccat tctactaaaga cctttaattt tttaaattgt ttttttttta 2160

aatcaatttt ctatgtgacc caggtttttt tctcttgaca agcaaataac ccacaggatt 2220

atcttctttc ctigggtgag aaatatattcc ccaaacttca gctcagttca ggcatacact 2280

gtccctgaat gggcatttac cctcagatgg gtacacacac ctgtcaacat gtggactctt 2340

ctgtcagaca aacgcacett tactcacgtg gattcttctc tcagacaaac acacatgtcc 2400

ccacgtggac tctttcctca gactaccaca tatgttctta catttactct ttcctcagaa 2460

aacagacatt tctcatgtg gactcttgtc tcagacaagc aaacatgtct ccatgtgaac 2520

tcttctactca cataagtaca catatgtcca cattgactgt ttccttacac aagtacatat 2580

atccaatgtc gaattgttct gtggcaaaat gatctcaaga taatgataat cataaacccc 2640

ctccctgaca aggcatagat ctgtattttt ttcatgtcaa cctaactttg ccttattgtc 2700

aagaacagta gtttgacgt cttaatatac caattagaga caggltgtcca ttttctctgg 2760

aaacgtattt ttatgttctt actggacata ttgttgata atgtttgcta ttatgaagat 2820

acccaacag tgtccacatt agagaataaa aaatagtaat gggcagatta actctgtgca 2880

tccagacca gaaatccttt gaccttgact tcctgaaat gtagacacag aggatggatg 2940

agcaatgtg agcagtgac ccatgaccac aaaaagaaag acgtggaaat gtgtccctc 3000

cattctcat gaaaggcagc tcatccctg ttcctcagg cctggcgag gagccacccc 3060

atgtctgtgc ctttctcag tgtccacacc gtgggtctg cattgatctg gattctcttc 3120

tcatccctgt caatattagt gtcttctgta aatcaggtec agctgtggct tctcctcacg 3180

gggctgttct cagtctgttt gctgtgttca cggaagtcct gtgtgaagtt tactgatgga 3240

gtcagagggg gaaaaaattt acagcccagt ggtgagactc tctgcaaag cctctggttt 3300

cacctttact ggttacagca tgagcttggc ccagcacgct tcacaacagg gataggtgtg 3360

ggtgccaaca gtgagtgatc aagtatgaat tctcagggtt actttccatg agtacaata 3420

aattaacaat ctcaagcaac acccttttaa gtgcagctg ccttacaatg accaatctga 3480

aagccaagga caaggtcatg tattactgtg agtgacacag tgagggaac cctgtgtgag 3540

cccagacaca aagctcaccg caggagaca ggaggggact atgtggtaga tgctgtcag 3600

aaccaccagg gggcatcagg accatcaggg aggggtgcaca gaaccaccag gaggggctca 3660

ggacaccagg gggcgctcag aaccaccagg gggccctcag gacaccagag ggtgctcaga 3720

accaccagga ggcgctcagg acaccagggg gcgctcagaa cactaggagg tgctatgaat 3780

cactaggggg cgctcaggac acaagggagc actcagaacc accagggata gctcaggata 3840

ccagggggca ctcggaaccg ccagggggcg ctgagacac tagggggcgc tcagaaccac 3900

cagggggcac tcaggacat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gctcaggaca 3960
ccagggggcg ctcaggacca caagggggcc ctcaggacac cagggggcac tcggaaccac 4020

cagggggcac tcagaacat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gctcaggacc 4080
accaggaggt gctcaggaca ccagggggcg ctcagaacac taggaggtgc tatgaatcac 4140
tagggggcg ctcaggacaca aggggagcact cagaaccacc agggatagct caggacacca 4200
gggggcactc ggaaccgcca gggggcgctc aggacactag ggggcgctca gaaccaccag 4260
gaggcactca ggacatcag ggagggtgca cagaaccacc aggaggtgct caggacacca 4320
ggggggcgctc agaacactag gaggtgctat gaatcactag ggggcgctca ggacacaagg 4380
gagcactcag aaccaccagg gatagctcag gataccaggg ggactcagga accgccaggg 4440
ggcgctcagg aactagggg gcgctcagaa ccaccagggg gcactcagga ccatcaggga 4500

gggtgcacag aaccaccagg aggggctcag gacaccaggg ggcgctcagg accacaaggg 4560
ggccctcagg acaccagggg gcactcggaa ccaccagggg gcactcagaa ccatcaggga 4620
gggtgcacag aaccaccagg aggggctcag gaccaccagg aggtgctcag gacaccaggg 4680
ggcgctcaga aactagagg gtgctatgaa tcactagggg gcgctcagga cacaagggag 4740
cactcagaac caccaggat agctcaggac accagggggc actcggaaacc gccagggggc 4800
actcaggaca ctagggggca ctcagaaccg ccaagggggc ctcagaagaa gcaggggggtg 4860
ctcagaacac cagaggggtg ctcagaagcag cagggggcg ctcaggacacc aaagggcact 4920
catgagactg tggcaagggg gtgctgagaa ccacaggatg tgaccaagac accaaggggc 4980

actcagaact gccaggggggt gctcaggaca ccagaggatt ctcagaacca ccaggggatg 5040
ctcaggaaac tagcgggtgc tcagaaccac cggaggacac tcagaaaacc aggggatgct 5100
caggaaacc cagggggcg ccacagacac agagggcagt cagaaccacc ggggcatgct 5160
cagaaccacc agggggcgct caggacacca ggggatgctc aggacactag gggcgctcag 5220
gaaccaccag gggacgctca ggacactagt aggggtctcag aaccaccagg ggatgctcag 5280
gacactaggg ggcgctcagg aaccaccagg ggtcaccag gacaccaggg gtcgctcagg 5340
aaaccagagg gtcccagga aaccagggga ggttcaggaa ccaccagggg gcactgagga 5400
accaagggg tgctcagaac caccaggggg cgctcaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5460

cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga cactagtagg cactgaggaa 5520
ccaccagggg gggctcagga cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5580
cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gggctcagga caccagaggt cgctcagaaa 5640
accagggggt gctcagaacc accagggggc actcaggaac caccagtggg tgttcaggac 5700
agcaagaatg gctcaggaca ccaggagca ctcaggacct ccaaggggct ctttgaggc 5760

agctccatat caggtaacctg gggaggatga ggtttccttt tccaccttgg tgattcctga 5820
cctggatcaag caaaagtctt ccccaggatc tcttacgatg tcttccttgt aactcatggt 5880
ttctttcacc tataaaacat taacttagaa caggggttca attcaacttt taactctgcc 5940

tattttcaga gttatactag caatgataata tctcagtata ttttttttaa ttgtgtatat 6000
tcaatccaaa gctcggctct atgcacaatt tttttgtttt ctgtgctgtc agacacacta 6060
ttgtaaatgc ttttctaaca actcagcata tgcattgggt ccagtttctt ttcctttcat 6120
cggctgtttg tgcagatgaa acaccacttt aagggtcctt gtcctccact ttggccctg 6180
gtgttctgct tctcaactt tctccatctt ctctttttct gtcaaaatat tttatcttcc 6240
tcagtctcca tgcaggaaac aggaagtcct tttacttctt gtcctccatg tctggtaaat 6300
cagttcactt cttttcatga tcaatgaagc caaccaagt taggagagta acagttctcc 6360
ttagaataca ctctacctg agacctctg cctcatcac acttttctag ggtcctgcag 6420

acataacccc caccattcc tctttttccc taagtaccac agactaggct ctgcaactta 6480
tgctaccctc tgtgtgctca gccaggggc tcagtagtgc tttcatgaag tccaaatccc 6540
taatgtgttt gccactctc agaccacct ccagcaagct gccattgtga ttgaatcctg 6600
caaagcatgg gctgctttca gtttctatt gctggatgtt ctttattata aaggcatatt 6660
ggcaataac gactagagtt tgtattgaaa attaaccca aaaagttttt taaaaagttt 6720
ttcaaataga aaagtctat cctgcctagt ttaaaaaaat acaatgttac tttaatcaat 6780
gatttaataa aaatttaagt gatgtttgtc ttattagtta ttcaatttat taataactga 6840
ctgatattta aaaagtaaat actggctggg cgcagtggct cagcctgta atctcagcac 6900

tttgggaggg tgagggtggg ggatcacctg aggtcgggaa ttcgagacca gcctgaccaa 6960
catggagaaa cccctctct actaaaaata caaaattagc tgggcgtggc ggggaagctg 7020
aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggc ggaggttgcg gtgagccgag aacacgcat 7080
tgcactccag cctgggcgac aagacaaaaa ctctgtctca aaaaaaaaaa aaagtaata 7140
ccattgtaca cttaagtaat atatttggca agaattgcat ttacattcat tcaaaaatga 7200
aactgcaaat acgagttaca ttcaattaaa taattaaaat aatatagaaa aaaatgggtg 7260
tgttgttttg gtgtttaata tacattcatt ttgcatgga cgggtatatg tgtcattgct 7320
gggctgttgt gtatgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtctgtgt gtacaactat gaagtttaaa 7380

atatattatt aaattacgta gttatattaa tccaaattta tcatgttaaa atattaggaa 7440
aaaaacacca gtagagaaat tacagagaac atcagcaatg cctacagcat ttacaagagt 7500
cacattaata acaacaacac tagttcaaat gtttagatat gacacatgca gtagaaaacg 7560
ttcacatggt attaacacaa aaatggtgca caactgagga aattataata cgttcatgat 7620

attggctaca taaatgctta tgatagtaat gcttttcac catcaaatgc ttatgataat 7680
gcttttcac catcatatta tagatgataa aacaactcta taaacacttc catcactagc 7740
gtttaatatg agatgcctca catctttttc tgaataaat aaacatctgt ccaccacttc 7800
gatgatcatt tcaggattat cctctgaaat aattatccat aataatttta gtaacaatat 7860

tattttcaga agcctatfff ataaggtctt tgaactatta tttttatgat tgttacttta 7920
tattttacac actttttatt tggaataatt ataggttate agaacaattg taaggaaaat 7980
acagtgtgtt cacatccatc tccaagtttt cactaaagtt aatatgtcaa aaaaaacatg 8040
ggacatggga ctaatatatt tacattgata agtttctgtt tattcagctc tgggatttat 8100
ttgaattttg ccaattttta acagtttcct tttttccttt ttcttttctt tttagataa 8160
ggtgtcactt tcctattgct ttttgtttgt ttctttgttc aaccacgta accacatcaa 8220
attcagtcac catgttcctc tcatatcttc tggttaatca cagtttgggt tcctgctgtc 8280
ttcccatgga atattctata aatgaaacta gtcaaataag ttgattctgg tcacttatat 8340

atttacctat tttatcacgt ttgtttgtc aatcacagta agtgcgaat tcgctatctg 8400
ttatagatgt tagcctatff tctatcccag atccattggg taaatctttg gtgatgcctt 8460
ttagaaaact gatcccttta ccctatgtaa tatgccctt gattcctgaa agtcttatgt 8520
ctacctgtc tgaatttaac atagctaagc acgttttctt ttctgtcata ttttcattgt 8580
ccatgttttc ctgtatttaa cttttctatg tagagcaaat ttctgtacag agctagtagt 8640
tgggtcttgc tttttaaac aactataata attctatfff aaactggta ttactatfff 8700
tctgttaatt tctgttttaa ttggcattt tatgatcatg tttatttctc tattaactta 8760
ttgtttagtt catcttttat gaatatgtia ttggccctaa gatatacaat aagaattgtg 8820

tataatcaga ttctaattca aataacgtaa aacctcttca taggtttag agctattata 8880
acttattctt ctaaacactc tttctcatcc gttgtcttag tttattctca gtttgactt 8940
atatgtgcta taaaataata tatgtcatt tttatcatta catagacata tattagaaca 9000
attaaaaata taaaactac atttcaactt cattttttca ttcttgacca catgttttat 9060
ttggatagat tcatgtttcg gatgtatate atatggctac tcaccctggc agaaaatttg 9120
ccaaagcacc tactgaagga tgaatgcact agcaataaat tttctcagaa tcgatttgc 9180
ttacagggta ttcatgtgac ttctgcttta aatgaaattt ttaatatata tagaattcca 9240
gtttgacttt aatttgtaat ttattttctt gtactcatgt attcattatt ttcttctga 9300

agatggtcac acattccatt ctgctgggcc ttcatatag atatttgtgt gtatctattc 9360
agggtatata ttgcaattta tggatgccac aattatcaga gttgaagtca gcttctgctg 9420
tccacagaga ttcaagttc ctcccatgat acttgctttt gtgtccctgt ttgatcctgg 9480

gtctttatat ttagttttcc ccaggagggc tgtctgtttc agctgtggaa agtgcaccct 9540
actgacagtt taaattgatg actgtgtggt gaaggagggt ggacaaagcg ggacttcctc 9600
caaccttctg actgagtctc cttcttatgc aggagtagta agcatagttc tggggagtgg 9660
ccttccacat tgcctgtcc ttaactcttt cccaggggct ggaacgtctt tcccagaca 9720
caactgtttt tcaccagtgt cccagcttt ttaccacta tccttacct aaagagtaag 9780

gatttctttc ctgaggaagg agatgggagg tgtttctgga tcaagtttcc ttggtgtcgt 9840
ctgtttcctt ttgtttctgt tgacttcacc acagtcata tgacacatgc ttggtggat 9900
ttccctgga gtagtggag gtgcattcag gcattccaca ggagctgctg ttcttttccc 9960
cagtcaacac cacaagacac cagatgagga agttgtccgt ggatttttca agttctctag 10020
gaaaagcttg caagcactag gccaatctaa caccattagt acatgcatac taaaaaaaa 10080
aaagtcatta agtatttcta ggtagtctg tttctatctc aaatgccatc cagtggcacc 10140
tgccctacgt acactagcag gtaggtcctg gttctctctg caggctccta tcttctcaga 10200

tttcagtttt ctgttttctg tggtgaaatc aactcagata tgttgaatgt tttttctctc 10260
ttttatttgt agctgttcag cttcgttgtt aatgaggtca gaataaaatc acagttttct 10320
catttttttc acattcccac actgaatagc tgctttccgt ataaaagcca gaaactgaga 10380
gaacacattg aatatccatt acaggtgaat gttaaacaat ttgagatatg tttgtgtact 10440
ggaataaaat gctgcattac aatcaagtca tcactcatc acataaaaca tggccacatt 10500
ctcaataat gtagggacct gagtgcacct ccatctactg gcctctcctg gggccctagc 10560
ctggccacac cttcttgacg ggcagtcttg gacgccctgg gatccgcac caaaatttct 10620

gccctggcag aacatgcctg actggtggag agctccaatc gggcagccct catgtgcaca 10680
caccagetta cacatttct ccgaatactg taggttcacc caggcccacg taacttccca 10740
catcactttg cagtccatg tctgtatagg tgggttttgc ttttcttgc ccaccattgc 10800
gtggagtgca gtccctccc cccacccaa ccacatggc agaggaagct ttggtgggga 10860
aaaagccagg gccgtcctg tcagctccc gcacttgcgc taattctgca cagagaatag 10920
cagatcatct cacacattca gaaatcactc ctgcttgtgg ggcatgaata cggcacccgg 10980
gcctgtgccc acaagtgicc catccctgag ccaacacctc ctccagtgtg acctgaaca 11040

cagtcaccaa cagggcccca cagacgcaat gcctctgcca ctgtggcgaa cacctgcagg 11100
gaggcaggca cccagacacc cactagcact ctgccacagc tgccacacct ccaacagccc 11160
aggacagtgg attcctaacc ttaaggagcc ggagaaccaa gtcagggact agtataactt 11220
ccccagagt cagagcacac agtctagggt ttgggagctg agcactggcc acctaaattt 11280
ttccagaaat gaagccagtt ggctgaatcc acctataacc acaatcaaac cctcaaggtc 11340

atccaatagg gtaaaagaaa ataaaaatgt atccaaaggt cagcaacttc aaagattgaa 11400
 ggtggataag cccacaaaaga tgagaaagaa ccagtgcata agtcctgaaa acaaaaaggg 11460

cgccctcttt cctccaaaaca accacagcac ctcttcaaca gcagttctga atggggctga 11520
 gatggctgaa atgacagaaa cagaactcag aatatggaga gtgaaaatgt agatgaatac 11580
 agctatttat ggagaatact ataatgttc ctcaaaaaat aaagaaacaa aatctactgt 11640
 agaatccagc agtctcactg ctggctatgt atccaaagga aatgaaatca acatgtcaaa 11700
 gagatatctg cactccatgt tcacgttcat tgcagcatta tttaaaatag taaagatatg 11760
 gaaacatcct aaattcccat gaatggatga atgaataaag aaaatgcata cagacacaac 11820
 agagtaatgt tcatccttaa ataagaagga aacctgcct ctgtgacagc atgcatgaat 11880

ctagaggacc ttatgccaag tgaacaagc caggaacaga ggaagagtca ttcattgattt 11940
 cactgtatat attaaagcag tagacttgca gaggtagagt agaattgttg ttaccagggc 12000
 ctagaggggt ggactgggaa agggagatgt gggttaaagt gcacaacgtt ccagttagac 12060
 cggaggtata agttatgcct ttctaatacga cagcatgtca actatagctg ataaggtagt 12120
 atatatattca aaattactaa aaaaataaac attagaattt cccactaag aaatgataaa 12180
 tttgtgaggt gatgaatata agcggcttga gttaccagc tcataatgta tacatgtatc 12240
 ataactaac aacatatgtc ataatatat gcaaaaatta tttgtattt ataataaat 12300

aagtttcata tttaataat tacattaaga aaatgaacag aaactttcag atttcaagaa 12360
 tattttatat atatatatat atatcttaa acaacttgc aacagaatat agaaataagt 12420
 ttacgactc aatggaaaag aacagaattc aataaaaact ggctaaaaga aacaacagct 12480
 gcatcattat agaaaattct ggaataatca gccatataaa gattctcact ctcttagaac 12540
 tagaattccg taggacttgt aattctcct gacctgggtg ggaggcaaaa ggaagaacag 12600
 ctaatggatga ttcagtgagt tttatactg tgtgtacttc tgtgtcact cagcagaaag 12660
 aaaagaagaa aagaagaaa gagagaaaga aagaacaga aagaagaaa gaaagaagaa 12720

agaaagaaag aaagaagaaa agaaagaaag aaagaagaaa agaaagagaa agaaagaaga 12780
 aggaagaagg aaggaaagaa aagaagaaa gaaagagaga gagggagaga gggaaggaag 12840
 ggacagcaga agtcattgtg gtgtgtgtga aagcacaatc cttgggctcc cccacatcca 12900
 tctctactcc agtcccatca atgtccagca aatacatttt ctaagatgaa gtattttaaa 12960
 ctttctaaat ccigctagaa aaccttcag ctctttcagt tttgtctat cacttgaatt 13020
 attgaattaa atctagttt tgtggccta tcaataccat aagccaaaat aacacatgaa 13080

gaaattgcac tgagacacat gaaaaccttc tgaaagctcc ataatttcag atctgcattc 13140

ttatttcccc gaacctaaat cactgaatag agactcagaa cgagttgatc ttgttcctga 13200

acgtgcacag agccaaggac atcctgtctg tctggaacag ctcaggtttg ttcctgtttc 13260

tcctagagga tataaaatct tgagttaggg aaaaacagcc agggacaccc tgggctttgt 13320

tcttctctcc cctggaggca ggatgtcctt cagagctttg tcccagtggg taacacagct 13380

gctgagggtg acaaccacag tggcctcggt ttggtcactt ttgcatggtg agcctgcttt 13440

gcaccatggc ctacaatatg cgtgtgtaac taatctgtct ccatcttcaa aatgacatta 13500

ttccacatca aatctagtgc aggtgcctca cacagaacat tctcaattac ctccatcatt 13560

cataaaattg atgccattaa tttcaagtat acatacatca gactcattta acgtattgtt 13620

attctcattg ttgaaacat aacttttaga tcaaataatt aacaataata aaaatataaa 13680

ttttgaagtc aggtaatgtg atttctctag ttgtgttctc tttgtcaga atggcttggg 13740

ctgttctgca tcttttgttt ttccacatat attttaggat tttttaaaaa tttctgtgaa 13800

gaatatcatt gttgttttca tagggattgt actgagctctg tagattgctt taagtattat 13860

ggacatttta acaatatgta atctttgaat tcataaacat ggaatattgt tccatcttgt 13920

gtcctcttta tttcctcaat gttttataga tttattgtag tttttttta ctttgttcat 13980

tacacattgt atgcctgtac caaaacatca catataccca acaaatagaa atatatatac 14040

tattatgtgc ttataacaat taaaaattat gtatgtatat tgaatctatt caaaatcaga 14100

aactatttct ttttactgtt tgtaaggctt tgtctctagg ctataaaaag aatttgtaaa 14160

actcaacaga aagcataata taaacagaat tctaaaatga gtgaaaatct gaacaaacac 14220

ctcaccaaga aaaaatgtta tctgaaaata agaatatata aaattgttca gtatcaattg 14280

tcataaactg atactcatat ttaccaata caaaagtaaa catgatgtat ttcaacagaa 14340

ttgattctca aatatttgta tactcataca gtggaatact atcagtcata aaaactatgg 14400

gttattaatt cagaagacaa cattttaaca ttttttctaa gtgaaggaag atggacaaaa 14460

gagactaagt attgtacaat tccattcatg agacctgcta aatacagtaa aattaaaagg 14520

attttaaaaa caggtttgtg ataggcaggg cttttgggga aagacaagag actgacttgg 14580

caaagctcag gggatatatt tagggtaaaa caaactgtgt gccattgtga tatgcctaata 14640

ttcttattat attgttctag agttaatagt gtacgtttca accaactcgg tgattttata 14700

ttttctattt gcigatagag acatgttcat ttttgtcaat cactttgcta aatgtggctg 14760

agaggctgtt gaaatgaacg ctgagcaaat gtattcacca aatctacaag agcaaattat 14820

ttgccaattg ctgattgagt ggggtctata atgtatttga gattgggtgt ggggatgtta 14880
 ttgtgtgaga tcatgatgtt tagaccatga cactctctgg tgagggatca ctcattcatt 14940
 gcacatttaa tgaagggcag gtaggaggag cagaagggga tgagtcacac tcctgaccac 15000
 agccacaggt tattgaaggc agaactgatg taatccccta aggtagacca ctgcccctcc 15060
 aaggtgacct tatcctagag ttgacacaca tcctgggaca ccagagacaa ctcttctct 15120
 ccccttctc tgcacttcag ctggaagcaa ctgtctcacc gagcaccttg tgttaaggaa 15180
 tgagagtcc tgttccaggt gtgagggccc aggtgcatcc acttgatcca gcacaagagc 15240

aagaacagcc ttccagaaaa tgacatcgcc tgaggtataa ccagctctca cctgctgcag 15300
 ctctctctga ataaaaagga aactgttgaa acttctcat aagtgtcctg ctgtgccatt 15360
 cctttgtcc ccacatgttc agttgtgtct gtccagatgt cacttttgtg tagggagatt 15420
 agggttctgc ttccagtacc agaacacaca tgacctctta ggggacttca gggttttgct 15480
 gacatatgtg atgatcttaa aagtcattag ctccatttct acatcaaaaa acatctgaac 15540
 caaaggagca cataggctca ggcctgtaat ccagcactt tgggaagcca aggcagagga 15600
 atcacttgag gtcaggaatt tgagaccagc ctggtgaaca tggtgaaacc cgtctctac 15660

taaaaaatat atacaaaaat tagccaggcg tggtaggact agcctgtaat ccagctact 15720
 tgaaaggctg aggcaggaga attgcttgaa ccaggagggt ggagattgaa gtgagctgag 15780
 atgcaccac ttactccag cctgggcgac agagttagcc tccatctaaa aaaaaaaaaa 15840
 atttatatat atatatatat atatatatat ataataata tatattatat atcatatata 15900
 tattttatat aatatatatg tatattttta tatattatac atacatatca atatatgata 15960
 tataatatgt atatataata tataatatgt atattcatat attatataat atgtatatgt 16020
 atatatatta cacatatata ttttgatata tatatatctc caaacatct aaatatcaag 16080

tattttttta tccatctaag agctgaaatt gctgaaaaaa ctactccctc caaaagctgt 16140
 agagacaggc acatccacag tcacagcaga gacttgctga cttggaagag aagctcctgg 16200
 agacacattg gtgagaacat ttacctggtg attatgctga atgtctggag gacaaatgtg 16260
 gactaggggg agggtagca ctctagagg ctgtacacce cacacttggtg tggacttgcc 16320
 ctccagggcc ttcaggttct cgtggaagca attaaaatag attcctata gccatgaact 16380
 ggggaggagt aatcacggag aaaagatgca caaaaagact tttctagaaa gtcacccaa 16440
 gggaagggtat tcicaaaaat cttagtttat gtgggggaag gaaatacttc caaattacag 16500

acccctctc ctcagccttc ctctatcacg caaatgataa aattagcaa gaggagtcag 16560
 attcaaggcg gtagccctgg gtgcagcatc tgcagaaggg aggaaagaga gaaaatcagc 16620
 tgtatcactg gagattcctt gtgaagggtca ctgctcagga gaagagggca accaaaccag 16680

ggagagtcaa ctgtaagaac ataccatgct cccctgcccc acacattacc tcctcaacag 16740
 catcattaat atggattaaa gagggcagtg tgattgcttt agatctgttt gagaaagaaa 16800
 gtcacatact gaggcctagg gtcagggtcg gcggcacttc ccgtgagtaa gatactacga 16860
 agaaggaaaa attaggggtc cataactgtg aaaatcagcc acagtgtgtg tgagaatgtt 16920

 tgtgtttgtg tttctgtgtg tttgagtagg agttattgga acagcggacg tggagtgagc 16980
 tttaatccac atccatctgc agcttcaggt attctcagat gcagtattca tctgcaagag 17040
 ccgaaatgag aaaagagcca cctccaaccc ccccagagtt ttagcctccc tttgtttcca 17100
 gtgatccagt gcatctagac ctccaggaag tggactccct ggtgatttta gcgattcttc 17160
 tcttgagacc accctgaaga ggacattggg tttccaaagg cccattcact atttcaagaa 17220
 gtggtgccat cagctcatgt tgtcactgaa ggagcattct gagccagggc acagtcactt 17280
 cctagtgagc tacagaggct gagagaaaaa tgctctgtga gaccaatgg gaagctccct 17340

 gcagtgaag gtctgggtgg caggagcgc tagggcctcg cccagcacag gctgcagccc 17400
 tggagcaggt gcaaggagg ctggggaggg gtctctcca gggtctgatg tcttctttt 17460
 ctggacaaa catgctttaa taagttaa acagacttag taaagactat tgatgtgtct 17520
 ttgtgtcttt cagtatacag ttctatttgi aggatttatt taacctaaca agtcaatgag 17580
 aatcacatgt aaaaggagaa atttctagga ttttcagata tcttaatagg taggagatgg 17640
 agaaaaggga tggttttatt aattcagtgc ttgccaatct taacagagac agtagtaaga 17700
 catgcagaaa gcaaagccca gaaaagtatg aagggtgtcaa agtgccattt aagtatgggt 17760

 tcacttgag gaccatgttc tgcgggaact tgttttcagc agacaatcta ttttagcaga 17820
 gtcttgggca tacaaggga cacacatcat taaacaagga ttgggacagg gacttcagcg 17880
 tcccactgtt gcatggccca taaattatgt gtgttctctt tctcatcttg gatcaagtct 17940
 agagctatga aatagtatcc ctcatgaata tgcaaataac ctgagattta ctgaagtaaa 18000
 tacagatctg tcctgtgccc tgagagcatc acccagcaac cacatctgtc ctctagagaa 18060
 tcccctgaga gtcctgttc tcaccatgga ctggacctgg aggatctct tcttggtggc 18120
 agcagccaca ggtaagaggc tccctagtcc cagtgtgag aaagagattg agtccagtc 18180

 aggagatct catccacttc tgtgttctct ccacaggagc ccactccag gtgcagctgg 18240
 tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggccctcagt gaaggtctcc tgcaaggctt 18300
 ctggatacac ctaccgggc tactatatgc actgggtgcg acaggccct ggacaagggc 18360
 ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca cagaagtctt 18420
 agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gagctgagca 18480
 ggctgagatc tgacgacag gccgtgtatt actgtgcgag agacacagtg tgaacccca 18540

