(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 679 282**

(51) Int. CI.:

C12N 15/85 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/873 (2010.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2005 E 12161321 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2527456**

(54) Título: **Porcinos transgénicos que carecen de cadena ligera de inmunoglobulina endógena**

(30) Prioridad:

22.10.2004 US 621433 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2018

(73) Titular/es:

REVIVICOR INC. (100.0%)
1700 Kraft Drive Suite 2400
Blacksburg, VA 24060, US

(72) Inventor/es:

WELLS, KEVIN y
AYARES, DAVID

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Porcinos transgénicos que carecen de cadena ligera de inmunoglobulina endógena

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención proporciona animales porcinos, tejidos y órganos, así como células y líneas celulares derivadas de dichos animales, tejidos y órganos, que carecen de expresión de inmunoglobulina endógena funcional. La presente invención también proporciona animales, tejidos y órganos porcinos, así como células y líneas celulares derivadas de dichos animales, tejidos y órganos, que expresan inmunoglobulina xenógena, tal como humana. También se describen ungulados, tales como secuencias de ADN genómico porcino de inmunoglobulinas porcinas de cadena pesada y ligera. Dichos animales, tejidos, órganos y células se pueden utilizar en investigación y terapia médica. Además, se describen métodos para preparar dichos animales, órganos, tejidos y células.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Un antígeno es un agente o sustancia que puede ser reconocida por el cuerpo como "extraños". A menudo, es solo un grupo químico relativamente pequeño de una sustancia extraña más grande que actúa como antígeno, por ejemplo, un componente de la pared celular de una bacteria. La mayoría de los antígenos son proteínas, aunque los carbohidratos pueden actuar como antígenos débiles. Las bacterias, los virus y otros microorganismos comúnmente contienen muchos antígenos, como el polen, los ácaros del polvo, los mohos, los alimentos y otras sustancias. El cuerpo reacciona a los antígenos produciendo anticuerpos. Los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas (Igs)) son proteínas que son fabricadas por células del sistema inmune que se unen a un antígeno o proteína extraña. Los anticuerpos circulan en el suero de la sangre para detectar antígenos extraños y constituyen la parte de la globulina gamma de las proteínas sanguíneas. Estos anticuerpos interactúan químicamente con el antígeno de una manera muy específica, como dos piezas de un rompecabezas, formando un complejo antígeno/anticuerpo o complejo inmune. Esta unión neutraliza o provoca la destrucción del antígeno.

[0003] Cuando un vertebrado primero se encuentra con un antígeno, exhibe una respuesta inmune humoral primaria. Si el animal encuentra el mismo antígeno después de unos días, la respuesta inmune es más rápida y tiene una mayor magnitud. El encuentro inicial hace que los clones específicos de células inmunes (células B) proliferen y se diferencien. Los linfocitos de progenie incluyen no solo células efectoras (células productoras de anticuerpos) sino también clones de células de memoria, que retienen la capacidad de producir células efectoras y de memoria después de la estimulación por el antígeno original. Las células efectoras viven solo unos pocos días. Las células de memoria viven durante toda la vida y pueden reactivarse mediante una segunda estimulación con el mismo antígeno. Por lo tanto, cuando se encuentra un antígeno por segunda vez, sus células de memoria producen rápidamente células efectoras que producen rápidamente cantidades masivas de anticuerpos.

[0004] Mediante la explotación de la capacidad única de los anticuerpos para interactuar con los antígenos de una manera altamente específica, los anticuerpos se han desarrollado como moléculas que pueden ser fabricadas y utilizadas tanto para aplicaciones diagnósticas como terapéuticas. Debido a su capacidad única de unirse a epítopos antigénicos, se pueden usar anticuerpos policlonales y monoclonales para identificar moléculas que portan ese epítopo o se pueden dirigir, por sí mismos o junto con otro resto, a un sitio específico para diagnóstico o terapia. Se pueden generar anticuerpos policlonales y monoclonales contra prácticamente cualquier patógeno o objetivo biológico. El término anticuerpo policlonal se refiere a sueros inmunes que generalmente contienen anticuerpos específicos de patógenos de diversos isotipos y especificidades. Por el contrario, los anticuerpos monoclonales consisten en un único tipo de inmunoglobulina, que representa un isotipo con una especificidad.

[0005] En 1890, Shibasaburo Kitazato y Emil Behring llevaron a cabo el experimento fundamental que demostró que la inmunidad puede transmitirse de un animal a otro mediante la transferencia del suero de un animal inmune a un animal no inmune. Este experimento histórico sentó las bases para la introducción de la inmunización pasiva en la práctica clínica. Sin embargo, la terapia sérica a gran escala se abandonó en gran medida en la década de 1940 debido a la toxicidad asociada con la administración de sueros heterólogos y la introducción de una quimioterapia antimicrobiana eficaz. Actualmente, dicha terapia con anticuerpos policlonales está indicada para tratar enfermedades infecciosas en relativamente pocas situaciones, como terapia de reemplazo en pacientes con deficiencia de inmunoglobulina, profilaxis posterior a la exposición contra varios virus (p. ej., rabia, sarampión, hepatitis A y B, varicela) y neutralización de toxinas (difteria, tétanos y botulismo). A pesar del uso limitado de la terapia sérica, en los Estados Unidos, se requieren más de 16 toneladas métricas de anticuerpos humanos cada año para la terapia con anticuerpos intravenosos. Existen niveles de uso comparables en las economías de la mayoría de los países altamente industrializados, y se puede esperar que la demanda crezca rápidamente en los países en desarrollo. Actualmente, el anticuerpo humano para la inmunización pasiva se obtiene a partir del suero agrupado de los donantes. Por lo tanto, existe una limitación inherente en la cantidad de anticuerpo humano disponible para terapias terapéuticas y profilácticas.

[0006] El uso de anticuerpos para la inmunización pasiva contra agentes de guerra biológica representa una

estrategia de defensa muy prometedora. La última línea de defensa contra tales agentes es el sistema inmune del individuo expuesto. Las actuales estrategias de defensa contra las armas biológicas incluyen medidas tales como una mayor vigilancia epidemiológica, la vacunación y el uso de agentes antimicrobianos. Dado que la amenaza potencial de guerra biológica y bioterrorismo es inversamente proporcional al número de personas inmunes en la población diana, los agentes biológicos son armas potenciales solo contra poblaciones con una proporción sustancial de personas susceptibles.

[0007] La vacunación puede reducir la susceptibilidad de una población frente a amenazas específicas, siempre que exista una vacuna segura que pueda inducir una respuesta protectora. Desafortunadamente, inducir una respuesta protectora mediante la vacunación puede tomar más tiempo que el tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio de la enfermedad. Además, muchas vacunas requieren dosis múltiples para lograr una respuesta inmune protectora, lo que limitaría su utilidad en una emergencia para proporcionar una profilaxis rápida después de un ataque. Además, no todos los beneficiarios de la vacuna brindan una respuesta de protección, incluso después de recibir el cronograma de vacunación recomendado.

[0008] Los fármacos pueden proporcionar protección cuando se administran después de la exposición a ciertos agentes, pero ninguno está disponible contra muchos agentes potenciales de la guerra biológica. Actualmente, no hay medicamentos de molécula pequeña disponibles que eviten la enfermedad después de la exposición a toxinas preformadas. La única intervención actualmente disponible que podría proporcionar un estado de inmunidad inmediata es la inmunización pasiva con anticuerpos protectores (Arturo Casadevall "Passive Antibody Administration (Immediate Immunity) as a Specific Defense Against Biological Weapons" from Emerging Infectious Diseases, publicado el 12/09/2002).

[0009] Además de proporcionar inmunidad protectora, terapias basadas en anticuerpos de módem constituyen una opción potencialmente útil contra las bacterias patógenas recién emergentes, hongos, virus y parásitos (A. Casadevall y M.D. Scharff, Clinical Infectious Diseases 1995; 150). Terapias de pacientes con tumores malignos y cáncer (C. Botti y col., Leukemia 1997; Suppl 2: S55-59; B. Bodey, S.E. Siegel, y H.E. Kaiser, Anticancer Res 1996; 16 (2): 661), terapia de rechazo resistente a esteroides de órganos trasplantados así como de enfermedades autoinmunes también se puede lograr mediante el uso de preparaciones monoclonales o policlonalerales (N. Bonnefoy-Berard y J.P.Revillard, J Heart Lung Transplant 1996; 15 (5): 435-442; C. Colby, y col. Ann Pharmacother 1996; 30 (10): 1164-1174; M.J. Dugan, y col., Ann Hematol 1997; 75 (1- 2): 41 2; W. Cendrowski, Boll Ist Sieroter Milan 1997; 58 (4): 339 - 343; L.K. Kastrukoff, y col. Can J Neurol Sci 1978; 5 (2): 175178; J.E. Walker y col., J. Neurol Sci 1976; 29 (2-4): 303309).

[0010] Los recientes avances en la tecnología de producción de anticuerpos proporcionan los medios para generar reactivos de anticuerpos humanos, evitando al mismo tiempo las toxicidades asociadas con la terapia de suero humano. Las ventajas de las terapias basadas en anticuerpos incluyen la versatilidad, la baja toxicidad, la especificidad del patógeno, la mejora de la función inmune y la farmacocinética favorable.

[0011] El uso clínico de anticuerpos terapéuticos monoclonales ha surgido recientemente. Los anticuerpos monoclonales ahora han sido aprobados como terapias en trasplantes, cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares e inflamación. En muchos más, anticuerpos monoclonales se encuentran en ensayos clínicos de última etapa para tratar una amplia gama de indicaciones de enfermedades. Como resultado, los anticuerpos monoclonales representan una de las clases más grandes de drogas actualmente en desarrollo.

[0012] A pesar de la reciente popularidad de anticuerpos monoclonales como agentes terapéuticos, existen algunos obstáculos para su uso. Por ejemplo, muchas aplicaciones terapéuticas para anticuerpos monoclonales requieren administraciones repetidas, especialmente para enfermedades crónicas tales como autoinmunidad o cáncer. Debido a que los ratones son convenientes para la inmunización y reconocen la mayoría de los antígenos humanos como extraños, los anticuerpos monoclonales contra dianas humanas con potencial terapéutico han sido típicamente de origen murino. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales murinos tienen desventajas inherentes como agentes terapéuticos humanos. Por ejemplo, requieren una dosificación más frecuente para mantener un nivel terapéutico de anticuerpos monoclonales debido a una semivida circulante más corta en humanos que los anticuerpos humanos. Más críticamente, la administración repetida de inmunoglobulina murina crea la posibilidad de que el sistema inmunitario humano reconozca la proteína del ratón como extraña, generando una respuesta de anticuerpos humanos anti-ratón, que puede causar una reacción alérgica grave. Esta posibilidad de eficacia y seguridad reducidas ha llevado al desarrollo de una serie de tecnologías para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales murinos.

[0013] Los anticuerpos policlonales son altamente potentes contra múltiples dianas antigénicas. Tienen la capacidad única de atacar y matar a una pluralidad de "objetivos en evolución" vinculados con enfermedades complejas. Además, de todas las clases de fármacos, los policlonales tienen la mayor probabilidad de mantener la actividad en caso de mutación de antígeno. Además, aunque los monoclonales tienen una actividad terapéutica limitada contra los agentes infecciosos, los policlonales pueden neutralizar las toxinas y dirigir las respuestas inmunitarias para eliminar los patógenos, así como los agentes de guerra biológica.

[0014] El desarrollo de plataformas de producción de anticuerpos policlonales y monoclonales para satisfacer la demanda futura de la capacidad de producción representa un área prometedora de que está siendo objeto de muchas investigaciones. Una estrategia especialmente prometedora es la introducción de genes de inmunoglobulina humana en ratones o animales domésticos grandes. Una extensión de esta tecnología incluiría la inactivación de sus genes de inmunoglobulinas endógenas. Los animales grandes, como las ovejas, los cerdos y el ganado, se utilizan actualmente en la producción de productos derivados del plasma, como suero hiperinmune y factores de coagulación, para uso humano. Esto apoyaría el uso de anticuerpos policlonales humanos de tales especies sobre la base de seguridad y ética. Cada una de estas especies produce naturalmente cantidades considerables de anticuerpos tanto en suero como en leche.

Disposición de genes que codifican inmunoglobulinas

[0015] Las moléculas de anticuerpo se ensamblan a partir de combinaciones de elementos génicos variables, y las posibilidades resultantes de combinar los muchos elementos génicos variables en la línea germinal permiten al huésped sintetizar anticuerpos para un número extraordinariamente grande de antígenos. Cada molécula de anticuerpo consta de dos clases de cadenas polipeptídicas, cadenas ligeras (L) (que pueden ser tanto cadenas L kappa (κ) como cadenas L lambda (λ)) y cadenas pesadas (H). Las cadenas pesadas y ligeras se unen para definir una región de unión para el epítopo. Una sola molécula de anticuerpo tiene dos copias idénticas de la cadena L y dos de la cadena H. Cada una de las cadenas está compuesta por una región variable (V) y una región constante (C). La región variable constituye el sitio de unión a antígeno de la molécula. Para lograr un reconocimiento de antígeno diverso, el ADN que codifica la región variable se somete a una reorganización genética. La secuencia de aminoácidos de la región constante es específica para un isotipo particular del anticuerpo, así como también el huésped que produce el anticuerpo y, por lo tanto, no se somete a una reorganización.

[0016] El mecanismo de reordenamiento de ADN es similar para la región variable de loci tanto de cadena pesada y de cadena ligera, aunque sólo se necesita un evento de unión para generar un gen de la cadena ligera mientras que dos son necesarias para generar un gen completo de cadena pesada. El modo más común de reordenamiento implica el bucle y la eliminación del ADN entre dos segmentos de genes. Esto ocurre cuando las secuencias de codificación de los dos segmentos de genes están en la misma orientación en el ADN. Un segundo modo de recombinación puede ocurrir entre dos segmentos de genes que tienen orientaciones transcripcionales opuestas. Este modo de recombinación es menos común, aunque tales reordenamientos pueden representar hasta la mitad de todas las uniones V_κ a J_κ; la orientación transcripcional de la mitad de los segmentos del gen V_κ humano es opuesta a la de los segmentos del gen J_κ.

[0017] La secuencia de ADN que codifica una región completa V es generada por la recombinación somática de los segmentos génicos separados. La región V, o dominio V, de una cadena pesada o ligera de inmunoglobulina está codificada por más de un segmento génico. Para la cadena ligera, el dominio V está codificado por dos segmentos de ADN separados. El primer segmento codifica los primeros 95-101 aminoácidos de la cadena ligera y se denomina segmento del gen V porque codifica la mayor parte del dominio V. El segundo segmento codifica el resto del dominio V (hasta 13 aminoácidos) y se denomina segmento de unión o gen J. La unión de un segmento génico V y J crea un exón continuo que codifica toda la región V de la cadena ligera. Para formar un ARN mensajero de cadena ligera de inmunoglobulina completo, el exón de la región V se une a la secuencia de la región C por corte y empalme de ARN después de la transcripción.

[0018] Una región V de cadena pesada se codifica en los segmentos de tres genes. Además de los segmentos génicos V y J (denominados V_H y J_H para distinguirlos de la cadena ligera V_L y J_L, hay un tercer segmento genético denominado segmento de diversidad o gen D_H, que se encuentra entre los segmentos del gen V_H y J_H. El proceso de recombinación que genera una región V de cadena pesada completa se produce en dos etapas separadas. En la primera, un segmento del gen D_H se une a un segmento del gen J_H; a continuación, un segmento de gen V_H reorganiza a DJ_H para hacer una region exón V_H completa. Al igual que con los genes de la cadena ligera, el empalme de ARN une la secuencia de la región V ensamblada al gen de la región C vecina.

[0019] La diversificación del repertorio de anticuerpos se produce en dos etapas: principalmente por reordenamiento ("recombinación V(D)J") de segmentos de genes Ig V, D y J en células B precursoras residentes en la médula ósea, y luego por la mutación somática y la recombinación de cambio de clase de estos genes de Ig reorganizados cuando se activan las células B maduras. La mutación somática de inmunoglobulina y el cambio de clase son fundamentales para la maduración de la respuesta inmune y la generación de una respuesta de "memoria".

[0020] Los loci genómicos de anticuerpos son muy grandes y que están situados en diferentes cromosomas. Los segmentos del gen de la inmunoglobulina están organizados en tres grupos o loci genéticos: los loci κ, λ y de cadena pesada. Cada uno está organizado de forma ligeramente diferente. Por ejemplo, en humanos, los genes de inmunoglobulina se organizan de la siguiente manera. El locus de cadena ligera λ se encuentra en el cromosoma 22 y un grupo de segmentos del gen V_λ está seguido por cuatro conjuntos de segmentos del gen J_λ unidos cada uno a un único gen C_λ. El locus de la cadena ligera κ está en el cromosoma 2 y el grupo de segmentos de genes V_κ es seguido por un grupo de segmentos de gen J kappa, y luego por un solo gen C_κ. La organización del locus de cadena pesada, en el cromosoma 14, se asemeja a la del locus κ, con grupos separados de segmentos de genes

V_H, D_H y J_H y de genes C_H. El locus de la cadena pesada difiere de una manera importante: en lugar de una sola región C, contiene una serie de regiones C dispuestas una detrás de la otra, cada una de las cuales corresponde a un isotipo diferente. Hay cinco isotipos de cadena pesada de inmunoglobulina: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. En general, una célula expresa solo una a la vez, comenzando con IgM. La expresión de otros isotipos, como IgG, puede ocurrir a través del cambio de isotipo.

[0021] La unión de varios genes V, D y J es un evento completamente al azar que resulta en aproximadamente 50.000 diferentes combinaciones posibles para VDJ(H) y aproximadamente 1.000 para VJ(L). El apareamiento aleatorio posterior de las cadenas H y L lleva el número total de especificidades de anticuerpos a aproximadamente 10^7 posibilidades. La diversidad se incrementa aún más por la unión imprecisa de diferentes segmentos genéticos. Los reordenamientos ocurren en ambas hebras de ADN, pero solo se transcribe una hebra (debido a la exclusión alélica). Solo se produce una reorganización en la vida de una célula B debido a deleciones irreversibles en el ADN. Consecuentemente, cada célula B madura mantiene una especificidad inmunológica y se mantiene en la progenie o clon. Esto constituye la base molecular de la selección clonal; es decir, cada determinante antigénico desencadena la respuesta del clon preexistente de los linfocitos B que llevan la molécula receptora específica. El repertorio primario de las células B, que se establece mediante la recombinación V(D)J, está controlado principalmente por dos genes estrechamente unidos, el gen activador de la recombinación (RAG)-1 y RAG-2.

[0022] En la última década, ha sido revelada una considerable diversidad entre los vertebrados, tanto en la diversidad de genes Ig como en el desarrollo de repertorio de anticuerpos. Los roedores y humanos tienen cinco clases de cadenas pesadas, IgM, IgD, IgG, IgE e IgA, y cada una tiene cuatro subclases de IgG y una o dos subclases de IgA, mientras que los conejos tienen un solo gen de cadena pesada IgG pero 13 genes para diferentes subclases de IgA (Burnett, R.C. y col., EMBO J 8: 4047; Honjo, en Honjo, T, Alt. F.W. T.H. eds, Immunoglobulin Genes p. 123 Academic Press, Nueva York). Los cerdos tienen al menos seis subclases de IgG (Kacskovics, I et al. 1994 J Immunol 153: 3565), pero no IgD (Butler et al., 1996 Inter. Immunol 8: 1897 - 1904). Un gen que codifica IgD solo se ha descrito en roedores y primates. La diversidad en el mecanismo del desarrollo del repertorio se ejemplifica al contrastar el patrón observado en roedores y primates con el reportado para pollos, conejos, cerdos y bovidos domesticados. Mientras que el primer grupo tiene una gran cantidad de genes V_H que pertenecen a siete a 10 familias (Rathbun, G. In Hongo, T. Alt. F.W. y Rabbitts, T.H., eds, Inmunoglobulin Genes, p.63, Academic press Nueva York), los genes V_H de cada miembro de este último grupo pertenecen a una familia de un solo gen V_H (Sun, J. et al 1994 J. Immunol 1553:. 56.118; Dufour, V et al.1996, J Immunol 156:. 2163). Con la excepción del conejo, esta familia está compuesta de menos de 25 genes. Considerando que los roedores y primates pueden utilizar cuatro a seis segmentos J_H, sólo un único J_H está disponible para el desarrollo de repertorio en el pollo (Reynaud et al 1989 Adv Immunol 57: 353). Del mismo modo, Butler et al. (1996 Inter Immunol 8: 1897-1904) planteó la hipótesis de que los cerdos puede ser similar a la de pollo en tener sólo un único gen J_H. Estas especies generalmente tienen menos genes V, D y J; en el cerdo y la vaca existe una única familia de genes VH, que consta de menos de 20 segmentos génicos (Butler et al., Advances in Swine in Biomedical Research, eds: Tumbleson y Schook, 1996; Sinclair y col., J. Immunol. 159: 3883)., 1997). Junto con un menor número de segmentos de genes J y D, esto da como resultado una diversidad significativamente menor generada por la reorganización genética. Sin embargo, parece que hay un mayor número de genes de cadena ligera en estas especies. De manera similar a los humanos y los ratones, estas especies expresan una única cadena ligera κ pero múltiples genes de cadena ligera λ. Sin embargo, estos no parecen afectar la diversidad restringida que se logra mediante la reorganización.

[0023] Desde combinatoria unión de más de 100 V_H, 20-30 D_H de cuatro a seis segmentos génicos J_H y es un importante mecanismo de generación del repertorio de anticuerpos en seres humanos, las especies con menos segmentos V_H, D_H o J_H deben generar un repertorio más pequeño o usar mecanismos alternativos para el desarrollo del repertorio. Los rumiantes, cerdos, conejos y pollos utilizan varios mecanismos para generar diversidad de anticuerpos. En estas especies parece haber un importante desarrollo del repertorio secundario, que ocurre en tejidos linfoides altamente especializados, tales como parches ileales de Peyer (Binns y License, Adv. Exp. Med. Biol. 186: 661, 1985). El desarrollo del repertorio secundario ocurre en estas especies por un proceso de mutación somática que es un proceso aleatorio y no completamente entendido. El mecanismo para la diversificación de este repertorio parece ser la mutación moldeada, o la conversión génica (Sun y col., J. Immunol., 153: 5618, 1994) y la hipermutación somática.

[0024] La conversión génica es importante para la diversificación de anticuerpos en algunos vertebrados superiores, tales como pollos, conejos y vacas. En los ratones, sin embargo, los eventos de conversión parecen ser poco frecuentes entre los genes de anticuerpos endógenos. La conversión génica es un mecanismo diversificador distintivo caracterizado por transferencias de secuencias homólogas desde un segmento del gen V del anticuerpo donante a un segmento del gen V receptor. Si los segmentos donante y aceptor tienen numerosas diferencias de secuencia, entonces la conversión génica puede introducir un conjunto de cambios de secuencia en una región V por un solo evento. Dependiendo de la especie, los eventos de conversión génica pueden ocurrir antes y/o después de la exposición al antígeno durante la diferenciación de las células B (Tsai y col., International Immunology, Vol. 14, No. 1, 55-64, enero de 2002).

[0025] La hipermutación somática logra diversificación de genes de anticuerpos en todas las especies vertebradas superiores. Se tipifica por la introducción de mutaciones puntuales únicas en segmentos de anticuerpo V(D)J. En

general, parece que la hipermutación se activa en las células B mediante estimulación antigénica.

Producción de animales con sistemas inmunes humanizados

[0026] A fin de reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos generados en ratones para la terapéutica humana, se han hecho diversos intentos para reemplazar las secuencias de proteínas murinas con secuencias de proteínas humanas en un proceso ahora conocido como humanización. Se han construido ratones transgénicos que tienen sus propios genes de inmunoglobulina funcionalmente reemplazados con genes de inmunoglobulina humana para que produzcan anticuerpos humanos tras la inmunización. La eliminación de la producción de anticuerpos de ratón se logra mediante la inactivación de los genes de Ig de ratón en células madre embrionarias (ES) mediante el uso de tecnología orientada a genes para eliminar secuencias que actúan en *cis* cruciales implicadas en el proceso de reordenamiento genético Ig de ratón y expresión. El desarrollo de células B en estos ratones mutantes podría ser restaurado por la introducción de CAL del tamaño de megabases que contienen un transgen minilocus de cadena L de configuración de línea germinal humana H y κ. La expresión del anticuerpo completamente humano en estos ratones transgénicos fue predominante, a un nivel de varios 100 µg/l de sangre. Este nivel de expresión es varios cientos de veces mayor que el detectado en ratones de tipo salvaje que expresan el gen Ig humano, lo que indica la importancia de inactivar los genes Ig de ratón endógenos para mejorar la producción de anticuerpos humanos por ratones.

[0027] Los primeros intentos de humanización utilizan técnicas de biología molecular para construir anticuerpos recombinantes. Por ejemplo, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo de ratón específico para un hapteno se injertaron en un armazón de anticuerpo humano, efectuando un reemplazo de CDR. El nuevo anticuerpo retuvo la especificidad de unión transmitida por las secuencias de CDR (P.T. Jones y col., Nature 321: 522 - 525 (1986)). El siguiente nivel de humanización implicaba combinar una región VH de ratón completa con una región constante humana tal como $gamma_1$ (S.L. Morrison y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 81, págs. 6851-6855 (1984)). Sin embargo, estos anticuerpos quiméricos, que aún contienen más de 30% de secuencias xenogénicas, a veces son solo marginalmente menos inmunogénicos que los anticuerpos totalmente xenogénicos (M. Bruggemann y col., J. Exp. Med., 170, págs. 2153-2157). (1989)).

[0028] Posteriormente, los intentos se llevaron a cabo para introducir genes de inmunoglobulina humana en el ratón, creando con ello ratones transgénicos capaces de responder a antígenos con anticuerpos que tienen secuencias humanas (Bruggemann y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 86: 6709-6713 (1989)). Debido al gran tamaño de los loci genómicos de inmunoglobulina humana, se pensó que estos intentos estaban limitados por la cantidad de ADN, que podría mantenerse de forma estable mediante los vehículos de clonación disponibles. Como resultado, muchos investigadores se concentraron en producir mini loci que contienen números limitados de genes de la región V y que tienen distancias espaciales alteradas entre genes en comparación con la configuración natural o de línea germinal (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.569.825). Estos estudios indicaron que era posible producir anticuerpos de secuencia humana en ratones, pero quedaron serios obstáculos para obtener suficiente diversidad de especificidades de unión y funciones efectoras (isotipos) de estos animales transgénicos para satisfacer la creciente demanda de agentes terapéuticos de anticuerpos.

[0029] Con el fin de proporcionar diversidad adicional, el trabajo se ha realizado para agregar fragmentos grandes de la línea germinal del locus de Ig humana en los mamíferos transgénicos. Por ejemplo, la mayoría de los genes V, D y J de la región humana dispuestos con el mismo espaciado encontrado en la línea germinal no reordenada del genoma humano y las regiones constantes Cμ y Cδ humanas se introdujeron en ratones usando vectores de clonación de cromosoma artificial de levadura (CAL) (véase, por ejemplo, WO 94/02602). Un fragmento de ADN de 22 kb que comprende secuencias que codifican una región constante gamma-2 humana y las secuencias aguas arriba requeridas para la recombinación de cambio de clase se añadieron posteriormente al transgén anterior. Además, una porción de un locus kappa humana que comprende genes de la región Vκ, Jκ y Cκ, también dispuesto con sustancialmente la misma separación que se encuentra en la línea germinal no reordenada del genoma humano, se introdujo en ratones usando YACS. La dirección del gen se usó para inactivar los loci del gen de la inmunoglobulina de cadena ligera IgH y kappa murina y tales cepas inactivadas se criaron con las cepas transgénicas anteriores para generar una línea de ratones que tienen las regiones constantes humanas V, D, J, Cμ, Cδ, Cg_2 así como los genes de la región Vκ, Jκ y Cκ humanas en un fondo de inmunoglobulina murina inactivada (véase, por ejemplo, la solicitud de patente PCT WO 94/02602 a Kucherlapati et al.; véase también Mendez et al., Nature Genetics 15: 146 - 156 (1997)).

[0030] Cromosomas artificiales de levadura como vectores de clonación en combinación con la orientación de genes de loci endógenos y cría de cepas de ratones transgénicos proporcionaron una solución para el problema de la diversidad de anticuerpos. Se obtuvieron varias ventajas con este enfoque. Una ventaja era que los YACs se pueden usar para transferir cientos de kilobases de ADN a una célula huésped. Por lo tanto, el uso de vehículos de clonación CAL permite la inclusión de porciones sustanciales de las regiones de cadena pesada y ligera de Ig humana en un ratón transgénico acercándose así al nivel de diversidad potencial disponible en el ser humano. Otra ventaja de este enfoque es que se ha demostrado que la gran cantidad de genes V restaura el desarrollo completo de células B en ratones deficientes en la producción de inmunoglobulinas murinas. Esto asegura que estos ratones reconstituidos están provistos de las células necesarias para montar una respuesta robusta de anticuerpos humanos

a cualquier inmunógeno dado. (Véase, por ejemplo, WO 94/02602, L. Green y A. Jakobovits, J. Exp. Med. 188: 483-495 (1998)). Una ventaja adicional es que las secuencias pueden eliminarse o insertarse en el CAL utilizando recombinación homóloga de alta frecuencia en levadura. Esto proporciona una ingeniería fácil de los transgenes CAL.

[0031] Además, Green et al. Nature Genetics 7: 13-21 (1994) describen la generación de CAL que contienen fragmentos de configuración de línea germinal de 245 kb Y190 kb del locus de la cadena pesada humana y el locus de la cadena ligera kappa, respectivamente, que contenían secuencias de la región central variable y constante. El trabajo de Green et al. recientemente se extendió a la introducción de más de aproximadamente 80% del repertorio de anticuerpos humanos a través de la introducción de fragmentos de CAL de configuración de línea germinal del tamaño de megabases de loci de cadena pesada humana y loci de cadena ligera kappa, respectivamente, para producir ratones XenoMouse™. Véase, por ejemplo, Mendez et al. Nature Genetics 15: 146 - 156 (1997), Green y Jakobovits J. Exp. Medicina. 188: 483-495 (1998), Patente Europea Nº EP 0 463 151 B1, Publicaciones PCT Núms. WO 94/02602, WO 96/34096 y WO 98/24893.

[0032] Existen varias estrategias para la generación de mamíferos que producen anticuerpos humanos. En particular, existe el enfoque de "minilocus" tipificado por el trabajo de GenPharm International, Inc. y el Medical Research Council, CAL, la introducción de fragmentos grandes y sustancialmente de línea germinal de los loci de Ig tipificados por el trabajo de Abgenix, Inc. (anteriormente Cell Genesys). La introducción de loci completos o sustancialmente completos a través del uso de la fusión de microcélulas como se tipifica en el trabajo de Kirin Beer Kabushiki Kaisha.

[0033] En el enfoque minilocus, un locus de Ig exógeno es imitado por medio de la inclusión de piezas (genes individuales) del locus de Ig. Por lo tanto, uno o más genes V_H, uno o más genes D_H, uno o más genes J_H, una región constante mu, y una segunda región constante (como una región constante gamma) se forman en una construcción para la inserción en un animal. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.545.807, 5.545.806, 5.625.825, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016, 5.770.429, 5.789.650, 5.814.318, 5.591.669, 5.612.205, 5.721.367, 5.789.215, 5.643.763; Patente Europea Nº 0 546 073; Publicaciones PCT Nºs WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852, y WO 98/24884; Taylor et al. Nucleic Acids Research 20: 6287 - 6295 (1992), Chen et al. International Immunology 5: 647 - 656 (1993), Tuaillon et al. J. Immunol. 154: 6453 - 6465 (1995), Choi et al. Nature Genetics 4: 117 - 123 (1993), Lonberg et al. Nature 368: 856 - 859 (1994), Taylor et al. International Immunology 6: 579 - 591 (1994), Tuaillon et al. J. Immunol. 154: 6453 - 6465 (1995), y Fishwild et al. Nature Biotech. 14: 845 - 851 (1996).

[0034] En el enfoque de fusión de microcélulas, porciones o cromosomas humanos enteros se puede introducir en ratones (véase, por ejemplo, Solicitud de Patente Europea Nº EP 0 843 961 A1). Los ratones generados usando este enfoque y que contienen el locus de la cadena pesada de Ig humana generalmente poseen más de una, y potencialmente todos los genes de región constante humana. Tales ratones producirán, por lo tanto, anticuerpos que se unen a antígenos particulares que tienen varias regiones constantes diferentes.

[0035] Mientras que los ratones siguen siendo el animal más desarrollado para la expresión de inmunoglobulinas humanas en humanos, los avances tecnológicos recientes han permitido el progreso para aplicar estas técnicas a otros animales, como las vacas. El enfoque general en ratones ha sido modificar genéticamente las células madre embrionarias de ratones para eliminar las inmunoglobulinas murinas y luego insertar los CAL que contienen inmunoglobulinas humanas en las células ES. Sin embargo, las células ES no están disponibles para las vacas u otros animales grandes como las ovejas y los cerdos. Por lo tanto, tuvieron que ocurrir varios desarrollos fundamentales incluso antes de que existiera la posibilidad de generar grandes animales con genes de inmunoglobulina noqueados y que expresan anticuerpos humanos. La alternativa a la manipulación de células ES para crear animales genéticamente modificados es la clonación utilizando células somáticas que han sido genéticamente modificadas. La clonación utilizando células somáticas genéticamente modificadas para la transferencia nuclear se ha logrado recientemente.

[0036] Desde el anuncio del nacimiento de Dolly (una oveja clonada) de una célula somática adulta en 1997 (Wilmut, I., et al (1997) Nature 385: 810-813), ungulados, incluyendo ganado vacuno (Cibelli, J et al 1998 Science 280: 1266 - 1258; Kubota, C. y col., 2000 Proc. Natl. Acad. Sci 97: 990 - 995), cabras (Baguisi, A. y col., (1999) Nat. Biotechnology 17: 456 - 461), y los cerdos (Polejaeva, I.A., y col., 2000 Nature 407: 86 - 90, Betthauser, J. y col., 2000 Nat. Biotechnology 18: 1055 - 1059) han sido clonados.

[0037] El siguiente avance tecnológico fue el desarrollo de la técnica para modificar genéticamente las células antes de la transferencia nuclear para producir animales transgénicos. La publicación PCT n° WO 00/51424 de PPL Therapeutics describe la modificación genética diana de las células somáticas para la transferencia nuclear.

[0038] Posteriormente a estos acontecimientos fundamentales, se ha informado de knockouts de alelos individuales y dobles de los genes y el nacimiento de animales vivos con estas modificaciones. Entre 2002 y 2004, tres grupos independientes, Immerge Biotherapeutics, Inc. en colaboración con la Universidad de Missouri (Lai y otros (Science (2002) 295: 1089-1092) y Kolber-Simonds y otros (PNAS. (2004) 101 (19): 7335-40)), Alexion Pharmaceuticals

(Ramsoondar y otros (Biol Reprod (2003) 69: 437-445) y Revivicor, Inc. (Dai y otros (Nature Biotechnology (2002) 20: 251- 255) & Phelps et al. (Science (2003) Jan 17; 299 (5605): 411-4)) produjeron cerdos que carecían de un alelo o ambos alelos del gen alfa-1,3-GT mediante transferencia nuclear desde células somáticas con deleciones genéticas dirigidas. En 2003, Sedai y otros (Transplantation (2003) 76: 900-902) informaron de la alteración selectiva de un alelo del gen alfa-1,3-GT en el ganado, seguido de la transferencia nuclear exitosa del núcleo de la célula genéticamente modificada y la producción de fetos transgénicos.

[0039] Por lo tanto, la viabilidad de eliminar genes de inmunoglobulina en animales grandes y la inserción de loci de inmunoglobulina humana en sus células recién ahora está empezando a ser explorado. Sin embargo, debido a la complejidad y las diferencias de especie de los genes de inmunoglobulina, las secuencias genómicas y la disposición de Ig kappa, lambda y cadenas pesadas siguen siendo poco conocidas en la mayoría de las especies. Por ejemplo, en cerdos, la secuencia y organización genómica parcial solo se ha descrito para la constante de cadena pesada alfa, constante de cadena pesada mu y constante de cadena pesada delta (Brown and Butler Mol Immunol. 1994 Jun; 31 (8): 633-42, Butler y col. Vet Immunol. Immunopathol. 1994 Oct; 43 (1- 3): 5 - 12, y Zhao y col. J. Immunol., 3 de agosto de 2003; 171 (3): 1312 - 8).

[0040] En las vacas, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina ha sido mapeado (Zhao et al 2003 J. Biol Chem 278: 35024-32) y la secuencia de ADNc para el gen kappa bovino es conocido (Véase, por ejemplo, Publicación de Patente de EE.UU. Nº 2003/0037347). Además, se han secuenciado aproximadamente 4,6 kb del locus de la cadena pesada mu bovina y se han creado terneros transgénicos con expresión disminuida de inmunoglobulinas de cadena pesada mediante la ruptura de uno o ambos alelos de la cadena pesada mu bovina. Además, se ha introducido en las vacas (vacas TC) un vector de cromosoma artificial (CAM) de mamífero que contiene todas las secuencias no ordenadas de la cadena H humana de Ig y la cadena L K con la tecnología de transferencia cromosómica mediada por microcélulas y transferencia nuclear de células de fibroblastos fetales bovinos (véase, por ejemplo, Kuroiwa y col., 2002 Nature Biotechnology 20: 889, Kuroiwa y col., 2004 Nat Genet. Jun 6 Epub, Publicaciones de Patente de los Estados Unidos N^{os} 2003/0037347, 2003/0056237, 2004/0068760 y Publicación PCT nº WO 02/07648).

[0041] Aunque se ha hecho un progreso significativo en la producción de bovino que expresan inmunoglobulina humana, poco se ha logrado en otros animales grandes, tales como ovejas, cabras y cerdos. Aunque la información de secuencia de cADN para genes de inmunoglobulinas de ovejas, cabras y cerdos está fácilmente disponible en Genbank, la naturaleza única de los loci de inmunoglobulinas, que experimentan reordenamientos masivos, crea la necesidad de caracterizar más allá de secuencias que se sabe están presentes en mARN (o cADNs). Ya que los loci de inmunoglobulina son modulares y las regiones de codificación son redundantes, la eliminación de una región de codificación conocida no asegura la función alterada del locus. Por ejemplo, si se eliminase la región de codificación de una región variable de cadena pesada, la función del locus no se alteraría significativamente debido a que cientos de otros genes variables de función permanecen en el locus. Por lo tanto, primero se debe caracterizar el lugar para identificar un potencial "talón de Aquiles".

[0042] El documento WO 03/047336 describe ratones transgénicos que son homocigotos para un locus de cadena ligera kappa de inmunoglobulina endógena inactivada.

[0043] A pesar de algunos avances en la expresión de anticuerpos humanos en el ganado, mayores desafíos permanecen para la inactivación de los genes de Ig bovina endógenos, aumentando los niveles de expresión de los anticuerpos humanos y la creación de la expresión del anticuerpo humano en otros animales grandes, tales como los porcinos, para los que la secuencia y disposición de genes de inmunoglobulinas son en gran parte desconocidos.

[0044] Por lo tanto, un objeto de la presente descripción consiste en proporcionar la disposición de secuencia del gen de inmunoglobulina de línea germinal ungulada.

[0045] Otro objeto de la presente descripción consiste en proporcionar nuevas secuencias genómicas de inmunoglobulina ungulada.

[0046] Un objeto adicional de la presente descripción consiste en proporcionar células, tejidos y animales que carecen de expresión de al menos un alelo de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera.

[0047] Otro objeto de la presente descripción consiste en proporcionar ungulados que expresan inmunoglobulinas humanas.

[0048] Un objeto adicional de la presente descripción consiste en proporcionar métodos para generar células, tejidos y animales que carece de al menos un alelo de nuevas secuencias génicas de inmunoglobulina ungulada y/o expresa inmunoglobulinas humanas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0049] La invención en su sentido más amplio se define como en las reivindicaciones independientes. La invención

proporciona un animal porcino transgénico que carece de expresión de al menos un alelo del gen de inmunoglobulina de cadena ligera kappa endógena porcina, en donde el al menos un alelo del gen de la cadena ligera kappa porcina se inactiva mediante un evento de dirección genética, donde el evento de selección genética comprende interrupción de la región constante kappa.

[0050] La invención también proporciona un método para producir el porcino transgénico de la invención, que comprende (i) una etapa de interrupción de genes a través de (a) sustitución, deleción o inserción técnicas y/o (b) la recombinación homóloga; y/o (ii) una etapa de clonación usando un núcleo donante de una célula en la que ha sido inactivado al menos un alelo del gen de inmunoglobulina.

[0051] La invención también proporciona una célula, tejido u órgano derivado de un animal porcino de la invención, en donde el tejido de la célula u órgano carece de expresión de al menos un alelo del gen de inmunoglobulina de cadena ligera kappa endógena porcina, en donde el al menos un alelo del gen de la cadena ligera kappa porcina se inactiva a través de un evento de dirección genética, en donde el evento de dirección genética comprende la interrupción de la región constante kappa.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0052] En la presente memoria se describe por primera vez la disposición de la secuencia del gen de la línea germinal de inmunoglobulina del ungulado, así como las nuevas secuencias genómicas. Además, se describen células, tejidos y animales ungulados novedosos que carecen de expresión de al menos un alelo de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada o ligera. En base a este descubrimiento, se pueden producir ungulados que carecen completamente de expresión de al menos un alelo de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera. Además, estos ungulados se pueden modificar adicionalmente para expresar loci xenogenéticos, tales como loci de inmunoglobulina humana o fragmentos de los mismos.

[0053] Aquí se describe un ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales. El ungulado puede carecer de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas de cadena pesada y/o ligera.

[0054] La inmunoglobulina de cadena ligera puede ser una inmunoglobulina kappa y/o lambda. Los ungulados transgénicos se describen que carecen de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en donde la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de las mismas. La expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales se puede lograr mediante selección genética de los loci de inmunoglobulina endógena para prevenir la expresión de la inmunoglobulina endógena. El objetivo genético se puede lograr a través de la recombinación homóloga. El ungulado transgénico se puede producir mediante transferencia nuclear.

[0055] El ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales se puede modificar adicionalmente genéticamente para expresar loci de inmunoglobulina xenógena. Se describen animales porcinos que contienen un locus de inmunoglobulina xenogénica. El locus de inmunoglobulina xenógena puede ser una inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera o fragmento de la misma. El locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de cadena kappa o un fragmento del mismo y/o un locus de cadena lambda o un fragmento del mismo. Un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. Entonces CA puede ser una levadura CA o una CA de mamífero. El locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo. El locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que pueda experimentar una reorganización. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En particular, la inmunoglobulina humana exógena puede expresarse en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0056] En un aspecto de la presente invención, se proporcionan animales porcinos transgénicos que expresan una inmunoglobulina xenógena o fragmento del mismo, en donde la inmunoglobulina se puede expresar a partir de un locus de inmunoglobulina que se integra dentro de un cromosoma ungulado endógeno. En una realización, se proporcionan las células derivadas de animales porcinos transgénicos. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado por la descendencia. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado a través de la línea germinal masculina por descendencia. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo que puede experimentar una reordenación. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier

fragmento de una inmunoglobulina humana que pueda experimentar una reorganización. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0057] Secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena pesada de inmunoglobulina ungulada se dan a conocer en el presente documento. Se describe una secuencia de nucleótidos aislada que codifica una cadena pesada porcina que incluye al menos una región variable, dos regiones de diversidad, al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante, tal como la región constante mu, por ejemplo, como se representa en Seq ID Nº 29. Se describe una secuencia de nucleótidos aislada que incluye al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante, tal como la región constante mu, de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 4. Se describe la secuencia de nucleótidos que incluye la secuencia flanqueante 5' de la primera región de unión de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 1. Además, se describe una secuencia de nucleótidos que incluye la secuencia flanqueante 3' uniendo la región de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la región 3' de la Seq ID Nº 4. Las secuencias de nucleótidos aisladas como se representa en las Seq ID Nº 1, 4 o 29 son divulgadas aquí. Se describen también secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 1, 4 o 29. Además, se describen secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 1, 4 o 29. La secuencia de nucleótidos puede contener al menos 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 4 o los residuos 1-9.070 de Seq ID Nº 29.
La secuencia de nucleótidos puede contener los residuos 9.070-11039 de la Seq ID Nº 29. También se describen secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones restrictivas, con las Seq ID Nos 1, 4 o 29, así como con los nucleótidos homólogos de las mismas.

[0058] También se describen secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena ligera kappa de inmunoglobulina ungulada. Aquí se describe la primera secuencia genómica informada de regiones de cadena ligera kappa de ungulados. Se describe la secuencia de ácido nucleico que codifica el locus de la cadena ligera kappa porcina. La secuencia de ácido nucleico puede contener al menos una región de unión, una región constante y/o una región potenciadora del locus de la cadena ligera kappa. La secuencia de nucleótidos puede incluir al menos cinco regiones de unión, una región constante y una región potenciadora, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 30. En la presente se describe una secuencia de nucleótidos aislada que contiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco regiones de unión y una secuencia flanqueante 3' a la región de unión de la cadena ligera kappa genómica porcina, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 12. Una secuencia de nucleótidos aislada de la cadena ligera kappa genómica porcina contiene una secuencia flanqueante 5' en la primera región de unión, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 25. En la presente se describe una secuencia de nucleótidos aislada que contiene la secuencia flanqueante 3' de la región constante y, opcionalmente, la porción 5' de la región potenciadora, de la cadena ligera kappa genómica porcina, por ejemplo, como se representa en las Seq. ID. Nos 15, 16 y/o 19.

[0059] Las secuencias aisladas de nucleótidos representadas en Seq ID Nos 30, 12, 25, 15, 16 o 19 también se describen en este documento. Las secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 30, 12, 25, 15, 16 o 19 también se describen en el presente documento. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 30, 12, 25, 15, 16 o 19 se describen en este documento. En la presente memoria se describen adicionalmente secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones restrictivas, con las Seq ID Nos 30, A2, 25, 15, 16 o 19, así como con los nucleótidos homólogos a las mismas.

[0060] Las secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena ligera lambda de inmunoglobulina ungulada se dan a conocer en el presente documento. Aquí se divulga la primera secuencia genómica informada de regiones de cadena ligera lambda de ungulados. Los nucleótidos de cadena ligera lambda porcina incluyen un concatámero de unidades J a C. En la presente se describe una secuencia de nucleótidos lambda porcina aislada, tal como la representada en la Seq BD Nº 28. Se describe aquí una secuencia de nucleótidos que incluye la secuencia flanqueante 5' de la primera región lambda J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, como se representa por la Seq ID Nº 32. La secuencia de nucleótidos se describe en la presente memoria que incluye la secuencia flanqueante 3' a la región de agrupamiento J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, aproximadamente 200 pares de bases de lambda J/C, tal como la representada por la Seq ID Nº 33. Alternativamente, se describe aquí la secuencia de nucleótidos que incluye una secuencia flanqueante en 3' a la región de agrupamiento J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, representada por Seq ID Nº 34, 35, 36, 37, 38 y/o 39. Se describen en la presente memoria secuencias de ácido nucleico que codifican locus de cadena ligera lambda bovina, que puede incluir al menos un par de región constante de región de unión y/o al menos una región variable, por ejemplo, representada por Seq ID Nº 31. Las secuencias de nucleótido aisladas descritas en las Seq. ID. Nos. 28, 31, 32, 33,

34, 35, 36, 37, 38 o 39 se describen en el presente documento. Secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq. ID. Nos. 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 también se describen en el presente documento. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 se describen en este documento. También se describen en la presente memoria secuencias de nucleótidos que se hibridizan, opcionalmente en condiciones rigurosas, a las Seq ID Nos 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39, así como a los nucleótidos homólogos a las mismas.

[0061] Las construcciones de vectores dirigidos al ácido nucleico también se describen en este documento. Los vectores de direccionamiento pueden diseñarse para llevar a cabo la recombinación homóloga en las células. Estos vectores de direccionamiento pueden transformarse en células de mamífero para dirigirse a la cadena pesada de ungulados, a la cadena ligera kappa o a los genes de la cadena ligera lambda mediante recombinación homóloga. Los vectores de direccionamiento pueden contener un brazo de recombinación 3' y un brazo de recombinación 5' (es decir, secuencia flanqueante) que es homóloga a la secuencia genómica de cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa o secuencia genómica de cadena ligera lambda, por ejemplo, secuencia representada por Seq ID Nos. 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. La secuencia de ADN homóloga puede incluir al menos 15 pb, 20 pb, 25 pb, 50 pb, 100 pb, 500 pb, lkbp, 2 kbp, 4 kbp, 5 kbp, 10 kbp, 15 kbp, 20 kbp o 50 kbp de secuencia homóloga a la secuencia genómica. Los brazos de recombinación 3' y 5' pueden diseñarse de modo que flanqueen los extremos 3' y 5' de al menos una variable funcional, unión, diversidad y/o región constante de la secuencia genómica. La selección de una región funcional puede volverla inactiva, lo que da como resultado la incapacidad de la célula para producir moléculas de inmunoglobulina funcionales. La secuencia de ADN homóloga puede incluir una o más secuencias de intrón y/o exón. Además de las secuencias de ácido nucleico, el vector de expresión puede contener secuencias marcadoras seleccionables, tales como, por ejemplo, secuencias de genes mejorados de Proteína Fluorescente Verde (eGFP), secuencias de iniciación y/o secuencias potenciadoras, poli A de cola, y/o secuencias de ácido nucleico que proporcionan la expresión de la construcción en células hospedadoras procariotas y/o eucariotas. El marcador seleccionable puede localizarse entre la secuencia del brazo de recombinación 5' y 3'.

[0062] El vector de direccionamiento puede contener brazos 5' y 3' de recombinación que contienen una secuencia homóloga a la 3' y 5' que flanquean la secuencia de la región J6 del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina porcina. Ya que la región J6 es la única región de unión funcional del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina porcina, esto evitará la expresión de una inmunoglobulina de cadena pesada porcina funcional. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región J6, que incluye J1-4, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región J6, incluyendo la región constante mu (una "construcción dirigida a J6"), véase, por ejemplo, la Figura 1. Además, esta construcción dirigida a J6 también puede contener un gen marcador seleccionable que se localiza entre los brazos de recombinación 5' y 3', véase por ejemplo, Seq ID Nº 5 y Figura 1. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región de diversidad, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región de diversidad del locus de la cadena pesada porcina. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región constante mu y un brazo de recombinación 3' que contiene secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región constante mu del locus de la cadena pesada porcina. El vector de direccionamiento puede contener brazos de recombinación 5' y 3' que contienen la secuencia homóloga a las secuencias flanqueantes 3' y 5' de la región constante del locus de cadena pesada de inmunoglobulina porcina. Dado que los presentes inventores descubrieron que solo hay una región constante del locus de cadena ligera kappa de inmunoglobulina porcina, esto evitará la expresión de una inmunoglobulina de cadena ligera kappa porcina funcional. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región constante, que incluye opcionalmente la región de unión, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región constante, incluyendo opcionalmente al menos parte de la región potenciadora (una "construcción de dirección constante Kappa"), véase, por ejemplo, la Figura 2. Además, esta construcción de dirección constante kappa también puede contener un gen marcador seleccionable que se encuentra entre los brazos de recombinación 5' y 3', véase por ejemplo, Seq ID Nº 20 y Figura 2. El vector de dirección puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región de unión, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a secuencia genómica 3' de la región de unión del locus de la cadena ligera kappa porcina.

[0063] Los cebadores se describen en la presente memoria para generar secuencias 3' y 5' de un vector de direccionamiento. Los cebadores de oligonucleótidos pueden ser capaces de hibridarse a la secuencia genómica de inmunoglobulina porcina, tal como Seq ID Nos. 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. Los cebadores pueden hibridarse bajo condiciones rigurosas con las Seq ID Nos. 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. Aquí se describen sondas oligonucleotídicas capaces de hibridar con secuencias de cadena pesada porcina, cadena ligera kappa o cadena ligera lambda porcina, tales como Seq ID Nos. 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. Los cebadores o sondas de polinucleótidos pueden tener al menos 14 bases, 20 bases, 30 bases o 50 bases que se hibridan con un

polinucleótido descrito en este documento. La sonda o cebador puede tener al menos 14 nucleótidos de longitud, y puede tener al menos 15,20,25,28 o 30 nucleótidos de longitud.

[0064] Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena pesada de Ig de porcino que incluye la región de unión funcional (la región J6). El fragmento amplificado de la cadena pesada puede representarse mediante la Seq ID Nº 4 y los cebadores utilizados para amplificar este fragmento pueden ser complementarios a una parte de la región J, tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 2, para producir el brazo de recombinación 5' y complementario a una porción de la región constante mu de cadena pesada de Ig, tal como, pero sin limitarse a Seq ID Nº 3, para producir el brazo de recombinación 3'. Las regiones de la cadena pesada de Ig porcina (tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 4) se pueden subclonar y ensamblar en un vector de direccionamiento.

[0065] Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena ligera kappa de Ig de porcino que incluye la región constante. Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena ligera kappa Ig de porcino que incluye la región J. Los cebadores utilizados para amplificar este fragmento pueden ser complementarios a una porción de la región J, tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 21 o 10, para producir el brazo de recombinación 5' y complementario a la secuencia genómica 3' de la región constante, tal como, pero sin limitación, Seq ID Nº 14, 24 o 18, para producir el brazo de recombinación 3'. Las regiones de la cadena pesada de Ig de porcino (tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 20) se pueden subclonar y ensamblar en un vector de direccionamiento.

[0066] Se describen células unguladas que carecen de expresión de al menos un alelo de una región funcional de una cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o locus de cadena ligera lambda producida de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en este documento. Estas células pueden obtenerse como resultado de la recombinación homóloga. Particularmente, al desactivar al menos un alelo de un gen de cadena pesada de ungulados, cadena ligera kappa o cadena ligera lambda, pueden producirse células que tienen una capacidad reducida para la expresión de anticuerpos de ungulados. Las células de mamífero que carecen de expresión de ambos alelos de un gen de cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda pueden producirse de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en este documento. Se describen animales porcinos en la presente memoria en los que al menos un alelo de un gen de cadena pesada del ungulado, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda se inactiva mediante un evento de direccionamiento genético producido de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos aquí. En otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan animales porcinos en los que ambos alelos de un gen de cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda se inactivan a través de un evento de dirección genética. El gen puede ser dirigido a través de recombinación homóloga. El gen puede ser alterado, es decir, una porción del código genético puede alterarse, afectando de este modo la transcripción y/o traducción de ese segmento del gen. Por ejemplo, la interrupción de un gen puede ocurrir a través de técnicas de sustitución, eliminación ("knock-out") o inserción ("knock-in"). Se pueden insertar genes adicionales para una proteína deseada o secuencia reguladora que modulan la transcripción de una secuencia existente. Para lograr múltiples modificaciones genéticas de genes de inmunoglobulina ungulada, las células pueden modificarse secuencialmente para contener múltiples modificaciones genéticas. Los animales se pueden criar juntos para producir animales que contienen múltiples modificaciones genéticas de genes de inmunoglobulina. Como ejemplo ilustrativo, los animales que carecen de expresión de al menos un alelo de un gen de cadena pesada de ungulados pueden modificarse genéticamente o criarse adicionalmente con animales que carecen de expresión de al menos un alelo de un gen de cadena ligera kappa.

[0067] Los alelos de genes de cadena pesada ungulados, cadena ligera kappa o cadena ligera lambda se pueden volver inactivos de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o construcciones descritas en este documento, de manera que las inmunoglobulinas de ungulados funcionales ya no pueden ser producidas. El gen de inmunoglobulina diana puede transcribirse en ARN, pero no traducirse en proteína. El gen de inmunoglobulina diana puede transcribirse en una forma truncada inactiva. Tal ARN truncado puede no traducirse o traducirse en una proteína no funcional. El gen de inmunoglobulina diana puede inactivarse de tal forma que no se produzca la transcripción del gen. El gen de inmunoglobulina diana se puede transcribir y luego traducir a una proteína no funcional.

[0068] Células unguladas, como porcina o bovina, que carecen de expresión de un alelo, opcionalmente ambos alelos de un gen de cadena pesada de ungulados, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda se pueden utilizar como células donantes para la transferencia nuclear en células receptoras para producir animales transgénicos clonados. Alternativamente, pueden crearse genomas de cadenas ligeras de ungulados, cadena pesada kappa, cadena ligera lambda y/o células madre embrionarias, que luego se usan para producir descendencia. La descendencia que carece de expresión de un único alelo de un gen de cadena pesada de ungulados, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda producido de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos aquí pueden reproducirse para producir aún más descendencia que carezca de funcionalidad en ambos alelos a través de herencia de tipo mendeliano.

[0069] Se describe un método en el presente documento para interrumpir la expresión de un gen de inmunoglobulina de ungulados por (i) el análisis de la configuración de línea germinal del locus genómico de cadena

pesada de ungulados, cadena ligera kappa o la cadena ligera lambda; (ii) determinar la ubicación de las secuencias de nucleótidos que flanquean el extremo 5' y el extremo 3' de al menos una región funcional del locus; y (iii) transfectar una construcción de direccionamiento que contiene la secuencia flanqueante en una célula en la que, tras la recombinación homóloga exitosa, al menos una región funcional del locus de inmunoglobulina se rompe reduciendo o evitando la expresión del gen de inmunoglobulina. La configuración de la línea germinal del locus de la cadena pesada porcina se describe en este documento. El locus de cadena pesada porcina contiene al menos cuatro regiones variables, dos regiones de diversidad, seis regiones de unión y cinco regiones constantes, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 1. Solo una de las seis regiones de unión, J6, puede ser funcional. La configuración de la línea germinal del locus de la cadena ligera kappa porcina se describe aquí. El locus de cadena ligera kappa porcina contiene al menos seis regiones variables, seis regiones de unión, una región constante y una región potenciadora, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 2. La configuración de línea germinal del locus de cadena ligera lambda porcina se describe aquí.

[0070] En este documento se describen ungulados y células de ungulados que carecen de al menos un alelo de una región funcional de un locus de cadena ligera de cadena pesada y/o lambda de unguladoa, producido de acuerdo con los procesos, secuencias y/o construcciones descritas en este documento, que se modifican adicionalmente para expresar al menos parte de un locus de anticuerpo humano (es decir, inmunoglobulina (Ig)). Se describen aquí animales porcinos que expresan inmunoglobulina xenógena. Este locus humano puede sufrir una reorganización y expresar una población diversa de moléculas de anticuerpos humanos en el ungulado. Estos ungulados transgénicos clonados proporcionan un suministro reponible, teóricamente infinito de anticuerpos humanos (tales como anticuerpos policlonales), que pueden usarse con fines terapéuticos, de diagnóstico, de purificación y otros fines clínicamente relevantes. Los cromosomas artificiales (CA), tales como levaduras o cromosomas artificiales de mamíferos (YACS o MACS) pueden usarse para permitir la expresión de genes de inmunoglobulina humana en células y animales ungulados. Todos o parte de los genes de inmunoglobulina humana, como el gen de la cadena pesada de Ig (cromosoma humano 414), el gen de la cadena Ig kappa (cromosoma humano n° 2) y/o el gen de la cadena Ig lambda (cromosoma n° 22) pueden insertarse en el cromosoma, que luego pueden insertarse en células de ungulados. Los ungulados y las células de ungulados se describen en el presente documento que contienen parte o la totalidad de al menos un locus de gen de anticuerpo humano, que se somete a transposición y expresa una población diversa de moléculas de anticuerpo humano.

[0071] Los métodos para producir anticuerpos xenógenos se describen en la presente memoria, en donde el método puede incluir: (a) administrar uno o más antígenos de interés para un ungulado cuyas células comprenden uno o más cromosomas artificiales y carecen de cualquier expresión de inmunoglobulina endógena funcional, cada cromosoma artificial que comprende uno o más locus de inmunoglobulina xenógena que se somete a transposición, dando como resultado la producción de anticuerpos xenógenos contra el uno o más antígenos; y/o (b) recuperar los anticuerpos xenógenos del ungulado. El locus de inmunoglobulina puede sufrir reordenamiento en una célula B.

[0072] Un ungulado, tal como un cerdo o una vaca, se puede preparar por un método descrito en este documento. Estos ungulados transgénicos clonados (por ejemplo, animales porcinos y bovinos) proporcionan un suministro reponible, teóricamente infinito de anticuerpos policlonales humanos, que pueden usarse como terapéuticos, diagnósticos y con fines de purificación. Por ejemplo, los animales transgénicos producidos de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o constructos descritos en este documento que producen anticuerpos humanos policlonales en la corriente sanguínea se pueden usar para producir una matriz de diferentes anticuerpos que son específicos para un antígeno deseado. La disponibilidad de grandes cantidades de anticuerpos policlonales también puede usarse para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades infecciosas, la vacunación contra agentes de guerra biológica, la modulación del sistema inmune, la eliminación de células humanas no deseadas tales como células cancerosas y la modulación de moléculas humanas específicas.

[0073] Los animales o células que carecen de expresión de inmunoglobulina funcional, producida de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en la presente memoria, pueden contener modificaciones genéticas adicionales para eliminar la expresión de xenoantígenos. Dichos animales pueden modificarse para eliminar la expresión de al menos un alelo del gen de alfa-1,3-galactosiltransferasa, el gen de la hidroxilasa CMP-Neu5Ac (véase, por ejemplo, el documento USSN 10/863,116), el gen de la sintasa iGb3 (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 60/517.524) y/o el gen de la Forssman sintasa (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 60/568.922). Los animales descritos en la presente memoria también pueden contener modificaciones genéticas para expresar fucosiltransferasa y/o sialiltransferasa. Para lograr estas modificaciones genéticas adicionales, las células pueden modificarse para contener múltiples modificaciones genéticas. Los animales se pueden criar juntos para lograr múltiples modificaciones genéticas. Los animales, tales como cerdos, que carecen de expresión de inmunoglobulina funcional, producidos de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en este documento, pueden criarse con animales, tales como cerdos, que carecen de expresión de alfa-1,3-galactosiltransferasa (por ejemplo, como se describe en el documento WO 04/028243).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0074]

Figura 1 ilustra el diseño de un vector de direccionamiento que interrumpe la expresión de la región de unión del gen de inmunoglobulina de cadena pesada porcina.

Figura 2 ilustra el diseño de un vector de direccionamiento que interrumpe la expresión de la región constante del gen de inmunoglobulina de la cadena ligera kappa porcina.

Figura 3 ilustra la organización genómica del locus de inmunoglobulina lambda porcina, que incluye un concatámero de secuencias JC así como regiones flanqueantes que incluyen la región variable 5' a la región JC. Los cromosomas artificiales bacterianos (BAC1 y BAC2) representan fragmentos del genoma de la inmunoglobulina porcina que se pueden obtener de las bibliotecas de CAB.

Figura 4 representa el diseño de un vector de direccionamiento que interrumpe la expresión de la región de agrupación JC del gen de inmunoglobulina de cadena ligera lambda porcina. "SM" representa un gen marcador seleccionable, que puede usarse en el vector de direccionamiento.

Figura 5 ilustra una estrategia de direccionamiento para insertar una diana de recombinasa de sitio específico o reconocimiento del sitio en la región 5' de la región del grupo JC del locus de inmunoglobulina lambda porcina. "SM" representa un gen marcador seleccionable, que puede usarse en el vector de direccionamiento. "SSRRS" representa un sitio específico de recombinasa o sitio de reconocimiento.

Figura 6 ilustra una estrategia de direccionamiento para insertar una diana de recombinasa de sitio específico o sitio de reconocimiento en la región 3' de la región del grupo JC del locus de inmunoglobulina lambda porcina. "SM" representa un gen marcador seleccionable, que puede usarse en el vector de direccionamiento. "SSRRS" representa un sitio específico de recombinasa o sitio de reconocimiento.