catcctgagg gtgtcagaaa cccaagggag gaggcagctg tgctggggct gagaaatgaa 18600

agggattatt atttttaatg ttgtttacag tatgtcatta ataaattgaa aaaaagtaac 18660

aatagaagta tatactctaa ttatatggga actttgtttt ttcagttttt tcattttttt 18720

ttttttttt gggtttgttg tgacagagtc tcactctgcc acccaggctg gagtgtaacg 18780

gcacaatctc agctcactac aacctccacc tcccaggttc aagcaattct cctgcctcgg 18840

cctccagagt agttgggatt acaggcaccc gccacatgc ccggtgaatt tttgtatttt 18900

tagtagagac ggggtttcac catgttagct aggctggctc caaactgctg atctcaggtg 18960

atctaccctc ctcagcctcc caaagtctg ggattacagg cgtgagccac tgcgcctggc 19020

ccaattatat gggaattgtt tataataaia tcaccctata agcaaaattc atggaggagg 19080

aaaagctcta ctgaagaaag ctgataccgg cattcccatg aaagtatctg tgtagaagta 19140

agtattaaaa tcagttgaat aggcaaggca tgggtggctca cgctataat cccagcactt 19200

tgggagaccg aggcagggtg atcacaaggt aaggagtca agatcagcct gccaagatg 19260

gtgaaacccc ttctctacta aaaatacaaa gaattagctg ggcgtgggtg tgggtgcctg 19320

taatcgagc tattcgggag gctgaggcag agaattgctt gaacctggga ggtgaaggtt 19380

gcagtgagcc gagatcacgc cactgcactc cagcctgggc gacagagtga aactccatct 19440

caaaacaaaa caaaacaaaa caaaacaaaa aaacagtga ataaagtacc ttagagtcac 19500

ctgttcaatt aacatgttta actccaaaga aatactgaaa atattttcca aaaaggaagt 19560

gccattttac gttcctacca acagtgaata agattttctt ttctggagcc ttgtcagtat 19620

tcactaatgc ttgtctgtgc agccgttgta atattatagt aaatgagtag cagtatttaa 19680

tggttgtttt aaatatacat attcttaata caaagtcttg atgaacactt tttatacat 19740

tgttttatga ggtgtgtgtt cagatctatg tatgccagaa atgcctggca gcgttaattt 19800

aagcacactg tgagaatgac cctatagttt atgaagaatg tatgttcaga gctctgagct 19860

aagaaatcca ggagctgtca acccagaagt ttattccttg tctgtgaagg acatctgaat 19920

ccctggccta tccttggaa cacaggatgt ccagggtatt gatgctcttt gttaaatctg 19980

gaggttgcta ggiagagggt gctaagtga aatcataata taaactacac gtgttttaca 20040

aatggtagtg gttttcctgt ccaacacact ttctctgggc cacattgtat gcaagtcctc 20100

aatacacct aggtcttgtt catgggctcc aggtctcctc ttcagccttt tggacatggt 20160

gccatgccta ttacagtcaa taggggtcta gcatgacaac tggtaggccc agaacaaggt 20220

caaagaaaat cctgcaagct cttagacaac agtgtcaagg aaggggagac ctgtggggaa 20280

atcccaggca ggccatgcac atctctgtgg gcccaacagc tgcaatcctt gatggatggg 20340
 gcccgtgca tgtgtacggg gatgcctcca aaatgccaaa agttctggag gacctgttgc 20400
 ctgaggtgga tgtgacaatg tgacaaagtg acagtcagat tcctgagctg tggcagctgt 20460
 tggccactcc tgactgcaat ctgagcaacc actgaggcag agctcattgc acaggctagg 20520
 gtgtgtcagc cagcagaaca gttgtaacta taatgagatg ccgcctgtag ggataggata 20580
 gcaaattgga gaccattgtt tatttggtag gccatttaaa gtgttgctga ctgccacacc 20640
 aatgcattag gactactatg actacgtcat cctgggagcc taagtcctgg cgtccgatgt 20700

agagctccag tgggaaggag atgaagggtta ggatgagtc ataaagggtt ttgctctgca 20760
 gcccctgctt tgctgtctca cttggtgaac agagaatggg aggtcaatgc ggacaaagtc 20820
 cagggtccag gcttatcagt caaatacttg gtgtcatctg gttacataag actatagtta 20880
 ttccatattt catcatagat aagataagat gcagggtctac tcattgtcca ccacacaaa 20940
 gcagttggaa acctcccaag gcctcctggg acattggcga tcctttattc cccatttcgg 21000
 caaacccctt gggcccccat ggcacttaga caagaagggtg cccactgctg actgttccaa 21060
 aaggaggat gagggctctg aagaagctga agtcacagtg aaatgaatac aaaccttggg 21120

agttctagtg caggacagc cctgtgaatt ggatgtagtc agttaccctg aggggtttag 21180
 gtggggactg tgttaaaggc aaggacataa gtgtgtgtcc ctaagaccct ggtctcaaag 21240
 acagaaggaa gctgaagtga gatatactgt ttaggagtag caactgcact acatgtcatg 21300
 ccttacgagt gtaggatgtg acaaaggagg ccactccaca tccggaacaa ctttagcag 21360
 gctggctaaa ggatgccttc cagacacaaa agccttggaa tgccaggaca cagtctgtag 21420
 ccaaattgga ctgtgtgtg tcaccaccaa cataaaagtg ggccaactgt gccagcagaa 21480
 gttagcccca cagaactttc cccaccta gagaaggcag tgcaccacaa tgcggaattc 21540

caccactgtg gaattggggg agcttagaat tggattcaga cacaagggga gagagtggat 21600
 cacagggtgg ctctctatg ggataggggg tggagagtat tatactctct ggactcaaga 21660
 tgagtaaaat gacaccatc acaaaccatc cagccctatg atggcacctt tatggttaagt 21720
 ggttgaggc tccaaggggg ccgggtccaa tgaggaagat gccccacag ctggttctca 21780
 atggcagact atagaagagt tgcaggatat ctctgggag tcgagatgag gcatgcta 21840
 tatgtctgaga attattgaag tccaacaat gaattgttta ctgcaaaata aaagctacag 21900
 ttatgtattc agtcctacc caatggcatg gtgcactgat ttccacgtta agccccctgg 21960

gagggcagcc aacatttcat gtgccccagg tagttgtgta cttaggagaa aagaagaaac 22020
 tgagtaagca agggatgcac cctactgtga tgaagaacaa tggcaccaaa ggaagagaga 22080
 cagccaagga gccagtcagg gtggccagac aacgaatgtg ctctaactgg caacacctac 22140

cagttctctg ggcccatagc ggcaataggt ggttatggaa gggccacgga agtcagaccg 22200
gttgaactag tgatacgacc tgggggactg ccaccagac cctgtgtagt atacacagct 22260
tccatcctag aacacatgag aatggatatc ttcttaggcg tgaccctcca aacaacggcc 22320
agggaaattcc aacggagagt tagagtgggtg atatgtgtga ccaagcagaa ggcaaactgg 22380

atgccagtag agctgccaac ccatggggag tcccacagct ggagcaacac caccgcct 22440
gggaggggaa gatgatccaa tcatgaagat tgtaaggag ctagccagg taggcattag 22500
gaggccactg catggttctt acaacagacc tgcatggccc atgcagagcg cagttgagac 22560
atggagaatg acagtagatt actgggagtt aaataagtg gtctcccag tgaatgcagc 22620
tgttctaat atctctcca gtctgacgag aataggagag gtgttagcca ctagcattt 22680
ccttatcagt ttagtcaata cttcttcag ctttctgtt gcccagagt caagatcaat 22740
ttgcattaac ctaaaaagaa caatggactt ttactgtctt gttccaggga tatttacaca 22800

gccc aaatct cacagcctag tgacctcaa cctcagtcga tgggctgacc caaaggggat 22860
acatgttttc cactacattg gtgttatcat gataacctct gagtcttttt tcagcttata 22920
aattacagcc cctgtcttgc tgtctcactt gctgaataga ggatgggagg ttaatacaga 22980
caaaatccag ggtccaggct tatcagtc aaatgttggtg tcatctggtt gggtaaaact 23040
aaagtcattc catctgcat catagataag gtgcaggcct acccagctcc caccacaaca 23100
aagcagctgc aaactctcaa ggccttctgg agcatcagtg tcttttatt ctttttattt 23160
gacatccctg aaggaggctg ctaggggaga ctgtgtccct cctaaattca tgtgctgaag 23220

tcccaacctt tggctcttca gaatgaaatc atacttggat tagtgtcctt taaagagggtg 23280
aataagttaa agtgagattc ctggagtggg gcctaatagc aatctgactg ttgttataag 23340
aagaggaagc agggaggagg gtgcacaggc cccgagggac ggccatgtta ccacagaaca 23400
gtgagaaggc gccatctgca tgccagggag cgagacctca gaggaaccc acccagctgg 23460
cagcttgatc ttaggctttc atctccata agtgtgagga aattggtttt gtattgtaag 23520
ccatccgac tgtggtatct cgttataaaa gccctataaa atgaatacag taggtaatag 23580
gagagcttct atacattgaa aaagtcggat ggccagaaaa acctagacac tctgttcag 23640

acctgagcag ggtgatggac ctgctttggg acaggagagg ggaagagatg aaccagcac 23700
ccagaccag ctgagcccat tctcagcag gccgtccctg ggccggagct tgcacagggtg 23760
tgaaagagcc tgcttgggtc ttcaggggct catggagtgt gacggagaat ggtgtagact 23820
caagaacacg tcatcggtgt gccctgtttt atctgaatgg gatgtgttc tagggtgtgc 23880
tcatcccaa agaagaatta atcaggtctc ttgggctaaa aagaggttgt ggcatttgtg 23940
tgtattaata actgtggctg gacagtaaat tatgttaaac tgcttatggg aaggcacaat 24000

ggaaagaaac acittgttac agaaggaaaa aaaaggatgat tatttaaatg aggtgccttt 24060

 gaaggtcacc atgccaagag gagcccatca catgatagtg ctggctttca tgttcaggag 24120
 atcaggaggg tccgtccgct ggcttttatg acaccctaga cagagctgag agtgtaatgt 24180
 atgaatggag gggaagtgga gagaggggag gccaaatgtt tggagggaat ggagggtcac 24240
 tattggagcc attaggaat acacaagcat gaattatgct ggaggacaga acagtgttcc 24300
 tggggaatat tgtgttgctt tgggagctgc tgaacataca ggagtttcac tgttcctagt 24360
 tctcaaattc tctagactct ctggacaacc cagttttaaa tattgggaat ataggtaaga 24420
 cacattcggt attaaaaatt attaaagagaa gatgtaggaa gaaattttaa gtaatccatt 24480

 tggttatgaa aatttagtta cagcgaactg tgatgtccgt ttttacttg gaataatgga 24540
 atgtaagtca ttagtcatct caacggttca tttttcata accatcaatt acaaaactgc 24600
 tgagtaattt cctgaattgc ccacataga aactgacctc acatttctc aatgagaaac 24660
 tgccagtccc gtgatccag cctcgttctt cccatcaggg atttgtatc tctgtggacg 24720
 tgtggcacag tctgcatat ccacggcat atggcctcag gaaaggcgcc agcctatcca 24780
 tgcattatga agcttactta ggggatgaag ccgcatgct gggtgagcca gtgccaacag 24840
 ctgaaagaat caactgcctg gtgtatgatg cttttatgaa aacaagcca ggccctcttg 24900

 cattctctg tattagattc tctggtgaag atttttattc atttctgcct gaaattgcca 24960
 catataatta cciggaagca ttacaataaa ctgatttga agttaactga cttcctgggtg 25020
 aggttaaaat gagtgcagg tgcatagtga gacagaccgg agacatggat gcatagcaaa 25080
 cttgtgctca ccattggttc tatcttagtt agggaaactt ctgtacctc cttagatgtt 25140
 caggcactcc attgaggacc ctggcataac attatttatt gacagaccat agctcaaagt 25200
 atagaactgg atactaccaa ggaggatata ctattactat tttatcttta tcttaaaata 25260
 tactcttcca tctgaggtga aaattaatcc agatggtaga acttattgca gttactacag 25320

 cattttagca aatcaaaagc cgcagaacaa acatatggac agatggcagg tatgttttcg 25380
 gaatcgtaaa caagtctgtg atgactgtaa aaccaagggg tgtctcacga gggctggaaa 25440
 cctctcacia tgaacaaca caatgaggat ctttgaagag tactctgacc tcctgggtgag 25500
 ctggctgata tggaggctga gctccatgta gaaagccaaa ggaatttctg caggacgtca 25560
 tcatgccaag cacagccgta acctgggtcc cagccctttt cacacgtca atggttatag 25620
 cttgggaggg aatcaaagaa gccatagtaa aatatcaaaa tttaaacccc gattttgaat 25680
 ttaaaaagtg ttaaaatag gttgtggcct aactcagaa aatctgtgtc cttcagatgg 25740

tttctcagtgcaccagatggtttcaagtgcatttcatt aagttttctca gtgaaattac 25800
 cagacataga ataaataaat tgtcactgtc ttaaatacaac ccatgggaaa ggaaaactgt 25860
 gtaaatacag cagagaggaa acattgtctca agggaaaaaac aatctccaga aagtattgtt 25920
 aaagaaacag aggcctctt tccagccagc gccgagcgat gggcacctct cgggacaact 25980
 ggcacaaggg ccgcaaagct gggggcaaga gaaggccctg ccacaagaag cggaagtatg 26040
 agttggggcg cccagctgcc aacagcaaga ctgacccgtg ccgcatccac acagtccgtg 26100
 tgcgaggagg taacaagaaa tactgtgccc cgaggctgga cgtggggaat ttctcctggg 26160

gctcagaatg ctgcgtggt gaaacaaggg tcatcgatgt tgtctacaat gcatccaata 26220
 acgagctggt tctaccaag accgtggtga agaattgcat cgtgcccac gacagcacgc 26280
 cctaccgaca gtggtacgag tccactgtg cactgcccct gggccgcaag aaggagacca 26340
 agctgactcc tgaggaagaa gagattttaa acaaaaaacg atctaaaaaa attcagaaga 26400
 aatatgatga aaggaagaag aatgccaaaa tgagcagtct cctgggggag cagttccagc 26460
 agggcaagct tcttgcgtgc atggcttcaa ggccgggaca gtgtggccga gcagatggct 26520
 atgtgctaga gggcaaagag ttggagtctt atcttaggaa aatcaaggcc cagaaaggca 26580

aataaatcct tgttttgtct tcacccatgt aataaagggtg tttattgttt tgttccaaa 26640
 aaaaaaaaaag aaagaaaaag aaacagaggc atcacactta ctagaaaaac atattctatt 26700
 tcatatatta tggggatag acgtgatgtt ttgacatag cgggcattgt gaaattatta 26760
 aatcaagtaa ataaacatgt ccatcacctc acatacttat ttttatggt gtaaacgtgt 26820
 aaaatctact ctcttatcag ttttcaagta tatagtacat tagtatcatg gaagtcacca 26880
 tgctgtgcaa tagatctta aacgaattcc ttctatctaa ccaaaactct gtaccctttc 26940
 accaacgtct cagctttcac atgccctga cgccagcccc tggtaggcac cattctactc 27000

tctactctga gttcaacatt tttagattgc atgtgtaagt gagatcatgg agtaattttt 27060
 tatacctggc ttatttcact caacataaag agtcaaatgc tcaacatcac taatcatcag 27120
 ggaaatgcaa attaaaacca cgataagata tcacctcaca catgttaca tggcttagtc 27180
 tcagtctgtc tttttgttac tataaccgaa taccagagac tgggcaattt ctaaagaaaa 27240
 ggaatttatg ctttatggtg cttgagtcag agaagtctaa tatcaaggca ctggcatctc 27300
 acaagggcct tctcactgcc tcatctcaca gcagaggtgg gtgagcaaga gaccatttgt 27360
 ccacgagaga aaagagacca tcttttattia gaaattcact cctataataa ctaaccactc 27420

ccattgatag tgacagtaat ccattcatga ggacagagcc ttcatgactt gatcacataa 27480
 taaaggtccc acctctcaac actgttgcat taaagattat ttccagatcc taaactttgg 27540
 gagacacatt taaacatag cattccattc ctaatatcaa aatttatgtc cttatcacia 27600

tgcaaattac attcattcca tcccaattgt ctccaaagtc ttatccagca tcagtgc aaa 27660
 agtctgaagt ccaaagtcct atctaaatca gatatgagtg tgactcgagg cacaatttag 27720
 cctgatataa attgtttcca tctgcgagcc tataaagtc aaacaagtta tctactttca 27780
 aatacagtga acaatggggc aggtatggga tagaaattcc cattccaaag ctacagagaga 27840

ggcaaggaga aagcggtgcc tagttcaaaa cccaacaggg aaaaaacat taagtcttat 27900
 agctggaaaa tcatcctctt taacggcatc ttgtgcacac tggggagggg gatgggcccc 27960
 caaggcctcc ggagctcttg cctctatata ttttctgggt tcagtcact cagccgctct 28020
 cacaggtggg actctcagge ctctagctct ctaggctga ctggaaactc tttgtgttac 28080
 ctccaaacc acatttctgc ttggcattgt gctaagggcc cagtgtgtg actctgtctc 28140
 tgcaacaagt cactgccga gacctagggc tgccttagg ctgcccgaga ccttaggccg 28200
 tccacagcat tctttgaaat ctaggtggag aaagccatgc cctcgtggtt cttgtattct 28260

gcacacctgc agaattaaca acacatggat gccatggaag ttgatgactt gtaccattaa 28320
 agtgatggct tgagccacac ctaggtctc ctgagccaca gcatgggcag ccaaggagtg 28380
 ctgtgcctgg acaccgggaa cagagctcta aagtgcctgc tagaagtcag gccatagatt 28440
 tcttcaaat ttctccacc atataacctc gttcatggct ctgaacttcc accttacaga 28500
 aggacctagg gatgaacaca attcagccac gttctttgcc actttatggc aaggatggcc 28560
 tttgtccat ttccgatga gctattctt ttttctct gagacctcat cagaacggcc 28620
 tttattgtcc acggttctac tgacattcta atggtcatca cctaataat ctctaagaag 28680

tttcagaatt tctcaccagc tctcttcttc tgagtctca aaagaatcac ctctagtgtt 28740
 ctattcaggg caatccagac ttttatagt ctgactctcc aaattattcc agtctttgtg 28800
 cactactaca tccattcta cattttgggg tatttgttat cgcaacagcc ccacctcttg 28860
 atactgattt ttcgtcttag tccattttgt ggtgcaatga gtgaatacca cacactggct 28920
 aaagtataag gaaaagaaat ttattttctc gcagctctag aggtctggaa gtcaatatca 28980
 aggtgttagc atctggcaag agccttcttg ctgtgatgtc catgtggaag gcaggagagc 29040
 aggtgcgaag gatggaaagg ggtttaaact catTTTTTaa tgaggaaccc aggcctgtag 29100

taactaatct gctaccacaa tgagtaacct actctgacga taatggcatt cattgcttca 29160
 tgagggcaga gccctcatga cctaactatt tcttaacatt cccacctctg gacactatgg 29220
 aatttgggat taagtttcca atacacatcc tttctaaca gcaggggctt tttaataggt 29280
 tgaccacca aggtgcagg aggtctgaa gcagtggcct gaggttggt gtcctttgtg 29340
 agaattgaga gaagtgaact gactcatgga gacacaagta gatgaggtaa aggcattcat 29400
 tgcttcatta catggatggt gaggtcgatt gaaggcatta acggattaaa gatggtggca 29460

aaaccgtctg aggtggagac cacggggagt ccatcagaaa tggaggacac gtcccaataa 29520

 atggtgcttc atttccctgc aaagcagaag aaagcaaaga aaaaaacaca acatcatagt 29580
 gtacactgag cagtggattg agagaagagt ttcctaaggc ataactgaca gagtggagaa 29640
 gacacacaaa tctttgcatg atgctaacat ttggactgtg gcttcattat ttcattataa 29700
 tattttactg aaatatcgct agaaggagac tgaatatgaa gtgtgaaaag ttaaatggga 29760
 tttctgctct atgtcctttt cagatgagag gaactaggga attccaggga agaaacaata 29820
 atagctgctg agcaaggctt ttgcagggca ggacaaggaa tcccaaaga gaaaacggaa 29880
 acctcagctt cactttgcat ctgctcctga gccaggctct gagcgacccc ttaggtcct 29940

 gagtgccctt ccgtaggttc tgagcatccc ttggttctg ggcgccctct ggtgggtct 30000
 gagccccctt ggtggtttct gagcccccg cttatgtct gatcctcct ggtgggtctc 30060
 gagtgccctt gctagtgtct gagccccctg gtggtgtctg agtccccctt ttagtgtctg 30120
 agccacccta ttagtgtctg aggacccccg atggtgtctg agccccagt tagtgtctga 30180
 gccaccctat tagtgtctga gccccctgg ttggtgtctga gcacaggaga gtcctctga 30240
 aggaagggtc tacatgggga caggcgctgt tgtctcaggg aagggtccat gtggggacag 30300
 gtgtgcttgt ctgaaggaag gttcccatg gagacaggtg tgcttgtctc agggaagggt 30360

 ccacatgggg acaggtgagc ctgtctgagg ggacagaagt gcttgtctca aggaagggtc 30420
 ctcatgtgga caggtgagct cttttgaggg aagggttgac ctggggacag gcatgcttgt 30480
 ctgaggtgag ggtcctcctg gggacaggtg tgcttctctc agggaagggt ccacgtgggg 30540
 acagaggtgc ttgtctaagg caagaatcca agtagggaca ggtgagctcg tctcaggga 30600
 ggttccaggt ggggacagtt gtgctcatct gagagaagcg ttgaagtggg gacaggtgtg 30660
 cttgtctcaa ggaagggtcc atgtggggac aggtgtgcta gtatcaaga aggtccaca 30720
 tagggacagg tgtgcttctc tcagggaagg gtgcatgtgg ggacaggtgt gcacatcgga 30780

 gagaatggtc cacctgggga cagggttctt tgctcaggg aagagtcac cttctcaggg 30840
 aagaagtgtg ctctctgag ggaagggtgc acatggggac aggtgtgctt gtctcaggga 30900
 aggtccatg tgggaacagg tgagctcatc tgagggaaga gtccacgtgg ggacaggtga 30960
 gctcatctga gggaagggtc cacatgggga caagtacat cgtctgaggg aagggtccac 31020
 gtggggacag gtgagctcgt ctgaaggaag ggtccacttg gggaccggtg tgctcctctg 31080
 agggaagggt ccacgtgggg acaggtgtgc tcctctggag ggaagggtcc acgtggggac 31140
 aggtgagttc atctgaagga aggtccaca tggggacagt tatgtctctc tgagggaagg 31200

gtccatgtgg ggacaggtgt gcttgtctca gggaaaggtc cacgtgggga caggtgtgct 31260
caccttgggg aagaggacag atgagctcat ctgaggaag gggccatgtg gggacaggac 31320
caagggttgg gacttcagca caagaattta ggaggaacac agtcttcct agcagcctcc 31380
ttcagggatg tcaaatattt tccttctgtt cctgtgaaa gccttaaagg ggtagggaaa 31440
gggcgttcaa cctgcacact cgtagagggg aaaccagctt cattagtaat cgttcactgt 31500
tggtaaaaag gcaggatttg aagcgatgga agatgggagt acggggcggtt ggaagacaaa 31560
gtgccacaca gcgcagcctt cgaaacacac cacggtcacg ttaagtttaa atggagtgc 31620

cacattcgcc aggaaaggga aatatttaca cttttgaaga aacagtaatt tgtgtttctg 31680
attatgatct ggccittgat tttccctccc ctcataagca atgacagaat tggcagaaat 31740
atgtgaaacg ttagttctca gacatgagac acccacagag ggccccctgt gcccttcct 31800
gagagctgat cagctctgc atctgaagaa atgaccaaag accaggagag aaccacacag 31860
aagcatcgga gggacagcac ctggggctct gatgggtca ggaatagcat ctgttccaa 31920
tagatggact aagtaaaaag tatcataatt cacaagagtt ttacatagca cagaagaaaa 31980
agttacccta tatcaactgt tgatcttgtg aatccaggaa ctctggattc aagtggtcg 32040

ggcacatctt gatttacga tttcaggac acatgagaca tcagtcaata taagtaagaa 32100
ggacattagt tccatccaga aaggctgaga caactcaaag caagtctcc ccacttaggg 32160
cttcaggtc acaggtaggt gagagacaga tggttgcatt cttttgagtt tctgataagt 32220
gtttgcaaag gaggccatga ggatatgcac ctgtctctgt gagcagaggg acaacttta 32280
atagactggg aggcagattt gtctgagtg gtttcagct tgacggggcc caagatattt 32340
tcctttcaca atctggtaac ttcaacaaa acttcaaagc cacaacaaaa caacacaaca 32400
acaaaaagaa taagacatgg gtacttatta agagtagaaa aacattcagt cccaaggaa 32460

aatattggca gtgtctacct ccacatgaca aaggagtaag cagtgtgagc cacagaaagg 32520
agcactatta acccacagag caaccagaaa taacacgggt gatgagagg cattggacgc 32580
acatcattgc atttttaga ttacagaaaga aacggaaaag attgacggtg gtaaaagaga 32640
cagccctgct tcctctccc tttccctcc ccgatgagc ctcacagcca tgacctcag 32700
cctcatcccg cagtgcagca gctgccgtcc tgtccaggcc caccctctgc cccgccctgg 32760
gactgttacc tcattccctc ccggagtcca ggtgcccccc ggggtgtggt gcgggagcct 32820
ggggaggccc ttgtttctct gtcagggtct cctgggagg gacgcagcca ccgcagctgg 32880

ttggggcctg gcttcgccc ggacagtcct ttccttccc attgtctttg gatgactatc 32940
gctgggctgg gacatgagc gggcagaggc gcgggtcacc cttaggacc cctcttctgt 33000
gctggggctc tgggcgctcc tggctccggt ccggtgttct caaggccgtc cttgtggca 33060

ctatgcctcc tccgaggtgg tgattcccag gaaggagaca caccatagca aaggccttca 33120
gtttcccggc tggtgtcct acagcctgtg ttttggggtc aaagacacgt cattcacatg 33180
cggaggaaac accttctttg gcctagacat ctgctggtga caactcagga tgaccaagga 33240
gtcttcgaga tgggtgacct ctacatccct ccagactgct agtacctcgg ctacctggag 33300

gaggtgcctc tgtccatggt caccgtcgac acgtgctatg gggacctcag aggcacatg 33360
aggctggacg accttgcgta cgaaatcaaa cccctccagg attcccgcag gtttgaacat 33420
gttgtttttc agatagtggc cgagcccaac gcaacagggc ccacatttag agatgatgac 33480
aatgagacag accccctgtt ctctgaagca aatgacagca tgaatccag gatatactaat 33540
tcgtgtata gtctcatag aggcaatata aaaggccacg ttcaatgttc caattcatat 33600
tatcgcatat atggcaatat tacaacttgi tccaaagagg tggccagat gttcagtctc 33660
attgacagca ttgtcaaaa tattgatctg cggtaactata tttatctttt gaccatata 33720

aataatcgtg acccagcccc tgtgaatgaa tatcgaattc agagtgaat gtttacctat 33780
tttaaaacaa ctttttttga tacttttcat gttcattcat ccacactact tattaatac 33840
tgccacatg aatctaacta tgaacctgaa aggtataact tctgttcccg tatagccctg 33900
ttacacattg gtactccagg cagacattat ttattggtag cgtcataat aaccagaca 33960
cagatgagaa gtattggtct ggagtatgat gataactact gcacatgtca gagaagggcc 34020
tcctgcatta tgcagcgatt tcctgggatg acagatgcgt tcagtaactg ttcttatgga 34080
catgcacaaa attgttttat acattcaggc cgggtgtgtt ttgaaacact tgctcctgtg 34140

tataacgaaa ccatgacaac gggtcgtgt ggaaacctca tagtgaggag gagggaggaa 34200
tgtgactgtg gctccttcaa gcagtgttat gccagtatt gctgccaaag tgactgtcac 34260
ttaacaccgg ggagcatctg ccatatagga gagtgtgtga caaactgcag cttctccca 34320
ccagggactc tctgcagacc tatccaaaat atatgtgacc ttccagagta ctgtcacggg 34380
accacctga catgtccgc aaacgtttat atgcaagatg gaacccctg cactgaagaa 34440
ggctactgct atcgtgggaa ctgcactgat cgcaatgtgc tctgcaagc gatctttggt 34500
gtcagtgtg aggatgtcc cgaggtctgc tatgacataa atcttgaaag ctaccgattt 34560

ggacattgta ttagacaaca aacatatctc agctaccagg cttgtgcagg aatagataag 34620
ttttgtggaa gactgcagtg taccaatgtg acccatcttc cccggctgca ggaacgtgtt 34680
tcattccatc acicagttag aggagggttt cagtgttttg gactggatga acaccatgca 34740
acagacacga ctgatgttgg gcgtgtgata gatggcactc cttgtgttca tggaaacttc 34800
tgtataaca cccagtgcaa tgtgactatc acttacttgg gctacaactg ccacctcag 34860
aagtgcggtc atagaggagt ctgcaacaac agaaggaact gccattgcca tataggctgg 34920

gatcctccac tgtgcctaag aagagggtgct ggtgggagtg tcaacagcgg gccacctcca 34980

aaaagaacac gttccgtcaa acaaagccag caatcagtga tgtatctgag agtgggtcttt 35040
ggtcgtatctt acgcttcat aattgcactg ctctttggga cagccaaaaa tgtgcgaact 35100
atcaggacca ccaccgttaa ggaagggaca gttactaacc ctgaataaca ctaattcagc 35160
ctcccgatcc ctgtaaagat acagagaata taacagcaaa atctatgaaa caggatcagg 35220
ggaagggatg gcaaagctca agtccacatt tcttgaagtc cacaggaagc acagggctct 35280
gtttcacatc acagggaaac gggaggcatt ggcttctgtc ccaggttctt gtaggtcgt 35340
gatgctcact ctgaaataaa tcttcaaaaa cacacattgg tgccttcac attttcttag 35400

actcctctgg gagcccaaac ttggccagaa cctcttgctt ggagagacat gaatgagcat 35460
ctggctcttg tctgaggtc tctgttcca gaattaacgg aagtggcac cagctcctta 35520
cagggaacat tcatgacatt tctccagaag agagctccag agcaatgagc ttcctcattc 35580
cccagtaat ctgtccttct ctaaacccga agtcagtta ggggatcca gggtactcc 35640
ctgttccctg tctgttctc acgggggtgc tgtgggcttt gcagtgagag ggacttgggt 35700
tcaaattccc caccaagcaa atccccctac ctggggccga gcttccgta tgtgggaaaa 35760
tgaatccctg aggtcgattg ctgcatgcaa tgaaattcaa ctagaaaaat aggtagacgt 35820

gaggggcaag ctgtctgtca tttagtgtga gctctgtgag tggcagctgc cccctttctt 35880
cctgccccca catttccttg aactgaaaca ggaagggaag ctgagtaagt cgtgatgagg 35940
aagagaaacc aggtctgtag cagcacaggc tggtcgggt ggaacacagg gctaggtgta 36000
tcactgagtt attgtaaagg aaaatggaag ttaaatgtat aaataactga atgagataac 36060
atattatatt aacttaaaat tcacactaat attgactttt aaaatgcagt gtagatatgt 36120
cagagagaat ttcaaaggca aagcccaccg acggaagaaa tcacccttcc cataccatcc 36180
acagaaaact gttggtattc tagggtagta ctgagatcta gcatttttct gaatacatct 36240

gtggttctag atgtcctgct tccatagata ttgttttaga ttcccacccc tttctccaaa 36300
cacagcttga tatcctttct ctgaacctgt tagaaatttc ctccattcag ctgtcataaa 36360
gatgcgagca atccattcct gtgcctctgt cagtgtgttc tattattttg tggctgaacg 36420
ctaattggaca gttaagtgtg aggtcagtga atacagtgc ctcctctat gtgtccttcg 36480
ggtgtgaggg gttttgtga tagagcagca ggcacatcc caccctttat gcattctccg 36540
ccccacctc acgtccagc tgacctctcc cctgtggcct ggggcgttcc ccagggggaa 36600
tgacctctcc tctctcagg gccacccac tcagtccccg tgcaagacca ccacgttgg 36660

cacggcccca cctcgtgtca gggcctgtgt ccctgcccc acccctaata cagatgggaa 36720
ccactgggac tctgctcagg gcagggggcg gaggtatgtg tgaaaggaag gcaaatgtgc 36780
actctgttgg agaaatatta taggtagttt gagcaaaaaa tctaatacca tgggaacttt 36840
tagaatgata cgtattttaa caaagaacat gaccaataga gtttgtattg aagccaggaa 36900
aacactatth agagcaacag caatatcaaa aacacaagcc aacagttcac caagaaaaac 36960
caccattaac cccatggaaa tggctttcca agagcatcgg cacttaaatc ctggaaatct 37020
gcctgcctca gcacctgttg tctgacctg ccctcctgtg tgtcctaata actcccaaac 37080

acggggcctg cactgtggga gattcacact gtcccagggt gagggagcag gacaactgct 37140
aacaggttgt tgggtgtgat gccgaggcca cccaagcagg tgtaaaactcc cacctgtggg 37200
gcaggggaaga gtgcacggga gacatgtccc gggcataggg tgaggagag ctgtgggggc 37260
tctgggttct gaagtgggtt ctgaagaggg tcttgccctg gcagggataa gaccaaccag 37320
catgtgaggc caggctggag tctggacctc tgaagctgca agggcatcgg gctgcttggc 37380
cccaggggct gtcttggttc tctatggagt actttcaaac attctttctt ctccaatcc 37440
ccctccttct ctcccaaaag ctgcatctcc caaatctct tttgtcgatc ctgggttca 37500

ctctgcatcc gtctgagca tcatcttcc aattccatcc tcttctcttc tgctatgtct 37560
aagctgctgt gaagccacct gctgtaattt actgctttat atttaatat gtaccgtaca 37620
tctgttctgt ttccctcatc ataatgctt catttcatgc tcagcatctg agaacacaag 37680
gccttgtcag ctgtcacctc ctccgttct ctgtttcctt cctcctatcc ccatattgct 37740
catcatgtcc agtctctgc catctgaat gcttctgatg gaaggtctga gatgtctcat 37800
gagcactgtg aagattcttt gtaatgtgag ctgtttccag gcaggaattc tccttcaccc 37860
agccctggaa gccaaagtata ggcagatggc catgtcaat caaagactga gctaacttaa 37920

cagtggcttt ggttttaagg ttttccaat ccccagggca caggatttca gggaaattcag 37980
gtgagagtct ggggtgttacc cttcaggagg ctgtaaactc cattcacct agtctacacc 38040
acagactatg gaaactatat atatatatag tttgttcct ctagagaaac ctaatatgta 38100
tatatacaat atataatagc tattatata tatatataat acgtattata tattatata 38160
attatataa tattagagtt tattgaggag tattaactc acaatcaca ggtcccacag 38220
taggccatct gcaagctgag gagcaaggaa gccagtccga gtcccaaac tgaagaattt 38280
gaagtctgat gttcgacggc aggaagcatc cagcacagga gaaagatgta ggctgggagg 38340

ctaagccagt ctagtctttt caggttttc tgctgtctt atatcctggc cacactggca 38400
gctgattaga tgggtgccac ctatattaag ggtgggtctg ctttccag ttactggct 38460
caaatgttaa tctccttgg caacacctc acagacacac ccaggatcaa tactttgcat 38520

gcttcaatcc aatcaagttg acactcagta tcaacatca caagtccacc ccttgtcaac 38580
 ttgaacccat acaaatctcc tgagatcata cataatcttc aaataaagac aataataagg 38640
 tcataattac acctaattga atacaactat cttttgtaca accagaaatg caccaatccc 38700
 caacccaaat gctattatgt aaagttaaga acacttaa at gctgatatga agtcaataaa 38760

ttttatgtca catgataaag gaaaaaagaa atgaaggaat tttcttagta caagtgtgta 38820
 catgcacaaa catgttttta acaaaagaag aaggaaatac tgatgacaat tacagtcctc 38880
 atttctgcaa ctgatcacgt ggtttagct ggtattgatg actaccttct tctactacce 38940
 attctgtatt ccttttgctc tcagcaagca tcacagcagg tagagttttt tctcctagt 39000
 gagtgatgca aaccttcatt cctgaagggt ctgggccatt ttagtgcctg cctggattgg 39060
 gctgtttag tttccgttg accttaata caggcatgg taatgttaag agacgccta 39120
 atggatctcc tgtattccat acatattctt ccttacctcc attgtggagt aatagactga 39180

ttgcatcttg atagtccagg tcaatcagcc cagccaacac tgtaactccc ctcttagcct 39240
 gtggacttaa aggtaggagg ggcccaaagt ggccaggtgg aaatctttac ttccagtta 39300
 atggaattgt tgtgtttct cctgatggca gcattatcc cactggaact aagacctcta 39360
 ggccaacaga atglaatgtc atgggaccag gaagcaaaaa ttttgctagt ggatcactag 39420
 gggatgatgg gaatggtgcc atttccactt ccaccttg attcctggat ccatgaatta 39480
 tggctatggg agaaagagta ccatatattg gatgctgatt tggagcatac atggcctttt 39540
 ggagagcttt gcccagccc tgcaaagat tggagcctag ttgacattgt aattgtgact 39600

ttgaaaggcc attccattct tctatcaatc cagctgcttc aggatgatgg ggaaaatggt 39660
 aagacaagt aatcccatga gcatgagccc actgccacac ttttttagcc gtaaaggag 39720
 tgccttggtc agaggcaatg ctatgtggaa tactgtgaca gtggataagg cattccatga 39780
 ctccacagat ggtagtcttg gcagaagcat tgcattcata tctgcagtaa gtgtctattt 39840
 cagtgaggac aaacctctgc ctttccagg atggaagagg tccaataaa tccaacctgc 39900
 catcagtag ctactgac accctgagga atggtgtcat ttgggtagag acccagagcc 39960
 aaaccagatc acgccacca acctccca aatctcatgt cctctttgca tttcaaaacc 40020

aatcatgcct tcccaacagt ccccaacat cttaactcat ttcagtatta actcaaaagt 40080
 ccaaatccaa agtcacattg gagacaaggc aagtccttt catctatgaa cctgtaaaat 40140
 gaaaaacaag tcagttactt ccaagacaaa atgggggtac aggcattaga tacatgctcc 40200
 catttcagtt ggagaaatg agccagaata aagggtctc aggtcacatg caagcccaaa 40260
 ctccagtggg gcagtcatta aatcttaaag ctcaaaata atctccttg actccattcc 40320
 tcacattcag ggcattgta tgcaaagtgg gggctcctac aaccttgga agctctcacc 40380

ctgtggcttt gcagctctga ccccatggct gctctcatgg gctttgcaga gttcagccct 40440

cctggctgct ctcatagagt gcatgcagct tttccagggt cacagtgcaa gccgttaatg 40500

gatctacat tctgggtctt gaaagatggt ggccctcttc tcacagcccc attagtcaat 40560

gtctccagt gggactctgt gtgggggctc caacccaca tttcccttct gactgcctt 40620

agcagaggct ctccatgaag gctttgcccc tggcgagac ttctggctgg acatccagt 40680

attttataa atcctctgag atctgggtgg aggatcaca agctgaactc ttctcttccg 40740

cacatcccta ggccaacat catgtagaag ccaccaatga ttggggcttt ctgaagcaat 40800

ggcctgagct gtacattgga cttttttagc cacagctaga cctggagcag ctgggacaca 40860

gggcaccaag tccaaggct ccaaagagaa gctgggcccct ggaccagcc catgaaaaca 40920

tttttcctg ataggcctcc aggcctgtga ttggaagggt tgctgcaaag atctccgaca 40980

tgccctggaa acattttccc cattgtcttg attattaata ttcactctct cattacttat 41040

gcaaatttct gcagccaact tgaatttctc cctagcaaat gtgttttctt ttactaccac 41100

atggccaggc tgcaaatttt ccaactttt atgctctgtt tcccttttaa aaataagttc 41160

ctatttcaga tcactctctc caaggcaca gttccacaga tttctagggc agggacaaaa 41220

ttccatcaag ctgggtttta tacattttag agaggcatga gacatcaatc aaatacattt 41280

aagagacaca ttggttttgt ccagaaaggt ggaacaactc aaagctaggc cttccaggct 41340

ataggatgaat ttaaatattt tctggttgac aattggttga gtttgtctaa agacctggga 41400

tagatagaaa ggtaatgttc aggttaagat aaagattgta gattccaaag ttcttttgaa 41460

gtcttatagt ggctgccctt agagataata ggtgacaaat gtttcctatt caaatcttag 41520

ttgaactctt taggatitggg aggttctaga agaaaaagat ctagctatgt taatagagat 41580

tctttacaga tgcaaatttt cccccacaaa gaacagcttt gcagggccct ttctttcttt 41640

ctttctttct ttctttcttt cttttttctt ttctttcttt cttttttctt ttttttagatg 41700

gagttttgct ctgtttgccc aggttagagt ataatggcac gatcttgtct caccacaacc 41760

tccacctctt gggttcaagt aattctctg cctcagcttc ccgagtagct atgattacag 41820

gcatgcacca ccacaccgg ctaattctgt atttttagta gacacagggt ttctccatgt 41880

tggtagaggc ggtctgaac tccaacctc aggtgatccg cccacctcag cctcccaaag 41940

tgctgggatt acaggcatga gccaccatgc ccggcctgca gggccatctc agagtatggc 42000

aaagaaacat gttttgggtt aaaatatttt gattttctta tttgtctcat aatgttatgc 42060

cagatcagc ttggaaagta aatcatgata tataggttta aataaaacc atctgatgag 42120

aatttatgat ttgtagagca tgcctcccca gactcttttag ataggaattt gggcaagatg 42180
 aaaaaaaaaat cagagtttag tctcactac ctaagaccag ctcagcttgg acttcactgt 42240
 tcatgtcact atcagcattt tagtcaaac cactcaataa gtctctagga agttccaaac 42300
 ttcccacat cticccttct ctttcaagt tctccaaact gttccaaccg ctgccaggag 42360
 gtaccagtt ccaaagttgc ttccagattt tgagttatct ttatagcagt tccccactcc 42420
 tggtagcaat ttactatatt agtctgtttc cacagtgcta taaagaactg cccgaaagtg 42480
 gtaattttgt aaagaaaaga ggtttaattg actcacagtg ctgtgtggtt agggtcggag 42540

gctcaggaaa cttgcaatca tgggtggaagt ggaagcaggc atgtgacaca tggcagcagg 42600
 tgagagagag aaagagagag agagggaatg aaggaggaac caccatacat ggataaaacc 42660
 atcagatctc atgagaactc actcactatc aggagaacat gaggacagca tgggggaaac 42720
 caccctatg acccagtcac ctcccaccag gtccaccctc tgacacataa ggattactat 42780
 ttgagatgag atttgtttta tgacacagag ccaaaccaca tcagcatgtg acaaaggtct 42840
 aatatcaaga atctatgagg gggcagttcc aaaatggctg aataggaaca gctccagtct 42900
 acagctccca gcatgagcta cacagaagac aggtgatctc tgcatctcca actgaggtac 42960

tgggttcac tccagggggc ttgttggaca gtgggggcag gacagtgggt gcagcccacc 43020
 aagagtgagc tgaagcaggg cgaggcattg cctaaccag gaagtgaag gggtcaggga 43080
 attccgttc ctagccaagg gaagcgggtga tggacggcac ctggaaaac cggtcactcc 43140
 caccctaata ctgcactttt ccaacgggtc tagcaaatgg cacaccagga gattatatcc 43200
 tatgcctggc ttggaggttc ccatgccac ggaacctcgc ttattgctag cacagcagtc 43260
 tgagatcaaa ctgcaaggtg gcagtgaggc tgggggaggg gtgccacaa ttgctgaggc 43320
 ttgagtaagt aaacaaagt gctgggaagc tcaaactggg tggagtccac tgcagctcaa 43380

ggagacctgt ctgcctctgt agactccacc tctgggggca gggcatagct gaacaaaagg 43440
 cagcagaac ctctgcagac ttaaatgtcc ctgtctgaca gctttgaaga gagtagtgtt 43500
 tctcccacat ggacttttag atctgagaat ggacagactg cctcctcaag tgggtccctg 43560
 acccccgagt agcctaactg ggaggcacc tccagtaggg gcagactgac accttacacg 43620
 gctgggtgcc cctctgagat gaagcttcca gaggaattat caggcagcaa catttgctgt 43680
 tcagcaatat tcgtgttct gcagcctctg ctgctgatac ccaggaatagg aggtctgca 43740
 gtagacctcc agcaaaactc aacagacctg cagctgaggg tcctgactgt cagaaggaaa 43800

actaacaac agaaaggaca tccacatgaa aaccccatct gtacatcacc attatcaaag 43860
 acaaaaggta gataaaacca caaagatggg gaaaaaacag ggcagaaaag ctgaaaattc 43920
 taaaaatcaa agtgcctctc cccctccaaa ggaatgcagc tcctcgccag caatggaaca 43980

aagctggatg gagaatgact ttgatgagtt gagagaaggt ttcagatgat caaaccttctc 44040
cgagctaaag gaggaagttg gaacccattg caaagaagct aaaaaccttg aaaaaagatc 44100
agatgagtag ctaactagaa taatcagtgt agagaagtcc ttaaatgacc tgatggagct 44160
gaaaaccatg gtatgagaac tacgtgatga atgcacaagc ttcagtagcc gattcgatca 44220

actggaagaa agggtatcag tgattgaaga tcaaatgaaa gaaatgaagg gagaagagaa 44280
gttttagagga aaaaaaagta aaaagaaaga aacaaaccct ccaagaaata tcagactatg 44340
tgaaaagacc aaatctatgt ctgattggtg cacctgaaag tgacagggag aatggaacca 44400
agttggaaaa caccctgcag tatattatcc agcagaactt cccaaccta gcaagacagg 44460
ccaacattca aattcaggaa atacagagaa cccacaaaag atactcctcg agaagagcaa 44520
ctccaagaca cataattgtt agattcacca aagttgaaat gaaggaaaa atattaaggg 44580
cagccagaga gaaaggtcgg gttaccctca aagggaagcc catcagacta acagctgac 44640

tctcagcaga aactctacaa gccagaagag agtgggggcc aatattcaac attcttaaag 44700
aaaagaaatt tcaaccaga atttcatac catccaaact aagcttcata agtgaaggag 44760
aaataaaatc ctttacagac aaacaaatgc tgatagattt tgtcatcacc aggcctgccc 44820
tacaggagct ccigaaggaa gcactaaaca tggaaaggaa caactggtac cagccactgc 44880
aaaaacatgc caaatcataa agaccaccaa agcgaggaag aaactgcac aactaacgag 44940
ccaaataacc agctaacatc ataagacag gatcaaattc acacataaca atattaacct 45000
ttaatgtaaa tgggctaatt gctccaatta aaagacacag actggcaaat tggataaaga 45060

gtcaagacc atcagtgtgc tgtattcagg agacccatct cacatgcaga gacacacata 45120
ggctcaaaat aaaggcatgg aggaagatct accaagcaac tggaaaacaa aaaaaggcag 45180
gagttgcaat cctagtctct gataaaagag actttaaac aacaaagatc aaaagagacg 45240
aagaagacca ttacataatg gtaaaaggat caattcaaca agaagagcta actatcctaa 45300
atatatatgc atccaatata ggagcaccca gattcataaa gcaagtcctt ggagacctac 45360
aaagagactt agattccac acaataataa tgggagactt taacaccca ctgtcaacat 45420
tagacagatc aacgagacag aaagttaata aggatatcca gcaactgaac tcggctctgc 45480

accaagcaga cctaatagac atctacagaa ctctccacc caaatcaaca gaatatacat 45540
tcttttcagc accacaccac acctattcca aaattgacca catagatgga agtaaagcac 45600
tcctcagcaa atgtaaaaga acagaaatta taacaaactg tctctcagag cacagtgcga 45660
tcaaactaga actcaggatt aagaaactca ctcaaaacca ctcaactaca tggaaactga 45720
acaacctgct cctgaatgac tactgggtac ataatagaac gaaggcagaa ataaagatgt 45780
tctttgaaac cagtgagaac aaagacacaa cataccagaa tctctgggac acattcaaag 45840

cagagtgtag agggaattt atagcactaa atgccacaa gagaaagcag gaaaaatcta 45900

aaattgacac cctaactca caattaaaag agctagagaa gcaagtgcaa acacattcaa 45960

aagccagcag aaggcaagac ataactaaga tcagagcaga actgaaggaa acagagacac 46020

aaaaaaccc ttcaaaaat caatgaatcc aggagctggt tttttgaaa gatcaacaaa 46080

attgatagac cactagcaag actaataaag aagaaaagag agaagaatca aatagatgca 46140

ataaaaaatg ataaagggga tatcaccacc gatccacag aaatacaaac taccatcaga 46200

gaatactata aacacctcta cggaataaa ctgaaaaatc tagaagaat ggataaattt 46260

ctcgacacat acaccatccc aagactaac caggaagaag ttgaatctct gaatagacca 46320

ataacaggct ctgaaattga ggcaataatt aatagcttaa caacaaaaa aagtccagga 46380

acagatggat tcacagccga attctaccag agctacaagg aggagctggt accattcctt 46440

ctgaaactat tccaatctat agaaaaagag ggaatcctcc ctaactcatt ttatgagcc 46500

agcatcatcc taatacaaaa gcctggcaga gacacaacaa aaaaaagag aattttaggc 46560

caataaccct gatgaacatc aatgcaaaaa tcctcaataa aatactggca aaccgaatcc 46620

agcagcacat caaaaagctt atccaccatg atcaagtggg cttcatcctt gggatgcaag 46680

tctgggtcaa catacgcaa tcaataaacg taatccagca tataaacaga accaacgaca 46740

aaaaacacat gattatctca atagatgcag aaaaggcctt tgacaaaatt caacaacact 46800

tcatgctaaa aactctcaat aaattagata ttgatgggac gtatctcaaa ataataagag 46860

ctatctatga caaacccaca gccaatatca tactgaatgg gcaaaaacta caagcattcc 46920

ctttgaaagc tggcacaaga cagagacacc ctctctcacc actcctatc aacatagtgt 46980

tggaagtctt ggccagggca atcaggcagg agaaggaaat aaagggtatt caattaggaa 47040

aagaggaagt caaattgtcg ctgtttgcag atgacatgat tgtatatcta gaaaacccca 47100

tcgtctcagc ccaaaatctc cttaagctga taagcaactt cagcaaagtc tcaagataca 47160

aatcaatgt gcaaaaatca cagcatttc tataacccaa taacagacaa acagagagcc 47220

aatcatgag tgaactccca ttcaaatg cttaaaagag aataaaatc cttggaatcc 47280

aacttacaag ggacgtgaag gacctcttca aggagaacta caaaccactg ctcaatgaaa 47340

taaaagagga tacaacaaa tggaaaaaca ttccatgctc atgggtagga aggatcaata 47400

tcctgaaaat ggccatactg cccaaggtaa tttatagatt caatgacatc cccatcaagc 47460

taccaatgac ttctttcaca gaattgggaa aaactgcttt aaagttcata tggaaacaaa 47520

aaagagcctg caatgtcaag tcaatcctaa gccaaaagaa caaagctgga ggcacacgc 47580

tacctgactt caaactatac tacgaggtaa cagtaaccaa aacagcatgg tactggtacc 47640
 aaaacagaga tacagaccaa tggaacagaa cagagccctc agaaataatg ccgcatactt 47700
 acaactatct gatttttggc aaacctgaca aaaacaagaa atgggaaaac gattccctat 47760
 ttaataaatg gtgctgggaa aactggctag ccatatgtag aaagctgaaa ctggatccct 47820
 tccttacaca ttatacaaaa attaatcaa gaggattaaa gacttaaatg ttagacctaa 47880
 aaccataaaa accctagaag aaaacctagg caataccatt caggacatag gcatgggcaa 47940
 ggacttcatg tctaaaacac caaaagcaat gacaacaaaa gccaaaattg acaaatggga 48000

tctaattaaa ctaaagagct tctgcacagc aaaagaaact accatcagag taaacaggca 48060
 acctacagaa tgggagaaaa tttttgcaat ctacttatct gacaaagggc taatatccag 48120
 aatctacaat gaactcaaac aaatttacia gaaaaacaaa caaccccatc aaaaagtggg 48180
 caaaggatat gaatagacac ttctcaaaag aagacattta tggagccaaa agacacatga 48240
 aaaaatgctc atcatcacta gccatcagag aaatgcaaat caaaaccaca atgagatacc 48300
 atctcacacc agttagaacg gcgatcatta aaaagtcagg aaacaacagg tgctggagag 48360
 gatgtggaga aataggaaca cttttacact gttggtggga ctgtaaacta gttcaacat 48420

tgtggaagtc agtgtggcga ttcttcaggg atctagaact agaaatacca ttgaccag 48480
 ccatcccat actgggtata taccctaaagg attataaaac atgtctgtat aaagacacat 48540
 gcacacgtat gtttattgcg gcaactattca caatagcaaa gacttggaa caacccatat 48600
 gtccaacaat gatagactgg attaagaaaa tgtggcacat atacacatg gaatactctg 48660
 cagccataaa aaaggatgag ttcatgtcct ttgtaggac atggatgaag ctggaaacca 48720
 tcattctcag caaactatca caaggacaaa aagacaaa caatgcatgtt tcattcatag 48780
 gtgggaattg aacaatgaga acacttggac acaggaaggg gaacatcaca caccagggcc 48840

tgttgtgggg tggggggagt ggggagggat agcattagga gatataccta atgttaattg 48900
 atgagtttat ggggtgcagca caccaacatg gcacatatat acatatgtaa caaacctgca 48960
 cgttgtgcac atgtacccta aaacttaaag tataataaaa aaatttttaa aaaaagaaac 49020
 acctgctttt ttctgttttc catttgctta gtagattttt ctccatcctt ttactttgag 49080
 cctggggatg tcattgcatg tgagatgggt ctcttgaaga cagcatacat ttgggtcttg 49140
 cttctttctc caacttggca attctctgcc ctttaattgg ggcatcttag ccatttcat 49200
 tcaaggttaa taitgatatg tgcatatttc atcctgttat catgttgta gctgtcaat 49260

atgcagattt gattgtatag ttgatttata tgggcaatcg ttatgtactt aagtgtgttt 49320
 ttgtgtggc cagtaacgtt cttccattat catatttagc aatcccttaa gggcctcttg 49380
 taaggcaatc tagtgggat gaataccctt agcatttgct tgtctgaaaa ggatcttatt 49440

tctccttcac ttgtgaagct tcatttggct agatatgaaa ttcttgcttg gaatttcttt 49500
tctttaagaa tgctgaatat aggcccccaa tctcttcttg attgtacagt ttctgctgaa 49560
acctccattg ttagcctcat tgggttcctt ttgtatgtga cctgaacctt ctttctagct 49620
gcctctaata ttttttttcc tttaacctt taagagtctg atgtctgatg gctatatgtc 49680

ttagggatgg ttgtcatgta taatatcatg cagaggttat ttgcatttct tgaatttgaa 49740
tgttggcctc tctggtgagg ttggagaaat ttcatggag gatagcctga aatgtttttc 49800
aagtttcttt ttttctcttt ctcttcttaa gggataccaa tgtgtcatag atctggtctt 49860
tttacataat tgcacatttc tctgaggttt tatgccttct tttttattct ttgttcttta 49920
tttttgtctg actgagttaa ttacagagaat cagtttttaa gctctgtgat tctttcctca 49980
gcttggctca ttctgctgtt aatacttgta attgtattct gaaattcttg aagtgagttt 50040
tttagctcta tcaaatcagt ttggttcttt cttaaaatgg ccatttcac tttcagcttc 50100

tgtatcattt tactttattt cttagctccc ttggattggg tttaacatt ctctgaatc 50160
tcagtgatct tctttctgt gcatattctg aattctatgt ctgtcatttc agccatttca 50220
gtcaggttaa gaaccattgc tgggaaacca gtgtgattat ttggaggtaa gaagacactc 50280
tggattttag agttgcagag ttcttctgcat taattctttc tcacttttgt gggtgtttc 50340
tttaatcttt gaagtggctg tcctttggat gttttgtct tttttgtgt tttttggtgt 50400
gtgttttgt ttgtttgtc atttgtttgt tttttgtct tatcttcttt gatactcttg 50460
caggtttgat tgtggtataa agtggattca gttagctgtg tttcttgaaa atcttagagg 50520

gtccaggctc acctcagcac tcttgtggtg tgttctctgc tctgggactg ggccccctggc 50580
tttattctct ggccccctga gtttagaaac ttctgcatg ggaggggctg aggtgttccc 50640
agtccattgg ccacaacact atagtgggg gtgccggcca aagcatttca ttagagtggg 50700
ggcagtggga tccattctta ctcatgggtg ccagcattg ttgagtcatg gcagggtgca 50760
catgcatctg ctgggggtgg ggtactggca ggagcagagt ggcagcatcc ctacataggt 50820
tcctgtctgc agtcacagcg cagttaggtg cccgtgtgtt ggcagggaca ggggtgtggg 50880
gcacacatgc acatgcttgc tgggtggtaga gggagtgtg atctgctgtg cactcatgcc 50940

agcaaagcag ttgggaggtg ctatgggtgg actggtgcac atcagcagag gctggcctgc 51000
tggaggtctc caatggttag gcatggtctg ctggcaaagg agctatgatg agggccccc 51060
ggaaacaccc tggttgggt tccaaggctg tactgcaagc aggcacagcc agcctggggc 51120
cccaggagag gccagaaggc aaggaaattc tcatttcaga tgggccctgt cccatggaca 51180
agaccacct gctttattca ggtcccatag tcactctaag gttaaaatct cctagaggag 51240
gttggtagc ctigggggat ggggtgtccc ttgctgtgt cactacagc catttcatg 51300

tcaaacactc tgggctttac acagactgga gtcctgcccc tggcatctct ctaagcagct 51360

gtcccttcca gcacaagtg tcatgggggt catgggggtct cctgctgcta ggattctgga 51420

ggcccatggc aacagcaggc cactcctcac ctgttcaact caacctttcc ccaggagtgg 51480

ctgggagcca ggaatgagtc ctgggtgcttg gcatcccat gcagggttcc catcttctc 51540

caccttcage tcagcatctg tgctctcccc cgtctactct caatccactc tcaatgcctc 51600

cccttcaaag atctgcttgg aaagcaccgc tcttctgat gtctcactcc ctccatggca 51660

gatattctc ctggctgcat ctatgcagcc atcttgactc gcctccaaag tctttttaat 51720

taccacttcg gttaaattag taactatcat ttacaatgg cctgtgattc tgttttgac 51780

aaatatattg agccttttag catctataac aaatgttctc aaaaatcaaa atcctaaatc 51840

aagtctctgc cttagtctta tttctggggc ttattaaggc tataaaaatt aatcaccata 51900

aggttgtaga agctttttac agcttccagt caggctatga actccagtat caccacctcc 51960

agcctgataa ttacatatat tggaagaaaa tcagttaaag gactccctct agaccctga 52020

aagggtgtga gagacaacat ggtttgcct gccttcatgt gtccagtc atccctgtgg 52080

ctgcctctgt ccacctcage ttgcccactg tctttcttc ccaactgtct gccctgctga 52140

cttctggcct cagtgcaga tgcaaagaca aggcgacagc cccacataga ccgtttaacc 52200

agtcacacat ttgcataagc taaatggtca tgtcacagtc tgttgcccag gctgggtctca 52260

aactcctggg ctcaagtgat ccaccacat tgaccccaa ggtgctggga ttacaggctt 52320

gagccacagt gccagccaa gaaccgctt ttgagtgggc accttggcac acacctgta 52380

acgcaacact ttgggaggcc aagggtgggag tgtggcttga ggccaggagg ttgaggttgc 52440

agttagctat gatggcacca cctcactcca gctgggtgg cagagtga tcttttaga 52500

aaaaaaaaa aaaaacttg ttttctctgc agccgggctc cgtgaccaa cacaacaca 52560

aacttccct ccagagggtc caggaggggc tgggctgcag gaggtgctta gggcctctta 52620

gggaatggtg agtgaccacc caacgcaggc actcagcccc aggggcatat gcagagagag 52680

ggtccaggag gagctgggtc gcaggaggtg cttaggcct cttagggaat ggttaagtac 52740

caccaacgc aggcactcag cccaggggc atatgcagag agagggtcca ggaggagctg 52800

ggctgcagga ggtgattagg gcctcttagg gaatgtaag tgaccatca acgcaggcac 52860

tcagccccag gggcatatgc agagagaggc tgggaggaca ctttcagtga ctggggttac 52920

aaacccaac cataagacat tgctggctct gtgagccgcc acctccagaa atctccact 52980

tagttcttag cacttatcca ctcttccctt ttctactct caattcctgg aggatgcct 53040

cctttctcag gctcagacca acctaccagc tccactctag acctgaacac atgactcctc 53100
 cctctgtctc cacctggaaa tctcatcagt gcctcacatt tacactcctg aaaatcaggt 53160
 cctgcctacc caccctcttg ctccacctga ttcttgcctt gtttcagcca gagaccttgc 53220
 agtctccttt aactctcaaa cccacccaatg tctgttgagc atactgactg tgttctatgc 53280
 aagaaagagc agtttcttgg tggctctgcg gttttattag tccagaggca aagcgttggc 53340
 agagctgggt tcttctgaac cctgggaggg agattctgtt ttcattgcctt ttccagattc 53400
 tagaacccat attccttgct ctgtgtcccc ttcttccatc ttcaaaggcc atcctctcat 53460