Figura 7 ilustra la transferencia mediada por la recombinasa específica del sitio de un CAL en un genoma del hospedador. "SSRRS" representa un sitio específico de recombinasa o sitio de reconocimiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0075] Se describen en la presente memoria por primera vez la disposición de la secuencia del gen de la línea germinal de inmunoglobulina del ungulado, así como las secuencias genómicas novedosass de la misma. Además, en este documento se describen células, tejidos y animales ungulados novedosos que carecen de expresión de al menos un alelo de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada o ligera. En base a este descubrimiento, se pueden producir ungulados que carecen completamente de expresión de al menos un alelo de un gen de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera. Además, estos ungulados se pueden modificar adicionalmente para expresar loci xenogenéticos, tales como loci de inmunoglobulina humana o fragmentos de los mismos.

[0076] En este documento se describe un ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales. El ungulado puede carecer de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas de cadena pesada y/o ligera. La inmunoglobulina de cadena ligera puede ser una inmunoglobulina kappa y/o lambda. Los ungulados transgénicos descritos aquí carecen de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en donde la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de las mismas. La expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales se puede lograr mediante selección genética de los loci de inmunoglobulina endógena para prevenir la expresión de la inmunoglobulina endógena. El objetivo genético se puede lograr mediante recombinación homóloga. El ungulado transgénico se puede producir mediante transferencia nuclear.

[0077] El ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales se puede modificar adicionalmente genéticamente para expresar una inmunoglobulina xenógena. Se describen aquí animales porcinos que contienen un locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser una inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera o fragmento de la misma. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de cadena kappa o un fragmento del mismo y/o un locus de cadena lambda o un fragmento del mismo. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. En otra realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que pueda experimentar reordenamiento. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. En otra realización más, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento de la misma que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización

particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0078] En un aspecto de la presente invención, se proporcionan animales porcinos transgénicos que expresan una inmunoglobulina xenógena o fragmento de la misma, en donde la inmunoglobulina se puede expresar a partir de un locus de inmunoglobulina que se integra dentro de un cromosoma ungulado endógeno. En una realización, se proporcionan células derivadas de los animales transgénicos. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado por la descendencia. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado a través de la línea germinal masculina por descendencia. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo que puede experimentar una reordenación. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que pueda experimentar reordenamiento. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. El locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

Definiciones

[0079] Los términos "tecnología de ADN recombinante", "de clonación de ADN", "Molecular Cloning", o "clonación de genes" se refieren al proceso de transferencia de una secuencia de ADN a una célula u organismo. La transferencia de un fragmento de ADN puede ser de un organismo a un elemento genético autorreplicante (p. ej., plásmido bacteriano) que permite que una copia de cualquier parte específica de una secuencia de ADN (o ARN) se seleccione entre muchos otros y se produzca en una cantidad ilimitada. Los plásmidos y otros tipos de vectores de clonación, como los cromosomas artificiales, se pueden usar para copiar genes y otras piezas de cromosomas para generar suficiente material idéntico para su posterior estudio. Además de los plásmidos bacterianos, que pueden transportar hasta 20 kb de ADN extraño, otros vectores de clonación incluyen virus, cósmidos y cromosomas artificiales (p. ej., bacterias, cromosomas artificiales (CAB) o cromosomas artificiales de levadura (CAL)). Cuando el fragmento de ADN cromosómico se une finalmente con su vector de clonación en el laboratorio, se denomina "molécula de ADN recombinante". Poco después de que el plásmido recombinante se introduzca en células huésped adecuadas, el segmento recién insertado se reproducirá junto con el ADN de la célula huésped.

[0080] Los "cosmidos" son vectores de clonación construidos artificialmente que llevan hasta 45 kb de ADN extraño. Se pueden envasar en partículas de fago lambda para infección en células de *E. coli.*

[0081] Tal como se utiliza aquí, el término "mamífero" ("mamífero genéticamente modificado (o alterado)") se entiende que incluye cualquier mamífero no humano, incluyendo, pero no limitado a cerdos, ovejas, cabras, ganado vacuno (bovino), ciervos, mulas, caballos, monos, perros, gatos, ratas, ratones, aves, pollos, reptiles, peces e insectos. En una realización de la invención, se proporcionan cerdos genéticamente alterados y métodos de producción de los mismos.

[0082] El término "ungulado" se refiere a mamíferos ungulados. Los artiodáctilos son ungulados de dedos pares (de pezuña hendida), incluidos antílopes, camellos, vacas, ciervos, cabras, cerdos y ovejas. Los perisodáctilos son dedos del pie impares, que incluyen caballos, cebras, rinocerontes y tapires. El término ungulado tal como se usa en el presente documento se refiere a un animal ungulado adulto, embrionario o fetal.

[0083] Como se usa en el presente documento, los términos "porcino", "animal porcino", "cerdo" y "puerco" son términos genéricos que se refieren al mismo tipo de animal independientemente del género, tamaño, o raza.

[0084] Una "secuencia de ADN homóloga o ADN homólogo" es una secuencia de ADN que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a una secuencia de ADN de referencia. Una secuencia homóloga hibrida en condiciones estrictas con la secuencia diana, las condiciones de hibridación rigurosas incluyen aquellas que permitirán que ocurra la hibridación si hay al menos 85, al menos un 95% o un 98% de identidad entre las secuencias.

[0085] Una "secuencia de ADN isogénica o sustancialmente isogénica" es una secuencia de ADN que es idéntica a o casi idéntica a una secuencia de ADN de referencia. El término "sustancialmente isogénico" se refiere a ADN que es al menos aproximadamente 97-99% idéntico a la secuencia de ADN de referencia, o al menos aproximadamente 99,5-99,9% idéntico a la secuencia de ADN de referencia, y en ciertos usos 100% idéntico a la referencia Secuencia de ADN.

[0086] "Recombinación homóloga" se refiere al proceso de recombinación de ADN basado en homología de secuencia.

[0087] "Orientación génica" se refiere a la recombinación homóloga entre dos secuencias de ADN, una de las cuales se encuentra en un cromosoma y la otra no.

[0088] "No homólogo o integración aleatoria" se refiere a cualquier proceso por el que se integra el ADN en el genoma que no implica la recombinación homóloga.

[0089] Un "gen marcador seleccionable" es un gen, cuya expresión permite que se identifiquen las células que contienen el gen. Un marcador seleccionable puede ser uno que permita que una célula prolifere en un medio que previene o ralentiza el crecimiento de las células sin el gen. Los ejemplos incluyen genes de resistencia a antibióticos y genes que permiten que un organismo crezca en un metabolito seleccionado. Alternativamente, el gen puede facilitar el cribado visual de los transformantes confiriendo a las células un fenotipo que se identifica fácilmente. Tal fenotipo identificable puede ser, por ejemplo, la producción de luminiscencia o la producción de un compuesto coloreado, o la producción de un cambio detectable en el medio que rodea la célula.

[0090] El término "contiguo" se usa aquí en su significado estándar, es decir, sin interrupción, o ininterrumpido.

[0091] "Condiciones rigurosas" se refiere a condiciones que (1) emplean baja fuerza iónica y alta temperatura para el lavado, por ejemplo, 0,015 M de NaCl/0,0015 M de citrato de sodio/0,1% de SDS a 50°C, o (2) emplean durante la hibridación un agente desnaturalizante tal como, por ejemplo, formamida. Un experto en la técnica puede determinar y variar las condiciones de rigurosidad apropiadamente para obtener una señal de hibridación clara y detectable. Por ejemplo, la rigurosidad generalmente se puede reducir aumentando el contenido de sal presente durante la hibridación y el lavado, reduciendo la temperatura, o una combinación de los mismos. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York, (1989).

I. Genes de inmunoglobulina

[0092] En este documento se describe un ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales. El ungulado puede carecer de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas de cadena pesada y/o ligera. La inmunoglobulina de cadena ligera puede ser una inmunoglobulina kappa y/o lambda. Los ungulados transgénicos se describen aquí que carecen de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en donde la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de las mismas. La expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales se puede lograr mediante selección genética del locus de inmunoglobulina endógena para prevenir la expresión de la inmunoglobulina endógena. El objetivo genético se puede lograr a través de la recombinación homóloga. El ungulado transgénico se puede producir mediante transferencia nuclear.

[0093] Se describe aquí un método para interrumpir la expresión de un gen de inmunoglobulina de ungulado mediante (i) análisis de la configuración de la línea germinal de la cadena pesada del ungulado, la cadena ligera kappa o el locus genómico de la cadena ligera lambda; (ii) determinar la ubicación de las secuencias de nucleótidos que flanquean el extremo 5' y el extremo 3' de al menos una región funcional del locus; y (iii) transfectar una construcción de direccionamiento que contiene la secuencia flanqueante en una célula en la que, tras una recombinación homóloga exitosa, al menos una región funcional del locus de inmunoglobulina se rompe, reduciendo o previniendo la expresión del gen de inmunoglobulina.

[0094] La configuración de línea germinal del porcino locus de cadena pesada puede ser como se describe aquí. El locus de cadena pesada porcina contiene al menos cuatro regiones variables, dos regiones de diversidad, seis regiones de unión y cinco regiones constantes, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 1. Solo una de las seis regiones de unión, J6, puede ser funcional.

[0095] La configuración de línea germinal del porcino locus de cadena ligera kappa pueden ser como se describe aquí. El locus de la cadena ligera kappa porcina contiene al menos seis regiones variables, seis regiones de unión, una región constante y una región potenciadora, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 2.

[0096] La configuración de línea germinal del porcino locus de cadena ligera lambda puede ser como se describe aquí.

[0097] Las secuencias aisladas de nucleótidos representadas en Seq ID N^{os} 1-39 se dan a conocer en el presente documento. Secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogos a una cualquiera de las Seq ID N^{os} 1-39 también se describen en la presente memoria. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de una cualquiera de las Seq ID N^{os} 1-39 se describen en este documento. Se describen adicionalmente secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones rigurosas, con las Seq. ID. N^{os}. 1-39, así como con los nucleótidos homólogos a las

mismas.

[0098] La homología o identidad a nivel de secuencia de nucleótidos o aminoácidos se puede determinar mediante el análisis BLAST (herramienta de búsqueda de alineación local básica) usando el algoritmo empleado por los programas blastp, blastn, blastx, tblastn y tblastx (véase, por ejemplo, Altschul, SF y col. (1 997) Nucleic Acids Res 25: 3389 - 3402 y Karlin et al, (1 900) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87, 2264- 2226) que se adaptan para la búsqueda de similitud de secuencia. El enfoque utilizado por el programa BLAST primero consiste en considerar segmentos similares, con y sin espacios, entre una secuencia de consulta y una secuencia de base de datos, luego evaluar la significación estadística de todas las coincidencias identificadas y finalmente resumir solo aquellas coincidencias que satisfacen un umbral de significación preseleccionado. Véase, por ejemplo, Altschul et al., (1994) (Nature Genetics 6, 119-129). Los parámetros de búsqueda para histograma, descripciones, alineaciones, espectativa (es decir, el umbral de significancia estadística para reportar coincidencias con las secuencias de la base de datos), corte, matriz y filtro (baja complejidad) están en la configuración predeterminada. La matriz de puntuación predeterminada utilizada por blastp, blastx, tblastn y tblastx es la matriz BLOSUM62 (Henikoff et al., (1 992) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 89, 10915-10919), que se recomienda para secuencias de consulta sobre 85 de longitud (bases de nucleótidos o aminoácidos).

Cadena pesada porcina

[0099] Secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena pesada de inmunoglobulina ungulada se dan a conocer en el presente documento. Una secuencia de nucleótidos aislada que codifica una cadena pesada porcina se describe en la presente que incluye al menos una región variable, dos regiones de diversidad, al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante, tal como la región constante mu, por ejemplo, como se representa en Seq ID Nº 29. También se describe aquí una secuencia de nucleótidos aislada que incluye al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante, tal como la región constante mu, de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la Seq. ID. 4. Se describe aquí la secuencia de nucleótidos que incluye la secuencia flanqueante 5' de la primera región de unión de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 1. Además, la secuencia de nucleótidos se describe aquí que incluye la secuencia flanqueante 3' de la primera región de unión de la secuencia genómica de la cadena pesada porcina, por ejemplo, como se representa en la región 3' de la Seq ID Nº 4. Secuencias de nucleótidos aisladas representadas en las Seq ID Nos 1, 4 o 29 se describen en este documento. Las secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 1, 4 o 29 también se describen en este documento. Se describen adicionalmente en el presente documento secuencias de nucleótidos que se hibridizan, opcionalmente en condiciones restrictivas, con las Seq ID Nos 1, 4 o 29, así como con los nucleótidos homólogos de las mismas.

[0100] Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos **1,4** o 29 se describen en la presente memoria. La secuencia de nucleótidos puede contener al menos 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 4 o residuos 1-9,070 de Seq ID Nº 29. Secuencias de nucleótidos que contienen al menos 50, 100, 1.000, 2.500, 4.000, 4.500, 5.000, 7.000, 8.000, 8.500, 9.000, 10.000 o 15.000 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 29 se describen en este documento. La secuencia de nucleótidos puede contener residuos 9.070-11039 de Seq ID Nº 29.

[0101] Las secuencias de nucleótidos aisladas como se representan en las Seq ID Nos **1**, **4** o 29 se describen en este documento. Las secuencias de ácidos nucleicos que son al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 1, 4 o 29 también se describen en este documento. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10,

[0102] 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos **1**, **4** o 29 se describen en este documento. Se describen adicionalmente secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones restrictivas, con las Seq ID Nos 1,4 o 29, así como con los nucleótidos homólogos a las mismas.

[0103] Se describe aquí una secuencia de nucleótidos aislada que codifica la cadena pesada porcina que incluye al menos una región variable, dos regiones de diversidad, al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante, tal como la región constante mu, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 29. En Seq ID Nº 29, la región de diversidad de la cadena pesada está representada, por ejemplo, por los residuos 1089-1099 (D(pseudo)), la región de unión de la cadena pesada está representada, por ejemplo, por los restos 1887-3352 (por ejemplo: J(psuedo): 1887-1931, J(psuedo): 2364-2411, J(psuedo): 2756-2804, J(funcional J): 3296-3352), las señales de recombinación están representadas, por ejemplo, por los residuos 3001-3261 (Nonamer), 3292-3298 (Heptamer), la región constante está representada por los siguientes residuos: 3353-9070 (intrón mu de J a C), 5522-8700 (región de cambio), 9071-9388 (exón 1 de Mu), 9389-9699 (intrón A de mu), 9470-9802 (exón 2 de Mu), 9830-10069 (intrón B de Mu), 10070-10387 (exón 3 de Mu), 10388-10517 (intrón C de Mu), 10815-11052 (exón 4 de Mu), 11034-11039 (señal de Poli(A)).

Seq ID Nº 29	tctagaagacgctggagagaggccagacttcctcggaacagctcaaagag ctctgtcaaagccagatcccatcacacgtgggcaccaataggccatgcca gcctccaagggccgaactgggttctccacggcgcacatgaagcctgcagc ctggcttatcctcttccgtggtgaagaggcaggcccgggactggacgagg ggctagcagggtgtggtaggcaccttgcgcccccccaccccggcaggaacc agagaccctggggctgagagtgagcctccaaacaggatgccccaccccttc aggccacctttcaatccagctacactccacctgccattctcctctgggca cagggcccagccccctggatcttggccttggctcgacttgcacccacgcgc acacacacacttcctaacgtgctgtccgctcacccctccccagcgtggtc catgggcagcacggcagtgcgcgtccggcggtagtgagtgcagaggtccc ttcccctccccccaggagccccaggggtgtgtgcagatctgggggctcctg tcccttacaccttcatgccccctccccctcataccccaccctccaggcgggag gcagcgagaccctttgcccagggactcagccaacgggcacacgggaggcca gccctcagcagctggctcccaaagaggaggtgggaggtaggtccacagct gccacagagagaaaccctgacggaccccacaggggccacgccagccggaa ccagctccctcgtgggtgagcaatggccagggccccgccggccaccacgg ctggccttgcgccagctgagaactcacgtccagtgcagggagactcaaga cagcctgtgcacacagcctcggatctgctcccatttcaagcagaaaaagg aaaccgtgcaggcagccctcagcatttcaaggattgtagcagcggccaac tattcgtcggcagtggccgattagaatgaccgtggagaagggcggaaggg tctctcgtgggctctgcggccaacaggccctggctccacctgcccgctgc cagcccgaggggcttgggccgagccaggaaccacagtgctcaccgggacc acagtgactgaccaaactcccggccagagcagccccaggccagccgggct ctcgccctggaggactcaccatcagatgcacaaggggcgagtgtggaag agacgtgtcgcccgggccatttgggaaggcgaagggaccttccaggtgga caggaggtgggacgcactccaggcaagggactgggtccccaaggcctggg

gaaggggtactggcttgggggttagcctggccagggaacggggagcgggg
cgggggggctgagcagggaggacctgacctcgtgggagcgaggcaagtcag
gcttcaggcagcagccgcacatcccagaccaggaggctgaggcaggaggg
gcttgcagcgggggcgggggcctgcctggctccgggggctcctgggggacg
ctggctcttgtttccgtgtcccgcagcacagggccagctcgctgggccta
tgcttaccttgatgtctgggggccgggggcgtcagggtcgtcgtctcctcag
gggagagtcccctgaggctacgctgggg*ggggactatggcagctccacc
aggggcctggggaccaggggcctggaccaggctgcagcccggaggacggg
cagggctctggctctccagcatctggcccctcggaaatggcagaaccccctg
gcgggtgagcgagctgagagcgggtcagacagacaggggccggccggaaa
ggagaagttgggggcagagcccgccaggggccaggcccaaggttctgtgt
gccagggcctgggtgggcacattggtgtggccatggctacttagattcgt
ggggccagggcatcctggtcaccgtctcctcaggtgagcctggtgtctga
tgtccagctaggcgctggtgggccgcgggtgggcctgtctcaggctaggg
caggggctgggatgtgtatttgtcaaggaggggcaacagggtgcagactg
tgcccctggaaacttgaccactggggcaggggcgtcctggtcacgtctcc
tcaggtaagacggccctgtgccccctctctgcgggactggaaaaggaatt
ttccaagattccttggtctgtgtggggccctctggggcccccggggtgg
ctcccctcctgcccagatggggcctcggcctgtggagcacgggctgggca
cacagctcgagtctagggccacagaggcccgggctcagggctctgtgtgg
cccggcgactggcaggggctcgggttttttggacacccccctaatgggggc
cacagcactgtgaccatcttcacagctggggccgaggagtcgaggtcacc
gtctcctcaggtgagtcctcgtcagccctctctcactctctgggggttt
tgctgcattttgtgggggaaagaggatgcctgggtctcaggtctaaaggt
ctagggccagcgccgggggcccaggaaggggccgaggggccaggctcggct
cggccaggagcagagcttccagacatctcgcctcctggcggctgcagtca
ggcctttggccgggggggtctcagcaccaccaggcctcttggctcccgag
gtccccggccccggctgcctcaccaggcaccgtgcgcggtgggcccgggc
tcttggtcggccacccttttcttaactgggatccgggcttagttgtcgcaa
tgtgacaacgggctcgaaagctggggccaggggaccctagtctacgacgc
ctcgggtgggtgtcccgcaccctccccacttttcacggcactcggcgaga
cctggggagtcaggtgttggggacactttggaggtcaggaacgggagctg
gggagagggctctgtcagcggggtccagagatgggccgccctccaaggac
gccctgcgcggggacaagggcttcttggcctggcctggccgcttcacttg
ggcgtcaggggggggcttcccggggcaggcggtcagtcgaggcgggttgga
attctgagtctgggttcggggttcggggttcggccttcatgaacagacag
cccaggcgggccgttgtttggccccctgggggcctggttggaatgcgaggt
ctcgggaagtcaggagggagcctggccagcagagggttcccagccctgcg
gccgagggacctggagacgggcagggcattggccgtcgcagggccaggcc
acacccccccaGGTTTTTGTggggcgagcctggagattgcacCACTGTGAT
TACTATGCTATGGATCTCTGGGGCCCAGGCGTTGAAGTCGTCGTGTCCTC
AGgtaagaacggccctccagggcctttaatttctgctctcgtctgtgggc
ttttctgactctgatcctcgggaggcgtctgtgcccccccccggggatgag
gccggcttgccaggaggggtcagggaccaggagcctgtgggaagttctga
cgggggctgcaggcgggaagggccccaccgggggggcgagccccaggccgc
tgggcggcaggagacccgtgagagtgcgccttgaggagggtgtctgcgga
accacgaacgcccgccgggaagggcttgctgcaatgcggtcttcagacgg
gaggcgtcttctgccctcaccgtctttcaagcccttgtgggtctgaaaga
gccatgtcggagagagaagggacaggcctgtcccgacctggccgagagcg
ggcagccccgggggagagcggggcgatcggcctgggctctgtgaggccag
gtccaagggaggacgtgtggtcctcgtgacaggtgcacttgcgaaacctt
agaagacggggtatgttggaagcggctcctgatgtttaagaaaagggaga
ctgtaaagtgagcagagtcctcaagtgtgttaaggttttaaaggtcaaag
tgttttaaaccttgtgactgcagttagcaagcgtgcggggagtgaatgg
ggtgccagggtggccgagaggcagtacgagggccgtgccgtcctctaatt
cagggcttagttttgcagaataaagtcggcctgttttctaaaagcattgg

	tggtgctgagctggtggaggaggccgcgggcagccctggccacctgcagc aggtggcaggaagcaggtcggccaagaggctattttaggaagccagaaaa cacggtcgatgaatttatagcttctggtttccaggaggtggttgggcatg gctttgcgcagcgccacagaaccgaaagtgcccactgagaaaaaacaact cctgcttaatttgcatttttctaaaagaagaaacagaggctgacggaaac tggaaagttcctgttttaactactcgaattgagttttcggtcttagctta tcaactgctcacttagattcattttcaaagtaaacgtttaagagccgagg cattcctatcctcttctaaggcgttattcctggaggctcattcaccgcca gcacctccgctgcctgcaggcattgctgtcaccgtcaccgtgacggcgcg cacgattttcagttggcccgcttcccctcgtgattaggacagacgcgggc actctggcccagccgtcttggctcagtatctgcaggcgtccgtctcggga cggagctcaggggaagagcgtgactccagttgaacgtgatagtcggtgcg ttgagaggagacccagtcgggtgtcgagtcagaaggggcccggggcccga ggccctgggcaggacggcccgtgccctgcatcacgggcccagcgtcctag aggcaggactctggtggagagtgtgagggtgcctggggcccctccggagc tggggccgtgcggtgcaggttgggctctcggcgcggtgttggctgtttct gcgggatttggaggaattcttccagtgatgggagtcgccagtgaccgggc accaggctggtaagagggaggccgccgtcgtggccagagcagctgggagg gttcggtaaaaggctcgcccgtttccttaatgaggacttttcctggagg gcatttagtctagtcgggaccgttttcgactcgggaagagggatgcggag gagggcatgtgcccaggagccgaaggcgccgcggggagaagcccagggct ctcctgtccccacagaggcgacgccactgccgcagacagacagggccttt ccctctgatgacggcaaaggcgcctcggctcttgcggggtgctgggggggg agtcgccccgaagccgctcacccagaggcctgaggggtgagactgaccga tgcctcttggccgggcctggggccggaccgagggggactccgtggaggca gggcgatggtggctgcgggagggaaccgaccctgggccgagcccggcttg gcgattcccgggcgagggccctcagccgaggcgagtgggtccggcggaac caccctttctggccagcgccacagggctctcgggactgtccggggcgacg ctgggctgcccgtggcaggccTGGGCTGACCTGGACTTCACCAGACAGAA CAGGGCTTTCAGGGCTGAGCTGAGCCAGGTTTAGCGAGGCCAAGTGGGGC TGAACCAGGCTCAACTGGCCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGACCTGGGC TGAGCTGAGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGAC TGGCTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCT GGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGTTGAGCTGGGTTGATCT GAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCT GGTTTGAGTTGGGTTGAGCTGAGCTGAGCTGGGCTGTGCTGGCTGAGCTA GGCTGAGCTAGGCTAGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTG GGCTGATTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCGTTGAGCTGGCTGG GCTGGATTGAGCTGGCTGAGCTGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGT TGAGCTGAGCTGGACTGGTTTGAGCTGGGTCGATCTGGGTTGAGCTGTCC TGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTCAGC AGAGCTGGGTTGGGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCC TGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGTGTTGAGC TGGGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGGATTGAGCTGGGTTGAGCTGAGC TGGGCTGGGCTGTGCTGACTGAGCTGGGCTGAGCTAGGCTGGGGTGAGCT GGGCTGAGCTGATCCGAGCTAGGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGAGCT GAGCTAGGCTGGATTGATCTGGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTG AGCTGGTCTGAGCTGGCCTGGGTCGAGCTGAGCTGGACTGGTTTGAGCTG GGTCGATCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTG AGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGGGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAAC TAGCCTAGCTAGGTTGGGCTGAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGAGCT GAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGGCCTGGGGTG AGCTGGGCTAGGTGGAGCTGAGCTGGGTCGAGCTGAGTTGGGCTGAGCTG GCCTGGGTTGAGGTAGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTG GCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGTTGA GCTGGGCTCGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCCGACCTAGGCTGGGATGA

GCTGGGCTGATTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGG
CTGAGCTGGGCCTGGAGCCTGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTGCGCT
GAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTG
GGCCGAGCTGGCCTGGGATGAGCTGGGCCGGTTTGGGCTGAGCTGAGCTG
AGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGGTGA
GCTGGGCTGAGCTAAGCTGAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGGCTGAG
CTGGGTCCTGCTGAGCTGGGCTGAGCTGACCAGGGGTGAGCTGGGCTGAG
TTAGGCTGGGCTCAGCTAGGCTGGGTTGATCTGGCAGGGCTGGTTTGCGC
TGGGTCAAGCTCCCGGGAGATGGCCTGGGATGAGCTGGGCTGGTTTGGGC
TGAGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCT
GAGCTGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGGGTGGAGCTGAGCTGGGCTGAACT
GGGCTAAGCTGGCTGAGCTGGATCGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTG
GGGTTAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGCTGG
GCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGG
GCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAGCTGA
GCTAGGCTGCATTGAGCTGGCTGGGATGGATTGAGCTGGCTGAGCTGGCT
GAGCTGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTG
AGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTCAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTG
GGTTGAGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTG
GGTTGAGCTGGGCTCGAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCT
GGGCTCAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCT
AGCTGGGCTCAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAACTGGGCTG
AGCTGGGCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGAGCTG
GGCTGAGCAGAGCTGGGTTGGTCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTG
GGCTGAGCAGAGTTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTCAGCTGGGCTGAGCTA
GGCTGGGTTGAGCTGGGTTGAGTTGGGCTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCGG
AGCTGGGCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCGGAACTGGGTTGATCTG
AATTGAGCTGGGCTGAGCCGGGCTGAGCCGGGCTGAGCTGGGCTAGGTTG
AGCTTGGGTGAGCTTGCCTCAGCTGGTCTGAGCTAGGTTGGGTGGAGCTA
GGCTGGATTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGATCTGGCCTCAGCTGGGCTG
AGGTAGGCTGAACTGGGCTGTGCTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCCAGTTTG
AGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTGTGTTGATCTTTCCTGAACTG
GGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTAGCTGGATTGAACGGGGGTAAGCTGG
GCCAGGCTGGACTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGAGCTGAGTTGAATTGG
GTTAAGCTGGGCTGAGATGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGTTGAGCCAG
GTCGGACTGGGTTACCCTGGGCCACACTGGGCTGAGCTGGGCGGAGCTCG
attaacctggtcaggctgagtcgggtccagcagacatgcgctggccaggc
tggcttgacctggacacgttcgatgagctgccttgggatggttcacctca
gctgagccaggtggctccagctgggctgagctggtgaccctgggtgacct
cggtgaccaggttgtcctgagtccgggccaagccgaggctgcatcagact
cgccagacccaaggcctgggccccggctggcaagccaggggcggtgaagg
ctgggctggcaggactgtcccggaaggaggtgcacgtggagccgcccgga
ccccgaccggcaggacctggaaagacgcctctcactccccttctcttct
gtccctctcgggtcctcagAGAGCCAGTCTGCCCCGAATCTCTACCCCC
TCGTCTCCTGCGTCAGCCCCCCGTCCGATGAGAGCCTGGTGGCCCTGGGC
TGCCTGGCCCGGGACTTCCTGCCCAGCTCCGTCACCTTCTCCTGGAACTA
CAAGAACAGCAGCAAGGTCAGCAGCCAGAACATCCAGGACTTCCCGTCC
G
TCCTGAGAGGCGGCAAGTACTTGGCCTCCTCCCGGGTGCTCCTACCCTCT
GTGAGCATCCCCCAGGACCCAGAGGCCTTCCTGGTGTGCGAGGTCCAGCA
CCCCAGTGGCACCAAGTCCGTGTCCATCTCTGGGCCAGgtgagctgggct
cccctgtggctgtggcgggggcggggccgggtgccgccggcacagtgac
gccccgttcctgcctgcagTCGTAGAGGAGCAGCCCCCCGTCTTGAACAT
CTTCGTCCCCCACCCGGGAGTCCTTCTCCAGTACTCCCCAGCGCACGTCCA
AGCTCATCTGCCAGGCCTCAGACTTCAGCCCCAAGCAGATCTCCATGGCC
TGGTTCCGTGATGGGAAACGGGTGGTGTCTGGCGTCAGCACAGGCCCCGT

	GGAGACCCTACAGTCCAGTCCGGTGACCTACAGGCTCCACAGCATGCTGA CCGTCACGGAGTCCGAGTGGCTCAGCCAGAGCGTCTTCACCTGCCAGGTG GAGCACAAAGGGCTGAACTACGAGAAGAACGCGTCCTCTCTGTGCACCTC CAgtgagtgcagcccctcgggccgggcggcggggcggcgggagccacaca cacaccagctgctcccctgagccttggcttccgggagtggccaaggcgggg aggggctgtgcagggcagctggagggcactgtcagctggggcccagcacc ccctcaccccggcagggccccgggctccgagggggcccccgcagtcgcaggcc ctgctcttgggggaagccctacttggccccttcagggcgctgacgctccc cccacccaccccccgcctagATCCCAACTCTCCCATCACCGTCTTCGCCAT CGCCCCCTCCTTCGCTGGCATCTTCCTCACCAAGTCGGCCAAGCTTTCCT GCCTGGTCACGGGCCTCGTCACCAGGGAGAGCCTCAACATCTCCTGGACC CGCCAGGACGGCGAGGTTCTGAAGACCAGTATCGTCTTCTCTGAGATCTA CGCCAACGGCACCTTCGGCGCCAGGGGCGAAGCCTCCGTCTGCGTGGAGG ACTGGGAGTCGGGCGACAGGTTCACGTGCACGGTGACCCACACGGACCTG CCCTCGCCGCTGAAGCAGAGCGTCTCCAAGCCCAGAGgtaggcctgccc tgccccctgcctccgcccggcctgtgccttggccgccggggcgggagccga gcctggccgaggagcgcccctcggccccccgcggtcccgacccacaccccct cctgctctcctccccagGGATCGCCAGGCACATGCCGTCCGTGTACGTGC TGCCGCCGGCCCCGGAGGAGCTGAGCCTGCAGGAGTGGGCCTCGGTCACC TGCCTGGTGAAGGGCTTCTCCCCGGCGGACGTGTTCGTGCAGTGGCTGCA GAAGGGGGAGCCCGTGTCCGCCGACAAGTACGTGACCAGCGCGCCGGTG C CCGAGCCCGAGCCCAAGGCCCCCGCCTCCTACTTCGTGCAGAGCGTCCTG ACGGTGAGCGCCAAGGACTGGAGCGACGGGGAGACCTACACCTGCGTCG T GGGCCACGAGGCCCTGCCCCACACGGTGACCGAGAGGACCGTGGACAAG T CCACCGGTAAACCCACCCTGTACAACGTCTCCCTGGTCCTGTCCGACACG GCCAGCACCTGCTACTGACCCCCTGGCTGCCCGCCGCGGCCGGGGCCAGA GCCCCCGGGCGACCATCGCTCTGTGTGGGCCTGTGTGCAACCCGACCCTG TCGGGGTGAGCGGTCGCATTTCTGAAAATTAGAaataaaAGATCTCGTGC CG
Seq ID No.1	TCTAgAAGACGCTGGAGAGAGGCCagACTTCCTCGGAACAGCTCAAAGAG CTCTGTCAAAGCCAGATCCCATCACACGTGGGCACCAATAGGCCATGCCA GCCTCCAAGGGCCGAACTGGGTTCTCCACGGCGCACATGAAGCCTGCAGC CTGGCTTATCCTCTTCCGTGGTGAAGAGGCAGGCCCGGGACTGGACGAGG GGCTAGCAGGGTGTGGTAGGCACCTTGCGCCCCCCACCCCGGCAGGAACC AGAGACCCTGGGGCTGAGAGTGAGCCTCCAAACAGGATGCCCCACCCTTC AGGCCACCTTTCAATCCAGCTACACTCCACCTGCCATTCTCCTCTGGGCA CAGGGCCCAGCCCCTGGATCTTGGCCTTGGCTCGACTTGCACCCACGCGC ACACACACACTTCCTAACGTGCTGTCCGCTCACCCCTCCCCAGCGTGGTC CATGGGCAGCACGGCAGTGCGCGTCCGGCGGTAGTGAGTGCAGAGGTCCC TTCCCCTCCCCCAGGAGCCCCAGGGGTGTGTGCAGATCTGGGGGCTCCTG TCCCTTACACCTTCATGCCCCTCCCCTCATACCCACCCTCCAGGCGGGAG GCAGCGAGACCTTTGCCCAGGGACTCAGCCAACGGGCACACGGGAGGCC A GCCCTCAGCAGCTGGG
Seq ID No.4	GGCCAGACTTCCTCGGAACAGCTCAAAGAGCTCTGTCAAAGCCAGATCCC ATCACACGTGGGCACCAATAGGCCATGCCAGCCTCCAAGGGCCGAACTGG GTTCTCCACGGCGCACATGAAGCCTGCAGCCTGGCTTATCCTCTTCCGTG GTGAAGAGGCAGGCCCGGGACTGGACGAGGGGCTAGCAGGGTGTGGTAG GCACCTTGCGCCCCCCACCCCGGCAGGAACCAGAGACCCTGGGGCTGAGA G

TGAGCCTCCAAACAGGATGCCCCACCCTTCAGGCCACCTTTCAATCCAGC
TACACTCCACCTGCCATTCTCCTCTGGGCACAGGGCCCAGCCCCTGGATC
TTGGCCTTGGCTCGACTTGCACCCACGCGCACACACACACTTCCTAACGT
GCTGTCCGCTCACCCCTCCCCAGCGTGGTCCATGGGCAGCACGGCAGTGC
GCGTCCGGCGGTAGTGAGTGCAGAGGTCCCTTCCCCTCCCCCAGGAGCCC
CAGGGGTGTGTGCAGATCTGGGGGCTCCTGTCCCTTACACCTTCATGCCC
CTCCCCTCATACCCACCCTCCAGGCGGGAGGCAGCGAGACCTTTGCCCAG
GGACTCAGCCAACGGGCACACGGGAGGCCAGCCCTCAGCAGCTGGCTCCC
AAAGAGGAGGTGGGAGGTAGGTCCACAGCTGCCACAGAGAGAAACCCTG
ACGGACCCCACAGGGGCCACGCCAGCCGGAACCAGCTCCCTCGTGGGTGA
GCAATGGCCAGGGCCCCGCCGGCCACCACGGCTGGCCTTGCGCCAGCTGA
G
AACTCACGTCCAGTGCAGGGAGACTCAAGACAGCCTGTGCACACAGCCTC
GGATCTGCTCCCATTTCAAGCAGAAAAAGGAAACCGTGCAGGCAGCCCTC
AGCATTTCAAGGATTGTAGCAGCGGCCAACTATTCGTCGGCAGTGGCCGA
TTAGAATGACCGTGGAGAAGGGCGGAAGGGTCTCTCGTGGGCTCTGCGGC
CAACAGGCCCTGGCTCCACCTGCCCGCTGCCAGCCCGAGGGGCTTGGGCC
GAGCCAGGAACCACAGTGCTCACCGGGACCACAGTGACTGACCAAACTCC
CGGCCAGAGCAGCCCCAGGCCAGCCGGGCTCTCGCCCTGGAGGACTCACC
ATCAGATGCACAAGGGGGCGAGTGTGGAAGAGACGTGTCGCCCGGGCCA
T
TTGGGAAGGCGAAGGGACCTTCCAGGTGGACAGGAGGTGGGACGCACTC
C
AGGCAAGGGACTGGGTCCCCAAGGCCTGGGGAAGGGGTACTGGCTTGGG
G
GTTAGCCTGGCCAGGGAACGGGGAGCGGGGCGGGGGGCTGAGCAGGGAG
G
ACCTGACCTCGTGGGAGCGAGGCAAGTCAGGCTTCAGGCAGCAGCCGCAC
ATCCCAGACCAGGAGGCTGAGGCAGGAGGGGCTTGCAGCGGGGCGGGGG
C
CTGCCTGGCTCCGGGGGCTCCTGGGGGACGCTGGCTCTTGTTTCCGTGTC
CCGCAGCACAGGGCCAGCTCGCTGGGCCTATGCTTACCTTGATGTCTGGG
GCCGGGGCGTCAGGGTCGTCGTCTCCTCAGGGGAGAGTCCCCTGAGGCTA
CGCTGGGG*GGGGACTATGGCAGCTCCACCAGGGGCCTGGGGACCAGGG
G
CCTGGACCAGGCTGCAGCCCGGAGGACGGGCAGGGCTCTGGCTCTCCAGC
ATCTGGCCCTCGGAAATGGCAGAACCCCTGGCGGGTGAGCGAGCTGAGA
G
CGGGTCAGACAGACAGGGGCCGGCCGGAAAGGAGAAGTTGGGGGCAGAG
C
CCGCCAGGGGCCAGGCCCAAGGTTCTGTGTGCCAGGGCCTGGGTGGGCAC
ATTGGTGTGGCCATGGCTACTTAGATTCGTGGGGCCAGGGCATCCTGGTC
ACCGTCTCCTCAGGTGAGCCTGGTGTCTGATGTCCAGCTAGGCGCTGGTG
GGCCGCGGGTGGGCCTGTCTCAGGCTAGGGCAGGGGCTGGGATGTGTATT
TGTCAAGGAGGGGCAACAGGGTGCAGACTGTGCCCCTGGAAACTTGACCA
CTGGGGCAGGGGCGTCCTGGTCACGTCTCCTCAGGTAAGACGGCCCTGTG
CCCCTCTCTCGCGGGACTGGAAAAGGAATTTTCCAAGATTCCTTGGTCTG
TGTGGGGCCCTCTGGGGCCCCCGGGGGTGGCTCCCCTCCTGCCCAGATGG
GGCCTCGGCCTGTGGAGCACGGGCTGGGCACACAGCTCGAGTCTAGGGCC
ACAGAGGCCCGGGCTCAGGGCTCTGTGTGGCCCGGCGACTGGCAGGGGG
C
TCGGGTTTTTGGACACCCCCTAATGGGGGCCACAGCACTGTGACCATCTT
CACAGCTGGGGCCGAGGAGTCGAGGTCACCGTCTCCTCAGGTGAGTCCTC
GTCAGCCCTCTCTCACTCTCTGGGGGGTTTTGCTGCATTTTGTGGGGGAA
AGAGGATGCCTGGGTCTCAGGTCTAAAGGTCTAGGGCCAGCGCCGGGGCC
CAGGAAGGGGCCGAGGGGCCAGGCTCGGCTCGGCCAGGAGCAGAGCTTC

C
AGACATCTCGCCTCCTGGCGGCTGCAGTCAGGCCTTTGGCCGGGGGGGTC
TCAGCACCACCAGGCCTCTTGGCTCCCGAGGTCCCCGGCCCCGGCTGCCT
CACCAGGCACCGTGCGCGGTGGGCCCGGGCTCTTGGTCGGCCACCCTTTC
TTAACTGGGATCCGGGCTTAGTTGTCGCAATGTGACAACGGGCTCGAAAG
CTGGGGCCAGGGGACCCTAGT*TACGACGCCTCGGGTGGGTGTCCCGCAC
CCCTCCCCACTTTCACGGCACTCGGCGAGACCTGGGGAGTCAGGTGTTGG
GGACACTTTGGAGGTCAGGAACGGGAGCTGGGGAGAGGGCTCTGTCAGC
G
GGGTCCAGAGATGGGCCGCCCTCCAAGGACGCCCTGCGCGGGGACAAGG
G
CTTCTTGGCCTGGCCTGGCCGCTTCACTTGGGCGTCAGGGGGGGCTTCCC
GGGGCAGGCGGTCAGTCGAGGCGGGTTGGAATTCTGAGTCTGGGTTCGGG
GTTCGGGGTTCGGCCTTCATGAACAGACAGCCCAGGCGGGCCGTTGTTTG
GCCCCTGGGGGCCTGGTTGGAATGCGAGGTCTCGGGAAGTCAGGAGGGA
G
CCTGGCCAGCAGAGGGTTCCCAGCCCTGCGGCCGAGGGACCTGGAGACG
G
GCAGGGCATTGGCCGTCGCAGGGCCAGGCCACACCCCCCAGGTTTTTGTG
GGGCGAGCCTGGAGATTGCACCACTGTGATTACTATGCTATGGATCTCTG
GGGCCCAGGCGTTGAAGTCGTCGTGTCCTCAGGTAAGAACGGCCCTCCAG
GGCCTTTAATTTCTGCTCTCGTCTGTGGGCTTTTCTGACTCTGATCCTCG
GGAGGCGTCTGTGCCCCCCCCGGGGATGAGGCCGGCTTGCCAGGAGGGGT
CAGGGACCAGGAGCCTGTGGGAAGTTCTGACGGGGGCTGCAGGCGGGAA
G
GGCCCCACCGGGGGGCGAGCCCCAGGCCGCTGGGCGGCAGGAGACCCGT
G
AGAGTGCGCCTTGAGGAGGGTGTCTGCGGAACCACGAACGCCCGCCGGG
A
AGGGCTTGCTGCAATGCGGTCTTCAGACGGGAGGCGTCTTCTGCCCTCAC
CGTCTTTCAAGCCCTTGTGGGTCTGAAAGAGCCATGTCGGAGAGAGAAGG
GACAGGCCTGTCCCGACCTGGCCGAGAGCGGGCAGCCCCGGGGGAGAGC
G
GGGCGATCGGCCTGGGCTCTGTGAGGCCAGGTCCAAGGGAGGACGTGTG
G
TCCTCGTGACAGGTGCACTTGCGAAACCTTAGAAGACGGGGTATGTTGGA
AGCGGCTCCTGATGTTTAAGAAAAGGGAGACTGTAAAGTGAGCAGAGTCC
TCAAGTGTGTTAAGGTTTTAAAGGTCAAAGTGTTTTAAACCTTTGTGACT
GCAGTTAGCAAGCGTGCGGGGAGTGAATGGGGTGCCAGGGTGGCCGAGA
G
GCAGTACGAGGGCCGTGCCGTCCTCTAATTCAGGGCTTAGTTTTGCAGAA
TAAAGTCGGCCTGTTTTCTAAAAGCATTGGTGGTGCTGAGCTGGTGGAGG
AGGCCGCGGGCAGCCCTGGCCACCTGCAGCAGGTGGCAGGAAGCAGGTC
G
GCCAAGAGGCTATTTTAGGAAGCCAGAAAACACGGTCGATGAATTTATAG
CTTCTGGTTTCCAGGAGGTGGTTGGGCATGGCTTTGCGCAGCGCCACAGA
ACCGAAAGTGCCCACTGAGAAAAAACAACTCCTGCTTAATTTGCATTTTT
CTAAAAGAAGAAACAGAGGCTGACGGAAACTGGAAAGTTCCTGTTTTAAC
TACTCGAATTGAGTTTTCGGTCTTAGCTTATCAACTGCTCACTTAGATTC
ATTTTCAAAGTAAACGTTTAAGAGCCGAGGCATTCCTATCCTCTTCTAAG
GCGTTATTCCTGGAGGCTCATTCACCGCCAGCACCTCCGCTGCCTGCAGG
CATTGCTGTCACCGTCACCGTGACGGCGCGCACGATTTTCAGTTGGCCCG
CTTCCCCTCGTGATTAGGACAGACGCGGGCACTCTGGCCCAGCCGTCTTG
GCTCAGTATCTGCAGGCGTCCGTCTCGGGACGGAGCTCAGGGGAAGAGCG
TGACTCCAGTTGAACGTGATAGTCGGTGCGTTGAGAGGAGACCCAGTCGG
GTGTCGAGTCAGAAGGGGCCCGGGGCCCGAGGCCCTGGGCAGGACGGCC

C
GTGCCCTGCATCACGGGCCCAGCGTCCTAGAGGCAGGACTCTGGTGGAGA
GTGTGAGGGTGCCTGGGGCCCCTCCGGAGCTGGGGCCGTGCGGTGCAGGT
TGGGCTCTCGGCGCGGTGTTGGCTGTTTCTGCGGGATTTGGAGGAATTCT
TCCAGTGATGGGAGTCGCCAGTGACCGGGCACCAGGCTGGTAAGAGGGA
G
GCCGCCGTCGTGGCCAGAGCAGCTGGGAGGGTTCGGTAAAAGGCTCGCCC
GTTTCCTTTAATGAGGACTTTTCCTGGAGGGCATTTAGTCTAGTCGGGAC
CGTTTTCGACTCGGGAAGAGGGATGCGGAGGAGGGCATGTGCCCAGGAG
C
CGAAGGCGCCGCGGGGAGAAGCCCAGGGCTCTCCTGTCCCCACAGAGGC
G
ACGCCACTGCCGCAGACAGACAGGGCCTTTCCCTCTGATGACGGCAAAGG
CGCCTCGGCTCTTGCGGGGTGCTGGGGGGGAGTCGCCCCGAAGCCGCTCA
CCCAGAGGCCTGAGGGGTGAGACTGACCGATGCCTCTTGGCCGGGCCTGG
GGCCGGACCGAGGGGGACTCCGTGGAGGCAGGGCGATGGTGGCTGCGGG
A
GGGAACCGACCCTGGGCCGAGCCCGGCTTGGCGATTCCCGGGCGAGGGCC
CTCAGCCGAGGCGAGTGGGTCCGGCGGAACCACCCTTTCTGGCCAGCGCC
ACAGGGCTCTCGGGACTGTCCGGGGCGACGCTGGGCTGCCCGTGGCAGGC
CTGGGCTGACCTGGACTTCACCAGACAGAACAGGGCTTTCAGGGCTGAGC
TGAGCCAGGTTTAGCGAGGCCAAGTGGGGCTGAACCAGGCTCAACTGGCC
TGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGACCTGGGCTGAGCTGAGCTGGGCTGGGC
TGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGACTGGCTGAGCTGAGCTGGGTT
GAGCTGAGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCT
GGGTTGAGCTGGGTTGAGCTGGGTTGATCTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCT
GAGCTAGGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTGGTTTGAGTTGGGTTGAGCT
GAGCTGAGCTGGGCTGTGCTGGCTGAGCTAGGCTGAGCTAGGCTAGGTTG
AGCTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGCTGATTTGGGCTGAGCTG
AGCTGAGCTAGGCTGCGTTGAGCTGGCTGGGCTGGATTGAGCTGGCTGAG
CTGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGAGCTGGACTGGTT
TGAGCTGGGTCGATCTGGGTTGAGCTGTCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGT
TGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTCAGCAGAGCTGGGTTGGGCTGAGC
TGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGC
TGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGTGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGGGC
TGAGCTGGATTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGGGCTGTGCTGACT
GAGCTGGGCTGAGCTAGGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTGATCCGAGCT
AGGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGATTGATCT
GGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGTCTGAGCTGGCCTG
GGTCGAGCTGAGCTGGACTGGTTTGAGCTGGGTCGATCTGGGCTGAGCTG
GCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTG
AGCTGAGGGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAACTAGCCTAGCTAGGTTGGGCT
GAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCA
GGCTGAGCTGGGCTGAGCAGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTAGGTGGAGCT
G
AGCTGGGTCGAGCTGAGTTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGGTAGGCTG
AGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGCTGGGCTGGTTTGCGCTGG
GTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTCGGTTGAGCTGG
GCTGAGCTGAGCCGACCTAGGCTGGGATGAGCTGGGCTGATTTGGGCTGA
GCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCCTGGAGCCT
GGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTGCGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCT
GGCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGATG
AGCTGGGCCGGTTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAG
GCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTAAGCTGA
GCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGGCTGAGCTGGGTCCTGCTGAGCTGGG
CTGAGCTGACCAGGGGTGAGCTGGGCTGAGTTAGGCTGGGCTCAGCTAGG

	CTGGGTTGATCTGGCAGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTCCCGGGAGA TGGCCTGGGATGAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTGAGC TAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGGTGAGCT GGGCTGGGTGGAGCTGAGCTGGGCTGAACTGGGCTAAGCTGGCTGAGCTG GATCGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGGTTAGCTGGGCTGAGCTG AGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAA GCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAG GCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCTGG CTGGGATGGATTGAGCTGGCTGAGCTGGCTGAGCTGGCTGAGCTGGGCTG AGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTG GGCTCAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGGTGAGCTG GGCTGAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTCGAGCA GAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTCAGCAGAGCTGGGTT GAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTAGCTGGGCTCAGCTAGGCTG GGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAACTGGGCTG AGCTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGAGCTGGGCTGAGCAGAGCTGGGTT G GTCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGAGTTGGGTTG AGCTGAGCTGGGTTCAGCTGGGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGGTTG AGTTGGGCTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCGGAGCTGGGCTGAACTGGGCTG AGCTGGGCTGAGCGGAACTGGGTTGATCTGAATTGAGCTGGGCTGAGCCG GGCTGAGCCGGGCTGAGCTGGGCTAGGTTGAGCTTGGGTGAGCTTGCCTC AGCTGGTCTGAGCTAGGTTGGGTGGAGCTAGGCTGGATTGAGCTGGGCTG AGCTGAGCTGATCTGGCCTCAGCTGGGCTGAGGTAGGCTGAACTGGGCTG TGCTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCCAGTTTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTG AGCTGGGCTGTGTTGATCTTTCCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTG GCCTAGCTGGATTGAACGGGGGTAAGCTGGGCCAGGCTGGACTGGGCTGA GCTGAGCTAGGCTGAGCTGAGTTGAATTGGGTTAAGCTGGGCTGAGATGG GCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGTTGAGCCAGGTCGGACTGGGTTACCCTGG GCCACACTGGGCTGAGCTGGGCGGAGCTCGATTAACCTGGTCAGGCTGAG TCGGGTCCAGCAGACATGCGCTGGCCAGGCTGGCTTGACCTGGACACGTT CGATGAGCTGCCTTGGGATGGTTCACCTCAGCTGAGCCAGGTGGCTCCAG CTGGGCTGAGCTGGTGACCCTGGGTGACCTCGGTGACCAGGTTGTCCTGA GTCCGGGCCAAGCCGAGGCTGCATCAGACTCGCCAGACCCAAGGCCTGGG CCCCGGCTGGCAAGCCAGGGGCGGTGAAGGCTGGGCTGGCAGGACTGTC CCGGAAGGAGGTGCACGTGGAGCCGCCCGGACCCCGACCGGCAGGACCT GGAAAGACGCCTCTCACTCCCCTTTCTCTTCTGTCCCCTCTCGGGTCCTCA GAGAGCCAGTCTGCCCCGAATCTCTACCCCCTCGTCTCCTGCGTCAGCCCC CCGTCCGATGAGAGCCTGGTGGCCCTGGGCTGCCTGGCCCGGGACTTCCT GCCCAGCTCCGTCACCTTCTCCTGGAA

Cadena ligera Kappa porcina

[0104] Secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena ligera kappa de inmunoglobulina ungulada se dan a conocer en el presente documento. Aquí se describe la primera secuencia genómica informada de regiones de cadena ligera kappa de ungulados. La secuencia de ácido nucleico descrita en el presente documento codifica el locus de la cadena ligera kappa porcina. La secuencia de ácido nucleico puede contener al menos una región de unión, una región constante y/o una región potenciadora del locus de la cadena ligera kappa. La secuencia de nucleótidos puede incluir al menos cinco regiones de unión, una región constante y una región potenciadora, por ejemplo, como se representa en la Seq ID Nº 30. Se describe aquí una secuencia de nucleótidos aislada que contiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o cinco regiones de unión y secuencia flanqueante 3' a la región de unión de la cadena ligera kappa genómica porcina, por ejemplo, como se representa en Seq ID Nº 12. Una secuencia de nucleótidos aislada de cadena ligera kappa genómica porcina se describe aquí que contiene secuencia flanqueante 5' a la primera región de unión, por ejemplo, como se representa en la Seq. ID. 25. En la presente se describe una secuencia de nucleótidos aislada que contiene la secuencia flanqueante 3' de la región constante y, opcionalmente, la porción 5' de la región potenciadora, de la cadena ligera kappa genómica porcina, por ejemplo, como se representa en Seq. 1D Núms. 15, 16 y/o 19.

[0105] Las secuencias de nucleótidos aisladas como se representan en las Seq ID Núms. 30, 12, 25, 15, 16 o 19 se describen en la presente memoria. Las secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 30, 12, 25, 15, 16 o 19 también se describen en este documento. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 30, 12, 25, 15, 16 o 19 se describen en este documento. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 1, 4 o 29 se describen en este documento. Las secuencias de

nucleótidos que contienen al menos 50, 100, 1.000, 2.500, 5.000, 7.000, 8.000, 8.500, 9.000, 10.000 o 15.000 nucleótidos contiguos de Seq ID nº 30 se describen en la presente memoria. También se describen en la presente memoria secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones restrictivas, con las Seq. ID. Nºs. 30, 12, 25, 15, 16 o 19, así como con los nucleótidos homólogos a las mismas.

[0106] Una cadena de secuencia de nucleótidos que codifica la luz kappa aislada se da a conocer en el presente documento que incluye al menos cinco regiones de unión, una región constante y una región potenciadora, por ejemplo, como se representa en Seq 1D No. 30. En Seq ID Nº 30, la región codificante de la cadena ligera kappa está representada, por ejemplo, por los residuos 1-549 y 10026-10549, mientras que la secuencia intrónica está representada, por ejemplo, por los residuos 550-10025, la región de unión de la cadena ligera kappa está representada, por ejemplo, por los residuos 5822 - 7207 (por ejemplo, J1: 5822 - 5859, J2: 6180 - 6218, J3: 6486 - 6523, J4: 6826 - 6863, J5: 7170 - 7207), la región constante está representada por los siguientes residuos: 10026 - 10549 (Exón C) y 10026 - 10354 (codificación C), 10524- 10529 (señal de Poli (A)) y 11160 - 11264 (elemento SINE).

Seq ID No 30	GCGTCCGAAGTCAAAAATATCTGCAGCCTTCATGTATTCATAGAAACAAG GAATGTCTACATTTTCCAAAGTGGGACCAGAATCTTGGGTCATGTCTAAG GCATGTGCATTTGCACATGGTAGGCAAAGGACTTTGCTTCTCCCAGCACA TCTTTCTGCAGAGATCCATGGAAACAAGACTCAACTCCAAAGCAGCAAAG AAGCAGCAAGTTCTCAAGTGATCTCCTCTGACTCCCTCCTCCCAGGCTAA TGAAGCCATGTTGCCCCTGGGGGATTAAGGGCAGGTGTCCATTGTGGCAC CCAGCCCGAAGACAAGCAATTTGATCAGGTTCTGAGCACTCCTGAATGTG GACTCTGGAATTTTCTCCTCACCTTGTGGCATATCAGCTTAAGTCAAGTA CAAGTGACAAACAACATAATCCTAAGAAGAGAGGAATCAAGCTGAAGTC A AAGGATCACTGCCTTGGATTCTACTGTGAATGATGACCTGGAAAATATCC TGAACAACAGCTTCAGGGTGATCATCAGAGACAAAAGTTCCAGAGCCAGg tagggaaaccctcaagccttgcaaagagcaaaatcatgccattgggttct taacctgctgagtgatttactatatgttactgtgggaggcaaagcgctca aatagcctgggtaagtatgtcaaataaaaagcaaaagtggtgtttcttga aatgttagacctgaggaaggaatattgataacttaccaataattttcaga atgatttatagatgtgcacttagtcagtgtctctccaccccgcacctgac aagcagtttagaatttattctaagaatctaggtttgctgggggctacatg ggaatcagcttcagtgaagagtttgttggaatgattcactaaattttcta tttccagcataaatccaagaacctctcagactagtttattgacactgctt ttcctccataatccatctcatctccgtccatcatggacactttgtagaat gacaggtcctggcagagactcacagatgcttctgaaacatcctttgcctt caaagaatgaacagcacacatactaaggatctcagtgatccacaaattag tttttgccacaatggttcttatgataaaagtctttcattaacagcaaatt gttttataatagttgttctgctttataataattgcatgcttcacttttctt ttctttttctttttttttctttttttgctttttagtgccgcaggtgcagca tatgaaatttcccaggctaggggtcaaatcagaactacacctactggcct acgccacagccacagcaactcaggatctaagccatgtcggtgacctacac tacagctcatggcaatgccagatccttaacccaatgagcgaggccaggga tcgaacccatgtcctcatggatactagtcaggctcattatccgctgagcc ataacaggaactcccgagtttgcttttatcaaaattggtacagccttat tgtttctgaaaaccacaaaatgaatgtattcacataatttaaaaggtta aataatttatgatatacaagacaatagaaagagaaaacgtcattgcctct ttcttccacgacaacacgcctccttaattgatttgaagaaataactactg agcatggtttagtgtacttctttcagcaattagcctgtattcatagccat acatattcaattaaaatgagatcatgatatcacacaatacatacccataca gcctatagggatttttacaatcatcttccacatgactacataaaaacccta cctaaaaaaaaaaaaaaaccctacttcatcctcctattggctgctttgtgc tccattaaaaagctctatcataattaggttatgatgaggatttccatttt ctacctttcaagcaacatttcaatgcacagtcttatatacacatttgagc ctactttttcttttttcttttttttggttttttttttttttttttttt ggtctttttgtcttttctaaggctgcatatggaggttcccaggctagctg tctaatcagaactatagctgctggcctacgccacatccacagcaatacaa gatctgagccatgtctgcaacttacaccacagctcacagcaacggtggat ccttaaaccactgagcaaggccagggatcaaacccataacttcatggctc ctagttggatttgttaaccactgagccatgatggcaactcctgagcctac ttttctaatcatttccaaccctaggacacttttttaagtttcatttttct ccccccaccccctgttttctgaagtgtgtttgcttccactgggtgacttc actcccaggatctcatctgcaggatactgcagctaagtgtatgagctctg aatttgaatcccaactctgccactcaaagggataggagtttccgatgtgg cccaatgggatcagtggcatctctgcagtgccaggacgcaggttccatcc ctggcccagcacagtgggttaagaatctggcattgctgcagctgaggcat agatttcaattgtgcctcagatctgatccttggcccaaggactgcatatg cctcagggcaaccaaaaaagagaaaaggggggtgatagcattagtttcta gatttgggggataattaaataaagtgatccatgtacaatgtatggcattt tgtaaatgctcaacaaatttcaactattatggagttcccatcatggctca

	gtggaagggaatctgattagcatccatgaggacacaggtccaaccccgac cttgctcagtgggcattgctgtgagctgtggcatgggttacagacgaagc tcggatctggcattgctgtggctgtggtgtaagccagcaactacagctct cattcagcccctagcctgggaacctccatatgcctaaaagacaaaaaata aaatttaaattaaaaataaagaaatgttaactattatgattggtactgct tgcattactgcaaagaaagtcactttctatactctttaatatcttagttg actgtgtgctcagtgaactattttggacacttaatttccactctcttcta tctccaacttgacaactctctttcctctcttctggtgagatccactgctg actttgctctttaaggcaactagaaaagtgctcagtgacaaaatcaaaga aagttaccttaatcttcagaattacaatcttaagttctcttgtaaagctt actatttcagtggttagtattattccttggtcccttacaacttatcagct ctgatctattgctgattttcaactatttattgttggagtttttccttttt ttccctgttcattctgcaaatgtttgctgagcatttgtcaagtgaagata ctggactgggccttccaaatataagacaatgaaacatcgggagttctcat tatggtgcagcagaaacgaatccaactaggaaatgtgaggttgcaggttc gatccctgcccttgctcagtgggttaaggatccagcattaccgtgagctg tggtgtaggttgcagacgtggctcagatcctgcgttgctgtggctgtggc ataggctggcagctctagctctgattcgaccgctagcctgggaacctcca tgcgccccgagtgcagcccttaaaaagcaaaaaaaaaagaaagaaagaaa aagacaatgaaacatcaaacagctaacaatccagtagggtagaaagaatc tggcaacagataagagcgattaaatgttctaggtccagtgaccttgcctc tgtgctctacacagtcgtgccacttgctgagggagaaggtctctcttgag ttgagtcctgaaagacattagttgttcacaaactaatgccagtgagtgaa ggtgtttccaagcagagggagagtttggtaaaaagctggaagtcacagaa agactctaaagagtttaggatggtgggagcaacatacgctgagatggggc tggaaggttaagagggaaacaactatagtaagtgaagctggactcacagc aaagtgaggacctcagcatccttgatggggttaccatggaaacaccaagg cacaccttgatttccaaaacagcaggcacctgattcagcccaatgtgaca tggtgggtacccctctagctctacctgttctgtgacaactgacaaccaac gaagttaagtctggattttctactctgctgatccttgtttttgtttcaca cgtcatctatagcttcatgccaaaatagagttcaaggtaagacgcgggcc ttggtttgatatacatgtagtctatcttgtttgagacaatatggtggcaa ggaagaggttcaaacaggaaaatactctctaattatgattaactgagaaa agctaaagagtcccataatgacactgaatgaagttcatcatttgcaaaag ccttcccccccccccaggagactataaaaaagtgcaatttttttaaatgaa cttatttacaaaacagaaatagactcacagacataggaaacgaacagatg gttaccaagggtgaaagggagtaggagggataaataaggagtctggggtt agcagatacacccagtgtacacaaaataaacaacagggacctactatat agcacagggaactatatgcagtagcttacaataacctataatggaaaaga atgtgaaaaagaatatatgtatgcgtgtgtgtgtaactgaatcactttgc tgtaacctgaatctaacataacattgtaaatcaactacagttttttttt ttttaagtgcagggttttggtgtttttttttttttcatttttgtttttgtt tttgtttttgcttttttagggccacacccagacatatgggggttcccagg ctaggggtctaattagagctacagttgccggcttgcaccacagccacagc aacatcagatccgagccgcacttgcgacttacaccacagctcatggcaat accagatccttaacccactgagcaaggcccagggatcgtacccgcaacct catggttcctagtcagattcatttctgctgcgctacaatgggaactccaa gtgcagtttttttgtaatgtgcttgtctttctttgtaattcatattcatcc tacttcccaataaataaataaatacataaatataataaacataccattgtaa atcaactacaatttttttttaaatgcagggtttttgttttttgttttttgt tttgtctttttgccttttctagggccgctcccatggcatatggaggttcc caggctaggggtcgaatcggagctgtagccaccggcctacgccagagcca cagcaacgcgggatccgagccgcgtctgcaacctacaccacagctcacgg caacgccggatcgttaacccactgagcaagggcagggatcgaacctgcaa cctcatggttcctagtcagattcgttaactactgagccacaacggaaact cctaaagtgcagttttttaaatgtgcttgtctttctttgtaatttacactc

aacctacttcccaataaataaataaataaacaaataaatcatagacatgg
ttgaattctaaaggaagggaccatcaggccttagacagaaatacgtcatc
ttctagtattttaaaacacactaaagaagacaaacatgctctgccagaga
agcccagggcctccacagctgcttgcaaagggagttaggcttcagtagct
gacccaaggctctgttcctcttcagggaaaagggtttttgttcagtgaga
cagcagacagctgtcactgtgGTGGACGTTCGGCCAAGGAACCAAGCTGG
AACTCAAACgtaagtcaatccaaacgttccttccttggctgtctgtgtct
tacggtctctgtggctctgaaatgattcatgtgctgactctctgaaacca
gactgacattctccagggcaaaactaaagcctgtcatcaaactggaaaac
tgagggcacattttctgggcagaactaagagtcaggcactgggtgaggaa
aaacttgttagaatgatagtttcagaaacttactgggaagcaaagcccat
gttctgaacagagctctgctcaagggtcaggaggggaaccagttttgta
caggagggaagttgagacgaacccctgtgTATATGGTTTCGGCGCGGGGA
CCAAGCTGGAGCTCAAACgtaagtggcttttccgactgattctttgctg
tttctaattgttggttggcttttgtccatttttcagtgtttcatcgaa
ttagttgtcagggaccaaacaaattgccttcccagattaggtaccaggga
ggggacattgctgcatgggagaccagagggtggctaattttaacgtttc
caagccaaaataactggggaaggggcttgctgtcctgtgagggtaggtt
tttatagaagtggaagttaagggaaatcgctatgGTTCACTTTTGGCTC
GGGGACCAAAGTGGAGCCCAAAAttgagtacattttccatcaattatttg
tgagatttttgtcctgttgtgtcatttgtgcaagtttttgacattttggt
tgaatgagccattcccagggacccaaaaggatgagaccgaaaagtagaaa
agagccaacttttaagctgagcagacagaccgaattgttgagtttgtgag
gagagtagggtttgtagggagaaaggggaacagatcgctggctttttctc
tgaattagcctttctcatgggactggcttcagagggggtttttgatgagg
gaagtgttctagagccttaactgtgGGTTGTGTTCGGTAGCGGGACCAAG
CTGGAAATCAAACgtaagtgcacttttctactcctttttctttcttatac
gggtgtgaaattggggacttttcatgtttggagtatgagttgaggtcagt
tctgaagagagtgggactcatccaaaaatctgaggagtaagggtcagaac
agagttgtctcatggaagaacaaagacctagttagttgatgaggcagcta
aatgagtcagttgacttgggatccaaatggccagacttcgtctgtaacca
acaatctaatgagatgtagcagcaaaaagagatttccattgaggggaaag
taaaattgttaatattgtgGATCACCTTTGGTGAAGGGACATCCGTGGAG
ATTGAACgtaagtatttttttctctactaccttctgaaatttgtctaaatg
ccagtgttgacttttagaggcttaagtgtcagttttgtgaaaaatgggta
aacaagagcatttcatatttattatcagtttcaaaagttaaactcagctc
caaaaatgaatttgtagacaaaaagattaatttaagccaaattgaatgat
tcaaaggaaaaaaaaattagtgtagatgaaaaaggaattcttacagctcc
aaagagcaaaagcgaattaatttttctttgaactttgccaaatcttgtaaa
tgatttttgttctttacaatttaaaaaggttagagaaatgtatttcttag
tctgttttctctcttctgtctgataaattattatatgagataaaaatgaa
aattaataggatgtgctaaaaaatcagtaagaagttagaaaaatatatgt
ttatgttaaagttgccacttaattgagaatcagaagcaatgttatttttta
aagtctaaaatgagagataaactgtcaatacttaaattctgcagagattc
tatatcttgacagatatctccttttttcaaaaatccaatttctatggtaga
ctaaatttgaaatgatcttcctcataatggagggaaaagatggactgacc
ccaaaagctcagatttaaagaaatctgtttaagtgaaagaaaataaaaga
actgcatttttttaaaggcccatgaatttgtagaaaaataggaaatatttt
aataagtgtattcttttatttttcctgttattacttgatggtgtttttata
ccgccaaggaggccgtggcaccgtcagtgtgatctgtagaccccatggcg
gccttttttcgcgattgaatgaccttggcggtgggtccccagggctctgg
tggcagcgcaccagccgctaaaagccgctaaaaactgccgctaaaggcca
cagcaaccccgcgaccgcccgttcaactgtgctgacacagtgatacagat
aatgtcgctaacagaggagaatagaaatatgacgggcacacgctaatgtg
gggaaaagagggagaagcctgatttttatttttagagattctagagata
aaattcccagtattatatccttttaataaaaaatttctattaggagatta

taaagaatttaaagctatttttttaagtggggtgtaattctttcagtagt
ctcttgtcaaatggatttaagtaatagaggcttaatccaaatgagagaaa
tagacgcataaccctttcaaggcaaaagctacaagagcaaaaattgaaca
cagcagccagccatctagccactcagattttgatcagttttactgagttt
gaagtaaatatcatgaaggtataattgctgataaaaaaataagatacagg
tgtgacacatctttaagtttcagaaatttaatggcttcagtaggattata
tttcacgtatacaaagtatctaagcagataaaaatgccattaatggaaac
ttaatagaaatatatttttaaattccttcattctgtgacagaaatttttct
aatctgggtcttttaatcacctaccctttgaaagagtttagtaatttgct
atttgccatcgctgtttactccagctaatttcaaaagtgatacttgagaa
agattatttttggtttgcaaccacctggcaggactattttagggccattt
taaaactcttttcaaactaagtatttttaaactgttctaaaccatttaggg
ccttttaaaaatcttttcatgaatttcaaacttcgttaaaagttattaag
gtgtctggcaagaacttccttatcaaatatgctaatagtttaatctgtta
atgcaggatataaaattaaagtgatcaaggcttgacccaaacaggagtat
cttcatagcatatttccccctccttttttttctagaattcatatgatttttgc
tgccaaggctattttatataatctctggaaaaaaaaatagtaatgaaggtt
aaaagagaagaaaatatcagaacattaagaattcggtattttactaactg
cttggttaacatgaaggtttttattttattaaggtttctatctttataaa
aatctgttccctttttctgctgatttctccaagcaaaagattcttgatttg
ttttttaactcttactctcccacccaagggcctgaatgcccacaaagggg
acttccaggaggccatctggcagctgctcaccgtcagaagtgaagccagc
cagttcctcctgggcaggtggccaaaattacagttgacccctcctggtct
ggctgaaccttgccccatatggtgacagccatctggccagggcccaggtc
tccctctgaagcctttgggaggagagggagagtggctggcccgatcacag
atgcggaaggggctgactcctcaaccggggtgcagactctgcagggtggg
tctgggcccaacacacccaaagcacgcccaggaaggaaaggcagcttggt
atcactgcccagagctaggagaggcaccgggaaaatgatctgtccaagac
ccgttcttgcttctaaactccgaggggtcagatgaagtggttttgtttc
ttggcctgaagcatcgtgttccctgcaagaagcggggaacacagaggaag
gagagaaaagatgaactgaacaaagcatgcaaggcaaaaaaggccttagg
atggctgcaggaagttagttcttctgcattggctccttactggctcgtcg
atcgcccacaaacaacgcacccagtggagaacttccctgttacttaaaca
ccattctctgtgcttgcttcctcagGGGCTGATGCCAAGCCATCCGTCTT
CATCTTCCCGCCATCGAAGGAGCAGTTAGCGACCCCAACTGTCTCTGTGG
TGTGCTTGATCAATAACTTCTTCCCCAGAGAAATCAGTGTCAAGTGGAAA
GTGGATGGGGTGGTCCAAAGCAGTGGTCATCCGGATAGTGTCACAGAGCA
GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTCTCGCTGCCCA
CGTCACAGTACCTAAGTCATAATTTATATTCCTGTGAGGTCACCCACAAG
ACCCTGGCCTCCCCTCTGGTCACAAGCTTCAACAGGAACGAGTGTGAGGC
TtagAGGCCCACAGGCCCCTGGCCTGCCCCCAGCCCCAGCCCCCCTCCCC
ACCTCAAGCCTCAGGCCCTTGCCCCAGAGGATCCTTGGCAATCCCCCAGC
CCCTCTTCCCTCCTCATCCCCTCCCCCTCTTTGGCTTTAACCGTGTTAAT
ACTGGGGGGTGGGGGAATGAATAaataaGTGAACCTTTGCACCTGTGAt
ttctctctcctgtctgattttaaggttgttaaatgttgttttccccatta
tagttaatcttttaaggaactacatactgagttgctaaaaactacaccat
cacttataaaattcacgccttctcagttctcccctccctcctgtcctcc
gtaagacaggcctccgtgaaacccataagcacttctctttacaccctctc
ctgggccggggtaggagacttttgatgtcccctcttcagcaagcctcag
aaccattttgaggggacagttcttacagtcacat*tcctgtgatctaat
gactttagttaccgaaaagccagtctctcaaaaagaagggaacggctaga
aaccaagtcatagaaatatatatgtataaaatatatatatatccatatat
gtaaaataacaaaataatgataacagcataggtcaacaggcaacagggaa
tgttgaagtccattctggcacttcaatttaagggaataggatgccttcat
tacattttaaatacaatacacatggagagcttcctatctgccaaagacca
tcctgaatgccttccacactcactacaaggttaaaagcattcattacaat

	gttgatcgaggagttcccgttgtggctcagcaggttaagaacgtgactgg tatccaggaggatgcgggtttggtccccagcctcgctcagtggattaagg atccagtgttgctgcaagatcacgggctcagatcccgtgttctatggcta tggtgtaggctggtagctgcatgcagccctaatttgacccctagcctggg aactgccatatgccacatgtgaggcccttaaaacctaaaagaaaaaaaaa gaaaagaaatatcttacacccaatttatagataagagagaagctaaggtg gcaggcccaggatcaaagccctacctgcctatcttgacacctgatacaaa ttctgtcttctagggtttccaacactgcatagaacagagggtcaaacatg ctaccctcccagggactcctcccttcaaatgacataaatttttgttgccca tctctgggggcaaaactcaacaatcaatggcatctctagtaccaagcaag gctcttctcatgaagcaaaactctgaagccagatccatcatgacccaagg aagtaaagacaggtgttactggttgaactgtatccttcaattcaatatgc tcaatttccaactcccagtccccgtaaatacaacccccctttgggaagaga gtccttgcagatgtagccacgttaaaaagagattatacagaaaggctagt gaggatgcagtgaaacgggatctttcatacattgctggtggaaatgtaaa atgctgcaggcactctagaaaataatttgccagttttttgaaaagctaaa caaaatagtttagttgcattctgggttatttatcccccagaaattaaaaa ttatgtccgcacaaaaacgtgtacataatcattcataacagccttgtac

Seq ID No.12	caaggaaccaagctggaactcaaacgtaagtcaatccaaacgttccttcc ttggctgtctgtgtcttacggtctctgtggctctgaaatgattcatgtgc tgactctctgaaaccagactgacattctccagggcaaaactaaagcctgt catcaaactggaaaactgagggcacattttctgggcagaactaagagtca ggcactgggtgaggaaaaacttgttagaatgatagtttcagaaacttact gggaagcaaagcccatgttctgaacagagctctgctcaagggtcaggagg ggaaccagtttttgtacaggagggaagttgagacgaacccctgtgtatat ggtttcggcgcggggaccaagctggagctcaaacgtaagtggctttttcc gactgattctttgctgtttctaattgttggttggctttttgtccatttttt cagtgttttcatcgaattagttgtcagggaccaaacaaattgccttccca gattaggtaccagggaggggacattgctgcatgggagaccagagggtggc taatttttaacgtttccaagccaaaaataactggggaaggggcttgctgt cctgtgagggtaggttttatagaagtggaagttaaggggaaatcgctat ggttcacttttggctcggggaccaaagtggagcccaaaattgagtacatt ttccatcaattatttgtgagatttttgtcctgttgtgtcatttgtgcaag tttttgacattttggttgaatgagccattcccagggacccaaaaggatga gaccgaaaagtagaaaagagccaacttttaagctgagcagacagaccgaa ttgttgagtttgtgaggagagtagggtttgtagggagaaaggggaacaga tcgctggctttttctctgaattagcctttctcatgggactggcttcagag ggggtttttgatgagggaagtgttctagagccttaactgtgggttgtgtt cggtagcgggaccaagctggaaatcaaacgtaagtgcacttttctactcc ttttttctttcttatacgggtgtgaaattggggacttttcatgtttggagt atgagttgaggtcagttctgaagagagtgggactcatccaaaaatctgag gagtaagggtcagaacagagttgtctcatggaagaacaaagacctagtta gttgatgaggcagctaaatgagtcagttgacttgggatccaaatggccag acttcgtctgtaaccaacaatctaatgagatgtagcagcaaaaagagatt tccattgaggggaaagtaaaattgttaatattgtggatcacctttggtga agggacatccgtggagattgaacgtaagtatttttctctactaccttct gaaatttgtctaaatgccagtgttgacttttagaggcttaagtgtcagtt ttgtgaaaaatgggtaaacaagagcatttcatatttattatcagtttcaa aagttaaactcagctccaaaaatgaatttgtagacaaaaagattaattta agccaaattgaatgattcaaaggaaaaaaaaattagtgtagatgaaaaag gaattcttacagctccaaagagcaaaagcgaattaattttctttgaacct

	tgccaaatcttgtaaatgatttttgttctttacaatttaaaaaggttaga gaaatgtatttcttagtctgttttctctcttctgtctgataaattattat atgagataaaaatgaaaattaataggatgtgctaaaaaatcagtaagaag ttagaaaaatatatgtttatgttaaagttgccacttaattgagaatcaga agcaatgttatttttaaagtctaaaatgagagataaactgtcaatactta aattctgcagagattctatatcttgacagatatctccttttttcaaaaatc caatttctatggtagactaaatttgaaatgatcttcctcataatggaggg aaaagatggactgaccccaaaagctcagattt*aagaaaacctgtttaag *gaaagaaaataaaagaactgcatttttaaaggcccatgaatttgtaga aaaataggaaatattttaataagtgtattcttttattttcctgttattac ttgatggtgtttttataccgccaaggaggccgtggcaccgtcagtgtgat ctgtagaccccatggcggccttttttcgcgattgaatgaccttggcggtg ggtccccagggctctggtggcagcgcaccagccgctaaaagccgctaaaa actgccgctaaaggccacagcaaccccgcgaccgcccgttcaactgtgct gacacagtgatacagataatgtcgctaacagaggagaatagaaatatgac gggcacacgctaatgtggggaaaagagggagaagcctgatttttatttt tagagattctagagataaaattcccagtattatatccttttaataaaaaa tttctattaggagattataaagaatttaaagctatttttttaagtggggt gtaatctttcagtagtctcttgtcaaatggatttaagtaatagaggctt aatccaaatgagagaaatagacgcataaccctttcaaggcaaaagctaca agagcaaaaattgaacacagcagccagccatctagccactcagattttga tcagttttactgagtttgaagtaaatatcatgaaggtataattgctgata aaaaaataagatacaggtgtgacacatctttaagtttcagaaatttaatg gcttcagtaggattatatttcacgtatacaaagtatctaagcagataaaa atgccattaatggaaacttaatagaaatatatttttaaattccttcattc tgtgacagaaatttctaatctgggtcttttaatcacctacccttttgaaa gagtttagtaatttgctatttgccatcgctgtttactccagctaatttca aaagtgatacttgagaaagattatttttggtttgcaaccacctggcagga ctattttagggccattttaaaactctttcaaactaagtattttaaactg ttctaaaccatttagggccttttaaaaatcttttcatgaatttcaaactt cgttaaaagttattaaggtgtctggcaagaacttccttatcaaatatgct aatagtttaatctgttaatgcaggatataaaattaaagtgatcaaggctt gacccaaacaggagtatcttcatagcatatttcccctccttttttctag aattcatatgattttgctgccaaggctattttatataatctctggaaaaa aaatagtaatgaaggttaaaagagaagaaaatatcagaacattaagaatt cggtattttactaactgcttggttaacatgaaggtttttattttattaag gtttctatctttataaaaatctgttccctttctgctgatttctccaagc aaaagattcttgatttgtttttaactcttactctcccacccaagggcct gaatgcccacaaagggacttccaggaggccatctggcagctgctcaccg tcagaagtgaagccagccagttcctcctgggcaggtggccaaaattacag ttgacccctcctggtctggctgaaccttgccccatatggtgacagccatc tggccagggcccaggtctccctctgaagccttgggaggagagggagagt ggctggcccgatcacagatgcggaaggggctgactcctcaaccggggtgc agactctgcagggtgggtctgggcccaacacacccaaagcacgcccagga aggaaaggcagcttggtatcactgcccagagctaggagaggcaccgggaa aatgatctgtccaagacccgttcttgcttctaaactccgaggggtcaga tgaagtggttttgtttcttggcctgaagcatcgtgttccctgcaagaagc ggggaacacagaggaaggagagaaaagatgaactgaacaaagcatgcaag gcaaaaaaggccttaggatggctgcaggaagttagttcttctgcattggc tccttactggctcgtcgatcgcccacaaacaacgcacccagtggagaact tccctgttacttaaacaccattctctgtgcttgcttcctcaggggctgat gccaagccatccgtcttcatcttcccgccatcgaaggagcagttagcgac cccaactgtctctgtggtgtgcttgatca
Seq ID No.15	gatgccaagccatccgtcttcatcttcccgccatcgaaggagcagttagc

	gaccccaactgtctctgtggtgtgcttgatcaataacttcttccccagag aaatcagtgtcaagtggaaagtggatggggtggtccaaagcagtggtcat ccggatagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag cagcaccctctcgctgcccacgtcacagtacctaagtcataatttatatt cctgtgaggtcacccacaagaccctggcctcccctctggtcacAAGCTTC AACAGGAACGAGTGTGAGGCTTAGAGGCCCACAGGCCCCTGGCCTGCCCC CAGCCCCAGCCCCCCTCCCCACCTCAAGCCTCAGGCCCTTGCCCCAGAGG ATCCTTGGCAATCCCCCAGCCCCTCTTCCCTCCTCATCCCCTCCCCCTCT TTGGCTTTAACCGTGTTAATACTGGGGGGTGGGGGAATGAATAAATAAAG TGAACCTTTGCACCTGTGATTTCTCTCTCCTGTCTGATTTTAAGGTTGTT AAATGTTGTTTTCCCCATTATAGTTAATCTTTTAAGGAACTACATACTGA GTTGCTAAAAACTACACCATCACTTATAAAATTCAcgCCTTCTCAGTTCT CCCCTCCCCTCCTGTCCTCCGTAAGACAGGCCTCCGTGAAACCCATAAGC ACTTCTCTTTACACCCTCTCCTGGGCCGGGGTAGGAGACTTTTTGATGTC CCCTcTTCAGCAAGCCTCAGAACCATTTTGAGGGGGACAGTTCTTACAGT CACAT*TCCtGtGATCTAATGACTTTAGTTaCCGAAAAGCCAGTCTCTCA AAAAGAAGGGAACGGCTAGAAACCAAGTCATAGAAATATATATGTATAAA ATATATATATATCCATATATGTAAAATAACAAAATAATGATAACAGCATA GGTCAACAGGCAACAGGGAATGTTGAAGTCCATTCTGGCACTTCAATTTA AGGGAATAGGATGCCTTCATTACATTTTAAATACAATACACATGGAGAGC TTCCTATCTGCCAAAGACCATCCTGAATGCCTTCCACACTCACTACAAGG TTAAAAGCATTCATTACAATGTTGATCGAGGAGTTCCCGTTGTGGCTCAG CAGGTTAAGAACGTGACTGGTATCCAGGAGGATGCGGGTTTGGTCCCCAG CCTCGCTCAGTGGATTAAGGATCCAGTGTTGCTGCAAGATCACGGGCTCA GATCCCGTGTTCTATGGCTATGGTGTAGGCTGGTAGCTGCATGCAGCCCT AATTTGACCCCTAGCCTGGGAACTGCCATAtGCCACATGTGAGGCCCTTA AAACCTAAAAGAAAAAaAAAGAAAAGAAATATCTTACACCCAATTTATAG ATAAGAGAGAAGCTAAGGTGGCAGGCCCAGGATCAAAGCCCTACCTGCCT ATCTTGACACCTGAtACAAATTCTGTCTTCTAGGGtTTCCAACACTGCAT AGAACAGAGGGTCAAACATGCTACCCTCCCAGGGACTCCTCCCTTCAAAT GACATAAATTTTGTTGCCCATCTCTGGGGGCAAAACTCAACAATCAATGG CATCTCTAGTACCAAGCAAGGCTCTTCTCATGAAGCAAAACTCTGAAGCC AGATCCATCATGACCCAAGGAAGTAAAGACAGGTGTTACTGGTTGAACTG TATCCTTCAATTCAATATGCTCAATTTCCAACTCCCAGTCCCCGTAAATA CAACCCCCTTTGGGAAGAGAGTCCTTGCAGATGTAGCCACGTTAAAAAGA GATTATACAGAAAGGCTAGTGAGGATGCAGTGAAACGGGATCTTTCATAC ATTGCTGGTGGAAATGTAAAATGCTGCAGGCACTCTAGAAAATAATTTGC CAGTTTTTTGAAAAGCTAAACAAAATAGTTTAGTTGCATTCTGGGTTATT TATCCCCCAGAAATTAAAAATTATGTCCGCACAAAAACGTGTACATAATC ATTCATAACAGCCTTGTACGAAAAGCTT
Seq ID No.16	GGATCCTTAACCCACTAATCGAGGATCAAACACGCATCCTCATGGACAAT ATGTTGGGTTCTTAGCCTGCTGAGACACAACAGGAACTCCCCTGGCACCA CTTTAGAGGCCAGAGAAACAGCACAGATAAAATTCCCTGCCCTCATGAAG CTTATAGTCTAGCTGGGGAGATATCATAGGCAAGATAAACACATACAAAT ACATCATCTTAGGTAATAATATATACTAAGGAGAAAATTACAGGGGAGAA AGAGGACAGGAATTGCTAGGGTAGGATTATAAGTTCAGATAGTTCATCAG GAACACTGTTGCTGAGAAGATAACATTTAGGTAAAGACCGAAGTAGTAAG GAAATGGACCGTGTGCCTAAGTGGGTAAGACCATTCTAGGCAGCAGGAAC AGCGATGAAAGCACTGAGGTGGGTGTTCACTGCACAGAGTTGTTCACTGC ACAGAGTTGTGTGGGGAGGGGTAGGTCTTGCAGGCTCTTATGGTCACAGG AAGAATTGTTTTACTCCCACCGAGATGAAGGTTGGTGGATTTTGAGCAGA AGAATAATTCTGCCTGGTTTATATATAACAGGATTTCCCTGGGTGCTCTG ATGAGAATAATCTGTCAGGGGTGGGATAGGGAGAGATATGGCAATAGGAG CCTTGGCTAGGAGCCCACGACAATAATTCCAAGTGAGAGGTGGTGCTGCA

	TTGAAAGCAGGACTAACAAGACCTGCTGACAGTGTGGATGTAGAAAAAGA TAGAGGAGACGAAGGTGCATCTAGGGTTTTCTGCCTGAGGAATTAGAAAG ATAAAGCTAAAGCTTATAGAAGATGCAGCGCTCTGGGGAGAAAGACCAGC AGCTCAGTTTTGATCCATCTGGAATTAATTTTGGCATAAAGTATGAGGTA TGTGGGTTAACATTATTTGTTTTTTTTTTTTCCATGTAGCTATCCAACTG TCCCAGCATCATTTATTTTAAAAGACTTTCCTTTCCCCTATTGGATTGTT TTGGCACCTTCACTGAAGATCAACTGAGCATAAAATTGGGTCTATTTCTA AGCTCTTGATTCCATTCCATGACCTATTTGTTCATCTTTACCCCAGTAGA CACTGCCTTGATGATTAAAGCCCCTGTTACCATGTCTGTTTTGGACATGG TAAATCTGAGATGCCTATTAGCCAACCAAGCAAGCACGGCCCTTAGAGAG CTAGATATGAGAGCCTGGAATTCAGACGAGAAAGGTCAGTCCTAGAGACA TACATGTAGTGCCATCACCATGCGGATGGTGTTAAAAGCCATCAGACTGC AACAGACTGTGAGAGGGTACCAAGCTAGAGAGCATGGATAGAGAAACCCA AGCACTGAGCTGGGAGGTGCTCCTACATTAAGAGATTAGTGAGATGAAGG ACTGAGAAGATTGATCAGAGAAGAAGGAaAATCAGGAAAATGGTGCTGTC cTGAAAATCCAAGGGAAGAGATGTTCCAAAGAGGAGAaAACTGATCAGTT GTCAGCTAGCGTCAATTGGGATGAAAATGGACCATTGGACAGAGGGATGT AGTGGGTCATGGGTGAATAGATAAGAGCAGCTTCTATAGAATGGCAGGGG CAAAATTCTCATCTGATCGGCATGGGTTcTAAAGAAAACGGGAAGAAAAA ATTGAGTGCATGACCAGTCCCTTCAAGTAGAGAGGTgGAAAAGGGAAGGA GGAAAATGAGGCCACGACAACATGAGAGAAATGACAGCATTTTTAAAAAT TTTTTATTTTATTTtATTTATTTATTTTTGCTTTTTAGGGCTGCCCCTGC AAcatatggaggttcccaggttaggggtctaatcagagctatagctgcca gcctacaccacagccatagcaatgccagatctacatgacctacaccacag ctcacagcaacgccggatccttaacccactgagtgaggccagagatcaaa cccatatccttatggatactagtcaggttcattaccactgagccaaaatg ggaaATCCTGAGTAATGACAGCATTTTTTAATGTGCCAGGAAGCAAAACT TGCCACCCCGAAATGTCTCTCAGGCATGTGGATTATTTTGAGCTGAAAAC GATTAAGGCCCAAAAAACACAAGAAGAAATGTGGACCTTCCCCCAACAGC CTAAAAAATTTAGATTGAGGGCCTGTTCCCAGAATAGAGCTATTGCCAGA CTTGTCTACAGAGGCTAAGGGCTAGGTGTGGTGGGGAAACCCTCAGAGAT CAGAGGGACGTTTATGTACCAAGCATTGACATTTCCATCTCCATGCGAAT GGCCTTCTTCCCCTCTGTAGCCCCAAACCACCACCCCCAAAATCTTCTTC TGTCTTTAGCTGAAGATGGTGTTGAAGGTGATAGTTTCAGCCACTTTGGC GAGTTCCTCAGTTGTTCTGGGTCTTTCCTCCGGATCCACATTATTCGACT GTGTTTGATTTTCTCCTGTTTATCTGTCTCATTGGCACCCATTTCATTCT TAGACCAGCCCAAAGAACCTAGAAGAGTGAAGGAAAATTTCTTCCACCCT GACAAATGCTAAATGAGAATCACCgCAGTAGAGGAAAATGATCTGGTgCT GCGGGAGATAGAAGAGAAAATcGCTGGAGAGATGTCACTGAGTAGGTGAG ATGGGAAAGGGGGGGCACAGGTGGAGGTGTTGCCCTCAGCTAGGAAGACA GACAGTTcacagaagagaagcgggtgtccgtGGACATCTTGCCTCATGGA TGAGGAAACCGAGGCTAAGAAAGACTGCAAAAGAAAGGTAAGGATTGCAG AGAGGTCGATCCATGACTAAAATCACAGTAACCAACCCCAAACCACCATG TTTTCTCCTAGTCTGGCACGTGGCAGGTACTGTGTAGGTTTTCAATATTA TTGGTTTGTAACAGTACCTATTAGGCCTCCATCcCCTCCTCTAATACTAA CAAAAGTGTGAGACTGGTCAGTGAAAAATGGTCTTCTTTCTCTATGCAAT CTTTCTCAAGAAGATACATAACTTTTTATTTTATCATaGGCTTGAAGAGC AAATGAGAAACAgCCTCCAACCTATGACACCGTAACAAAGTGTTTATGAT CAGTGAAGGGCAAGAAACAAAACATACACaGTAAAGACCCTCCATAATAT TGtGGGCTGGCCCAaCACAGGCCAGGTTGTAAAAGCTTTTTATTCTTTGA TAGAGGAATGGATAGTAATGTTTCAACCTGGACAGAGAT*CATGTTCACT GAATCCTTCCAAAAATTCATGGGTAGTTTGAATTATAAGGAAAATAAGAC TTAGGATAAATACTTTgTCCA*GATCCCAGAGTTAATgCCAAAATCAGTT TTCAGACTCCAGGCAGCCTGATCAAGAGCCTAAACTTTAAAGACACAGTC CCTTAATAACTACTATTCACAGTTGCACTTTCAgGGCGCAAAGACTCATT GAATCCTACAATAGAATGAGTTTAGATATCAAATCTCTCAGTAATAGATG

	AGGAGACTAAATAGCGGGCATGACCTGGTCACTTAAAGACAGAATTGAGA TTCAAGGCTAGTGTTCTTTCTACCTGTTTTGTTTCTACAAGATGTAGCAA TGCGCTAATTACAGACCTCTCAGGGAAGGAATTCACAACCCTCAGCAAAA ACCAAAGACAAATCTAAGACAACTAAGAGTGTTGGTTTAATTTGGAAAAA TAACTCACTAACCAAACGCCCCTCTTAGCACCCCAATGTCTTCCACCATC ACAGTGCTCAGGCCTCAACCATGCCCCAATCACCCCAGCCCCAGACTGGT TATTACCAAGTTTCATGATGACTGGCCTGAGAAGATCAAAAAAGCAATGA CATCTTACAGGGGACTACCCCGAGGACCAAGATAGCAACTGTCATAGCAA CCGTCACACTGCTTTGGTCA
Seq ID No.19	ggatcaaacacgcatcctcatggacaatatgttgggttcttagcctgctg agacacaacaggaactcccctggcaccactttagaggccagagaaacagc acagataaaattccctgccctcatgaagcttatagtctagctggggagat atcataggcaagataaacacatacaaatacatcatcttaggtaataatat atactaaggagaaaattacaggggagaaagaggacaggaattgctagggt aggattataagttcagatagttcatcaggaacactgttgctgagaagata acatttaggtaaagaccgaagtagtaaggaaatggaccgtgtgcctaagt gggtaagaccattctaggcagcaggaacagcgatgaaagcactgaggtgg gtgttcactgcacagagttgttcactgcacagagttgtgtggggaggggt aggtcttgcaggctcttatggtcacaggaagaattgttttactcccaccg agatgaaggttggtggattttgagcagaagaataattctgcctggtttat atataacaggatttccctgggtgctctgatgagaataatctgtcaggggt gggatagggagagatatggcaataggagccttggctaggagcccacgaca ataattccaagtgagaggtggtgctgcattgaaagcaggactaacaagac ctgctgacagtgtggatgtagaaaaagatagaggagacgaaggtgcatct agggttttctgcctgaggaattagaaagataaagctaaagcttatagaag atgcagcgctctggggagaaagaccagcagctcagttttgatccatctgg aattaattttggcataaagtatgaggtatgtgggttaacattatttgttt ttttttttccatgtagctatccaactgtcccagcatcatttatttttaaa agactttccttttccccctattggattgttttggcaccttcactgaagatca actgagcataaaattgggtctatttctaagctcttgattccattccatga cctatttgttcatctttaccccagtagacactgccttgatgattaaagcc cctgttaccatgtctgttttggacatggtaaatctgagatgcctattagc caaccaagcaagcacggcccttagagagctagatatgagagcctggaatt cagacgagaaaggtcagtcctagagacatacatgtagtgccatcaccatg cggatggtgttaaaagccatcagactgcaacagactgtgagagggtacca agctagagagcatggatagagaaacccaagcactgagctgggaggtgctc ctacattaagagattagtgagatgaaggactgagaagattgatcagagaa gaaggaaaatcaggaaaatggtgctgtcctgaaaatccaagggaagagat gttccaaagaggagaaaactgatcagttgtcagctagcgtcaattgggat gaaaatggaccattggacagagggatgtagtgggtcatgggtgaatagat aagagcagcttctatagaatggcaggggcaaaattctcatctgatcggca tgggttctaaagaaaacgggaagaaaaaattgagtgcatgaccagtccct tcaagtagagaggtggaaaagggaaggaggaaaatgaggccacgacaaca tgagagaaatgacagcatttttaaaaatttttttatttttatttttatt tatttttgctttttagggctgcccctgcaacatatggaggttcccaggtt aggggtctaatcagagctatagctgccagcctacaccacagccatagcaa tgccagatctacatgacctacaccacagctcacagcaacgccggatcctt aacccactgagtgaggccagagatcaaacccatatccttatggatactag tcaggttcattaccactgagccaaaatgggaaatcctgagtaatgacagc atttttaatgtgccaggaagcaaaacttgccaccccgaaatgtctctca ggcatgtggattattttgagctgaaaacgattaaggcccaaaaaacacaa gaagaaatgtggaccttcccccaacagcctaaaaaatttagattgagggc ctgttcccagaatagagctattgccagacttgtctacagaggctaagggc taggtgtggtggggaaaccctcagagatcagagggacgtttatgtaccaa

	gcattgacatttccatctccatgcgaatggccttcttcccctctgtagcc ccaaaccaccacccccaaaatcttcttctgtctttagctgaagatggtgt tgaaggtgatagtttcagccactttggcgagttcctcagttgttctgggt ctttcctccTgatccacattattcgactgtgtttgattttctcctgttta tctgtctcattggcacccatttcattcttagaccagcccaaagaacctag aagagtgaaggaaaatttcttccaccctgacaaatgctaaatgagaatca ccgcagtagaggaaaatgatctggtgctgcgggagatagaagagaaaatc gctggagagatgtcactgagtaggtgagatgggaaaggggtgacacaggt ggaggtgttgccctcagctaggaagacagacagttcacagaagagaagcg ggtgtccgtggacatcttgcctcatggatgaggaaaccgaggctaagaaa gactgcaaaagaaaggtaaggattgcagagaggtcgatccatgactaaaa tcacagtaaccaaccccaaaccaccatgttttctcctagtctggcacgtg gcaggtactgtgtaggttttcaatattattggtttgtaacagtacctatt aggcctccatccccctcctctaatactaacaaaagtgtgagactggtcagt gaaaaatggtcttctttctctatgaatctttctcaagaagatacataact ttttattttatcataggcttgaagagcaaatgagaaacagcctccaacct atgacaccgtaacaaaatgtttatgatcagtgaagggcaagaaacaaaac atacacagtaaagaccctccataatattgtgggtggcccaacacaggcca ggttgtaaaagcttttattctttgatagaggaatggatagtaatgtttc aacctggacagagatcatgttcactgaatccttccaaaaattcatgggta gtttgaattataaggaaaataagacttaggataaatactttgtccaagat cccagagttaatgccaaaatcagttttcagactccaggcagcctgatcaa gagcctaaactttaaagacacagtcccttaataactactattcacagttg cactttcagggcgcaaagactcattgaatcctacaatagaatgagtttag atatcaaatctctcagtaatagatgaggagactaaatagcgggcatgacc tggtcacttaaagacagaattgagattcaaggctagtgttctttctacct gttttgtttctacaagatgtagcaatgcgctaattacagacctctcaggg aaggaattcacaaccctcagcaaaaaccaaagacaaatctaagacaacta agagtgttggtttaatttggaaaaataactcactaaccaaacgcccctct tagcaccccaatgtcttccaccatcacagtgctcaggcctcaaccatgcc ccaatcacc
Seq ID No.25	GCACATGGTAGGCAAAGGACTTTGCTTCTCCCAGCACATCTTTCTGCAGA GATCCATGGAAACAAGACTCAACTCCAAAGCAGCAAAGAAGCAGCAAGTT CTCAAGTGATCTCCTCTGACTCCCTCCTCCCAGGCTAATGAAGCCATGTT GCCCCTGGGGGATTAAGGGCAGGTGTCCATTGTGGCACCCAGCCCGAAGA CAAGCAATTTGATCAGGTTCTGAGCACTCCTGAATGTGGACTCTGGAATT TTCTCCTCACCTTGTGGCATATCAGCTTAAGTCAAGTACAAGTGACAAAC AACATAATCCTAAGAAGAGAGGAATCAAGCTGAAGTCAAAGGATCACTGC CTTGGATTCTACTGTGAATGATGACCTGGAAAATATCCTGAACAACAGCT TCAGGGTGATCATCAGAGACAAAAGTTCCAGAGCCAGGTAGGGAAACCCT CAAGCCTTGCAAAGAGCAAAATCATGCCATTGGGTTCTTAACCTGCTGAG TGATTTACTATATGTTACTGTGGGAGGCAAAGCGCTCAAATAGCCTGGGT AAGTATGTCAAATAAAAAGCAAAAGTGGTGTTTCTTGAAATGTTAGACCT GAGGAAGGAATATTGATAACTTACCAATAATTTTCAGAATGATTTATAGA TGTGCACTTAGTCAGTGTCTCTCCACCCCGCACCTGACAAGCAGTTTAGA ATTTATTCTAAGAATCTAGGTTTGCTGGGGGCTACATGGGAATCAGCTTC AGTGAAGAGTTTGTTGGAATGATTCACTAAATTTTCTATTTCCAGCATAA ATCCAAGAACCTCTCAGACTAGTTTATTGACACTGCTTTTCCTCCATAAT CCATCTCATCTCCGTCCATCATGGACACTTTGTAGAATGACAGGTCCTGG CAgAGACTCaCAGATGCTTCTGAAACATCCTTTGCCTTCAAAGAATGAAC AGCACACATACTAAGGATCTCAGTGATCCACAAATTAGTTTTTGCCACAA TGGTTCTTATGATAAAAGTCTTTCATTAACAGCAAATTGTTTTATAATAG TTGTTCTGCTTTATAATAATTGCATGCTTCACTTTCTTTTCTTTTCTTTT TTTTTCTTTTTTTGCTTTTTAGTGCCGCAGGTgcagcatatgaaatttcc caggctaggggtcaaatcagaactacacctactggcctacgccacagcca cagcaactcaggatctaagccatgtcggtgacctacactacagctcatgg

caatgccagatccttaacccaatgagcgaggccagggatcgaacccatgt
cctcatggatactagtcaggctcattatccgctgagccataacaggaact
cccGAGTTTGCTTTTTATCAAAATTGGTACAGCCTTATTGTTTCTGAAAA
CCACAAAATGAATGTATTCACATAATTTTAAAAGGTTAAATAATTTATGA
TATACAAGACAATAGAAAGAGAAAACGTCATTGCCTCTTTCTTCCACGAC
AACACGCCTCCTTAATTGATTTGAAGAAATAACTACTGAGCATGGTTTAG
TGTACTTCTTTCAGCAATTAGCCTGTATTCATAGCCATACATATTCAATT
AAAATGAGATCATGATATCACACAATACATACCATACAGCCTATAGGGAT
TTTTACAATCATCTTCCACATGACTACATAAAAACCTACCTAAAAAAAAA
AAAAACCCTACTTCATCCTCCTATTGGCTGCTTTGTGCTCCATTAAAAAG
CTCTATCATAATTAGGTTATGATGAGGATTTCCATTTTCTACCTTTCAAG
CAACATTTCAATGCACAGTCTTATATACACATTTGAGCCTACTTTTCTTT
TTCTTTCTTTTTTTGGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTTGTC
TTTTCTAAGgctgcatatggaggttcccaggctagctgtctaatcagaac
tatagctgctggcctacgccacatccacagcaatacaagatctgagccat
gtctgcaacttacaccacagctcacagcaacggtggatccttaaaccact
gagcaaggccagggatcaaacccatAACTTCATGGCTCCTAGTTGGATTT
GTTAACCACTGAGCCATGATGGCAACTCCTGAGCCTACTTTTCTAATCAT
TTCCAACCCTAGGACACTTTTTTAAGTTTCATTTTTCTCCCCCCACCCCC
TGTTTTCTGAAGtGTGTTTGCTTCCACTGGGTGACTTCACtCCCAGGATC
TCATCTGCAGGATACTGCAGCTAAGTGTATGAGCTCTGAATTTGAATCCC
AACTCTGCCACTCAAAGGGATAGGAGTTTCCGATGTGGCCCAATGGGATC
AGTGGCATCTCTGCAGTGCCAGGACGCaggttccatccctggcccagcac
agtgggttaagaatctggCATTGCTGCAGCTGAGGCATAGATTTCAATTG
TGCCTCAgATCTGATCCTTGGCCCAAGGACTGCATATGCCTCAGGGCAAC
CAAAAAAGAGAAAAGGGGGGTGATAGCATTAGTTTCTAGATTTGGGGGAT
AATTAAATAAAGTGATCCATGTACAATGTATGGCATTTTGTAAATGCTCA
ACAAATTTCAACTATTATggagttcccatcatggctcagtggaagggaat
ctgattagcatccatgaggacacaggtCCAACCCCGACCTTGCTCAGTGG
GCATTGCTGTGAGCTGTGGCATGGGTTACAGACGAAGCTCGGATCTGGCA
TTGCTGTGGCTGTGGTGTAAGCCAgCAActacagctctcattcagcccct
agcctgggaacctccatatgccTAAAAGACAAAAAATAAAATTTAAATTA
AAAATAAAGAAATGTTAACTATTATGATTGgTACTGCTTGCATTACTGCA
AAGAAAGTCACTTTCTATACTCTTTAATATCTTAGTTGACTGTGTGCTCA
GTGAACTATTTTGGACACTTAATTTCCACTCTCTTCTATCTCCAACTTGA
CAACTCTCTTTCCTCTCTTCTGGTGAGATCCACTGCTGACTTTGCTCTTT
AAGGCAACTAGAAAAGTGCTCAGTGACAAAATCAAAGAAAGTTACCTTAA
TCTTCAGAATTACAATCTTAAGTTCTCTTGTAAAGCTTACTATTTCAGTG
GTTAGTATTATTCCTTGGTCCCTTACAACTTATCAGCTCTGATCTATTGC
TGATTTTCAACTATTTATTGTTGGAGTTTTTTCCTTTTTTCCCTGTTCAT
TCTGCAAATGTTTGCTGAGCATTTGTCAAGTGAAGATACTGGACTGGGCC
TTCCAAATATAAGACAATGAAACATCGGGAGTTCTCATTATGGTGCAGCA
GAaacgaatccaactaggaaatgtgaggttgcaggttcgatccctgccct
tgctcagtgggttaaggatccagcattaccgtgagctgtggtgtaggttg
cagacgtggctcagatcctgcgttgctgtggctgtggcataggctggcag
ctctagctctgattcgaccgctagcctgggaacctccatGCGCCCCGAGT
GCAGCCCTTAAAAAGCAAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAAAGACAATGAAA
CATCAAACAGCTAACAATCCAGTAGGGTAGAAAGAATCTGGCAACAGATA
AGAGCGATTAAATGTTCTAGGTCCAGTGACCTTGCCTCTGTGCTCTACAC
AGTCGTGCCACTTGCTGAGGGAGAAGGTCTCTCTTGAGTTGAGTCCTGAA
AGACATTAGTTGTTCACAAACTAATGCCAGTGAGTGAAGGTGTTTCCAAG
CAGAGGGAGAGTTTGGTAAAAAGCTGGAAGTCACAGAAAGACTCTAAAGA
GTTTAGGATGGTGGGAGCAACATACGCTGAGATGGGGCTGGAAGGTTAAG
AGGGAAACAACTATAGTAAGTGAAGCTGGACTCACAGCAAAGTGAGGACC
TCAGCATCCTTGATGGGGTTACCATGGAAACACCAAGGCACACCTTGATT
TCCAAAACAGCAGGCACCTGATTCAGCCCAATGTGACATGGTGGGTACCC

	CTCTAGCTCTACCTGTTCTGTGACAACTGACAACCAACGAAGTTAAGTCT GGATTTTCTACTCTGCTGATCCTTGTTTTTGTTTCACACGTCATCTATAG CTTCATGCCAAAATAGAGTTCAAGGTAAGACGCGGGCCTTGGTTTGATAT ACATGTAGTCTATCTTGTTTGAGACAATATGGTGGCAAGGAAGAGGTTCA AACAGGAAAATACTCTCTAATTATGATTAACTGAGAAAAGCTAAAGAGTC CCATAATGACACTGAATGAAGTTCATCATTTGCAAAAGCCTTCCCCCCCC CCCAGGAGACTATAAAAAAGTGCAATTTTTTAAATGAACTTATTTACAAA ACAGAAATAGACTCACAGACATAGGAAACGAACAGATGGTTACCAAGGGT GAAAGGGAGTAGGAGGGATAAATAAGGAGTCTGGGGTTAGCAGATACACC CCAGTGTACACAAAATAAACAACAGGGACCTACTATATAGCACAGGGAAC TATATGCAGTAGCTTACAATAACCTATAATGGAAAAGAATGTGAAAAAGA ATATATGTATGCGTGTGTGTGTAACTGAATCACTTTGCTGTAACCTGAAT CTAACATAACATTGTAAATCAACTACAGTTTTTTTTTTTTTTAAGTGCAG GGTTTTGGTGTTTTTTTTTTTTCATTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTTGC TTTTTAGGGCCACACCCAGACATATGGGGGTTCCCAGGctAGGGGTcTAa TTAGAGcTACAGtTGCCGGCTTGCAccacagccacagcaacatcagatcc gagccgcacttgcgacttacaccacagctcatggcaataccagatccttа acccactgagcaaggcccagggatcgtacccgcaacctcatggttcctag tcagattcattTCTGCTGCGCTACAATGGGAACTCCAAGTGCAGTTTTTT GTAATGTGCTtGTCTTTCTTTGTAATTCATATTCATCCTACTTCCCAATA AATAAATAAATACATAAATAATAAACATACCATTGTAAATCAACTACAAT TTTTTTTAAATGCAGGGTTTTTGTTTTTTGTTTTTTGTTTTGTCTTTTTG CCTTTTCTAgggccgctcccatggcatatggaggttcccaggctaggggt cgaatcggagctgtagccaccggcctacgccagagccacagcaacgcggg atccgagccgcgtctgcaacctacaccacagctcacggcaacgccggatc gttaacccactgagcaagggcagggatcgaacctgcaacctcatggttcc tagtcagattcgttaactactgagccacaacggaaacTCCTAAAGTGCAG TTTTTAAATGTGCTTGTCTTTCTTTGTAATTTACACTCAACCTACTTCCC AATAAATAAATAAATAAACAAATAAATCATAGACATGGTTGAATTCTAAA GGAAGGGACCATCAGGCCTTAGACAGAAATACGTCATCTTCTAGTATTTT AAAACACACTAAAGAAGACAAACATGCTCTGCCAGAGAAGCCCAGGGCCT CCACAGCTGCTTGCAAAGGGAGTTAGGCTTCAGTAGCTGACCCAAGGCTC TGTTCCTCTTCAGGGAAAAGGGTTTTTGTTCAGTGAGACAGCAGACAGCT GTCACTGTGgtggacgttcggccaaggaaccaagctggaactcaaacGTA AGTCAATCCAAACGTTCCTTCCTTGGCTGTCTGTGTCTTACGGTCTCTGT GGCTCTGAAATGATTCATGTGCTGACTCTCTGAAACCAGACTGACATTCT CCAGGGCAAAACTAAAGCCTGTCATCAAACcGGAAAACTGAGGGCACATT TTCTGGGCAGAACTAAGAGTCAGGCACTGGGTGAGGAAAAACTTGTTAGA ATGATAGTTTCAGAAACTTACTGGGAAGCAAAGCCCATGTTCTGAACAGA GCTCTGCTCAAGGGTCAGGAGGGGAACCAGTTTTTGTACAGGAGGGAAGT TGAGACGAACCCCTGTGTAtatggtttcggcgcggggaccaagctggagc tcaaacGTAAGTGGCTTTTTCCGACTGATTCTTTGCTGTTTCTAATTGTT GGTTGGCTTTTTGTCCATTTTTCAGTGTTTTCATCGAATTAGTTGTCAGG GACCAAACAAATTGCCTTCCCAGATTAGGTACCAGGGAGGGGACATTGCT GCATGGGAGACCAGAGGGTGGCTAATTTTTAACGTTTCCAAGCCAAAATA ACTGGGGAAGGGGGCTTGCTGTCCTGTGAGGGTAGGTTTTTATAGAAGTG GAAGTTAAGGGGAAATCGCTATGGTtcacttttggctcggggaccaaagt ggagcccaaaattgaGTACATTTTCCATCAATTATTTGTGAGATTTTTGT CCTGTTGTGTCATTTGTGCAAGTTTTTGACATTTTGGTTGAATGAGCCAT TCCCAGGGACCCAAAAGGATGAGACCGAAAAGTAGAAAAGAGCCAACTTT TAAGCTGAGCAGACAGACCGAATTGTTGAGTTTGTGAGGAGAGTAGGGTT TGTAGGGAGAAAGGGGAACAGATCGCTGGCTTTTTCTCTGAATTAGCCTT TCTCATGGGACTGGCTTCAGAGGGGGTTTTTGATGAGGGAAGTGTTCTAG AGCCTTAACTGTGGgttgtgttcggtagcgggaccaagctggaaatcaaa CGTAAGTGCACTTTTCTACTCC

Cadena ligera Lambda porcina

[0107] Secuencias genómicas novedosas que codifican el locus de cadena ligera lambda de inmunoglobulina ungulada se dan a conocer en el presente documento. Aquí se divulga la primera secuencia genómica informada de

regiones de cadena ligera lambda de ungulados. Los nucleótidos de cadena ligera lambda porcina pueden incluir un concatámero de unidades J a C. En la presente se describe una secuencia de nucleótidos lambda porcina aislada, tal como la representada en la Seq ID Nº 28.

[0108] La secuencia de nucleótidos se da a conocer en el presente documento que incluye la secuencia 5' que flanquea a la primera región lambda J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, como se representa por Seq ID Nº 32. La secuencia de nucleótidos se da a conocer en el presente documento que incluye la secuencia flanqueante 3' a la región de agrupamiento J/C de la secuencia genómica de cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, aproximadamente 200 pares de bases aguas abajo de lambda J/C, tal como la representada por Seq ID Nº 33. Alternativamente, la secuencia de nucleótidos se describe aquí que incluye la secuencia flanqueante 3' a la región del grupo J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, por ejemplo, aproximadamente 11,8 kb aguas abajo del clúster J/C, cerca del potenciador (tal como el representado por Seq ID Nº 34), aproximadamente 12 Kb aguas abajo de lambda, incluyendo la región potenciadora (como la representada por la Seq ID Nº 35), aproximadamente 17,6 Kb aguas abajo de lambda (tal como la representada por Seq ID N° 36, aproximadamente 19,1 Kb aguas abajo de lambda (como el representado por Seq ID Nº 37), aproximadamente 21,3 Kb aguas abajo de lambda (como el representado por Seq ID Nº 38), y/o aproximadamente 27 Kb aguas abajo de lambda (tal como representado por Seq ID Nº 39).

[0109] Las secuencias de nucleótidos aisladas como se representan en las Seq ID Nos 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 se describen en el presente documento. Las secuencias de ácido nucleico al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homólogas a las Seq ID Nos 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 también se describen en la presente memoria. Además, las secuencias de nucleótidos que contienen al menos 10, 15, 17, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500 o 1.000 nucleótidos contiguos de Seq ID Nos 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 se describen en el presente documento. Se describen adicionalmente secuencias de nucleótidos que se hibridan, opcionalmente en condiciones rigurosas, con las Seq ID Nº 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39, así como con los nucleótidos homólogos de las mismas.

Seq ID No.28	CCTTCCTCCTGCACCTGTCAACTCCCAATAAACCGTCCTCCTTGTCATTC AGAAATCATGCTCTCCGCTCACTTGTGTCTACCCATTTTCGGGCTTGCAT GGGGTCATCCTCGAAGGTGGAGAGAGTCCCCCTTGGCCTTGGGGAAGTCG AGGGGGGCGGGGGGGAGGCCTGAGGCATGTGCCAGCGAGGGGGGTCACCTC CACGCCCCTGAGGACCTTCTAGAACCAGGGGCGTGGGGCCACCGCCTGAG TGGAAGGCTGTCCACTTTTCCCCCGGGCCCCCAGGCTCCCTCCTCCGTGT GGACCTTGTCCACCTCTGACTGGCCCAGCCACTCATGCATTGTTTCCCCG AAACCCCAGGACGATAGCTCAGCACGCGACAGTGTCCCCCTCTGAGGGCC TCTGTCCATTTCAGGACGACCCGCATGTACAGCGTGACCACTCTGCTCAC GCCCACTCACCACGTCCTAGAGCCCCACCCCCAGCCCCATCCTTAGGGGC ACAGCCAGcTCCGACCGCCCCGGGGACACCACCCTCTGCCCCTTcCCCAG GCCCTCCCTGTCACACGCACCACAGGGCCCTCCGTCCCGAGACCCTGCTC CCTCATCCCTCGGTCCCCTCAGGTAGCCTTCCACCCGCGTGTGTCCCGAG GTCCCAGATGCAGCAAGGCCCCTGGGACAACGCCAGATCTCTGCTCTcCC CGACCCCTCAGAAGCCAGCCCACGCCTGGCCCCACCACCACTGCCTAACg TCCAAGTGTCCATAGGCCTCGGGACCTCCAAGTCCAGGTTCTGCCTCTGG GATTCCGCCATGGGTCTGCCTGGGAAATGATGCACTTGGAGGAGCTCAGC ATGGGATGCGGGACCTTGTCTCTAGGCGCTcCCTCAGGATCCCACAGCTG CCCTGTGAGACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACA CACACAAACACGCATGCACGCACGCCGGCACACACGCTATTGCAGAGATG GCCACGGTAGCTGTGCCTCGAGGCCGAGTGGAGTGTCTAGAACTCTCGGG GGTCCCCTCTGCAGACGACACTGCTCCATCCCCCCCGTGCCCTGAAGGGC TCCTCACTCTCCCATCAGGATCTCTCCAAGCTGCTGACCTGGAGAGGAAG GGGCCTGGGACAGGCGGGGACACTCAGACCTCCCTGCTGCCCCTCCTCTG CCTGGGCTTGGACGGCTCCCCCCTTCCCACGGGTGAAGGTGCAGGTGGGG AGAGGGCACCCCCCTCAGCCTCCCAGACCCAGACCAGCCCCCGTGGCAGG GGCAGCCTGTGAGCCTCCAGCCAGATGCAGGTGGCCTGGGGTGGGGGGTG GAGGGGGCGGGAGGTTTATGTTTGAGGCTGTATCACTGTGTAATATTTTC GGCGGTGGGACCCATCTGACCGTCCTCGGTGAGTCTCCCCTTTTCTCTCC TCCTTGGGGATCCGAGTGAAATCTGGGTCGATCTTCTCTCCGTTCTCCTC CGACTGGGGCTGAGGTCTGAACCTCGGTGGGGTCCGAAGAGGAGGCCCCT AGGCCAGGCTCCTCAGCCCCTCCAGCCCGACcgGCCCTCTTGACACAGGG TCCAGCTAAGGGCAGACATGGAGGCTGCTAGTCCAGGGCCAGGCTCTGAG ACCCAAGGGCGCTGCCCAAGGAACCCTTGCCCCAGGGACCCTGGGAGCAA AGCTCCTCACTCAGAGCCTGCAGCCCTGGGGTCTGAGGACAAGGAGGGAC TGAGGACTGGGCGTGGGGAGTTCAGGCGGGGACACCAGGTCCAGGGAGGT GACAAAGGCGCTGGGAGGGGGCGGACGGTGCCGGGGACTCCTCCTGGGCC CTGTGGGCTCGGGGTCCTTGTGAGGACCCTGAGGGACTGAGGGGCCCCTG GGCCTAGGGACTTGCAgTgAGGGAGGCAGGGAGTGTCCCTTGAGAACGTG GCCTCCGCGGGCTGGGTCCCCCTCGTGCTCCCAGCC*GGGAGGACACCCC AGAGCAAGCGCCCCAGGTGGGCGGGGAGGGTCTCCTCACAGGGGCAGCTG ACAGATAGAGGCCCCCGCCAGGCAGATGCTTGATCCTGGCAgTTATACTG GGTTC**GCACAACTTTCCCTGAACAAGGGGCCCTCCGAACAGACACAGA CGCAACCCAGTCGACCcaggCTCAGCACAgAAAATGCACTGACACCCAAA ACCCTCATCTggggGCCTGGCCGGcAtCCCGCCCCAGGACCCAAGGCCCC TGCCCCCTGGCAGCCCTGGACACGGTCCTCTGTGGGCGGTGGGGTCgGGG CTGTGGTGACGGTGGCATCGGGGAGCCTGTGCCCCCTCCCTGAAAGGGCG GAGAGGCTCAAGAGGGGACAGAAATGTCCTCCCCTAGGAAGACCTCGGAC GGGGGCGGGGGGGGTGGTCTCCGACAGACAGATGCCCGGGACCGACAGACC TGCCGAGGGAAGAGGGCACCTCGGTCGGGTTAGGCTCCAGGCAGCACGAG GGAGCGAGGCTGGGAGGGTGAGGACATGGGAGCCTGAGGAGGAGCTGGAG ACTTCAGCAGGCCCCCAGCTCCGGGCTTCGGGCTCTGAGATGCTCGGACG CAAGGTGAGTGACCCCACCTGTGGCTGACCTGACCTCAgGGgGACAAGGC

TCAGCCTGGGACTCTGTGTCCCCATCGCCTGcACAGGGGATTCCCCTGAT
GGACACTGAGCCAACGACCTCCCGTCTCTCCCCGACCCCCAGGTCAGCCC
AAgGCCaCTCCCACGGTCAACCTCTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCGG
CACCAACAAGGCCACCCTGGTGTGTCTAATAAGTGACTTCTACCCGGGCG
CCGTGACGGTGACCTGGAAGGCAGGCGGCACCACCGTCACCCAGGGCGTG
GAGACCACCAAGCCCTCGAAACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG
CTACCTGGCCCTGTCCGCCAGTGACTGGAAATCTTCCAGCGGCTTCACCT
GCCAGGTCACCCACGAGGGGACCATTGTGGAGAAGACAGTGACGCCCTCC
GAGTGCGCCTAGGTCCCTGGGCCCCCACCCTCAGGGGCCTGGAGCCACAG
GACCCCCGCGAGGGTCTCCCCGCGACCCTGGTCCAGCCCAGCCCTTCCTC
CTGCACCTGTCAACTCCCAATAAACCGTCCTCCTTGTCATTCAGAAATCA
TGCTCTCCGCTCACTTGTGTCTACCCATTTTCGGGCTTGCATGGGGTCAT
CCTCGAAGGTGGAGAGAGTCCCCCTTGGCCTTGGGgAAATCGAGGGGGGC
GGGGGGAGGCCTGAGGCATGTGCCAGCGAGGGGGGTCACCTCCACGCCCC
TGAGGACCTTCTAGAACCAGGGGCGTGGGGCCACCGCCAGAGTGGAAGGC
TGTCCACTTTTCCCCCGGGCCCCCAGGCTCCCTCCTCCGTGTGGACCTTG
TCCACCTCTGACTGGCCCAGCCACTCATGCATTGTTTCCCCGAAACCCCA
GGACGATAGCTCAGCACGCGACAGTGTCCCCCTCTGAGGGCCTCTGTCCA
TTTCAGGACGACCCGCATGTACAGCGTGACCACTCTGCTCACGCCCACTC
ACCACGTCCTAGAGCCCCACCCCCAGCCCCATCCTTAGGGGCACAGCCAG
CTCCGACCGCCCCGGGGACACCACCCTCTGCCCCTTCCCCAGGCCCTCCC
TGTCACACGCACCACAGGGCCCTCCGTCCCGAGACCCTGCTCCCTCATCC
CTCGGTCCCCTCAGGTAGCCTTCCACCCGCGTGTGTCCCGAGGTCCCAGA
TGCAGCAAGGCCCCTGGGACAACGCCAGATCTCTGCTCTCCCCGACCCTC
AGAAGCCAGCCCACGCCTGGCCCACCACCACTGCCTAACGTCCAAGTGTC
CATAGGCTCGGGAcCTCcAaGTCCAGGTTCTGCCTCTGGGATTCCGCCAT
GGGTCTGCCTGGAATGATGCACTTGGAGgAgCTCAGcATGGGATGcGGAA
CTTGTCTAGcGCTCCTCAGATCCAcAGcTGCCTGtGAgAcacacacacac
acacacacaccAAAcaCGcATGCACGCACGCCGGCACACACGCTATTA
CAGAGATGGCCACGGTAGCTGTGCCTCGAGGCCGAGTGGAGTGTCTAGAA
CTCTCGGGGGTCCCCTCTGCAGACGACACTGCTCCATCCCCCCCGTGCCC
TGAAGGGCTCCTCACTCTCCCATCAGGATCTCTCCAAGCTGCTGACCTGG
AGAGGAAGGGGCCTGGGACAGGCGGGGACACTCAGACCTCCCTGCTGCCC
CTCCTCTGCCTGGGCTTGGACGGCTCCCCCCTTCCCACGGGTGAAGGTGC
AGGTGGGGAGAGGGCACCCCCCTCACCCTCCCAGACCCAGACCAGCCCCC
GTGGCAGGGGCAGCCTGTGAGCCTCCAGCCAGATGCAGGTGGCCTGGGGT
GGGGGGTGGAGGGGGCGGGAGGTTTATGTTTGAGGCTGTATTCATCTGTG
TAATATttCGGCGGTGGGACCCATCTGACCGTCCTCGGTGAGTCTCCCC
TtttctttcctccttggggatccgagtgaaATcTGGGTCGATCTTCTCTC
CGTTCTCCTCCGACTGGGGCTGAGGTCTGAACCTCGGTgGGGTCCGAAGA
GGAGGCCCCTAGGCC*GGCTCcTCAGCCCCTCCAGCCCGACCCGCCCTCT
TGACACAGGGTCCAGCTAAGGGCAGACAT***GGCTGCTAGTCCAGGGCC
AGGCTcTGAGACCCAAGGGCGCTGCCCAAGGAACCCTTGCCCCAGGGACC
CTGGGAGCAAAGCTCCTCACTCAGAGCCTGCAGCCCTGGgGTCTGAGGAC
AAGGAGGGACTGAGGACTGGGCGTGGGGAGTTCAGGCgGGGACACCGGGT
CCAGGGAGGTGACAAAGGCGCTGGGAGGGGGCGGACGGTGCCGGAGACTC
CTCCTGGGCCCTGTGGGCTCGTGGTCCTTGTGAGGACCCTGAGGG*CTGA
GGGGCCCCTGGGCCTAGGGACTTGCAGTGAGGGAGGCAGGGAGTGTCCCT
TGAGAACGTGGCCTCCGCGGGCTGGGTCCCCCTCGTGCTCCCAGCAGGGA
GGACACCCCAGAGCAAGCGCCCCAGGTGGGCGGGGAGGGTCTCCTCACAG
GGGCAGCTGACAGATAGAC*GgccCCCGCCAGACAGATGCTTGATCCTGG
TCag***TACTGGGTTCGCcACTTCCCTGAACAGGGGCCCTCCGAACAGA
CACAGACGCAGACCaggCTCAGCACAgAAAATGCACTGACACCCAAAACC
CTCATCTGggGGCCTGGCCGGCATCCCGCCCCAGGACCCAAGGCCCCTGC
CCCCTGGCAGCCCTGGACACGGTCCTCTGTGGGCGGTGGGGTCgGGGCTG
TGGTGACGGTGGCATCGGGGAGCCTGTGCCCCCTCCCTGAAAGGGCGGAG

	AGGCTCAAGAGGGGACAGAAATGTCCTCCCCTAGGAAGACCTCGGACGGG GGCGGGGGGGTGGTCTCCGACAGACAGATGCCCGGGACCGACAGACCTGC CGAGGGAAGAGGGCACCTCGGTCGGGTTAGGCTCCAGGCAGCACGAGGGA GCGAGGCTGGGAGGGTGAGGACATGGGAGCCTGAGGAGGAGCTGGAGACT TCAGCAGGCCCCCAGCTCCGGGCTTCGGGCTCTGAGATGCTCGGACGCAA GGTGAGTGACCCCACCTGTGGCTGACCTGACCTGACCtCAGGGGGACAAG GCTCAGCCTGGGACTCTgTGTCCCCATCGCCTGCACAGGGGATTCCCCTG ATGGACACTGAGCCAACGACCTCCCGTCTCTCCCCGACCCCCAGGTCAGC CCAAGGCCACTCCCACGGTCAACCTCTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTC GGCACCAACAAGGCCACCCTGGTGTGTCTA