ctctgtgtcc atcatcacat cacccttccc ctgactctgg ttctcctgct tccacttata 53520
 agcacccttg tgattacatc ataccacacc agacaatgca gggccatatt ctccccctc 53580
 gagattaatt taatcacatc tacaagtgc ctctgtccat atgaggtcac taaaccacat 53640
 gttctggggg tttgaatgta aacatttggg ggatgcatta ttcagccacc cacaagcact 53700
 gctccccact ggccacacac tatgcacagc cgagatcatg caagtggagg acgttcatca 53760
 acagcagctt cagcaggaaa ctatatgtc cactttcctg ccatttgtat ctggattttt 53820
 ttttcgtat cattgtagaa agagtgggtat tgtaaaatta aagatggatt attttcttc 53880

tagaacactt tggcaatcta tccaacatta ttatccct tctgagtgc aagtgtgagg 53940
 tcattcttcc attgagagct caatgcctac aattatgata atgcatattg ggtactttca 54000
 cacatcagaa agttcttctt tcttaaaatc tgttcttgaa ttattcattc ttctctagct 54060
 ttttgttgat ctattttata attttagaaa aatcagaaag taacttgaag tatctgtcat 54120
 ctctacaggt ttacctccct ctttgtggcc ttcagaatgt catgacacgc ttttcccttg 54180
 ctcatcacat ggtttctatg tatgagacct catcacagga gctgtggtcc cccgggagca 54240
 ggcatctgtg gatgggtgct tgcctctggc tgcgtggacc tgtgtgctgc cagtggcact 54300

ccacgacagt gatttcccag ctgagttttg cagctccaga tgggtgggtga gacactagga 54360
 ccactttgtg aacagcgagg gcttgggggt tgcttttcta ccatgtccag ggctgtgtgt 54420
 catgagggaa tgtttctaac ctgacatcat ggctgaagcc aacttagaac ctctctagcc 54480
 gtatggggag taggtgagtg atacagatgt taattagctc agtggagcca ctccctatg 54540
 tagacatgtt acaaaacatt atgctgtaca gaataaatat aggtcatttt tatgtgtcaa 54600
 tcaaaagaga aactaattat ttaaaaaaaa aaaaaaaacc tctctactca agccgaaacc 54660
 tcagctccag tcccacaagt cacacaaggc tgcctccgtc ctgtgtatgt taaacctacc 54720

tcagaaatgc aagggggcat tcaggtttca ttctcaattc aaatgccctt ttttaatttg 54780
 tctattccta gcacctggca acttccagct ctttttttcg gggtcattc attattttaa 54840
 gcacgtataa tttttcacc acattctaac acatgtagta ctgtagagaa tccttccta 54900

ggaggatcta cagcattaga aaagaattaa gaactccaat atttacaaga aggaaaaagc 54960
 aaaaagagat caaaaaatgg gcaacttcta gaaatagaaa accctcatga gtatgatgat 55020
 aaatcgctgg cacacatgtg aatagttact tgatgcttat agtgatgtct gggaaaaataa 55080
 catgaaatac ttataatctg tttctcacac atgtaattca aaagaataga gagaagatga 55140

tttgaaatat tcttaagttt gtaggaaaaa agctacttcc atatgcataa ttgcatgtat 55200
 tttgatactg ccattattaa gaactatcta agagggtcca ttaaaaataa aatttcttgg 55260
 ctgggcacag tggctcatgc ctgtatccca gcactttgga aggccgaggc aggtggctca 55320
 cctgaggtea gaagttcaaa accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt atctacaaa 55380
 aatacaaaaa ttagctgggc atgggtggcat gcacctgtag tctgagctac ttggggggct 55440
 gaggcaggat aatcgtttga acccaagagg ttaggttgc agtgagctaa gatcatacca 55500
 ccgcactcca gcctgacaga caaagcaaga ctctgtctca aaaatattaa aataaaattt 55560

ctcattccta ttacagagta atttaattca ttaatgcctt gccctgttac aaaactcatt 55620
 tgtaaaatac taattgtaat tgtgaaaaaa tggcaattga tactaatttt aaattctaaa 55680
 aacagggcac ccatattaaa gattattctg cagtaagaga attagctata acattttgta 55740
 ataaggtgga gaaaacattc tccaacttac aatggttggg gagaagaaag tttccagcac 55800
 ggtagatgga ccctaagagc cttgtttgaa ataataagac aaaaagatat acagagagat 55860
 gagccagatg aaggagagaca gagagagaga gagagagaga gagagaggca cagaaatgag 55920
 agatacaaaag tgaaagaggg caacctgtgg ggtcatcaga tatttgtttt ctgttttgtt 55980

tattctaaca taaaggcagt ggtgggtcat cgtgtatatt agagtttgca caatcactgt 56040
 ggaacacaga cagacacagg ggaagaggag aaacacaggg cggtggcttg cccttgact 56100
 gttcttagtt cctcaaaacg taacagcttt gcccaaccta agggaaacttt cagcagctgc 56160
 tcttctgcca taggcctctt tctgccttg ttttcatgtg gctgactgtt tctgttcctg 56220
 caggtcttag ctcatcagac aggcatttat tacctctgtg tcaacagtgg gagcttccat 56280
 tactctctag catgacactc ccttctctct tttaggaaat ttaacatgga agtgagtttg 56340
 ccatcgccct tctccccaca gtgttaacag tggtagaggaa gccagcctgt tccaccttgc 56400

ccctcccatg attccaacac tgagttcaga cttgtcacat ggaacttacc tttgcatgtt 56460
 tgtggcacag acagatggac ccaacctagg attagtggat ggatggatgg atggatggat 56520
 ggatggatgg atggatggat ggatagatgg atggatggat ggctgagtag gtgtgtggat 56580
 ggaagagtga aaagatagat ggatgcatgt atgggtggat gggtaggttg atggatgcat 56640
 ggatgggtgg atggatgggt gagtggatga atgggtgggt aggtgggtgg ctacatgcat 56700
 ggatgagtac ttggatagat aagtgagtgg atggatggat ggatggatga atgggtatgt 56760

gaagggatgg atgtattaga gtgggtagtt aggcaggcat gagctgatag tcaagtgatt 56820

gttaaactgc ctctctaaaa taataattgg tctcggctgg acgcggtggc tcatgtctgt 56880

aatccaaca ctttgggagg ctgaggtggg cggatcaciaa ggtcaagaga ttgagacat 56940

cctgaccaac atggtgaaac cctgtcttta ctaaaaatac aaaaattagc tgggcgtggt 57000

ggcgtgcatc tatagtcca gctactcggg aggtctaggc aggagaattg cttgaacctg 57060

ggaggaagag gctgcagtga gctgagattg tgccactgca ctccagcctg gtgacagagc 57120

aaagctctgt ctcaataat aataataata ataaataata attgatctca gccagcgcca 57180

agaaaaggca gtctccaat agatagaaaa caccgaaac tggatcatcag cagcttcctg 57240

ataagatctc aggcattggg tgagtgggct caagcatatg cactaagagg caaagtggca 57300

gagtttaact ggcacataat cttcctctag gaacactcta atagtaagag aaggacacct 57360

caaatgagca tgtgcacatt tcattaaacc cactgtgtat gcagccctc ccaagtgtctg 57420

gcaggccact gtacatgtgg gcagccact ccaagggaag aatcaaggga gaagaaatac 57480

aatcccaga accatgtcaa tgtataaac ccaagtcaa gggccggaca gagcacttag 57540

atctctcaag tcgcccactt agccctcttc caagtgtact ttacttctt tagttccac 57600

tttaaaactt taataaacat ttactcctgc tctaaaactt gcttgggtct ctactcttc 57660

tgtatcccc ttggccaaat tctttcctcc aaggaggcga gaatcaagtt gctgcagacc 57720

tgtatggatt cgctcctgt aacagatagc tggatgggtg gacagatgca tgaattagt 57780

gatggacgtt tggatgtgtg ggtgggtggg tggattgtgg gatggctgga tgaatgcatg 57840

gctggatggg tggacagatg catgaattag tggatggatg tttggatgtg tgagtgggtg 57900

ggtggattgt gggatggctg gatgaatgca tggctggatg ggtggacaga tgcattgaatt 57960

cgtggatgga cgtttgatg tgtgggtggg tgggtggatt gtgggatggc tggatgaatg 58020

catggctgga tgggtggaca gatgcatgaa ttcgtggatg gacgtttgga tgtgtgggtg 58080

ggtgggtgga ttgtgggatg gctggatgaa tgcattggctg gatgggtgga cagatgcatg 58140

aattcgtgga tggacgtttg gatgtgtggg tgggtgggtg gattgtggga tggctggatg 58200

aatgcatggc tgggtgggtg gatggatgca tggataagtg gtggacggat ggacgggtga 58260

gtggatgggt ggatgtgtgt gtggatgggt ggataggaaa gccctctaat tgattacagg 58320

gctcagtgtg tgcctcaaca tcatgatggc atcatcacat tggctcctgt atgaagcagt 58380

gggggaggag agtgtaccag gggagcagga atgacttttc tccagaatcg acctctcca 58440

ccctgcagcc tgggctgtgc aggccacatt ggagaagggt cggtcgacta ctctaaatg 58500

ttgttgtgtc caatggcttg ttgacgttga ttaggaatg agcctacatc tccacatag 58560
atggaactgt ttgggtcccc aaagcagaaa gcctcttctg ttgcaggtgc tgaagtttcc 58620
atcttcttct gcttatacgg aagctcacgc atcccttggg tggcaggcgt caggttcctg 58680
tgcgcactga gtccccctt tacatgcttt ggacagaagt gtgagacaca caagattgct 58740
gcaggaagtc cacctgtggg gatgtgtcga ctctccagc aagaacacga gtctgtcat 58800
tgaccatcac cacacataac aaattaagt tccctttttt gataacacgt cattgtttca 58860
cagagtattc ttttaaagt tataagtga ctgcagtat tattttttac ttctgttact 58920

aatttactca taattaggca caatttacac ttaagaaatt tcttaatagt tttttctcc 58980
ttaagtgaa ctacagtcag ataacatact tatcaattgt ctctagctct tgtcagaaaa 59040
acatatagat gtgtgtgtgc gtgtgtcttg gcctttccaa tgatgaatta agatgtgcat 59100
tgagaaggca ttactttat ttgacgttaa ggaagtacca agaagacgt ctccacagac 59160
cctgggaaag ccagcagctg caccctcagg ctgtgccagg cagggaacaa ggaggcagca 59220
ccacctgtg ggcagggaaa atgtctccc agtccctgcc gcttctctgc agaggcacia 59280
agagctgccc ctctctctgg gccttctctt gggtgatga gattgtctcc cgatatgcca 59340

aatcagggtt gtgcatctga ggctctgtct agactctcag ctcttctcta ctctgcaaa 59400
gtgaagaaaa caatgccaag gggctctgga ggcgtctcta cccctggaga gttttgactc 59460
tcttcaatag tctccactac cctgccctca ctccatgtcc tccgtttctc cctaaagcgg 59520
tgcccagtct gattgactg tggcagggat aacgaggggc caggacatca ggggagagaa 59580
gtttctacct gactcacagc agcggtgcc ctgcagactc ctgaagacac aagacacatt 59640
tccatcccag agaccagcg aaatgcaacc tcaggctaga gacagccagt tatttttct 59700
tgttctgtcc tggagaggcc actgagaaag tcgagcccct tgttaggaa aacatgagat 59760

ctctgtgtgt cgtctctgc ctgatggctg tacctccatg tgagtgtctc agagatttca 59820
gaacgggggc tttgggtgt ggtgtccgt tgtgactcat ctctttgctt ctgttcctg 59880
agtgtctgc atcagatgca gctactggag tcatgcccag ggctggtgag gtcttcacag 59940
acctctgggc ctggaccag cagccctctg ggaaggcgt ggggcacctc agctccaggg 60000
gcagcacaca ctacagccca gccttcttg gccactctc catctgtaga gacacatcca 60060
aggcccagt atccctgcag ctgagctccg tgatggccaa gggcagggcc gcacattccc 60120
gtgggagaca gaatggggac ctacagctga gccagacac aaacctccct gcagggaagc 60180

acaagaccac caggcggcgc tccagaccac acagcgccc cagaagcagg ttttaggggg 60240
cggggcagac gtgtccgct tgagttaggt cattggtttt acttccctg agcaaagcg 60300
ctctgccaag gactcactgc acctctcacc ttacagtgtg tttttttt tttttaatc 60360

accctgtaga gttttgctag ctaatttaga tattgaggag tgcctcatac ttccttgggc 60420
ctctgtttgc agaaacatag caattgtgag gaggcacgtg ggaaagcccc ggctcgttga 60480
cccgggggat gctgctgtgg ccctggcaag agggcgctcg gccgcagtaa caaaggtgca 60540
gacggctctc agcctgcgcc cgcgagtagc aacacataag ggctgtaacc taacgaaaaa 60600

agaatcgag tgcaactgtc ctgcatttga gtttgtgac agttttgccc ttgtcttta 60660
acaggttcta acataaaatt ttgaatgttg gttcaagccc tgtgggtaaa atgcacttac 60720
ccacattcct taacaaata gaacactgag gtggaaatgt ttgaaaaag tagttttcag 60780
acatttggaa acaagcatca caggatcata acccctgaga aaagaaaaac aaatgaacga 60840
atcctgctat tgctgaaag cagctgccag gacacacgga aaggcttagt gagctgagcg 60900
gacagagagc agagttcaag gcagcagcag ccgaggggga ggagcaccgg ggagcaggct 60960
gctgtgcagc caggatgggc cggggtgggg cggggggaga acagctggag acttgccgca 61020

gggaggggga tccctcaggt ttggggctga gaactgactt atgcctgact tatgcctgca 61080
tgaaaagaaa ctactcgata tcagggggaa atcaccagaa acctgtggac ccaaaactac 61140
acagagccta cacaaggaaa gcattgtttg tgttctccca gccagggtgg aaagaccttg 61200
agatatgtaa agcttcaagc aatcttccga agtaatctcg tgagtagtgg tgccacatta 61260
attcaggact aaaggctgct ctgaactgaa cctaagaaat gcttcaagt tagcctggag 61320
cccggtgca gtggctcaca cctgtaatcc cagcactgtg ggaggccgag gcaggcggat 61380
cacttaggt caggactttg agaccagcct ggccaacatg gcaaaacctg tctctactaa 61440

aaacacaaaa attagctggg cgtggtggca gatgcctgta atcacctccc acctggaccc 61500
ttccttgata catcagaatt acaactagag atgagattgg ggtggggaca cagagccaaa 61560
ccgtatcaca taggaacct aagagataat aaagtaggaa aacttccac atcagtaacc 61620
ctttatccga tagtaatccc aatctgcaaa gtaaaactgt gtgattttac taagataacg 61680
gaatcttctc tacagaagga ctttccagt caaaagctcc ccacctcac catgaaatgc 61740
acgtgaccat ttccaatttg tgtaaagtcc tcagttagta ctgagacttc ggaaggttag 61800
aaatcccttt gctcatgctg catggtccgg atgagatgta agaalcatta gctaatagac 61860

atgcaacagc ttttgttga aagatgttat gagacattta aggtatttgc ttgtgattac 61920
taagcattca ttgtatcatt ggagcacatg tgcttttata ccttgagaaa attccagtaa 61980
ttgaattgct ggggtgaatg ggattttgat ttggattaaa tttaactat agattttatt 62040
tagggaaaac tggcatctta attatgttat tggggggccc ttgctcccag agctcccaag 62100
atggtggcag gccgcttcca aaatgaccgc aggcacttc caagatggtg gcaagcctca 62160
tgttctctga cctgggggtc ttggcctcac ggattccaag gaatggaagc ttgggcatg 62220

cagttagtgt tatagctcta ttagaagccg tgggtcacgg aagagaaccg tggaaaccag 62280

tgactagtgt tcagctcgat taggacgaac ccaggcactt agccgtgcag gaacaatggc 62340

gagcatttgg cccgatcgag agtggcaatg ggcgcctcgc tggatcagga gcacagcgga 62400

tacctgatg gatccggagg gatggaagcc agcgggtgggt ctcccacggg ggcaaacagc 62460

agtggtagac ggtgagcgaa agcgaagctc gagccgtaac aaacatggac cagaagagtg 62520

cagttgcaag atttagtaga gtgaagacag agctccata caaagggagg ggacccaaag 62580

agggtagctg ttaccggctc gaatgcctgg gtttatatcc cgatcattgt ccctcccgt 62640

gtgctctcag gtgatagatg attggctatt tctttacctc ctgcttttgc ctaattagca 62700

ttttagttag ctctctttac tatctgattg gtcgggtgtg agctgagttg caagccccgt 62760

gtttaaaggt ggaagtggtc accttcccag ctgggcttag ggattcttag tcggcctagg 62820

aatccagct agtcctgtct ctcaattaca ctgagttttc caatccatgc atccaatatg 62880

tggtgtatct ctcatatgt tcatagcctc tgagcaatgt ttacaattt tctgtgtaaa 62940

gaactccaca tcgttttatg tttcttctaa ggtatacct gattgctttt tatgtcttca 63000

caagtttttt cttttcaaaa ttaattttcc aattgtttgg tgctaatatg ctcaaatgtc 63060

cttgattttc ttagtttgaa cagtcgcttt ttgttttggg gatttatttt tttttcagat 63120

tctttaagat tttctatgtc tataaccata taatctctga acagagacag ttttgctttt 63180

tcctttcaac ttgaggtagg ttttctgggt agttcaggac gcgcaggcac tgggtgggtg 63240

gtgttagcag ctgcacgatg ccttgagag gacactctcg ggggactgtg gccgctgctc 63300

agctgtgacc gttcttatag caccagcagc tgcggccacc attcttatcc aatttccaaa 63360

gccacaccac aggccctctc aagaacgagg cgtggaggct atgccctctc ctggacacat 63420

catcattccc aagccccacg atgtggggcc catgggacgc acacctttgt ctgtccagac 63480

ctcagcccca cctcctcatc ctgcaccaga actcttcaga gccagtgca tgaatgggc 63540

taccaaggaa atgagggtag gttcctgaga ggaaactggc cctgcatttg ggagctagga 63600

gtctgcta at tcgcctggca gccctgtgca gccctccgtg gctacagtcc acccgtgcc 63660

catcagtgcc tcttctctgt gcaagcctgg acctcgccct gggctcagga tgggctgtag 63720

accgagaatg caggcgggaa agtctttgtc tatcggggcc atagtcaggt tctacagtga 63780

gtcagggaaa gacctgtgga ggtgtggatg aggacaatgg gtccaccatc aacaggagga 63840

cacgggttcg accccttgca gaggcacagt cccacatcac tgggaggcag ccacactcac 63900

tgctcgccc tctcctcaca cagtgcagtt tccacgttca cagccccagc cagtcaccag 63960

gaatgccctg ggggcggcct ttccccagtg cactccgagc cctcccttgg ctgtgcggtg 64020
agctccatgc ccaggagata tccaccata gtccctccga aagcagctga cctgccatgc 64080
cctggaacca caaatcccca cagatcagcc agcctgcagt gggccttggga tgtggtgagg 64140
agtgggtggca cccccgttcc caccacacag atgcaacgcc tgtgggtgac gcatgtgagt 64200
actgaggagt agagggtaga actgtaggcc ccgagaacca cagaaactcg ggtgttacac 64260
tctggggcca tgtaaggaga aagtgtcact ggacagaaac aggccctcc tagacactgt 64320
gtgcgccata gtcacctgtc attagctctc actcttcag attcatgatt gaggtggtta 64380

aaaaaaaa agtctctact caccatcca acccatcct ggggtgttcc caccaccctt 64440
ggggttttgg atgagctgcc ctggccact gtgctctgtg gacctccctt tagaagctca 64500
cagctccctg cactcggctc catcctgcc caccacacag aagcaaaacc cctctccttt 64560
ccactgcagg ctttctctgg accagaatgc tgacctgtg ccttctact ccgaagtgg 64620
gggactgcct ggggtgtgtg ggggtttgag ccttcttact ctagggacct ggcacctggc 64680
cccaggggca cagggatggg gcatctgcct agggatgcct cctcatgcca gggggtgggg 64740
gttagtacca tcggccctca ggatttgttg catgaatgag tgaatgggtg aataaatgaa 64800

ggggatctga tctatgaata agggatatata gactttggtt gatgtaggac gccaaatgct 64860
ggaatttcag agtcatcaca ccagggggcc ctgcctctga gctcctcttt gcatccaatc 64920
tgctgaagaa catggctcta gggaaccaca gttgtagacc tgaggggccc ggctcttcaa 64980
tgagccatct ccgtcccggt gccttatatc agcaagtgc gcacacaggc aaatgccagg 65040
gtgtggtttc ctgtttaaat gtagectccc ccgtgcaga actgcagagc ctgctgaatt 65100
ctggctgacc agggcagtca ccagactcga gtgccatttc attacctctt tctccgcacc 65160
cgacatagat tctcactcac ctgtgccatc tccggggaca gtgtctctag caacagtgt 65220

gcttggaaact ggatcaggca gtcccatcg agaggccttg agtggctggg aaggacatac 65280
tacaggcca agtggataaa tgattatgca gtatctgtga aaagtcgaat aacctcaac 65340
ccagacacat ccaagaacca gttctccctg cagctgaact ctgtgactcc cgaggacacg 65400
gtgtgttatt actgtgcaag agacacagtg aggggaagtc agtgtgagcc cagacacaaa 65460
cctccctgca gggatgctca ggacccaga aggcaccag cactaccagc gcagggccca 65520
gaccaggagc aggtgtggag ttaagcaaaa atggaacttc ttgtgtgtc ttaaactgtt 65580
gttgtttttt tttttttttt ggctcagcaa cagagatcat agaaaaccct ttttcatatt 65640

tttgaatct gttcttagtc taatggagat tctctaatat gtgacaatgt ttttctcttg 65700
ctgttttttg aattctttgt ctttgacttt tgacaacttg acttttgaca gtgtgcctca 65760
aagaagtctt attttgggtt ctgtgaacct cctggatctg ggaagttttc agctatgatt 65820

tcattaaacg tgttttctac accatttccc tactcttttg gaatacccat aatgcaaata 65880
 tttgttcaact taattgtgtc ccataaatgc tggggatttt cttcattcct ttttactctt 65940
 tttttctttt tattcatctg cctgaattat ttcaaaagat ctgtcttcaa cttcagaaac 66000
 tcttttgctt ggccctagct aatcttgaag gtctcaattg tacttttaat ttcattcatt 66060

gaattcttca actctggaat ttctgttggg tcttttttat gatacttata tctttgttga 66120
 attcctcatt caaatgataa attgttttcc tgatttcaact gaattttcta tctgtacact 66180
 attgtatctc ccigagtctc ttagagattt tccttttgaa ttatttttct gacattctgt 66240
 atatttccct atgattgggg tctgtactg gagaatgact gttgtctttt tcaggtgtcg 66300
 tgtttccctgg ccttttcatg ttttatgtgt tctacgttg atttctacac atctggcgga 66360
 ccagtcaccc ctigcaattt aatggagtag gttttgcagg aaaagacttc ctagtacaga 66420
 cgggtctcag ggtgtcagtg tggcggggcg tctgggcttt agttctaggt tgacgcagta 66480

gcgtagtctc catgtcgttt cttcagctgc cgtccacatt ggtgacgttt gcgagtgtct 66540
 cagtggcctg ggctgagagg tttgtggcag tggaagtga acgttgctag aggtggactc 66600
 accaggctgt ttctgaggtc gaggcacatg catgcacatg gtggattgac caacttgggtg 66660
 ccaggctcac taggggttggg gacatggggc tgtttctcag gccaggtatg caaacacaag 66720
 tctctttggc tggcctgggg gtgtggcttc tgagggcaat ccacagggtc gttttctcagg 66780
 ttcaggacac aagtgcattg ccgtcaact ggcttgggca tgtgtctccc agggccaccc 66840
 catgggctct ttctcagacc caggacatgg ccacatggct tctcagctg gcctgggtgt 66900

gtgtctgtg gggggctgca ggggcacagg gttatttctc aggccggggt catgggcgca 66960
 cagctgcttg ctggcttata ggagtgcctg ccagggttgg cccatgatgc tgtttctcag 67020
 gcctaatttc aggtgcagag cctttgggca ggtcaacggc atacctgtgg aaattggagt 67080
 ggatgccaca gggtatttc tcaggtgcct gagtgtgggc acatatecac tctgccagcc 67140
 tggagttagt atcaggtgct cgggtggctca ggggcctctc ctgctcaggg gagggccctc 67200
 agcagcttgg ccaaatcaat ggttgattca ccctgggcag gcctggcagg ctcttctctc 67260
 agctggatgt gcagcagcag ggggttgggtt ttttgctgtg cagggccaga gtcacggcca 67320

atcctcagcc taggctctgc acagccaggg ttgtggcatt cagccacca gatatgggca 67380
 tctgaagat ggagcccaa tgctagaaaag gggcagtggc taccagctc agggcaggat 67440
 gcactccaga ggcggctccg gtctcaaggt ggcgtgggc tgcagcagct aggtcacag 67500
 tggatgaatg ggggcaggga gtacacacct tgtgtccta atctgggatc attcctggca 67560
 gtccecaaac ttggctgagg gcttgcaaaa cctgtggaat tctctgttg caagggtgt 67620
 agatgtttgc agtggcagtg ggtgtggcg ggaaatctgc ttacctttc cctacatggg 67680

aagtccctcc tgtgtccaga ccaatccgat ctgggtgggg aagacaaggc tgcaaaggcc 67740

aggtgcctcc atgtgcctc ccatcacca cgggtgcgtt tccacacctc cactgcactc 67800
cgtcagtctc cttcaaac tccagtcaaa ctttagctgt ttcttctttg cttattcct 67860
tcctcatggg gaggtgtgg gtgaacacca ggcttctcta agttcttcat ccatcttgct 67920
gatgtcattc tccatccagg catgggtttt taagaagtag tgaatactga aatttcagca 67980
gaggacacct ctataaaaat tctgcaactg gaaaacctcc ttaattggc tgattgtcat 68040
tacaattgga ggaaaactgc caataatttc aaatttagaa ggctgagact ctataaaca 68100
agactaaca tatgttttct gatatttttc cccaaaataa tacttttcca agacgaaaat 68160

ttttccaggg tatataagca catgtgctcc aatgatacaa caaatactta ctaatcataa 68220
gcaaatacct taaatgtctt ataacatctt tcacacaaaa gctgttgcat gtctattagc 68280
taaaaattct tatgtctcgt ccatcatgag cagcatgagc aaagggtttt ttgaccttca 68340
aaagtctcag tactaactga ggactttaca caaattggaa atggtcacct gcatttcattg 68400
gtgggtgggg ggagcttttg cactggaaaa tccttctgta gagaagattc cattatcttg 68460
gtaaaattac atagttttat ttgacagatt gggattacca actgataaag ggttactgat 68520
gtggaagttt tcctacttta ttctcctatt aggttcctat gtgatatggt ttggctctgt 68580

gtccccacc caatctcatc tccaattgta attcccatgt gtccaggag ggtccagggtg 68640
ggagtgatta gatcaagggt ggtttttccc aggtgtttt catgataggg tgttatcatg 68700
agatatgatg gtttaaaagt ggcaggttcc cctgctctct ctctcgctg ctgccacata 68760
agacgtgctt tcttttccct tcaccttctg ccatgattgt aagtttctg aggctcccc 68820
agccatgcgg aactatgagt caattaaacc tcctctcttt ataaattacc cagtctcagg 68880
tagtatcttt atagcgggtg gaaaatggac taataacta tggctttgaa ttaataattt 68940
aaaattgtc agcttggcaa taaaacatcc tgttgacatt tatttttttag gtaatatattt 69000

aaattggcag ttcatctcat gtttttaca attcttattt tcagggtgtt taaggccttt 69060
gctttgaact tgggtgttcc ttacactcca tgcgttagt gaagaggac caggttggga 69120
ggcattggtt tgggtgttgg tcaggaaggg cagagtgatt tgagtagggt ctgagtggat 69180
aatagctcat cagtttgga tttataaatg accagggatg atttaaggag attcctgcca 69240
gacacctatg ccatggccat gccctatctg gatctccagc cgtgagatga gaaccagcc 69300
atgcggggga gtctgttctg tctgtcaat gttgtaagtg gcacatgcta ttggataatg 69360
tagaattgaa tggatatcat ttattatta taatttaca acttcctaca ataaacttat 69420

cacctttata catagaaaca aatataagta ctttttcct cccctatgtc attttgagcc 69480
 ctctctccaa accatctccc cactctgcga ctactgtcc tgcatttgcc tatgtcttgg 69540
 caagtccctgc ttagacaagc actcaccaga ccactactc agcctccctt cagcgccccc 69600
 ctggccccc tgcctcaata catgttgagt ggtcacacac atggactgaa caccatctat 69660
 tccatgcact gcccagatga ccgactgag cagcaagaga gaaatgatcg cattagctat 69720
 caattatgcc aattcaaatg ctggagtctt tctcagatac ttttcaatgt tcaagaattg 69780
 ttgattgtga attctatacc caatgaaact atccttcaga aatgagcaga aaatggatac 69840

cttctcaaat aaacaaaaac taaaagaatt ctgtctacaa gatgtactct taaagactgg 69900
 ctaaaggaag ttcttcaaac agcaaggaaa ttgaattgat cttatgtcct gcacacttgc 69960
 taaatttctt ctcaatttta gcagcactgt ttagattcca taggattttc catacaaaca 70020
 gtcatgtggt ctatatatag agacagattt tctcttttc cagtggggat aaatttatgt 70080
 ctttttctt ctgtgttaca gcaggtagga cctccagtac aatgttaaac agaagtgggtg 70140
 aaaacagaca ttcttgctg tttcctaacg ttggagtgtg gtcttttact atgggtgcag 70200
 atgttagctg taggggtttt ataaatgccc ttcacacat tgaggaagt tgcctctatg 70260

cctaattttc tgagagtctt ttaatgtgac actcatgcta gaatttatta aatgctttct 70320
 gtctactaag atgattatgc agttcttata ttaacatgaa taattacatt tatttattct 70380
 ttaatatcaa ggcaattttg cattctgag acaaacccca tttagtcatc atgtgttgtt 70440
 attgttcatc attgttggt tcaatttctt caaaatttgt taagaattgt tacatctatg 70500
 tttacaagga agattagtct gtagggattt tttcttata ataactttgc ctagttttgc 70560
 aatcagggtg atgttgact cacagaatga gtgggaagc tatttctcc tcttcatctt 70620
 tctgaaagaa ttgtataaa attggaatta tatcttctt aaaggtttgc aagatttcat 70680