Seq ID No.32	
	GCCACGCCCACTCCATCATGCGGGGAGGGGATGGGCAGACCCTCCAGAAA GAAGCTCCCTGGGGTGCAGGTTAACAGCTTTCCCAGACACAGCCAGTACT AGAGTGAGGTGAATAAGACATCCTCCTTGCTTGTGAAATTTAGGAAGTGC CCCCAAACATCAGTCATTAAGATAAATAATATTGAATGCACTTTTTTTTT TTTATTTTTTTTTTTTTGCTTTTTAGGGCCTAATCTGCAGCatatggaagt tcccaggctacaagtcgaaccagagctgcagctgccagcctacatcacag ccacagcaacaccagatccgagccacatctgtgactaacactgcagttca cagcaacgccagatccttaacccattgagtgaggccagggatcaaaccca catcctcatggatactagtctggttcgtaaaccactgagccaCAAGGGGA ACTCCTGAATGCAATATTTTTGAAAATTGAAATTAAATCTGTCACTCTTT CACTTAAGAGTCCCCTTAGATTGGGGAAAATTTAAATATCTGTCATCTTA GTGCATCTTTGCTCATATGATGTGAATAAAATCCCAAAATCCATATGAAT GAAGCATCAAAATGTACATGAAGTCAGCCTGACCCTGCACTGCCCTCACT TGCCTCATGTACCCCCCACCTCAAAGGAAGATGCAGAAAGGAGTCCAGCC CCTACACCGCCACCTGCCCCCACCACTGGAGCCCCTCAGGTCTCCCACCT CCTTTTCTGAGCTTCAGTCTTCCTGTGGCATTGCCTACCTCTACAGCTGC CCCCTACTAGGCCCTCCCCCTGGGGCTGAGCTCCAGGCACTGGACTGGGA AAGTTAGAGGTTAAAGCATGGAAAATTCCCAAAGCCACCAGTTCCAGGCT GCCCCCCACCCCACCGCCACGTCCAAAAAGGGGCATCTTCCCAGATCTCT GGCTGGTATTGGTAGGACCCAGGACATAGTCTTTATACCAATTCTGCTGT GTGTCTTAGGAAAGAaactctccctctctgtgcttcagtttcctcatcaa taaaAGGAGCAGGCCAGGTTGGAGGGTCTGTGACGTCTGCTGAAGCAGCA GGATTCTCTCTCCTTTTGCTGGAGGAGAACTGATCCTTCACCCCCAGGAT CAACAGAGAAGCCAAGGTCTTCAGCCTTCCTGGGGACCCCTCAGAGGGAA CTCAGGGCCACAGAGCCAGACCCTGATGCCAGAACCTTTGTCATATGCCC AGACGGAGACTTCATCCCCCTCCTCCTCAGACCCTCCAGGCCCCAACAGT GAGATGCTGAAGATATTAAGAGAAGGGCAAGTCAGcTTAAGTTTGGGGGT AGAGGGGAACAGGGAGTGAGGAGATCTGGCCTGAGAGATAGGAGCCCTGG TGGCCACAGGAGGACTCTTTGGGTCCTGTCGGATGGACACAGGGCGGCCC GGGGGCATGTTGGAGCCCGGCTGGTTCTTACCAGAGGCAGGGGGCACCCT CTGACACGGGAGCAGGGCATGTTCCATACATGACACACCCCTCTGCTCCA GGGCAGGTGGGTGGCGGCACAGAGGAGCCAGGGACTCTGAGCAAGGGGTC CACCAGTGGGGCAGTTGGATCCAGACTTCTCTGGGCCAGCGAGAGTCTAG CCCTCAGCCGTTCTCTGTCCAGGAGGGGGGTGGGGCAGGCCTGGGCGGCC AGAGCTCATCCCTCAAGGGTTCCCAGGGTCCTGCCAGACCCAGATTTCCG ACCGCAGCCACCACAAGAGGATGTGGTCTGCTGTGGCAGCTGCCAAGACC TTGCAGCAGGTGCAGGGTGGGGGGGTGGGGGCACCTGGGGGCAGCTGGGG TCACTGAGTTCAGGGAAAACCCCTTTTTTCCCCTAAACCTGGGGCCATCC CTAGGGGAAACCACAACTTCTGAGCCCTGGGCAGTGGCTGCTGGGAGGGA AGAGCTTCATCCTGGACCCTGGGGGGGAACCCAGCTCCAAAGGTGCAAGG GGCCCAGGTCCAAGGCTAGAGTGGGCCAAGCACCGCAATGGCCAGGGAGT GGGGGAGGTGGAGCTGGACTGGATCAGGGCCTCCTTGGGACTCCCTACAC

	CCTGTGTGACATGTTAGGGTACCCACACCCCATCACCAGTCAGGGCCTGG CCCATCTCCAGGGCCAGGGATGTGCATGTAAGTGTGTGTGAGTGTGTGTG TGTGGTGTAGTACACCCCTTGGCATCCGGTTCCGAGGCCTTGGGTTCCTC CAAAGTTGCTCTCTGAATTAGGTCAAACTGTGAGGTCCTGATCGCCATCA TCAACTTCGTTCTCCCCACCTCCCATCATTATCAAGAGCTGGGGAGGGTC TGGGATTTCTTCCCACCCACAAGCCAAAAGATAAGCCTGCTGGTGATGGC AGAAGACACAGGATCCTGGGTCAGAGACAAAGGCCAGTGTGTCACAGCGA GAGAGGCAGCCGGACTATCAGCTGTCACAGAGAGGCCTTAGTCCGCTGAA CTCAGGCCCCAGTGACTCCTGTTCCACTGGGCACTGGCCCCCCTCCACAG CGCCCCCAGGCCCCAGGGAGAGGCGTCACAGCTTAGAGATGGCCCTGCTG AACAGGGAACAAGAACAGGTGTGCCCCATCCAGCGCCCCAGGGGTGGGAC AGGTGGGCTGGATTTGGTGTGAAGCCCTTGAGCCCTGgAACCCAAcCACA GCAgGGCAGTTGGTAGATGCCATTTGGGGAGAGGCCCCAGGAGTAAGGGC CATGGGCCCTTGAGGGGGCCAGGAGCTGAGGACAGGGACAGAGACGGCCC AGGCAGAGGACAGGGCCATGAGGGGTGCACTGAGATGGCCACTGCCAGCA GGGGCAGCTGCCAACCCGTCCAGGGAACTTATTCAGCAGTCAGCTGGAGG TGCCATTGACCCTGAGGGCAGATGAAGCCCAGGCCAGGCTAGGTGGGCTG TGAAGACCCCAGGGGACAGAGCTCTGTCCCTGGGCAGCACTGGCCTCTCA TTCTGCAGGGCTTGACGGGATCCCAAGGCCTGCTGCCCCTGATGGTAGTG GCAGTACCGCCCAGAGCAGGACCCCAGCATGGAAACCCCAACGGGACGCA GCCTGCGGAGCCCACAAAACCAGTAAGGAGCCGAAGCAGTCATGGCACGG GGAGTGTGGACTTCCCTTTGATGGGGCCCAGGCATGAAGGACAGAATGGG ACAGCGGCCATGAGCAGAAAATCAGCCGGAGGGGATGGGCCTAGGCAGAC GCTGGCTTTATTTGAAGTGTTGGCATTTTGTCTGGTGTGTATTGTTGGTA TTGATTTTATTTTAGTATGTCAGTGACATACTGACATATTATGTAACGAC ATATTATTATGTGTTTTAAGAAGCACTCCAAGGGAACAGGCTGTCTGTAA TGTGTCCAGAGAAGAGAGCAAGAGCTTGGCTCAGTCTCCCCCAAGGAGGT CAGTTCCTCAACAGGGGTCCTAAATGTTTCCTGGAGCCAGGCCTGAATCA AGGGGgTCATATCTACACGTGGGGCAGACCCATGGACCATTTTCGGAGCA ATAAGATGGCAGGGAGGATACCAAGCTGGTCTTACAGATCCAGGGCTTTG ACCTGTGACGCGGGCGCTCCTCCAGGCAAAGGGAGAAGCCAGCAGGAAGC TTTCAGAACTGGGGAGAACAGGGTGCAGACCTCCAGGGTCTTGTACAACG CACCCTTTATCCTGGGGTCCAGGAGGGGTCACTGAGGGATTTAAGTGGGG GACCATCAGAACCAGGTTTGTGTTTTGGAAAAATGGCTCCAAAGCAGAGA CCAGTGTGAGGCCAGATTAGATGATGAAGAAGAGGCAGTGGAAAGTCGAT GGGTGGCCAGGTAGCAAGAGGGCCTATGGAGTTGGCAAGTGAATTTAAAG TGGTGGCACCAGAGGGCAGATGGGGAGGAGCAGGCACTGTCATGGACTGT CTATAGAAATCTAAAATGTATACCCTTTTTAGCAATATGCAGTGAGTCAT AAAAGAACACATATATATTTAAATTGTGTAATTCCACTTCTAAGGATTCA TCCCAAGGGGGGAAAATAATCAAAGATGTAACCAAAGGTTTACAAACAAG AACTCATCATTAATCTTCCTTGTTGTTATTTCAACGATATTATTATTATT ACTATTATTATTATTATTATTttgtctttttgcattttctagggccactc ccacggcatagagaggttcccaggctaggggtcaaatcggagctacagct gccggcctacgccagagccacagcaacgcaggatctgagccacagcaatg caggatctacaccacagctcatggtaacgctggatccttaacccaatgag tgaggccagggatcgaacctgtaacttcatggttcctagtcggattcatt aaccactgagccacgacaggaactccAACATTATTAATGATGGGAGAAAA CTGGAAGTAACCTAAATATCCAGCAGAAAGGGTGTGGCCAAATACAGCAT GGAGTAGCCATCATAAGGAATCTTACACAAGCCTCCAAAATTGTGTTTCT GAAATTGGGTTTAAAGTACGTTTGCATTTTAAAAAGCCTGCCAGAAAATA CAGAAAAATGTCTGTGATATGTCTCTGGCTGATAGGATTTTGCTTAGTTT TAATTTTGGCTTTATAATTTTCTATAGTTATGAAAATGTTCACAAGAAGA TATATTTCATTTTAGCTTCTAAAATAATTATAACACAGAAGTAATTTGTG CTTTAAAAAAATATTCAACACAGAAGTATATAAAGTAAAAATTGaggagt tcccatcgtggctcagtgattaacaaacccaactagtatccatgaggata tggatttgatccctggccttgctcagtgggttgaggatccagtgttgctg

tgagctgtggtgtaggttgcagacacagcactctggcgttgctgtgactc
tggcgtaggccggcagctacagctccatttggacccttagcctgggaacc
tccatatgcctgagatacggcccTAAAAAGTCAAAAGCCAAAAAAAATAGT
AAAAATTGAGTGTTTCTACTTACCACCCCTGCCCACATCTTATGCTAAAA
CCCGTTCTCCAGAGACAAACATCGTCAGGTGGGTCTATATATTTCCAGCC
CTCCTCCTGTGTGTGTATGTCCGTAAAACACACACACACACACACACG
CACACACACACACACGTATCTAATTAGCATTGGTATTAGTTTTTCAAAAG
GGAGGTCATGCTCTACCTTTTAGGCGGCAAATAGATTATTTAAACAAATC
TGTTGACATTTTCTATATCAACCCATAAGATCTCCCATGTTCTTGGAAAG
GCTTTGTAAGACATCAACATCTGGGTAAACCAGCATGGTTTTTAGGGGGT
TGTGTGGATTTTTTTCATATTTTTTAGGGCACACCTGCAgcatatggagg
ttcccaggctagggttgaatcagagctgtagctgccggcctacaccaca
gccacagcaacgccagatccttaacccactgagaaaggccagggattgaa
cctgcatcctcatggATGCTGGTCAGATTTATTTCTGCTGAGCCACAACA
GGAACTCCCTGAACCAGAATGCTTTTAACCATTCCACTTTGCATGGACAT
TTAGATTGTTTCCATTTAAAAATACAAATTACAaggagttcccgtcgtgg
ctcagtggtaacgaattggactaggaaccatgaggtttcgggttcgatcc
ctggccttgctcggtgggttaaggatccagcattgatgtgagatatggtg
taggtcgcagacgtggctcggatcccacgttgctgtggctctggcgtagg
ccggcaacaacagctccgattcgaccccctagccTGggaacctccatgtgc
cacaggagcagccctaGAAAAGGCAAAAAGACAAAAAAAATAAAAAATTAA
AATGAAAAAATAAAATAAAAATACAAATTACAAGAGACGGCTACAAGGAA
ATCCCCAAGTGTGTGCAAATGCCATATATGTATAAAATGTACTAGTGTCT
CCTCGCGGGAAAGTTGCCTAAAAGTGGGTTGGCTGGACAGAGAGGACAGG
CTTTGACATTCTCATAGGTAGTAGCAATGGGCTTCTCAAAATGCTGTTCC
AGTTTACACTCACCATAGCAAATGACAGTGCCTCTTCCTCTCCACCCTTG
CCAATAATGTGACAGGTGGATCTTTTTCTATTTTGTGTATCTGACAAGCA
AAAAATGAGAACAggagttcctgtcgtggtgcagtggagacaaatctgac
taggaaccatgaaatttcgggttcaatccctggcctcactcagtaggtaa
aggatccagggttgcagtgagctgtggggtaggtcgcagacacagtgcaa
atttggccctgttgtggctgtggtgtaggccggcagctatagctccaatt
ggacccctagcctgggaacctccttatgccgtgggtgaggccctAAAAAA
AAGAGTGCAAAAAAAAAAAAATAAGAACAAAAATGATCATCGTTTAATTCT
TTATTTGATCATTGGTGAAACTTATTTTCCTTTTATATTTTTATTGACTG
ATTTTATTTCTCCTATGAATTTACCGGTCATAGTTTTGCCTGGGTGTTTT
TACTCCGGTTTTAGTTTTGGTTGGTTGTATTTTCTTAGAGAGCTATAGAA
ACTCTTCATCTATTTGGAATAGTAATTCCTCATTAAGTATTTGTGCTGCA
AAAAATTTTCCCTGATCTGTTTTATGCTTTTGTTTGTGGGGTCTTTCACG
AGAAAGCCTTTTTAGTTTTTACACCTCAGCTTGGTTGTTTTTCTTGATTG
TGTCTGTAATCTGCGGCCAACATAGGAAACACATTTTTACTTTAGTGTTT
TTTTCCTATTTTCTTCAAGTACGTCCATTGTTTTGGTGTCTGATTTTACT
TTGCCTGGGGTTTGTTTTTGTGTGGCAGGAATATAAACTTATGTATTTTC
CAAATGGAGAGCCAATGGTTGTATATTTGTTGAATTCAAATGCAACTTTA
TCAAACACCAAATCATCGATTTATCACAACTCTTCTCTGGTTTATTGATC
TAATGATCAATTCCTGTTCCACGCTGTTTTAATTATTTTAGCTTTGTGGA
TTTTGGTGCCTGGTAGAGAACAAAGCCTCCATTATTTTCATTCAAAATAG
TCCCGTCTATTATCTGCCATTGTTGTAGTATTAGACTTTAAAATCAATTT
ACTGATTTTCAAAAGTTATTCCTTTGGTGATGTGGAATACTTTATACTTC
ATAAGGTACATGGATTCATTTGTGGGGAATTGATGTCTTTGCTATTGTGG
CCATTTGTCAAGTTGTGTAATATTTTACCCATGCCAACTTTGCATATTGT
ATGTGAGTTTATTCCCAGGGTTTTTAATAGGATGTTTATTGAAGTTGTCA
GTGTTTCCACAATTTCATCGCCTCAGTGCTTACTGTTTGCATAAAAGGAA
ACCTACTCACTTTTGCCTATTGCTCTTGTATTCAATCATTTTAGTTAACT
CTTGTGTTAATTTTGAGAGTTTTTCAGCTGACTGTCTGGGGTTTTCTTTA
ATAGACTAGCCCTTTGTCTGTAAAGAATAATTTTATCGAATTTTTCTTAA
CACTCACACTCTCCCCACCCCCACCCCCGCTCATCTCCTTTCATTGGGTC

	AAATCTGTAGAATACAATAAAAGTAAGAGTGGGAACCTTAGCCTTTAAGT CGATTTTGCCTTTAAATGTGAATGTTGCTATGTTTCGGGACATTCTCTTT ATCAAGTTGCGGATGTTTCCTTAGATAATTAACTTAATAAAAGACTGGAT GTTTGCTTTCTTCAAATCAGAATTGTGTTGAATTTATATTGCTATTCTGT TTAATTTTGTTTCAAAAAATTTACATGCACACCTTAAAGATAACCATGAC CAAATAGTCCTCCTGCTGAGAGAAAATGTTGGCCCCAATGCCACAGGTTA CCTCCCGACTCAGATAAACTACAATGGGAGATAAAATCAGATTTGGCAAA GCCTGTGGATTCTTGCCATAACTCTCAGAGCATGACTTGGGTGTTTTTTC CTTTTCTAAGTATTTTAATGGTATTTTTGTGTTACAATAGGAAATCTAGG ACACAGAGAGTGATTCAATGAGGGGAACGCATTCTGGGATGACTCTAGGC CTCTGGTTTGGGGAGAGCTCTATTGAAGTAAAGACAATGAGAGGAAGCAA GTTTGCAGGGAACTGTGAGGAATTTAGATGGGGAATGTTGGGTTTGAGGT TTCTATAGGGCACGCAAGCAGAGATGCACTCAGGAGGAAGAAGGAGCATA AATCTAGAGGCAAAAAGAGAGGTCAGGACTGGAAATAGAGATGCGAGACA CCAGGGTGGCAGTCAGAGAGCACAGTGTGGGTCAGAAGACAGTGGAAGAA CACAAGGGACAGAGAGGGATCTCCAACTTCACTGGGATGAGGGCCTTGTT GGCCTTGACCTGAGAGATTTCCAGGAGTTGAGGGTGGGAAGGAGAGGGCT CCTGCACATGTCCTGACATGAAACGGTGCCCAGCATATGGGTGCTTGGAA GACATTGTTGGACAGATGGATGGATGATGGATGATGGATGAATGGATGGA TGGAAGATGATGGATAAATGGATGATGGATGGATGGACAGAAGGACAAAG AGATGGACAGAAAGACAGTGATCTGAGAGAGCAGAGAAGGCTTCATGAAA GGACAGGAACTGAACTGTCTCAGTGGGTGGAGACAATGGTGTAGGGGGTT TCCACATGGAGGCACCAGGGGTCAGGAATAATCTAGTGTCCACAGGCCCA GGAAGGAAGCTGTCTGCAGGAAATTGTGGGGAAGAACCTCAGAGTCCTTA AATGAGGTCAGGAGTGGTCAGGAGGGTCTGATCAGGTAAGGACTCATGTC CATCATCACATGGTCACCTAAGGGCATGTAGCTCTCAGCATCTCCATCAG GACAGTCTCAGAATGGGGGCGGGGTCACACACTGGGTGACTCAAGGCGTG GGTCATGCCTGCCTCGGACGTGGGCCTGGGCATGGGGACACCTCCAGACC ATGGGCCCGCCCAGGGCTGCACTGGcctctggtgggctagctacccgtcc aagcaacacaggacacagccctacctgctgcaaccctgtgcccgaaacgc ccatctggttcctgctccagcccggccccagggaacaggactcaggtgct agcccaatggggttttgttcgagcctcagtcagcgtggTATTTCTCCGGC AGCGAGACTCAGTTCACCGCCTTAGGttaagtggttctcatgaatttcct agcagtcctgcactctgctatgccgggaaagtcacttttgtcgctggggg ctgtttccccgtgcccttggagaatcaaggattgcccaactttctctgtg ggggaggtggctggtcttggggtgaccagcaggaagggccccaaaagcag gagcagctgcctccagAATACAACTGTCGGCTACAGCTCAAACAGGAGGC CTGGACTGGGGTTTAACCACCAGGGCGGCACGAAGGAGCGAGGCTGGGAG GGTGAGGACATGGGAGCCTGAGGAGGAGCTGGAGACTTCAGCAGGCCCCC AGCTCCGGGCTTCGGGCTCTGAGATGCTCGGACGCAAGGTGAGTGACCCC ACCTGTGGCTGACCTGACCTCAGGGGGACAAGGCTCAGCCTGAGACTCTG TGTCCCCATCGCCTGCACAGgggattcccctgatggacactgagccaacg acctcccgtctctccccgaccccccaggtcagcccaaggccgccccccacgg tcaacctcttcccgccctcctctgaggagctcggcaccaacaaggccacc ctggtgtgtctaataagtgacttctacccgAAGGGCGAATTCCAGCACAC TGGCGGCCGTTACTAGTGGATCCGAGCTCGGTACCAAGCTTGATGCATAG CTTGAGTATCTA

Seq ID No.33	agatctttaaaccaccgagcaaggccagggatcgaacccgcatcctcatg aatcctagttgggttcgttaaccgctgaaccacaatgggaactcctGTCT TTCACATTTAATTCACAACCTCTCCAGGATTCTGGGGGTGGGTGGGGAAT CCTAGGTACCCACTGGGAAAGTAATCCAAGGGGAGAGGCTCACGGACTcT AGGGATCGGCGGAGGAGGGAAGGTATCTCCCAGGAAACTGGCCAGGACAC ATTGGTCCTCCGCCCTCCCCTTCCTCCCACTCCTCCTCCAGACAGGACTG

	TGCCCACCCCCTGCCACCTTTCTGGCCAGAACTGTCCATGGCAGGTGACC TTCACATGAGCCCTTCCTCCCTGCCTGCCCTAGTGGGACCCTCCATACCT CCCCCTGGACCCCGTTGTCCTTTCTTTCCAGTGTGGCCCTGAGCATAACT GATGCCATCATGGGCTGCTGACCCACCCGGGACTGTGTTGTGCAGTGAGT CACTTCTCTGTCATCAGGGCTTTGTAATTGATAGATAGTGTTTCATCATC ATTAGGACCGGGTGGCCTCTATGCTCTGTTAGTCTCCAAACACTGATGAA AACCTTCGTTGGCATAGTCCCAGCTTCCTGTTGCCCATCCATAAATCTTG ACTTAGGGATGCACATCCTGTCTCCAAGCAACCACCCCTCCCCTAGGCTA ACTATAAAACTGTCCCAATGGCCCTTGTGTGGTGCAGAGTTCATGCTTCC AGATCATTTCTCTGCTAGATCCATATCTCACCTTGTAAGTCATCCTATAA TAAACTGATCCATTGATTATTTGCTTCTGTTTTTTCCATCTCAAAACAGC TTCTCAGTTCAGTTCGAATTTTTTATTCCCTCCATCCACCCATACTTTCC TCAGCCTGGGGAACCCTTGCCCCCAGTCCCATGCCCTTCCTCCCTCTCTG CCCAGCTCAGCACCTGCCCACCCTCACCCTTCCTGTCACTCCCTAGGACT GGACCATCCACTGGGGCCAGGACACTCCAGCAGCCTTGGCTTCATGGGCT CTGAAATCCATGGCCCATCTCTATTCCTCACTGGATGGCAGGTTCAGAGA TGTGAAAGGTCTAGGAGGAAGCCAGGAAGGAAACTGTTGCATGAAAGGCC GGCCTGATGGTTCAGTACTTAAATAATATGAGCTCTGAGCTCCCCAGGAA CCAAAGCATGGAGGGAGTATGTGCCTCAGAATCTCTCTGAGATTCAGCAA AGCCTTTGCTAGAGGGAAAATAGTGGCTCAACCTTGAGGGCCAGCATCTT GCACCACAGTTAAAAGTGGGTATTTGTTTTACCTGAGGCCTCAGCATTAT GGGAACCGGGCTCTGACACAAACACAGGTGCAGCCCGGCAGCCTCAGAAC ACAGCAACGACCACAAGCTGGGACAGCTGCCCCTGAACGGGGAGTCCACC ATGCTTCTGTCTCGGGTACCACCAGGTCACCATCCCTGGGGGAGGTAGTT CCATAGCAGTAGTCCCCTGATTTCGCCCCTCGGGCGTGTAGCCAGGCAAG CTCCTGCCTCTGGACCCAGGGTGGACCCTTGCTCCCCACTACCCTGCACA TGCCAGACAGTCAAGACCACTCCCACCTCTGTCTGAGGCCCCCTTGGGTG TCCCAGGGCCCCCGAGCTGTCCTCTACTCATGGTTCTTCCACCTGGGTAC AAAAGAGGCGAGGGACACTTTTCTCAGGTTTGCGGCTCAGAAAGGTACCT TCCTAGGGTTTGTCCACTGGGAGTCACCTCCCTTGCATCTCAATGTCAGT GGGGAAAACTGGGTCCCATGGGGGGATTAGTGCCACTGTGAGGCCCCTGA AGTCTGGGGCCTCTAGACACTATGATGATGAGGGATGTGGTGAAAAACCC CACCCCAGCCCTTCTTGCCGGGACCCTGGGCTGTGGCTCCCCCATTGCAC TTGGGGTCAGAGGGGTGGATGGTGGCTATGGTCAGGCATGTTTCCCATGA GCTGGGGGCACCCTGGGTGACTTTCTCCTGTGAATCCTGAATTAGCAGCT ATAACAAATTGCCCAAACTCTTAGGCTTAAAACAACACACATTTATTCCT CTGGGTCCCAGGGTCAGAAGTCCAAAATGAGTCCTATAGGCTAAATTTGA GGTGTCTCTGGGTTGAGCTCCTCCTGGAAGCCTTTTCCAGCCTCTAGAGT CCCAAGTCCTTGGCTCTGGGCCCCTCCCTCAAGCTTCAAAGCCACAGAAG CTTCTAATCTCTCTCCCTTCCCCTCTGACCTCTGCTCCCATCCTCATACC CTGTCCCCTCACTCTGACCCTCCTGCCTCCCTCTTTCCCTTATAAAGACC CTGCATGGGGCCACGGAGATAATCCAGGGTAATCGCCCCTCTTCCAGCCC TTAACTCCATCCCATCTGCAAAATCCCTGTCACCCCATAATGGACCTACT GATGGTCTGGGGGTTAGGACGTGGACAACTTGGGGCCTTATTCATCTGAT CACAACTCCAGTTCCCAGACCCCCAGACCCCCGGGCATTAGGGAAACTTC TCCCAGTTCCTCTCCCTCTGTGTCCTGCCCAGTCTCCAGGATGGGCCACT CCCGAGGGCCCTTCAGCTCAGGCTCCCCCTCCTTTCTCCCTGGCCTCTTG TGGCCCCATCTCCTCCTCCGCTCACAGGGAGAGAACTTTGATTTCAGCTT TGGCTCTGGGGCTTTGCTTCCTTCTGGCCATTGGCTGAAGGGCGGGTTTC TCCAGGTCTTACCTGTCAGTCATCAAACCGCCCTTGGAGGAAGACCCTAA TATGATCCTTACCCTACAGATGGAGACTCGAGGCCCAGAGATCCTGAGTG ACCTGCTCACATTCACAGCAGGGACTGAACCCCAGTCACCTACCCAACTC CAGGGCTCAGCGCTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTTgccttttcgagggcc gctcccgcaacatatggagatttccaggctaggggtctaattggagcagt cgacactggcctaagccaaagccacagcaacaagggcaagccgcttctgc agcctataccacagctcacggcaatgccggatccttaacccactgagcaa

	agccagggattgaacctgcaacctcatgtttcctagtcaaatttgttaac cactgacccatgacgggaactcccAGGGCTCAGCTCTTGACTCCAGGTTC GCAGCTGCCCTCAAAGCAATGCAACCCTGGCTGGCCCCGCCTCATGCATC CGGCCTCCTCCCCAAAGAGCTCTGAGCCCACCTGGGCCTAGGTCCTCCTC CCTGGGACTCATGGCCTAAGGGTACAGAGTTACTGGGGCTGATGAAGGGA CCAATGGGGACAGGGGCCTCAAATCAAAGTGGCTGTCTCTCTCATGTCCC TTCCTCTCCTCAGGGTCCAAAATCAGGGTCAGGGCCCCAGGGCAGGGGCT GAGAGGGCCTCTTTCTGAAGGCCCTGTCTCAGTGCAGGTTATGGGGGTCT GGGGGAGGGTCAATGCAGGGCTCACCCTTCAGTGCCCCAAAGCCTAGAGA GTGAGTGCCTGCCAGTGGCTTCCCAGGCCCAATCCCTTGACTGCCTGGGA ATGCTCAAATGCAGGAACTGTCACAACACCTTCAGTCAGGGGCTGCTCTG GGAGGAAAAACACTCAGAATTGGGGGTTCAGGGAAGGCCCAGTGCCAAGC ATAGCAGGAGCTCAGGTGGCTGCAGATGGTGTGAACCCCAGGAGCAGGAT GGCCGGCACTCCCCCCAGACCCTCCAGAGCCCCAGGTTGGCTGCCCTCTT CACTGCCGACACCCCTGGGTCCACTTCTGCCCTTTCCCACCTAAAACCTT TAGGGCTCCCACTTTCTCCCAAATGTGAGACATCACCACGGCTCCCAGGG AGTGTCCAGAAGGGCATCTGGCTGAGAGGTCCTGACATCTGGGAGCCTCA GGCCCCACAATGGACAGACGCCCTGCCAGGATGCTGCTGCAGGGCTGTTA GCTAGGCGGGGTGGAGATGGGGTACTTTGCCTCTCAGAGGCCCCGGCCCC ACCATGAAACCTCAGTGACACCCCATTTCCCTGAGTTCACATACCTGTAT CCTACTCCAGTCACCTTCCCCACGAACCCCTGGGAGCCCAGGATGATGCT GGGGCTGGAGCCACGACCAGCCCACGAGTGATCCAGCTCTGCCAATCAGC AGTCATTTCCCAAGTGTTCCAGCCCTGCCAGGTCCCACTACAGCAGTAAT GGAGGCCCCAGACACCAGTCCAGCAGTTAGAGGGCTGGACTAGCACCAGC TTTCAAGCCTCAGCATCTCAAGGTGAATGGCCAGTGCCCCTCCCCGTGGC CATCACAGGATCGCAGATATGACCCTAGGGGAAGAAATATCCTGGGAGTA AGGAAGTGCCCATACTCAAGGATGGCCCCTCTGTGACCTAACCTGTCCCT GAGGATTGTACTTCCAGGCGTTAAAACAGTAGAACGCCTGCCTGTGAACC CCCGCCAAGGGACTGCTTGGGGAGGCCCCCTAAACCAGAACACAGGCACT CCAGCAGGACCTCTGAACTCTGACCACCCTCAGCAAGTGGCACCCCCCGC AGCTTCCAAGGCAC

Seq ID No.34	AACAAGATGCTACCCCACCAACAAAATTCACCGGAGAAGACAAGGACAGG GGGTTCCTGGGGTCCTGACAGGGTCACCAAAGAGGGTTCTGGGGCAGCAG CAACTCCAGCCGCCTCAGAACAGAGCCTGGAAGCTGTACCCTCAGAGCAG AGGCGGAGAGAGAAAGGGCCTCTTGGTGGGTCAGCAGGAGCAGAGGCTCA GAGGTGGGGGTTGCAGCCCCCCCTTCAACAGGCCAACACAGTGAAGCAGC TGACCCCTCCACCTTGGAGACCCCAGACTCCTGTCTCCCACGCCACCTTG GTTTTTAAGGTAATTTTTATTTTATATCAGAGTATGGTTGACTTACAATG TTGTGTTGGTTTCAGGTGTACAGCAGAGTGATTCACTTCTACATAGACTC ATATCTATTCTTTCTCAGATTCTTTTCCCATATAGGTTATTACAGAATAT TGAGTAGATCCCTGCTGATTACCCATTTTTATAATTGTATATGTTAATCC CAAACTCCTAATTTATCCCTCCCCAGACTATGATTCTTTATATCTCTATC TGTTTCCTAATCTGTCTCCTCTAAGTCACCCTAGGAGAGCAGAGGGGTCA CGTCTGTCCTGTCCTGGCCCAGCCACCTCTCTCCACCCAGGAATCCCTTG CATTTGGTGCCAAGGGCCCGGCCCCGCCCTAAAGAGAAAGGAGAACGGGA TGTGGACAGGACACCGGGCAGAGAGGGACAAGCAGAGGATGCCAGGGTAG GGAGGTCTCCAGGGTGGATGGTGGTCTGTCCGCAGGCAGGATGAGGCAGG AAGGGTGTGGATGTACTCGGTGAGGCTGGCGCATGGCCTGGAGTGTCCTG AGCCCTGGGAGGCCTCAGCCCTGGATCAGATCTGTGATTCCAAAGGGCCA CTGCATCCAGAGACCGTTGAGTGGCCCATTGTCCTGAACCATTTATAGAA CACAGGACAAGCGGTACCTGACTAAGCTGCTCACAGATTCCATGAGGCTG ATGCCAGGGTTGTCACCCCATCTCACAGGCAGGGAAACTGATGCATATAC TGCAGAGCCAGGCAGAGGCCCTCCCAGTGCCCCCTCCCAGCCTGTGGCCC

	CCCTCCAGTGGCTGGACACTGAGGCCACACTGGGGCACCCTGTGGAGATC t

Seq ID No.35	AGATCTGGCCAGGCCAGAGAAGCCCATGTGGTGACCTCCCTCCATCACTC CACGCCCTGACCTGCCAGGGAGCAGAAAGTAGGCCCAGGGTGGACCCGGT GGCCACCTGCCACCCCATGGCTGGGAGAAGGGAGGGCCTGGGCAAAGGGC CTGGGAAGCCTGTGGTGGGACCCCAGACCCCAGGGTGGACAGGGAGGGTC CCACACCCACAGCCATTTGCTTCCCTCTGTGGGTTCAGTGTCCTCATCTC ATCTGTGGGGAGGGGGCTGATAATGAATCTCCCCCATTGGGGTGGGCTTG GGGATTAAAGGGCCAGTGTCTGTGATATGCCTGGACCATAGTGACCCTCA CCCTCCCCAGCCATTGCTGTCACCTTCCGGGCTCTTGCCCAGGCCTGCCT GACATGCTGTGTGACCCTGGGCAAGATGATCCCCCTTTCTGGGCCCCAGC CTTCCTCTCTGCTCCGGAAGTGCTTCCTGGGGAAACCTGTGGGCTGGATC CTATAGGAAACCTGTCCAATTCCTGGATGCACAGAGGGGCAGGGAGGCCC TGGGCCTGGAGGGGCAGGGAGGCTCGAGGTGGGAGCAGGGTAGGGGCCAG TCCAGGGCAAGGAGGTGGGTGGGTAGGGTG

Seq II7 No. 36 :	GATCTGTGTTCCATCTCAGAGCTATCTTAGCAGAGAGGTGCAGGGGCCTC CAGGGCCACCAAAGTCCAGGCTCAGCCAGAGGCAATGGGGTATCGATGAG CTACAGGACACAGGCGTCAGCCCAGTGTCAGGGAGAATCACCTTGTTTGT TTTCTGAGTTCCTCTTAAAATAGAGTTAATTGGTCTTGGCCTTACGGTTT ACAATAACAACTGCACCCTGTAAACAACGTGAAGAGTACAGAACAACAAA TGGGGGAAAACATATTTCACCTGAAAGAGCCACCGCTCATATTTTGATGG ATTTCCTTCTAGTTTAATCCTGTTTTAATTGTAAACTGTTAAAACAAACA TAAATAAAGAAAATGCATCTGTAAAGTTTAAAAGTCATATCTATGGTGAT GGTTGCAAAACACTGTGAATGTTCACTTTGAAATCGTGAACTCTACGTGA TATGCATGTCCCGTTAATTAACCTCACAGGCTCAGAATGTGGTTCATTAT TTCTTTAATTTTCCTTTAATTTTATGTCCTCTGTGTGTGCCCTTAAACCA ACTACTTTTCAGCTCTGCCTGTTTTTGACCTTCACATAGATGACATTTGT GAGTGTTTTCTTTCTCAACACTGGGTCTGATACCCACCCACGCTGTCTGC TGTCACTGCGGACGTGGAGGGCCACCACCCAGCTATGGCCCCAGCCAGGC CAACACTGGATGAATCTGCCCCCAGAGCAGGGCCACCAACACTGGAGGTG CAGAGAGGGTTTCTTCAGGGCCATCATTATCCAAGGCATTGTTTCTACTG TAAGCTTTCAAAATGCTTCCCCTGATTATTAAAAGAAATAATAAGATGGG GGGAAAGTACAAGAAGGGAAGTTTCCAGCCCAGCCTGAAGATCGTGCTGG TTGTATCTGGAGCCTGTCTTCCTGACAGGCCTCTATTCCCAGAGTTA

Seq ID No. 37 :	GGATCCTAGGGAAGGGAGGGCGGGGGCCTGGACAAAGGGGGCCTAAAGGA CATTCTCACCTATCCCACTGGACCcctgctgtgctctgagggagggagca gagagggggtctgaggccttttcccagCTCCTCTGAGTCCCTCCTCCGAG CACCTGGACGGAAGCCCCTCCTCAGGGAGTCCTCAGACCCCTCCCCTCCA GCCAGGTTGGCCTGTGTGGAGTCCCCAGTAAGAATAGAATGCTCAGGGCT TCGAGCTGAGCCCTGGCTACTTGGGGGGGTGCTGGGGATTGGGGGTGCTG GGCGGGGAGCTGGGGTGTCACTAGATGCCAGTAGGCTGTGGGCTCGGGTC TGGGGGGTCTGCACATGTGCAGCTGTGGGAAGGCCCTATTGGTGGTACCC TCAGACACATATGGCCCCTCAATTTCTGAGACCAGAGACCCCAGTCTGGC CTTCCCAGAACAGCTGCCCCTGGTGGGGGAGATGTAGGGGGGCCTTCAGC CCAGGACCCCCAACGGCAGGGCCTGAGGCCCCCATCCCCTTGTCCTGGGC CCAGAGCCTCAGCTATCAGGCCTATCAGAGATCCTGGCTGCCCAGCTCAG GTTCCCCAGGAGCCAGAGGGAGGCCAGGGGTTACTAGGAAATCCGGAAAG
	GGTCTTTGAGGCTGGGCCCCACCCTCTCAGCTTTCACAGGAGAAACAGAG GCCCACAGGGGGCAAAGGACTTGCCAGACTCACAATGAGCCCAGCAGCTG GACTCAAGGCCCAGTGTTCGGCCCCACAACAGCACTCACGTGCCCTTGAT CGTGAGGGGCCCCCTCTCAGCCAGGCATTCAGACCTGTGACCTGCATCTA AGATTCAGCATCAGCCATTCTGAGCTGAAGAGCCCTCAGGGTCTGCAGTC AAGGCCACAGGGCCAGACCTCCAACGGCCAGACATCCCAGCCAGATTCCT TTCTGGTCAATGGGCCCCAGTCTGGCTTGGCTCCTGCAGGCCCAGTGCCG CCTTCTTCCCCTGGGCCTGTGGAGTCCAGCCTTTCAGTTTCCCACCCACA TCCTCAGCCACAATCCAGGCTCAGAGGCAATGTCCGTGGGCAGCCCCTGT GTGACCCCTCTGTGGGTGATCCTCAGTCCTACCCTTAGCAGACAGCGCAT GAGGGGCCCTCTTGAACCTGAGGGATACTCCATGTCGGAGGGGAGAAGCT GGCCTTCCCCACCCCCACTTCCAGGCCTTGGGGAGCAGAGAAAGACCCCA GACCTGGGTCCCTTCTAACAGGCCAGGCCCCAGCCCAGCTCTCCACCAGC CCCAGGGGCCTCGGGTCCACGCCTGGGGACTGGAGGGTGGGCCTGTCAGG CGCTGACCCAGAGGCAGGACAGCCAAGTTCAGGATCCCAGCCAGGTGGTC CCCGTGCACCATGCAGGGGTGTCACCCACACAGGGGTGTTGCCACCCTCA CCTGACTGTCCTCATGGGCCACATGGAGGTATCCTGGGTTCATTACTGGT CAACATACCCGTGTCCCTGCAGTGCCCCCTCTGGcgcacgcgtgcacgcg cacacgcacacactcatacaGAGGCTCCAGCCAACAGTGCCCTCTAGTAG GCACTGCTGTCACTTCTCTAAAAGGTCGCAATCATACTTGTAAAGACCCA AGATTGTTCAGAAATCCCAGATGGAGAAGTCTGGAAAGATCTTTTTCTCC TTTCACGGGCTGGGGAAATGTGACCTGGCCAAGGTCACACAGCAAGTGGT GGAACCCTGGCCCCTGATTCCAGCTCATTCCAGTTCCCAAGGCCCTGCCA GAGCCCAGAGGCTGGGCCCTCTGGGGCAGAGGAGCTGGGGTCCTCCCCCC TACACAGAGCACACAGCCCCGCAAGAGAGAAGAGACACCTTGGGGAGAGG AATCTCCAGACCAGAGATCCCAGTATGGGTCTCCTCTATGCTGACGGGAT GGGATGTCAAGAGGGGAGGGGGCTGGGCTTTAGGGAAACACACAAAAATC GCTGAGAACACTGACAGGTGCGACACACCCACCCCTAATGCTAACCTGTG GCCCATTACTCAgatct

Seq ID No.38	GATCTTCTCCTAAGACCAAGGAAAACTGGTCATACCAGGTCCACTTGTCC CCTGTGGCCATTGTCCCTCCTTCCCCAGAAGAAACAAGCACTTTCCACTC CACAAGTAGCTCCTGATCAGCTTGGAAGCCCGGTGCTGCTCTGGGCCCTG GGGACACGGCAGGGGCATCAGAGACCAAATCCTGGAACAAAGTTCCAGTG GGTGAGGCAGGCCGGACAAGCAACACGTTATACCATAATATGAGGCAAAA TATAATGTGAGTTCTTTATGAAAGGAAGGGGTTGCAGGTGCAACTGTTGG CTTAGGTGGATGGTCACCCCTGAATGGAGGAGGGGGTTCCCAGGGCATGT GCCTGGGGAGAAGGGCTCCTGGCAGGAGGGACAGCAAGTGCAAGGGCCCT GTGATCAAATGTGCCTGGCAAGTTGCAGGAACAGCTAGAAGGCCAGCAAG GTTGGAACCAAGGAAGGGGTCAGGGGAGGGGCAGGGCCCTCAGGGCCTTG CCCAGCAGCCTGAGCATCTGGAGATTTGTCCAAAGTTTCAAATGTACCTG GGCAACCTCATGCCCATATACCATTCCTAACTTCTGCACTTAACATCTCT AGGACTGGGACCCAGCCAGTCAAGCGGGGGGACCCAGAGAGCTCCGGTGT GAACACCGAGGTGCTGGTGGGTCTGCGTGTGTGGACATAGGGCAGTCCCG GTCCTTCCTTCACTAACACGGCCCGGGAAGCCCTGTGCCTCCCTGGTGCG CGGGTCGGCGCTTCCGGAGGGTACAGGCCCACCTGGAGCCCGGGCACAGT GCATGCAAGTCGGGTTCACGGCAACCTGAGCTGGCTCTGCAGGGCAGTGG GACTCACAGCCAGGGGTACAGGGCAGACCGGTCCTGCCTCTGCGCCCCTC CCTGGCCTGTGGCCCCTGGACGTGATCCCCAACAGTTAGCATGCCCCGCC GGTGCTGAGAACCTGGACGAGGTCCGCAGGCGTCACTGGGCGGTCACTGA GCCCGCCCCAGGCCCCCTCTGCCCCTTCCTGGGGTGACCGTGGACTCCTG GATGACCCTGGACCCTAGACTTCCCAGGGTGTCTCGCGGAGGTTCCTCAG CCAGGATCTCTGCGTCTCCTCCTTCCATAGAGGGGACGGCGCCCCCTTGT GGCCAAGGAGGGGACGGTGGGTCCCGGAGCTGGGGCGGAGAACACAGGGA

GCCCCTCCCAGACCCCGCTCTGGGCAGAACCTGGGAAGGGATGTGGCCAT
CGGGGGATCCCTCCAGGCCATCTCCTCAGATGGGGGCTGGTCGACTAGCT
TCTGAGTCCTCCAAGGAACCGGGTCCTTCTAGTCATGACTCTGCCCAGAT
GAAGAAGGAGAGCACTTCTCTCCATCAGGAGGATCTGAGCTTCTCTTAAT
TAGAATCAGCTCCTTGGCTTCTACCCCTTAAAAAAAGGTACAGAAACTTT
GCACCTTGATCCAGTATCAGGGGAATTTATCAATCAATGTGGGAGAAATT
GGCATCTTTACCACACTGAATCTTTCAATCCATGAATATCCTCTCTCTCT
TCCATGCATAGGTTTTAATAATTCTCAATGGAGTTTAATGTAAGTTTTCC
TCATAGACAATTGCCTTTGGACATCTCTTTAGACTCATCTCTAGTAAACT
GATATTCTTAATGCAATTATAAAATGTATCCTGCTTAATGTTATTTTCTA
TTCATTTGCTGTTATATAGAGATACAATGAGTTTCCACATTTGAAACTGG
ATCTGGTAAATTGGCTACCCTTTTTTTATAGATTCTATTAATTTTTATAC
ATTCTGTGGGACTTGCTACATACTTAATCATGTCACCTGTGAAGAATGAC
AATTTGGTTGCTACCCTCCCAATTCTTATATGTCTCATTTCTTTCCCTCT
GCTGGTACTCTGGCAGCAGCAGGGAAGATAATGGGCCTCCTTATCTTGTC
ACAAAAGGATGTTTTTAAAGATTTCGTTATAAAACATAACGCTTTCTGGT
TTTCTTTAAAGATTCTCTCACCAGCTTAAGAAAATTTTCTTATACTCTGT
ATGATAAATGGGTTTTTGACAATCATTTGTTGCATTTTACCTAGTGTTTT
CTCTGCATCTTTATATGCTTTTTCTCCTTTAATCCTGAAAATTGTTTCGA
TTTTTCTAACATTGAACCAATCTTACATTCCTGGAATGGATGGACCAGAC
TAGTCCACATGTTTATTCTGCCCAATGGCTAGATTTTGTGTTCaatattt
tgttcagaatgtttgcatctatattcttGAGTGAGACAGAGCTGCCCTTG
TTAGGTTTCACAACCGAGGTTGTGTTAGCTTCATAAAATGAGACGTTTAT
TCTCTAAAAGAATTGTTTCGCTTCTCTGGATGAATTTGTGTAAGGTTAGA
ATTGCTTACCAGTGAagatctCGGGgCCAGTTCTTCTTTAGGGGAAGATT
TTCAACAATTAAGCTCAATGCCTTTAGAAGAACTGAGAGTTTCTATTATT
TCTTGAGTTAAATATATGTATTTAATTAGACTTTCTAGGAATAGTCTCAT
TTCATCTCAAATAATTGACATATGCTATTAAAGCAGATTCTCATGAACCA
TTGTAGGTATTCCAGGTCTAGAAAAATGTTCCCCTTTGCATCCCTAATGT
GTTTAATTTTCACCTTCTTTCTTTTGTTCTTGAGAAATTCACCAAATCAT
TTTCAATTTCAGTCATATCCCAAAGCAACCAACTCTCTACCTTCTTGTTT
TATCATCCCTGCTGGATTTTTGTTATCTACTTCTTCAGTATTTGTTCTTC
CCTTTCTTCTATTCCTCATTCCATTTTTCCCTTGTTTTCTAACTTTCTGA
GATATATGCTTAGTTCCTTCATTTGAAGCCTTTTTATTTTCTTTTTTTTT
TTTTGGTCTTTTTGTCTTTtGTTGTTGTTGTTGTGCTATTtCTTGGGCCG
CTCCCGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGAGTCGAATCGGAGCTGTA
GCCACCGGCCTACGCCAGAGCCACAGCAATGCGGGATCCGAGCCGCGTCT
GCAACCTACACCACAGCTCATGGCAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGC
AAGGGCAGGAACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTAA
CCACTGTGCCACAACAGGAACTCCGCCTTTTTATTTTCTATAAAAATTTC
TATGTACATTTTAAGGTTATAGGTTTCCTTCTATGTACCCCATTGGCTGT
ATCCTCAGGGTTCTGTGGAGTGATTTCATTATTGTTCAAGTTCAATATGT
CTTCTGATTTTCCAATTTGAATACCTCTCTAAATCAGTAGGTGAATATTT
CTTTTTCTTTTTCTTTTCTTTTCTTCTTTTTTTTTTTCTTTCAGCCAGGT
CCATGGCATGCAGAAATTCCCAGGCCAGGAATCAAACTCTCACCATGGCA
GTGACAATGTCGGATCCTTTACCCACTAGGCCACCAGGGAACTCTGGGAG
CATATGTTTTTATTTCCCGACATCTGAGGATGCCTAGTATGTCTTCATTA
TTGATTTCTAGTTTGCCACTGATTTCTAGTATTTTGCTCATAGAGTGTAT
GCTCAATGGTTTTGGTCATTTGAAATGTATTTAGTCCTGCTTTATGACCC
AGTATGTGGTCAGTTTTGTCAATGTTCCTTTTCTGCTTGAAGAGAACCTA
CATGCTGTAACTCTGGGTGCATGTTCTGTATATAAGTCTATAGGCTGAGC
CGGGGGAGCCTTCTAATCTGCCGTTATCTTCTTCGAGTTATTCTAGGTAC
TATTTCTTAGCCATAAACCTTTAAATTCTGATATCAATATAATGACCCCA
GCCCGCTTAGGGTCGGCACTTCATGTTATCTTTTTCCATCCATTTAATCC
CTCCCCACTGTTTTGGCCACACCCGTGGGATATGGGAGTTCCTGGGCCAA
GGATCaGATCTGAGCCGCAGCTGCCACCTATGCCACAGCAgcagcaatga

	tggatctttaacccactgcaccacactggggattgaacccaagcctcagc agcaacccaagctactgcagagacaacaccagatccttaacctgctgtgc catagcgggaaTTTCCATCCATTTACTTTCAAGCCAGCTGAATAACCTAG CCCACCATGCCTGGACATGGGTGCTCTGCTTCAAATGATTTTGTTCAGTC AGCATCCATCTCTGAAATGTGTGCCAAGCATTTATATGCATGCAAGAGTC ATGTTGGCACTTCTATCATTTCCAACAGTTCAGTAGCCTTTGTATCATGA CATTTCTTGGCCTTTTCTCTACAATATTTGAGGCTGAGCAGACTGGCCGT GCCCCTGTCCATGCTTCCAGAGCCTGTGTGCAGACTTCTGCTCTAGACAG AGACAGCTAACCATCCTGCAGTGCCCAGAAAACCCAACTCAAAGACCCTC AAGTAAGGAAGGATTTATTGGCTCACGTAATCTGGAATCCAGGCATGGGG TATTCAGGGCCACCTGAACCAGAGGCCCTGGCCCTGTTCTCTAAGCTTCT TCCTGCCCTGCCCTCGTTCTGGAAGTGACCCTGAAGGACAGCAATGAAGG GCAGCTCCCCCAGGGACAGATGACTGAGAGGTCCATTTCAAGTCCAACTT GGCCTAGATTGAGAGGCAGCAAGAAATATGGACCTACAGTGAGTCACAGG ATTTACCAGTGGTTTGGCTGGGTTGTCAGTGTTACAGGCTAAACATTTGG GTCCCTCCAAAATTAACATGTTGCCACTCTAACCACCAAAATCatggtat ttgggggtggggcccttggaggtaattaggtttagaaAGAATGAAGAGGG GGCCCTTGTGATGGGACTAGTGCCTTTATAGAGAGAGAAGAGAGAGGG
Seq ID No.39	CACCTCATCCCCAACCACCTGGATGGTGGCAAGTGGCAGGCTGAGAGGCT GCATATGAGCTCATCAAGAGGGTCCCCACCCCACAGAGGCTGACCCAGCT GCCACTGCCACCTAGTGGCTGATCGGCCAAGAGCAGGAGCCCCAGGGGCA GCTCCATTCCCTGGGGCGGCCAGGGAACCACCTGGTGGTAGGACAATTCC ATTGCACCTCATCCATCAGGAAAAGGTTTGCCTTCCCTGGCAGTAATGCA TCTTCCCATAACATGGTCCCTGGCCTCTTGGAATGGCTTGGCCACCGTCA TGGCCTCACCCACAAAGCCTTGTGTCTCAGCAAGGAACTTATTCCACAGC AAAGGACTTGCAGCCTGGAATGAACTGGTCTGACTACATACCCCATTGCC CAGAAGTAGGTGGTCTATTGCAAAGTGGAGTGGCTTACCCAAGACTCAGT TGTGCCCAAGTTGAGAGATAGCATCCTAAAATATGGGCTTATGTCTCACT GGCTGAGGTTTATTCTTTGAATCAAAGACAATTATATGGTGTGGTCCCCC CAGAGATAGAATACATGAGTCTGGGAATCAAGGGATAGAAGTAAGAAGAG ATTTTGTCACCATTAATCCCAATAACTCGCCCAAAGAATATTTGCTTTCT GTCCTGGCAGCTCTGCTGCTTTGGCAATAACTTCCTAGAATATAATGTCT CCACCAGGGGACTCCACAACGGTTCCATTGATTTGAAGCCAATGGGCAGA GGAGGGGCTGCCTTACTGGTCGGACTGGTCAGCCCTGATTACTAAGGAGA AATCAGGCAACTTCAACAAAACTAAGGCAGGGGGGACTTTGTCTAGAACC CAAAGCACTAAGCATCTTAGTACTTTTTAGTTCTCAGAGCCTCCAAGAAC AAAGATTTAGCCCCTCAGCACCACCAGGTAAAGAACAGGTAAATCCAGCT GAGGACAAGAGAAATATTGAATGGATAGAGGAAGAAAGAAATTATAGATA TCAACTATGGCCTCATGACTAGAGTCTCCAGATTAAGCGGAATAAAAATA CAGATGATTaGATCTGAACATCAGGCCAAACAACGAACAACAGTTTAAGT GCGACCTAGGCAATATTTGGGACATACTTATACTAAAATTTTTTCGCTAT TTGAGCATCCTGTATTTTATCTGGCAACTTTATTCATCCCTAGCGAAAAA GGAACTGTGGTAACTTAGTGTATTTTTACTTTGCTCATTATTGTGTATAT ACCTACTTGTATTTATCAATCATATTTACTCTGTTCTCAGTATTACTTTA TATAGCAGTTGGTGGTGATGGTTAGCAACATATTCAGTGGAACTGTGACT GAATTTGAGGAGAAATTAACAGAGTTGGCTGTGGCTACAATAACCCTTCG GGACATGTGTCCCCTCATTTTGGGGAGATGGTTagatctCTGGGTAAATG TTAGGGCATCTGAGCCAGAAACCAAGATTTTGCCAGCTGGTGCAATGTCA GATTTTACCAGCAGAGGGTGCCAGAGGAATGCGGCAAAACCCGAGTGCCA GAAAGCACCTCCCTGTTTTCCAGCTTTTCTTCCTTTTTATTTATTTTATT TACGGCCCAGGAGTCCGTAATAGCGCTGAGGATGGCCCAGGCTCTTCTCA GCAGCCCTGACTGACTAGTTCAGCAATGCGCTCAGGCCCCATCTGGCCAC CGGGCAGCCTCTTCTGTGGTAGCTCCAGCCTCAGCCAGTGCAAAAGGCTA

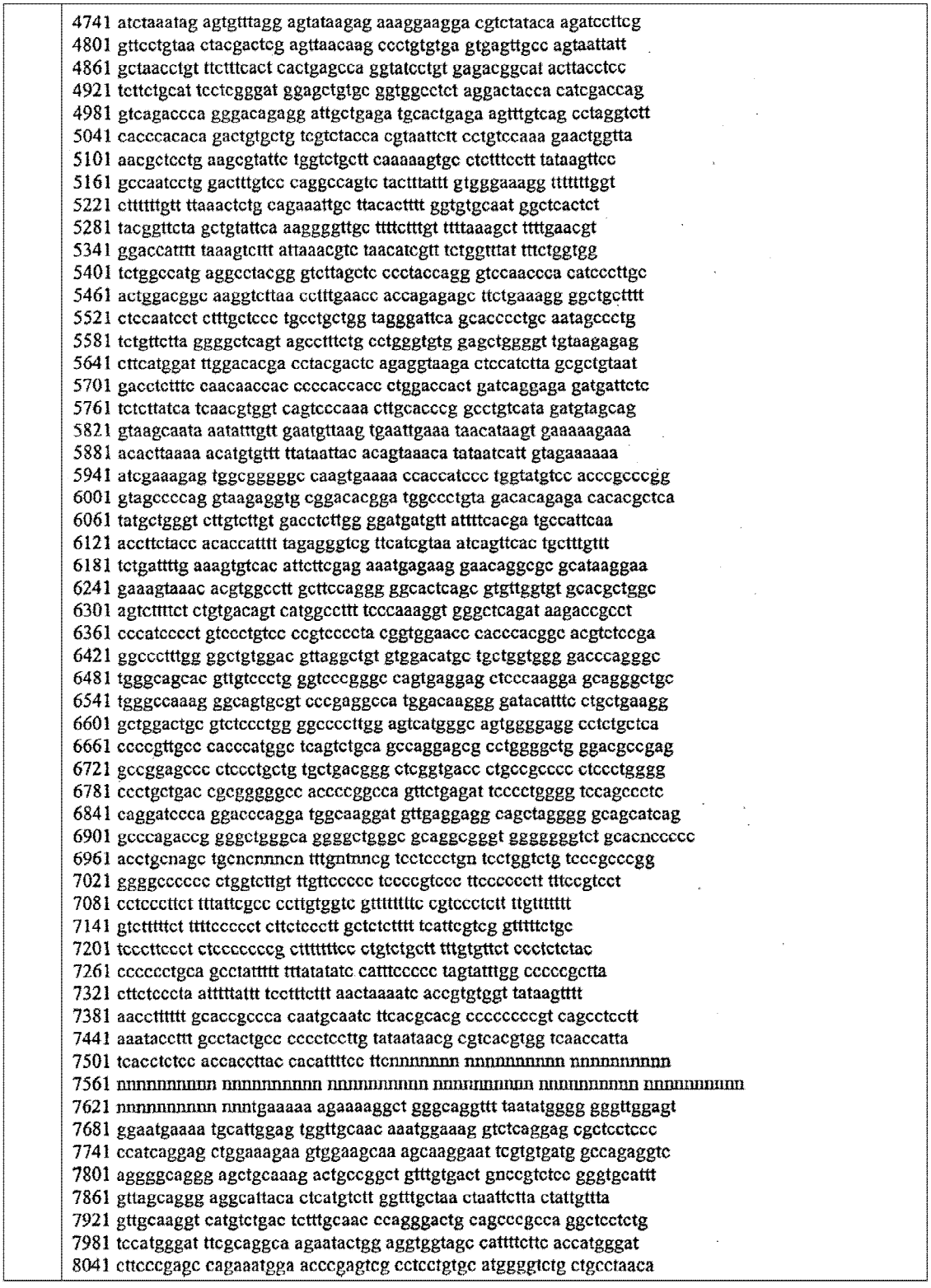
	CCCTACACTGGCGCCACTTCTACAATCAGCACTGGCCACACCCTCCACGC CATCCGGCACGGAGCCAGGTGATCTGCCGGCCAGATTGCAGTTCGTGCTG CCTGAGTCCAGGTGATTACACTGGCTGCATCTTTTCTTTCTGGACCAtTC attccatttttttt

Cadena ligera Lambda bovina

[0110] Las secuencias de ácido nucleico se describen en este documento que codifican locus de cadena ligera lambda bovina, que puede incluir al menos un par de región constante de región de unión y/o al menos una región variable, por ejemplo, como se representa por la Seq ID Nº 31. En la Seq ID Nº 31, la lambda C bovina se puede encontrar en los residuos 993-1333, se puede encontrar un par J a C en el complemento de los residuos 33848-35628, donde C es el complemento de 33848-34328 y J es el complemento de 35599 -35628, las regiones V se pueden encontrar en (o en el complemento de) los residuos 10676-10728, 11092-11446, 15088-15381. 25239-25528, 29784-30228 y 51718-52357. Seq ID Nº 31 se puede encontrar en Genbank Nº de ACCESO AC1 17274. También se describen vectores y/o construcciones de destino que contienen todo o parte de Seq ID Nº 31, por ejemplo al menos 100, 250, 500, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000, 20.000, 500.000, 75.000 o 100.000 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 31, así como animales que contienen un gen lambda bovino alterado.

Seq ID No 31	1 tgggttctat gccacccagc ttggtctctg atggtcactt gaggccccca tctcatggca 61 aagagggaac tggattgcag atgagggacc gtgggcagac atcagaggga cacagaaccc 121 tcaaggctgg ggaccagagt cagagggcca ggaagggctg gggaccttgg gtctagggat 181 ccgggtcagg gactcggcaa aggtggaggg ctccccaagg cctccatggg gcggacctgc 241 agatcctggg ccggccaggg acccagggaa agtgcaaggg gaagacgggg gaggagaagg 301 tgctgaactc agaactgggg aaagagatag gaggtcagga tgcaggggac acggactcct 361 gagtctgcag gacacactcc tcagaagcag gagtccctga agaagcagag agacaggtac 421 cagggcagga aacctccaga cccaagaaga ctcagagagg aacctgagct cagatctgcg 481 gatgggggga ccgaggacag gcagacaggc tccccctcga ccagcacaga ggctccaagg 541 gacacagact tggagaccaa cggacgcctt cgggcaaagg ctcgaacaca catgtcagct 601 caaaatatac ctggactgac tcacaggagg ccagggaggc cacatcatcc actcagggga 661 cagactgcca gccccaggca gaccccatca accgtcagac gggcaggcaa ggagagtgag 721 ggtcagatgt ctgtgtggga aaccaagaac cagggagtct caggacagcg ctggcagggg 781 tccaggctca ggctttccca ggaagatggg gaggtgcctg agaaaacccc acccaccttc 841 cctggcacag gccctctggc tcacagtggt gcctggactc ggggtcctgc tgggctctca 901 aaggatcctg tgtccccctg tgacacagac tcaggggctc ccatgacggg caccagacct 961 ctgattgtgg tcttcttccc ctcgcccact ttgcaggtca gcccaagtcc acaccctcgg 1021 tcaccctgtt cccgccctcc aaggaggagc tcagcaccaa caaggccacc ctggtgtgtc 1081 tcatcagcga cttctacccg ggtagcgtga ccgtggtcta gaaggcagac ggcagcacca 1141 tcacccgcaa cgtggagacc acccgggcct ccaaacagag caacagcaag tacgcggcca 1201 gcagctacct gagcctgatg ggcagcgact ggaaatcgaa aggcagttac agctgcgagg 1261 tcacgcacga ggggagcacc gtgacgaaga cagtgaagcc tcagagtgtt cttagggccc 1321 tgggccccca ccccggaaag ttctacccte ccaccctggt tcccccctagc ccttcctcct

1381 gcacacaatc agctcttaat aaaatgtcct cattgtcatt cagaaatgaa tgctctctgc
1441 tcatttttgt tgatacattt ggtgccctga gctcagttat cttcaaagga aacaaatcct
1501 cttagccttt gggaatcagg agagagggtg gaagcttggg ggtttgggga gggatgattt
1561 cactgtcatc cagaatcccc cagagaacat tctggaacag gggatggggc cactgcagga
1621 gtggaagtct gtccacccte cccatcagcc gccatgcttc ctcctctgtg tggaccgtgt
1681 ccagctctga tggtcacggc aacacactct ggttgccacg ggcccagggc agtatctcgg
1741 ctccctccac tgggtgctca gcaatcacat ctggaagctg ctcctgctca agcggccctc
1801 tgtccactta gatgatgacc ccctgaagt catgcgtgtt ttggctgaaa ccccaccctg
1861 gtgattccca gtcgtcacag ccaagactcc ccccgactcg accttttcaa gggcactacc
1921 ctctgcccct cccccagggc tcccccctcac agtcttcagg ggaccggcaa gccccccaacc
1981 ctggtcactc atctcacagt tcccccaggt cgccctcctc ccacttgcat ggcaggaggg
2041 tcccagctga cttcgaggtc tctgaccagc ccagctctgc tctgcgaccc cttaaaactc
2101 agcccaccac ggagcccagc accatctcag gtccaagtgg ccgttttggt tgatgggttc
2161 cgtgagctca agcccagaat caggttaggg aggtcgtggc gtggtcatct ctgaccttgg
2221 gtggtttctt aggagctcag aatgggagct gatacacgga taggctgtgc taggcactcc
2281 cacgggacca cacgtgagca ccgttagaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca
2341 cacacacgag tcactacaaa cacggccatg ttggttggac gcatctctag gaccagaggc
2401 gcttccagaa tccgccatgg cctcactctg cggagaccac agctccatcc cctccgggct
2461 gaaaaccgtc tcctcaccct cccacccggg tgacccccaa agctgctcac gaggagcccc
2521 cacctcctcc aggagaagtt ccctgggacc cggtgtgaca cccagccgtc cctcctgccc
2581 ctcccccgcc tggagatggc cggcgcccca tttcccaggg gtgaactcac aggacgggag
2641 gggtcgctcc cctcacccgc ccggagggtc aaccagcccc tttgaccagg agggggccgg
2701 acctgggggct ccgagtgcag ctgcaggcgg gccccccgggg gtggcgggggc tggcggcagg
2761 gtttatgctg gaggctgtgt cactgtgcgt gtttgctcgg tggagggacc cagctggcca
2821 tccggggtga gtctcccctt tccagctttc cggagtcagg agtgacaaat gggtagattc
2881 ttgtgttttt cttacccatc tggggctgag gtctccgtca ccctaggcct gtaaccctcc
2941 ccctttttagc ctgttcccte tgggcttctt cacgtttcct tgagggacag tttcactgtc
3001 acccagcaaa gcccagagaa tatccagatg gggcaggcaa tatgggacgg caagctagtc
3061 caccctctta ccttgggctc cccgcggcct ccggataatg tctgagctgc ctcctggat
3121 gcttcacctt ctgagactgt gaggcaagaa acccccctccc caaaagggag gagacccgac
3181 cccagtgcag atgaacgtgc tgtgagggga ccctgggagt aagtggggtc tggcggggac
3241 cgtgatcatt gcagactgat gccccaggca gggtgagagg tcatggccgc cgacaccagc
3301 agctgcaggg agcacaggcc gggggcaagt catgcagaca ggacaggacg tgtgaccctg
3361 aagagtcaga gtgacacgcg gggggggggc ccggagctcc cgagattagg gcttgggtcc
3421 taacgggatc caggagggtc cacgggccca ccccagccct ctccctgcac ccaatcaact
3481 tgcaataaaa cgtcctctat tgtcttacaa aaaccctgct ctctgctcat gtttttcctt
3541 gccccgcatt taatcgtcaa cctctccagg attctggaac tggggtgggg nnnnnnnnnn
3601 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
3661 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn agcttatgtg gtgggcaggg gggtagtaag
3721 atcaaaagtg cttaaattaa taaagccggc atgatatacg agtttggata aaaaatagat
3781 ggaaaagtaa gaaaggacag gagggggtg aggcggaaga aaggggaag aaggaaaaaa
3841 aaataagaga gaggaacaaa gaaagggagg ggggccggtg atgggggtgg gatagaatat
3901 aataattgga gtaaagagta gcgggtggct gttaattccg ggggggaata gagaaaaaaa
3961 aaaaaaaatg tgcgggtggg cggtaagtat ggagatttta taaatattat gtgtggaata
4021 atgagcgggg gtggacgggc aaggcgagag taaaaagggg cgagagaaaa aaattaggat
4081 ggaatatatg gggtaaattt taaatagagg gtgatatatg ttagattgag caagatataa
4141 atatagatgg tgggggaaaa gagacaaggg tgagcgccaa aacgccctcc cgtatcattt
4201 gccttccttc ctttaccacc tcgttcaaac tctttttcga gaaccctgaa gcggtcaggc
4261 ccggggctgg gggtgggata cccggggagg ggctgcgcct cctcctttgc agaggggctc
4321 gaggagtggg agctgaggca ggagactggc aggctggaga gatggctgtt gacttcctgc
4381 ctgtttgaac tcacagtcac agtgccagac ccactgaatt gggctaaata ccatattttt
4441 ctggggagag agtgtagagc gagcgactga ggcgagctca tgtcatctac agggccgcca
4501 gctgcaggga ctttgtgtgt gtcgtgctcg ttgctcagtt gtgtccgact ctttatgact
4561 tcatggactg taacctgcca ggctcctctg tccgtggaat tctccaggca agaatactgg
4621 agtgggtagc cattctcatc tccgggggat cttcctgacc caagaatcaa acctgagtct
4681 cccgcattgc aggcagcttc tttcttgtct gagccaccag ggaagcccct taagtggagg


4741 atctaaatag agtgtttagg agtataagag aaaggaagga cgtctataca agatccttcg
4801 gttcctgtaa ctacgactcg agttaacaag ccctgtgtga gtgagttgcc agtaattatt
4861 gctaacctgt ttctttcact cactgagcca ggtatcctgt gagacggcat acttacctcc
4921 tcttctgcat tcctcgggat ggagctgtgc ggtggcctct aggactacca catcgaccag
4981 gtcagaccca gggacagagg attgctgaga tgcactgaga agtttgtcag cctaggtctt
5041 cacccacaca gactgtgctg tcgtctacca cgtaattctt cctgtccaaa gaactggtta
5101 aacgctcctg aagcgtattc tggtctgctt caaaaagtgc ctctttcctt tataagttcc
5161 gccaatcctg gactttgtcc caggccagtc tactttattt gtgggaaagg ttttttggt
5221 ctttttgtt ttaaactctg cagaaattgc ttacactttt ggtgtgcaat ggctcactct
5281 tacggttcta gctgtattca aaggggttgc ttttctttgt ttttaaagct ttttgaacgt
5341 ggaccatttt taaagtcttt attaaacgtc taacatcgtt tctggtttat tttctggtgg
5401 tctggccatg aggcctacgg gtcttagctc ccctaccagg gtccaaccca catcccttgc
5461 actggacggc aaggtcttaa ccttgaacc accagagagc ttctgaaagg ggctgctttt
5521 ctccaatcct ctttgctccc tgcctgctgg tagggattca gcaccctgc aatagccctg
5581 tctgttctta ggggctcagt agccttctg cctgggtgtg gagctggggt tgtaagagag
5641 cttcatggat ttggacacga cctacgactc agaggtaaga ctccatctta gcgctgtaat
5701 gacctctttc caacaaccac ccccaccacc ctggaccact gatcaggaga gatgattctc
5761 tctcttatca tcaacgtggt cagtcccaaa cttgcacccg gcctgtcata gatgtagcag
5821 gtaagcaata aatatttgtt gaatgttaag tgaattgaaa taacataagt gaaaaagaaa
5881 acacttaaaa acatgtgttt ttataattac acagtaaaca tataatcatt gtagaaaaaa
5941 atcgaaagag tggcgggggc caagtgaaaa ccaccatccc tggtatgtcc acccgcccgg
6001 gtagccccag gtaagaggtg cggacacgga tggccctgta gacacagaga cacacgctca
6061 tatgctgggt cttgtcttgt gacctcttgg ggatgatgtt attttcacga tgccattcaa
6121 accttctacc acaccatttt tagagggtcg ttcatcgtaa atcagttcac tgctttgttt
6181 tctgattttg aaagtgtcac attcttcgag aaatgagaag gaacaggcgc gcataaggaa
6241 gaaagtaaac acgtggcctt gcttccaggg ggcactcagc gtgttggtgt gcacgctggc
6301 agtcttttct ctgtgacagt catggccttt tcccaaaggt gggctcagat aagaccgcct
6361 cccatcccct gtcctgtcc ccgtcccccta cggtggaacc cacccacggc acgtctccga
6421 ggcccctttgg ggctgtggac gttaggctgt gtggacatgc tgctggtggg gacccagggc
6481 tgggcagcac gttgtccctg ggtcccgggc cagtgaggag ctcccaagga gcagggctgc
6541 tgggccaaag ggcagtgcgt cccgaggcca tggacaaggg gatacatttc ctgctgaagg
6601 gctggactgc gtctccctgg ggcccccttgg agtcatgggc agtggggagg cctctgctca
6661 ccccgttgcc cacccatggc tcagtctgca gccaggagcg cctggggctg ggacgccgag
6721 gccggagccc ctccctgctg tgctgacggg ctcggtgacc ctgccgcccc ctccctgggg
6781 ccctgctgac cgcgggggcc acccccggcca gttctgagat tcccctgggg tccagccctc
6841 caggatccca ggacccagga tggcaaggat gttgaggagg cagctagggg gcagcatcag
6901 gcccagaccg gggctgggca ggggctgggc gcaggcgggt gggggggtct gcacncccce
6961 acctgcnagc tgcncnnncn tttgntnncg tcctccctgn tcctggtctg tcccgcccgg
7021 ggggccccce ctggtcttgt ttgttccccc tcccgtccc ttcccccctt tttccgtcct
7081 cctcccttct tttattcgcc ccttgtggtc gttttttttc cgtccctctt ttgttttttt
7141 gtctttttct ttttcccccc cttctccctt gctctctttt tcattcgtcg gttttctgc
7201 tcccttccct ctccccccccg ctttttttcc ctgtctgctt tttgtgttct ccctctctac
7261 cccccctgca gcctattttt tttatatatc catttccccc tagtatttgg cccccgctta
7321 cttctcccta atttttattt tccttttctt aactaaaatc accgtgtggt tataagtttt
7381 aacctttttt gcaccgccca caatgcaatc ttcacgcacg ccccccccgt cagcctcctt
7441 aaatacctt gcctactgcc ccctctcctg tataataacg cgtcacgtgg tcaaccatta
7501 tcacctctcc accaccttac cacattttcc ttcnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
7561 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
7621 nnnnnnnnnn nnntgaaaaa agaaaaggct gggcaggttt taatatgggg gggttggagt
7681 ggaatgaaaa tgcattggag tggttgcaac aaatggaaag gtctcaggag cgctcctccc
7741 ccatcaggag ctggaaagaa gtggaagcaa agcaaggaat tcgtgtgatg gccagaggtc
7801 aggggcaggg agctgcaaag actgccggct gtttgtgact gnccgtctcc gggtgcattt
7861 gttagcaggg aggcattaca ctcatgtctt ggtttgctaa ctaattctta ctattgttta
7921 gttgcaaggt catgtctgac tctttgcaac ccagggactg cagcccgcca ggctcctctg
7981 tccatgggat ttcgcaggca agaatactgg aggtggtagc catttcttc accatgggat
8041 cttcccgagc cagaaatgga acccgagtcg cctcctgtgc atggggtctg ctgcctaaca

8101 ggcagatatt tgacgtctga gccaacaggg aggacagacg gtaattatac caaccattga
8161 aagaggaatt acacactaat ctttatcaaa atctttcaaa cagtagagga gaaaggatac
8221 tctctagttt attccataaa gttggaatta cgcttatcaa taaagacatt acaagaaaag
8281 aaagtgaagc cccaaatgcc ttataaatat acaagaaaaa atcttttaag atattagcca
8341 acttaatcaa caaaaaatgt atcaaaagtc caagtaacat tcaccccagg aatgcaagtg
8401 tggttcagcc taagacaatc agtcatgagt ataccacgga aacaaattaa agagaaaaga
8461 cattaaatct cacaaatggt gcagaaaaag atttggcaat atcgaacatc ttttcatgac
8521 caaaggaaaa aaaagaaaca aaacaccaga aaattctgtg tagaaagaat atatctcaac
8581 ccaatgaagg gcatttatga aaaacccaca gcatacatca cactccatga gaaagactga
8641 aagctttccc cactgccatt gaactctgtc ctggaaattc tagtcacagc gacagaacaa
8701 gagaaagaaa taacggccgt ctaaactggt aggaagaaat caaagcgtct ctattctctg
8761 ggcgcataat acaatataga caaatttcta aagtccacaa aaattcctag agctcataat
8821 gaatccagaa atgcgtcagg gctcaagatt cagatgcaaa aatcgtctgg gttttgatgc
8881 accaacaaac aattccatta acaataatac caaggaatta atttaactta gaagagaaaa
8941 gacctgttta cagagagtta taaaacattt ggtgatgaaa ttaaataaga gtaaatcata
9001 tagaaacacc gttcgtgttt tggagaccta atgtcataaa cgtggcaaca cagagacgcc
9061 tcacggggaa ccctgagcct ccttctccaa acaggcctgc tcatcatttc acaggtaacc
9121 tgagacccta aagcttgact ctgaggcact ttgagggcat gaagagagca gtagctcctc
9181 ccatgggacc gacagtcaag gcccagggaa tgaccacctg gacagatgac ttcccggcct
9241 catcagcagt cggtgcagag tggccaccag ggggcagcag agagtcgctc aacactgcac
9301 ctggagatga ggcaacctgg gcatcaggtg cccatgcagg ggctggatac ccacacctca
9361 cacctgagga caggggccgg ctttctgtgg tgtcgccctc tcaggatgca cagactccac
9421 cctcttcgct tgcattgaca gcctctgtcc ttcctggagg acaagctcca ccttccccat
9481 ctctccccag ggggctgggg ccaacagtgt tctctcttgt ccactccagg aacacagagc
9541 caagagattt atttgtctta attagaaaaa ctatttgtat tcctgcattt ccccagtaac
9601 tgaaggcaac tttaaaaaat gtatttcctg gacttcccctg gtgggccagt ggctagactc
9661 tgagctccca gtgcatgggg cctgggttca atccctgctc aggaaactac atcccacagg
9721 ctgcaaataa gatcctgcat gccacccgat gcaggcaaag aaacaagtgt tcggtatgca
9781 tgtatttcac gtgaggtgtt tctataattt acagccagta ttctgtctta cacttagtca
9841 ttcctttgag cacatgatcg gtcgatggcc cagaccacac acaggaatac tgaggcccag
9901 cacccaccgg ctgcccagaa cctcatggcc aagggtggac acttacagga cctcagggga
9961 cctttaagaa cgccccgtgc tcttggcagc ggagcagtgt taagcatggc tctgtccctc
10021 gggagctgtg tctgggctgc gtgcatcacc tgtggtgtgg gcctggtgag ggtcaccgtc
10081 caggggccct cgagggtcag aagaaccttc ccttaaaagt tctagaggtg gagctagaac
10141 cagacccaca tgtgaactgc acccaaaaac agtgaaggat gagacacttc aaagtcctgg
10201 gtgaaattaa gggccttccc ctgaaccagg atggagcaga ggaaggactt ggcttccagg
10261 aaaccctgac gtctccaccg tgactctggc cggggtcatg gcagggccca ggatcctttg
10321 gtgcaaagga ctcagggttc ctggaaaata cagtctccac ctctgagccc tcagtgagaa
10381 gggcttctct cccaggagtg gggcaaggac ccagattggg gtggagctgt ccccccagac
10441 cctgagacca gcaggtgcag gagcagcccc gggctgaggg gagtgtgagg gacgttcccc
10501 ccgctctcaa ccgctgtagc cctgggctga gcctctccga ccacggctgc aggcagcccc
10561 caccccaccc cccgacccctg gctcggactg atttgtatcc ccagcagcaa ggggataaga
10621 caggcctggg aggagccctg cccagcctgg gtttggcgag cagactcagg gcgcctccac
10681 catggcctgg acccctctct cctcggcctc ctggctcact gcacaggtga gccccagggt
10741 ccacccaccc cagcccagaa ctcggggaca ggcctggccc tgactctgag ctcagtggga
10801 tctgcccgtg agggcaggag gctcctgggg ctgctgcagg gtgggcagct ggaggggctg
10861 aaatcccccc ctgtgctcac tgctaggtca gccctgaggg ctgtgcctgc cagggaaagg
10921 ggggtctcct ttactcagag actccatcca ccaggcacat gagccggggg tgctgagact
10981 gacggggagg gtgtccctgg gggccagaga atctttggca cttaatctgc atcaggcagg
11041 gggcttctgt tcctaggttc ttcacgtcca gctacctctc ctttcctctc ctgcaggcgc
11101 tgtgtcctcc tacgagctga ctcagtcacc cccggcatcg atgtccccag gacagacggc
11161 caggatcacg tgttgggggc ccagcgttgg aggtganaat gttgagtggc accagcagaa
11221 gccaggccag gcctgtgcgc tggtctccta tggtgacgat aaccgaccca cggggtccc
11281 tgaccagttc tctggcgcca actcagggaa catggccacc ctgcccatca gcggggcccg
11341 ggccaaggat gaggccgact attactgtca gctgtgggac agcagcagta acaatcctca
11401 cagtgacaca ggcagacggg aagggagatg caaacccccc gcctggcccg cgcggcccag

11461 cctcctcgga gcagctgcag gtcccgctga ggcccggtgc cctctgtgct cagggcctct
11521 gttcatcttg ctgagcagcg gcaagtgggc attggttcca agtcctgggg gcatatcagc
11581 acccttgagc cagagggtta ggggttaggg ttagggttag gctgtcctga gtcctaggac
11641 agccgtgtcc cctgtccatg ctcagcttct ctcaggactg gtgggaagat tccagaacca
11701 ggcaggaaac cgtcagtcgc ttgtggccgc tgagtcaggc agccattctg gtcagcctac
11761 cggatcgtcc agcactgaga cccgggggcct ccctggaggg caggaggtgg gactgcagcc
11821 cggccccccac accgtcaccc caaaccctcg gagaaccgcg ctccccagga cgcctgcccc
11881 tttgcaacct gacatccgaa cattttcatc agaacttctg caaaatattc acaccgctcc
11941 tttatgcaca ttcctcagaa gctaaaagtt atcatggctt gctaaccact ctccttaaat
12001 attcttctct aacgtccatc ttccctgctc cttagacgcg ttttcattcc acatgtctta
12061 ctgccttttgg tctgctcgtg tatttttctt ttttttttt ttttattgga atatatttgc
12121 gttacaatgt tgaatttgaa ttggtttctg ttgtacaaca atgtgaatta gttatacatg
12181 tcctgaggag gggcggctgc gtgggtgcag gagggccgag aggagctact ccacgttcaa
12241 ggtcaggagg ggcggccgtg aggagatacc cctcgtccaa ggtaagagaa acccaagtaa
12301 gacggtaggt gttgcgagag ggcatcagag ggcagacaca ctgaaaccat aatcacagaa
12361 actagccaat gtgatcacac ggaccacagc ctggtctaac tcagtgaaac taagccatgc
12421 ccatggggcc aaccaagatg ggcgggtcat gtgcccatgg ggccaaccaa gatgggcggg
12481 tcatggtgaa gaggtctgat ggaatgtggt ccactggaga agggaaaggc aaaccacttc
12541 agtattcttg ccttgagagc cccatgaaca gtatgaaaag gcaaaatgat aggatactga
12601 aagaggaact ccccaggtca gtaggtgccc aatatgctac tggagatcag tggagaaata
12661 actccagaaa gaatgaaggg atggagccaa agcaaaaaca atacccagtt gtggatgtga
12721 ctggtgatag aagcaagggc caatgatgta aagagcaata ttgcatagga acctggaatg
12781 ttaagtccaa gannnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
12841 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnagaatttt
12901 gagcattact ttactagcgt gtgagacgag tgcaattgtg cggtagtttg agcattcttt
12961 ggcattgcct ttctttggga ttggaatgaa aactgacctg ttccaggcct gtggccactg
13021 ctgagttttc caaatttgct ggcgtattga gtgcatcact ttaacagcat catcttttag
13081 gatttgaaat agctcaactg gaattctatc actttagcta attccattca ttagctttgt
13141 ttgtagtgat gcttcctaag gccccccctgg ctttatcttc ctggatgtct ggctctggtg
13201 agtgatcaca ccgctgtgat tatctgggtc atgaaggtct ttttgtatag ttcttcttag
13261 gaacagatat tatgatctcc atccttgcat ctcgttatat ctagagaagc actgactccc
13321 ttcatggtga cgtcagatcc tcatgactaa caaatggcct tttgtaagat gagtgcctca
13381 tggtattgag ctccccccgtc accaagacct tatgactgac ctccccccact gccccaggtg
13441 cctctcgaag cgtctgagat gccgcctccc aggctgcact cctcattttg cccccaataa
13501 aacttaactt gcagctctcc agctgtgcat ctgtgtttag ttgacagtac aaatataatg
13561 gaaaatttaa attaaatata atctatgggg agaaatccaa acatcttatg agggagagag
13621 agggagagaa aggaaagaag aagaagcagg aggaggagga gagtagagaa acaggggggag
13681 ggcggcaggg agacagaggg gaggacaccg aggggaaagg gaggaaggcg agtgcagtga
13741 gagagaggcc agagttcatc agagtctgga ctcgcagccc aatcccacgg gtgtgtcccg
13801 aagcagggga gagcctgagc caggcggaga cagagctgtg tctccagtcc tcgtggccgt
13861 gacctggagc tgtgtggtca gccccccctga ccccagcctg gccctgctgg tggtcggagg
13921 cagtgatcct ggacacagtg tctgagcgtc tgtctgaaat ccctgtggag gcgccactca
13981 ggacggacct cgcctggccc cacctggatc tgcaggtcca ggcccgagtg gggcttcctg
14041 cctggaactg agcagctgga ggggcgtctg cacccagca gtggagcggc cccaggggcg
14101 ctcagagctg ccgggggggac acagagcttg tctgagaccc agggctcgtc tccgaggggt
14161 cccctaaggt gtcttctggc cagggtcaga gccgggatga gcacaggtct gagtcagact
14221 ttcagagctg gtggctgcat ccctggggac agagggctgg gtcctaacct gggggtcaga
14281 gggcaggacg ggagcccagc tgacccctgg ggactggcct cctctgtggt ctccccctggg
14341 cagtcacagc ttccccggac gtggactctg aggaggacag ctggggcctg gctgtcagga
14401 gggggttcga gaggccacac tcagaggagg agaccctggc ctgcttgggt tgtgactgag
14461 ttttggggt cctctaggag actctggccc tgcaggccct gcaaggtcat ctctagtgga
14521 gcaggactcc acaagattga tgaactgaat cctctaggag aggtgtggtt gtgaggggc
14581 agcattctag aaccaacagc gtgtgcaggt agctggcacc gggtctagtg gcggcgggca
14641 gggcactcag ggccgactag gggtctgggg gattcaatgg tgcccacagc actgggtctt
14701 ccatcagaat cccagacttc acaaggcagt ttcggggatt aggtcaggac gtgagggcca
14761 cagagaggtg gtgatggcct agacaagtcc ttcacagaga gagctccagg ggccatgata

14821 agatggatgg gtctgtattg tcagtttccc cacatcaaca ccgtggtccc gccagcccat
14881 aatgctctgt ggatgcccct gtgcagagcc tacctggagg cccgggaggc ggggccgcct
14941 gggggctcag ctccggggta accgggccag gcctgtccct gctgtgtcca cagtcctccc
15001 ggggttggag gagagtgtga gcaggacagg agggtttgtg tctcacttcc ctggctgtct
15061 gtgtcactgg gaacattgta actgccactg gcccacgaca gacagtaata gtcggcttca
15121 tcctcggcac ggacccccact gatggtcaag atggctgttt tgccggagct ggagccagag
15181 aactggtcag ggatccctga gcgccgctta ctgtctttat aaatgaccag cttaggggcc
15241 tggccccggct tctgctggta ccactgagta tattgttcat ccagcagctc ccccgagcag
15301 gtgatcttgg ccgtctgtcc caaggccact gacactgaag tcaactgtgt cagttcatag
15361 gagaccacgg agcctggaag agaggaggga gaggggatga gaaggaagga ctccttcccc
15421 aagtgagaag ggcgcctccc ctgaggttgt gtctgggctg agctctgggt ttgaggcagg
15481 ctcagtcctg agtgctgggg gaccagggcc ggggtgcagt gctgggggcc cgcacctgtg
15541 cagagagtga ggaggggcag caggagaggg gtccaggcca tggtggacgt gccccgagct
15601 ctgcctctga gccccagca gtgctgggct ctctgagacc ctttattccc tctcagagct
15661 ttgcaggggc cagtgagggt ttgggtttat gcaaattcac ccccgggggg cccctcactc
15721 agaggcgggg tcaccacacc atcagccctg tctgtcccca gcttcctcct cggcttctca
15781 cgtctgcaca tcagacttgt cctcagggac tgaggtcact gtcaccttcc ctgtgtctga
15841 ccacatgacc actgtcccaa gccccccctgc ctgtggtcct gggctcccca gtggggcggt
15901 cagcttggca gcgtcctggc cgtggactgc ggcatggtgt cctggggttc actgtgtatg
15961 tgacccctcag aggtggtcac tagttctgag gggatggcct gtccagtcct gacttcctgc
16021 caagcgctgc tccctggaca cctgtggacg cacagggctg gttcccctga agccccgctt
16081 gggcagccca gcctctgacc tgctgctcct ggccgcgctc tgctgccccc tgctggctac
16141 cccatgtgct gcctctagca gagctgtgat ttctcagcat aactgattac tgtctccagt
16201 actttcatgt cctgtgacg ggctgagtta gcatttctca cactagagaa ccacagtcct
16261 cctgtgtaaa gtgatcacac tcctctctgt gggacttttg taaaagattc tgcagccagg
16321 agtcatgggt ggtcttagct gagaaatgct ggatcagaga gacctgataa ccgatgtgaa
16381 gaggggaacc tggaagatct tcagttcagt tcatttcagt cattcagttg tgtccgactg
16441 tttgggatcc catggactgc cacacgccag tcctccctgt ccatcaccaa cttctgaagc
16501 ttgttcaaac tcatgtccat caagttggag atgcctttca accatctcat cctctgtcat
16561 ccccttctcc tcccgccttc aatcttccct agcattaggg tcttttccgt gagtcagttc
16621 ttcgcatcag gtggccaagt tttggagttt cagtttcagc atcagtcctt tcaatgaata
16681 gtaaggactg atttccttta ggatggactg gtttgatatc cttgcagttc aagggactct
16741 caagagtctt ctccaacact gcagttaaaa gccatcaatt cttcggtgct cagctttctt
16801 tttggtacaa ctctcacatt catacatgac taccgaaaat acattagtcg tgtagaacca
16861 gtttgggget tcccacgtgg ctctagtggt aaagaatatg cctgccaact cagaagatgt
16921 aagagatgcg gttcaatctc tgggtcggga agatcccctg gagaagggca tgacaaccca
16981 ctccagtatt tttgcctgga gaatcccatg gacagagaag cctggtggac tgcagtccat
17041 ggagtctcac agagtcagac acgactgaag caacttagct acttggaaaa gagcatgcac
17101 gaagctgtct aaaaaacagg tcaagaagtc ttgtgttttg aaggtttact gagaaagttg
17161 atgcactgct ccaacacttc ctctcagttg aaaagatcag aagcgttaga tcaaatggtg
17221 gtcaatacct tggatgcgct ccaacaggtt atatctgcag atggaaatga aggcagttta
17281 tggggtaact ggaggacaag atgagatcat acacttggaa cactgtctgg catcaaaggc
17341 gtgtacagta aacattagct gttattagca aaataaattc agcttgaatc acccaaatca
17401 gatggcattc ttaaagccac tgagtggtaa aatcaggggt gtgcagccaa aacgtccatt
17461 ttgactcatt atgatttcca tgtcacaaga ctagaaagtc actttctcct cagcagaaga
17521 gaaggtagaa cattttaacc ttttttgga gtgtcaaggg aattttgttt acactgtaaa
17581 gtcagtgaaa atattgaagc ttttcatttg tggaaaatat taaatatgta aaattgaaat
17641 tttaaaattt attcctgggt agttttgttt ttccagtagt catgcatgga tgtgagagtt
17701 ggactataaa gaaagctgag cgctgaagaa ttaatgcttt tgaactgtgg cactggagaa
17761 gactcttgag agtcccttgg tctgcaagga gatcaaacca gtccatccta aaggaaatca
17821 gtcctgaata ttcactggaa ggactgatgc tgaagctgaa actccaatac tttggccacc
17881 tgatgtgaag aactgactca tatgaaaaga ctcagatgct gggaaagatt gaaggtggga
17941 ggagaagggg acgacagagg atgagatggc tgaatggcat caccgactcg atggacatga
18001 gtctgaataa gctctgggag ttgttgatgg acagggaggc cctggagtgc tgcagtccat
18061 gggattgcaa agagttggac atgactgagt gactgaactg aactgagttt ggtaacagat
18121 atgagaatta tataatttaa atctaaactc ttggtatttc tttctttggc ggttccaaaa

18181 gagctgtccc ttctgttaac tatataaatc ctttttgaga attactaaat tgataatgtt
18241 cacaagttat ccaatttctc attactctta gttgtcagta taagaaatcc catttgattt
18301 atcatgttat agtatctgca actctaatag ttcagttctg acaaattttt attttattta
18361 aaaatattgg catacagtaa aatttcaaac aatatacaat tctccctttc agtttaaaaa
18421 acaaaacaaa acaaaagtaa tattagttaa aaaaatccgg gaagaatcca agcatttaaa
18481 attgcatcac atttctatgc tagacaagct gatataaagt tataattaat aaaggattgg
18541 actattaaac tctttacata tgaggtaaca tggctctcta gcaaaacatt taaaaatatg
18601 ttgtgggtaa attattgttg tccttaaaga aataaaaaga cataagcgta agcaattggn
18661 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
18721 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnna aaatggataa gggggggagga
18781 catgggtagg ggagcgcgat ggaggaagta aggtggtcga gggagttggg gggggaataa
18841 gtgggtaaaa gggaagcggg cggaaggagg gggaagcagg agagaggggt gggcgtcaga
18901 tcgggggggag gggtatgagg gagagggaat ggtagacggg gggtgggaag cataaaggaa
18961 aagatagggg ggggaaaagt tagaagaaga atgaggggat aggcggaaag ggaagagaaa
19021 tgggagaaga acagaaaaat agggggaggg ggggcgtaaa gagggggggg gagggcaggt
19081 gtggagatga cagatacggg gaatgccccg gtataaaaga gtatatggcg tggggcgaga
19141 aggctgtcat cctgtgggag gggggacgcg gagaacccct cgggctatag ggaggattcg
19201 gggggatcgt tcgggaaggc agtcagcaca gcacccacca agggtgcagg gatggatctg
19261 gggtcccaaa gaagaggccc aatcccgcgt cttggcagca aggagccctg gagactggga
19321 agtgtccagg acactgaccc aggggttcga ggaacccaga agtgtgtctg tgaagatgtg
19381 ttttgtgggg ggacaggtcc agagctttga gcagaaaagc ggccatggcc tgtggagggc
19441 caaccacgct gatcttttt aaaaggtttt tgttttgatg tggaccattt ttaaagtctt
19501 cattgaattt gctacaatat tgtttctggt ttatgctctg gtttcttcgg ctgcaaggtt
19561 tgtgtgatcg tatctcctca accaggactg aacccacagc ccctgcactg gaaggcgaag
19621 tcttaaccca gatcgccagg aacgtcccctc ccctcactga tctaatccaa gaccctcatt
19681 aaggaaaaac cgagattcaa agctcccccca ggaggactcg gtggggagga gagagccaag
19741 cactcagcac tcagtccagc acggcgccct ccctgtccag ggcgagggct cggccgaagg
19801 accaccggag accctgtcgg attcaccagt aggattgtga ggaatttcaa cttacttttt
19861 aaatctgtct ctcaaggctg ttacaagcgg actttaccag taacttaaaa gttgaaaggg
19921 acttcccagg cggcacttgc ggtgaagaac ccgccggctg gttttaggag acataagaga
19981 tgtgggttag atccctggtt caggaggatt cccctggaga aggaaatggc aacccactcc
20041 agtattcttg cctggaaagc ctcacggaca gaggaggctg gcgggctaca gtccacgggg
20101 tcgcacacga ctgaatcgac ttagcttcaa gttgagacag gaagaggcag tgactggtgg
20161 caaaacaccg cacccatgct cccaggggac ctgcagcgct ctggttcatg agctgtgcta
20221 acaaaaatca acccaacgag aggcccagac agagggaagc tgagttcatc aaacacgggc
20281 atgatgtgga ggagataatc caggaaggga cctgccaagc ccatgacaga ccggtgtcct
20341 gtctgagggc cgtcctggca gagcagtgca gggccctccg agaccgcccg agctccagac
20401 ccggctgggg gctacagggt ggggctgagc tgcaaggact ctgctgtgag ccccacgtca
20461 gggaggatca ccttgtttgt tttctgagtt tctcttaaaa tagcctttat gggtcctggt
20521 ctttggtttt aaaataacaa ctgttctccg taaacaacgt gaaaaaaaac aaacaggagg
20581 aaaacaacgc agcccgggca tttcacccgg aagagccgcc tctaacactt tgacgggttg
20641 ccttctattt taaccctgtt ttcattgtaa actgtaaaaa ccacatcata aataaattaa
20701 aggtctctgt gaagtttaaa aagtaagcat ggcggtggcg atggctgtgc cacaccgtga
20761 acgctcgttt caaaacggta aattctaggg acccccctggt ggtccagtgg gtgagatttt
20821 gcttccattg caggagccgt gggtttgatc cctggttggg gaactaagat cccacatgct
20881 gtatggagtg gccaaaaaga atttttgta aatggtgagt tttaggtgac gtgaatttcc
20941 cattgatgca cttcacaggc tcagatgcag ccaggccctc aggaagcccg agtccaccgg
21001 tcctttactt ttccttagag ttttatggct tctgtttctg ccttaaacc caccatgttt
21061 caacctcatc tgattttgga ctttataata aagttaggct gtgtttcagg aaactttgct
21121 cagtattctg taataatcta aatggaaaga atttgaaaaa agagcagaca cttgtacatg
21181 cataactgaa tcactttggt gtacacctga aactcgagtg cagccgctca gtcgtgtccg
21241 accctgcgac cccacggact gcagcacgcg ggcttcccctg cccatcacca actcccggag
21301 ttcactcaaa cacatgtccg tcgactcggt gatgccgtcc aaccgtctca tcctctgtcg
21361 tccccttctc ctcccgcctt caatcttttc cagcatcagg gtcttttcaa atgagtcagt
21421 tcttcacacc aggtggccag agtattggag tttcagcttc agcatcagcc cttccaacga
21481 ccccccatac ctgaagctaa cacagtgcta atccactgtg ctgcaacatg aaagaaaaac

21541 acatttttta agtttaggct gtgtgtgtct tccttctctc aacactgcgt ctgaccccac
21601 ccacactgcc cagcactgca ttccccgtgg acaggaggcc ccctgcccca cagctgcgtg
21661 ccggccggtc actgccgagc agacctgccc gcccagagtg gggcccctgg cactggggac
21721 aaggcagggg cctctccagg gccggtcact gtccactgtt cctactggtt ttgttttcaa
21781 aagtggaggc agcgtaatat ttccctgatt ataaaaagaa gtacacaggt tctccacaaa
21841 taaaacaggg gaaaagtata aagaatggaa gttcccagca cagcctggag atcacgccgg
21901 gtgcacctgg ggtgtccttc caggctggac ctcacatttc acgcagacat cagaaggctg
21961 cgagatctac ccagaaggct gggtagatgg gggataggtc agtgacaaac agtagacaga
22021 gagatataca gacagatgat ggatagacag acgctaagac accgagcgag gggacagacg
22081 gatggaagac accatccttt gtcactgacc acacacccac atgggtgtgg tgagccggct
22141 gtcatacttg tgaacctgct gctctcacaa caccagctgg gtcccttccag ccccagcgtc
22201 ccacacagca gactcccggc tccatcccca ggcaggaatc ccaccaccaa ctggggtgga
22261 ccctcccccc aggaaggtcg tgctgtctaa ggccttgaga gcaagttaca gacctacttc
22321 tgggaagaca gcgcacaacc gcctaccccg cagagcccag gaggacccct gagtcctagg
22381 gaagggacca cgcggcctgg acggggagcg gccccaggac gctgccccca accigtccca
22441 cctcactcct gctctgctct gaggcggggc gcagagaggg gccctgaggc ctcttcccag
22501 ttcttgggag cacccactgg gcctgaacca ggccagaagc cccctcctca aggtgtcccc
22561 agaccactcc cctccacctc cggttgctct gtctcctggc agcagggagc cccagtgaga
22621 agagacagct ccaggctgtg atcttggccc ctggctgctc tggcagtgtg gggggtgggg
22681 gtcgctggga ggccatgagt gctgggggtc ggggctgtga aagcacctcg aggtcagtgg
22741 gctgttggtc gggctctgcg aggtccgcac gggtagagct gtgccaggac acaggaggcc
22801 tggtcagtgg tcccaagagt cagggccaaa ggaaggggtt cgggccccic tggttcctca
22861 gcttctgagg ccggggaccc cagtctggcc ttggtagggg ggcgattgga gggtacaacg
22921 atccaaaaga aaacacacat ctacgaggga agagtcctga ggaggagaga gctacacaga
22981 gggtctgcac actgcggaca ctgcttggag tctgagagct cgagtgcggg gcacagtgag
23041 cgaagggagg acggaacctc caaggacacc ggacgccgat ggccagagac acacgcacgt
23101 cccatgaggg ccggctgctc agacgcaggg gagctcctca ttaaggcctc tcgctgaata
23161 gtgaggagaa ctggccccgt gtgtggggaa acttagccca gaagaaacgc tgccctggcc
23221 ccaaggatca nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
23281 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn tgcccttgc
23341 ctccagggag ggaggaagcg tggatcttgg gtttgccttg ggtttaaagg atccacccac
23401 tccctttta gccactccct gtgctggcaa tttcttaaga ctggaggtcg caaagagttg
23461 gacacactga gcgagtgaac tgcactgagc ctaagaaaag tctttgaatt cctccaaaca
23521 aaacacactt gtcttgggta ctttccttgg ttttgttaca aatgtctggt ccctctgttc
23581 tcctggccag ctcctgggtg tcattttgac ctgacgaagt caaagggagc ctggaccctc
23641 aaaatctgta ggacccagca cccctccatt acacctctgt tcccccgcga acgggcacgt
23701 gtttcgccgt ctggcgtaat gtgtaagcga cggtgtgata ctcgggagtc ttactctgtt
23761 tcttttctt ctggggtgac accaccatcc gcacgactct gtctgaatgt gaacatttgg
23821 gtgatttgat gtggcccaga ctccccaac gaatgtacct tcaggttggt tttcttcttt
23881 tatattttgc ttttgtgaat agacacagga tcccatcagt tgtatgtagt gagaaagtaa
23941 aaacccactc agccttagct ggatggagat ctagtagtaa gatagcacgt tagccggaaa
24001 tggaaatttc agccagaatc tgaaaagcgt gtcctggaag gagaagaggg actcaggccc
24061 gagcacactg ctccacgctg gagcctcagg ctctgacagc tgtacctgcc ggggtcttca
24121 tgggacaggc catgcaggcc acgatcccgt tgagaagttt cttgcctttc catcacattg
24181 gcaattgcac gctttgctct tgcttctaca tggagtttta cttttatccc agacagtttg
24241 gtttcttctc tgattttcgc caattgtaca gatcgttaca gtatttctta accacataga
24301 attcggcagg gggggtgggg ggacagggta gggtggggtg agagtgaggg gaggggggctg
24361 caccgagcag catctggggt cgtagctccc tgacggggat agacctcgtg ccctgcagt
24421 gacagcacag agtcctcctc tctgaactgc cagggacgct cctgcaattg acttaatgaa
24481 aggcatctaa ttaggaattt tggggtgaca ttttacattt aagtgtgtga gcagtgatta
24541 tagttcatat catttttatag tttcgtgatt ttactagctt aaagggtttt tggggtttct
24601 ttttgtttta aaagctaaaa tctgtttttt aattccatgg aatacaaaaa aaaaaagtct
24661 gtagaatatt ttaaagagtg aaggctttgt tcggaatgtg agcgctttgc tccactgaac
24721 cgaacggtaa taacatttgt agaagagacg cagagtgaaa ggtacctctt tttattgagt
24781 gacatgacag cacccatcgc gtgagttatt ggctggagtt tagagacagg ccatgttggg
24841 ctaaactcct tattgctgtt ctcagccttt gagtaataat cagaagcttt ctctgaagag

24901 agtggggtca gctgtcagac tcctaggtgt ctacctgcag cagggctggg attaaatgca
24961 gcagccagta gatacgggat ggggcaagag gtcaccttgt ccctttgttg ctgctgggag
25021 agaggcttgt cctggtgcca gtggggccaa agctgtgact ttgtgaccac aggatgtctc
25081 tgaccctgcc ttgggttccc tgagggtgga gggacagcag ggtctccccg gttccttggc
25141 cggagaagga ccccccaccc cttgctctct gacatccccc caggacttgc cccggagtag
25201 gttcttcagg atgggcatcc gggccccacc ctgactcctg gagctggccg gctagagctt
25261 gctgcagaat gaggccttgg ccattgcggc cctgaaggag ctgcccgtca agctcttccc
25321 gaggctgttt acggcggcct ttgccaggag gcacacccat gccgtgaagg cgatggtgca
25381 ggcctggccc ttcccctacc tcccgatggg ggccctgatg aaggactacc agcctcatct
25441 ggagaccttc caggctgtac ttgatggcct ggacctcctg cttgctgagg aggtccgccg
25501 taggtaaggt cgacctggca gactggtggg gcctggggtg tgagcaagat gcagccaggc
25561 caggaagatg aggggtcacc tgggaacagg cgttgggtgt acaggactgg ttgaggctca
25621 gaggggacaa aaggcacgtg ggcctccccc ccagtgtccc ttaaagtggg aaccaagggg
25681 gccccggaag ccggaggagc tgtggtgtgt ggagtgcaga gccctcgcgg ggtcctgatg
25741 cccgtcggac tctgcacagc tcagcgtgtg ccccgcggcc cggtaggcgg tggaagctgc
25801 aggtgctgga cttgcgccgg aacgcccacc agggacttct ggaccttgtg gtccggcatc
25861 aaggccagcg tgtgctcact gctggagccc gagtcagccc agcccatgca gaagaggagc
25921 agggtagagg gttccagggg tgggggctga agcctgtgcc gggcccttig gaggtgctgg
25981 tcgacctgtg cctcaaggag gacacgctgg acgagaccct ctgctacctg ctgaagaagg
26041 ccaagcagag gaggagcctg ctgcacctgc gctgccagaa gctgaggatc ttcgccatgc
26101 ccatgcagag catcaggagg atcctgaggc tggtgcagct ggactccatc caggacctgg
26161 aggtgaactg cacctggaag ctggctgggc cggatgggca acctgcgcgg ctgctgctgt
26221 cgtgcatgcg cctgttgccg cgcaccgccc ccgaccggga ggagcactgc gttggccagc
26281 tcaccgccca gttcctgagc ctgccccacc tgcaggagct ctacctggac tccatctcct
26341 tcctcaaggg cccgctgcac caggtgctca ggtgaggcgt ggcgccagct ccaaagacca
26401 gagcaggcct ctcttgtttc gtgcccgctg gggacattgc cagggtgccc ggccactcgg
26461 aagtcctcac gatgccaccg ctctgaccct gggcatcttg tcaggtcact tccctggtta
26521 gggtcagagg cgtggcctag gttaaatgct gtcaaagggg actcctttct gggagtccgc
26581 atagtggggg cttggtgtga tgcccttggg aattctttcc gagagagtga tgtcttagct
26641 gagataatga cagataacta agcgagaagg acggtccatc aggtgtgagg ttgaagtcc
26701 aaagctctgt ctctccctcc cacctgcccc ttctgtcctg agctgtttta ggctccaggt
26761 gagctgtggg aagtgggtga ttctggagat gacaagaagg gatcaggagg ggaaaattgt
26821 ggctcctaag cagtccagag aagagaaaaa gtcaaataag cattattgtt aaagtggctc
26881 cagtctcttt aagtccaaat tataattata attttcctct aagacttctg aatacatagg
26941 aaatcctcag taacaggtta ttgctctgcc ttgaacacag tgataaaagc tgggaggatg
27001 cagcctaatc tgtctgtgtg aatgagttgt attgattccc tttttggcag ctgcaaactc
27061 caagcattag gaataaatat gttcactgag aaccccgaag aaagaaagaa agaaaaaaaa
27121 aaagaattgt aggtgttgat ggacggtttg tggccctga atatctgggg gatgttcacc
27181 cagggatcac gtgtaactgc tgggaccccc agccccatgt ccactgcatc cagcctgctg
27241 ttgaattccg cggatcnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
27301 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnncaat
27361 tcgagctcgg tacccccaaag gtccgtctag tcaaggctat ggttttttcca gtggtcatgt
27421 atggatgtga gagttggact gtgaagaaag ctgagtgcca aagaattatt cttttgtact
27481 gggtgttgga gaagactctt gagagtccct tgaactgcaa ggagatccaa ccagtccgtt
27541 ctaaaggaga tcagtcctga atgttcattg gaaggactga tgctgaagct gaaactccaa
27601 tactttggcc acctgacgtg aagagttgac tcattggaaa agaccatgat gctgagagga
27661 attgggggca ggaggagaag gggacgacag aggatgagat ggctggatgg catcaccaac
27721 tcgatgngac atgagtttgg ttaaactcca ggagttggtg atggacttgg aggcctggtg
27781 tgctgggatt catggggtcg cagagtcgga catgactgag cgactgaact gaactgaact
27841 gagctgaaga gctcacctgt accagagctc ctcaggtcct cctgcaggcc tggctgtaat
27901 ggcccccagg tcaccgtcct gcctccttca tcccatcctt tcacgacagg ctgggagtgg
27961 ggtgaggtga gttgtcttgt atctagaatt tctgcatgcg accctcagag tgcaatttag
28021 ctccagagaa ctgagctcca agagttcatt ttttcctttt cttctttatg atactaccct
28081 cttctgagca gagacctcat gtcagggaga aggggactct gccttcctca gccttttgtt
28141 cctccaagac ccacacgggg agggtcgcct gcttcactga gccggaaggt tcaattgctc
28201 atgtcctcca gaaacacccc ccccccccaga gacccccaga aataagtgga acagcacctt

28261 gtttcccaga caagtgggac acacgttatg aaccacctca gtgattaaaa tagtaacctc
28321 tgtgtatgtg tatttactgg agaaggaaac ggcaacctac tccactattc ctgcctagaa
28381 aattccatgg gagagaagcc aggcaggcta cagtccacgg ggtcacagag actgaacata
28441 cacaagcaca tggaagtgta ttttgcagta tttttaaatt tgttcagttc aacatggagt
28501 acaagaattc aaatcgtgaa gtcaattgac caagaaacca gaagaaatca ctgtgttgtg
28561 atctctgtgg aggtaacatg ggtacctgtg ctctgaccct cacagcctct ggctctctct
28621 ctacatgtac atacacatat atttccatgt atgtatgtat tcggaagatt tcacatacgt
28681 ctcaccagtc cacagccccc gcgttccctg atgcccagaa catctgtgat agctgtgagt
28741 attgtcacca gataagatct tccaggttcc tgcactcaca ttggttatca ggtctctctg
28801 atccagcatt tctcagctaa gattccttgt gactcctggc tgcagaatct tctgcaaaag
28861 tcccacagag aggagtgtga tcactgtaca caggagggcc gtggttctct agtgtgagaa
28921 aagctaactc agcccgtcac agggacgtga atgtacctga gacagtaatc agttatgctg
28981 agaaatcaca gctctgctag aggcagcaca tggggtagcc agcaggggcc agcagagcac
29041 ggccaggagc cgcaggtcag aggctgggct gcccaagcgg ggcttcaggg gaaccagccc
29101 tgcgggtcca caggtgtcca gggagcagcg cttggcagga agtcaggacc ggacaggcca
29161 tcccctcagg actagtgacc acctctgagg gtcacatcca cagtgaaccc cagagcacca
29221 tgcctcagtc cacggccagg acgctgccag gctgaccgcc ccactgggga gtccagggga
29281 gaccacaggc cgggggggctt gggacagtga tcatgtggtc agacacagag aaggtgacag
29341 tgacctcagt ccctgaggac aagtctgatg tgcagacgtg agaagccgag gaggaagctg
29401 gggacagaca gggctgatgg tgtggtgacc ccgcctctca gtgaggggcc cccgggggtg
29461 aatttgcata aacccaagcc ctcactgccc ccacaaagct ctgagaggga ataaaggggc
29521 tcggagagcc cagcactgct gcgggctcag aggcagagct cggggcgcgt ccaccatggc
29581 ctgggccccc ctcgtactgc ccctcctcac tctctgcgca ggtgcggccc cccagcctcg
29641 gtccccaagt gaccaggcct caggctggcc tgtcagctca gcacaggggc tgctgcaggg
29701 aatcggggcc gctgggagga gacgctcttc ccacactccc cttcctctcc tctcttctag
29761 gtcacctggc ttcttctcag ctgactcagc cgcctgcggt gtccgtgtcc ttgggacaga
29821 cggccagcat cacctgccag ggagacgact tagaaagcta ttatgctcac tggtaccagc
29881 agaagccaag ccaggccccc tgtgctggtc atttatgagt ctagtgagag accctcaggg
29941 atccctgacc ggttctctgg ctccagctca gggaacacgg ccacctgac catcagcggg
30001 gcccagactg aggacgaggc cgactattac tgtcagtcat atgacagcag cggtgatcct
30061 cacagtgaca cagacagacg gggaagtgag acacaaacct tccagtcctg ctcacgctct
30121 cctccagccc cgggaggact gtgggcacag cagggacagg cctggccccgg ttccccggga
30181 gctgagcccc caggcggccc cgcctcccgg ccctccaggc aggctctgca caggggcgtt
30241 agcagtggac gatgggctgg caggccctgc tgtgtcgggg tctgggctgt ggagtgacct
30301 ggagaacgga ggcctggatg aggactaaca gagggacaga gactcagtgc taatggcccc
30361 tgggtgtcca tgtgatgctg gctggaccct cagcagccaa aatctcctgg attgacccca
30421 gaacttccca gatccagatc cacgtggctt tagaaaggct taggaggtga acaagtgggg
30481 tgagggctac catggtgacc tggaccagaa ctcctgagac ccatggcacc ccactccagt
30541 actcttccct ggaaaatccc atggacggag gagcctggaa ggcttcagcc catggggtcg
30601 ctaagagtca gacacgactg agcgacgtca ctttcccttt tcactttcat gcattggaga
30661 aggaaatggc aacccagtcc agtgttcctg cctggaaaat cccagggaca ggggagcctg
30721 gtgggctgcc atccatgggg ccacacagag tcagacacga ctgaagcaac ttagcagcag
30781 cagcagcagc ccaataaaac tcagcttaag taatggcatc taaatggacc ctattgccaa
30841 ataaggtcca ctcgcgtgca ctctgtttag gacttcagtt cctgattgtg gagggttccc
30901 acaagacgtg tgtgtatatt ggtgttgccg gaaaacagtg tcaatgtgag catcccagac
30961 tcatcaccct cctactccca ctattccatt gtctctgcag gtattaagca taaaggttaa
31021 gggtcttatt agatggaaga ggagtgaata ctcgtctgtg cttaacacat accaagtacc
31081 atcaaggtcc ttcctattta ttaacgtgtg ttttaatcag aaatatgcta tgtagaagca
31141 tccggacgat agcccatgtt acagacgggg aagctgaggc atgaagttct cagcaccttg
31201 tttcacgtca gacctgaaac ggggcagagc cggcagcaaa caaggttcct cttcccaagc
31261 gcccgctctt cacccgcttc ctatggcttc tcactgtgct tcctaaacta agctctcccc
31321 aaccctgtgg agacaggatt agagacttta ggagaaaaga ccaggaacat cccacacccg
31381 acccgagtga gccactaaga caaggctttg taaggacaga accagcaggt gtcctcagcg
31441 agccagggag agacctcgca ccaaaaacaa tattgtagca tcctgaccct ggacttctga
31501 cctccagaaa tgtgaaaaag aaacgtgtgg ggtttaatca actcaccggt gttatttggt
31561 tatgactgcc tgagttaaga aggagttggg aacacttgag tgtaggtgtt tatggaacat

31621 aagtcttgtt tctctgaaat aaattcccaa gggtataatt cctaggttgt agggtaactg
31681 ccacaaatct aggcagctta ttaaaaaaca aagatatcac tttgccagca aaggttcata
31741 tagtcaaatt atggttttta tagtagtcat gtatggatgt aaaagttgga tcataaagaa
31801 ggctgagcac cagagaattg atcccttcaa atcgtggtgc tggagaagac tcttgagagt
31861 cccttggaca gcaaggagat ccaaccagtc aatcctaaag gaaatgaact gtgaatattc
31921 actggaagga ctgatgctga agctgaagat ccaatacttt ggccacctga tgcgaagagt
31981 tgactcattg gaaaagaccc tgatgctgga aagcttgagg gcaggaggag aagagggcgg
32041 cagaggatga gacggttgga tggcatcact gactcaatgg acatgagttt gagccaactc
32101 tgggagacag tgaaggatag ggaaggctgg cgtggtacag tgcatgcggt cacaaagagt
32161 ctgacacatc ttagtgactc aacaacgaca gcaacacagg catcacacgc ttagtgtgat
32221 aagcggcaga actgttttcc aggggtccgn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
32281 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
32341 nnnnnnnnng tacgattcga gctcggaccc tgacattgtg agtcacgtca tgagcagctg
32401 ttttccggtc ttcagggatt gtggacgatt tctgtttggg tttgctcatg ataatttagt
32461 tacagcttag gttctttctt tccaggccac gagcgacatg ttttcaggtg agatgacgtg
32521 gtgggggatg ggcggccaag ccccactgg gggggggaggg attctgttgt gggcaggagt
32581 tggcagcatc cctgaactga tgacctgcga tccaggtgac aagaaccggg ggatattatt
32641 cctctgcctt ctcatgtcat gtcctcggtt cttcatgatg aaaacatatg acaatacagg
32701 ggagttagat ttgggcgggc acaactctgg gtgggggacc cggtggcatt gtgcccagca
32761 gggccatcaa gatgagggcg acctgggtgg tccccttctc ccctggggtc ttagttttcc
32821 cctcatggaa atgggatcag gcagcagcca tggaacaccg cgaccgtggc ttctctcacc
32881 tcctcgtctg tgattttggg tcgggatacc aggcatgaag acctggggcg gggggacatc
32941 actcctctgc agcagggagg ccgcagagtc ctccgtccat gaggacttcg tccctgggct
33001 gaccctgcgg actgctggag gctgaagctg gaggcacagg cgggctgcga ggccagggtc
33061 ctgaggacga cagagccagt ggggctgcag ctctgagcag atggcccctc gccccgggcc
33121 ctgagcttgt gtgtccagct gcaggttcgc tcaggtgagc cactacgtta tgggggaggc
33181 gccctgggca gggatcgggg gtgctgactc ctccgagatt ccgacctttct gggagcactc
33241 tggccacact ctaagcctgg caagagctgg gttcatcagt ctaactctcc tcctgaagtc
33301 caatggactc tctccatgcg gcagtcactg gatggcctct ttatccccga tggtgtcctt
33361 ttccgctgac ctggctctcc tgaccacctc ccagcccccc accatacagg aagatggcac
33421 ctggtccctg cagagctaag tccacccctg gcctggcttc agatgcctac agtcctcctg
33481 cgggaggccc cgctccccac taggccccaa gcctgccgtg tgagtctcag tctcacctgg
33541 aaccctcctc atttctcccc agtcctcagc tcccaacccc agaggtatcc cctgcccctt
33601 tcaaggccct tgtcccttcc tgggggggatg gggtgtatgg gagggcaagc ctgatccccc
33661 gagcctgtgc cgctgacaat gtccgtctct ggatcatcgc tcccctggct ctcagagctc
33721 cctggtccct ggggatgggt tgcggtgatg acaagtggat ggactctcag gtcacacctg
33781 tcccttccct aaggaactga cccttaaccc cgacactcgg ccagacccag aaagcacttc
33841 agacatgtcg gctgataaat gagaaggtct ttattcagga gaaacaggaa cagggaggga
33901 ggagaggccc ctggtgtgag gcgacctggg taggggctca ggggtccatg gagaggtggg
33961 ggaggggggtg tgggccagag ggccccccgag ggtgggggtc cagggccccta agaacacgct
34021 gaggtcttca ctgtcttcgt cacggtgctc ccctcgtgcg tgacctcgca gctgtaactg
34081 cctttcgatt tccagtcgct gcccgtcagg ctcagtagct gctggccgcg tatttgctgt
34141 tgctctgttt ggaggcccgg gtggtctcca cgttgcgggt gatggtgctg ccgtctgcct
34201 tccaggccac ggtcacgcta cccgggtaga agtcgctgat gagacacacc agggtggcct
34261 tgttggcgct gagctcctcg gtgggggggcg ggaacagggt gaccgagggt gcggacttgg
34321 gctgacccgt gtggacagag gagagggtgt aagacgccgg ggaggttctg accttgtccc
34381 cacggtagcc ctgtttgcct tctctgtgcc ctccgaccct tgccctcagc ccctgggcgg
34441 cagacagccc ctcagaagcc attgcaatcc actctccaag tgaccagcca aacgtggcct
34501 cagagtcccc ggctgcgacc agggctgctc tcctccgtcc tcctggcccc gggagtctgt
34561 gtctgctctt ggcactgacc ccttgagccc tcagcccctg ccagaccccc ccgtgacctt
34621 ccgctcatgc agcccaggtg cctcctccgt gaacccgggt cccccccgccc acctgccagg
34681 acggtcctga tgggagatgt ggggacaagc gtgctagggt catgtgcgga gccgggcccg
34741 ggcctcccte tcctcgccca gcccagcctc agctctcctg gccaaagccc ggggctcctc
34801 tgaggtcctg cctgtctacc gtccgccctg cctgagtgca gggcccctcg cctcacctgc
34861 cttcagggga cggtgccccc acacagcacc tccaaagacc ccgattctgt gggagtcaga
34921 gccctgttca tatctcctaa gtccaatgct cgcttcgagg ccagcggagg ccgaccctcg

34981 gacaggtgtg acccctgggt cccaggggat caggtctccc agactgacga gtttctgccc
35041 catgggaccc gctcctttct gaccgctgtc ctgagatcct ctggtcagct tgccccgtct
35101 cagctgtgtc cacccggccc ctcagcccag agcgggcgag acccctctct ctctgccctc
35161 cagggccttc cctcaggctg ccctctgtgt tcctgggggcc tggtcatagc cccgccgcgag
35221 ccccccaagct cctgtctggc ctcccggctg gggcatggag ctcacagcac agagcccggg
35281 gcttggagat gcccctagtc agcaccagcc tctggcccgc acccccagcgt ctgccctgca
35341 agaggggaac aagtccctgc attcctggac caaacaccag ccccggcgcc ccgactggcc
35401 ccattggacg gtcggccact ggatgctcct gctggttacc ccaagaccaa cccgcctccc
35461 ctcccggccc cacggagaaa ggtggggatc ggcccttaag gccgggggga cagagaggaa
35521 gctgcccccca gagcaagaga agtgacttte ccgagagagc agagggtgag agaggctggg
35581 gtagggtgag agccacttac ccaggacggt gacccaggtc ccgccgccta agacaaaata
35641 cagagactaa gtctcggacc aaaacccgcc gggacagcgc ctggggcctg tcccccgggg
35701 gggctgggcc gagcgggaac ctgctgggcg tgacgggcgc agggctgcag ccggtggggc
35761 tgtgtcctcc gctgaggggt gttgtggagc cagccttcca gaggccaggg gaccttgtgt
35821 cctggaggtg ccctgtgccc agccccctgg ccgaggcagc agccacacac gcccttgggg
35881 tcacccagtg ccccctcact cggaggctgt cctggccacc actgacgcct tagcgctgag
35941 ggagacgtgg agcgccgcgt ctgtgcgggg cggcagagga gtaccggcct ggcttggacc
36001 tgcccagccg ctcctggcct cactgtaagg cctctgggtg ttccttcccc acagtcctca
36061 cagtccagcc aggcagcttc cttcctgggg ctgtggacac cgggctattc ctcaggcccc
36121 aagtggggaa ccctgccctt tttctccacc cacggagatg cagttcagtt tgttctcttc
36181 aatgaacatt ctctgctgtc agatcactgt ctttctgtac atctgtttgt ccatccatcg
36241 atccaacatc catccatcca tccatcaccc agccatccat ctgtcatcca acatccatcc
36301 ttccatccat tgtccatcca tctgtccatc ttgcatctgt ctgtccaaca gtggccatca
36361 agcacccgtc tgccaagccc tgtgtcacac gctgggactt ggtgggggga gccctcgccc
36421 tcccaccctc ccatctctcc tgaaacttct ggggtcaagt ctaacaaggt cccatcccgt
36481 ctagtctgag gtccccccgc agcctcctct tccactctct ctgcttctga cccacactgt
36541 gcactcggac gaccacccag ggcccttgca tccctgtttc cttcctgacc tctttttttt
36601 ggctctggat ttatacacat tctgcctcct ggaggcgtct cagcttgagt gtcccacaga
36661 cgcctcagac tcagcatctt ccatcgaaac tgctcccagg tccttgcaga cctggtcccc
36721 cacattgttc tcaattcggt agatttctcc acaagccaga ggcctggact catcccataa
36781 tgcctgcccc tcattgagtc agcctctgtg tcctaccata accaaacatc ccctaaaaaa
36841 tctcagaaga acaaaaaaag cacccagatg gcactgtcag agtttatgat gacaagaatc
36901 ctcagttcag ttcagtcact cagtcgtgtc cgactctttg cgacccccatg aatcgcagca
36961 cgccaggcct ccctgtccat caccaactcc cggagttcac tcagactcac gtccattgag
37021 tcagtgatgc catccagcca tctcatcctc tctcgtcccc ttctcctcct gccccccaatc
37081 cctcccagca tcagagtttt ttccaatgag tcaactcttc gcgtgaggtg accaaagtac
37141 tggagtttca gcttcagcat cattccttcc aaagaaatcc cagggctgat ctccttcaga
37201 atggactggt tggatctcct tacagtccaa gggactctca agagtcttct ccaacaccac
37261 agttcaaaag cctcaattct ttggcgctca gccttcttca cagtccaact ctcacatcca
37321 tacatgacca caggaaaaac cataaccttg actagatgga cctttgttgg caaagtaatg
37381 tctctgcttt ttaatatgct atctaggttg ctcataactt tccttccaag aagtaagtgt
37441 cttttaattt catggctgca atcaacatct gcagtgattt tggagcccca aaaaataaag
37501 tctgccactg tttccactgt ttcccccatct atttcccatg aagtgatggg accagatgcc
37561 atgatctttg ttttctgaat gttgagcttt aagccaactt ttcactctcc actttcactt
37621 tcatcaagag gcttttttagt tcctcttcac tttctgccat aagggtggtg tcatctgcat
37681 atctgaggtt attgatattt ctcctggcaa tcttgattcc agtttgtgtt tcttccagtc
37741 cagtgtttct catgatgtac tctgcatata agttaaataa gcagggtgat aatatacagc
37801 cttgacgtac tccttttcct atttggaacc agtctgttgt tccatgtcca gttctaactg
37861 ttgcttcctg acctgcatac agatttctca agaggcaggt caggtggtct ggtattccca
37921 tctctttcag aattttccac agttgattgt gatccacaca gtcaaaggct ttggcatagt
37981 caataaagca gaaatagatg tttttctgaa actctcttgc ttttttccatg atccagcaga
38041 tgttggcaat ttgatctctg gttcctctgc cttttctaaa accagcttga acatcaggaa
38101 gttcacggtt catgtattgc tgaagcctgg cttggagaat tttgagcatt cctttgctag
38161 cgtgtgagat gagtgcaatt gtgcggcagt ttgagcattc tttggcattg cctttctttg
38221 ggattggaat gaaaactgac ctgttccagg cctgtggcca ctgttgagtt ttcccaattt
38281 gctggcatat tgagtgcagc actttcacag catcatcttt caggatttga aatcgctcca