aatgaagtca ttggcctaga gttttctttg tgggaaagtc tttgtttgtt tgttttggg 70740
 tttgggtttt ttttaagag acacagtctc actctgttgc ccaggctgga atgcagtggg 70800
 gtaatcatag ctacacagcag cctcaacctc ctgggtctca gcaatctcc tacctcagcc 70860
 ttcagagtag ctgggactac gggcatgtac caccacacce agctgtttgt ttgtttgtt 70920
 atcgctttgt ctgtttttg aggtcttatt atgttgcca ggctgggtctt gaactcctgg 70980
 cctcaagtaa tctcatgcc tcagctccc acagtgtgg aattacagc atgagccact 71040
 gcacacagac tgtgggaaag ttttaacta aaaattcaat tttctctcc tttccagtg 71100

agctttccag tgtctttcaa ttaatgtatc tattttatct aagtgttga atttattgtc 71160
 aaaattttt taaacaatat tctctctta gaggttgaac atctgtagaa tctgtagtga 71220
 tggcacctct taaatccctg atcttctca tctgtgtcgt ctctcttct ctaatcagta 71280

tgccataaagt ttaatttcat tgattttcctt aaaaaactgg ttttggtttt attgattttt 71340
 ttccctagtt ttttgtgtta catttcattg acttctgctc tgatatttac tatttccttt 71400
 ctactgccta cagtaagttt aatttgctat tttcttagtt tcctaaagtg gaagctaagt 71460
 ttattgactt gaggcctttc ctctgtctgg atgcggatat ttgctgctaa acatttcctt 71520

ccaacaccat gctgtgagtt ttagttacag cgggcttggg gttggcctga gaaattctac 71580
 ttaaacagct gcacctatca tgtaagtgat aaatgatgta cctgcctggc cctcacccct 71640
 ggtcaaagaa tgggatgtac taatgagcaa tgttgctgcg tagctgtgga tttcaaggta 71700
 ttttctgtgt ggttttatca tcagcattgt ttgttgatga ctgcaagact gatgatttgc 71760
 acctggcctc ggtgagatcc ccgaaagacc ctgcagatgg gctggttact tagcagaaaa 71820
 tatgacaacg tggccagcag gaaacaggaa ggtacaatcg gctgcaggtg agctgttgga 71880
 agtaagtacc aattttccta ttttgtattt gcattttaat agtgagactg cgcttatgtt 71940

atttgtgtga aacagcttta ttcatagcac tgtaatttaa agagaaaacc cattcatggg 72000
 aacaacaaac gacctagaca ccaaggtagc tcatgccatc caaggctata ctgtgcagtg 72060
 attgggaaaa tgggcactgg tcccagaagt ctgatcgaca ctctgccact ggctagtccc 72120
 gtgctggggg gcgaggatcc acactctgcc actggttagt cccatgctgg ggacaagtat 72180
 ccacactctg ccaactggcta gtcccgctgt gggggcgag gatccacact ctgccactgg 72240
 ttagtcccat gctggggaca agtatccaca ctctgccact ggctagtccc gtgctggggg 72300
 gcaaggatcc acactctgcc actgattagt gttgtgaaga tttaataaaa gaaccacac 72360

catattcttt gacttgtgtt ttccgtatca tgagagatag taagagtaca ttattattat 72420
 ttataaagta aactagaaag cacatgggaa gacaagaaga aaacctgaat aaacatgaat 72480
 taccctattt tcctcaggag aaaactttca cactctgaag gtacacaaat tagcctacaa 72540
 atttaagtga aagcaaatag actgtttagt gtaccaattc tcaatgtcac agtgttacat 72600
 ggaaagttaa atacacaaga acagcccaaa agatggaaac aatggacgtg gtcaaatgac 72660
 atcagtacaa catccatagt gtcctaagta gccatcttta aaatgggtta gaaatgcctt 72720
 caatcattca cacagacaca tgcatgaac aaactctaag aagtgttctt acacgggaaa 72780

agcaagttac agatgcatgg gcatgatatg gatgtagatg tgtgtatgtg catccactc 72840
 atacacaaaa taccagcat cgcccatatg cctgctgtgt gcgtaagtgt gagcgagtgc 72900
 acagacaaca gcgtgcagaa attcaaacca agctgtgggt acttgttacc actgggaagg 72960
 gagtccgtca cagagggaaa gagaacagg acatcagcct ttgacttcag aactgttctt 73020
 gcctttttac atcctgtgct gttttcagca tcatcgagc ccttaacaca catcacggga 73080
 glaagagtgt gttagaggga gcattcggtg ggacagatat tgccatggct tgtggataga 73140

gttcacagtc ctttaataatc cccgagatgg cagccaagag ctacgtttctc aatcacgcag 73200

cttcacccca gaaactgaca gaaacccaac aacaaaaagg tgtccattct gacagcctca 73260

gcctgtgctg gctcagatga gcaaaaatgt acagatatta ataatgatgt tgatttgaag 73320

agcacagagg ggggtatgca tgataagggt ccaaatTTTT accttaaaaa agaatacatt 73380

tactttctca tcacctacat aacgatcatt ttttaaaaaa ctgatcaaat ttgggtgttac 73440

aagggcacgt tgcaaatctt tctggctact tttctctgac tattctaatt acgttaccgt 73500

gttttctcct gtatgtgccc gttcattgtga atgtcatttc tggctacttt tctctgacta 73560

ttctaattac gttaccgtgt tttctcctgt atgtgcccgt tcatgtgaat gtcattttctg 73620

gctacttttc tctgactatt ctaattacat taccgtgttt tccigtatgt gcccgttcat 73680

gtgaatgtca tttctggcta cttttctctg actattctaa ttacgttacc atggttttctc 73740

ctatatgtgc ccgttcattgt gaatgtcatt tctggctact tttctctgac tattctaatt 73800

acgttaccgt gttttctcct gtatgtgccc gttcattgtga atgtcatttc tggctacttt 73860

tctctgacta ttctaattac attaccgtgt tttctgtat gtgcccgttc atgtgaatgt 73920

catccaggca gatttcccaa atccggcttc ctgtaaccaa gggtgaaag agggaacggt 73980

ttcctgggaa tcctttttgc agttttattt acccgagggc agaagccac ggttccgtga 74040

agagtctatt gctctccct ctctccttt gtgtctctat ttttaattga caaaaaagca 74100

aatgtgaaga ttcttgggtt acaatgcaaa gtgacaatgc ctgtctatat tgtgggatga 74160

ttaaaacaag gtaagtggca tatccatcac ctacacact tatcattttg ttggtgagaac 74220

atttaaaatc tcattttta gcaattttga aatagtcatt attgttaact atagtcacca 74280

tgctgtgcaa cagatcaaaa gaactgactc ctccatcag cagaaacttc atgccctttg 74340

accagcatct ctcttttccc cgtccacgac taacccccag ccaagagaa cagccaacac 74400

ccacctcgct gctgccacac gacatgtcgg gctttgatgg gatggaggtg aggggtgggga 74460

agacaattcc aaagctggag cactggcctc acagtcaga cacttttcta ctatcctga 74520

gagaatgatg tgctgagacc aactaaacct ccctgtctt tcccatatgg cagaaaagag 74580

gcaaccagg gaagccattg ccaggacatc atggtcaccc aacccttggtg cagaaaggaa 74640

gcacctgccc aggatgccat agcacccaac cctcatcccc aaggaaacac agcccagggc 74700

accatggaca cccaaccgtc atccccaggg gaggacacag cccagggcac catggacacc 74760

caacctcat ccccagggga ggacacagcc cagggtatct tggacacca gccctcattc 74820

ctaggggagt acacagccca gggcatcttg gacatccaac cctcatcccc agggaaggac 74880

acagcccagg gcatcttga cacccaaccc tcattcccat aagagcacac agcccagggc 74940
atcgtggagg cccgaccctc atccctaggg gaggacacag cccagggcac catggacacc 75000
caaccctcat ccccagggga agacacaacc caggccacca ttaacacca atcatgtgca 75060
gggaggggtgt ccttggagcc tgggactctt gccagtgaag cggtaggacaa gaaactgagg 75120
atgcgatcag cacacagaaa tctcaggcag cctaggatac atgaggcctc tcacccttg 75180
gaacactgag cagccaccag gagccacac cttgaggtac agcaggagcc atgcgtctt 75240
gctcttgctc atcacactc ctgcacacag cactgacac acgcctcgt gcacgttgca 75300

gattaactcc actggccttg cacttgcaac gctggaggct gagaggtatc cccaggttct 75360
tttctcgtga gaggggcagg ctgactttca ctctctcca tgtgctagag gcagctccac 75420
caacactggc tgcctgagt ggatgcacct ggctctggaa ttcctgtcat ttgctttgga 75480
tccaggagcc cctgcctcat gtagctactt aacagaaagg aggaatccac ccaggacatg 75540
cccagacggg agcctcacag gatggacagt ggtgtctggg gtcacgggca gccctgaccc 75600
agcagcgcca gcaccagcac acccagtggg gaaggcgggg aggcccaaac gccaccaca 75660
gtttgttact cactgggtg ggaccgggca ccctgcctt cctgacaccc tggagtccct 75720

gcctctctct agagccccc agcccatctg cctcagagca tccagagaca gacctgggga 75780
gccatttctc caggccctgg acaaggaaac agggaattcc aggttatggg tgcctggggc 75840
aggtctcagg cagggtctgg gaaccagaga gaggggtcac cgcgaggcct caggcctggc 75900
accagcatt tgagcctcag tttaccagcc cagcaggtgc tgagtctgga ctggatgacc 75960
ttccacccc cagtacctc tgcctttcc cgagcatgtc agctctgctc cagcatcctg 76020
gtgtgagcgc aatgccatt tttttctcaa caaatacgaa aggaggaagg tgccccagg 76080
gccctgtgcc ctgaggatgc ctgtgtggag gggtccattt catcactggt gtcactcaca 76140

ggaagggacg aagccacctg ccttgacgga gcttactcca cctccgccga aggccgggga 76200
ggtccctcac agagaacctg aggccagca ggctgcagag gtgctggcat ggaatgactg 76260
ctcagacgcc cggggccggc agagaggacg gatgtggggg aggtgcacac tgaggagcct 76320
ctccttgag gtggagacac gtgcaccaca tggaccagga cacagtccac gaagcctgc 76380
atccccctga gctgcagctc aaggcctct ctctgagccc agagtccac ccctgggagg 76440
cagctcccc agctctgagg gaggagggca tccaccaggc cctccatctc ctgggggcac 76500
cagccagcc cagaggctct gcaggactct gcacctcaa ttcattggca ggactttctg 76560

gatgtatctt aaggactgag gactccacat cagggaccac acaagaccgg ggtcccgac 76620
acgggggttg ggggtgagca tgtcaccggg atgggctgtg gcgtcactct ggtacttcat 76680
ccggacagcc agggacaaa gccacgcct cagccccacc ccaccctgc ctccatggc 76740

aacgcagggt ctgcagatgc aggagagtga gaagcatggt agccaggcag actagaggac 76800
 ccgagctggg gttgagcacc tccctgtcta cccagggcat ggctgtgag actgcagggtg 76860
 gcctagtgtg tgctgcagge tcaaggtcct gccccaggga gcatgacatt caggcccaga 76920
 aattgcatcg tgctgcacac agtccaaggg gataaccctg tgaagttag gtcaccagca 76980

ggcttggggt caagaccgag ctgcagagga caggtttctg gaaggcacag catcatgggt 77040
 ggagggactt ggagcaaggt ccttagcccc gggaccagtg aatgtgtgcc cttataggga 77100
 aaggggggtct gtgcagaagc aagtttagctg aaaatcatga agtggagagg ctcccctgga 77160
 ttaaagggtg gagccctaata gtaatcaca gtgtccttct aggaggttgg cagagggaga 77220
 ctgacataga cagaagccag gtgaggtggg aagcggaggc agaggccgag agagcagacg 77280
 ctacgcctg gccctgaaga cggaggagga gccgagagct cagggatgga gagactggag 77340
 gaggcaggga agttctcccc gcaagcctgg agggagcatg gcctccagca cccccagacc 77400

ttggccctgc aggtattcatc tggacctgtg gtataaatgg tgtttaagcc actgggctgt 77460
 gcaaattgtc atagcagcca tggcgattc ctagaggag ccctggtggg gaccagcag 77520
 gcagcgacgg ggccctcaca agcctgtgag ccactcagag ccgcgagagt ggctaggctt 77580
 ggtgaggtgc agccacgcg cactccact aaggcagcct tagggccac acttctctc 77640
 tctctctctc tctctctatc tctctctc cctctctcc tccctccgc tctcttggtt 77700
 ggacagctct ccatcatccc cctggacatg accacctccc aaggccgagc tggggcgctt 77760
 tgctcaggt gagcactgac atcctggggg tgtgaggggc acctgccag cggccccgtg 77820

tgcaggatgg gcggtgggc ctagctggca ctgggcataat ggcccggctg gtgcctgcag 77880
 gctgcagctt ttctggggtg gctgggatca gtgaaggcct ccagagtctg ggccctgggat 77940
 ccctgcagt ctggctgagg acaggcgggg ctgggcagtg agggcactgg gtcactatca 78000
 ccacccaggg ttattactt cactaggtgg gacctggcac cctgccttc ctgacacct 78060
 ggaatccctg cctctctcta cagccccaa gccatctcc ctgagagcct ccagagacag 78120
 acctggggag gcatttcttc tgccccagc agaagcccgg gaggccgga aggcacagt 78180
 ggtctaaagg agaggatccc aggaactgct gaggggtgac tccgacgagg caagcataga 78240

gcccactgag aagcggggtg ggagccccac cagggatggg ctagtctctc atgaaggacc 78300
 aggaccaggg aaggacaagg gggcctgtg gggcagggtc tgctatgcc gagtcctgt 78360
 gagcctggcc cagacctgcc tctctcttc ctattggtc cccacaggtc cgtggtggtt 78420
 gccgtatcgg gagggcccat ggtggcaggg gtgggacacc tggatatact cgccaggtgt 78480
 gtccaatagg ctcatgtca cacttctcc tggcacctgg gcaaagcctg agcaccaggg 78540
 cactgaagt agggcaaggc ctggggccc cacaggatgg ccgaggagac agctgcaggg 78600

cgctgggac ccctgggctc aggaggtaga aggatacagc ctgaaaaccc acaccacaag 78660

ctcaccggcc agtgcaggcc cacagagctc gaggagcag ccctgagcct cccagggaga 78720

gatgctctgt gcacgccggc acaggccctg ggttacaaac cctaggcaca gcccaggaga 78780

ggcccaggcc ccagtccagc aaggggttgc aggaagcaag aggtccccgg ccacagcatg 78840

agataagccc atcaagccag ggccagggtg gcaatgggag gcaggcaggg ctgggggtg 78900

agtccctgct gcagcgccgt ccaactgtga cggaggagt ttcttccctg tgcggagtcc 78960

acgggcctcc tgtgagtgtg tgcattggca caagtgtgtg tgtggctctg ctgtgtgtct 79020

gtacacacat atgttttggg tttttttgtg tctcagacca cagagtctgc ccttcccacc 79080

aaagcccagg cagaaggatg aaccacgcc cctggggccc aggcctcagc agcctctgcg 79140

ggatcattgt tcccattgt cacttgcctt tgccacagcc ctatttctcc acaattcctt 79200

aaagtctca acatgcattt aaggcacaaa ggtgaaactg cccagaaaca tctgactccg 79260

ccgtggaacc caggagcaag ctgggttagc taaggagcgg ggccgttggc agaggctggg 79320

gatccaggct gaactttgga ggagcatgt cccagcatgg gctcctgact atgtcctcct 79380

gggacaaacc caaacccgt ctttgaatat gggagggact ttgctggccc cggccctgac 79440

cgcagcactt ggaaactgag gagtggctgc ctctccgtg tcacagtgc ccgttcacca 79500

tcatagaagc aactctgca cctccatggg cccctctgtg gctgtgcct gggtccaagc 79560

tgagcccagc tgcccaggcc cagaaggaaa gcccaggcca ggtgcccagc acagaggcag 79620

tcacataccc cggggagagc cacagcaagc agccaatatt gcccaggaga ggagtagctg 79680

acaaggcaga acgtgagctg ccatcggtc gagaggcttt gctggctctc ctggggctct 79740

ggacatgacc agggaggagc agggagaag tcgcatggtg gtccatcct gggtggggcc 79800

tgatggcagc tggccaccg tccagagtgc gcagccagat gccagcgcca ttcacacagt 79860

cacatcattg gtcacagaat gcaggacata gattgtcttc ttccatcac agtctgtcc 79920

agacccatag cctagggtag acctggaaga ttcaatgtcc acaccgggg ctggagcgta 79980

gccatgagcc acgccccctg cccgtgcatg gaaagccagc ccaagctctg ctccatcct 80040

agccaaagtc agtgtcttt ccccttctcc caagtgagct ctaggcacct gcctaccctg 80100

ccatctgagg atgacagcct tcattccatt ggaacctggc tctgccacca gcaggcttgc 80160

agtctgggg agactccgtc acctctctat gcctcagcct ttccatctgc acaggaggaa 80220

gatgatgatg gtgtgatga tgatggcgat ggtttccttt tgcatctgag gcaaggacta 80280

attgagatga tacacatcag gcactgggta tggctgtggt ccttctgag cactcaatct 80340

atgtgagctg tccttgtgaa atgggtgtca ccacatttcc ccacgcagaa catcctttgt 80400
ctgccatact tgaacgtct gccccaatac taacagctcc tcatggaaga tgtgcacacc 80460
caccaccct cactactcca aaggtgcccg tgctttatca agccaaagtc cagccaggaa 80520
ctttacagca gcatcccttt ccctctccaa gcaccaagga gcaaggcaaa gcactacatc 80580
ttccatctgg aggcaatgcc accctcttct cccattttca ctgccatccc taagaggcag 80640
tgcttcccca aaaggttcca tagcagcctg cctacagcaa ctctgttcac acgagtttca 80700
gcatccttgc agtggctccc ctgccatgct gtggctcttc attcaccctc ttctcctgct 80760

ccccgtgaca ggcatagatt ctgagtgtc tggatacatt gctttgttta ataacattac 80820
agcttctgtg ctgaaaaaga tacagcagat agagaaggca attgttgaac acaaaatagt 80880
gacagcagag atgacggcaa gttggcattt ttcttttcta gcaataaaac ttaaagctga 80940
ctcaaggaga aatggaaatc ataattggaa cagtaatcct caagaaagca ttaagattat 81000
taaataattg ccttcacaga tgacttcagg ccaagatggc tttatgggtg aagtttagac 81060
tttcacaaaa ctaatcagtt cccataagaa ctgctccagg atttgaggga acatgggaaa 81120
gtctatataa gggatcacia ttacagctcc ccagagttaa acatgggcta acttgcatth 81180

tggcaaagag ccaaatgtta taaatgacat cctagaaggc caaattctgt ccatctcgtt 81240
gaacaaggac ttacaccagg aatttagaac ttttatagc tcatcccacc actcaggcca 81300
atgatgacce atgatcatct caccagaaat ggaaagactc agatgattaa tagagtctca 81360
atttctctga gacatctaag agcccagccc aagcccagac ccaggagggc acccaggcct 81420
ggacagagaa cactgatatc acaccagccc tccagaggga agcagagact ctttcaagct 81480
ctggaaacac agggccagac agctgccccaa agttgggcag gcttcactgc aaacccaaat 81540
catgaagcta ggtaacacct ttacagattc ttacattta aaaatcatca aaacaagagt 81600

aaataataaa ctcaataat attaatctaa tatgtaaagg tcttgtacca ttattatgca 81660
aacaacatac ataagctaata aagaaaaaga acaaatccct taagaaatcg gcaaaaagga 81720
tataacacaa ttcttaaaag aaaacaaatg gctagcacac ataaggaaaa cactttgtga 81780
acagacattc ttcagaacat tatttataat tataaaatag ttgaaagcaa gatagtgcct 81840
gaagaaatta tggatgatac attagtggga ctattctgca aacattccca attatacttg 81900
tcacatatct gtgataacgt gacagccagc attcatgggg tgacctcatt tggtaaaagg 81960
gtgcaaagct caacacgcat tgtgagatga ctgtgggtga aaattagtgg gattattccg 82020

caaacattcc caattatact taccgcatac ctgtgataac atgacagcat tcatgggggtg 82080
acctcatttg gtaaaagggt gcaaagctca acacgcattg tgagatgact ggtgtaaaata 82140
caaagaccaa actgtgaaaa ggagtcacat aattaatcga tgcttacctt cagttttggg 82200

ctaattttta aagtatgcta taagcataatg ctccctgttat aacagaatgg agggattatg 82260
 agagatgatg cagggtgtgc ctgggcctcc cctggccac tgggccttag agatgccttc 82320
 ccaggcatcg ctgtcagggc ttccctcaga gggagtcctg tattgacctc accaccaagg 82380
 tctggagcag gggatcctta gatattggtt ggggttatct caccttaggt ctgaatatgg 82440

ggttgcttta gactgttttg tgctgttaga atagaatacc caagactggg aaatttatac 82500
 tgaacggaaa tttatttctc acagtcttag aggctgtgaa gtccaagagc acaggtgcca 82560
 gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtccaa agcaagtcca ggagcatctg gcgaggacct 82620
 tcttgctgtg tcatcacatg gcggaaggca agaaagagag caagaggggg ccgaactcac 82680
 ccttttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcactctt 82740
 catactgtta caatggcaat gaaatttcaa catgagtttt ggaggagaga agcattcaaa 82800
 ccacagcaag ggtgctccta cctcctctct cagggcactc gcagaaagag ctgcaactgc 82860

acgtccttcc tccgtccatc ctccatccct tcccaatgct cgtgcataac ctgtgaccca 82920
 ggaggtctgg catagggggg gctcctgcct taggtctgag gccctgtctg aagaggggta 82980
 ggtgaggagg ccatctgatg gtctgggcca agacagtcac aggacgcac atttatcacc 83040
 aaggaggctg agggttgagt ctccaggctc agggaaactcc ccacaaagt ggaacctgc 83100
 ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacaggtc 83160
 ttgagctcag ccagagtctg cctccctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 83220
 tggagcccag ccccatctg acctacagg gccaaaggct gggccctggg ttccctcaa 83280

ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttctcca 83340
 gagccccaa gcatcacggc accaagaagg gtaggacctt ggcctgagga attggcacca 83400
 aagccccaga aactacctg gacaccatgg agagaggcct ggaggggaag caccaggcac 83460
 tgcctccctt tctgatccca cctgagggtg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 83520
 cccagccctt gcagcccagg gatactgtta ctgtgccctt gggggacccc tggccagtct 83580
 gtgcaaagaa gtcaccacc tacactcaga gacagtgggg gtctctgtcc cacatcctca 83640
 gagcatggcc cggtctgtgc agggatggtc tcttggtcct cagagcatgg cccggtgtct 83700

gcagggatgg tctcctggtc ctgagagcat ggcccagctg ctgcagggat ggtctcctgg 83760
 agcccccca gtgtcttatt gtcagggtc cctccacccc ccgcaccaa gagagagcca 83820
 gaccccagca aggtctccag tggcttcagg tcacaccctt aggtgacct cagccccatt 83880
 aacacctgcc tgagaaagct ccacgcacca gaactgaccg tctgtccaa ctcttgacct 83940
 cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atcttctc cgtccgttcc 84000
 cgatgtccgt gtgtctcctg tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgtccc 84060

tgaagtgtcc ccattgggaa ggatggggcc tgtgtctcca ggctctggga ggacagaatc 84120

ctgacctcaa cagtgcccg caccgacaca actggcccca tcccggggac gctgaccagc 84180

gctgggcaac ttttcccttc cccgacgact gagccccgag caccctccct gctcccttac 84240

caccctccctt tacaaggctg tggcctctgc acagatgata atggagcttg gctcattccc 84300

ctagagtcgg tagggagtta aggacaaaac tcagtttcct ccacctgaac tcaagtctgc 84360

ctatgtttac ctaatcacac ctgggtggaca gtttggacaa acttgcacac tcagagacac 84420

agacacttct agaaatcatt atctccctgc cccggggacc ccactccagc agaagtctgc 84480

taggcactgg cctgggccct cctgtgtgcc taggaggtg ctgacctcct gcctggctcc 84540

tgtccccagg tccagagtca gagcagactc cagggacgct gcaggctagg aagccgcccc 84600

ctccaggcca gggcttagtg caggtgcca ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga 84660

ctgggccaca cccctccgt gcacgcccc tcttgccctg caccacacag cccagcccc 84720

cgtgtctgat gccccccac agcagagggtg ctgttctgtg atccctggg aaagacgccc 84780

tcaacctcca cctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 84840

ctccccacct ggctcctgt gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg 84900

tggccctag gagcccatg cttactcta cagacccaa ccaagcacc ccttctgca 84960

gggccagct catccccctc ctctccctc tctctctc tctgcctc tacgggaaat 85020

ccgggactca gcagtaacct tcaggaagca gggcccaggc gccgtttaat aggaggcttc 85080

ctcacaatga aacttttaga aagccttgac tacaatgatg accttggtgt ggctgtgaac 85140

actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg ggggccggg 85200

gtcgtctgct gtctgtctc gccacagca cgcattggagg atctgagggtg ccacacctga 85260

cgcccaggcc agaacatgcc tcctccagg gtgacctgcc atgtcctgca ttgtggagg 85320

gacaggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagaggaaa 85380

actaacagga ccaagcacc ctcccgttg aagctgacct gccagaggg gcctggggcc 85440

acccacaca cggggcgga atgtgtacag gcccgggtct ctgtgggtgt tccgtaact 85500

ggggctccca gtgtcaccc cacaactaaa gcgagccca gcctccagag ccccggaagg 85560

agatccgcc cacaagccca gcccctatc aggaggcccc agagctcagg gcgccggggc 85620

agattctgaa cagccccgag tcacgtggg tacaactgga acgaccaccg tgagaaaaac 85680

tgtgtccaaa actgtctcct ggccctgct ggaggccgc ccagagagg gagcagccgc 85740

cccgaacct ggtcctgtc agctcacacg accccagca cccagagcac aacggagtcc 85800

ccattgaatg gtgaggacgg ggaccagggc tccagggggt catggaagg gctggacccc 85860
atcctactgc tatgttccca gtgtcctctg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc 85920
cctcaggga acgggggtca ctggcacctc ccagcatcaa ccccaggcag cacaggcata 85980
aaccacacat ccagagccga ctccaggagc agagacaccc cagtaccctg ggggacaccg 86040
accctgatga ctccccactg gaatccaccc cagagtccac caggaccaa gaccccgccc 86100
ctgtctctgt cctcaactca ggacctgtg cggggcgggc catgagacca gactcgggct 86160
tagggaacac cactgtggcc ccaacctcga ccaggccaca ggcccttct tctgcccctg 86220

cggcagcaca gactttgggg tctgtgcaga gaggaatcac agaggcccca ggctgaggtg 86280
gtgggggtgg aagaccccca ggaggtggcc cacttccctt cctcccagct ggaaccaccc 86340
atgaccttct taagatagg gtgtcatccg aggcaggtcc tccatggagc tcccttcagg 86400
ctctccccg gtctcacta ggctcagtc ccggctgcgg gaatgcagcc accacaggca 86460
caccaggcag ccagaccca gccagcctgc agtgcceaag cccacattct ggagcagagc 86520
aggctgtgtc tgggagagtc tgggtcccc accgcccc cgcacacccc accaccct 86580
gtccaggccc tatgcaggag ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta gggctctact 86640

cacgtggctc cctcctggg tgaaggggtc tcatgccag atccccacag cagagctggt 86700
caaaggtgga ggcagtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcagc tctctagcc 86760
ctggctgccc tgtgtccct gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 86820
gccccatggt gtgcccaca ctcagttcac aggaagaaga taagctccag accccaaga 86880
ctgggacctg cttctctgcc accgttgtta gctccagacc tccgtgctc ccccgaccac 86940
ttacacacgg gccagggagc tgttcacaa agatcaaccc caaacggga cgcctggca 87000
ctcgggccgc tgccacttc ctctccattt gttccagca cctctgtgct cctccctcc 87060

tccctccttc aggggaacag cctgtgcagc cctccctgc accccacacc ctggggaggc 87120
ccaacctgc ctccagcct tctcccccg ctgtcttcc tgcccatcca gacaacctg 87180
gggtcccatc cctgcagct acacctggt ctccaccag accctgtct cctccctcag 87240
acaccctcc caggccaacc ctgcacatgc aggccctccc cttttctgct gccagagcct 87300
cagtttttac cctctgtgcc taccctctgc ctctctctgc ccacaactcg agctcttct 87360
ctctggggc cctgagcca tggcactgac cgtgactcc cacccccaca ctgccatgc 87420
cctcaccttc ctctggaca ctctgacccc gctccctct tggaccagc cctggtattt 87480

ccaggacaaa ggctcaccca agtcttccc atgcaggccc ttgccctcac tgcccgtta 87540
cacggcagcc tctgtgcac agaagcagg agctcagccc ttccacagc agaagcact 87600
gaaagaaatc ggctccagc acctgatgc acgtccgct gtgtctctca ctgcccgcac 87660

ctgcaggag gctcggcact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggga 87720
 gaatgcagg ctcccagaca gccagccct ctgcaggcc tctcctggga agagacctgc 87780
 agccaccact gaacagccac ggagcccgt ggatagtaac tgagtcagt accgacctgg 87840
 agggcagggg agcagtgaac cggagcccag accataggga cagagaccag ccgtgacat 87900

cccagcccc tcactggcgg cccagaaca ccgctggaa acagaacaga cccacattcc 87960
 cacctggaac agggcagaca ctgctgagcc cccagcacca gccctgagaa acaccaggca 88020
 acggcatcag agggggctcc tgagaaagaa aggaggggag gtctccttca ccagcaagta 88080
 ctcccttga caaaaaac ggtccacga actccccag gacaaaggag gagccccctg 88140
 tacagcactg ggctcagagt cctctccac acaccctgag tttcagaaa aaacccctg 88200
 gaaatcatag tatcagcagg agaactagcc agagacagca agaggggact cagtgactcc 88260
 cgcggggaca ggaggatttt gtgggggctc gtgtcactgt gaggatattg tagtagtacc 88320

agctgtata cccacagtga cacagcccca ttccaaagc cctgtgtaa acgttccac 88380
 ttctggagct gaggggctgg ggggagcgtc tgggaagtag gccctagggg tggccatcaa 88440
 tgcccaaac gcaccagact cccccaga catcaccca ctggccagt agcagagtaa 88500
 acagaaaatg agaagcagt gggaagcttg cacaggcccc aaggaaagag ctttggcggg 88560
 tgtcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggcctt ttgtgtttc tgctttcctg 88620
 tgcagatagt tcataaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtgagc ccaggaggac 88680
 agtgtgggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgctatc ctacactgtc atctttcaag 88740

agtttgccct gtcccacaa tgctgcatca tgggatgctt aacagctgat gtagacacag 88800
 ctaaagagag aatcagtga atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg 88860
 tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtccctgatg caagggcaaa gtacagtgtg 88920
 taccttcagg ctgggcacag acactctgaa aagccttggc aggaactccc tgcaacaaag 88980
 cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gccctccctg agagcctcat gggcaaagat 89040
 gtgcacaaca ggtgtttctc atagcccaa actgagaatg aagcaaacag ccatttgaag 89100
 gaaaacaggc aaataaacga tggcagggtt atgaaatgca aaccagaca gccagaagga 89160

caacagttag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgctg agtaattgga 89220
 gtaacaaagg aaagtccaaa aaatactttc aatgtgattt cttctaaata aaatttacag 89280
 ccggcaaaat gaactatctt cttaagggat aaactttcca ctaggaaaac tataaggaaa 89340
 atcaagaaaa ggaatgatcac ataaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 89400
 ggtatgaact gagacacaca gggttggcaa gtctcctaac aagaacagaa caatacatt 89460
 acagtacctt gaaaacagca gttaaaattc taaattgcaa gaagaggaaa atgcacacag 89520

ctgtgttttag aaaatttctca gtccagcact gttcataata gcaaagacat taacccaggt 89580

tggataaata aacgatgaca caggcaattg cacaatgata cagacataca ttcagtatat 89640

gagacattga tgatgtatcc ccaaagaaat gacttttaaag agaaaaggcc tgatatgtgg 89700

tggcactcac ctccctgggc atccccggac aggctgcagg cacactgtgt ggcagggcag 89760

gctggtacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggcacagag ccgtatcccc 89820

ccgaggacat atacccccaa ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactcag 89880

ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cgcccatgca cagggaggca gagcccagct 89940

cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcaggcacag agcatgggct 90000

gggaggaggg gcagggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagictca 90060

tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacctc acctggcctg 90120

gacctcacct ggccctagacc tcacctctgg gcttcacctg agctcggcct cacctgactt 90180

ggaccttgcc tgcctgagc tcacatgatc tgggcctcac ctgacctggg ttccacctga 90240

cctgggcttc acctgacctg ggccctcatct gacctgggcc tcactggcct ggacctcacc 90300

tggcctgggc ttccacctgc ctcaggcctc atctgcacct gctccaggtc ttgctggaac 90360

ctcagtagca ctgaggctgc aggggctcat ccagggttgc agaattgactc tagaacctcc 90420

cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggcccag ggaatataaa aagcctgaat 90480

gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 90540

agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagcctc agggcacagg tgggcacgga 90600

cactgtccac ctaagccagg ggacagaccg agtgtccccg cagtagacct gagagcgtg 90660

ggcccacagc ctccccctcg tgccctgcta cctcctcagg tcagccctgg acatcccggg 90720

tttccccagg cctggcgcta ggtttgggt gaggtctgtg tcactgtggt attacgattt 90780

ttggagtgtt tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctgggaac 90840

cttctgccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat tttgactgag 90900

gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtga gccctgacc caaacacaca 90960

gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccaccc tgagctcctg cctgccagcc 91020

ctggagacca tgaacagat ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtcaa 91080

caggtctgca tcgtctgct cctccaatac cagtccggt ggggacaggg ctggcccaca 91140

ttaccatttg ctgcatccg gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctgggccac 91200

atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gagttagggc accaggaagg tgggctggc 91260

cctgtgcaact gtccctgccc ctgtgggtccc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc 91320
 tcctgggtca ttccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtccatca 91380
 tcctgcctgg ccgtcctgag tctctgcct ttccaaacct caccgggaa gccaacagag 91440
 gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac ctccagaaa tctctgtctc tctccccagt 91500
 gggcacctc ttccaggga gtctcagt atatacagt gggaaccac atctggatcg 91560
 ggactgcccc cagaacaca gatggccac agggacagcc ccacagcca gcccttccca 91620
 gaccctaaa aggcgtccca cccctgcat ctgcccagg gctcaaacct caggaggact 91680

gactcctgca caccctctg ccagacatca cctcagcccc tcttgaagg gacaggagcg 91740
 cgcaagggtg agtcagacc ttctgccctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaagtc 91800
 tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atgggggccc cagacgcctg gaccagggcc 91860
 tgcgtgggaa aggcctctgg gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tctactgtg 91920
 tgactacagt aactaccaca gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actccaagg 91980
 tttatgcaca ctctccgt cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt 92040
 ctgccagac cctggcctc tagggacatc ttggccatga cagcccatgg gctgggtgcc 92100

cacacatcgt ctgccttcaa acaagggtt cagagggtc tgaggtgacc tcaatgatga 92160
 ccacaggtgc cctggccct tccccaccag ctgcaccaga ccccgcatg acagatgcc 92220
 cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tcttccaac 92280
 acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggttggaat caagaggaca gcatcccca 92340
 ggctcccaac aggcaggact cccacacct cctctgagag gccgtgtgt tccgtagggc 92400
 caggctgcag acagtcccc tcacctgcca ctagacaaat gcctgctgta gatgtccca 92460
 cctggaaaat accactcatg gagccccag cccaggtac agctgtagag agagtctctg 92520

aggccctaa gaagtagcca tgcccagttc tgccgggacc ctggccagg ctgacaggag 92580
 tggacgtgg agctgggccc atactgggcc acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 92640
 gcacatgcc gggagcacc agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag 92700
 gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tcctgagca gccccacg 92760
 tccccagtc tgggggccc tggcacagct gtctggacc tctctattcc ctgggaagct 92820
 cctctgaca gccccctc cagttccagg tgtggttatt gtcaggggt gtcagactgt 92880
 ggtggataca gctatggtta ccacagtgg gctgccata gcagcaacca ggccaagtag 92940

acaggccct gctgtgcagc cccaggcctc cagctcacct gcttctctg gggtctcaa 93000
 ggctgtgtt ttctgactc tccctctgt ggggaggggt cctcagtgg gagatctgtt 93060
 ctcaacatcc caggcctca ttctgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc 93120

cgcggttaag atagggtggg cagcctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 93180
actgtgccta gtggggcact ggctccaaa caacgcagtc cttgcaaaa tccccacggc 93240
ctccccgct aggggctggc ctgatctcct gcagtcctag gaggtgctg acctccagaa 93300
tggtccgtc ccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggtgcag actgggaggc 93360

cacccctcc tccccaggt tcactgcagg tgaccagggc aggaatggc ctgaacacag 93420
ggataaccgg gccatcccc aacagagtc acccctcct gctctgtacc ccgaccccc 93480
caggccagcc catgacatcc gacaaccca caccagagtc actgcccgt gctgccctag 93540
ggaggacccc tcagcccca cctgtctag aggactggg aggacaggac acgccctctc 93600
cttatggttc cccacctgg ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgt 93660
tgctgattg gccccagga gcccagaact tctctcagg gacccagcc cgagcacccc 93720
cttaccagg acccagcct gccctctc cctctgtc tctctcacc acccatggg 93780

aatccagaat cccaggaag ccatcaggaa gggctgagg aggaagtgg gccactgcac 93840
caccaggcag gaggtctgt ctttgtgaac ccaggagggt gccagcctcc tagagggtat 93900
ggtccacct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacggtgt 93960
gggggagggc tcagggcccc gcgggtgtc catcttgat gagcctatct ctctaccca 94020
cggactgcc cacctctct taccctggc cacacgtct ccacaccat ctaagtcca 94080
cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagaggctg ggggtgcagg gggccgactg 94140
ggcagcttcg gggaggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaaggag cccctcccc 94200

tgggtccagg atcctctct gggaccccc gatcccatc cctccaggt ctgggaggag 94260
aagcaggatg ggagaatctg tgcgggaccc tctcacagt gaatacctc acagcggctc 94320
aggccagata caaaagcccc tcagtggcc ctccactgca gtgtgggcc tgggggcagc 94380
cgctcccaca caggatgaac ccagacccc gaggatgtcc tgccagggg agctcagagc 94440
catgaaggag caggatatgg gacccccat acaggcacag acctcagtc cattcaggac 94500
tgccacgtc tgcctggga ggaacccct tctctagtcc ctgcaggcca ggaggcagct 94560
gactctgac ttggacgct attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 94620

gggatgagga cggccgtca aggcagaaa agaccaagtt gcgtgagcc cagcaaggga 94680
aggtcccaa acaaaccagg aagtttctga agtgtctgt gtcacagtg agtatagcag 94740
ctcgtccac agtgacatc gccaggccag aaacccatc ccaagtcagc ggaatgcaga 94800
gagagcagg aggacatgt taggatctga ggccgcacct gacaccagg ccagcagacg 94860
tctctgtcc acggcacct gccatgtct gcatctctgg aagaacaagg gcaggtgaa 94920
gggggtccag gaccaggaga tgggtccgt ctaccagag aaggagccag gcaggacaca 94980

agccccctcc ccattgaggc tgacctgccc agagggtcct gggccccc aacacaccgg 95040

ggcggaatgt gtgcaggcct cggctctctgt ggggtgttcg ctagctgggg ctccacagtgc 95100

tcaccccaca cctaaaaaga gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgcccaca 95160

agcccagccc ccaccagga gggcccagag cacaggcgcc cccgtcggat tctgaacagc 95220

cccgagtca agtggtgata actggaacta cactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 95280

tctcctggcc acagtggag gcccgcag agaggggagc agccaccca aacccatgtt 95340

ctgccggctc ccatgacccc gtgcacctgg agcccacgg tgtcccact ggatgggagg 95400

acaagggccg ggggtccgg cgggtcgggg caggggcttg atggcttct tctgccgtgg 95460

ccccattgcc cctggctgga gttgacctt ctgacaagtg tctcagaga gtcagggatc 95520

agtggcacct cccaacatca accccacga gccagggcac aaaccccaca tccagggcca 95580

actccaggaa cagagacacc ccaatacct gggggacccc gacctgatg actcccgtec 95640

catctctgtc cctcacttgg ggcctgctgc ggggcgagca cttgggagca aactcaggct 95700

taggggacac cactgtgggc ctgacctga gcaggccaca gaccttccc tctgcctg 95760

gtgcagcaca gactttggg tctgggcagg gaggaacttc tggcaggtca ccaagcacag 95820

agccccaggg ctgaggtggc cccaggggga accccagcag gtggccact acccttctc 95880

ccagctggac ccatgtctt cccaagata ggggtgcat ccaaggcagg tctccatgg 95940

agcccccttc aggtctctct ccagaccca ctgggcctca gtcccaactc taggaatga 96000

gccaccacgg gcacaccagg cagcccaggc ccagccaccc tgcagtgcc aagccacac 96060

cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggtcgggctc cccacccca ccccaacctg 96120

cacacccac ccaccttgc ccgggcccc tgcaggaggg tcagagcccc catgggatat 96180

ggacttaggg tctcactca gcacctccc tctgggaga aggggtctca tgccagatc 96240

ccccagcag cgtggtcac aggtagaggc agtggccca gggccacct gacctggccc 96300

ctcaggctcc tctagccctg gctgcctgc tgtccctggg aggcctgggc tccaccagac 96360

cacaggtcta gggcaccgc cacactgggg ccgcccacac acagtcaca ggaagaagat 96420

aagctccaga ccccagggc cgggacctgc cttgtgcta cgacttctg cccagacct 96480

cgttgccctc cccgtccac ttacacacag gccaggaagc tgttcccaca cagaccaacc 96540

ccagacgggg accacctggc actcaggtca ctgccattt cttctccatt cacttccat 96600

gcctctgtgc ttctccctc ctcttctct cgggggagca cctgtgcag ctctccctg 96660

cagtccacac cctggggaga cccgacctg cagcccacac cctggggaga cctgacctc 96720

ctccagccct ttctccccg ctgctcttgc caccaccaa gacagccctg gggctctgtc 96780
 cctacagccc ccaccagt tctctac tag acccgtcttc ctccctctaa acacctctcc 96840
 caggccaacc ctacacctgc aggcctctcc ctccactgcc aaagaccctc agtttctcct 96900
 gcctgtgccc acccccgtgc tctctctgcc cacagctcga gctcttctc tcctagggcc 96960
 cctgagggat ggcatcgacc gtgccctcgc acccacacac tgcccatgcc ctacattcc 97020
 tcctggccac tcagcccca ctccctctc aggcctggct ctggtatttc tgggacaaag 97080
 ccttacccaa gtctttccca tgcaggcctg ggcccttacc ctactgccc ggttacaggg 97140

cagcctctg tgcacagaag caggagctc agcccttcca caggcagaag gcactgaaag 97200
 aaatcggcct ccagcgctt gacacacgtc tgctgtgtc tctcactgcc cgcacctgca 97260
 gggaggctcg gcactccctc taaagacgag ggatccaggc agcagcatca caggagaatg 97320
 cagggtacc agacatccca gtctctcac aggcctctcc tgggaagaga cctgaagacg 97380
 cccagtcaac ggagtctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 97440
 ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccgagccc acaccatagg gccagaggac 97500
 agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtccacaa caccctatgg aaaggagaca 97560

gaccacagt cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccaacc 97620
 aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 97680
 cttcaccagc aggcgttcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 97740
 aggaggagcc cttgttcag cactgggtc agagtctct ccaagacacc cagagtcca 97800
 gacaaaaacc ccttggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaaatg 97860
 gggctcagt acacccgag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 97920
 tattgtacta atggtgtatg ctataccac agtgacacag cccattccc aaagccctac 97980

tgcaaacgca ttccacttct ggggtgagg ggtggggga gcgtctggga aatagggtc 98040
 aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactccct ccatcatca caccaccag 98100
 ccagcgagca gactaaacag aaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggcccaa 98160
 ggaaagagct ttggcgggtg tgtaagagg gatgcgggca gagcctgagc agggccttt 98220
 gctgtttctg ctttctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 98280
 gagttagccc agaggacag cgtgggaaga gcacaggga ggaggagcag ccgtatcct 98340
 acactgtcat cttcgaaag ttgccttgt gccacactg ctgcatcatg ggatgctta 98400

cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagttagat ggatttcag cacagatctg 98460
 aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 98520
 aggacaaagt tcagtgggca cttcaggca ttgctgctgg gcacagacac tctgaaaagc 98580

cctggcagga actccctgtg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 98640
ccctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacaggtgt ttctcatagc cccaaactga 98700
gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 98760
atgcaaacc agacagccac aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctggttgagt 98820

tcattgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaactc caaaaaatac tttcaatgtg 98880
attttcttcta aataaaattt acaccctgca aatgaactg tttctttaag ggatacattt 98940
cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgggtg 99000
ttacttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 99060
taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa ctctaaatt 99120
gcaagaagag gaaaatgcac acagtgtgtt ttagaaaatt ctcatccag cactgttcat 99180
aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 99240

gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atcccaaat aaacgacttt 99300
aaagagataa agggctgatg tgtgtgggca ttcacctccc tgggatcccc ggacaggttg 99360
caggctcact gtgcagcagg gcagcggtt acctgctggc agttcctggg gcctgatgtg 99420
gagcaagcgc agggccatat atcccggagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 99480
caactcagcc aactcccca ggcagagccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 99540
gcccagacc tccgcagcca gcaccacctg cgcacgggccc accaccttgc aggcacagag 99600
tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcaccagag aaaactgcag 99660

acgcctcaca catccacctc agcctccctt gacctggacc tcaactggcct gggcctcact 99720
taacctgggc ttcacctgac ctggcctca cctgacttgg acctgcctg tcccaagctt 99780
tacctgacct gggcctcaac tcacctgaac gtctctgac ctgggtttaa cctgtcctgg 99840
aactcacctg gccttggctt cccctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttcacctggc 99900
ctgggcctca ctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacctggcct ggacttcacc 99960
tggcctgggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcg ggcctcacct gcacctgctc 100020
caggtcttgc tggagcctga gtagcactga ggtgacgaa gctcatccag ggttggggaa 100080

tgactctaga agtctccac atctgacctt tctgggtgga ggcagctggt ggcctggga 100140
atataaaat ctccagaatg atgactctgt gatgttggg caacttatga acccgaaagg 100200
acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag 100260
gacacaggtg ggcacggaca ctatccacat aagcgaggga tagacccgag tgtccccaca 100320
gcagacctga gagcgttggg cccacagcct cccctcagag cctgctgcc tcttccggtc 100380
agccctggac atcccaggtt tcccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgtc 100440

actgtggtat tacgatatTT tgactggTTa ttataaccac agtgtcacag agtccatcaa 100500

aaacccatgc ctggaagctt cccgccacag cctccccat ggggccctgc tgcctcctca 100560

ggtcagcccc ggacatcccc ggtttcccca ggtggggcgg taggtttggg gtgaggtctg 100620

tgtcactgtg gtattactat ggttcgggga gttattataa ccacagtgtc acagagtcca 100680

tcaaaaaccc atccctggga gcctcccgcc acagccctcc ctgcagggga ccggtacgtg 100740

ccatgttagg atttgatcg aggagacagc accatgggta tgggtggtac cacagcagtg 100800

cagcctgtga ccaaaccg cagggcagca ggcacgatgg acaggcccg gactgaccac 100860

gtgggctcc agcctgccag cctgggagat catgaaacag atggccaagg tcacctaca 100920

ggtcatccag atctggctcc gaggggtctg catcgctgt ggcctccaa cgccagtcca 100980

aatgggacag ggacggcctc acagcacat ctgctgccat caggccagcg atcccagaag 101040

ccccctcctc aaggctgggc acatgtgtgg aactgagag cctcatatc tgagtgggg 101100

caccaggagg gaggggctgg cctgtgcac tgcctgcc cctgtgtcc ctggcctgcc 101160

tggcctgac acctgagcct ctctgggtc attccaaga cagaagacat tcctggggac 101220

agccggagct gggcgtcgt catctgcc ggccgtctg agtctgtc atttcagac 101280

ctcaccgggg aagccaacag aggactgcc tccacattc agagacaaag aaccttcag 101340

aaatccctgc ctctctccc agtggacacc ctcttcagg acagtctca gtggcatcac 101400

agcggcctga gatccccagg acgcagcacc gctgtcaata ggggccccaa atgcctggac 101460

cagggcctgc gtgggaaagg cctctggcca cactcgggt ttttgtgaag ggccctcctg 101520

ctgtgtgact acagtaacta ccatagtgt gaacccagt gcaaaaactg gctggaaacc 101580

caggggctgt gtgcacgct cagcttgag ctctccagga gcacaagagc cgggcccaag 101640

gatttgtgcc cagacctca gcctctagg acacctgggt catctcagc tgggtggtg 101700

ccctgcacac catcttctc caaatagggt ctccagagg ctctgaggtg acctcactca 101760

tgaccacagg tgacctggc ctccctgcc agctatacca gacctgtct tgacagatgc 101820

cccgattcca acagccaatt cctgggacc tgaatagct tagacaccag ctcattcca 101880

gtacctctg ccaattgct ggattcccat cctggctgga atcaagaagg cagcatccgc 101940

caggctccca acaggcagga ctccgcaca cctcctctg agaggccgt gtgttccga 102000

gggccaggcc ctggacagt cccctacct gccactagag aaacacctgc cattgtctc 102060

cccacctgga aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagacagtc 102120

ctcagggccc ctaagaagga gccatgcca gtctgtccg gacctcggc caggccgaca 102180

ggagtggacg ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag 102240
 gagagcacat gccgggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgctc ccagagccca 102300
 ggaggtctga gaggcctctc caggagagaca ctgtgcatgt ctggtaccta agcagccccc 102360
 cacgtcccca gtccctggggg cccctggctc agctgtcttg gccctccctg ctccctggga 102420
 agctcctcct gacagcccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg cgatgtcaga 102480
 ctgtggtgga tatagtggct acgattacca cagtgggtgcc gcccatagca gcaaccaggc 102540
 caagtagaca ggccctgtct gcgcagcccc aggcattccac ttcacctgct tctcctgggg 102600

 ctctcaaggc tgctgtctgt cctctggccc tctgtgggga gggttccctc agtgggaggt 102660
 ctgtgtctca gggcagggat gattgagata gaaatcaaag gctggcaggg aaaggcagct 102720
 tcccgccctg agaggtgcag gcagcaccac ggagccacgg agtcacagag ccacggagcc 102780
 cccattgtgg gcatttgaga gtgtgtgtcc cccggcaggc ccagccctga tggggaagcc 102840
 tgtccatcc cacagcccg gtcccacggg cagcgggcac agaagctgcc aggttgtcct 102900
 ctatgatcct catccctcca gcagcatccc ctccacagtg gggaaactga ggcttggagc 102960
 accacccggc cccctggaaa tgaggtgtg agcccagaca gtgggcccag agcactgtga 103020

 glaccccggc agtacctggc tgcagggatc agccagagat gccaaaccct gagtgaccag 103080
 cctacaggag gatccggccc caccaggcc actcgattaa tgetcaacc cctgccctgg 103140
 agacctcttc cagtaccacc agcagctcag ctctcaggg cctcatcct gcaaggaagg 103200
 tcaagggtg ggctgccag aaacacagca cctccctag ccttggttaa gacagggtgg 103260
 gcagacggct gtggacggga catattgtg gggcatttct cactgtcact tctgggtggt 103320
 agctctgaca aaaacgcaga ccctgccaaa atccccactg cctcccgcta ggggctggcc 103380
 tggaatcctg ctgtcctagg aggtgtctga cctccaggat ggctccgtcc ccagtccag 103440

 ggcgagagca gatcccaggc aggtgttagg ctgggaggcc acccctgccc ttgccgggt 103500
 tgaatgcagg tgcccaaggc aggaatggc atgagcacag ggatgaccgg gacatgcccc 103560
 accagagtgc gcccttctct gctctgcacc ctgcaccccc caggccagcc cacgacgtcc 103620
 aacaactggg cctgggtggc agccccacc agacaggaca gaccagcac cctgaggagg 103680
 tcctgccagg gggagctaag agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacaggca 103740
 cagatgtcag ctccatccag gaccaccag cccacacct gagaggaacg tctgtctcca 103800
 gcctctgcag gtcgggaggc agctgacccc tgacttggac ccctattcca gaccaccag 103860

 agaggcgagc gccccccaga accagggttg agggacgcc cgtcaaagcc agacaaaacc 103920
 aagggtgtt gagcccagca aggggaaggc cccaaacaga ccaggaggtt tctgaagggt 103980
 tctgtgtcac agtgggglat agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa 104040

accccattcc aagtcagcgg aagcagagag agcagggagg acacgttttag gatctgagac 104100
 tgcacctgac acccaggcca gcagacgtct ccctccagg gcaccccacc ctgtcctgca 104160
 tttctgcaag atcaggggcg gcctgagggg gggctctaggg tgaggagatg ggtcccctgt 104220
 acaccaagga ggagttaggc aggtcccag cactctcccc attgaggctg acctgcccag 104280

 agagtcttgg gccacccca cacaccgggg cggaatgtgt gcaggcctcg gtctctgttg 104340
 gtgttccgt agctggggct cacagtgtc acccacacc taaaatgagc cacagcctcc 104400
 ggagcccccg caggagaccc cgccacaag ccagccccc acccaggagg cccagagct 104460
 caggcgcccc cgtcggattc cgaacagccc cagtcacag cgggtataac cggaaccacc 104520
 actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtggccac tgccggaggc cccgccagag 104580
 agggcagcag ccactctgat cccatgtcct gccggctccc atgaccccca gcacgcggag 104640
 cccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg ggtcggggca 104700

 ggggcttgat cgcatccttc tgccgtggct ccagtgtccc tggctggagt tgacccttct 104760
 gacaagtgtc ctgagagaga caggcatcac cggcgcctcc caacatcaac cccaggcagc 104820
 acaggcaca accccacatc cagagccaac tccaggagca gagacacccc aataccctgg 104880
 gggaccccg cctgatgac tccccactgg aattcgccgt agagtccacc aggaccaaag 104940
 acctgcctc tgcctctgtc ctcactcag gacctgtgc cgggcgaggc ctggggagca 105000
 gacttgggct taggggacac cagtgtgacc ccgacctga ccaggacgca gacctttcct 105060
 tcctttcctg gggcagcaca gactttgggg tctgggccag gaggaacttc tggcaggteg 105120

 ccaagcacag aggccacagg ctgagggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 105180
 ccttctctcc cagctggacc ccatgtctc cccaagataa gggtgccatc caaggcaggt 105240
 gctccttgga gcccattca gactctccc tggacccac tgggcctcag tcccagctct 105300
 ggggatgaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaggcc cagccacct gcagtgtcca 105360
 agcacacact ctggagcaga gcagggtgcc tctgggaggg gctgagctcc ccaccccacc 105420
 cccacctga caccacccc accctgtccc agcggtcttg caggagggtc agagccccc 105480
 atggggtatg gacttaggtt ctactcacg tggctcccat catgagtga ggggcctcaa 105540

 gccaggttc ccacagcagc gcctgtcgca agtggaggca gaggcccag gccaccctg 105600
 acctgttccc tgaggttctt gcagcccagg ctgacctgt gtccttgga gccctgggt 105660
 ccaccagacc acaggtccag ggcaccgggt gcaggagcca cccacacaca gctcacagga 105720
 agaagataag ctccagaccc ccagggccag aacctgcctt cctgtactg ctctctgccc 105780
 cagacctggg cgccctccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 105840
 aacaacccca aaccaggacc gcctggcact caggtggctg ccatttcctt ctccatttgc 105900

tcccagcgcc tctgtctctc ctgggttcctc cttcggggga acagcctgtg cagccagtcc 105960

ctgcagccca caccctgggg agaccaaac ctgcctgggg cctttccaac cctgtctctc 106020

ttactgccc cccagaaaac tctgggggtcc tgtccctgca gtcctaccc tgggtctccac 106080

ccagaccctt gtgtatcact ccagacacc cttccaggca aacctgcac ctgcaggccc 106140

tgtctcttc tgtcgtaga gctcagttt cttccccctg tgccacacc ctacctctc 106200

ctgccacaa cttaactct tcttctctg gagccctga gccatggcat tgacctgcc 106260

ctccaccac ccacagccca tgccctcacc ttctctctgg ccactccgac ccgccccct 106320

ctcaggccaa gccctggtat ttccaggaca aaggtcacc caagtcttc ccaggcaggc 106380

ctgggtcttt gccctcactt cccggttaca cgggagcctc ctgtgcacag aagcaggag 106440

ctcagccctt ccacaggcag aaggcactga aagaaatcg cctccagcac cttgacacac 106500

gtccgcccgt gtctctcact gcccgacct gcaggaggc tccgactcc ctctaaagac 106560

aagggatcca ggcagcagca tcacgggaga atgcagggt cccagacatc ccagtctct 106620

cacaggctc tcttggaag agacctgcag ccaccacaa acagccacag aggtgcttg 106680

atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcaggggag cagtgagccg gagccatac 106740

catagggaca gagaccagcc gctgacatcc cgagctctc aatggtggcc ccataacaca 106800

cctaggaac ataacacacc cacagccca cctggaacag ggcagagact gctgagccc 106860

cagcaccagc cccaagaaac accaggcaac agtatcagag ggggtctccg agaaagagag 106920

gaggggagat ctcttcacc atcaaatgct tcccttgacc aaaaacagg tccacgaac 106980

tccccagga caaaggagga gcccctata cagcactggg ctgagagtcc tctctgagac 107040

acctgagtt tcagacaaca acccgctgga atgcacagtc tcagcaggag aacagacaa 107100

agccagcaaa agggacctg gtgacaccag tagggacagg aggttttgt gggggtctgt 107160

gtcactgtga ggatattgta gtggtgtag ctgctactcc cacagtgaca cagaccatt 107220

cccaaagccc tactgcaaac acaccactc ctggggctga ggggtctggg gagcgtctgg 107280

gaagtagggt ccagggtgt ctatcaatgt ccaaatgca ccagactccc cgccaaacac 107340

cacccacca gccagcagc agggtaaaca gaaatgaga ggctctggga agcttgaca 107400

ggcccaagg aaagagctt ggcggtgtg caagaggga tgcaggcaga gcctgagcag 107460

ggccttttg tgtttctgt ttctgtgca gagagttcca taaactggt ttcaagatca 107520

gtggctggga atgagcccag gagggcagtc tgtgggaaga gcacaggga ggaggagcag 107580

ccgtatcct acactgtcat ctttcaaag ttgcctgtg gaccacata ttgcatcatg 107640

ggatgcttaa gagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat gaatttgag 107700
 catagatctg aataaactct ccagaatgtg gagcagtaca gaagcaaaca cacagaaagt 107760
 gcctgatgca aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac 107820
 tctgaaaagc ctgggcagga tctccctgcg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc 107880
 ccagagccct ccctgagagc gtcattggga aagatgtgca gaacagctga ttatcataga 107940
 ctcaaaactga gaacagagca aacgtccatc tgaagaacag tcaaataagc aatggtaggt 108000
 tcatgcaatg caaacccaga cagccagggg acaacagtag agggctacag gcggctttgc 108060