38341 ctggaattcc atcacctcca ctagctttgt ttgtagtgat gctctctaag gcccacttga
38401 cttcacattc caggatgtct ggctctagat gagtgatcac accatcgtga ttatctgggt
38461 cgtgaagatc ttttttgtac agttcttctg tgtattcttg ccacctcttc ttaatatctt
38521 ctgcttctgt taggcccata ccgtttctgt cctcgcctat cgagccctcg cctccctacg
38581 tagagactct aagcaggaag gtgacccgtg ctgcactggg tccagcatgc ttttaattca
38641 gcagtggaac ttctgggtca tgattgtgtt taagggatgc gcatacgatt tttgaagcaa
38701 aatttaacag gacagcagtg taaagtcagt acttatttct gattaaagaa agcaaatatc
38761 cagcctgtta ctaagttaat taactaaaga aacatcttca acttaataaa cagtatctcc
38821 tgaaacttac agcatgcttc acatttaaag gcaaaaccat tttagaggcc agggttccca
38881 cgcttacgtt tattatttaa tatatgctac agattcaagc ccatgacaca aaatgggggg
38941 aagagtgtga gtgttaggaa aaatgagata aaattggttt ttgcaggtga tgggctagtt
39001 tactttaaaa aaaaaaacaa aacaagctca agatgaactg aaggactatt agaactggta
39061 caagagttaa cctgtgatcg aatacaagca ggctgggcaa aactcagcag gttttcttct
39121 atacaggcag taatgattga gaatacgaaa cggcggaagc gcttacaacc tcgataacag
39181 ttctattaaa agccctagga atgaacttaa cacggnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
39241 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
39301 nnnnnnnnnn nnnnngctcc cccccacctc cctcctctcc ccccccaccac cagtgcccca
39361 ggtctcgtgc ccagagagct gaagatgcca gcaggcccgc tgcctgcctc gctcgcgtgg
39421 cccgggctcg ctgccggtct gcctgcccag cacacagatg cagccccagc tctcgctgcc
39481 acccgcctcc cccaggcagg actctcccac aacaccaagg gcgtctctgg gttcaggatg
39541 gccctcgttg aggtgtaaag tgcttcccgg ggctgagacg aatgggccgg agatccaaac
39601 gaggccaagg ccgccacggc gcctggcgca gggcacccat ggtgcagagc ggcccagctc
39661 cctccctccc tccctccctc cctgcttctt tatgctcccg gctatgtcta tttttactct
39721 gcaatttaga aatgataccg aaggacaaac accgttcccc ctgtgtgtct gctctaaacc
39781 ctttatctac ttatctatta gcgtgtccaa gttttgctgc taagtgaatg aaggaacact
39841 acccacaagc agcaacgtcc ccacgaccct cgcctgttca actgggaatg taaatgtgct
39901 ttcaaaggac ctaagtttct atgttcaaaa ccgttgtgtg tttcttttgg gagtgaacct
39961 aggccactcg ttgttctgcc tttcaaagca ttcttaacaa ctctccagaa cccagggctt
40021 ggcttacgtt tccagaaatt ccaaagacag acacttggaa acctgatgaa gaaggcctgt
40081 gagcacagca ggggccgggg tacctgaggt aggtgggggg ctcggtgctg atggacacgg
40141 ccttgtactt ctcatcgttg ccgtccagga tctcctccac ctcggaggct ttcagcaggg
40201 tcacgctggt ggccagggtc gtgtatccat gatctgcaac cagagacggg gctgcggtca
40261 gcccgcgggc gggcagcagg caggagcagc caggagacgc agcacaccga ggtcctcaca
40321 tgcaggaggt gggggaagcg gctgtggacc tcacgactgc ccgatgtggg cctcttccaa
40381 agggccggcc tggaccctgg ctttctccag aggccctgct gggccgtccg cacaggctcc
40441 agccacaggg cctcttggga caggagggct ccagagtgag ccggccggcg ggaagaggtc
40501 tgacaccgct gcagtccaca acacgaagcg aggtggagat gggatgaggg atgagaaaca
40561 cttttctttt aaaacaagag cccagagagt tggaaagagc tgctgcacac gcaacatgaa
40621 ctcctggccc cggtgccagc ggcgctggga gcccgagttc tcggcaatcc gaccacagct
40681 tgcctaggga gccgggtgga gacggagggt taggggaagg cggctcccca gggagcgcga
40741 ggcccggggt cgccaaggct cgccaggggc aagcgcagct aggggcgcag ggttagtgac
40801 cggcactgca cccggcgcag gagggccagg gaggggctga aaggtcacag cagtgtgtgg
40861 acaagaggct ccggctcctg cgttaaaaga acgcggtgga cagaccacga cagcgccacg
40921 gacacactca taccggacgg actgcggagt gcacgcgcgc gcacacacac acacacacca
40981 cacacacaca cacacggccc gggacacact catacccgac ggactgcgga gtgcacgcgc
41041 acacacacac ccaccacaca cacacccacc acacacacac ccaccacaca cacacacaca
41101 cacacacacc cccacacaca cccacacaca cccacacaca cccacacaca cacacccaca
41161 cacacacaca cacacacaca cacacacacg gcccggtggc cccaggcgca cacagcacgg
41221 agcaaacatg cacagagcac agagcgagcg ctagcggacc ggctgccaga ccaggcgcca
41281 cgcgatggat tgggggcggg gacggggagg ggcgggagca aacggnnnnn nnnnnnnnnn
41341 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
41401 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnngtatt aaagaagccg ggagcgagaa tatgacggca
41461 agaggatgta ggtgggggcg gggcaagagt aaagagagcg gacggtagag gggatgcgat
41521 tgtgatgcgg aagcgagacg aggagtgatg ccgtattaga ttgatagcaa gaggaacagt
41581 aggagggggg ggggagagga gggggaggtg gggggtggtg ggtgggaagg gaactttaaa
41641 aaaaagaggg gagagttgga gggggggaata aacgggcggt aaaaaagaac aatttgaaat

41701 taccagggtg gggcggccag gggggtgatt cattcttgga gggggcaaca tatggggggt
41761 ggctgtcgcg gattaggaga aaataaatat caggggtgat taagtgtttg gcgttgggga
41821 ataatgaagt aagaatcaaa tatgaatcgc gttggcatcg ttagccatcg ggggaaacat
41881 ttcccatgca aggaacaagg atgtgagaat gcgtccgtct gaaccaccgt cccggggtcc
41941 cagtaggact cgccgagctg atagttgccg gagcaacagt taagggagca gaagctgcta
42001 caaaaccacc acctgccaaa gtagggtctc caattacgga gtgcgcctcc tgggtgtcgg
42061 tccaaacctt tggaaaggac ctggaaataa gtgctaccca ccagatatta atataaaccc
42121 acctggccag gagaggcagg cgctgctggc acaggaagtg tccccagact cagtcatcaa
42181 ggtaaataat attttgggac ctccctggaa atccagtggt taggactctg cggttcaatc
42241 cctggtcggg gaactaagat cccacaagtc acaagacatg gccaaatttta aaaaagaaaa
42301 aaagagagag aaatatttag tgcaataggt tttagaattg aaattaagct cctgcccacc
42361 cccacccccc aatctggatg aataaagcat tgaaatagta agtgaagtca ggctctgaca
42421 tgcactgatg tgactcacct taagcaaccc ccaccctagg actggtcggg gttccaggag
42481 tttcaggggt gccaggaaga tggagtccag cccctgccct ctccccccac cacgtcctcc
42541 actggagccg cctacccccac ctcccacccc tccgcaccct gctacccccc acccctgccc
42601 ccaggtctcc cctgtcctgt gtctgagctc cacactttct gggcagtgtc tccctctaca
42661 gctggtttct gctgcccgct accgggcccg tcccctctgt tcagttcagt tcagtcgctc
42721 agtcatgtct gactctttgt gaccccatgg actgcagcac accaggcctc cctggccatc
42781 accaacccccc agaacttact caaactcatg tccatcgagc cagtgatgcc atccaaccat
42841 ctcatcctct gtcgaccccct tctcctggcc tcaatctttc ccagcatcag ggtcttttcc
42901 aatgagtcag ttctttgcat caggtagcca aagtattgga gtttcagctt cagcatcatt
42961 tcttccaatg aatattcagg actcatttcc tttgggatga actggttgga tctccttgca
43021 gtccaaggga ctctcaagag tcttctccaa caccacagtt caaaagcatc aattcttcag
43081 tgctcagctc tctttatagt ccaactctca catccatacg tgaccactgg aaaaaccata
43141 gcctcgacta gatggaactt tgtgggcaaa gtaatgtctc tgcttttgaa tatgctgtct
43201 aggttggtca taacttttct tccaaggagc aagcgtcttt taatttcatg gctgcagtca
43261 ccatctgcag tgatttttgg agcccaagaa aataaagtct gtcactgttt ccactgtttc
43321 cccgtctatt taacggaggg aaatttccca gagcccccag gttccaggct gggccccacc
43381 ccactcccat gtcccagaga gcctggtcct cccaggctcc cggctggcgc tggtaagtcc
43441 caggatatag tctttacatc aagttgctgt gtgtcttagg aaagaaactc tccctctctg
43501 tgcctctgtt ccctcatccg cagaagtgac tgccaggtcg gggagtctgt gacgtctcca
43561 gaagccggag gattttctcc ccatttgctg aaagagagct cggggtgggg gaagcttctg
43621 cacccctagg atcaccagag gagccagggt cttcagggtt cccggggacc cctcagtggg
43681 ggctcaggaa ccacagagcc agaccctgat tccaaaaacc tggtcacacc tccagatgac
43741 cctttgtccc ttggctccgc ctcaaatgct ccaagcccca acagtgaagc gcttaagaga
43801 aggatccacc aggcttgagt ttggggagga gggaagtggg gagctggggg agggcctggg
43861 cctgggagac aggaatccac catggcttca ggcagggtct ctggggcctg cggggtggag
43921 agcgggcagg agcagacaga ggtgactgga cacgacacac ccctccactc caagggaggt
43981 gggcaggggc ggggcacaga ggaacaagag accctgagaa ggggtccacc gagcagactg
44041 ctggacccag acatctctga gccagctgga atccagctct aagccatgct cagcccaggc
44101 agggtatagg gcaggactga gtggagtggc cagagctgca gctgcatggg ctgggaaggc
44161 cctgcccgtc ccctgagggt cccccagggt ctagccagac tccaatttcc gaccgcagca
44221 cacacaggag gaagtggtcg gggtggagtt ggcccagagg tctgggcagg tgcagggtgg
44281 gggaaggggg gcagctggag tcacccgctg aattcaggga cagtcccttt ttctccctga
44341 aacctggggc tgtcccgggg gccaccgcag cctccaggca gcggggggac ccagccccca
44401 atatgtgaga agagcaggtc ccaggctgga gagagcgaag caccatggtg gggagaagtt
44461 agactggatc ggggcccctа ggggctcccc cggacctgca cggcagccgt cagggcaccc
44521 gcaccccatt gctgttcagt gctggccagt gtccaaggcc agggatgtgt gtgtgtgtgt
44581 gtgcgtgcgt gcgtgcgtgt gtgtgtgcgt gtgtgcgcgt gcgtgcgtgt gtgtgtgtgt
44641 gcgtgcgtgt gcgtgcgtag acgtgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gtgtgtgcgc
44701 acgcgcgcag cccagcctca gcactggacc aggcagcctg ggattcctcc aaaactgcct
44761 tgtgagtttg gtcaaaccgt gaggctctga tcaccgccat ccattcgccc cctcctgccc
44821 ccctcatcac cgtggttgtt gtcattatcg agagctgtgg agggtctggg aggtcatccc
44881 acctgccagc taaaccgtga ggctgccgca atcgcactga tgcgggcaga cccgagacgc
44941 tgtgccggag acgaaggcca gcttgtcacc ccgccagagc ggcagtcggg ccacaagcat
45001 catccaagca gtggttctct gagcccgacg gggtgatgca aaggagccag gagacacctg

45061 cgcgtccaag ctgggggacc ccaggtctgt tatgccggac agtaaacacg ttcagctccg
45121 gagggagagg gttcccctac cttccagggt ttctcattcc acaaacatcc aaagacaatc
45181 cataccgaag gcgatccgtg cctttgctcc tgagacgtgc ggaagcacag agatccacag
45241 acactgtctc ccaggatcct atgtatgtaa aggaaccgaa gtcccaggct gtgtgtctgg
45301 taccacatcc cacggaacag gctggactga ttttcaccaa atgtagcaga aacgttaagg
45361 agtatcagct tcaaaatatg agggccagac atgtctgaga agtcccttcc agaaaagtcc
45421 ctttggggtc cttccccaga gttgctgaaa cagagaaccg gaagggctgc agagctgaac
45481 ttaaacaact ggatcgcaaa ggtccgtctc atcagagcga tggtttttcc agtggtcatg
45541 tatggatgag agagttggac cataaagaaa gctgagcgcc gaagaatcga tgcttttgaa
45601 ctctggtgtt ggagaagact cttgagagtc ccttggactg caaggagatc caaccagtca
45661 atcctaaagg aaatcaatcc tgaatattca tgggaaggac tgatgctgaa gctgaaactc
45721 caatactttg gccacttgat gcaaagaact gactcactgg aaaaaccctg atgctgggaa
45781 aggttgaagg caggaggaga aggggtcgac agaggatgag atggttgggt ggcatcaccc
45841 acccatggac tcaatggaca tgggtttgag taaactctgg gagttggtga tggacagaga
45901 atcctggcat gctgcggtcc atggggtcat agagagtcag acacaactga gcgactgaca
45961 gaactgaagc aactggcaag ccggagggta ggtgccggct gcgatgagcg ggaacgtgca
46021 accigccacg tggagctctt cctacaccca gagtcctgac ggcactggga ccctagccct
46081 ccacggccic tccagggcca cgagacaccc tcacagagca gagaagcgga acagagctgg
46141 tgtgcagaac caggccccgg gggtggggcg gggctggtgg gcaggcttta gtgagaagcc
46201 cttgagccct ggaaccagag cagagcagaa cagttggcag aggccccccc gggagaggcc
46261 ccccgcccag agtaccggcc ctgggccctg ggggagaggg cggtgctggg ggcagggaca
46321 gaaggcccag gcagaggatg ggccccgtgg gacggggcgc accaaaacag cccctgccag
46381 caaggggaag ctggggcact ttcgaccccc tccaaggagg agcccacacc agcgcatctg
46441 cccaaggtgc ccttggccct gggggcacat gaggcccagg ccaggccagg gggcccatga
46501 ggcccccagg ggtcagtgca gtgtccccag gcagccctgg cctctcatcc tgctgggcct
46561 ggcctcttat cccgtgggcg cccacggcct gctgcccccg acagcggcgc ctcagagcac
46621 agccccccgc atggaagccc cgtcaggaaa gagcccttgg agcctgcagg acaggtaagg
46681 gccgagggag tcatggtgca gggaagtggg gcttcccttc gatgggaccc aggggtgaat
46741 gaccgcaggg gcggggaacg agaagggaaa ccagctggag agaaggagcc tgggcagacg
46801 tggctgcacg cacagcgctg accctgggcc cagtgtgcct ttgtgttggg ttttatttttt
46861 aattttgtat tgagatgcta tttatctcgt ggagcttttg ccgccctgag attttgtacc
46921 cgtggctggt gtccctcttg cctcaccccg gcctctgtag cagggcagac acggcgcaac
46981 ggggcagggc gtgcccagga ggcactgtca ttttgggggc agcggcccca caaggcaggt
47041 ctgccttcct ccccictiac aggcagcgac agaggtccag agaggtgagg caagctgccc
47101 aatgtcacac agcacacggg cgcagtccca ggactgtaga aatcccggga ctagacaggc
47161 accagagtgt cctgtgtttt taaaaaaacg gcccaagaga agaggcaagt ctgcaaggcg
47221 tcccgggaag gcagcagggg cttggctcgg tctcccccaa ggaggccagc tcctcagcga
47281 ggttcctaag tgtctaacgg agccaagcct gaaccaaggg ggtcacgtgc agctatggga
47341 cactgacctg ggatggggga gctccaggca aagggagtag ggaggccaag gaggagagag
47401 gggtgcacag gcctgcaggg agcttccaga gctggggaaa acggggttca gaccacgggg
47461 tcatgtccac ccctccttta tcctgggatc cggggcaggt attgagggat ttatgtgcgg
47521 ggctgtcagg gtccagttcg tgctgtggaa aaattgtttc agatcagaga ccagcgtgag
47581 gtcaggttag aggatggaga agaagctgtg aaaaggtgat ggagagcggg gggacggtcc
47641 tcggtgatca ggcaccgaga tcgcccatgg aatccgcagg cgaatttaca gtgacgtcgt
47701 cagagggctg tcggggagga acaggcactg tcatgaactg gctacaaaaa tctaaaatgt
47761 gcacccttit cggcaatatg cagcaagtca taaaagaaaa cgcatttctt taaaattgcg
47821 taattccgct tttaggaatt catctggggg cgggggaaca atcaaaaaga tgtgaccaaa
47881 ggtttacaag ccaggaagtc aactcgttaa tgatgggaga aaaccggaaa taacctgaat
47941 atccaacaga aagggtgtga tgaagcgcag catggcacat ccaccgcaag gaatcctaac
48001 acaaacttcc aaaacaatat ttctgacgtt gggtttttaa agcatgcgtg cactttcaaa
48061 agcttgtcag aaaacataga aatatgccaa taatgtgtct ctagccaaat tttttaattt
48121 ttgctttata attttataaa gttataattg tatgaaatat aatgataaaa ttataaacta
48181 taaaaaagtt atgaaaatgt tcacaagaag atatacatgt aattttatct tctacaatac
48241 tttttaatac cagaataacg tgcttttaaa aaagattgag cacagaagcg tataaagtaa
48301 aaattgagag tttctgctca ccaaccacac gtcttaccit aaaacccatt ctccagcgag
48361 agacagtgtc atgtgggtct gtacacttct ggcctttctc ctaggcatgt atgtcctga

48421 aaactcacac acacggctaa tggtgctggg attttagttt tcaaaacgga ctcatactct
48481 gcctatgagc ctgcaactat ttattcagtc tgttgagatt ttctatatca gcccacatgg
48541 atcccgcatg ttctctgaat ggctctgtat gaattcaaag tttggaagaa gcagcgtgtc
48601 tttaatcatt cgcctattaa tggacgtttg gggtgtttcc actacaaaan nnnnnnnnnn
48661 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
48721 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnng atacaattcg agctcggtac cctggcttga
48781 actatatgaa cagagaacga tgagaacagt ttctcaaact tggaacagtt aacattttgg
48841 gctaaatgat tctttttgt gtggagttgg cctatgaata gaggatatta gcagcatcat
48901 ttaaccttta ctcactacat acctgtagca actacatcct ctccatttgt gtcaatcaaa
48961 actgtctccg gacatggaca agtgtgcccc tgggatgggt ggaatgacct tttgttaaga
49021 accactgggt cagagattca tagatttttg tcttgttgac tttttaaaaa tacatcttgg
49081 tttttatttt attggtttct gctcttatct ttatgattac cttcctttta cttggggctt
49141 ccctgataga ttttcccttc tggctcagct ggtaaagaat ctgcctgcaa tgcaggagac
49201 ctgggttcag tccctgggtt gggaggatcc cctggagagg agaagggcta cccaccccag
49261 tattctggcc tggaggattc catggagtgt atagtccatg gggtcgcaga gtcggacatg
49321 actgagtgac tttcacacac acatatgtcc ctggtagctc agctagtaaa gaatcccacc
49381 cgcaatgcag gagacccccgg tccaattcct gggtccggaa gattcccttt tgtttactcc
49441 ataagatctt atctggggac aaaactaaca gctatgccag accttctgga catcagggaa
49501 cgtgaggggt gtggactgga cagatgtgtg tgttctccca aacacaaaca tacatctgta
49561 tacatgtaca tggagagagg gggagggagg ctgtgagtct ccaggggacc gtgcaaccat
49621 gtgacattca tggaggcgtt tgcgggtgat cactacacag tttcttcttc tggtttcttg
49681 gtcaattgac ttcacaattc caattcctat acttcatttt agactgaggg aattttacac
49741 tattgtaaga catatgtata catgagttat gttcagcgcc atgagggctc attttgtgtg
49801 tccactttgc ctggaaacaa agttggactg atttacttct aggggtgcct gggggtgttt
49861 ctggaggaca ggagcatttg aacccaaggg ctcggtgaag catgagcctc tctgcaggtg
49921 gacccaggag gaacgcaagg ccgaggaagg cagactctcc tcctccctaa cccgaggtct
49981 ctgctcagaa aagggacaat ataatgacta gaagaaaaga aagaacatca gctgtgggag
50041 gtttgttctc tggagcagat tcacacgttg aggctcatgt gcaggaattc taggtgaaac
50101 agagcagtca cccatgtgtg ttggaaaatt ttaaattaca tttgcagtta cgactttgtt
50161 taagccagac agggtagcac agcaaagtca ccatgtggtc acctgtgttt tgtaaaggag
50221 agagaacttg ctggcacatt caggaaaggc cgtgtctcag ctttggaggc acactgagag
50281 gccacaagca gatggtgagg accagggtct cgggcagagg gatcaattca ctgctcttca
50341 cttttgccac atctgtgtgc tgtccatcct ggccagagta gttcagtctt cagatgctgg
50401 agttcccatt ggtagaaatc caatctgggt catttttaaa cctctcttgg ttctacttaa
50461 tggttttaaa atctctttgg ctcaagaaaa aaaataaaca taattttaaa gggtggtttg
50521 gggccttgac tataaagtac attatctggg ccatttcaga gcatggttga attaatacat
50581 ttcgtgctta ctatagctcc tattttcttg attctttaca ggtaattttt gttaggaatc
50641 gggtactgtg aatattttct tgttgaatac gggatctttg tatttttttc taatttttt
50701 tttttttca ttttggttt taccttcagg aaagtcacta ggactcagga aagtcctttg
50761 tccgcctgtt atttcagtct cttacctggg gccagggcag cgtttcctct gggctaagtt
50821 tccccacaac cggggccagt tctcctcact cttcaccctg aggccttaat gaggagctcc
50881 cctgcgtctg agcagccggc cctcctgtga cgtgcgtgtg tctctggcca tcggcgtccg
50941 gtgtccttgg aggttccgtc ctcccttcgc tcactgtgcc ccgcactcga gctctcaggc
51001 tccaagcagt gtccgcagtg tgcagaccct ctgtgtagct ctctcctcct caggactctt
51061 ccctctagat gtgtgttttc ttttggctcc ttggacctcc gctctgaacg caggcctggt
51121 gctgagtgtg atctctggag ggaagcctgg gaggctggac gggtccgccc tgcggtgtgg
51181 tgacaggtgt gggctcgggg cggggcctgc acgtcgtcct gacccgagcc gggactgggc
51241 tccgggcctc aggcatcact gactgaatct ccctcacaga ggggtcaggg cctgggcggg
51301 ggaaccgtct ctgcaatgac agccccctcc agggagggca cagcggggag ctgccgaggc
51361 tccagcccta gtgggaggtc ggggagccca ggggagcggc ctgacggccc cacaccggcc
51421 cagggctggt tcgttctgtt tctcgagctc aacagaagct ccgaggagct gggcagttct
51481 ctgaattcgt cccggagttt tggctgctga gtgtcctgtc agcaccgtat ggacatccag
51541 agtccattag cagtggtctc tgtccctctg tctgtccttc atcaggctct ttgtccaggt
51601 caccacacgg ccaacaccag gacagtctgg tcccgccagc ccatcgtccc tgcggacgcc
51661 cctgtgcagc ctgccgaagg gccgggaggc cgggggaacc gggccaggcc tgtccctgct
51721 gtgtccacag tcctcccggg gctggaggag agcgtgagca ggacgggagg gtttgtgtct

51781 cacttccccg tctgtctgtg tcactgtgag gattatcact gctgtcagct gactgacagt
51841 aatagtcggc ctcgtcctcg gtctgggccc cgctgatggt cagcgtggct gttttgcctg
51901 agctggagcc agagaaccgg tcagagatcc ctgagggccg ctcactatct ttataaatga
51961 ccctcacagg gccctggccc ggcttctgct ggtaccactg agtatattgt tcatccagca
52021 ggtccccega gcaggtgatc ttggccgtct gtcccaaggc cactgacact gaagtcggct
52081 gggtcagttc ataggagacc acggagccgg aagagaggag ggagagggga tgagaaagaa
52141 ggaccccttc cccgggcatc ccaccctgag gcggtgcctg gagtgcactc tgggttcggg
52201 gcaggcccca gcccagggtc ctgtgtggcc ggagcctgcg ggcagggccg gggggccgca
52261 cctgtgcaga gagtgaggag gggcagcagg agaggggtcc aggccatggt ggatgcgccc
52321 cgagctctgc ctctgagccc gcagcagcac tgggctctct gagacccttt attccctctc
52381 agagctttgc aggggccagt gagggtttgg gtttatgcaa attcaccccc gggggccccc
52441 cactgagagg cggggtcacc acaccatcag cctgtctgt ccccagcttc ctcctcggct
52501 tctcacgtct gcacatcaga cttgtcctca gggactgagg tcactgtcac cttccccgtc
52561 tctgaccaca tgaccactgt cccaagcccc ccggcctgtg gtctcccctg gactccccag
52621 tggggcggtc agcctggcag catcctggcc gtggactgag gcatggtgct ctggggttca
52681 ctgtggatgt gaccctcaga ggtggtcact agtcctgagg ggatggcctg tccagtcctg
52741 acttcctgcc aagcgctgct ccttggacag ctgtggaccc gcagggctgc ttcccctgaa
52801 gctccccttg ggcagcccag cctctgacct gctgctcctg gccacgctct gctgcccccc
52861 gctggtggag gacgatcagg gcagcggctc ccctcccgca ggtcacccca aggcccctgt
52921 cagcagagag ggtgtggacc tgggagtcca gccctgcctg gcccagcact agaggccgcc
52981 tgcaccggga agttgctgtg ctgtgaccct gtctcagggc ggagatgacc gcgccgtccc
53041 tttggtttgt tagtggagtg gagggtccgg gatgactcta gccgtaaact gccaggctcc
53101 gtagcaacct gtgcgatgcc cccggggacc cagggctcct tgtgctggtg taccaaggtt
53161 ggcactagtc ccacccccagg agggcacttc gctgatggtg ttcctggcag ttgagtgcat
53221 ttgagaactt acatcatttt catcatcaca tcttcatcac cagtatcatc accaccatca
53281 ccattccatc atctcttctc tctttttctt ttatgtcatc tcacaatctc acacccctca
53341 agagtttgca ttggtagcat atttacttta gcacagtgtg cctctttta ggaaactggg
53401 ggtctcctgc tgataccccct gggaacccat ccagaaattg tactgatggc tgaaccccctg
53461 cgtttggatt cttgccgagg agaccctagg gcctcaaagt tctctgaatc actcccatag
53521 ttaacaacac tcattgggcc ttttttatact ttaatttgga aaaatatcct tgaagttagt
53581 acctacctcc acattttaca gcaggtaaag ctgcttcgca tttgagagca agtccccaga
53641 tcaataaaga gaatgggatg aacccaggat ggggcccagg ggtcctggat tcagactcca
53701 gccgtttagg acagaacttg actaggtacg aagtgagcgg ggtgggggggg caatctgggg
53761 ggaactgtgg caccccccagg gctcgggggcc atcccccacca catcctggct ttcatcagta
53821 gccccctcag cctgcgtgtg gaggaggcca gggaagctat ggtccaggtc atgctggaga
53881 atatgtgggg ctggggtgct gctgggtcct aggggtctgg ccaggtcctg ctgcctctgc
53941 tgggcagtga taattggtcc tcatcctcct gagaagtcac gagtgacagg tgtctcatgg
54001 ccaagctatt ggaggaggca gtgagcactc ccacccctgc agacatctct ggaggcatca
54061 gtggtcctgt aggtggtcct ggggcttggg ccgggggacc tgagattcag ccattgactc
54121 tcagaggggc cagctgtggg tgcagcggca gggctgggcg gtggaggata cctcaccaga
54181 gccaaaataa gagatcaccc aacggataga aattgactca cacccttggg tctggcacat
54241 tctgtcttga aatttcttgt ggacaggaca cagtccctgg ataaagggat ttctatcttg
54301 cgtgtgcaat agagctgtcg acacgcttgg ctgggacatg taatcctttg aacatggtat
54361 taaattctgt tcactaacat ctgaaaggat ttttgcatca ataaacctaa ggtatattgc
54421 cctgtcattt ccttgtcttg tagtgtctct gagtaggctg gaaggggtaa ccagcttcac
54481 aaatcgagtt aggaaattcc cttattcttc cactgtctaa tagactttca taagattagt
54541 gttaattcct ctttaaatcg ctgctataat catcactgtg gccaccggta ctgaatttttt
54601 tgttaggatg atttttaaac aagcatttta atgatttttc cttttatttt cggctgtgct
54661 gggtctcgtt gctgtgtgcc ggcgttctct cgctgtggcc agtgggggcg ctgctctcgc
54721 gttgcgaagc tcgggcttct gactgcagtg gcttctctcg ttgcagagcg cgggctccag
54781 ggcgctcagg ctcgcgtggc tgcggcacgt gggctcagta gtcctggggc acaggtgcag
54841 cagcctctca ggacgttttg ttcccagatg gtgggtcggt cgaaccggtg tccctgcgt
54901 tgcaaggtgg attcttcacc gctggaccac cagcgacgtt ccctggaggt ttttaattat
54961 ggatttaagc tctcattaga tgtctcctca catttcctat ttctttttga gtcagtttga
55021 tactttgttt gtgtctgtaa gtttgtccat tttatccaag tcatctaatg tgttgataga
55081 caattattgg ttagtcatct aattgttggt ttacaatttt gagagcattg tcctgcaatt

55141 ccttctatct gcaagattgg taataatatc tcccaagagg agtcacaaac tgaaatgaga
55201 ttanatacag gctttttttt taaaagaatg aacttatgtt gttgcctttc tcatagatct
55261 tacttcttag catgactgta cttactgact ggggcgtttt catgtctgtg tggagagcta
55321 ccattagtac ttcttatcgc ccaaagacat cgggctcctg ggcacagtga aaacactcct
55381 ttctgtggct attttgcaaa atatggccta gcctagcgtc ataagggatc acagctgaca
55441 actgctggaa cagagggaca tgcgaagcaa cgtgagggct ggaacctgga gggtcctctc
55501 tggggacagt ttaaccagct ataatggaca ttccagcatc tgggacatgg agctgtgaac
55561 tggaccaatg actgtcattt ttggaagaga aatcccagga gagaagggtc caggggaatc
55621 tgaggccgca tgcagtgcct caggacaggg gacaccttct ccagcagagc agggggccc
55681 gcccaggccg cctgcagtga ttccaccagg aggagatgca tccctgcaga cctctgacag
55741 cacggccctc tcctgagaca cagggtcaca cccgggggcc tggaacccct tgagacccta
55801 aacctttcct ttcctgacca ccctgacagc agtctagctc agaacagaca tcttcatttt
55861 cagcaggaaa atccttttcc tcgtttgagg gagcgactgg caccggagga gctgagtctt
55921 ttaaacacag gctgcctgaa cctcagggat gacctgcagc tgctcagagg aggctggagt
55981 gtgatagctc actctaatgt tactaaaagg aacatattgg acacccccctc tctgaaaaat
56041 ttccctcctg cctctcatct cttagtccac tttatcgccg ttttactgct tttctattta
56101 ctactcttaa cgccaaccta tcttatttcc cctcccagtt taacacggtt ttccctccac
56161 ccgctctctt taatctcaga agattctgcc tattcctcta ttatcacacg ccctactttt
56221 ttatttttttt tcttacccgc cttttattcc ctccccctcct cactctctat ttaattacat
56281 cttaactaca ccgcctgcgc tatcttcgaa tgtatccaaa tatttttccc ttatataaca
56341 ctccaggccg agcggctaac ttattataat ttctttatag cgcctaccta atttcccttt
56401 atttctaatt atctatatat acccatgcaa tttcgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
56461 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
56521 nnnnnnnnnn nnnnntgggt gtacgttata gagtaaacgc gcatgaagaa gtgggtcaat
56581 ctatggctgt gagaggcaga aaataatatt atcatatata atttatgtta taacacactg
56641 aggtggtggg ctcgtagaat agtgcggacg gggagaaagg tgggaaggag aagacacaag
56701 agagagatgt tcgcctcgcg ggatggatgg gcggagggat agaagaataa aaagaggaga
56761 ggtatagagg ggggcggggg gcataacgtg tggtggggta aatagtaggc ggtaattatg
56821 aaaaaaagaa agacgggggg ggcggtaaca tagaatacgc aaaaaagtca tatactgaac
56881 ggggattagg gagaagaggt ggggggcgtg gggtgcgggg gaaagaggtg tgtgtataat
56941 tggtatggag tgttatttga atatatatta atgtaatagg gagtgtaatt agtgaaattg
57001 tgggagtatt atattggggt gtgggggaca tggcaaagtg atgatcggga taaaaaaagt
57061 aaagcaagag gggaggggaa aataaggggg gggagaaggt cgaagaaaat aagaggaaga
57121 agaaagaacg ggggtggcgg gcgggggggg cgccgctctt gtatctggct tttttgttgt
57181 gtcggtggtt gttcgcgtct tgttgggtcc ggggcgggtg tgcggaaaaa aaaaaaggcg
57241 ggaggcccgg ggcccggtca cgcggcaccc ccgcgggtcc ctggcttctc cttcggcagc
57301 tccgggggtc ggtgagcctg cgcctccgg gccgccggcc cgagctgtgt gcgccctgga
57361 gaatcggagc cgctgtggca gcacgcggag ggcgcgcgca agggccacgg gacggacctt
57421 caaaggccgc ggcggagcgc ggcaagccga accgagggcg gtctggcgat cggccgagcc
57481 ctgctccccc ctcccgcgtg gccccagggt cgcgggtgga ctgggggcggg tacaaagcac
57541 tcacccccgt cccgccccca gaaagcctcc caggactctc acagagcacc cgccaggagg
57601 catccggttc cccctcggc tcagttcagt tgctcagtcg tgtccaactc tttgcgaccc
57661 catggactgc agcacccaa gcttccctgt ccatcaccaa ctcccggagt ttactcaaac
57721 tcatctattg agtcagtgat gccatccaac cgtctcatcc tctgttgtcc ccttctcctc
57781 ccactttcaa tctttcccag catcagggtc ttttcttatg agccagttct tcacatcagg
57841 tggtcagagt attggagttt cagcttcagc atcagtcctt ccaatgaaca ctcaggactg
57901 atttccttta ggatggactg gctggatgca gcgccagaca ccgaccgcgt ttacccccgtg
57961 tgtcctttcc aatggctgtc ccctgcgggc ctaggggcat tggtgcgggt ttgaatcctg
58021 tggccttgaa ttttacgcct tagttccagg tccagggcag ggccatccgg attcaggatg
58081 cttcccagcc cttcaggaat ggcaggtttt catggtcctt tctgagtgag ttctgagtgg
58141 tcatattggt gcccttggca gggagggctc ctgactttcc tatcttcaca tcactgtccc
58201 caaccccccaa gagaggcctc ttggcccagg gactgcaggg aggatgaagt caggagcaga
58261 agcatggggt agggggctca ggtgggcaga ggaggccccc ctgtgaggag gaacggcaag
58321 cgaggaggga acaggggcac cggcagtgcc tggcaagctg ggtgatgtca cgactacgtc
58381 ccgaccacac agtcctctca gccagcccga gaagcagggc cctcccctga ccccatctg
58441 ggcctgggct tcagttttct cctccctgca atggggtgac tgtttgcctc caggagaggg

58501 gagcatgtaa aggtggccac tctcttctgg cagacatgcc aggcctgggc cagcctccac
58561 ccctttgctc ctgcagcccc tgctgacctg ctcctgtttg ccacaccggc ccctcctggg
58621 ctgatcaggg ccccccctcct gcaggaagcc ctctgggaca agcccagctt gctgtaactg
58681 tggctttcca ctgtgacctg caacgtggga ggctgttact taaaactccc atgactggtg
58741 gattgccggt ccccagaaca aggccacgca tccctggagg ccctcgagac catttaaggt
58801 agttaaacat ttttacttta tgcattttca tgtgtatcag aaagaaaaaa aatgtatcat
58861 cagttcatca aatccatgat ttcttgacca atattgctaa gatgaggctg aaataggcat
58921 ttccatttttt aaaaaactga atcactctga agaaacagat ggcaggcttc cctggtggtc
58981 cggtggttaa cagtccatgc ttccagtgct gggggcatgg gttcgatccc tgaaaatttt
59041 aaaaaggaag aaaaagatgg ctccccccgtc cctgggattc tccaggcaag aacactggag
59101 tgggttgcca tttccttctc cagtgcatga aagggaaaag ggaaagtgaa gtcgctcagt
59161 cgtgtgcgac tcttagcaac cccatggact gcagcctacc agactcctcc gtccatggga
59221 ttttccaggc aagagtactg gagtggggtg ccattgcctt ctccaggcaa acggcctgct
59281 actgctactg ctgctaaatc gcttcagtcg tgtccaactc tgtgcgaccc catagacggc
59341 agcccaccag gctcccccgt ccctgggatt ctccaggcaa gaacactgga gtggggtgcc
59401 attgccttca gcctgctgct gctgctgcta agtcgcttca gtcgtgtccg actctgtgtg
59461 accgcataga cggcagccca ccaggctccc ccgtccctgg gattctccag gcaagaacac
59521 tggagtgggt tgccatttcc ttctccaatg catgaaagtg aaaagttaaa gtgaaattgc
59581 tcagtcgtgt ccgactctta gtgacccaat ggactgcagc ctaccagggt cctccatcca
59641 tgggatttttc caggcaagag tactggagtg gggtgccatt cggcctaggg agtgagaaat
59701 cacggctgtc ttccctcttc tcgccctcta ggggtctctg tggagcctcc ctggagaggc
59761 cgccggcggct ccggggactg gaggggggagg gggggttgag tcagccggtg gccctcccct
59821 cgctgcccgt ctcctccctt tttaggcaca agctgggcgc ccttttttagg cgcagcctca
59881 ccctgcgggc cactgcccgt gtttcggctc cccggagata aaacagattg cctgcacccc
59941 gggtcatcac aaggattgta tgaccgtttc ccagtgtgct caccaccctc cctctgattc
60001 tcagagacgc gccctcgcct caggaggctg ctcatcccag gccaaggggc ggcgtggggt
60061 ccccagcgcc ccgcacagac actgccttct gaccacctcc tcccaacagc ttacctgcca
60121 agaaggcctc ctgacccctc atcctgcccg gtggtttgga gaaagcctca tctggccccct
60181 ccttctcggg gcctcagttt ccccctctgt gaactggcgg attctgccaa gctgacgtcc
60241 tggccagccg cctccccgtg gccagtgtcc cccgggacac agctgaatgt ccctgctcgg
60301 gatgcacctt cccaagttgg cctgtcagga ggcgggggcg agcagggaaa cccgactcct
60361 ctcagacggc ccatcgcatt ggggacgctg aggccccgag cagcggcacc ctcctggcca
60421 gggtcattct cccgccccgc cccgtcccctc cgggcctccg agaccgcagc ccggccccgcc
60481 ccgggaagga ccggatccgc gggccgggcc accccccttc cctggccgcg ggcgcggggc
60541 gagtgcagaa caaaagcggg gggcggggcc ggggcggggg cggggcggag gatataaggg
60601 gcggcggccg gcggcacccc agcaggccct gcaccccccgg gggggatggc tcgggccgcc
60661 ggcctccgcg gggcggcctc gcgcgccttt ttgtttttgg tgagggtgat gggggcggtc
60721 gcggggtact attttttcat ttataattgg gtattagcta gcgagtggaa ccacacccct
60781 attccactat agccaatttt tgcgggggca tcttacatta cagactcgcc cgcctcttat
60841 ttcggtacag catatcagat cgtctcttta ctcagacact agtgattatt gtctatagta
60901 cacaaaaaga acggttgtgt cggcgtaatg gttgcatttt ccctcctcgt ttctcctgac
60961 cacctcaatt acaccaacac tctactattt aaatcacgta ttgtacgcca ccctccgccc
61021 gcgaactaaa agaatgtgca gatattctga agataaaatc gttcattgtt acgccccgcg
61081 cgcttcgcgt atattactct tagaacttct tattcgcccg agcagttatt caccccccgc
61141 aactagatgt cgccttaata tttgttctaa ccgttttgga ttctaacgat aggcgggaaa
61201 ggtagacatt cgaccgctac gacaactaaa atcgacgagc acaggctatt tatatcgcga
61261 ccacacgcgc gcggtataca naccgtaaaa ttatctaaca tcgagagtaa gggcacagag
61321 cgaaatacaa gcggcgtggt gggaggtgtg tctgtagtga attcgcacct cgcgccgccg
61381 cctctgtgcg tcgnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
61441 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnngatataa
61501 tattaataaa cagcggatag atgtgtgtaa gggaggaggt gcataagaga ttaaagagag
61561 gcgggcggag agaaatagag tagaggagga tgagagaaaa aagaaagcaa gcgtaggtac
61621 aacggcgggt gggtagtatg ataaagtgag tgtatatatt tgagtaaagg aagggtagat
61681 ggagtataaa gaagtaagga gaggagaggg cggcggagag agagagtgca aagaaaataa
61741 gtgggcaaag gcggggtggg tgagaagcag tagaagagaa gatagagaag ggggaaaaag
61801 aggaaaatga ggattagaac aagtaggaca ggatagatgt gaaaaatgag atcaggtcaa

61861 ggtggagaaa aagtagaaac tggggcgtga ttgtaaaaaa gggaggccgc gatggggcag
61921 caccataagc gaagagatga attaatgaaa gcaaggcagg gagaatcaaa tgagttgggt
61981 ggaggaagga ggctgtgact tccttcgctg ccggaaagag aactagaata gcctcgggct
62041 gtgggggggag gtaaagataa agtgacttct gggccctggg ggaggcccag gagtttctac
62101 cgagctgagc tgggtgcctc tcccaaatgc ccaaccccct gagagtcgac gggagagcac
62161 agcctggcca aacctgggca gggcacacgt gtccttcacc ccacagtggt cacgagccca
62221 gcgtggtccc tgcgtctggc gggaaacaca gaccctcaca ccccacacaa gggtccggcc
62281 gctttcaaat aacagcagcc gtgccctctg ggccggtgac ccggacacag agagatgaag
62341 tccgcatctc tcagagtgcg ctgtcctccg cccggtcagg cccgggtccc ctgcttctct
62401 gaggtcacca ggagggattg catgtgggtc tcagggacac aggttcagtg atgtgacaga
62461 gggtagtggg tcccagcagg gccggtcttt ggacccgttt ttctgaaaag ccagttggcg
62521 acctgggggtc acagcaaagc tgatcctgtt tggccaggag tctcccagtg acggcctccc
62581 ccagaacatc gggcccagtg ggggctccag ggggtagact tgcctcccag ctcacgcccg
62641 tgtcttgaca agtccatgat ttggtaaaat taatttgtgt tggatggagt tgatttagtg
62701 gtgtgtgagt ttctgtggcg cagcaaagtc aatcagttac gcatacacat gtatccagct
62761 cttcctacga ttctgttccc atataggtca ttatggggtg tcaggtagag cttcctgtgc
62821 tacgcagtac ggccttattc agttcagctc agtcgtgtcc gactccttgt gaccccatgg
62881 actgcagcac gccaggctcc cctgtccatc accaactcct ggagcttatt caaactcatg
62941 tccatcgagc cggtgatgcc atccaaccat ctcatcctct gtcgttccct ctcctcctgc
63001 cttcagtctt tcccagcacc ccctagagaa gggaatggca aaccacttcg gtattcttgc
63061 cctgagaacc ccatgaacag tacggaaagt ccttattagt tttctatttt atatatagca
63121 gtgcacacgt gtcagcccca atctcgcaat ttatcacccc cctccgccgc cgattggtag
63181 tcatgtttgt tttctacatc tgcgactcta tttctgtttt gtaaacaagt tcatttacac
63241 cacttttta gattctgcac atacgtggca agcccacagc aaacatgctc aatggtgaaa
63301 gactgaaagc atttcctcta agatcaaaaa caagacgagg atgtccactc actccgtttt
63361 tactcaacac agccctgaac gtcctagcca tggcaatcag agaagagaaa gaaattaagg
63421 aatccaaatt ggaaaagaag aagtaaaact cactctttgc aaatgacatg acacttatac
63481 ccagaaaatc ctagagatgc taccagataa ctattagagc tcatcagtga atttgttgca
63541 ggatacaaaa ttaatacaca gaaatctcct gcattcctat agactgacaa caaaagatct
63601 gagagagaaa ttaaggaaac catcccacgg catgaaaaag agtaaaatac ctaggaataa
63661 agctacctaa agaggcaaaa gacctgtact cagaaaacta taaaatactg acaaaggaaa
63721 tcagacgaca cagagagaga gagataccac gctcttggat gagaagaatc gatagtgtga
63781 caatgactat actacccaga gaaacataca gattcagtac aaccccctatc aaattcccaa
63841 tggcattttt cacagaatca gaattagaac aaaaagtttt acaagtttca gggaaacaag
63901 aaagatccta aagagccaga gcaatcttga gaaagaaaaa tggagctgga agagtcaggc
63961 tccctgagtt ctgactgtgt atacaaagct ggcatgattt ttaacagcag gggtgtaaat
64021 gaacttgttc acaaaacaga tggtggggtg ggcttccctg gtggctcagc tggtaaagaa
64081 tcctcctgca acgcaggaga cctgggttcg atccctaggc tgggaagatc ccctggagaa
64141 gggaaaggct acccactcca gtattctggc ctggaaaatt ccaaggacca tatagtccat
64201 gggtttgcaa agagtcggac acgactgagc gacttccaat cctggaaacg tcccattgtg
64261 gacggtgaac tggggttgtc caagctcagg gtaaccgttt gctgagtgac tgacactcct
64321 tctcatgggt taaaatgtgg ggcccaaggc caggaccaga ccccgcagtc agccaggcag
64381 accctgtgca gccccagcga gtgtgtggcc gccgtggagt tcctggcccc catgggcctc
64441 gactggagcc cctggagtga gcccattccc tcccagcccg tgagaggctg ggtgcagccc
64501 taaccatttc ccacccagtg acagatccgc ctgtgtggaa acctgctctt gtccccaggg
64561 aacctggcag gactcaggga gaatgtctca gggcggccac agatcagggg ctgggggggc
64621 agggctgggt ccagcagagg cctgtgccc actccccgga aagagcagct gatggtcagc
64681 atgacccacc agggcaccga cgcgtgcttg cacacaggcc gccccctcat ggtgacactc
64741 ttttcctgtg gccacatctc gccccctcag gtcctcctg ctccccagct cctggcctgg
64801 gaacctcttc cccgcccccgg ggacgtcagg gctggtgtcc actgagcatc ccatgccccgg
64861 gactgtgctg atcaccagca cctgcacccc ctctcgggtc tcaccaggat gggcaactcc
64921 tgcccatcca gcacccagcc tcctgggtac acatcggggg aggagggaga agcctgggcc
64981 agacccccag tgggctccct aaggaggaca gaaaggctgc cgtgggccag ccgagagcag
65041 ctctctgaga gacgtgggac cccagaccac ctgtgagcca cccgcagtgt ctctgctcac
65101 acgggccacc agcccagcac tagtgtggac gagggtgagt gggtgaggcc caggtgcacc
65161 agggcaagtg ggtgaggccc gagtggacag ggtgagtggg tgaggcccag gtagaccagg

65221 gcccatgtgg gtgaggcccg ggtggaccag agtgagcggg tgaggcccag gtggacaggg
65281 cgagcgggtg aggcccaggt ggacagggcg agcgggtgag gcccgggtgg acagggcgag
65341 cgggtgaggc ccgggtggac agggcgagcg ggtgaggccc gggtggacag ggcgagtggg
65401 tgaggcccgg gtggaccagg gcgagtgggt gaggcccggg tggacagggc gagtgggtga
65461 ggcccgggtg gaccagggcg agtgggtgag gcccaggtgg acagggtgag tgggtgaggc
65521 ccaggtagac cagggcccag agcaaagccc cggctcagca gtgatttcct gagcgcccac
65581 tgcttgcagg gacctcagcg atggtaaggc agccctgttg ggggctcccg actggggaca
65641 gcatgcagag agcgagtggt cccctggaga aacagccagg gcatggccgg gcgccctgcc
65701 aggctgcccc aggggccaca gctgagcccc gaggcggcca ggggccggga cagccctgat
65761 tctgggttgg gggctggggg ccagagtgcc ctctgtgcag ctgggccggt gacagtggcg
65821 cctcgctccc tgggggcccg ggagggacgg tcaggtggaa aatggacgtt tgcgggtctc
65881 tggggttgac agttgtcgcc attggcactg ggctgttggg gcccagcagc ctcaggccag
65941 caccccgggg gctccccacg ggccccgcac cctcacccca cgcagctggc ctggcgaaac
66001 caagaggccc tgacgcccga aatagccagg aaaccccgac cgaccgccca gccctggcag
66061 caggtgcctc cctctccccg gggtgggggg aggggttgct ccagttctgg aagcttccac
66121 cagcccagct ggagaaaggc ccacatccca gcacccaggc cgcccaggcc cctgtgtcca
66181 ggcctggccg cctgagacca cgtccgtcag aagcggcatc tcttatccca cgatcctgtg
66241 tctgggatcc tggaggtcat ggccccctcc ggggccccag gagccccatct aagtgccagg
66301 ctcagagctg aggctgccgc gggacacaga ggagctgggg ctggcctagg gcaccgcggt
66361 cacacttccc ctgccgcccc tcacttggga ctctttgcgg ggagggactg agccaagtat
66421 ggggatgggg agaaaaatgg ggaccctcac gatcactgcc ctgggagccc tggtgcgtct
66481 ggagtaacaa tgcggtgact cgaagcacag ctgttcccca cgaggcctca cagggtcctt
66541 ctccagggga cgggacctca gatggccagt cactcatcca ttccccacga ggcctcacag
66601 ggtccttctc caggggacgg gacctcagat ggccagtcac tcatccattc cccatgaggt
66661 ctcacagggt ccttctccag gggacgggac ctcagatggc cagtcactca tccattcccc
66721 acgaggcctc acagggtcct tctccagggg acgggacccc agatgggcca gtcactcatc
66781 catccgtctg tgcacccatc cgtccaacca tcacccttcc ctccatccat ctgaaagctt
66841 ccctgaggcc tccccgggga cccagcctgc atgcggccct cagctgctca tcccaggcca
66901 gtcaggcccg gcacagtcaa ggccaaagtc agacctggaa ggtgcctgct tcaccacggg
66961 aggaggggcg ctgtggacac agggcgcccc atgccctgcc cagcctgccc ccgtgctcg
67021 gccgagatgc tgagggcaac ggggggggcag gaggtgggac agacaggcca gcgtgggggg
67081 ccagctgccg cctggctgcg ggtgagcaga ctgccccccct caccccaggt acaggtctcc
67141 ctgatgtccc ctgccctccc tgcctcccctg tccggctcca atcagagagg tcccggcatt
67201 ccagggctcc gtggtcctca tgggaataaa aggtggggaa caagtacccg gcacgctctc
67261 ctgagcccac ccccaaacac acacaaaaaa atccctccac cggtgggact tcaccagctc
67321 gttctcaggg gagctgccag ggggtccccc agccccagga agccaggggc caggcctgca
67381 agtccacagc cataacacca tgtcagctga cacagagaga cagtgtctgg tggacaggtg
67441 cccccacctg cgagcctgga gagtgtggcc ctcgcctgcc ccagccgcgg tcagtcggct
67501 cagcaaccgc tgtccactcc cagcgccctg gcctcccctg tgggcccagg tcaagtcctg
67561 ggggtgaagc taagtcaggg agcctcatcc atgcccagcc cggagcccac agcgccatca
67621 agaaatgctt cttcccctca tcaggaaaca ttagtgggaa agacaagagc tgggggggttc
67681 tggggtcctg ggggatcaga tgaaggggtc tgggagcagc agcagcctca ggcaccccaa
67741 aacaaggccc aggagctgga ctcccagggc tgaggggcag agggaaggaa ggcctcctgg
67801 ggggttggca tgagcaaagg cacccaggtg ggggctgagc acccctcggc tggcacacac
67861 aggcccccac tgcagtacct tcccccctcgg agacccctggg ctcccgtctc ccgcctggcc
67921 tgccatcctg ctcaccaccc agaaatccct gagtgcggtg ccatgtgact gggcctgcc
67981 ctggggagga aggagattca gacagacagg atgccagggc agagaggggc gagcagagga
68041 tgctgggagg gggccccggg aggcctgggg ggcaggggggg caggagttct ccagggtgga
68101 cggcgctgtg ctatgctcgg tgagcacaga ggccccgggt gtcccaggcc tgggaaccca
68161 gcagaggggc agggacgggg ctcaaaggac ccaaaggccg agccctgacc agacctgtgg
68221 gtccagaagg cagctgcgcc ctgaggccac tgagtggccc cgtgtcccga accaccgctg
68281 aaacatggga cacacgttcc caggcggagc cactcctgcc ttccgggagg ctcccagcgg
68341 gctcatcgct ccatcccaca gggagggaaa ccgaggccca gatgacgaac atcccggcga
68401 gcaggtcaaa gccagcccct ggggtcccct ctcccggcct ggggcctccc ctctgcaggg
68461 tgggaaaccg aggccacaca ggggctccat ggggctgccc tctgccaggc cctggacacc
68521 ccgcgggtga ccccccgcctc tatcatccca gccctgccag gccctggaca ccccgtggat

68581 gacccccgcc tctatcatcc cagccctggg ggacagatgg gaggcccaag cgtggacccc
68641 ctggccaccc cctaccccac agccgggagg agccgggagc tggtggccaa gggcctagag
68701 gagccagann nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
68761 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnca atatagaggg
68821 ggtgggataa agggtaatat gatgtttagg tagttagagt taaattagaa gggtttggat
68881 aaagattaat aaaattacaa gcgtacatat cgtgtgagtg tgggtgataa tatttgtgta
68941 tgtggggaat agaagtgagt gtgagtagta ttcaagatgt aagtgtgcga atacaggtct
69001 gagcgatttg aatggaagtg aaaaaaagcg tgtgtgtgga ggaggcggga gaggaagata
69061 gtgtgggggg agaaaagaag gctagtgggt aaagaaatat cagtaggcgg ttgacgaaag
69121 aagaactagg aagaattaat ataaaaataa agggaggatt aaaaaataaa gagggaggag
69181 gtaacggaaa tagttagtta agaaaagaat ggagagtgga ggtaagataa ataagggagt
69241 aatgggagtg aggaggaata aataaaaaaa tggtgaggga aaatagagta gaatgagaac
69301 aagaatgaaa aagggagtga agggggtgaa aaaaagtgaa gttgaaaaaa gaggaaaaaa
69361 aaggagaaga taaaaaaata aaataaaaaa aggaaaaaaa agaaaaaaag aaagaagggt
69421 taaaggacga aaagaaggga agagaaaaaa aatagtttaa gtgggggagg gtaaaaaaga
69481 attaataaag taaatatggt tgtggtcgaa aaaaaaaaaa aaattgttgt gttgatgaga
69541 agaaaagaaa aaagaagaaa gggaaaagca aaaagaaagg agagaaaaag acaaccccac
69601 cgcccgggcg catggagggt gaggatggcg cacgcccgcg gatggcacag catcacagca
69661 atcctaaaac gttttcagac cggtgcatct tcaccgcgcg cgcgccccgc ccggccctcc
69721 tcccgccctg accgcggacc cccacccgca ccggggagcc tacccccacc ccggggacgc
69781 tccgccacgc taaggtcagg actgccgtga agacgcgccg gggtgaaaac gttttatctt
69841 catgacataa gcgagtggtt ttgaaacagg tttacaaacc ctcgtgaaga cgcaccctta
69901 gcgttaggtt ttgtttttt accatgtgac gatgcaacta ttttcttcct ctcttccaca
69961 gtggctagtc gcctccagag cgaggggtat ctcttgtaca gagaccctcg gaacatccgg
70021 aggtagtttc ccacctaggg gtaaagcgag aaggctcatt acgagggccg gggctcctcg
70081 gggaagggca gggccctggc gcagaggctc tgccacctca gtgacacgca gaccacgcgc
70141 ggcctgcagg cgccgggctc tgaaagcagg caaagcccga tctgctgaca tcaggggttc
70201 cgcagcagcg aaggtctggc ccgcacctgg cccactggca gggggtaagc tctgcctccc
70261 gacgacagca ccaagttcag gaagggccac gcagacactg gtgagacacg gccccccggg
70321 agctgcccga gaagctctga ctttgcacta aagatctctg gcgcggtcca aaaatgtaag
70381 gcctctcttc cttttatctt aagactttga tatttttacg atgtaataaa taccaagaag
70441 ggcttttaat ttcagacaga tgtaggataa tttccccctgt agcccttgct gctttgttta
70501 gtaacgaaac tcaaaccaga aataccaaag gaattttcca aagagtttca aaagcgctta
70561 tcagcaatca ctagactgct gcatacatca tcactgcccc aaacaatagc ctgcctgtgc
70621 cagttactca aagtactact tacttgacga aaacaaatct agtcctaacg tttttacaaa
70681 gaaactccac tcttccgcca acttttcaga aacaaccact cgatcacgtg gcaggggacc
70741 gtggctggac tgggtgctgg ctccttctgt gaccaggcaa cactgccccc ttctcggcct
70801 ccctacgcct cttgacaaat gttcatcagc tgtaaagttc accccacgag ggacccactt
70861 ctgctatttc ccacgtacct accccattat aggagttttc tttgtgacag tttctgcatt
70921 tttcatggat ttagaggttt acataatcag ggctgctgaa cagcatgaga gacgtggcca
70981 caaggtccct cctgcacctt gccgcagggg cagggcgagt tatctggctt gagcgtggtt
71041 accatcaggg ggtaaacaca gtttccagga cgtttttgac aagacactga cccggatgcc
71101 cccactacca ccgtgcaggt cctgcaggcc tcccagcctc ccaggcccct cccgaggtcc
71161 cttcggaact taggggactc ggtctgcccc cctgggtttt ccctgcacca gcttttgccc
71221 cctctggacc caggtttccc aaatggaaaa cgaaggtgtg ggtatggaag ctccctgggc
71281 tcctctcagc tgtgcctctg catggtgatg acggctgccc atcgggggggg gcaggactgg
71341 ggcagctgcg gacaccctcc caaggctgct acccccgagt ggtgtggggc gctgtgggca
71401 cgctctgctc agcgcaccta ctggaaacca gcgcctgccg tctgcccggg gcaaccggcc
71461 cgggagccaa gcaccactgc cgtcagagga gctgctggct gtgagtggac gccagtctag
71521 ctctgaaccc tgcccaggcc tcctgaggtc tgaacattgt aaaatcaggc cccggacggc
71581 aactgcctct ccctcctgcc gtctggtctc cataaactgc atctcaggac aaatcttctc
71641 actcaccagg gctgaaacag aagactgcag ctatctttct caaatctaag gtgtgctaca
71701 gggcaagtcg cagaaactgt ctggcctaag catctcatca gatgcctgag acaagagctg
71761 tggacgccaa gctggagcca gagctcctcg cgttctgccc acctggcacc gcgttccacc
71821 cagtaaacgc aggcttgatt ttcaaaagta ccaccgactc agagccaatg ctaaaccgac
71881 cacttttcct gcccattaga ttgggtgaag gtttctttaa tcaatctgcc agtcaccaca

71941 tgccgcctct gtgcccacag gctggcgaag acctttctga gctacggcat gtggcaggca
72001 gcggcacctc tcttcagtac ggccagctgt caaggggagc gtttctgtga tgatgtgaaa
72061 atacattgca tccggccccg tgtttcatga acacgggtga ggaaaggaaa cacacaaagt
72121 tctgatgcga ctgacagcac gggtctcata actcaataca agtcagacaa accacaggga
72181 gtcacaggga atcccaatag cctcatctag tgtgaccatc atgaggctta atttattcag
72241 tgtattcaat cataaagagg gggaaaaatt gtaaaaaaaa aaaaaaagaa agagtgaaat
72301 gtgtaatact gaaaactgtt gctaggagaa gcaagcattg gcgtttgtaa ctgctttgac
72361 tccccaagac ccacactcgc ctcgctacaa aagggaggca ctgctgctca gtacttgcac
72421 acccgaactg cggatttgta atttaaaaat gtgtgtgtgg acacagcaca agccagagac
72481 tgccaaaggt tgagggacac tggaagaact taatatactt ggtgcatgct gccagtgaca
72541 gtcagtcacc agctgattca atagagtgcc gaaaggtcac cttttaggta aggatgaagg
72601 ggttctgggc tcgtttactt gcactaactc agagttagtc cgagatatcc gaagtgccag
72661 gtgcctccca tttgctgatg gatctagctc agggacggct gggccctagc catccaaaaa
72721 tcaagcattg ttctcccaac ctgtcttctc gctgataatg gaaggtcaga acgcccaccc
72781 gcccacctca aagtcaaaga acaccaagcg ggtgagtccc cactaagctc ggtgtttcca
72841 atcagcggtt tcaggattcc agctggggca atgagggagg gagcgtgcga gggatccaac
72901 acctcgcccc gtgcgcagca agggataacc caacaccccg tttctgtacg tccggctgga
72961 gttgtggaac tcagcgcgga cccgggggcca ccgcgacccc cgggaccctg gccgcgcggc
73021 gcatccccgc tgccgggaca cgggtaagcg tccccaaact gccggacgcg gggcgggggc
73081 ttctccgcca cgccccgata ggccacgccc aaggacaagg atggtcgtgc ccagacggcc
73141 ggggcgggnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
73201 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnncg gagggggggg
73261 ggcggggcgg gggctgccgc cgcgcgtata ggacggtggt cgcccggcct ggggtccggc
73321 cgggaatgac cccgcctctc cccgcatccc gcagccgccc cgccgcgccc tctgccgcgc
73381 accccgcctgc gcaccccgccg ccctcggccg cggccccggc ccccgccccg tcgggccagc
73441 ccggcctgat ggcgcagatg gcgaccaccg ccgccggagt ggccgtgggc tcggctgtgg
73501 gccacgtcgt gggcagcgct ctgaccggag ccttcagtgg ggggagctca gagcccgccc
73561 agcctgcggc ccagcaggtg agcaagggct caggggaaac tgaggccccga cacagagccg
73621 cagcaagaag gatcctactg gtcactcggc tgttggcctg gggtcatcac aggcgggctc
73681 tcccaaccca tccctgagg ccaaggtccc tagaaccccg tgggcagaca ccaaccagcc
73741 ctttaaatat ggggaaacca aggtgcttag gggtcagaga tagccctagg tcgcccaacc
73801 ctagtagaag ggagggctgt tggagttcct gagtgccccgc tctcccaccc cccgggaggc
73861 cccttcctga gcccaagggt gactggtagt cagtgacttt gggcctgccg acctgtaccc
73921 cactgggcac cccaccagtc ctgagccaca tttgggctta gtgacggggt cagggatcat
73981 gaggatcaat gtggctgagc caggaaggtg ttagaacctg tcggcctgga gttcatacca
74041 gcactgcccc gggcttttct agacccatgt cccgcctcct gccccacctg ccctgttcc
74101 cgcaccccac cagcagcggc aggggcttcg agagggctgt gggctcaccc tatttcaggg
74161 atggagccgc taagacctgg ggcacactgc ccgctaggga cccctgaggc accagggccg
74221 ggggctctgc ggaggggcag ccgccacccc cagctttgga gtcctctccc gggtgcccag
74281 cccgagctga tccggctgcc tcccacgctg tgccccaggg cccggagcgc gccgcccccgc
74341 agccccctgca gatggggccc tgtgcctatg agatcaggca gttcctggac tgctccacca
74401 cccagagcga cctgacccctg tgtgaggget tcagcgaggc cctgaagcag tgcaagtaca
74461 accacggtga gcggctgctg cccgactggc gccagggtgg gaagggcggt ccacggctcc
74521 cactccttcg gggtgctccc gctattccca ggtgctcctg cacttcccat gtgctcccga
74581 ttctccctgg tgctccctct cctcctggct gctcctttgc ctcccaggtg ctcccacttc
74641 tccctggtgc tcctgctcct cccggcggct cctgtacctt cggcctgacc tcctccctct
74701 acaggtctga gctccctgcc ctaagagacc agagcagatt gggtggccag ccctgcaccc
74761 acctgcaccc ccctcccacc gacagccgga ccatgacgtc agattgtacc cacgagctg
74821 ggacccagag tgaggagggg gtccctcacc ccacagatga cctgagatga aaacgtgcaa
74881 ttaaaagcct ttattttagc cgaacctgct gtgtctcctc ttgttggact gtctgcgggg
74941 ggcgggggggg agggagatgg aagtcccact gcggggtggg gtgccacccc ttcagctgct
75001 gcccccctgtg gggagggtga ccttgtcatc ctgcgtaatc cgacgggcag cgcagaccgg
75061 atggtgaggc actaactgct gacctcaagc ctcaagggcg tccgactccg gccagctgga
75121 gaccctggag gagcgtgccg cctccttctc gtctctgggg gccccctcggt ggcctcacgc
75181 tctgtcggtc accttgcccc tcttgctgat gcaatttccc cgtaattgca gattcagcag
75241 gaggaatgct tcgggccttt gcacctgacc gcatgagcag aggtcacggc cagccccctt