 ggattgagttc atgacaatgc tgagtaattg gagtaacaga ggaaagccca aaaaatactt 108120
 ttaatgtgat ttcttctaaa taaaatttac accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg 108180
 ataaactttc ccctggaaaa actacaagga aaattaagaa aacgatgatc acataaacac 108240
 agttgtggtt atttctactg gggaaggaag agggatgag ctgagacaca cagagtcggc 108300
 aagtctccaa gcaagcacag aacgaataca ttacagtacc ttgaatacag cagttaaact 108360
 tctaaatcg cagaacagga aaatgcacac agctgtgttt agaaaattct cagtcacga 108420
 ctattcataa tagcaaagac attaacccag gttggataaa taaatgatga cacaggcaat 108480

 tgcacaatga tacagacata catttagtac atgagacatc gatgatgtat ccccaaagaa 108540
 atgactttta agagaaaagg cctgatgtgt ggtggcactc acctccctgg gatccccga 108600
 caggttgagc gcacactgtg tggcagggca ggctgggtaca tgctggcagc tcctggggcc 108660
 tgatgtggag caagcgagg gctgtatacc cccaaggatg gcacagtcag tgaattccag 108720
 agagaagcag ctacgccaca ctgccaggc agagcccgag agggacgccc acgtacaggg 108780
 aggcagagcc cagctcctcc acagccacca ccacctgtgc acgggccacc accttgagg 108840
 cacagagtgg gtgctgagag gaggggcagg gacaccaggc agggtagagca cccagagaaa 108900

 actgcagaag cctcacacat ccacctcagc ctccccgac ctggacctca cctggtctgg 108960
 acctcacctg gcctgggcct cacctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttacctgac 109020
 ctggacctca cctggcctcc ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tggaaactga 109080
 gtagcactga ggctgcagaa gctcatccag ggttggggaa tgactctgga actctccac 109140
 atctgacctt tctgggtgga ggcattctgt ggccctggga atataaaaag cccagaatg 109200
 gtgcctgcgt gatttggggg caatttatga acccgaaagg acatggccat ggggtgggta 109260
 ggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag gacacagttg gacgcggaca 109320

 ctatccacat aagcgaggga cagacccgag tgttctgca gtagacctga gagcgtggg 109380
 cccacagcct cccctgggtg ccctgtgcc tctcaggtc agccctggac atccccgggt 109440
 tccccaggcc agatggtagg tttagaagtga ggtctgtgtc actgtggtat tatgattacg 109500

ttgggggag ttatcgttat acccacagca tcacacggtc catcagaaac ccatgccaca 109560
 gccctcccc caggggaccg ccgctgcca tgttacgatt ttgatcgagg acacagcgcc 109620
 atgggtatgg tggctaccac agcagtgcag cccatgaccc aaacacacag ggcagcaggc 109680
 acaatggaca ggctgtgag tgacatgct gggctccagc ccgccagccc cggagacccat 109740

 gaaacagatg gccaaagtca cccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggcttgcac 109800
 cgctgctgcc cttaacacc agcccagatg gggacaaggc caaccccaca ttaccatctc 109860
 ctgctgtcca ccagtggtc ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 109920
 cctgagagca ccccatgtca gagtaggggc agcagaaggg cggggctggc cctgtgact 109980
 gtccctgcac ccatggccc tcgctgcct ggccctgaca cctgagcctc ttctgagtc 110040
 tttctaagat agaagacatt cccggggaca gccggagctg ggcgtcgtc atccccccg 110100
 gccgtcctga gtctgtctg ttccagacc tcaccaggga agccaacaga ggactcacct 110160

 cacacagtca gagacaaaga acctccaga aatccctgtc tactccca gtgggcacct 110220
 tcttcagga cattctcgg tcgcatcaca gcaggcacc acatctggat caggacggcc 110280
 cccagaacac aagatggccc atggggacag cccacaacc caggccttc cagacccta 110340
 aaaggcgtcc caccctcgc acctgcccc gggctaaaaa tccaggaggc ttgactccc 110400
 cataccctcc agccagacat cacctcagcc cctcctgga ggggacagga gcccgagg 110460
 gtgagtcaga cccactgcc ctcatggca ggcggggaag attcagaaag gcctgagatc 110520
 cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg cccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 110580

 gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc cctcctact gtgtgactac 110640
 ggtgactacc acagtatga aactagcagc aaaaactggc cggacacca gggacatgc 110700
 acacttctca gcttgagct ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg ttgttagcca 110760
 gaccctcggc ctctaggac acctggcca tcacagcgga tggctggtg ccccatgc 110820
 catctgctcc aaacaggggc tttagaggc tctgaggtga cttactcat gaccacaggt 110880
 gccctggccc ctccccgc agctacacc aacctgtcc caacagtgc cccagtcca 110940
 acagccaatt cctggggccc agaattgtg tagacaccag cctcgtcca gcacctctg 111000

 ccaattgcct ggattcacat cctggctgga atcaagagg cagcatccgc caggctccca 111060
 acaggcagga ctccgcaca cctcctctg agaggccgt gtgttcgca gggccaggcc 111120
 ctggacagtt cccctacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc cccacctgga 111180
 aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgagggat 111240
 ctaagaagga gccatgcga gttctgccg gacctcggc caggccgaca ggagtggaca 111300
 ctggagctgg gccacactg ggccacatag gagctacca gtgaggcgag gagagcacat 111360

gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca ggaggtctga 111420

gaggcctctc cagggggaca ctgtgcatgt ctggtccctg agcagccccc cacttcccca 111480

gtcctggggg cccttggcac agctgtcttg accctccctg ttccttggga agctctctct 111540

gacagccccc cctccagttc caggtgtgtt tattgtcagg gggtgtcaga ctgtgttgga 111600

tacagctatg gttaccacag tgggtctgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 111660

ccctgtcttg cagccccagg cctccacttc acctgtctct cctggggctc tcaaggtcac 111720

tgttctctgt actctgccct ctgtggggag ggttccctca gtgggaggtc tgttctcaac 111780

atcccagggc ctcatgtctg cacggaaggc caatggatgg gcaacctcac atgcccggc 111840

taagataggg tgggcagcct ggcgggggac agtacatact gctggggtgt ctgtcactgt 111900

gcctagtggg gcaactggctc ccaacaacg cagtcctcgc caaaatccc acagcctccc 111960

ctgttagggg ctggcctgat ctctgtcagt cctaggaggc tgtgacctc cagaatgtct 112020

ccgtccccag ttccaggcg agagcagatc ccaggccggc tgcagactgg gagggcacc 112080

cctccttccc agggttcact ggaggtgacc aaggtaggaa atggccttaa cacagggatg 112140

actgcgcat cccccaacag agtcagcccc ctctgtctct gtaccccgca cccccaggc 112200

cagtccaga aaaccagggc cccacatcag agtcactgcc tggcccgcc ctggggcgga 112260

ccctcagcc cccacctgt ctagaggact tggggggaca ggacacagc cctctcctta 112320

tggttcccc acctgectcc ggccgggacc cttggggtgt ggacagaaag gacacctgcc 112380

taattggccc ccaggaacct agaacttctc tccagggacc ccagcccgag cccccctta 112440

cccaggacc agccctgccc ctctccctct ctgtctctct ctcacaccc catgggaatc 112500

cggtatcccc aggaagccat caggaagggc tgaaggagga agcggggccg tgcaccaccg 112560

ggcaggaggc tccgtcttcg tgaaccagg gaagtgccag cctcctagag ggtatggtcc 112620

acctgcctg gggctccac cgtggcaggc tgcggggaag gaccaggac ggtgtggggg 112680

agggtcagg gccctgcggg tgctctcca tcttcggtga gcctccccct taccacaccg 112740

tccccccac ctctctcca ccttggctgc acgtcttcca caccatctg agtctacct 112800

acaccagagc cagcaaagcc agtgcagaca aaggctgggg tgcagggggg ctgccagggc 112860

agcttcgggg agggaaggat ggaggaggg gaggtcagt aagaggcccc ctccccctgg 112920

gtccaggatc ctctctggg acccccgat cccatccct cctggctctg ggaggagaag 112980

caggatggga gaatctgtgc gggacctct cacagtggaa tatccccaca gcggctcagg 113040

ccagacccaa aagccccca gtgagccctc cactgcagtc ctgggcctgg gtagcagccc 113100

ctccacaga ggacagacc agcacccga agaagtctg ccaggggag ctacagacca 113160
tgaagagca ggatatggg tccccgatac aggcacagac ctacagctcca tccaggccca 113220
ccgggaccca ccatgggagg aacacctgtc tccgggttgt gaggtagctg gcctctgtct 113280
cggacccca tccagacacc agacagagg gcaggccccc caaaaccagg gttgaggat 113340
gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgaccca gcaagggaag gctcccaac 113400
agacaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtggg tatagcagt gctggtacca 113460
cagtgcact cgccaggcca gaaacccgt cccaagtcag cggaagcaga gagagcagg 113520

aggacacgtt taggatctga ggccgcacct gacaccagg gcagcagacg tctcccctcc 113580
agggcacct ccaccgtct gcgtttcttc aagaatagg gcggcctgag ggggtccagg 113640
gccaggcgat aggtcccctc taccacaagg aggagccagg caggaccca gcaccgtccc 113700
cattgaggt gacctgcca gacgggctg ggccacccc acacaccgg gcggaatgtg 113760
tgcaggcccc agtctctgt ggtgttccg tagctgggc cccagtgt caccacac 113820
ctaaagcgag cccagcctc cagagcccc taagattcc ccgccagca gccagcccc 113880
tgcccccacc caggaggccc cagagctcag ggcgcctgt cggattctga acagccccga 113940

gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaa ctgtgtcca aactgactcc 114000
tggcagcagt cggaggcccc gccagagagg ggagcagccg gcctgaacc atgtctgcc 114060
ggttcccatg acccccagca cccagagccc cagggtgtcc ccgttgata atgaggaca 114120
gggtgggg ctccggtgt ttgcggcagg gacttgatca catcttctg ctgtggccc 114180
attgcctctg gctggagtgt acccttctga caagtgtct cagaaagaca gggatcaccg 114240
gcacctcca atatcaacc caggcagcac agacacaaac cccacatcca gagccaactc 114300
caggagcaga gacacccaa cactctgggg gacccaacc gtgataact cccactgga 114360

tccgccccag agtctaccag gacaaaggc cctgcctgt ctctgtccct cactcagggc 114420
ctctgcagg gcgagcgtt gggagcagac tcggtcttag gggacaccac tgtgggccc 114480
aactttgatg aggccactga ccttctctc ctttctggg gcagcacaga ctttggggtc 114540
tgggcaggga agaactactg gctggtggc aatcacagag ccccaggcc gaggtggccc 114600
caagaaggcc ctcaggaggt ggccactcca ctctctcca gctggacccc aggtctccc 114660
caagatagg gtgccatcca aggcaggtcc tccatggag ccccttcaga ctctcccg 114720
gacccactg gactcagtc cctgtctgtg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 114780

cccaggccca gccacctgc agtgggcaag cccacactct ggagcagagc aggtgcgtc 114840
tgggagggg taacctccc acccccacc cccatctgc acacagccac ctaccactgc 114900
ccagaccctc tgcaggagg ccaagccacc atgggtatg gacttaggt ctactcacg 114960

tgcctccctt cctgggagaa ggggcctcat gccagatcc ctgcagact agacacagct 115020
 ggaggcagt gccccagggc caccctgacc tggcatctaa ggctgctcca gccagacag 115080
 cactgccgtt cctgggaagc ctgggctcca ccagaccaca ggtccagggc acagcccaca 115140
 ggagccacc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagaccccag ggcgggacct 115200

 gccttctgc caccacttac acacaggcca gggagctgtt cccacacaga tcaaccccaa 115260
 accgggactg cctggcacta gggctactgc catctccctc tccattccct cccagtgcct 115320
 ctgtgctccc tcttctggg gaacacctg tgcagccctt cctgcagcc cacacgtgg 115380
 ggagacccca cctgcctcg ggccttttct acctgctgca cttgccgccc acccaaaaaa 115440
 ccctgggtac gtgacctgc agtctcacc ctgatctgca accagacccc tgtccctccc 115500
 tctaaccacc cctcccaggc caactctgca cctgcaggcc ctccgctctt ctgccacaag 115560
 agcctcaggt tttctacct gtgcccacc cctaaccct cctgcccaca acttgagttc 115620

 ttctctcct ggagcccttg agccatggca ctgacctac actcccacc acacactgcc 115680
 catgccatca cttctcctt ggacactctg acccgtctc cctccctctc agaccgggc 115740
 ctggtatttc caggacaaa gctcacccaa gtcttccca tgcaggcctt tgccctcact 115800
 gcctggttac acgggagcct cctgtgcgca gaagcaggga gctcagctt tccacaggca 115860
 gaaggcactg aaagaaatca gcctccagt ccttgacaca cgtccgctg tgtctctcac 115920
 tgctgcacc tgcaggagg ctccgactc cctctaaaga tgagggatcc aggcagcaac 115980
 atcacgggag aatgcagggc tccagacag ccagccctc tgcaggcct ctctgggaa 116040

 gagacctgca gccaccactg aacagccacg gaggtcgtg gatagtaacc gagtcagtga 116100
 ccgacctgga gggcagggga gcagtgaacc ggagccata ccataggac agagaccagc 116160
 cgtaacatc ccgagccct cactggcggc ccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 116220
 ccacagtccc acctggaaca gggcagacac tgtgagccc ccagcaccag cccaagaaa 116280
 cactaggcaa cagcatcaga ggggctcct gaaaagaga ggaggagg tctcctcac 116340
 catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg gtccacgcaa ctccccagg aaaaaggagg 116400
 agccccctgt acagcactgg gctcagagtc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaac 116460

 aaccgctgg aatgcacagt ctgagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 116520
 cgggtgacac agtctcctgt agggacagga ggattttgtg ggggttcgtg tctgtgag 116580
 catattgtgg tgggtactgc tattccaca gtgacacaac cccattccta aagccctact 116640
 gcaaacgcac cactcctgg gactgagggg ctgggggagc gtctgggaag tatggcctag 116700
 ggggtgcat caatgcccc aatgcaccag actctccca agacatcacc ccaccagcca 116760
 gtgagcagag taacagaaa atgagaagca gctgggaagc ttgcacaggc ccaaggaaa 116820

gagcttttggc aggtgtgcaa gaggggatgt gggcagagcc tcagcagggc cttttgctgt 116880

ttctgctttc ctgtgcagag agttccataa actgggtattc aagatcaatg gctgggagtg 116940

agcccaggag gacagtgtgg gaagagcaca gggaaggagg agcagccgct atcctacact 117000

gtcatctttt gaaagtttgc cctgtgccca caatgctgca tcatgggatg cttaacagct 117060

gatgtagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgcagcacag atctgaataa 117120

atcctccaga atgtggagca gcacagaagc aagcacacag aaagtgcctg atgccaaggc 117180

aaagttcagt gggcaccttc aggcatgtct gctgggcaca gacactctga aaagcactgg 117240

caggaactgc ctgtgacaaa gcagaaccct caggcaatgc cagccctaga gcccttcctg 117300

agaacctcat gggcaaagat gtgcagaaca gctgtttgtc atagcccaa actatggggc 117360

tggacaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acagacaaat aaacgatggc aggttcatga 117420

aatgcaaact aggacagcca gaggacaaca gtagagagct acaggcggct ttgcggttga 117480

gttcatgaca atgctgagta attggagtaa cagaggaaag ccaaaaaat acttttaatg 117540

tgattttctc taaataaaat ttacacccgg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 117600

tttcccttgg aaaaactata aggaaaatca agaaaacgat gatcacataa acacagtggg 117660

ggttacttct actggggaag gaagagggtta tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 117720

cctaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttgaaa acagcagtta aacttctaaa 117780

tcgaagaag aggaaaatgc acacacctgt gtttagaaaa ttctcagtcc agcactgttc 117840

ataatagcaa agacattaac ccaggttgga taaataagcg atgacacagg caattgcaca 117900

atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgat gtatcccaa agaaatgact 117960

ttaaagagaa aaggcctgat gtgtggtggc aatcacctcc ctgggcatcc ccggacaggc 118020

tgcaggtcga ctgtgtggca gggcaggcag gcacctgctg gcagctcctg gggcctgatg 118080

tggagcaggc acagagctgt atatcccaa ggaaggtaca gtcagtgcac tccagagaga 118140

agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca caccatgca cagggaggca 118200

gagcccagca cctccgcagc caccaccacc tgcgcacggg ccaccacctt gcaggcacag 118260

agtgggtgct gagaggaggg gcaggacac caggcagggt gagcacccag agaaaactgc 118320

agaagcctca cacatccacc tcagcctccc ctgacctgga cctcacctgg cctgggcctc 118380

acctgacctg gacctacctt ggctgggctt tcacctggcc tgggcttcac ctgacctgga 118440

cctcacctgg cctcgggcct cacctggcct gggttcacc tggcctgggc ttcacctgac 118500

ctggacctca cctggcctgg gcctcacctg acctggacct cacctggcct gggttcacc 118560

tggcctgggc ttcacctggc ctgggcttca cctgacctgg acctcacctg gcctgggctt 118620
 cacctgacct ggacctcacc tggcctcggg cctcacctgc acctgctcca ggtcttgctg 118680
 gagcctgagt agcactgagg ctgtaggac tcatccaggg ttggggaatg actctgcaac 118740
 tctccacat ctgacctttc tgggtggagg cacctggtgg cccagggaat ataaaaagcc 118800
 ccagaatgat gcctgtgtga tttgggggca atttatgaac ccgaaaggac atggccatgg 118860
 ggtggtagg gacagtaggg acagatgtca gcctgagggtg aagcctcagg acacaggtgg 118920
 gcatggacag tgtccaccta agcgaggagc agacccgagt gtcctgcag tagacctgag 118980

agcgctgggc ccacagcctc cctcggggc cctgctgcct cctcaggtca gccctggaca 119040
 tccccgggtt cccaggcct ggcgtaggt ttgaagttag gtctgtgtca ctgtggtatt 119100
 actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaa aactcatgcc 119160
 tgggagcctc ccaccacagc cctccctgcg ggggaccgct gcatgccgtg ttaggatttt 119220
 gatcaggagc acggcgccat gggatatgtg gctaccacag cagtgcagcc catgacccaa 119280
 acacacgggg cagcagaaac aatggacagg ccacaagtg accatgatgg gctccagccc 119340
 accagcccca gagacatga aacagatggc caaggtcacc ctacaggtca tccagatctg 119400

gctccaaggg gtctgcatcg ctgctgcct cccaacgcca aaccagatgg agacagggcc 119460
 ggccccatag caccatctgc tgcgtccac ccagcagtc cggaagcccc tccctgaacg 119520
 ctgggccacg tgtgtgaacc ctgcgagccc ccatgtcag agtaggggca gcaggagggc 119580
 ggggtctgcc ctgtgactg tcactgcccc tgtggtcct ggctgcctg gccctgacac 119640
 ctgagcctct cctgggtcat ttccaagaca ttcccaggga cagccggagc tgggagtcgc 119700
 tcatcctgcc tggctgtcct gagtcttct catttccaga cctcaccagg gaagccaaca 119760
 gaggactcac ctacacagt cagagacaac gaaccttcca gaaatccctg tttctctccc 119820

cagttagaga aacctcttc cagggtttct cttctctccc acctcttcc aggacagtc 119880
 tcagcagcat cacagcggga acgcacatct ggatcaggac ggccccaga acacgcgatg 119940
 gccccgggg acagcccagc ctttccaga ccctaaaag gtatccccac ctgacacctg 120000
 ccccagggt caaactccag gaggcctgac tctgcacac cctcctgcca gatatcacct 120060
 cagccccctc ctggagggga caggagcccc ggagggtgag tcagaccac ctgccctcaa 120120
 tggcaggcgg ggaagattca gaaaggcctg agatccccag gacgcagcac cactgtcaat 120180
 gggggcccca gacgcctgga ccagggcctg tgtgggaaag gcctctggcc acactcaggg 120240

gctttttgtg aaggccctc ctgctgtgtg actacgttg taactccac agtgatgaaa 120300
 ccagcagcaa aaactgaccg gactcgcagg gtttatgcac acttctcggc tcggagctct 120360
 ccaggagcac aagagccagg cccgagggtt tgtgccaga cctcggcct ctagggacac 120420

ccgggccatc ttagccgatg ggctgatgcc ctgcacaccg tgtgttgcca aacaggggct 120480
 tcagagggct ctgaggtgac ttcactcatg accacaggtg ccctgggtccc ttcactgcca 120540
 gctgcaccag accctgttcc gagagatgcc ccagttccaa aagccaattc ctggggcccg 120600
 gaattactgt agacaccage ctcatccag tacctcctgc caattgcctg gattcccatc 120660

ctggctggaa tcaagagggc agcatccgcc aggtcccaa caggcaggac tcccacacac 120720
 cctcctctga gaggccgtg tgttccgcag ggccaggccg cagacagttc ccctcacctg 120780
 cccatgtaga aacacctgcc attgtcgtcc ccacctggca aagaccactt gtggagcccc 120840
 cagccccagg tacagctgta gagagagtcc tcgaggcccc taagaaggag ccatgcccag 120900
 ttctgccggg accctcgcc aggccgacag gattggacgc tggagctggg cccacactgg 120960
 gccacatagg agctcaccag tgagggcagg agagcacatg ccggggagca cccagcctcc 121020
 tgcctgaccag agaccgtcc cagagcccag gaggtgcag aggcctctcc agggggacac 121080

agtgcattgc tggctccctga gcagcccca ggctctctag cactgggggc ccctggcaca 121140
 gctgtctgga cctcctctgt tccctgggaa gctcctcctg acagccccgc ctccagttcc 121200
 aggtgtggtt attgtcaggg ggtgccaggc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 121260
 ggtgccgccc atagcagcaa ccaggccaag tagacagacc cctgccacgc agccccaggc 121320
 ctccagctca cctgtcttc ctggggctct caaggctgct gtctgcctc tggccctctg 121380
 tggggagggt tccctcagtg ggaggtctgt gctccagggc agggatgact gagatagaaa 121440
 tcaaaggctg gcagggaag gcagcttccc gcctgagag gtgcaggcag caccacagag 121500

ccatggagtc acagagccac ggagcccca gtgtgggctg gtgagggtgc tgggctccc 121560
 gcaggcccag ccctgatggg gaagcctgcc ccgtcccaca gccaggtcc ccaggggcag 121620
 caggcacaga agctgccaag ctgtgtctta cgatcctcat ccctccagca gcattcactc 121680
 cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc accagcccc ctggaacaa ggcggggagc 121740
 ccagacagtg ggcccagagc actgtgtgta tcttgccact aggtgcaggg accaccgga 121800
 gatcccatc actgagtggc cagcctgcag aaggacccaa cccaaccag gccgttgat 121860
 taagctccat cccctgtcc tgggaacctc tcccagcgc caccaacagc tcggttccc 121920

aggcctcat cctccaagg aaggccaaag gctgggctg ccaggggcac agtacctcc 121980
 ctgcccctgg ctaagacagg gtgggcagac ggctgcagat aggacatatt gctggggcat 122040
 cttgctctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cctacaaaa tccccactgc 122100
 ctcccctgct aggggctggc ctggtctcct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcca 122160
 ggatggcttc tgtcccagt tctagggcca gacagatcc caggcaggct gtaggtggg 122220
 aggccacccc tgccttgcc gaggttcagt gcaggcacc aggacaggaa atggcctgaa 122280

cacagggatg actgtgcat gccctacctt agtccgcccc tttctactct gcaaccccca 122340

 ctccccaggt cagcccatga cgaccaacaa cccaacacca gactcactgc ctggccctgc 122400
 cctggggagg acccctcagc cccaccctg tctagaggag ttggggggac aggacacagg 122460
 ctctctcttt atggttcccc cacttggctc ctgccgggac ccttgggggtg tggacagaaa 122520
 ggacgcctgc ctaattggcc ccaggaacc cagaacttct ctccaggac ccagcccga 122580
 gcacccctt acccaggacc cagccctgcc cctctctccc tctgtctctc tctcatcact 122640
 ccatgggaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc 122700
 gctgcaccac cgggcaggag gctccgtctt cgtgaaccca gggaagtgcc agcctcctag 122760

 agggatatgt ccacccctgc tggggctccc accgtggcag gctgcgggga aggaccaggg 122820
 acggtgtggg ggagggtcga gggccctgca ggtgtccat cttggatgag cccatccctc 122880
 tcacccaccg accgcgccac ctctctctca ccttggccac agtctgtcca caccatctg 122940
 agtcccact acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggttggg tgcagggggg 123000
 ccgccagggc agctttggg agggaggaat ggaggaaggg gaggtcagt aagaggcccc 123060
 cctcccttg gtctaggatc cactttggg accccggat cccatccct ccaggtctg 123120
 ggaggagaag caggatggga gattctgtgc aggacctct cacagtggaa tacctccaca 123180

 gcggctcagg ccagatacaa aagccctca gtgagccctc cactgcagt cagggcctgg 123240
 gggcagcccc tccacagag gacagacca gcacccgaa gaagtctgc cagggggagc 123300
 tcagagccat gaaggagca gatatgggga cccaatact ggcacagacc tcagtccat 123360
 ccaggccac caggaccac catgggtgga acacctgtct ccggccctg ctggctgtga 123420
 ggcagctggc ctctgtctg gaccccatc ccagacacca gacagaggga caggccccc 123480
 agaaccagt ttgagggaca cccctgtcca gggcagccaa gtccaaggg cgcgtgagc 123540
 ccagcaaggg aaggcccca aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgtcacagt 123600

 gggatatgca gcggctacca caatgacact gggcaggaca gaaacccat cccaagttag 123660
 ccgaaggcag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggccacacc tgacactca 123720
 gccaacagat gtctccctc caggcgccc tgccctgtt agtgttctg agaaaacagg 123780
 ggcagcctga ggggatccag ggccaggaga tgggtccct ctacccgag gaggagccag 123840
 gcgggaatcc cagccctct cccattgagg ccactctgcc cagaggggcc cggaccacc 123900
 ccacacacc aggcagaatg tgtgcaggcc tcaggctctg tgggtgccgc tagctggggc 123960
 tgccagtct caccacac ctaaggtag ccacagccg cagagcctcc acaggagacc 124020

ccaccagca gccagcccc taccaggag gcccagagc tcaggcgcc tgggtggatt 124080
ctgaacagcc ccgagtcacg gtgggtatag tgggagctac taccactgtg agaaaagcta 124140
tgtcaaaac tgtctcccg ccactgctgg agggccagcc agagaaggga ccagccgccc 124200
gaacatacga ctttccaga cctcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgtccca 124260
ttggtgggtg aggatggggg ccggggccat ctgcacctcc caacatcacc cccaggcagc 124320
acaggcaca accccaaatc cagagccgac accaggaaca cagacacccc aataccctgg 124380
gggaccttg ccttggtgac ttccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 124440

acccaccgc tgtctctgtc cctcactcag ggctgtctga gggcggggtg ctttggagca 124500
gactcagggt taggggccac cattgtgggg cccaacctcg accaggacac agatttttct 124560
ttctgcctt ggggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc 124620
accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac cccaggagg gggcttgtgc 124680
cccttctct catgtggacc ccatgcccc caagatagg gcatcatgca gggcaggtcc 124740
tccatgcagc caccactagg caactcctg gcgccgtcc cactgcgc tccatcccg 124800
ctctggggat gcagccacca tggccacacc aggcagcccg ggtccagca cctgcagtg 124860

ccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagcccacc cctctctatc cccccacac 124920
tgacacaca cacctacccc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag ccgcccatag 124980
ggtgggggct ccaggtctca ctactcgtt tcccttctg ggcaaaggag cctcgtgcc 125040
cgggtccccc tgacggcgt gggcacaggt gtgggtactg ggcccagggt ctcctccagc 125100
cccagctgcc ctgctctccc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 125160
agccccagg agccgcccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 125220
gccgggagct gccttctgc cacccttcc tgcccagac ctccatgcc tcccccaacc 125280

acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttaa cccaaacca ggacggcctg 125340
gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttctctcca gcgccctgt gttccctccc 125400
tcctccctcc ttcctttctt cctgcattgg gtctatgcc cagagtcca ggtgcaggtc 125460
agccctgagc ttggggtcac ctctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggc 125520
aggggtgggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 125580
ggcagccaga aatccagacc attccatagc aatggattt cattaaagt accagacttc 125640
agtgtaagta acatgagccc catgcacaac aatccctat gaagggaag tcagtgtgc 125700

ctcggatttc ttgaaaaa caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttgaaagaa 125760
aatatgattc aagaatgta tgcccaaca agctggcata tttctaccc ggacacactc 125820
agggaatgtg gtcctttag tcttctctc actgcgtaaa tctacgtgg tgtttaagca 125880

tattcataaa tigtatgtc ttttttatg tgtaagatgg ttcattttta ttttatttat 125940
tcaatatgta caataaagaa tattgacaaa taggctggac atggctggctc ccacctgtaa 126000
tcccagccct ttgggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tgcgagaccag 126060
cctggccaac atgatgaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt 126120

ggtgcatgcc tgtaatccca gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaacccg 126180
gaaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 126240
aagattccat ctcaaaaaa aaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa 126300
tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaac tccagacagg aaggcacgga cagcacagt 126360
aagcccgag cgggcgctgg ggggccagg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 126420
cctaccatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 126480
gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggtgagg agcagagccc agaggcccgt 126540

ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgctgcc tccaacatg gtaagaaaag 126600
atagaaagag agagcacacg gcaaaggag ctgtctgagg gactctttac aatggcttgc 126660
acagagctca gggggtctgg gaggttaggg cctgctgcag ggcagtcacc ccagcctgct 126720
gaccaagggt tgcctgcaggc agctctgggg gtggttgagg cgcggtccct ggagccacc 126780
ctcaaggga cgaggcagca gattgggcca agggccagg cggctgcaag gctgccagc 126840
acttggggtc ttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgcccagca 126900
ggttgctcc aggggacaaa ccaggtcgga gaggtgagg cagtggatgg agccacaaca 126960

accccgga cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga ccttctctcc ctcacaaaac 127020
aggctccct gccttccca tggctgcgaa aaagcaaat gtagacgttt tttcttttt 127080
aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattta ttgtgtacaa catgatgctt 127140
taaaatatgt atacatctg gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac 127200
atactgtca tctttgtgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta tttttaaga 127260
atgcaataca ttgtgtcaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagtc ccgacctcac 127320
cctctgcca gctcagctg tgcaccttt caccagcacc cccaccccg gcccctggcc 127380

ctggtacta ccactctata ctctacgtat gagttcagct ttttaagatt ccacagatga 127440
atgagatcat acagtatttg ctttctatgc ctggttatt ttagttaaca cactgtctc 127500
cagatccatc cgttgttgca aatgacaggg ttctattctt tttaaagtct aaagagtatt 127560
ccattgtgtc aatggacctc atttgcttta tccatgcac aactatggac atttaggttg 127620
attccatttc ttagctgttg tggatggtgc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 127680
tcaacatact gacatcatgt ctttggata aataccagat agtgggatcg ctggatcaca 127740

atgtacagtt ttttttttaa tggaaacttt catTTTTtgg tgaaattagg aaaacagata 127800

aaaccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tgggcagagg 127860

tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg 127920

ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 127980

ccagcacagc taaataacac tttctaaaca tgaggacctc tttctgagagg gcagctttat 128040

cctgcaaatg caatgaccag cacaggacct agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 128100

gtgtccatgt gtccaggta gtctgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacacct 128160

aagtcaatct gctgcatgca tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 128220

tgcaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 128280

ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaactga actggaacag tatcgacttt 128340

ttagaacagg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 128400

gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 128460

tgaagaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 128520

taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 128580

glagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 128640

aatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 128700

gaacctgcct ggggcctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 128760

ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 128820

gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttgtg ctgacttcag gtctgaccca 128880

gcactgtcat agtgggtggg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccacccc 128940

atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 129000

atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 129060

atcaaagcag tacctctatg agtcttttgg gcttgagtc ccctaaagc agatatagct 129120

aagatcacia caccgaagtc cttttgaata tgtgggaaga cttcccaagg acaggagcaa 129180

acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactcttca 129240

atgccaggc actgaagaac atctcctagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 129300

accagtgaac taaataagc accagggacc agtctcggag aaatagaggt atgttatctt 129360

tcagagaatt caaagtagct ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtga 129420

aggaattcag aatcctatcc gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa 129480

gcagaaatta tggagctgaa aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcatc agagtatitt 129540
 catagcctca tatatcaagt agaagaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctatttga 129600
 aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaata acaatgaagc atatctacag 129660
 gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggta 129720
 gagaaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaacttag 129780
 agaaagatat caatatccaa atgcaagaag gatgtagtac accaaggaga tttaatgcaa 129840
 agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactcccata tgacaaggac tttaaaaaga 129900

tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 129960
 cagcagactt ttcagtgaag actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggatttaaag 130020
 tgctgaagga aaaaactttt accctcgaa agtatagctg gtgaaattat cttcaaaca 130080
 tgaaggagaa ataatttgtt tccagacaaa tgttgaggga tttcatgaac accagacctg 130140
 tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtta gtgaacaata 130200
 agaaatcatc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 130260
 tattataaca ctgtaactgt ggtgtgtaaa ctcttttgt ttgtttgttt gtttgtttgt 130320

ttgtttttgt ttttagacgg agttttgttc cagcccaggc tggagtgcaa tggcacaatc 130380
 tcagctcact gcaacttcca cctcccggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctccaa 130440
 gtagctggga ttacaggcat gtgctacat gtccagctaa tttgtatit tagtagagac 130500
 ggtgtttcac catgttggtc aggctagcct tatcttgagt agaaaaacta aatgatgaag 130560
 caatgaaaa taataactac aacttttcaa gacatagtag aataagatat aatcataac 130620
 aaaaagttaa aagggtggagg gatgaagtta aggcataagag tctttattag ttttctttt 130680
 acttgtctgt ttatgcaaac agtgtaagt tgtcatcagt ttaaataat gggtcataag 130740

atactatitg caagcctcat ggtaacgtca aacaaaagc aatacaacag atacacaaa 130800
 aacaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaat caccttact aaaaggaaga 130860
 cggagaaaag aatgaagaga gagaagacca aaagcaaata gcaatatggc aggagtaagt 130920
 cttacttat caataatacc attgaatgta aatggactaa actctcaat caaagacat 130980
 agagtggctg aatcaattaa agaaaaaca agaccattg atctgtgtc cacaagaaac 131040
 acactttatc tataagaca cacatagact gaaaacaaag ggatggaaaa agatactcca 131100
 cgccaatgga aacaaaagaa agagcaggag tagctacact tatatcaggc aaaatagatt 131160

tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcactaatga taaacaggtc aattcagcaa 131220
 gaggatataa caattgtaa tatatatgca ccaatgctg gagcaccag atatataag 131280
 caagtattta ctagagctaa agagagaaat agactcaat gcaataatag ctggagattt 131340

caacatccca ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaatatt 131400
 ggacttaatc tgcactatcg accaaatgga tctaacagat atttacagaa catttcatcc 131460
 aacagctgca gaacacacat tcttttcttc agcacataga tcatttctca ggatagacca 131520
 tatgttgggt cacaaaacaa gttttaaaat attcaaatac attgaaataa tatcaagcat 131580

cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 131640
 tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaaggaaac 131700
 tgaaattttt ctiggaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaaacc tatgggatac 131760
 agcaaaagca gtactaagag ggaagtttac agctacaaat gcttacatta aaaaagaaga 131820
 aaaacttcaa taaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa ctagaaaagc aagaggaaat 131880
 caaatccaaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 131940
 atgaagaaaa caatacaaaa gatcaataaa acaacagggt gttttcttga aaagttaaac 132000

aaaattgaca aacctttagc cagactaaga aaaaaagaca gaagatcaa ataaataaaa 132060
 tcagagatga aaaaggtagc attacaactt acaccacaga aattcaaagg atcattagtg 132120
 gctactataa gcaactatat gccataaat tggaaaatct agaagaaatg cagaaattcc 132180
 tagacacata caacctccca agattaaacc aagaagaaat tcaaaacctg aacagactga 132240
 taacaagtaa tgagatcaaa gccgtataa aaagcctccc agtaaagaga agcccaggac 132300
 ccgacggctt cactgctgaa ttctacaaaa catttaaagt agaactaata ccaatctac 132360
 tcaactatt caaaaaata gaggtggaag gaatacttca aaactcatta tacgaggcca 132420

gtattaacct gacacaaaa ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaac tacaggccaa 132480
 tatgtctgat gaatattgac acaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac caaatcAAC 132540
 tacacattag aaagttcact catcatgacc aagtggatt tatctaactt gggatgcaaa 132600
 gatggttcaa catatgcaaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 132660
 aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaattc aacattcctt 132720
 cataataaaa attctcttct atactaggta caaaagaaac ttacctcaac ataataaagc 132780
 catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttctctta 132840

cgatctggaa catgacaaag atgcccactt tcactactgt tattcaacat agtactggaa 132900
 gtcttagctg gagcgatcag acaagagaaa gatataaaag acatccaaat tggaaaggaa 132960
 taagtcaaat tatcctcatt tgcatatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 133020
 tccacaaaa aaagttatta gaactgacga acaaatcag taaagctgca ggatacaaaa 133080
 tcaacataca aaatcagta gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 133140
 ttaaaaagta accctattta caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaaggag 133200

taaaagattt ctgtaatgaa aactataaaa cactgatgaa agaaattgaa gaggtaacca 133260

aaaaatggaa agcaattgca tgttcatgga ttagaagaat cagtgttggt ataattgcca 133320

tactatccaa agcaattctac agattcaatg caatccttat caaaatacca atgacatcat 133380

tcacagaaat agaaaaaaaa aatcctaaaa ttacgtgga accacaaaga cccagaatag 133440

ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgtaggaat gacattgcct gtcttcaaat 133500

tctactacag agctatagat agtaacaaaa acagcgtggg actggcataa aaacagacac 133560

agagacaaac agaacaaaat ttaaaaacc agaaataaat ccacacacct acagcaaatt 133620

catttttgac aaagttgcca agaacatact ctggggaata gataatgata tctcttcaat 133680

aaatagtgtg gggaaaactg gatatccata tacataacag tgaaactaga cccctctctc 133740

tctcactata tacaaaaatc aaatcaaaat tgtttaagga cttaaatcta agacctcata 133800

ctatgaaacc actgcaagac aaccttggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggcaaa 133860

gatttcttga gtaatatccc acaagcacag acaaccaaag caaaatggga caaatgggat 133920

cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 133980

cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaa taccatctg gcaagggtt aaaaaccaga 134040

atatatgcag aatatataag gagtcaaac agtgctatag aaaaaaaat ctaataatct 134100

gatttaaaaa tgggaaaaat gttagaatag acatttctta aaataagaca tacagatggc 134160

aaaccgacat ggaacgggtg tcaacatcat ggattatcac agaacacaa tcaatcaaaa 134220

ctaaaactaa aatgtgctat catctcacc cagttaaaat ggctgatac cagaagacag 134280

gcaataacaa atgctggcaa ggatgtgggg aaaaggagc cccatacac tgttgctggg 134340

attgtaaatt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gttcctcaa aaactgaaag 134400

aaagctacca taggatccag caatccact gctgtgtata tactacaaa gaaaggaagt 134460

cagtatatga agaggtatct gcactcccat gttgtgtgca gcctgttca caacagccaa 134520

gatttggag caacctaat gtccatcagc agttgaatgt ataaagaaa tgtggtgcat 134580

atacacaatg gagtattatt caataataaa aaggaatgag attgagtcatt ttgcaacaac 134640

atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag tgaataaagc caggcacaga aagacaaaca 134700

ttacaatgtt cttacttatt aatgagatct aaaaatcaaa acaattgcac ccatgttcat 134760

aaagagtaaa aggatggtta ccagatgctg agaacggtgg tggggggata gggaaagggtg 134820

gcagtggtta acgggtacaa aaaaatagaa agaataaata agacttgcta cttgatagca 134880

cagcaagggt gctatagtc gtaatttagt tgtatatatt taataatgaa aggtgtataa 134940

ttggattgtt tctaacacaa aggataatgc ttaagaggat ggatacccca ttttccatga 135000
 tgtgattatt tcacattgca cgcctagatc aaaacatcca atgtacccca taaatatata 135060
 catcttctat gtaccataa aaattctgta aaataaaata tataaaaaga ggtgacagat 135120
 atggaagaca ggcaaagaag agacgacatc cacataatcc gagtaccta gaaagaatgg 135180
 agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaattt tctctggttc tctcagtcac 135240
 cctaccaata cgtgggcaat cttgttttat ttcaggatag agtttttgaa attatagatt 135300
 taagtatgct ttctgttcta ttacttttgg taattaattt tagaaagaac taatttgggc 135360

 acaaatttga aaaaattcta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 135420
 tataaggggg atgatgacca gtcctagatt tctcaccagc cacattcaag atcagtaaat 135480
 ggtaggacaa aacctgtagg gtccttaagg gggaaagaag tagtggatag tccagagtct 135540
 atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggtgctgtaa aaggagttcc aaacattcta 135600
 taatccataa tctcatgatg aaactactag aggaagacca ccagccatca aaagtgctt 135660
 ggagaacca gggccaagaa ccaaaagtaa atattaagtg tccttaactg cgagactaag 135720
 atagaaatga ctgtggggga ccatgtggcc tcaacagagg tgaaatggtg tctgcctgac 135780

 aaagtggaca ttttacaatg atcaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaatt 135840
 actgcctcac tccaaataac tctcagccaa aggacttcag taaaaccaa ttgggcatat 135900
 tagacagtac aaacaaattc taagaaaata atattactga ttacaatcac atgatgctag 135960
 agatggaggg gaaaaggaag aggaaccag gtaatttcat actcgtatat agtaaagaac 136020
 taaagtacat tgtccaaaga agaacaaaga atattttgga aagttataaa ggtagccact 136080
 acacatagaa gatagcaaag aacaagaaaa cttaatgagg aaaacttttt ggaagcataa 136140
 gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 136200

 aacatcaatg gccttaactt gcctattaaa aggaagagac tttcaaattg gaccacaaga 136260
 taaaacccaa ctctatatag catatgagta ttacacacaa aatgggaaaa gctgaaaaaa 136320
 cttgggcaaa attcacccca agcaaatcc actgtttcct ttgggacaaa atgccaagct 136380
 ccatgccagg gaagatgatt ctctcagac cttctctca ctctcccagt cctcttaggg 136440
 aaggaattgg gtgttagagg agggagactc tgtcgattat cagctgaagc agtgggtgtc 136500
 tcctgcgttg cttctgacct gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgct gtgtctttgc 136560
 ccagaagggc catccccca gagcagagta cccaggccgg caggagcagt ggtggaagcg 136620

 tggaaccac gtctctaca gcagagacca tcagaagcgg agcctcgggt ataaggga 136680
 caacgcgttc tcctaacct gggagtgaac gacagcgtca ttctcacag tgataccctg 136740
 tgttctagcc atctggccca tgacagagcc agcccagag cagcccagag ccagccctc 136800

accatcctgg agcctggcca gctcgccaag ctgcaccata ggcttggaag gcgtggagac 136860
ctgcggcagt gccctgtcct cccgtgaggc ctgccatccc tgccaggggt cgcctctggc 136920
ttctccttct ccaggaccgc acggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tgttgcctcc 136980
ctgcttctag gccagaccc tcccttggtc ctgaccccg gcctttccct ctggcttga 137040

catccagggc cctgtctcag ctggggagct gctcctgctc aaggactgtc ttccgcggga 137100
tcgaaaggcc gcgtcctgaa caatgcgtgg gccacgtaag cggagcaggc tctaaaggcc 137160
gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 137220
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 137280
gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 137340
cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc 137400
tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc 137460

gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 137520
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 137580
gccacgggag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgtgtgg gccacgtgag 137640
cggagcggcc tctccactgc cctcggggcc gcagctccca gctcagctcc cagccctgct 137700
cagggcagcc aggccaggag gtaccatcca ggctaagtga ccctcagggg ggacagggtgc 137760
cccaggagat gccagctgtt gggagaggct gggggaccaa ctgcacctgg cctgtgggccc 137820
ctgccctggc caccattgt aggatccagc cggcacgcct gtgacactcg tgtgctttcc 137880

ctggtgtgtg ctgttgagc gtgggggagc aggggtctca ggccagagag ccaactcccc 137940
agcgccagac caccctcttc ctactcccc cactcacc cctcacaggt gcctcccagg 138000
ccatcagggc ccaaccaccc ctaaacaaat gggttctcgg cccctcgtgg ctggaggtgg 138060
gttctctcac cattcccagc ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaacctgt 138120
ctagagagat ccaactgtcc agacagcacc tcagggtccc ccgtcctgcc tggaaacctg 138180
taggaaactc cacaaccgc cgccattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctct 138240
ccccacatcc aggtttccct cccagacccc tcatecctgc ccgcacgggtg cctgaggggg 138300

ccttcttggg cagcgctaa gcaagcccc agcacccttc ggcccttca aggcacacag 138360
gcccccttc caccagcct caggaaacca cctgtgtcct ccaacgacag gtcccagcct 138420
cccagccttt gccttgctg ttcctctccc tggaactctg ccccgacaca gaccctcccc 138480
agcaagcccg caggggcacc tccctgccc ccagacaccc tgtgcccgtc agttcatccc 138540
cagcagaggc cctcaccagg cacaccccca tgtcacacc tggccccagg cctcagcctc 138600
cctgagggcc ccaccagcc cgcgtctggc cagtgggtgc tgcaaagccc ctacaccaga 138660

ctcggcggaa ggcagccagt gcaggcctgg ggaggggctc tccttagacc accttgacc 138720

ttccctggca cccacatgg gaagagctga gactcactga ggaccagctg aggctcagag 138780

aagggaacca gcactgggtg acacgcaggg agcccacgcc agggcgccgt ggtgagttag 138840

gcccagtgcc acccactgag gcctcccgtt cagtgggacg acggtgaaca ggtggaacca 138900

accaggcaac ccccgccggg cccacagac gggatcagag caggaaagc ttcctgccc 138960

tgcaggccag cgaggagccc tggcgggggc cgtggccctc caggcgagga ggctcccctg 139020

gccaccgcca cccgggcctc tctgtctgtg ggaaaacaag tcagaaagca agtggatgag 139080

aggtggcgtg acagaccag cttcagatct gctctaattt aaaaagaaa aggaaaaaca 139140

cacttggcag ccttcagcac tctaattgatt cttaacagca gcaattatt ggcacaagac 139200

tccagagtga ctggcagggt tgagggtggt ggtctccac gtgttttggg gctaacagcg 139260

gaaggagag cactggcaaa ggtgtctggg gccctggac ccgaccgcc ctggagaccg 139320

cagccacatc agccccagc cccacaggcc cctaccagc cgcagggttt tggtgagct 139380

gagaaccact gtgctaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaa ccatgtccc 139440

ccgggacccc gggtgtggg tttctgtagc cctgggtca gggtgactc accgtggctg 139500

aatacttcca gactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctctcaggt gagtctgtg 139560

tctggggata gcggggagcc aggtgtactg ggccaggcaa gggctttggc ttcagacttg 139620

gggacagggt ctacgaaag gagtcggca ggaggcgga ggggtgttt ttgtatggga 139680

gaagcaggag ggcagaggt gtgctactgg tacttcgac tctggggccg tggcaccctg 139740

gtcactgtct cctcaggta gtccactgc agccccctc cagtcttctc tgtccagca 139800

ccaggccagg tatctgggt ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 139860

ccatccctgg ggtctccgc atgggtctga tgccagagcc ctgtgtcac ttagccctgg 139920

ggccagctgg agcccccaag gacaggcagg gaccccgctg ggcttcagcc ccgtcaggga 139980

ccctccacag gtagcaagca ggccgagggc agggacggga aggagaagt gtgggcagag 140040

cctgggctgg ggctgggcgc tggctgttca tgtccgggg accaggcctg cgcttttagt 140100

tggctacaag tgcttgagc actggggcca gggcagccc gccaccgtct ccctgggaac 140160

gtcaccctc cctgcctggg tctcagccc ggggtctgtg tggctgggga caggacgcc 140220

ggctgcctct gctctgtgt tgggcatgt gaccattcg agtgcctgc acgggcacag 140280

gtttgtgtct gggcaggaa agggactgt tccctgtgt atgctttga tatctgggc 140340

caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggt aagatggctt tccttctgcc tcctttctct 140400

gggcccagcg tcctctgtcc tggagctggg agataatgtc cgggggctcc ttggtctgcg 140460
ctgggccatg tggggccctc cggggtcct tctccgctg tttgggacca cgttcagcag 140520
aaggcctttc tttgggaact gggactctgc tgcctgggca aagggtgggc agagtcatgc 140580
ttgtgctggg gacaaaaatga ccttgggaca cggggctggc tgccacggcc ggcccgggac 140640
agtcggagag tcaggttttt gtgcaccctc taatggggcc tcccacaatg tgactacttt 140700
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 140760
tcctgcttta acitctgaagg gttttgctgc atttttgggg ggaaataagg gtgctgggtc 140820

tcctgccaag agagccccgg agcagcctgg ggggctcagg aggatgcctt gaggcaacag 140880
cgccacaca gacgaggggc aagggtcca gatgtcctt cctcctgagc ccagcagcac 140940
gggtctctct gtggccaggc ccaccctagg cctctggggc ccaatgccca acaacccccg 141000
ggcctcccc gggtcagtc tgagagggtc ccaggacgt agcggggcgc cagtctctgc 141060
ctgggtcctt ggcatgttg tcacaatgtg acaactggtt cgacccttg ggccagggaa 141120
ccctggtcac cgtctctca ggtgagtcct caccacccc tctctgagtc cacttaggga 141180
gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttgagg cattttggag gtcaggaaag 141240

aaagccgggg agagggaccc ttcgaatggg aaccagcct gtcctccca agtccggcca 141300
cagatgtcgg cagctggggg gtccttcgg ctggtctggg gtgacctctc tccgtttcac 141360
ctggagcatt ctcagggtct gtcgtgatga ttgctgggtg ggactctgtc ccgtccaag 141420
gcaccgctc tcgggacgg gtgcccccg gggtttttg actcctgggg gtgacttagc 141480
agccgtctgc ttgcagttgg acttcccagg ccgacagtgg tctggcttct gagggtcag 141540
gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 141600
ccaggacag tcagcttcca tgtgacgcc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 141660

tttgtgggtt gaggatggac attctgceat tgtgattact actactacta cggtatggac 141720
gtctggggcc aaggaccac ggtcacctc tcctcaggta agaattggca ctctagggcc 141780
tttgttttct gctactgctt gtgggtttc ctgagcattg caggttggtc ctcggggcat 141840
gttccgaggg gacctgggag gactggccag gaggggacgg gactgggggt gccttgagga 141900
tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc ttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 141960
ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taactttgga tatttgcctc 142020
tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gacccttag 142080

gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatggtgt tgggtggagtc 142140
cctggatgat gggataggga ctttggaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 142200
tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 142260

agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 142320
agggacaaag agtggagtgg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 142380
ttgtttaaaa cttcatttgt tggaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aaggagaaaa 142440
ggcatctagc ctcggtctca aaagggtagt tgcgtcttag agaggtctgg tggagcctgc 142500

aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 142560
tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaatac tgtgacttta aaatgtgaga 142620
gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 142680
tgtttgtgta gaactgatat tactttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggcctctctc 142740
ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 142800
aattgagcaa tgitgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 142860
ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 142920

taaacttgta gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaaca ctctgtccag cccacacaaa 142980
ccgaaagtcc aggcctgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 143040
ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gaggttcaacc ttttaatttt 143100
agcttgagta gtcttagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtattttaga 143160
attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 143220
atatatttag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggctctc 143280
attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tcttttttag 143340

ttgtttgttt tgccttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaaacggc ttcacaaatc 143400
tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaataaat 143460
gcaattatct agacttattt cagtgaaca tgcgtggttg tggttgagag gacactcagt 143520
cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 143580
ccctgcttat tgttgaatgg gccaaaggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 143640
actttgggtc tcccaccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 143700
ctggctgctc atggaccagc cagcctcggt ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 143760

tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggttaagcc agaggcagcc acagctgtgg 143820
ctgctgctct taaagcttgt aaactgttct tgccttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 143880
gctttagggg gagaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggctactca 143940
catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 144000
agagctcatg gtacttttag gaaactttag aaagcgtgta tacaattgtc tgggaattatt 144060
tcagttaagt gtattagtgt aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 144120

ttgaatTTTg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 144180

cagtggTTTT taatggTggg tTTaatatag aaggaattta aattggaagc taatttagaa 144240

tcagtaagga gggaccCagg ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 144300

ttagtTTTTa tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gTTtaatgaa 144360

tttgaagtTg ccagtaaattg tacttcctgg ttgttaaaga atggtatcaa aggacagtgc 144420

ttagatccga ggtgagtgtg agaggacagg ggctggggta tggatacgca gaaggaaggc 144480

cacagtgtga cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 144540

gactaactct ccagccacag taatgacca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 144600

tgagcaaaat taagggaaca aggttigagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 144660

ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaacc tgaggtgatt 144720

actctgaggt aagcaaagct gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 144780

tgagctgggc cgctaagcta aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 144840

acttcattaa tctaggttga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 144900

ctgagatgag ctggggtgag ctacagctatg ctacgctgtg ttggggtgag ctgatctgaa 144960

atgagatact ctggagtagc tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggctgagc 145020

tagactgagc tgagctaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 145080

gagctgagct tggctgagct aggggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 145140

ggggtaaagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct 145200

gagctggggt gagctgggct gagctgggct gagctgggct gagctggggt gagctgagct 145260

ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 145320

gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 145380

ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct 145440

ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct gagctggggt 145500

gagctgggct gagctggggt gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct 145560

gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct 145620

gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145680

ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 145740

gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctgggct gagctgagct 145800

gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 145860

gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 145920
 ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 145980
 gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctggggt gagctgagct 146040
 ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct 146100
 gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggct 146160
 ggggtgagctg gagtgagctg agctgaggtg aactggggtg agccgggatg ttttgagttg 146220
 agctggggta agatgagctg aactggggta aactgggatg agctgtggtg agcggagctg 146280

gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 146340
 ctggccagaa ccagaatcaa ttaggctaag tgagccagat tgtgctggga tcagctgtac 146400
 tcagatgagc tgggatgagg taggctggga tgagctgggc tagctgacat ggattatgtg 146460
 aggctgagct agcatgggct ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag 146520
 ctggactcag atgtgctaga ctgagctgta ctggatgatac tgggttaggg tgatctggac 146580
 tcaactgggc tggctgatgg gatgcgccag gttgaactag gctcagataa gttaggctga 146640
 gtagggcctg gttgagatgg ttccgggatga gctgggaaaa gatggactcg gaccatgaac 146700

tgggctgagc tgggttggga gaccatgaat tgagctgaac tgagtgcagc tgggataaac 146760
 tgggttgagc taagaataga ctacctgaat tgtccaaac tcggctggga tcaattggaa 146820
 attatcagga tttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactggt tggatgtgtt 146880
 gaactggcct gctgctgggc tggcatagct gagttagaact taaatgagga aggctgagca 146940
 aggctagcct gcttgcatag agctgaactt tagcctagcc tgagctggac cagcctgagc 147000
 tgagttagtc taaactgagt taaaaatcaa cagggataat ttaacagcta atttaacaag 147060
 cctgaggtct gagattgaat gagcagagct gggatgaact gaatgagttt caccagcct 147120

ggaccagtta ggctaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagtttc 147180
 aagatgattc catgagtcct ccccgcccc aacataacc accctctcc taccctacac 147240
 gcctgtctgg tgtgtaaate ccagctttgt gtgctgatac agaagcctga gccccctcc 147300
 cacctccacc tacctattac tttgggatga gaatagtctt ccagccagt gtctcagagg 147360
 gaagccaagc aggacaggcc caaggctact tgagaagcca ggatctaggc ctctccctga 147420
 gaacgggtgt tcatgccct agagttggct gaagggccag atccacctac tctagaggca 147480
 tctctccctg tctgtgaagg ctccaaagt cacgttctg tggctagaag gcagctccat 147540

agccctgctg cagtttcgtc ctgtatacca ggttcaccta ctaccatac tagccctgcc 147600
 tgccttaaga gtagcaaaa ggaaatagca ggggttagag ggatctctg tctgacagga 147660
 ggcaagaaga cagattctta cccctccatt tctcttttat cctctctg tctcagaga 147720

gtcagtcctt cccaaatgtc ttccccctcg tctcctgcga gagccccctg tctgataaga 147780
atctggtggc catgggctgc ctggccccggg acttctctgcc cagcaccatt tccttcacct 147840
ggaactacca gaacaacact gaagtcaccc agggatatcag aaccttccca aactgagga 147900
cagggggcaa gtacctagcc acctcgcagg tgttgctgtc tcccaagagc atccttgaag 147960

gttcagatga atacctggta tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatg 148020
tgcccatgcc aggtagaac caaacctcc cagcaggggt gccaggccc aggcattggc 148080
cagagggagc agcgggggtg ggcttaggcc aagctgagct cacaccttga cttttcattc 148140
cagctgtcgc agagatgaac cccaatgtaa atgtgttcgt cccaccacgg gatggcttct 148200
ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac 148260
cgatcacagt atcctggcta aaggatggga agctcgtgga atctggcttc accacagatc 148320
cggtgacat cgagaacaaa ggatccacac cccaaacctc caaggtcata agcacactta 148380

ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctgccgtgtg gatcacaggg 148440
gtctcacctt ctgaagaac gtgtcctcca catgtgtgc cagtgaagg cctgggctaa 148500
gccaatgcc tagccctccc agattaggga agtctccta caattatggc caatgccacc 148560
cagacatggt catttgctcc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 148620
gcaataggca gtagaggggt gagaatcagc tggaaggacc agcatcttc cttaaagtagg 148680
tttgggggat ggagactaag cttttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 148740
acagtgttct ctgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccct 148800

cctttgccga catcttcctc agcaagtcg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 148860
caacctatga aacctgaat atctcctggg ctctcaaag tggtagacca ctggaacca 148920
aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagt 148980
tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgct tactgtgact cacagggatc 149040
tgcttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aaccaatgg taggtatccc ccttcctt 149100
ccctccaat tgcaggacc ttctgtacc tcataggag ggcaggctct cttccacct 149160
atctcacta ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaacat ccacctgtg tgtacctgt 149220

gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctggtgaa 149280
gggtctctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggaac tcttgccca 149340
agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gccccaggct tctactttac 149400
ccacagcatc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 149460
tgtaggccac gaggcctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 149520
taaaccaca ctglacaatg tctcctgat catgtctgac acaggcgca cctgctattg 149580

accatgctag cgctcaacca ggcaggccct gggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 149640

aaccatgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 149700

aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgcctgctg agacagttgt gttttgcttg 149760

ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccttggccct tcctctacct tgccagtttc 149820

ctccttgtgt gtgaactcag tcaggtttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 149880

cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcatgcctg caggtcgact ctagaggatc 149940

cccgggtacc gagctcgaat tcgccctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 150000

ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc ctgcagcac 150060

atcccccttt cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ctttcccaac 150120

agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggtg ttttctcctt acgcattctgt 150180

gcggtatttc acaccgcata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 150240

taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgc 150288<210> 71

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 71

ggaaggtgtg cacaccgctg gac 23

<210> 72

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 72

ggaaggtgtg cacaccactg gac 23

<210> 73

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic
 <400> 73
 ggaaggtgtg cacactgctg gac 23
 <210> 74
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 74
 agactgtgcg cacaccgctg gac 23
 <210> 75
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 75
 tcttatcaga cagggggctc tc 22
 <210> 76
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 76
 aagaagcaca cgactgaggc ac 22
 <210> 77
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> variation
 <222> (12)...(12)

<223> w = a or t

<220>

<223> synthetic

<400> 77

agtggataga cwgatggggg tg

22

<210> 78

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 78

agtggataga ccgatggggc tg

22

<210> 79

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 79

aagggataga cagatggggc tg

22

<210> 80

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 80

ggaagacatt tgggaaggac tg

22

<210> 81

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 81

ggaagatgga tacagttggt gc

22