75301 ggatctcagt ccagctcggc cgcttggccg tgacgttcca ggtcacaggg cctgccggca
75361 cagaggagca ggcccttcag tgccgtcgag cactcggagc tgctgcctcc gctgagttca
75421 ctcagtgtct acgcacagag cgcccactgt gtaccaggcc ctattccacg ttccccagtc
75481 accgagcccc cagggctggt ggggacctgc cctcgggtac actgtgtccc gtcacgtggc
75541 tttacgtgtg tctctgaggg aggctggcat tgcggtccac ctctcagcac aaacatctgt
75601 cccctgggaa gggggtccca tttctgggtg cgagcagccc cctggggtcc gtgtctcctc
75661 cttacctggc tcaaggcccc ggctcctggg tcctggacag cagggagccc acccctcggg
75721 gctgtggagg gggaccttgc ttctggaggc cacgccgagg gcccaggcgc cgcctccggc
75781 cgtcgccctg agggagcagg cccgacgcca gcgcggctcc tctgtgaggc ccgggaaacc
75841 ctgcctgagg gtgcgggtgg gcaggtgccc ctgccccccag gctctcctgt gtgagtgaca
75901 ctcaccagcc agctctggat gccacccatc cgggttctcc aggaggcact catagcgggt
75961 ggggtcccct ccctcccccc tctgtggagg gagggagtct gatcactggg aggctggtgg
76021 tccgtacccg ccccccccgac tctggacgtg tttactaccc ccgcctgggc tcaggacagg
76081 gcattggatg ggaaggacag ggctgggtcc tggccaggct gggggctctg cagggcatgg
76141 gtgcccctgt ctcttcttat attccaacgt cactgcaggg gggcgcaaat cttggacccc
76201 acttactgat gatctgcatc aggacatagg tccccccctcc tgcagcgggg ggctggccac
76261 ggagggcgct ggggaaggcc cctcctccag cccctcggcg aggctcacca ggtgcccatc
76321 ctcagccagc agggcgacgc tcgctgggag ggcggagagg gaggcagggc agggctggta
76381 cgacccccgc tggggcgggg gggccctcag ccggtcctcc agcacccttg ctgccccccc
76441 tcaccgtcag ggggcacctg gccgctctgc ctcaggtggg cggtgagggt cccaaggcca
76501 caccaggtgt tcaccagctc ccagcagctg gctgtgggag aggggcagag gtgggcgcat
76561 ggcacccgcc ttcccccccag accaggatgc tctgccttcc tcccgcccat ctcccccagac
76621 atctgaagga ctcttgcctc caccatgcag cccccgcctcc accagaagct caggttcccc
76681 gcccccccctc cccgaagctg caggacccct gaccagcgaa gagatgggac agttggaaca
76741 cacgctcccc cagcagcggc acagcagctg tgtggcccag aagagcccgc ctgtttccct
76801 caagcaactc cccatggatg tcatccccatg gacacccccct tcccccacacc gcctcctcgt
76861 tctcccccctc caaggcagag ggaacgcacc cccacctgtc tgctaggaca ggggacccca
76921 cttacctccg aacatcacct tgataaacat ggccgtggtg gggacagatc cctccgaccc
76981 ccaacttccg acctggggaa ggagctgggg tggagctcga ctgcagggtg gggccctgtg
77041 ggaggtgtac gggtggagag ggtgatgggt gggtgggctc aagcggagct ccttgctcag
77101 tccaggcggt ccctgcagct agtccaggat cctcagcctt ctccccctca ctggatcagg
77161 gaagactgag gttccctccc ctgccccccc acccagcttc caagctggtc tctgtggcag
77221 tgggagctgc caagaggtct gagcggccag tatccgggta acggggtttg tggagggtcc
77281 gggcattccc ggtgcagggc tctagtgggg gctggagcct cgggcccaga gctgtccaga
77341 gaccagtgcc ctcccacccgc cgccgcccgc aaggagagac agagctccca ggcggggagt
77401 cggaggttcc tggaggggga gcatcctcaa ctctgcaggc cccttcccca ggcgcactcc
77461 cggcctcccc gtcttctgtc cctgctctt gttgaagtat gattggcata cagttcacag
77521 ccactcttcg gagtgttctc cacactaagg atacagaaca tgtccctcgt cccccaaac
77581 tcccagccag gctgtcacga agagggaggc ggccgacggg gcagggcctt gcactcctgc
77641 gtgtggggtc cacaggggtc gtcccccgtgt cggtggcccc ttcctctcac gccaggaggg
77701 tcccctgcc tggaggtgcc gtggatccgc tcgctgcctg ctctttgggt tgtttcccgc
77761 atggggtgat gatgaagagg ccagtacaga cactcgccag caggtctctg ggtgaacagg
77821 catttatttc tctttcctga gggcagatcc tgggagtggg gtgccggacc gtccggggag
77881 agtatgcttc tgtttctaag aagctgccgt gttctccagt gtgctgcacc atgtcacggc
77941 ccctctgtgc gtctggactc aggagacctc cttctcagcg gccctcccc ccaggtggtc
78001 aggccatctg tgcccttctg ggggcagagc tcagcgccgg aggcgggagg aggcccagat
78061 cccagcgcag cccaccagcg ttgctctgct tccctcggca ttcatagctg gagaaagggc
78121 aaggagcacc ggctgaagcc ccacctggag gacgcacttc gatggcagca ggtgctcaga
78181 ggtggccccg ggcagcattc cccagacgca caggccagtg ctttcttccc aggacaccac
78241 tgtgtctggg gaccccgagtc ctgcagcacg gtcgggagcg gctgtgccca gattccggcc
78301 tgcaccctg gctccagcca ccacccctgt ttgtcaaggg gtttttgtct ttcgagccgc
78361 cgaggaggga gtcttttgtc tgcagtgtca cagaagtgcc ataaagaggg gcccacagtg
78421 ggagctttat aacattggtg cggagggctg taacaggtca gggaggcact tgagggagcc
78481 ttctagggcg atggagatgt tctaaaattt ggtctgggta caggctacag agatgtgtgg
78541 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt aaaaccctcg agccacacgt gtgaggtctg tgcatgtgac
78601 cgtacacagg agacctcggt ggaaagcagc cacctgctct gactgcacct gtggatttcc

78661 agctcctgcc ctcaggcggc cctgcggggc ccactggctg acggggagac ggcaccgccc
78721 tccccccgctg tcagggtggg ggggctgacg atttgcatgt cgtgtcaggg tccagcggcc
78781 tcccttgcgt ggaggtcccg aagcacctgg agcgccgccc gcagaacagc ggactcctgc
78841 ctgcctccct gcctctggcc atggcctgcc cgcctctggc cctctttctg ctcggggccc
78901 tcctggcagg tgagccctcc caaggcctgg ctcacctagg ggtgtgtaag acagcacggg
78961 gctctagaag taaatcgcgg ggaagtaaat cgtagtgggc agggggggatg gtttccgaag
79021 gggccctgag ggggacagga gacctggcct cagtttcccc actggtgagt gaccagatag
79081 ccagggtacc tttggactct gactctgggg ggctctcaga gactggtctc ctactcagtt
79141 tttcagaggg gaagctggtg tggccttgtc actgccctgc agggcctcag ggacaagcta
79201 tccctgagga ggtctccagc agtcagtggc cggaggctga gccgatggat atagtaacag
79261 cccaggcggc ctcttggggg tggtcagcct gtagccaggt tttggacgag ccgaagtgac
79321 ctaagtgatg ggggtctgca gagcaaggga tgagggtggg cagcaggagg acccagagcc
79381 caccagccca ccctctgaat tctggaccct tagctgcatg tggctccttg ggaagacggg
79441 gcttaagggt tgcccgctct gtggcccaca cagtgctgat tccacagcac tggctgtgag
79501 cttttgggag cagattctcc cggggagtct gacccaggct ttgtggggca ggggctggag
79561 ggaaggggcc caggccagac ctgagtgtgt gtctctcagc ctcccagcca gccctgacca
79621 agccagaagc actgctggtc ttcccaggac aagtggccca actgtcctgc acgatcagcc
79681 cccattacgc catcgtcggg gacctcggcg tgtcctggta tcagcagcga gcaggcagcg
79741 ccccccgcct gctcctctac taccgctcag aggagcacca acaccgggcc cccggcattc
79801 cggaccgctt ctctgcagct gcggatgcag cccacaacac ctgcatcctg accatcagcc
79861 ccgtgcagcc cgaagatgac gccgattatt actgctttgt gggtgactta ttctaggggt
79921 gtgggatgag tgtcttccgt ctgcctgcca cttctactcc tgaccttggg acctctctc
79981 tgagcctcag ttttcctcct ctgtgaaatg ggttaataac actcaccatg tcaacaataa
80041 ctgctctgag ggttatgaga tccctgtggc tcggggtgtg ggggtaggga tggtcctggg
80101 gattactgca gaagaggaag cacctgagac ccttggcgtg gggcccagcc tccccaccag
80161 cccccagggg cccagactgg tggctcttgc cttcctgtga cgggaggagc tggagtgaga
80221 gaaaaaggaa ccagcctttg ctggtcccgg ctctgcatgg ctggttgggt tccaacactc
80281 aacgagggga ctggaccggg tcttcgggag cccctgccta ctcctgggtg gggcaagggg
80341 gcaggtgtga gtgtgtgtgt ggggtgcaga cactcagagg cacctgaagg caggtgggca
80401 gagggcaggg gaggcatggg cagcagccct cctggggtag agaggcaggc ttgccaccag
80461 aagcagaact tagccctggg agggggggtgg gggggttgaa gaacacagct ctcttctctc
80521 ccggttcctc taagaggcgc cacatgaaca gggggactac ccatcagatg nnnnnnnnnn
80581 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
80641 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn agagggtggg tgggtggaat ttaatatagt
80701 ggtgcgcgtg gagcgtgggc ggcgcattta aggcggtcat ctaaaatagt ggatagggggg
80761 tggtgtgaca ataacgggtg gtggatgtgg tttacggggg gtgcaatagt tctgagtttg
80821 ttagtgtctt cttgatgggg ttgcggcgtg tggacctacg ccttgagtat gtgggggggg
80881 aaaagcagtg agggtagtag ggatgggaaa tattggtgga ggttctttgt tggtgtattt
80941 tttggtatta tgttgggtgg tggagtggtg ggttgggtgt aatttcgctt gcgttatgtg
81001 tttttttct ttttcgtgtc gtgggttggg ttggttggtg ctttgtggtg gtggtgggtt
81061 gtggtataaa aaaaaatgtg tggttgtgct cagcttagcc ctataacggt cggctttgtt
81121 tcttgtttgt tctgtgggcg tgagcggatg gctcgggcct ccgtgctccg cggcgcggcc
81181 tcgcgcgccc tcctgctccc gctgctgctg ctgctgctgc tcccgccgcc gccgctgctg
81241 ctggcccggg ccccgcggcc gccggtgagt gccccgccgtc ctccagcccc cccgccccgc
81301 cccgccctcc acgccgaggg gcgccggctc gcagagctgg atccaagggg gtgcccggga
81361 gtggcccggc gcggcccgtt accccgaaac gctgtctggg tgccccgggg gtgtggtgga
81421 tagtgagctt cccgtccctg gaagtatgca agtgaagccg gcgccgggat cgctcgggct
81481 ggctggtgag cgggcgggac tcggtcgggc gctagacgca cgccgccagc ccccagctc
81541 ccagacctgc ccactccgcg cccgcccggc cgcgatcccg ggtgtgtgtg tgtgttgcag
81601 gggagggaca gcgggagtgg ctacagggct cccgactcac cgcagggaca aagacccgcg
81661 ggtccccagc tggcgtcagc cgccaggtgt gtggcctcgg tgagcacacc tccaggcggg
81721 agggttgagg gaagcgctgt ggggagggca tgcggggtct gagcctggaa gagacggatg
81781 ctaccgcctg ggacctgtga gtggcgggat tgggaggcta tggaatcagg aggcagccta
81841 agcgtgagag ctccggtgtg gcctggcggg ggtggtaggg gggggacgcc cctgtgtgtg
81901 ccagcctgcg tgtgccctaa aggctgcgcc ctccccccact gctgggggctt cgggggacca
81961 gtcacagcct aggctactgc aggcgcacag ctccccggga gcccggccca cgcgggtgtg

82021 ccgctgagcc tccagcctgt cggggcaggg gtgggggcca gggatggggt cgttagcggg
82081 gttgggggca gacgcccagg cagactctct gggcacagct ccggtgacaa gggaggtctg
82141 gcaagcctgg gccccttctg tccagccacg ccagctctgc cctggccagt cttgcccccc
82201 ggcagtgctg gggatggaag ggggagcggg tacctcagtc tgggggcccc gcctcctccc
82261 cagccccgcc cggccccccta ggcctagggg cagagtctag gggtcaccct ggggagctgc
82321 tgaatccgcg ggtttaggaa ccggagggac ctgggctttt gaaccacgtg gccctaggtg
82381 agccctccgg cgcctcggta gccctcaccc ccagccttgt ccaggtgggc gggtgggagg
82441 cgacagtgcc cactgctggg ctgaacagcg tctgcaggga ggccaggaga gctgggcaca
82501 cggacacgtt ccatcacctg gagctgccac tgtgccactt gtgcggggtc aggcggggtc
82561 tgagccgggc tgtcatctgt cacgccacag atatgcaggg ggcactcggg gtcgcctcgg
82621 acatgcttat ccctggacgg ctgttggcag ggccgggaag gctctgtaaa tatttatcca
82681 tcccagctca cagctttcag ggttgatgaa agccccgccg cccgcccact gtgggggacc
82741 ccgccttccc ttctggagcc agcggggtga ggggggtggg gagatggacc tgcctgccca
82801 ggagcaggcg gtgtgactct ggcaggtcac ttgacctctc tgagcctcag ggagggcccg
82861 ggatggtgtg cggatgctct ctgccttcct cccagcctga ccagtgtcct cccctcgggg
82921 tcgcctcctg cccaccgcag aggggggtggc tatggggacc tgggccgatg gcaggcaggc
82981 cggagagggc atgcccggct cagccgtgcc cagcacttcc cagtccaggg gccccccgcca
83041 ctcccagccg ctggctgcct cccatttttcc cgattgcagg ttggccccga ggctgaccgg
83101 agcctctggc tcagctggga gactgaattc cccaagcaat tcctcaagga tgtgtgaggc
83161 tgtggtgtgg tgcctatccg ggagaggtgg ggtgagcgga ctgggcacct ccgcccaggg
83221 caggcccagg gagacgctgg ctgacgagca ggcaggcctg caaggaggac gagcagccat
83281 ctcaggaatg tgggttttgg agacaagcca cagctggggg ggtgggggggg ccatgggtgg
83341 ggaggcctga tccccaggtc taggtccagc tctgggctcc ctcgccgtgt gaccctgggc
83401 caagacctgg acctctctgg gccccgtctc ttcccctggg aggtggggcg atgcctgctc
83461 cccaatcccc cagggctgtg gatgaggcag acgaggtgtg tgctcatccc cacctcactg
83521 ccttccagca gccccgggcg gggggggtgg tggggactgg cgcacccagg tgaggatcag
83581 gccttggagc tagggagggc cccccagccc caggccagaa aggacacggg gagacagaat
83641 gcaggagggc ggcagagcag gggccagcgg tggggaaact gaggccaaga gcctgtggac
83701 gatgtgctcc aggaaaggac ctcgctgcct ggggcctgga tcctagagcc tccaggagcg
83761 gtgaccatga cgtgggcagg gaaccggagg ccccggcttg caggtggacc cggcgcgagt
83821 cactcttcct ctctggccct gagagcttcc ttccagctgc cgctcctgtg ttctaatgtc
83881 aagtctggag gcctgggggg caggtggggg ctgactgcca ggtgggggag ggcaggaatt
83941 tggcagagca gcgtcccaga gtgggagaag ccagcccatg gaggggactc tctccatgcc
84001 tgctgcccca aagggcgtta tagagagagg tcggttaccc cttcgccatg gccccgttcc
84061 cattgaacag atgggaaagt ggaggctgag agaaggctgt gacttgccca gggtctccgt
84121 ggcatggaac tgggcctgct gagtctcagg ccggggatct cgctgctgca ctgagcacgc
84181 caggatgcag gggtctgggc ctggacctag cgcctcgtgg gggcaagaga ggaaggcacg
84241 ctgggcctgc ctgtcaccct ccaccccacc gtggcttgtt gctcaggcct tcctgggggc
84301 agaggagagg ggagatttca ctcgctggca ggctaggccc tgggctctct ggggctccgg
84361 gggaacaatg cagccctggt ctttctgagg agggtccttg gacctccacc agggttgagg
84421 aaaggatttc tgttcctcct ggaggtcacg gagccgacat ggggaggagc aggggcaggc
84481 ccggggccca catcctcagt gtgagacctg gacgtgtgtc ctcccacctg acgctggggg
84541 tgggggtgg gggccggggg ggatccagtg aaccctgccc ccaaattgtc tggaagacag
84601 cgggtacttg gtcatttccc cttcctcctc ttcgtttgcc ctggtgggga cagtcccctcc
84661 cctggggaag ggggacccca gcctgaagaa cagagcagag ctggggtcag gggtgtgctg
84721 ggagcgcaga gagcctcctg ctctgcctgc tggtcattcc tggtggctct ggagtcggca
84781 gctggtgggg agcggctggg gtgctcgtct gagctctggg gtgcccaggg cctgggagag
84841 ttgccagagg ctgaggccga gggtggggcc ctggcggccc ggctcctgcc ccaaatatgg
84901 ctcgggaagg ccacagcggc actgagcaga caggccgggc cagacgggcg ctgaggctcc
84961 cggcctctcc cccagctccg ctgtgaccct cacctgcggc ccggggtgcc agggcccccg
85021 cttggttctg ccgtgtcttt gcaggctgat cccacgggct ctccctgcct ctctgagctt
85081 ccgccttttc caggcagggg aaccgcgacc tccaggctgg gacgcgggga gggtgtatgc
85141 gccaggtcag aatcaccccct ccaccgggag agcgtggtcc agggggcctg gcagggtggg
85201 gaccgagcat ctgggaactg ccagccaccc ccacccatgc agaggggaca tacagaccac
85261 acggaggctg tgcctccgct gcagcaactg gagaacaccc agccgcggcc aaacataaat
85321 aactaaataa taaaagtttt aaagatcgtt acttaaaaaa acaagtgtgc cccagtgatc

85381 ggaccccagt tcccggtgcc ctgagtggtg ccggccctgt gctgagcatg gcctggttgg
85441 ttcaccccca gatccacact aaagggtggg atcacccctа ctagtcaggt gagcagatgc
85501 agggggggag ggcggcagcc cctccatgct ggtgggtggc cgtggtgggt gtcctgggca
85561 ggagccagct cacggagctg gagaggacag acctgggggg ttgggggcgc ccaggaagaa
85621 acgcaggggg agaggtgtct gccgggggtg ggggtccctt cgaggctgtg cgtgaagagg
85681 gcaggcgggc ctgcagcccc acctaccegt ccccggccca aacggcggga gtaagtgacc
85741 ctgggcacct ggggccctcc aggagggggc gggaggcctt gggatcagca tctggacgcc
85801 agtcagcccg cgccagagcg ccatgctccc cgacggcctc cgctggagtg aggctgcgct
85861 gacacccaca ccgctgaccc gggcctctct cccgctcagg atgccccccg ccgccacccc
85921 gtgagcagag ggccacagcc ctggcccgac gcccctcccg acagtgacgc ccccgccctg
85981 gccacccagg aggccctccc gcttgctggc cgccccagac ctcccccgctg cggcgtgcct
86041 gacctgcccg atgggccgag tgcccgcaac cgacagaagc ggttcgtgct gtcgggcggg
86101 cgctgggaga agacggacct cacctacagg tagggccagt ggccacgagc tggcctttga
86161 tctccacctg ctgtctgaga cacgctggag ctgggggggag ggcagatccc tatggccaac
86221 aggctggagt gtcccccaac tcccgtgccc actgctcaac accccaaacc cacacttaga
86281 tgcactccca tgccctccct tgggagcacg gtctccacac ccacctggcc accccacaca
86341 cccgtggggc acggcccgtta gtcacccacg caacctctgc gggcaccgtg ctgcgggcca
86401 ggccctggga ctctcagtga gggaggcaga cacggccccct cctccgggggg agcgaggtgc
86461 tccccacgcc cggttcagct ctagcaccgc actcgggacc ctcacaggga gggacccact
86521 ggggcaggcc aggtgacggc tcgggtgacc tcggcccctg gcgctgagac tacacttcct
86581 gcagtgggcg gcgaagatgg gtgtggtgtc ccacgtcgtt gcagcgggga ctcctggggc
86641 ctcggaagtg tcctgggcgg ggagcctggg gagcaggaag ggcaggtctt ggggtccaag
86701 gcctccccac ggtcaggtct gggagggggc ctcggggctc ttgggtcctt tccgcccagt
86761 gcagaccctc gcggccacct aagggcacac agaccacaca aagctgtgcc catgcagtgt
86821 ggggagtggt gcgcacccctc agagcacact gggcccacat cacgcacgcc tgcccccctca
86881 ctgtgcatcc ggggaaactc ctggccccga cagccagcgg ggctgacgct acccegtgag
86941 ccagacccag gccccctca ccgcccctgt cctccccagg atcctccggt tcccatggca
87001 gctgctgcgg gaacaggtgc ggcagacggt ggcggaggcc ctccaggtgt ggagcgatgt
87061 cacaccgctc accttcaccg aggtgcacga gggccgcgcc gacatcgtga tcgacttcac
87121 caggtgagcg ggggcctgag ggcacccccа ccctgggaag gaaacccatc tgccggcagc
87181 cactgactct gcccctaccc accccccgac aggtactggc acggggacaa tctgcccttt
87241 gatggacctg ggggcatcct ggcccacgcc ttcttcccca agacccaccg agaaggggat
87301 gtccacttcg actatgatga gacctggacc atcggggaca accagggtag gggctggggc
87361 cccacttttcc ggaggggccc tgtcgaggcc ccggagccgg gcccgggctc tgcgtccgct
87421 ggggagctcg cgcattgccg ggctgtctcc ctcttccagg cacggatctc ctgcaggtgg
87481 cggcacacga gtttggccac gtgctcgggc tgcagcacac gacagctgcg aaggccctga
87541 tgtcccccctt ctacaccttc cgctacccac tgagcctcag cccagacgac cgcaggggca
87601 tccagcagct gtacggccgg cctcagctag ctcccacgtc caggcctccg gacctgggcc
87661 ctggcaccgg ggcggacacc aacgagatcg cgccgctgga ggtgaggccc tgctcccccct
87721 gcccacggct gcctctgcag ctccaacatg ggctcctcct aacccttcgc tctcacccca
87781 gccggacgcc ccaccggatg cctgccaggt ctcctttgac gcagccgcca ccatccgtgg
87841 cgagctcttc ttcttcaagg caggctttgt gtggcggctg cgcgggggcc ggctgcagcc
87901 tggctaccct gcgctggcct ctcgccactg gcaggggctg cccagccctg tggatgcagc
87961 cttcgaggac gcccagggcc acatctggtt cttccaaggt gagtgggagc cgggtcacac
88021 tcaggagact gcagggagcc aggaacgtca tggccaaggg tagggacaga cagacgtgat
88081 gagcagatgg acagacggag ggggtcccgg agttttgggg cccaggaaga gcgtgactca
88141 ctcctctggg cacagctggg aggcttcctg gaggaggcgg ttctcgaagc gggagtagga
88201 taaaaggtat tgcaccccat gaagcacgtg tgatccttgc ccctagagac aaggctctgg
88261 ggctcagagg tggtgaagtg acccacatga gggcacagct tggagaatgt cgggagggat
88321 gtgagctcag tgtgccagag atgggagcct ggagcatgcc aaggggcagg gcctgctgcc
88381 tgagagctgg cactggggtg ggcagccaag tgcagggatg gagcgggcgc ccaggtggcc
88441 tctttgctgc tcagaacgac ctttcccatg tatacctccc agcgccgctg gcattgccca
88501 gtgtccttct tgggggcagg agtaccaagc aggcattatt actggccttt tgtgttttat
88561 ggacaacgaa actgaggctg ggaaggtccg aggtggtgtt ggtggcggaa ggtggccgct
88621 gggcagccct gttgcagcac acacccccca cccaccgttt ctccaacagg agctcagtac
88681 tgggtgtatg acggtgagaa gccggtcctg ggccccgcgc ccctctccga gctgggcctg

88741 caggggtccc cgatccatgc cgccctggtg tggggctccg agaagaacaa gatctacttc
88801 ttccgaagtg gggactactg gcgcttccag cccagcgccc gccgcgtgga cagccctgtg
88861 ccgcgccggg tcaccgactg gcgaggggtg ccctcggaga tcgacgcggc cttccaggat
88921 gctgaaggtg tgcagggggc aggccctctg cccagccccc tcccattccg ccctctctcc
88981 tgccaaggac tgtgctaact ccctgtgctc catctttgtg gctgtgggca ccaggcacgg
89041 catggagact gaggcccgtg cccaggtccc ttggatgtgg ctagtgaaat cagtccgagg
89101 ctccagcctc tgtcaggctg ggtggcagct cagaccagac cctgagggca ggcagaaggg
89161 ctcgcccaag ggtagaaaga ccctggggct tccttggtgg ctcagacagt aaagcgtctg
89221 cctgcaatgc gggagacctg gattcgatcc ctgggtcagg gagatcccct ggagaaggaa
89281 atggcaatgc cctccggtac tgttgcctgg aaaattccat ggacagagca gcctggaagc
89341 tccatggggt cgcgaagagt cagacacaat ggagcgactt cactgtctta agggccacct
89401 gaggtcctca ggtttcaagg aacccagcag tggccaaggc ctgtgcccat ccctctgtcc
89461 acttaccagg ccctgaccct cctgtctcct caggcttcgc ctacttcctg cgtggccgcc
89521 tctactggaa gtttgacccc gtgaaggtga aagccctgga gggcttcccc cggctcgtgg
89581 gccccgactt cttcagctgt actgaggctg ccaacacttt ccgctgatca ccgcctggct
89641 gtcctcaggc cctgacacct ccacacagga gaccgtggcc gtgcctgtgg ctgtaggtac
89701 caggcagggc acggagtcgc ggctgctatg ggggcaaggc agggcgctgc caccaggact
89761 gcagggaggg ccacgcgggt cgtggccact gccagcgact gtctgagact gggcaggggg
89821 gctctggcat ggaggctgag ggtggtcttg ggctggctcc acgcagcctg tgcaggtcac
89881 atggaaccca gctgcccatg gtctccatcc acacccctca gggtcgggcc tcagcagggc
89941 tgggggagct ggagccctca ccgtcctcgc tgtggggtcc catagggggc tggcacgtgg
90001 gtgtcagggt cctgcgcctc ctgcctccca caggggttgg ctctgcgtag gtgctgcctt
90061 ccagtttggt ggttctggag acctattccc caagatcctg gccaaaaggc caggtcagct
90121 ggtgggggtg cttcctgcca gagaccctgc accctggggg ccccagcata cctcagtcct
90181 atcacgggtc agatcctcca aagccatgta aatgtgtaca gtgtgtataa agctgttttg
90241 tttttcattt tttaaccgac tgtcattaaa cacggtcgtt ttctacctgc ctgctggggt
90301 gtctctgtga gtgcaaggcc agtataggggt ggaactggac cagggagttg ggaggcttgg
90361 ctggggaccc gctcagtccc ctggtcctca gggctgggtg ttgttcagg gctccccctg
90421 ctccatctca tcctgcttga atgcctacag tggcttcaca gtctgctccc catctccccа
90481 gcggcctctc agaccgtcgt ccaccaagtg ctgctcacgt tttccgatcc agccactgtc
90541 aggacacaga accgaactca aggttactgt ggctgactcc tcactctctg gggtctactt
90601 gcctgccacc ctcagagagc caaggatccg cctgtgatgc aggagtgagt gaagtcgctc
90661 agccgagtcc gactcttttgc aaccccatag gactgtagcc taccaggctc ctctgtctat
90721 gggatttttc aggcaagagt gctggagtgg gttgccattt ccttctccag gggatcttcc
90781 caaccctggt ctcccgcata gcaggcagac tctttactgt ctgagccacc aggcaatgca
90841 ggagacctag gttcagtctc tgggtgggga agatcccctg gagaagggaa tgacaacctg
90901 cttcagtatt cttgattggg gaatcccatg gacaaaggag cctggaggcc tacagcccat
90961 agggtgcaaa gagacacgac tgagcaagtc acacacacag agccctacgt ggatgctcat
91021 agcggcacct catagctgcc atgtatcagg tgttggcatg ggcagccatc agcagggggc
91081 catttctgac ccactgcctt gttccaccgg atacacgggt gccttcctgt gtgtcgggcc
91141 cactcggctg tcagcgccca agggcagggc tgtcgggagg cacagggcac agagttaagg
91201 aggggatggg gacgttagct cctccccagc tctcagcgga tgcagcaggc aaaacaaacg
91261 ctaggaatcc tgccaaaccc ggtagtctct gcccatgctc gcccccatcc cagagccaca
91321 agaacgggag ctgggggggtg gcccggagct gggatactgg tcccctgggcc cgcccatgtg
91381 ctcggccgca cagcgtcctc cgggcgggga aactgaggca cgggcgcctc cggcttcctc
91441 cccgccttcc gggcctcgcc tcgttcctcc tcaccagggc agtattccag cccccggctgt
91501 gagacggaga agggcgccgt tcgagtcagg gccgcggctg ttatttctgc cggtgagcgg
91561 ccttccctgg tacctccact tgagaggcgg ccgggaaggc cgagaaacgg gccgaggctc
91621 ctttaagggg cccgtggggg cgcgcccggc cctttgtcc gggtggcggc ggcggcgacg
91681 cgcgcgtcag cgtcaacgcc cgcgcctgcg cactgagggc ggcctgcttg tcgtctgcgg
91741 cggcggcggc ggcggcggcg gaggaggcga accccatctg gcttggcaag agactgagnn
91801 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
91861 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnct gcaggtgccg gcggtgacgc
91921 ggacgtacac cgcggcctgc gtcctcacca ccgccgccgt ggtaaccgcc cccgggggtt
91981 gccaaggtta cgattggacc ctccccgccc cgaccctgct cccctagggt gggtgggtcg
92041 gggggcagtt tctaagatct cctggttccg cagcagctgg aactcctcag tcccttccag

92101 ctctacttca acccgcacct cgtgttccgg aagttccagg tgaggccgcc ccgcccccttg
92161 cacttgctgg cccaaccccct cccgcccagc gctggcctga ccgcccccca ccccgcccac
92221 cccacgcagg tttggaggct catcaccaac ttcctcttct tcgggcccct gggattcagc
92281 ttcttcttca acatgctctt cgtgtatcct gcgccgtggt ggaagcggga ggagggcggg
92341 gcgggggacc gggcgggagg cagcgggccc cgggaagctg agaccctcca aggggcacgc
92401 ttcctatacc aaagccgcag gttccgctac tgccgcatgc tggaggaggg ctccttccgc
92461 ggccgcacgg ccgacttcgt cttcatgttt ctcttcgggg gcgtcctgat gactgtatcc
92521 ttcccgggct cggggacctа tgggtccggg cctctgctgg ccctgaggcc ctgcttgagc
92581 gcatgccaca gagggagagt tgcgaccccg agctgagggt gtttttgagc gtacatcacg
92641 tgctcagctg caggtgcccc tgtcgaactc cagggctaca cccaaaatac cacagggcag
92701 ggtgcccagg ggctgagtcc tgaatgcagg tagccaggag gatctagggc tgggcccggg
92761 ggctggggtg aagtggagag gcagggccga tcaggggggc cctggaggcc accgtttggt
92821 cttagagtgg gaagcgaaac caacctgctt gagggtttca ggggtttagg aagtcagagg
92881 ggccctgggc agggcacaag accttgactc tggcccagct actggggctc ctgggtagcc
92941 tcttcttcct gggccaggcc ctcacggcca tgctggtgta cgtgtggagc cgccgcagcc
93001 ctggggtgag ggtcaacttc tttggcctcc tcaccttcca ggcgccgttc ctgccctggg
93061 cgctcatggg cttttcaatg ctgctgggca actccatcct ggtggacctg ctgggtgagc
93121 ctgctgtcca gggagcctgc cccaagctgg gtgtgctggg ccagagccct ggtcctctcc
93181 ccgccccccac ccctcttccc cactcctggc gccccatcc ttccagcccc tccaacaagt
93241 cagcctatag gttttactta ttcgagcctg acccatttgc tgacgcttgt gtggggcccg
93301 accccggtagg gatgggtggc tcagggtgcc tgctcacagc tccacttctt ctgacgtcct
93361 caggcctgac ctcctcccag gttctgccta ctctgggcca agcctggccc cacgctgggc
93421 tggctggccg tgcagggcat cagacccccа tgctttgggg gcttcagggc tgtggagggt
93481 ggcctcggca ttggcgcctc tcccacaggg attgcggtgg gccacgtcta ctacttcctg
93541 gaggacgtct tccccaacca gcctggaggc aagaggctgc tgctgacccc cagcttcctg
93601 tgagtgctga cagccttccc cacccccttc cccagatggc tctctacccc atgaggggggg
93661 gggaccctgc cagctgccgc tcagcgtggg ctcctcccca caggaaactg ctactggatg
93721 ccccagagga ggaccccaat tacctgcccc tccccgagga gcagccagga cccctgcagc
93781 agtgaggacg acctcaccca gagccgggtc cccacccccc acccctggcc tgcaacgcag
93841 ctcctgtcc tggaggccgg gcctgggccc agggcccccg ccctgaataa acaagtgacc
93901 tgcagcctgt tcgccacagc actggctctc ctgccgcggc cagcctctcc acgcggggca
93961 ggtgctgctg gccgagagcc agggccacca agcctgacgt gctctccgac ccagaacatt
94021 ggcacagctg gaggcccaga gagggtccag aacctgccca ctcgccagca gaactctgag
94081 cacagagggc agccctgctg gggttctcat ccctgccctg cctgtgccgt aattcagctt
94141 ccactgatgg ggctcacatc tcaggggcgg ggctgggact gggatgctgg gttgtgctga
94201 gctttggccg tgggggccct cctgtcccga actagcaacc cccaagggga cctctgcttc
94261 atttcccagc caggccactg aaggacgggc caggtgcaga agagggccag gccctttctg
94321 tgactccgaa gcctcaagtg tcagtgtttg cagagtccag tggctgaggc agaggcctct
94381 gggaagctct gccccctgccg tttgcagctg aggccggcag gagcctcacc tggtccccag
94441 ctcacgggca ttggaggacc agtccgcacg gtggtttact cctgggtcgg caccagccgc
94501 cgccggctgt cccttttcaca gaggataaaa gtactcgctc tggagttgga ctttaatgtt
94561 gtcatgaaac ctctggccca gcagcgggct ccgcagtggg tggcaggtga aggcccctcc
94621 ccgggcctct ccaggcaggt gccgcctggc cagcagggaa ggcaggcagt gtcatccccc
94681 actggctctg gggctcaggc tacctcctgc tgtggccgga acatctcccc cagtggtgga
94741 gcccagtgtc cgtgaggcca gctgggcctg aaaccttcct ctctgaagcc ccgctgtccc
94801 cttgccctgt atggagggca gaggctggag cgcaagttcc taggatgtgc ttgcgagacc
94861 cccgagccca ggggcgaggc ccatctcagc ccacccccga actggaaacc cttggagctc
94921 tgcccctcgt ggtgtgaggc ccctgctatg cgaccctcag ccctgccagc aacggaaggt
94981 gcagggcccg ggcccacggg cttaacgcaa ctgggcctgg gtcacctgcg gggcctggtc
95041 ccaggaggaa gacccaggtg ccaccctcct gggtgccacg tccaggtcac gtggggaccc
95101 gtccatgtca cagaagatgc agggtcaccc ggtgagctgg cgccgggccc tgccagagca
95161 ccagccgcgg gtggaggtgg gccccagctc tcctgtcagg cacgtggtgc tgggaggtgc
95221 ggccggagca gtgcccacca gctgcagcag gacaggtggg cacaggccca ccagcagtgc
95281 ccgcacggga tgggcccctg caagggccag agaagccacg ctcctggctg ggggctgggc
95341 tgggactgac aggtggccct gccctctgcg ccccactact tcccagccac ccgggactcc
95401 aaggacttgc tgagctgggc aggtgggacg ccgaggggag tcaaactgct cgtgggggca

95461 ggaggggcgg tccacagggc tgagccctga gctgaaccct ggccctgctc gtggttgtgg
95521 gggtgggggg gtccagtggc gccctagccc tgctgaggcc cagctgggac gtgcgcgccg
95581 gagggcgagg ggccagccca tgccatgctg tccccctgttc tcagctccat gctaccactt
95641 tgaagaaaca gaacctgttg ccttttttatt tagaaagtgt tgcttgcccc gcctggggct
95701 tctatacaaa aaacaaacac agctcaacgt ggcctctcct gaccagagac gggcggtggg
95761 gactgggggct cagcagacgg aatgtgtccc cggcggcggg agaccaggag gccccctggcc
95821 cgctcctcag gacggctggg ctgtccccac ctggtcccct ccgagccaga agatggagga
95881 gaggtgggct gatctccaga tgctccctgg gagccaagcg ccacggggtg gtcaccaggc
95941 cggggccgtg ttggccagac gcctcatccg cctgtgggag ggggagggca gcaaccccccg
96001 gatctctcag gcaaccgagt gaggaggcag gagcccccag cccctccctc ggccgctctg
96061 ctgcgtgggg ccctgaagtc gtcctctgtc tcgcccccct ccccagggag agtgagcctg
96121 ttctgggctg tggtcagacc tgcccgaggg ccagcctcgc ccggggccct gtcctgcctg
96181 gaaggggctg gggcagcacc ttgtgttccg gtcctggtcc cggatcttct tctccatctc
96241 tgcatccgtc agggtctcca gcagcgggca ccactggtca gcgtcgcctg tgttccggat
96301 ggcaatctcc accgtgggca gggggttctc actgtggagg acgagagagg tagacggctc
96361 acagagcagc tgcaggagag gcccctagaa agcagtgtcc acccccgctgc gggcagacag
96421 gacatggagc ctggtttctg cacccggctc ccgacacagg gcggccgggc acgctgccaa
96481 catggcatct ccgggtctgc atgtggggag gggtccacag gacagtgctg caggtccagc
96541 cattcccagt ggacttgctg ggaggaggag ggccgtccgc cccgctcagt gtccaggaga
96601 aaggagagca aaggagtcca tccacccagg agtggagtcc cagggccccct gccctgacca
96661 gcctgcaggg ggccccctcgg cccacatcac aggggcccag aatccataag ccctgactgc
96721 tccacccccgg ggccccctcaa agacgcgcct agactccgtc cgagggccac ctgcacaccc
96781 tctggcgaag tggactcagg gctgggggtc agcctcggtg aggccgcaaa ggctggggac
96841 tcctggccga gctgctgcct ctgccaggag ccaggcccag cctgccggcg agcctcagcc
96901 acgccctcac ccaccctgcc cgcggcgcca cgctggcctc cgggtcctct cctctggcct
96961 cctgctgggc cactggtgct cagccccagc agtcggcctg ccaggagccc tgcagagtca
97021 gccccccagag ggaggagggg gcccgggggga acagcacagg aacaaacaga cccctggcct
97081 tagttttagc tcctcatctg gaaaatgggg acagtgtcct tgctgcgagg ggtttcagag
97141 gaccactgcc atgcaacacc cagcacacac ccactgcgtg ggggctcggg cccgagccgg
97201 tgcccccgag tcccaggctg gtggctgggc cgcccccagcc accctgccga cagctgcttc
97261 ccagccgggc ggtgctgcgg cagtccagaa gccagcactg cagacccaaa tgtcactcct
97321 cacgttgcgg gctcccagct gccttccttg ggggcagcag acacgaaagt caccaagccc
97381 acgccgacgg gagcaaacac gtcttcctct taaacaagtg cgggtcccgg aggccctgtg
97441 tttacctccc tgtggctccg ggaagattgc atcccagggg gttgttctaa accaagggct
97501 gctcgggcca ggcctggaag gaggggcctg gagccaggag cccacccctta cgggcattcg
97561 gcttcctggg tctcaaggcc ggctgggacc ctgcattccc accacccgcc aggtgcaagc
97621 agggaggccg tgtcggagga ggcagagggc ctggagggtc gtcttcgacg tgacctcact
97681 tttacaacct cacaggtgcg gcaggccagc tgggaggcat ggctgtgccc tcctggtaga
97741 tgagaacaag actgcaggga gtgatcccca tgaacttccc caaccaggag gagacaaaac
97801 tcggtgtcgc cctcctgctt aagatcaact gactctggac aaggggccca gcccacccga
97861 tggggaaagg gcagtccttc caacaagcgg tgctgggacg ggacccggca ggccatggtt
97921 tctcagctat gacaccagca gcacaagcac cccgagaaaa acagctaagc tgggcactgt
97981 cacacaagtg aactccaaac ccaagaaaac cacaaaaagc ctgcggatct tcagatatgt
98041 gggaagggac ctgtatctgg aatgtataac gaactcctga aaagtgaaag tgttagtcac
98101 tcagtctgtt cagctctttg caaccccatg gacggtagcc tgccaggctc ctctgcccat
98161 gggattctct aggcaagaat actggagtgg gttgccatgc cttcctccag gggatcttcc
98221 caacccaggg attgaacctg tgtctctctt gcactggcag gcgggttctt taccagtagc
98281 gccacctgag tagaaacact ccaggtgccc tgagtgtcag agcaggaggg actcggccca
98341 ggcctgtgag gggacctct ccgagtcccc tgctgcacag cagtgagagg tgcgttctga
98401 gtcagcctcc agggatgagg gacttggtgt cgacatcact cccaggacct caggatctgc
98461 tctgggaagc gaggctcccc aggctggccc caggcccgct ggcctcagct cgtgagccgt
98521 gcgtggacag gtgccatgag caggcctccc acgggactcg gggcgcggcc tggaccccgg
98581 ggctgccagt ggtcgcgggg ggccccgtgt ggcggctgtt ccctctcttg ctccgagtcc
98641 taggaacatg gtgggcgctg cctcctgggg tttctggaga agcagctgag atgcaaacag
98701 ccccacgcgc tccctcagct gttcccctgtc acgggtggcc ccttggtgac ggcctccatg
98761 cagggacggt gacagctcga gcagccgcgt aaaaccacac ggggacggtg gcagctcgag

98821 cagccgcgta aagcctgaca tccaatttgg aagcctcccg cagtggaaga ggggccggg
98881 gacggggctg cccggggcga gctccaccgg gtcgggggtc acgaggagcc cacccgcgtc
98941 cccgccacca gcacctggga ccagataccc tccccgctct gagggcggcc tgaacgccgc
99001 ccccteccac gggggcgccc accgcctgct cgtggactga acaagaggcg gcagtggcct
99061 ccagaccccc tcgggggagg gcagacctgt ccgagactga gcacaagtcc agggaatgag
99121 caagggtctc agtaatgtcc ccaccgggac gggacgggag gaggcgacag aggccgctga
99181 ggtgcggggc agccctcagt agctggcatc aaggccccag gcagtcccgg ggcatccccg
99241 caggggccgg gggcgaccac cggcccgagc ccaggcagtc ccggggcatc cctgcagcgg
99301 gcgggggcga ccaccggccc gagccctacc tgaaggcgta ggtcttctga tgccagctca
99361 gctgtccccg gatgctgtag gcgatggtgg tgacgaactc cccgcccagc cccagctcgg
99421 agcacagctt cagagcgaac ttctcgggcg agttctcctt ctccgacatg tcccactcga
99481 actggtccac caaggagatg ttccccacgt ggatgttcag ctggccccgg agcacagaca
99541 tgagccagag cggcccccte tggggccagg ccgcacccte accacccctt ctccccggaa
99601 catccccgcc tcgttcttgg ccgcgcccct gtgctgctac ttggggtaag gaaaacaacc
99661 cccatctctc tgaaaagggt taactagcga ggaagatgcg ctggtaactg gaaaactccc
99721 tacaaagaaa gcttggatct gatggcttca ctggtgaatt ccaccaaaca tttcaagcac
99781 taacaccaat ccttatcaaa tcctgccaaa aaactgaaaa ggaaggaaca catcataact
99841 ccctgccttg ataccaaagc cagacaaaga tactacgaga aaggaaaggt gcagaccggc
99901 acttactgtg gacattgatg tgaaacctca gcagacacga gcaaaactac attcaccagc
99961 acgtcagaag aatcacacac cgttataaat gatgggatga tgacacaacc acattataaa
100021 cggtggggct tactctggtg atgtaaggac ggctcagtaa gaaaaccggt caatgccatg
100081 aaccacttga acagagtgaa ggacaaaaac cacacagtca tcttgataat tggaggaaaa
100141 tcattagaca aacttcaacg tgctttcacg ataaaagcac tcagtaaact aagatcagat
100201 ggaaaccaca tcaacaagat taattcagtc aaaaaattca ctgcaagtat cacccacaat
100261 ggcagaagac tggtaacttt tcctctaaga tcaggaacga gccaaagata cccagtcttg
100321 ccacttttgt tcaatatagc gttggaattt ctactcagtg cagtgcagtc gctcagtcgt
100381 gtccgactct tttcgacccc atggatcaca gcacgccagg cctccctgtc catcaccaac
100441 tcccggagtt cacccaaact catgtgcact gagtcagtga tgccatccag ccatctcatc
100501 ctctgtcgtc cccttctcct cctgcctcca atcccttcca gcagttaggc aagaaaaata
100561 aatcaaaggt atccacctgg aatggaagaa gtaaaactat ctctggtccg agatgttaca
100621 atcttatatg cagagtttaa gatgctaaca aaatactatt agaactaatg aatgaattca
100681 gcaaggtacc aggatacaaa gtcaacgtgc aaaaatcagc cgcatttcta catgctaaca
100741 ctgcacaatc tgaagaagaa aggatgaaca aattacaata acataaaaaa gaataaaatc
100801 cttagaaatt aacttgatca aagagatgta caatgaacaa tataaaacat actgaaagaa
100861 attgaagata taaataaatg gaaaaacatc ctatgtccat ggattggaag acttaaaatt
100921 attaagctgt caaggctatg gtttttccag tggtcatgta tggatgtgag agttggacta
100981 taaagaaagc tgagcaccga agaagtgatg ctttgaact gtggtgttgg agaagactct
101041 tgagaggtcc ttggactgca aggagatcca accagtccat cctaaaggag atcagtcctg
101101 ggtgttcatt ggaaggactg atgttaaagc tgaaactcca atactttggc cacctgatgc
101161 gaagagctga ctcatttgaa aagaccctga tgctgggtaa gattgagggc gggaggggaa
101221 ggggacaaca gaggatgaga tggttggatg gcatcaccga ctcaatggac atgggtttgg
101281 gtggactctg gaagttggtg atggacaggg aggcctggcg tgctgcggtt catggggttg
101341 tgaggagtcg gacacgactg agcgactgaa ctgaactgaa catgaatacc caaagcaatc
101401 tacaaagcca aatgtaatcc ctatcaaaat cccaatagca tttctgcaga aacaggaaaa
101461 aaaatcttaa aattcatatg gaatctaagg aaaagcaaag gatgtctggt caaaacaatg
101521 acgaaaagaa caacaaagct ggaagactca cacttcctga tttcagaact tactgcaaag
101581 atacaataat gaaaacactg tgggactaac gtaaaagcag acacgtgggc caacgggaca
101641 gcccagaaat aaactctcaa ataagcagtc aaatgatttt caacagagat gccaagacca
101701 ctcagtgaag gaaagtgttt gcaaccaacg gttttgggaa aaaagaaccc acatgcgaaa
101761 gaatgaagtg ggacccttac ccagccccat ctacagaaat caactcaaaa cagacagaac
101821 atatggctca agccataaaa cgctcagaaa aacagagcaa agctttatga tgttggattt
101881 ggcggtgatt tctcagatat gacgtcaaag gcataggtga taagcgaaaa aataaactgg
101941 acttcaccaa aatacaacac ttctatgcat ccaaggacac taccgacagc ataacaaggc
102001 agcccaggga aaggaggaaa catccgcaaa tcacagcatc tgggaacaga ccgctgcctg
102061 tgagatacag ggaaccgata aaaacaagaa aacagcaaaa cccggactca aaaatgggaa
102121 ggactccagc agacacagga gacagacaag ccgccagcag gtcactaatc agcaagcaag

102181 gcccgcaaag gcccgtatcc aaggctgtgg tttttccagt ggtcatgtag gaaagagagc
102241 tggatcgtaa gaaagctgag cgctgaagaa ttgattgaac tgtggtgttg gagaagactc
102301 ttgagagtcc cttggactgc aagatcaaac cagtccattc tgaaggagat cagtcccgaa
102361 tagtcactga aggactgatg ctgtagctcc aatactttgg ccacctgatt cgaagaactg
102421 actcattggc aaagacccctg atgctgggaa agattgaagg caggaggaga aggggacgac
102481 agaggatgag atggttggat ggcatcactg actccatgga catgagcttg ggcaagctcc
102541 gggagagagt gaaggacagg gaagcctggc gtgctgcagc ccgtgggtcc caaatctttg
102601 gaccaagcga ctgaacaata acaaatcaac agggaaatgc aaatcaaaac cacagtgaga
102661 tactgtccac caccaggcag gcgttcttca gcggggttcg gggcaggtgg tgccctcttc
102721 tctcgtaacg ccccccaggac cgcgggggct gctgagacag catggggtgt gcttggccta
102781 gcctgcccat gacaagagtg gcagtgtgct cgcctcactg cgcccttccc tgctctgccc
102841 accagctggg ccacccctgg gaccacccag cttccgctcc gtggacggca aggccgcagc
102901 agcgcccgga cacgcccaga acgtggtgcc ctcctcagaa gtcggcctgt gccccttcctg
102961 ggacaagccg cccaagagac agtcttccag agccctgccc cacaacacgg accccagaca
103021 ggctcctgtg gaggcctcca cgcacctccg cacctcgcaa gccccgagga caaggcaggc
103081 ccgctgcggg tgaggagccg cctaccttga taatgacgcg ctggtctgac tggtcttcca
103141 ggatgctgtc cgtggggtag gactcgatct gctgtctgat ggcagaggca atggctggca
103201 cgaatgtcag tgggttcaga tccaggtcgt cacagagaat ctctgagaac atctccgggg
103261 tcatcagctt ctctgaaacg atgacggagc gggggaaccc ccagtggacc acagggccta
103321 cggtcagcgt gctcagcccc ggcctccccc agccttgcct cctctgccac cgccccccccg
103381 ggtgacgaca ggacccccctg gcagcacgca gacagagctg agtgcacgcc agccagggcg
103441 gcggacggac cattcatgtt ccaggtaaag gcatcccgca gcttctgccc gtcaatctcc
103501 atgtccagtc ggatggggac cagcacctcg ggctgggacg cgttctcgtg gatcacggct
103561 gggtcgtggt cgtcgaagct ggaaggggag cggccgcgtg ctcagcaaag cgggctgggc
103621 ccctgtgccc agggcctccc tctctgcacc actggtcgct gagacctgcc cagagaggac
103681 ctgtccacta cgggccgggc cggcagaaac agggctggcg ggggtccacg cggggcggga
103741 ggggagctgc cgactcggca gcgggacaag ctcagaggtt ccctgcagga agagaggttt
103801 aagccccaga gcaggcagga ttctcccagc agctgtgggg aagaaagggt atgtccagaa
103861 gaagaaaccc tggaacaaag gccgaggggc aggagggttg aggagctgct tggagagcag
103921 tgaaggggggg ctgggcggct gggggggtgct ggggagcctc ggtggccaag cacccagggc
103981 tccccacctg cagcctggac cccgagggag ccccagagga cggagagcaa ggcagctccg
104041 cactcacacc tgccctttag gatgggggaag agggaagaga cgggggctgc gggggggcaag
104101 gaaaccaggc acgccccgct tagacccggg ggcgagaacc actttccaag aacgcagggg
104161 cgccaatgat gaacaatggg tagcagcccg caggcgggag gcccggtggc cgaggccccct
104221 caccagagcg ggaaggtccg cttcttgtcg cggcccatgc ggttcctgtt gatggtggtg
104281 gagcagggca cggcgtccag gtggtgcgag ctgttgggca gggtgggcac ccactggctg
104341 ttcctcttgg ccttctgttc cctgggagac acagacgccc gtccgctcag cctatgggcc
104401 aaaagccgcc ccccagccgc caggttgtgg ccagtggacg cccgccatgc ccctctgggc
104461 ccaggccccc atggggacct ctgtgcgccc agctccgcgg tggttattcc ccaggctcca
104521 agcggcacct gctcggggtc accagtttta ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc
104581 cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca agcggcacct gctcggggtc accagtttta
104641 ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca
104701 agcggcacct gctcggggtc accagtttta ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc
104761 cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca agcggcacct gctcggggtc accagtttta
104821 ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc cagtctgtga gctgtcaccc gtgctatgtg
104881 ctgggctggg cactcaggaa agagggtcag ggttcacggg ggggtggcgc gcagatttcc
104941 aggagagccc cgagggcagc agagaggagg ctcaggtcaa tggttgggca gggggccagg
105001 gctggagaca cagagagggt cccgattcgg gggggtgccc tcagcaggtg gctgggagtc
105061 cctgggggtt tgcacacttt cgatcaggct gttatttcag acgcttggtc cagcctgaga
105121 caggtaatgc ctctggcctc cgggccttca gggatggaaa gatactctag aaagcgggac
105181 tcaaagtaac tcaaggaact cgcgtcccac agtggggagc ccttctctcc aatttacatg
105241 gggcgtttac tacgaggaaa atacgaaagg ccgttttgag ctgaggctcc cgggccgggc
105301 tgtccgtttg tgagactgct cgtcaccccct gggccacatc cctggtggcc aaggggcaa
105361 tcagtgcggt gactgcacga cacacctctg cagccctgcc ccacagctgt caccatcggt
105421 gacgtccacc ccctggagaa cctgaccact gcccggtttc ccgctaaaac agcgcccttc
105481 caggatgggg ggcagaggga gaggccttgg ccttttcact cctcttctgc agcgggggcc

105541 cctcgcaccc cagtgcccgg gcccaggagc gccccttggg gtggggcagg gagggatcca
105601 cacaccaagg ggagccagga ccccccccaaa tctgctgccc tgccctgata cccgagacct
105661 ggggaaacgg gggactgggg ctgatgcggg caggaccaag aactgaggcg gtgagacggg
105721 gtccccacca caggccatct ggctggcagt ttctactccg ggcctgcagg ccaagaggga
105781 aaaggtgccc cactcagatc aggcgcctcc cgtccccagg gagggcctac aaggtcagat
105841 cctttgtaac ttccacgggc aaaactggct tgctgggcct gtgcgggccg catgggcgtg
105901 gaccaccaca cctttcccca ctgagtctcc agccggagct gtcacccagg tccccccagg
105961 ccagccccac cccgccacct tgcagtagcc tctcgtatcc aggccgaggc tgcccggtcg
106021 accectcctg cctgatggcc tcaagtggac aatgcgagtc acgttgcagc acgtgagtgg
106081 gacgggcagc gccacgcggg gtccgggcat ccgagtccca ccactcagcc tcccttccgc
106141 tgcagagagg tctgtccaag agccctgggg gccatccagc ccctgtccga cctggccggt
106201 gtggaagagg gggtgtgcca cccctcctgg ggggctggct gggcgctggg caggccccte
106261 ctaagagtgg agcccactgg tggttttcct gcagccccac ctccacacag cagttctcac
106321 tgcccagtaa caggaggcta ctggcctagc tctctccctc gtgtgatgga ctcaaccagg
106381 agcgttcacg gccccacaca gggttctcgg ctgctgcatg aggatctcaa agccccatcc
106441 acgtgcatgt aatctcctcc ggtaacttct ctagggaagc ccggctatcc tgccatcctc
106501 accgcaccac cagggcgaga aaagccatct ccagcgctca catccacaat gggccaggcc
106561 gtgagcacac caccttcttc gggaggttgt gggggcgggn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
106621 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
106681 nnnnnnnnnn nnnnnnnnng cgcgcccccc ccccccgcgg cgccggcacc ccgggcggcg
106741 gcccccggcg ctgggagcag gtgcgggggcc gcggccgctc gtgagcctcc agcccggagg
106801 acgggccccg ggggccggcc cggtgcccag gccctgggag ccccggaggc cagagtgcca
106861 gagggccgga ggacccggga aggcccgaga gaggtgggaa gcacgggggtt ccagccctag
106921 gccatttcag ccccaaagcc atcggtgaaa ccattgctgg ccccagataa aagcgtcgcc
106981 aacttttca ccccggcgga gactttagcg ggtagctgcc ccctaggggg aatggaaaaa
107041 ccaggattta ccaggtgggt ggaggtcaca actgcccaga tcctgagaaa gaggggtcag
107101 tggggcggga agattagtgg ggagaggagc tttcagaacc caagggaatg aaacgaggct
107161 tgaggttggt tatccagcag ccgcccccctg ccccgtgagt gagcgaaggc tgggcccctt
107221 attgtcacat cttccagctc ttcgctagaa aacctagagt tttaaatact gtggcagctg
107281 agtcaaacaa taaggaaaag cccgactctt tgagagccag gcacaaggcg tctgtgacag
107341 ggtctccagg ctgcccattt gcagtctctg aaacggaggg tttttcgaga aggaggtctt
107401 ggggtgcctg ccagaattgg agggggggcc gcgggaagtg aggacccaga agagagggct
107461 tggcccgctg caaggaggtc actggacact ggagctgaag cgccagccga aactggaaac
107521 tcgaaatctg tctccgtgcc agccacaagg cctatgattt tccttggcga cgttcagcat
107581 cttaggagga gctggcgggg gaggcgggta gttcgtgggc ggttgcagca gggcaggaag
107641 gtgaggaacc tgaggctggt cagagagctg gttggagtga tgcccatcgg tggacccgct
107701 ggagaaggcc tgagtagaga aggtctaagc ttaacgggga aggggtgggc cagggtggaa
107761 atggggtggg aagtttgagg agggggagca gtggagatgg gggttgtgag gaatgggagt
107821 gagcttagac gtcttgagga tactgcagtt ctgtgctttt tttcacacct ggctgaaaat
107881 tcactgaaaa caaaacaacc cttgctctgt gacagcctag aggggtggga gggaggctta
107941 agagggaggg gacgtgcgtg tgcctatggg cgattcatgt gggtgtacgg cagaaagcaa
108001 cacagtatgt aattaccctc caattaaaga tcaagtacaa cttaaaaacc ccaaacacaa
108061 cattgtaagt cagctagact ccagtaaaca tttcagtaag aagattcaac tgggaatgag
108121 ttccgccgtg actatcctga tgaatttccc gtgtcttctt gaggccattc ctctttgaac
108181 ttccgtgttt ggggaagcgt gcctttgtat ggagtcctga ggagtaaatg agacgggctt
108241 gtagaaggcc tagtagtgcc ttgcacgcgg cagatgctca ataacctcga gttgtcacca
108301 ttatggtacc tcaagagtct ccttggagct tgcacggttt ctgaatgggg tcctgcgggg
108361 ctcccttggg gctcccacat ggggttgggg ggctgagtgg ggtgtccccg ctccttgctt
108421 gtcccctgtg gaacacccce ttccacccga gcagctctgc ttttgtctct tgtgtttgtt
108481 tatatctcct agattgttgt tcagtcgctc agtcgtgtcc aactctccga ccccatggac
108541 tgcagcacac caggccttct gccttcacca tctcccggag cttgctcaaa ctcctgtcca
108601 ttgagttgct gatgccgtcc aaccatctcg tcctctgtcg tcccccttctc cttttgacct
108661 cagtctttcc cagcatcagg gtcttttcca atgagtcagc tctttgactc aggtggccaa
108721 gtattggagc ttcagcttca ttatcagtcc ttccaatgaa tattcagggt tgatttcttt
108781 taggattgag tgacttgatc tccttgcagt ccaagggact ctcaagagtc ttcaacacca
108841 cagttcaaaa gcatcagttc ttcggcactc agccttcttt atgatccaac gcccacatcg

108901 gtacatgact actggaaaaa ctttggctca gagataattg acttgattga atacaaagtt
108961 ctttggcaaa aaataaaagt gtggcaagca gtactgacac aaaagcaagt ggcttttcct
109021 ccgttgagtc atttatttat tcagtgggtg tgtgcgtgta gagacggagc ggctgtgctg
109081 ggagctgggg cttccacttc agaggagccc cggacctgcc ctcggggagt tcacaggcag
109141 tgctgcgggg ggtcctgcca ggacgcctgc cctgcgagtg cccagtgctg tgatggatgc
109201 gtgtcccgca tctgcggcca ctggggccac gtgcccgaga ttgtccgggt ctgagggtgc
109261 agagaagagg aggcatttgg actgagtctg gaaaaatgag catgtggcca cgtgagaagc
109321 cagtggtgag gggaccagtc aggcggagga aagagcggct catacgagtt gtggagctgg
109381 aagcatgagg gtgtgtggaa gcagaggccg gggacagggc cgcagggccg gccatggagg
109441 gcgtgggctg ctgcaggctc ctgagaaggg ggacgctgcc atcatgaccg ggtttaggtg
109501 tttgaccctg gtgtccacgt agaggacaga tgtgtggggg gggagctgga gatgggcatc
109561 catcgggagt cagcctggag agaggcagag accccgtcag tgggccctca ggacgtggat
109621 ggggcggatg ttgggaagat ctgactcctg ggttccggct ggggctccgg gctggagggg
109681 tgccgcccac cgagcacagg aggcaaacag atgccctctc ccagcaagac cccagcccca
109741 gcaccctccg gggccggact ccgcccctct tccagaatgg ctcccttgct gtcctcgccc
109801 atctttccgg tgccctgagc ctctagagtc tggacaccag cgtccgcctt gcgcttgttt
109861 ctgggaagtc tctggcttgt ctctgactca cccaggaccg tcttcgaggg caaggttgtg
109921 tccttggttc catctgcttt ggggtccggc tcctcgctgc ttgacctgct gatgtgacag
109981 tgtctcttgt tttcttttca gaatccgaga gcagctgtgt gtgtcccaga cagacccagc
110041 cgctgggatg acgggccccc ctgtggagat ccccccggcc gccaagctgg gtgaggcttt
110101 cgtgtttgcc ggcgggctgg acatgcaggc agacctgttc gcggaggagg acctgggggc
110161 ccccttttct caggggaggg ctctggagca gatggccgtc atctacaagg agatccctct
110221 cggggagcaa ggcagggagc aggacgatta ccgggggggac ttcgatctgt gctccagccc
110281 tgttccgcct cagagcgtcc ccccgggaga cagggcccag gacgatgagc tgttcggccc
110341 gaccttcctc cagaaaccag acccgactgc gtaccggatc acgggcagcg gggaagccgc
110401 cgatccgcct gccagggagg cggtgggcag gggtgacttg gggctgcagg ggccgcccag
110461 gaccgcgcag cccgccaagc cctacgcgtg tcgggagtgc ggcaaggcct tcagccagag
110521 ctcgcacctg ctccggcacc tggtgattca caccggggag aagccgtatg agtgcggcga
110581 gtgcggcaag gccttcagcc agagctcgca cctgctccgg caccaggcca tccacaccgg
110641 ggagaagccg tacgagtgcg gcgagtgcgg caaggccttc cggcagagct cggccctggc
110701 gcagcacgcg aagacgcaca gcgggaggcg gccgtacgtc tgccgcgagt gcggcaagga
110761 cttcagccgc agctccagcc tgcgcaagca cgagcgcatc cacaccgggg agaagccctа
110821 cgcgtgccag gagtgcggca aggccttcaa ccagagctcg ggcctgagcc agcaccgcaa
110881 gatccactcg ctgcagaggc cgcacgcctg cgagctgtgc gggaaggcct tctgccaccg
110941 ctcgcacctg ctgcggcacc agcgcgtcca cacgggcaag aagccgtacg cctgcgcgga
111001 ctgcggcaag gccttcagcc agagctccaa cctcatcgag caccgcaaga cgcacacggg
111061 cgagaggccc taccggtgcc acaagtgcgg caaggccttc agccagagct cggcgctcat
111121 cgagcaccag cgcacccaca cgggcgagag gccttacgag tgcggccagt gcggcaaggc
111181 cttccgccac agctcggcgc tcatccagca ccagcgcacg cacacgggcc gcaagcccta
111241 cgtgtgcaac gagtgcggca aggccttccg ccaccgctcg gcgctcatcg agcactacaa
111301 gacgcacacg cgcgagcggc cctacgagtg caaccgctgc ggcaaggcct tccggggcag
111361 ctcgcacctc ctccgccacc agaaggtcca cgcggcggac aagctctagg gtccgcccgg
111421 ggcgagggca cgccggccct ggcgcccccg gcccagcggg tggacctggg gggccagccg
111481 gacggcggaa tcccggccgg ctcttctctg ccgtgacccc gggggttgg ttttgccctc
111541 cattcgcttt ttctaaagtg cagacgaata cacgtcagag ggacgaagtg gggttaagcc
111601 cccgggagac gtccggcgag ctctaacgtc agacacttga agaagtgaag cggactcgca
111661 gcccgtacag cccggggaag atgagtccaa agtcgagggt caccttggcc actgcagggt
111721 cgctcggcgg tggggcggag cgggtgcagg agggctcctc ctgggcttgg ggtggcaggc
111781 gaggaccccg cgcctctcag ccctcggcct gggttggctg agggcgggcc tggctgtagg
111841 ccctccagcg gaggtggagg cgctgccccgg ctcagccagg cacaggaccc tgccacgagg
111901 agtagccctc cgccagaccc ggcgtccagg ctggggcgcc tgcggggcct ccgttctgtg
111961 gctgggcagc ctgcgccctg tccagggatg aaggggttcc ggtctgaagg gctgggttca
112021 gggtccagct ctggcccctc ctgccttggt gtcctggagg aagccccaag gctccgtttc
112081 cctctccagg aggtggggac gttgggaatg ccacattccc ctgggggggtg tgtgtgtgtg
112141 ttcaaggctc ccattcagac tgggactggg cactcacgag ctttggcaac tggcaactga
112201 ggacggagac ccagggtgac acccccacctc ctgctgcggc cccccggca ggggagacac

112261 aggcccgtct ggttcccaag atggcagggc ccctcccccc ccagcttgtg ccctgggtgt
112321 ggtgcctggg gctacagcga ccctttccgg ttccccgggc cagttcagct gggcatcctc
112381 agggcggggc tctgagggtg ccatgtttcc agagctcctc ctcctcccac cagtagcagg
112441 cgggcggcca gctcccaggc agcccccctgg catcgcctag gtgcacacct gcccgctgtg
112501 acccagcaag gcttgaaggt ggccatccca gttaagtccc ctgcccctgg cccaggaatg
112561 ggctcgggca gggccgcatc tggctgcccc agaagcgtct gtccctggcc tctgggagtt
112621 ggcggtggtc tctggtactg tccctcgcag ggcccccttag cactgctcgg ggaggaggtg
112681 ggctgaactg attttgaagt tttacatgtc tgcggccgca gtcctacgag cccgtcaggg
112741 tcatgctggt tatttcagca gatgggggctt ggctcggcag ctaggatggt cctgaataaa
112801 aatgggaagg ccagagctgt tcctccatca gcaggcttgg cagctgggga cgttgaaagg
112861 acaggtctgc tggtctgggg agaccagctc tgtgcagccc ctgctgtccg tgggggtact
112921 aaaccagccc ctgtgtgcgc ccatctgagt ggcagcccgc ctggaggatc gcccatcact
112981 tgtgagaatt gagagaatgc tgacaccccc gcttggtgca gggggacagg gcccccctaag
113041 atctacctcc ttgccccacc cccgggaccc cctcagcctt ggccaggact gtccttactg
113101 ggcagggcag tcatccactt ccaacctttg ccgtctcctc cgcgcgctgt gctcccagcc
113161 aaattgtttt attttttcc aagcatcact ttgcacacgt caccactctc cttaaaacca
113221 cccttccgga gtctcctgct cgtaaatcgc cggtttcagc caacctgggt cgccccccaa
113281 gcccagcaag cctgctgagc cccgcgcctc ccagctactt cacgctcgcc tcaagcttct
113341 aaacgcggac cttctccccc ccacccccat ccctttcttt tctgatttat gtaacacggc
113401 aggtaagact cctctcctga agggttgaca gactcacaca aaaccgtggt cagaccaggc
113461 aagtgctttt tttcagaagt gtgagcggaa cctagtcttc agctcatgct ctttccttgt
113521 tttcttatgt gttctaagtc ctttgacttg ggctcccaga cagcgacgtt gtaagaggcc
113581 gtcctggtag catttgaatt gtcctcgagt ttcgttgtcg gattttgttt tattgtctta
113641 gttttccctt ctttagcag acgttgttga ctgtcgtaaa gctccagttc ttggttctgt
113701 ttactaatca aattgttttg tcaaagtaca tgtattctgc tcttttcttt atctttttg
113761 ttgcttaata ttaacacttt acatttctaa gattaattat ttaggtaatt aataatttt
113821 aacatttcta gtaaacgtgg gtacttgggt ctgtgtttgt tttcttgtag ttacagcttt
113881 ttctgctcta tactgttgac gtctgggttt ttttttgctc ttaggaattt ccctttgacc
113941 ccattattat tattttaatt agtatttttt aataattaaa aattagtgtt tttaaattaa
114001 cctaatcct aaccccagtg atgactgctt cagtcattgc tgttacttat tatgtgctgg
114061 tgtcaggatt tttaagtgtc catagacatt ctctgagcct gaatatatta tcagttttat
114121 acagcatttg tgtactctca agaaacgtgt tttcactctg tcagttcggt ttgttacctc
114181 agtctttatg ttatttttgct ccagtccgca cttgctctaa cttgtcttcc cttcgaggtg
114241 tgaggacgcc tggcagccgg tgagcatgcc ggggtccggg gtcgtgggcc caggcgccca
114301 gcaaagccct gtgggtgtgt gcacggctgg gctgctccgg gaggaagcct gtggccccac
114361 ggtagttagg agcgctggtt tacctggtca caccacggtc tggttttgtg tgcttttccc
114421 tgacgtgttt ctgttttgcc ttggtttcta ttctgtttta tgagtgccgt ttacgctttg
114481 ttagtcatgc cgttatctcg atagacaggg tgtacgtgat caagtgatta ccgtatttgg
114541 agcagatgtc tatttaacag agatgaactg agaacctgtg cctttgcatg ccctctttgc
114601 ctcttttaat gcttctagct tcaacttctc ttttccaaac attataatgg aaaccccttg
114661 cttttttttt tttaatttgc atttgcatga gagtttattt agctcggcat tttatttta
114721 aaatttgtgt atatattttt gctatatatc tgtaacttat aaacagcaaa ttattggatt
114781 ttgctttctg attctttctg taattcttct tacataagaa gttctcctat gagtaacatt
114841 gctgtttaga gtgaggcatg atttatttcc agcttagtat gtattgggtc ggttaacccc
114901 caaaggtcat gctcatcccc gccccatctc tgtgagttat tgtccgagtg tggagcgccc
114961 tgtctaggcc gacgagagac ccaccatcgg gcacacctgc ccctcctggt ctggtcagtg
115021 ccgggctctg tcctgagtcc actcctgatg tcacaggctg gtgcttcagc gacctcggct
115081 gtgacacgga gggtgtgatg gcactgccca gccccatggg gcttggagga ctaaaggatg
115141 cacacctgcc tggcagactg agggcacagg tgtttctcac actgtcagcg ttttgaaata
115201 ttcctttgat tttctaccct aactcccaaa ggccgttcaa cataagctag aatgctacgt
115261 ggtgcttgat tacattttag aaaagtttca gcaaatacca cgagatgcag caaagaacta
115321 gacctcacag atcaggccgc ctgcataagg gagcccacac agtcgtggga gacggggacc
115381 ctctcccacg tcctgtctgt cccaggatgg tcccctcacc cgccccctct ctcccctcgc
115441 cctcctgtgg tgggggccgg ccaccatcac agctgcagag cctcaagaag ggggtcgccc
115501 tggccactcc cgtggcagga gggacacgag ggcaggagct taccgcgggt gcagtggtct
115561 cggatcagct cagctggccg ctgcggggtc gggggggacag ttcagtggga ggcaggagcc

115621 cccactacag ctgccaggac ttctcagagg tgacaagggg gttcagtcac ctcagcccag
115681 gtggaaacca aatggcctct tgcgcggctc ctgggccac gcggaggttc gctgggatca
115741 caggtatctg gatgtgtgcg ccatggacat gcaccacctt cgggggtaa ggggtgggga
115801 aaggcagccc ctttcttttg ggggacccc tcttcagtgt ctgataacca ggaaaccaaa
115861 tcagaaggtg gtctgggggt gctgagcagg gtgtctccta caccacaggc cacacactca
115921 cacagcctcc aggactccag tggggctgag cgctggagac tcacccacgt ttgctacccc
115981 cccacccaag gccatcccag aacagctgcc tgcgtcctca cggctggccc ctccccctg
116041 gtctaaccca gtgtgggtgg gccggcctgg ggtctccacc tgcctcctgc tgttcccctgg
116101 gctgctggct gtctgcagat gcgggggccct ggcccggaga agccccatca gagcccagag
116161 gacgggagtg gagcggggag gtgagccccg gagtctcgag gggccagagg caaaatactg
116221 ggctgtgtcc ctggaaggca gtttcccatg aaaccttcaa tataggccgc cccagacgat
116281 cagcctcatc tgctacgtgg attcctcccc gtagcgaatg gtgattgggt tctacatgga
116341 cccgggactt ctgtttgaat tataatcttt ccccactgc cctccaggg atctggaaaa
116401 tggaggcctg ggctagacgg aagcttcctc caagattctt tattgaaggg attcgaagag
116461 aaacaggtgg tcagtaatct gtgggggatg gaggggtgag cgctacgtgt aacggtttta
116521 ctgttgctac gggaccagtt ttgatgtctt tcccccttcaa gaagcagacc caaacaccga
116581 gatgctgagg ttagcagcac agagcgggtt catccacaag gcaaccaggc agggagacca
116641 gagacgctct ggaatctgcc tccctatggg cacgggctgg gtgctcacgg atgaagacca
116701 agcagcaggt ggcgtggggc gtggggagcc tgcggaaagc gatggacaag gtgcgggacc
116761 gcggtccgcg cggtggaccc aagctccgcc tctgcgctgc agcgcgagct gggggcggag
116821 cttccaggga cccgcgaccg cgcccagtgg gagggtccgc ggtccaccca gtcctaacag
116881 ctcagctcca gctagacgcc gctgagtccg gctttctaga gagcaacccc ggcgggtatt
116941 ttatggttct ggcttcctga ttggaggaca cgcgagtctt agaacacccc tgattagtgc
117001 gggcaggcgg aatggatttg actgatcacg atctgcagtt tcaccatctc aggggccgcc
117061 ctcaccccca cctatcctgc caaagggggg gcctcggtgc tgagatcggg gccacacgtg
117121 cactagacgg tcggtcagcg ctgctgctga gcggacccgg ggccatcctc acaccgccac
117181 tggcccctgt gctcaataaa aggaaggaaa gcgggaaaag cgctttctgg ccgcggtggc
117241 ctcgcgcgtt cctccatcgc catctgctgg cagagcccgg catggcaccc gctgcacaga
117301 aacctcggtg tccgtttggg tgccccatcc ttgaccccga gagagcaccc tccgtccaaa
117361 atgaaaaaca gctgctccca agagtcatta taatcacagc caattgtgtt aattcgtcct
117421 cggatccact cacagttcca cggaacattc tgctaacctc tgacaactcc tacataaagc
117481 aatactgaga agaaaagaac gtggttgata aatacaaagg catacaacaa taaggagcaa
117541 agaaaaaaga cagtcctcgc agttctgttt tgttcatctc tcatgagtag gatggcagat
117601 aaaacacaga atgcccagtg aataatttta gtctaagtat gtcccaata ctgcctaatc
117661 ttcaaatcta accttatttt taaaatatat atttttgct ggtcactcat cagttcatgc
117721 accaaagcct ttgtttcttg actcctaact ttttgacccc tctggggtga ggagcacccc
117781 taacctcgag agcccatcac acagtcccct tgggactaga cccttctttg cccatcacag
117841 ctgaccggaa gggccagccc atggccagcg ctcgcgcccc ctggcggaca gactctgcgc
117901 ggcagccccg ggagcccagg tgcgacccgg cggtctctgg cgcctctag tgtggaaaga
117961 tctcctcctg gtgttcccag tcattgggct gtattttatt agagaagatg ctcgcgtgac
118021 gatgatgatg gtcctttacc gggaggcacg tttggggcgc gtcggctcag gggccgagct
118081 attagcctgc atcgcgccca caggcatcgc gtccccctga gccgggtcag ctgtgggctg
118141 tcctgacacg ggtttccccc agtctctggc ccgctgtccc tcccaggtca gtgtccagcg
118201 ttgcccttct ggttgtggac ttgtgcagcg gtctcagcag atggaggggc gaccctaaag
118261 gatgtattga ggcatctcag cactgtcctc cgcccaggtt tgctggtcag cagtgaagtg
118321 accgggaaaa ggggctgtct tggggtcctt tcagaggcct gggttagacc aaagttttct
118381 agaagattca ccattgcagg gagtcaaaga caaaactagg gtggtcagca atctgtgggg
118441 gattcggcgg tgagggaatt ctgaatgcta catgtaatgg ttttactatt gttagggaac
118501 atttttcccc cctacaaaca gcaggccaaa atactgagat gtcaggtttg catcaaagag
118561 cgggttcatc cacaaggcaa ccagagaacg ctctggaatc tgcctccctg cgggcacagg
118621 ctgggtgctc acggatgaag accaagcagc aggtggcgtg gggagtgggg agcctgggga
118681 aagcgatgga caaggtgcga ggacctccgg cgcgagctgg aggcggagct tccagggaca
118741 cgcggccacg cccagtggga gggtcagcgg tccatccagt cctaacagct cagctccaac
118801 tagacgctgc tgagtctggc tttctagaga acactccggg cgggtatttt attgttttgg
118861 cttcgtgact ggaggacgtt caagtcttaa aacacccttg attagtgcgg ggaggcggaa
118921 tggatttgac tgatcacgac ccgcagtttc accatctcag gggccgccct cacccctcc

118981 taccctacca aaggtggggg catcggtgct gagatctggg gtgacacata aaatcaggtg
119041 aagtcttagg acaggggggc gattccaggt cctagggtgc agaaaaaacc tacctggccc
119101 cgggctagac agcgtggagg gcgtggcccg ggctggtgca cagaagtggc ccccaactgg
119161 tcagaaggtg tgggagccca gggctggtct actgcagaag gggtcgcctg gtggacagag
119221 tggggcctga gtgcctgctg aactggtccg tcagggctgc tgagcagaca cgggccatca
119281 tcactggctc ctgtgctcga tagaagggag ggaaaccagg aaagcaaagg cgctttatgg
119341 ccgcttttgt gtttcgcgtt cctctagcac cgtctgccgg cagaacgcgg cattacatcc
119401 gctggccaaa cctcggggtc cggcttggat gtcccccatcc ttgtctcgga gatctcacct
119461 ctcagcagtt cccctgggga caatgtcgag aagatgcgac cttgacccgg agctcggtgg
119521 agagggtgcc ctgggttctt tccgcagttg cttggagtgg aggtgcctca tgttgggctg
119581 ggaacgggag gaaggaaaca ggtcatgatt gagatgctct agacagactg tcctgctct
119641 tgccaaattt cagaagattg tcttaataa atattccatt ttttgtatgc ccttaggtct
119701 atttccagac actttaaata tattgaaaga ctttaaatat ttatataaaa atattattta
119761 tagactgtat aaaaggaaca gttagaactg gacttggaac aacagactgg ttccaaatag
119821 gaaaaggagt acgtcaaggc tgtatattgt caccctgctt atttaactta tatgcagagt
119881 acatcatgag aaacgctggg ctggaagaaa cacaagctgg aatcaagatt gccgggagaa
119941 atatcaataa cctcagatat gcagatgaca ccacccttat ggcagaaagt gaagaggaac
120001 tcaaaagcct cttgatgaag gtgaaagagg agagcgaaaa agttggctta aagctcaaca
120061 tttagaaaac gaagatcatg gcatctggtc ccatcacttc atggaaatag atggggaaac
120121 agttgagaca gtgtcagact ttatttttgg gggctccaat gaaattaaaa gacgcttact
120181 tcttggaagg aaagttatga ccaacctaga cagcatatta aaaagcagag acactacttt
120241 gccagcaaag gtccgtctag tcaaggctat ggtttttcca gtggtcatgt atggatgtga
120301 gagttggact gtgaagaagg ctgagcaccg aagaagtgat gcttttgaac tgtggtgttg
120361 gagaagactc ttgagaggcc cttggactgc aaggagatcc aaccagtcca tcgtaaagga
120421 gatcaccccc tgggtggtca ttggaaggac tgatgttgaa gctgaaactc cagtactttg
120481 gctacctaat gcgaagagct gactcattgg aaaagaccct gatgctggga aagattgaag
120541 gtgggaggag aaggggacaa cagaggatga gatggttgga ttgcatcact gactcgatgg
120601 acgtgagtct gagtgaagtc tgggagttgg tgatggccag ggaggccctg gcgtgctggc
120661 ggttcatggg gtcgcaaaga gtcggccatg actgagtgac tgaactgaac tgatccagaa
120721 atttaaaatt aatatataaa ccaaatccat gcagacaatt ataagcatat attataaatg
120781 cataattata agcaagtata tgttatattt ataatagttt ataatgtatt tataagcaag
120841 tatatattat tataagcata attgtaagta gaagtaactt tgggctttcc tggtggctca
120901 gacagtaaag aatctgcctg cagtacagga gaccgggttc gatccctggt ttggggaaat
120961 tccctggaga agggaatggc aaccaactcc aacatgtttg cctggagaat tccatggaca
121021 gaggagcccg gaaggttgca gtccatgggg ttgcaaagag ctggatacaa cagagtgact
121081 aacacatgta tataaataaa tttacctata tattgtatat atatttataa acatattcag
121141 atattataaa taattagaaa catattatac atgtatttaa atactgttat aaacataaat
121201 ttaaaaaata attttcagcc ctttggcttg ggggtgtgtt tgtggacgtc tttgtgctac
121261 tgttcctgaa gtggagctct ccccticccaa accagctttt gaaatgactg ggaaagcaat
121321 ggaatacata agcatcagga agatagcaac agagctgtca ttcttcacag agggtgtgct
121381 tgagtgtgta gcaagtcccg cagaatgtag acagattaat atagtctatt aaaaatagtg
121441 tagcaaattt acgaggtgcg atttcaagta taaagactta ctgggtctct cagttcagtt
121501 cagtcgcttg gttgtgtccg actcttttg accccatgga ccgcagcacg ccaggcctcc
121561 ctgtccatca ccaactcctg gagttcactc aaactcatgt ccatcgagtc ggtgatgcca
121621 tccaaccatc tcatcctctg gcgtcccctt ctcctcccac cttcaatctt tcccagcatc
121681 agggtctttc ccagtgagtc agttctttgc atcaggtggc cagagtagtg gagtttcagc
121741 ttcagcatcg gtccttccaa tgaatattct ggactgattt cctttaggat tgactggttg
121801 gatctccttg cagttcaagg gactctcaag agtcttctcc aacagcacag tctatgaata
121861 gaatagcaaa tgaatagaga ataacattta cgaggatata ttttaccatt gcataaaata
121921 tatcagcttg tagagaacag acttgttccc aggggagagg gtgggtaggg atggagtggg
121981 agtttgngat cancagaagc gagctgttat atagaagatg gataaaaagg atacacaaca
122041 atgtcctact gtgtggcacc gggacctata ttcagtagct tgtgagaaac cataatcgac
122101 aagactgagg aaaagtatat atatatgtat gtacttgagt tgctttgctg tacagaagaa
122161 attaacacaa cattgtaaat cgatatttca atagaatcca ccccccccaaa tatataagtt
122221 tcctggagat ggagacggca acccactcca tttcttgcac ccaatattct tgcctggagg
122281 atcccatgga tagaggatcg caaagactcg gacataaccc agcgactaac actttccctt

122341 tcaaatgtgt aggtttacta gcgtgaatct acagagatgc ccaagacatt cgtttatgag
122401 gaaaactcca cacgcagctt cactgagaat tattaaacct attaaaggga gagagcgcca
122461 ggatattcat ggattgaaag attcgatgtg gtcaagttgc cagttttccc caaactgatt
122521 ggtaaattcc ccaggagctg gctcaaggcg caaaattccc tttacctttt tttaagagac
122581 gaagccaagg agccgattct ggttgagaga cgctcaggtc ctcctgcggg agagcagccc
122641 tcttcctccc ggtcgcctgg gcagtttcga ggccacgacc agaaggactt ggctccctgt
122701 gtcgcgcact cagaagtctc cctctccgtc ccaaggactc agaagctggg cgtcctgccc
122761 gcagcagagg aggcagcctg gaggggcccc gcgggcacag cggtccgggt ttcagccgag
122821 ttgcccgccc cgccccctcta cctgggcgct gccgccccggc tccggggccg gccgtgccct
122881 ccgtggccgc aaggcgtcgc tgtccccccg ctggaagtgc tgacccggag gaaggggccc
122941 agacggaggg actcggagcc tccgagtgac accctgggac tccgagcgct ggagcctggc
123001 gtcaccccag gcaggggcag tgggggcccg gggcggggtc aggggcctcc cccggttctc
123061 atttgacacc gcgggggtgc gctgggcaca gtgtccaggg gccacgttcc gagcaggggc
123121 gcgatgcagg cccgggcgcg gcctgtcccg ggcgcgagtc cagctgcttt gcagaggtgg
123181 cggcaggtcg cagtgaccct cacagagacg ccccactctg cggctccagg tgggcctgtg
123241 ccccccagaa gtgctgacct gtgcaccggg aaggcacagg gccccccagc catgtctgcg
123301 atggaagagc cggaaccgcg ccatgcccgt cctcgctgac cggcaggcac ccgccgtgtg
123361 tccacacgct gagccatctg gctccccttg cttgacatac acccaggacc tgagtgtgca
123421 ggaagttaga aggggcaggt gtggtgacac gatgccatcc agcatcacct gagaacctgg
123481 acaaacctca ggggcccagc ctgctctgtg aggccccgag ggccggcccc tccccggacc
123541 cctgccttga atccggccac actgcccgcc ttcctgctcc tgcggcttgt cagacacgcc
123601 tgagcccagg gcctgtgcac tcgctgtccc ttctgccagg actgctcctc cccaggctct
123661 tgctggggct ccccttcttc attcgggggt ggcctctctt gttcagtggc tcagctgtgc
123721 ccagtctttg caaccccatg gactgcagca cgccaggctt ccctgtcctt cactagctcc
123781 tggagtttgc tcaaactcat gtccattgag tcagtgatgc tatccaacca tctcatcctt
123841 tgctgcccac ttcttctcct gctctcaatc tttcccagca tcagggtctt ttccaatgag
123901 ttagctctct gcatcaggag gccaaagtat tggagcttca gcatcagtcc ttccagtgaa
123961 tatgcgaggt tgatttccct tagaattgac tggttggatc tccttcctgt ccagagaact
124021 ctcaagagtc ttctccagca ccacagtcgg agagcatcag ttcttcagtg atcaggtttc
124081 tttatagccc agctctcaca tcggtacatg actattggaa aacccatagc tttgattaga
124141 tggaccttca ttggcaaagt gatgggcctt cattggccct gcttttaat acaccatcta
124201 ggtttgtcgt agctttcctt ccaaagagca aacatctttt aatttcctgg ctgcagtaac
124261 catccatagt gattttggag cccaagaaaa taaaatctgc cactgtttcc acttttccc
124321 cttctatttg ctatgaagtg aggggactgg atgccatgat cttagtttaa accagcagtt
124381 gtcaccccga ccgcttcctt tcctaaagag ctcatcacac ctcccactgg aatgcaatgt
124441 gttgcctgtc cgcctgcttc acctcctggg actttgctgc aggtcttggt ctctgaggcc
124501 cctgccgtat ccccagggcc cagagcagtg ctgggcttcg agtccgatca gggactatgt
124561 gtgtggactg gatggtgctt gcttcttctg gggaacgaga gacctgggcc tggggaacga
124621 ggggacctgg tgtgaccgga tctcctccct cgggagagga gccaagcgag tggacacagg
124681 tcagtgtgtc ttgctcctgt gtggcaggtg tccgtctgt gtctgtcatc ttggcatttc
124741 ggtgtttctg tgaacccagc ccctcccctc ctgatacccc atcccatcag cacagaggag
124801 actgggcttg gggactctct ggtcctgaga ttcctctccg catgtgactc ccccctcctg
124861 gggggagcag gcaccgtgtg tgaggagggt ggaagctttt caagacccca agcttttctg
124921 tcccaggggg ctctggcagg gccttgggag ctggaatgag ctggaatctg ggccagtggg
124981 ggtttccctg gtggtaaaga acccgcctgc ccatgcacga ggcataagag acgcgggttc
125041 gatcactggg tcgggaagat cccctacagg agggcatggc aacccactcc agtattcttt
125101 cctgaagaat cccttggaca gaggagcctg gtgggctaca gtctctgggg tggcaaggag
125161 tcggacacga ctgaagcgac ttaccatgca cgcacgcggg gtcaggggtc agggccgcgc
125221 tgcttacctg ctgtgtgacc ttagccaggt cacaccccca aggctgtgaa agagaacagt
125281 cttcccagac tcgggcatcc aggtctttac agacgtgcct gtgagctttg tgactctggc
125341 tctgtggccg ctagagggcg ctgtccgccg ggccctatgt gcgtgcacgc atgtgagcat
125401 gttcgcatac gtgtgtgcat ctgtcggggg cgcacggtgc ggggacacgg gcacgcggtc
125461 aggaacgcag cccggacacc tccacgtggc ccgcgagtac cgtcaggtgg gggctgtggc
125521 tccgctgtgt gggtgacccg ccctcccccc gcgaacgtgg tgcatagtga ccgcctggct
125581 gggctcctga gctcagccat cctgcccccc gggtcagctc ccgacaggcc cagctctagg
125641 ccccaggcgt ggaccgaggc ccccaggccc cggcctgtga gatgggacct ccgtctgggg

	125701 ggctcattct gctcccggag gcctggcagg cccctcctct ttggcattgc ataccctege 125761 attggggtgg gtaagcacag taccccatgc ctgtggcccc gtgggagcgg cctgctcagg 125821 gaggccggag cctcagctac agggctgtca caccgggctg cagaggaaga agacgggagc 125881 gaggcctaca ggaacctagc caggccctgg cccactgagc cgacaggagc ctggccagag 125941 gcctgcacag gacggggtgg cgggggggct ggggtggggt gctgggcccc gtggccttga 126001 ctgcagaccc cgagggctcc tcagcttaga acggccaagc ctgagtcttg ggggtgcagg 126061 tcaggggg

Cebadores

[0111] Los cebadores se describen en la presente memoria para generar secuencias 3' y 5' de un vector de direccionamiento. Los cebadores oligonucleotídicos pueden ser capaces de hibridar con la secuencia genómica de inmunoglobulina porcina, tal como Seq ID Nos 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. Los cebadores pueden hibridar en condiciones rigurosas con las Seq ID Nos 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describió anteriormente. También se describen en la presente sondas oligonucleotídicas capaces de hibridar con secuencias de cadena pesada porcina, cadena ligera kappa o cadena ligera lambda porcina, tales como Seq ID Nos 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describe arriba. Los cebadores o sondas de polinucleótidos pueden tener al menos 14 bases, 20 bases, 30 bases o 50 bases que se hibridan con un polinucleótido descrito en este documento. La sonda o cebador puede tener al menos 14 nucleótidos de longitud, y tal vez al menos 15, 20, 25, 28 o 30 nucleótidos de longitud.

[0112] Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena pesada de Ig de porcino que incluye la región de unión funcional (la región J6). El fragmento amplificado de la cadena pesada puede representarse mediante la Seq ID Nº 4 y los cebadores utilizados para amplificar este fragmento pueden ser complementarios a una parte de la región J, tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 2, para producir el brazo de recombinación 5' y complementario a una porción de la región constante mu de la cadena pesada de Ig, tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 3, para producir el brazo de recombinación 3'. Las regiones de la cadena pesada de Ig porcina (tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 4) se pueden subclonar y ensamblar en un vector de direccionamiento.

[0113] Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena ligera kappa de Ig de porcino que incluye la región constante. Los cebadores se describen en la presente memoria para amplificar un fragmento de cadena ligera kappa Ig de porcino que incluye la región J. Los cebadores utilizados para amplificar este fragmento pueden ser complementarios a una porción de la región J, tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 21 o 10, para producir el brazo de recombinación 5' y complementario a la secuencia genómica 3' de la constante región, tal como, pero sin limitación, Seq ID Nº 14, 24 o 18, para producir el brazo de recombinación 3'. Las regiones de la cadena pesada de Ig de porcino (tal como, pero sin limitarse a la Seq ID Nº 20) se pueden subclonar y ensamblar en un vector de direccionamiento.

II. Orientación genética de los genes de inmunoglobulina

[0114] La presente divulgación proporciona células porcinas que han sido genéticamente modificadas para inactivar genes de inmunoglobulina, por ejemplo, genes de inmunoglobulina descritos anteriormente. Las células animales que pueden modificarse genéticamente pueden obtenerse a partir de una variedad de diferentes órganos y tejidos tales como, entre otros, piel, mesénquima, pulmón, páncreas, corazón, intestino, estómago, vejiga, vasos sanguíneos, riñón, uretra, aparato reproductor órganos, y una preparación desagregada de una parte o parte de un embrión, feto o animal adulto. Las células se pueden seleccionar del grupo que consiste, pero no se limita a, células epiteliales, fibroblastos, neuronas, queratinocitos, células hematopoyéticas, melanocitos, condrocitos, linfocitos (B y T), macrófagos, monocitos, células mononucleares, músculo cardíaco. células, otras células musculares, células de la granulosa, células del cumulus, células epidérmicas, células endoteliales, islotes de células de Langerhans, células sanguíneas, células precursoras de la sangre, células óseas, células precursoras de los huesos, células madre neuronales, células madre primordiales, hepatocitos, queratinocitos, células umbilicales endoteliales venosas, células endoteliales aórticas, células endoteliales microvasculares, fibroblastos, células estrelladas hepáticas, células del músculo liso aórtico, miocitos cardíacos, neuronas, células de Kupffer, células del músculo liso, células de Schwann y células epiteliales, eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos,

adipocitos, condrocitos, células de islotes pancreáticos, células tiroideas, células paratiroideas, células parótidas, células tumorales, células gliales, astrocitos, glóbulos rojos, glóbulos blancos, macrófagos, células epiteliales, células somáticas, células pituitarias, células adrenales, células ciliadas, células de la vejiga, células renales, células retinianas, células bastón, células cónicas, células cardíacas, células de marcapasos, células del bazo, células presentadoras de antígenos, células de memoria, células T, células B, células plasmáticas, células musculares, células ováricas, células uterinas, células prostáticas, células epiteliales vaginales, células espermáticas, células testiculares, células germinales, óvulos, células leydig, células peritubulares, células de Sertoli, células luteínicas, células cervicales, células endometriales, células mamarias, células foliculares, células mucosas, células ciliadas, células epiteliales no queratinizadas, células epiteliales queratinizadas, células pulmonares, células caliciformes, células epiteliales columnares, células epiteliales escamosas, osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Alternativamente, se pueden usar células madre embrionarias. Se puede emplear una línea de células madre embrionarias o se pueden obtener células madre embrionarias recientemente de un huésped, como un animal porcino. Las células se pueden cultivar en una capa adecuada de alimentador de fibroblastos o crecer en presencia de factor inhibidor de la leucemia (LIF).

[0115] En particular, las células pueden ser fibroblastos; específicamente las células pueden ser fibroblastos fetales. Las células de fibroblastos son un tipo de célula somática adecuada porque se pueden obtener de fetos en desarrollo y animales adultos en grandes cantidades. Estas células pueden propagarse fácilmente in vitro con un tiempo de duplicación rápido y pueden propagarse clonalmente para su uso en procedimientos de dirección de genes.

Constructos de orientación

Recombinación homóloga

[0116] Los genes de inmunoglobulina se pueden dirigir genéticamente en células a través de recombinación homóloga. La recombinación homóloga permite modificaciones específicas del sitio en genes endógenos y, por lo tanto, pueden modificarse nuevas alteraciones en el genoma. En la recombinación homóloga, el ADN entrante interactúa con y se integra en un sitio en el genoma que contiene una secuencia de ADN sustancialmente homóloga. En la integración no homóloga ("aleatoria" o "ilícita"), el ADN entrante no se encuentra en una secuencia homóloga en el genoma sino que se integra en otro lugar, en uno de un gran número de ubicaciones potenciales. En general, los estudios con células eucariotas superiores han revelado que la frecuencia de la recombinación homóloga es mucho menor que la frecuencia de la integración aleatoria. La relación de estas frecuencias tiene implicaciones directas para la "dirección de genes" que depende de la integración a través de recombinación homóloga (es decir, recombinación entre el "ADN diana" exógeno y el correspondiente "ADN diana" en el genoma).

[0117] Varios documentos describen el uso de recombinación homóloga en células de mamífero. Ilustrativos de estos documentos son Kucherlapati et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 81: 3153 - 3157, 1984; Kucherlapati y otros, Mol. Cell. Bio. 5: 714- 720, 1985; Smithies y col., Nature 317: 230 - 234, 1985; Wake y otros, Mol. Cell. Bio. 8: 2080 - 2089, 1985; Ayares et al., Genetics 111: 375 - 388, 1985; Ayares y col., Mol. Cell. Bio. 7: 1656 - 1662, 1986; Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 84: 6820 - 6824, 1987; Thomas et al. Cell 44: 419 - 428, 1986; Thomas y Capecchi, Cell 51: 503 - 512, 1987; Nandi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85: 3845 - 3849, 1988; y Mansour et al., Nature 336: 348 - 352, 1988. Evans y Kaufman, Nature 294: 146 - 154, 1981; Doetschman et al., Nature 330: 576 - 578, 1987; Thoma y Capecchi, Cell 51: 503 - 512,4987; Thompson et al., Cell 56: 316 - 321, 1989. La recombinación homóloga puede usarse para inactivar un gen de inmunoglobulina en células, tales como las células descritas anteriormente. El ADN puede comprender al menos una porción del gen o genes en el locus particular con la introducción de una alteración en al menos una, opcionalmente ambas copias, del gen(es) nativo(s), para evitar la expresión de inmunoglobulina funcional. La alteración puede ser una inserción, eliminación, reemplazo o combinación de los mismos. Cuando la alteración se introduce en una sola copia del gen que se inactiva, las células que tienen una única copia no mutada del gen diana se amplifican y pueden someterse a un segundo paso de selección, donde la alteración puede ser la misma o diferente de la primera alteración, por lo general diferente, y cuando se trata de una eliminación o reemplazo, puede superponerse al menos una parte de la alteración introducida originalmente. En esta segunda etapa de direccionamiento, puede usarse un vector de direccionamiento con los mismos brazos de homología, pero que contiene marcadores de selección de mamífero diferentes. Los transformantes resultantes se exploran en busca de la ausencia de un antígeno diana funcional y el ADN de la célula se puede cribar adicionalmente para asegurar la ausencia de un gen diana de tipo salvaje. Alternativamente, la homocigosidad en cuanto a un fenotipo puede lograrse criando huéspedes heterocigotos para la mutación.

Vectores de orientación

[0118] Aquí se divulgan construcciones de vector de dirección de ácido nucleico. Los vectores de direccionamiento pueden diseñarse para lograr la recombinación homóloga en las células. Estos vectores de direccionamiento pueden transformarse en células de mamífero para dirigirse a la cadena pesada de ungulados, a la cadena ligera kappa o a los genes de la cadena ligera lambda mediante recombinación homóloga. Los vectores de direccionamiento pueden contener un brazo de recombinación 3' y un brazo de recombinación 5' (es decir, secuencia flanqueante) que es homólogo a la secuencia genómica de cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa o secuencia genómica de

cadena ligera lambda, por ejemplo, secuencia representada por Seq BD Nos. 1, 4, 29, 30, 12, 25, 15, 16, 19, 28 o 31, como se describe anteriormente. La secuencia de ADN homóloga puede incluir al menos 15 pb, 20 pb, 25 pb, 50 pb, 100 pb, 500 pb, lkbp, 2 kbp, 4 kbp, 5 kbp, 10 kbp, 15 kbp, 20 kbp o 50 kbp de secuencia, particularmente secuencia contigua, homóloga a la secuencia genómica. Los brazos de recombinación 3' y 5' pueden diseñarse de modo que flanqueen los extremos 3' y 5' de al menos una variable funcional, unión, diversidad y/o región constante de la secuencia genómica. La selección de una región funcional puede volverla inactiva, lo que da como resultado la incapacidad de la célula para producir moléculas de inmunoglobulina funcionales. La secuencia de ADN homóloga puede incluir una o más secuencias de intrón y/o exón. Además de las secuencias de ácido nucleico, el vector de expresión puede contener secuencias marcadoras seleccionables, tales como, por ejemplo, secuencias de genes mejorados de Proteína Fluorescente Verde (eGFP), secuencias de iniciación y/o potenciador, secuencias poli A de cola, y/o secuencias de ácido nucleico que proporcionan la expresión de la construcción en células hospedadoras procariotas y/o eucariotas. El marcador seleccionable puede localizarse entre la secuencia del brazo de recombinación 5' y 3'.

[0119] La modificación de un locus específico de una célula se puede producir introduciendo ADN en las células, donde el ADN tiene homología con el locus diana e incluye un gen marcador, lo que permite la selección de células que comprenden la construcción integrada. El ADN homólogo en el vector diana se recombinará con el ADN cromosómico en el locus diana. El gen marcador puede estar flanqueado en ambos lados por secuencias de ADN homólogas, un brazo de recombinación 3' y un brazo de recombinación 5'. Los métodos para la construcción de vectores de direccionamiento se han descrito en la técnica, véase, por ejemplo, Dai et al., Nature Biotechnology 20: 251-255, 2002; WO 00/51424.

[0120] Varios constructos se pueden preparar para la recombinación homóloga en un locus diana. La construcción puede incluir al menos 50 bp, 100 bp, 500 bp, 1 kbp, 2 kbp, 4 kbp, 5 kbp, 10 kbp, 15 kbp, 20 kbp, o 50 kbp de secuencia homóloga con el locus diana. La secuencia puede incluir cualquier secuencia contigua de un gen de inmunoglobulina.

[0121] Varias consideraciones pueden estar implicadas en la determinación del grado de homología de secuencias de ADN diana, tales como, por ejemplo, el tamaño del locus diana, la disponibilidad de secuencias, la eficacia relativa de dobles eventos de cruce en el locus diana y la similitud de la secuencia diana con otras secuencias.

[0122] El ADN dirigido puede incluir una secuencia en la que el ADN sustancialmente isogénico flanquea las modificaciones de secuencia deseadas con una secuencia diana correspondiente en el genoma a modificar. La secuencia sustancialmente isogénica puede ser al menos aproximadamente 95%, 97-98%, 99,0-99,5%, 99,6-99,9%, o 100% idéntica a la secuencia diana correspondiente (excepto por las modificaciones de secuencia deseadas). El ADN diana y el ADN diana pueden compartir tramos de ADN de al menos aproximadamente 75, 150 o 500 pares de bases que son 100% idénticos.
En consecuencia, el ADN dirigido puede derivarse de células estrechamente relacionadas con la línea celular a la que se dirige; o el ADN diana puede derivarse de células de la misma línea celular o animal que las células a las que se dirige.

Direccionamiento de cadenas pesadas porcinas

[0123] Los vectores de direccionamiento se describen en el presente documento para dirigirse al locus de la cadena pesada porcina. El vector de direccionamiento puede contener brazos de recombinación 5' y 3' que contienen secuencia homóloga a las secuencias flanqueantes 3' y 5' de la región J6 del locus de cadena pesada de inmunoglobulina porcina. Ya que la región J6 es la única región de unión funcional del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina porcina, esto evitará la expresión de una inmunoglobulina de cadena pesada porcina funcional. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región J6, que incluye opcionalmente J1-4 y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región J6, incluyendo la región constante mu (una "construcción dirigida a J6"), véase, por ejemplo, la Figura 1. Además, esta construcción dirigida a J6 también puede contener un gen marcador seleccionable que se localiza entre los brazos de recombinación 5' y 3', véase por ejemplo, Seq ID Nº 5 y Figura 1. El brazo diana 5' puede contener la secuencia 5' de J1, tal como se representa en la Seq ID Nº 1 y/o Seq ID No 4. El brazo diana 5' puede contener la secuencia 5' de J1, J2 y/o J3, por ejemplo, como se representa en aproximadamente los residuos 1-300, 1-500, 1-750, 1-1.000 y/o 1-1.500 Seq ID No 4. El brazo diana 5' puede contener la secuencia 5' de la región constante, por ejemplo, como se muestra en aproximadamente los residuos 1-300, 1-500, 1- 750, 1-1000, 1-1.500 y/o 1-2.000 o cualquier fragmento de los mismos de Seq ID Nº 4 y/o cualquier secuencia contigua de Seq ID Nº 4 o fragmento de la misma. El brazo de direccionamiento 3' puede contener la secuencia 3' de la región constante y/o la región constante, por ejemplo, como reside 7.000-8.000 y/u 8.000-9.000 o fragmento del mismo de la Seq ID Nº 4. El vector de orientación puede contener cualquier secuencia contigua o fragmento de la misma de Seq ID No 4. Secuencia. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región de diversidad, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región de diversidad del locus de cadena pesada porcina. El vector de orientación puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región constante mu y un brazo de

recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región constante mu del locus de la cadena pesada porcina.

[0124] El vector de direccionamiento puede incluir, pero no se limita a cualquiera de las siguientes secuencias: se representa la región de diversidad de la cadena pesada, por ejemplo, por los residuos 1.089-1.099 de la Seq ID Nº 29 (D(pseudo)), el La unión de la región de la cadena pesada está representada, por ejemplo, por los residuos 1887-3352 de Seq ID Nº 29 (por ejemplo: J(psuedo): 1887-1931 de Seq ID Nº 29, J(psuedo): 2364-2411 de Seq ID Nº 29, J (pseudo) 2756-2804 de la Seq ID Nº 29, J(J funcional): 3296-3352 de Seq ID Nº 29), las señales de recombinación están representadas, por ejemplo, por los residuos 3001-3261 de Seq ID Nº 29 (Nonamer), 3292-3298 de Seq ID Nº 29 (Heptarner), la Región Constante está representada por los siguientes residuos: 3353-9070 de Seq ID Nº 29 (intrón de J a C), 5522-8700 de Seq ID Nº 29 (región de conmutación), 9071-9388 de la Seq ID Nº 29 (Exón 1 de Mu), 9389-9469 de la Seq ID Nº 29 (Intrón A de Mu, 9470-9802 de Seq ID Nº 29 (Exón 2 de Mu), 9830- 10069 de Seq ID Nº 29 (Intron B de Mu), 10070-10387 de Seq ID Nº 29 (Mu Exon 3), 10388-10517 de Seq ID Nº 29 (Intron C de Mu), 10815-11052 de Seq ID Nº 29 (Mu Exon 4), 11034-11039 de Seq ID Nº 29 (señal de Poli(A)) o cualquier fragmento o combinación de los mismos. Además, puede usarse cualquier secuencia contigua al menos aproximadamente 17, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 o 300 nucleótidos de Seq ID Nº 29 o fragmento y/o combinación de los mismos como secuencia de direccionamiento para el vector dirigido a la cadena pesada. Se entiende que, en general, cuando se diseña una construcción de direccionamiento, un brazo de direccionamiento será 5' del otro brazo de direccionamiento.

[0125] Los vectores de direccionamiento diseñados para interrumpir la expresión de los genes de la cadena pesada porcina pueden contener brazos de recombinación, por ejemplo, el brazo de recombinación 3' o 5', que se dirigen a la región constante de la cadena pesada. El brazo de recombinación puede dirigirse a la región constante mu, por ejemplo, las secuencias C mu descritas anteriormente o como se describe en Sun & Butler Immunogenetics (1997) 46: 452-460. El brazo de recombinación puede dirigirse a la región constante delta, tal como la secuencia descrita en Zhao et al. (2003) J imunol 171: 1312-1318, o la región constante alfa, tal como la secuencia descrita en Brown y Butler (1994) Molec Immunol 31: 633-642.

Seq ID No.5	GGCCAGACTTCCTCGGAACAGCTCAAAGAGCTCTGTCAAAGCCAGATCCC ATCACACGTGGGCACCAATAGGCCATGCCAGCCTCCAAGGGCCGAACTGG GTTCTCCACGGCGCACATGAAGCCTGCAGCCTGGCTTATCCTCTTCCGTG GTGAAGAGGCAGGCCCGGGACTGGACGAGGGGCTAGCAGGGTGTGGTAGG

CACCTTGCGCCCCCCACCCCGGCAGGAACCAGAGACCCTGGGGCTGAGAG
TGAGCCTCCAAACAGGATGCCCCACCCTTCAGGCCACCTTTCAATCCAGC
TACACTCCACCTGCCATTCTCCTCTGGGCACAGGGCCCAGCCCCTGGATC
TTGGCCTTGGCTCGACTTGCACCCACGCGCACACACACACTTCCTAACGT
GCTGTCCGCTCACCCCTCCCCAGCGTGGTCCATGGGCAGCACGGCAGTGC
GCGTCCGGCGGTAGTGAGTGCAGAGGTCCCTTCCCCTCCCCCAGGAGCCC
CAGGGGTGTGTGCAGATCTGGGGGCTCCTGTCCCTTACACCTTCATGCCC
CTCCCCTCATACCCACCCTCCAGGCGGGAGGCAGCGAGACCTTTGCCCAG
GGACTCAGCCAACGGGCACACGGGAGGCCAGCCCTCAGCAGCTGGCTCCC
AAAGAGGAGGTGGGAGGTAGGTCCACAGCTGCCACAGAGAGAAACCCTGA
CGGACCCCACAGGGGCCACGCCAGCCGGAACCAGCTCCCTCGTGGGTGAG
CAATGGCCAGGGCCCCGCCGGCCACCACGGCTGGCCTTGCGCCAGCTGAG
AACTCACGTCCAGTGCAGGGAGACTCAAGACAGCCTGTGCACACAGCCTC
GGATCTGCTCCCATTTCAAGCAGAAAAAGGAAACCGTGCAGGCAGCCCTC
AGCATTTCAAGGATTGTAGCAGCGGCCAACTATTCGTCGGCAGTGGCCGA
TTAGAATGACCGTGGAGAAGGGCGGAAGGGTCTCTCGTGGGCTCTGCGGC
CAACAGGCCCTGGCTCCACCTGCCCGCTGCCAGCCCGAGGGGCTTGGGCC
GAGCCAGGAACCACAGTGCTCACCGGGACCACAGTGACTGACCAAACTCC
CGGCCAGAGCAGCCCCAGGCCAGCCGGGCTCTCGCCCTGGAGGACTCACC
ATCAGATGCACAAGGGGGCGAGTGTGGAAGAGACGTGTCGCCCGGGCCAT
TTGGGAAGGCGAAGGGACCTTCCAGGTGGACAGGAGGTGGGACGCACTCC
AGGCAAGGGACTGGGTCCCCAAGGCCTGGGGAAGGGGTACTGGCTTGGGG
GTTAGCCTGGCCAGGGAACGGGGAGCGGGGCGGGGGGCTGAGCAGGGAGG
ACCTGACCTCGTGGGAGCGAGGCAAGTCAGGCTTCAGGCAGCAGCCGCAC
ATCCCAGACCAGGAGGCTGAGGCAGGAGGGGCTTGCAGCGGGGCGGGGGC
CTGCCTGGCTCCGGGGGCTCCTGGGGGACGCTGGCTCTTGTTTCCGTGTC
CCGCAGCACAGGGCCAGCTCGCTGGGCCTATGCTTACCTTGATGTCTGGG
GCCGGGGCGTCAGGGTCGTCGTCTCCTCAGGGGAGAGTCCCCTGAGGCTA
CGCTGGGG*GGGGACTATGGCAGCTCCACCAGGGGCCTGGGGACCAGGGG
CCTGGACCAGGCTGCAGCCCGGAGGACGGGCAGGGCTCTGGCTCTCCAGC
ATCTGGCCCTCGGAAATGGCAGAACCCCTGGCGGGTGAGCGAGCTGAGAG
CGGGTCAGACAGACAGGGGCCGGCCGGAAAGGAGAAGTTGGGGGCAGAGC
CCGCCAGGGGCCAGGCCCAAGGTTCTGTGTGCCAGGGCCTGGGTGGGCAC
ATTGGTGTGGCCATGGCTACTTAGACGCGTGATCAAGGGCGAATTCCAGC
ACACTGGCGGCCGTTACTAGTggatcccggcgcgccctaccgggtagggg
aggcgcttttcccaaggcagtctggagcatgcgctttagcagccccgctg
ggcacttggcgctacacaagtggcctctggcctcgcacacattccacatc
caccggtaggcgccaaccggctccgttctttggtggcccctttcgcgccac
cttctactcctccccctagtcaggaagttcccccccgccccgcagctcgcg
tcgtgcaggacgtgacaaatggaagtagcacgtctcactagtctcgtgca
gatggacagcaccgctgagcaatggaagcgggtaggcctttggggcagcg
gccaatagcagctttggctccttcgctttctgggctcagaggctgggaag
gggtgggtccgggggcgggctcaggggcgggctcaggggcggggcgggcg
cccgaaggtcctccggaagcccggcattctgcacgcttcaaaagcgcacg
tctgccgcgctgttctcctcttcctcatctccgggcctttcgacctgcag
ccaatatgggatcggccattgaacaagatggattgcacgcaggttctccg
gccgcttgggtggagaggctattcggctatgactgggcacaacagacaat
cggctgctctgatgccgccgtgttccggctgtcagcgcaggggcgcccgg
ttctttttgtcaagaccgacctgtccggtgccctgaatgaactgcaggac
gaggcagcgcggctatcgtggctggccacgacgggcgttccttgcgcagc
tgtgctcgacgttgtcactgaagcgggaagggactggctgctattgggcg
aagtgccggggcaggatctcctgtcatctcaccttgctcctgccgagaaa
gtatccatcatggctgatgcaatgcggcggctgcatacgcttgatccggc
tacctgcccattcgaccaccaagcgaaacatcgcatcgagcgagcacgta
ctcggatggaagccggtcttgtcaatcaggatgatctggacgaagagcat
caggggctcgcgccagccgaactgttcgccaggctcaaggcgcgcatgcc

	cgacggcgaggatctcgtcgtgacccatggcgatgcctgcttgccgaata tcatggtggaaaatggccgcttttctggattcatcgactgtggccggctg ggtgtggcggatcgctatcaggacatagcgttggctacccgtgatattgc tgaagagcttggcggcgaatgggctgaccgcttcctcgtgctttacggta tcgccgctcccgattcgcagcgcatcgccttctatcgccttcttgacgag ttcttctgaggggatcaattcTCTAGATGCATGCTCGAGCGGCCGCCAGT GTGATGGATATCTGCAGAATTCGCCCTtCCAGGCGTTGAAGTCGTCGTGT CCTCAGGTAAGAACGGCCCTCCAGGGCCTTTAATTTCTGCTCTCGTCTGT GGGCTTTTCTGACTCTGATCCTCGGGAGGCGTCTGTGCCCCCCCCGGGGA TGAGGCCGGCTTGCCAGGAGGGGTCAGGGACCAGGAGCCTGTGGGAAGTT CTGACGGGGGCTGCAGGCGGGAAGGGCCCCACCGGGGGGCGAGCCCCAGG CCGCTGGGCGGCAGGAGACCCGTGAGAGTGCGCCTTGAGGAGGGTGTCTG CGGAACCACGAACGCCCGCCGGGAAGGGCTTGCTGCAATGCGGTCTTCAG ACGGGAGGCGTCTTCTGCCCTCACCGTCTTTCAAGCCCTTGTGGGTCTGA AAGAGCCATGTCGGAGAGAGAAGGGACAGGCCTGTCCCGACCTGGCCGAG AGCGGGCAGCCCCGGGGGAGAGCGGGGCGATCGGCCTGGGCTCTGTGAGG CCAGGTCCAAGGGAGGACGTGTGGTCCTCGTGACAGGTGCACTTGCGAAA CCTTAGAAGACGGGGTATGTTGGAAGCGGCTCCTGATGTTTAAGAAAAGG GAGACTGTAAAGTGAGCAGAGTCCTCAAGTGTGTTAAGGTTTTAAAGGTC AAAGTGTTTTAAACCTTTGTGACTGCAGTTAGCAAGCGTGCGGGGAGTGA ATGGGGTGCCAGGGTGGCCGAGAGGCAGTACGAGGGCCGTGCCGTCCTCT AATTCAGGGCTTAGTTTTGCAGAATAAAGTCGGCCTGTTTTCTAAAAGCA TTGGTGGTGCTGAGCTGGTGGAGGAGGCCGCGGGCAGCCCTGGCCACCTG CAGCAGGTGGCAGGAAGCAGGTCGGCCAAGAGGCTATTTTAGGAAGCCAG AAAACACGGTCGATGAATTTATAGCTTCTGGTTTCCAGGAGGTGGTTGGG CATGGCTTTGCGCAGCGCCACAGAACCGAAAGTGCCCACTGAGAAAAAAC AACTCCTGCTTAATTTGCATTTTTCTAAAAGAAGAAACAGAGGCTGACGG AAACTGGAAAGTTCCTGTTTTAACTACTCGAATTGAGTTTTCGGTCTTAG CTTATCAACTGCTCACTTAGATTCATTTTCAAAGTAAACGTTTAAGAGCC GAGGCATTCCTATCCTCTTCTAAGGCGTTATTCCTGGAGGCTCATTCACC GCCAGCACCTCCGCTGCCTGCAGGCATTGCTGTCACCGTCACCGTGACGG CGCGCACGATTTTCAGTTGGCCCGCTTCCCCTCGTGATTAGGACAGACGC GGGCACTCTGGCCCAGCCGTCTTGGCTCAGTATCTGCAGGCGTCCGTCTC GGGACGGAGCTCAGGGGAAGAGCGTGACTCCAGTTGAACGTGATAGTCGG TGCGTTGAGAGGAGACCCAGTCGGGTGTCGAGTCAGAAGGGGCCCGGGGC CCGAGGCCCTGGGCAGGACGGCCCGTGCCCTGCATCACGGGCCCAGCGTC CTAGAGGCAGGACTCTGGTGGAGAGTGTGAGGGTGCCTGGGGCCCCTCCG GAGCTGGGGCCGTGCGGTGCAGGTTGGGCTCTCGGCGCGGTGTTGGCTGT TTCTGCGGGATTTGGAGGAATTCTTCCAGTGATGGGAGTCGCCAGTGACC GGGCACCAGGCTGGTAAGAGGGAGGCCGCCGTCGTGGCCAGAGCAGCTGG GAGGGTTCGGTAAAAGGCTCGCCCGTTTCCTTTAATGAGGACTTTTCCTG GAGGGCATTTAGTCTAGTCGGGACCGTTTTCGACTCGGGAAGAGGGATGC GGAGGAGGGCATGTGCCCAGGAGCCGAAGGCGCCGCGGGGAGAAGCCCAG GGCTCTCCTGTCCCCACAGAGGCGACGCCACTGCCGCAGACAGACAGGGC CTTTCCCTCTGATGACGGCAAAGGCGCCTCGGCTCTTGCGGGGTGCTGGG GGGGAGTCGCCCCGAAGCCGCTCACCCAGAGGCCTGAGGGGTGAGACTGA CCGATGCCTCTTGGCCGGGCCTGGGGCCGGACCGAGGGGGACTCCGTGGA GGCAGGGCGATGGTGGCTGCGGGAGGGAACCGACCCTGGGCCGAGCCCGG CTTGGCGATTCCCGGGCGAGGGCCCTCAGCCGAGGCGAGTGGGTCCGGCG GAACCACCCTTTCTGGCCAGCGCCACAGGGCTCTCGGGACTGTCCGGGGC GACGCTGGGCTGCCCGTGGCAGGCCTGGGCTGACCTGGACTTCACCAGAC AGAACAGGGCTTTCAGGGCTGAGCTGAGCCAGGTTTAGCGAGGCCAAGTG GGGCTGAACCAGGCTCAACTGGCCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGACCT GGGCTGAGCTGAGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCTGGGCT GGACTGGCTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGAGCTGGCCTGGGTTG AGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGTTGAGCTGGGTTG

	ATCTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGGTGAGCTGGGCTG AGCTGGTTTGAGTTGGGTTGAGCTGAGCTGAGCTGGGCTGTGCTGGCTGA GCTAGGCTGAGCTAGGCTAGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAG GCTGGGCTGATTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCGTTGAGCTGG CTGGGCTGGATTGAGCTGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCT GGGTTGAGCTGAGCTGGACTGGTTTGAGCTGGGTCGATCTGGGTTGAGCT GTCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCT CAGCAGAGCTGGGTTGGGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCT GGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGTGTT GAGCTGGGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGGATTGAGCTGGGTTGAGCT GAGCTGGGCTGGGCTGTGCTGACTGAGCTGGGCTGAGCTAGGCTGGGGTG AGCTGGGCTGAGCTGATCCGAGCTAGGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTG AGCTGAGCTAGGCTGGATTGATCTGGCTGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGG GCTGAGCTGGTCTGAGCTGGCCTGGGTCGAGCTGAGCTGGACTGGTTTGA GCTGGGTCGATCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGTTGA GCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGGGCTGGGGTGAGCTGGGCT GAACTAGCCTAGCTAGGTTGGGCTGAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTG AGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGGCCTGG GGTGAGCTGGGCTAGGTGGAGCTGAGCTGGGTCGAGCTGAGTTGGGCTGA GCTGGCCTGGGTTGAGGTAGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGA GCTGGCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGG TTGAGCTGGGCTCGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCCGACCTAGGCTGGG ATGAGCTGGGCTGATTTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAG CAGGCTGAGCTGGGCCTGGAGCCTGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCTG CGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGCTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAA GCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGATGAGCTGGGCCGGTTTGGGCTGAGCTGA GCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGG GTGAGCTGGGCTGAGCTAAGCTGAGCTGGGCTGGTTTGGGCTGAGCTGGC TGAGCTGGGTCCTGCTGAGCTGGGCTGAGCTGACCAGGGGTGAGCTGGGC TGAGTTAGGCTGGGCTCAGCTAGGCTGGGTTGATCTGGCAGGGCTGGTTT GCGCTGGGTCAAGCTCCCGGGAGATGGCCTGGGATGAGCTGGGCTGGTTT GGGCTGAGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGCATTGAGCAGGCTGAGCTG GGCTGAGCTGGCCTGGGGTGAGCTGGGCTGGGTGGAGCTGAGCTGGGCTG AACTGGGCTAAGCTGGCTGAGCTGGATCGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGG CCTGGGGTTAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGG CTGGGCTGGTTTGCGCTGGGTCAAGCTGGGCCGAGCTGGCCTGGGTTGAG CTGGGCTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGGGCTGGGCTGAG CTGAGCTAGGCTGCATTGAGCTGGCTGGGATGGATTGAGCTGGCTGAGCT GGCTGAGCTGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTGGGTTGAGCTGGGCTGG GTTGAGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTCAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGA GCTGGGTTGAGCTGGGGTGAGCTGGGCTGAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGA GCTGGGTTGAGCTGGGCTCGAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTG AGCTGGGCTCAGCAGAGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTG AGCTAGCTGGGCTCAGCTAGGCTGGGTTGAGCTGAGCTGGGCTGAACTGG GCTGAGCTGGGCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCAGA GCTGGGCTGAGCAGAGCTGGGTTGGTCTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGA GCTGGGCTGAGCAGAGTTGGGTTGAGCTGAGCTGGGTTCAGCTGGGCTGA GCTAGGCTGGGTTGAGCTGGGTTGAGTTGGGCTGAGCTGGGCTGGGTTGA GCGGAGCTGGGCTGAACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCGGAACTGGGTTGA TCTGAATTGAGCTGGGCTGAGCCGGGCTGAGCCGGGCTGAGCTGGGCTAG GTTGAGCTTGGGTGAGCTTGCCTCAGCTGGTCTGAGCTAGGTTGGGTGGA GCTAGGCTGGATTGAGCTGGGCTGAGCTGAGCTGATCTGGCCTCAGCTGG GCTGAGGTAGGCTGAACTGGGCTGTGCTGGGCTGAGCTGAGCTGAGCCAG TTTGAGCTGGGTTGAGCTGGGCTGAGCTGGGCTGTGTTGATCTTTCCTGA ACTGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGCCTAGCTGGATTGAACGGGGGTAAG CTGGGCCAGGCTGGACTGGGCTGAGCTGAGCTAGGCTGAGCTGAGTTGAA

	TTGGGTTAAGCTGGGCTGAGATGGGCTGAGCTGGGCTGAGCTGGGTTGAG CCAGGTCGGACTGGGTTACCCTGGGCCACACTGGGCTGAGCTGGGCGGAG CTCGATTAACCTGGTCAGGCTGAGTCGGGTCCAGCAGACATGCGCTGGCC AGGCTGGCTTGACCTGGACACGTTCGATGAGCTGCCTTGGGATGGTTCAC CTCAGCTGAGCCAGGTGGCTCCAGCTGGGCTGAGCTGGTGACCCTGGGTG ACCTCGGTGACCAGGTTGTCCTGAGTCCGGGCCAAGCCGAGGCTGCATCA GACTCGCCAGACCCAAGGCCTGGGCCCCGGCTGGCAAGCCAGGGGCGGTG AAGGCTGGGCTGGCAGGACTGTCCCGGAAGGAGGTGCACGTGGAGCCGCC CGGACCCCGACCGGCAGGACCTGGAAAGACGCCTCTCACTCCCCTTTCTC TTCTGTCCCCTCTCGGGTCCTCAGAGAGCCAGTCTGCCCCGAATCTCTAC CCCCTCGTCTCCTGCGTCAGCCCCCCGTCCGATGAGAGCCTGGTGGCCCT GGGCTGCCTGGCCCGGGACTTCCTGCCCAGCTCCGTCACCTTCTCCTGGAA

Orientación por cadena Kappa porcina

[0126] Los vectores de direccionamiento se describen en el presente documento para dirigirse al locus de la cadena kappa porcina. El vector de direccionamiento puede contener brazos de recombinación 5' y 3' que contienen secuencia homóloga a las secuencias flanqueantes 3' y 5' de la región constante del locus de la cadena kappa de la inmunoglobulina porcina. Dado que los inventores descubrieron que solo hay una región constante del locus de cadena ligera kappa de inmunoglobulina porcina, esto evitará la expresión de una inmunoglobulina de cadena ligera kappa porcina funcional. El vector de direccionamiento puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región constante, que incluye opcionalmente la región de unión, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 3' de la región constante, incluyendo opcionalmente al menos parte de la región potenciadora (una "construcción de dirección constante Kappa"), véase, por ejemplo, la Figura 2. Además, esta construcción de dirección constante kappa también puede contener un gen marcador seleccionable que se encuentra entre los brazos de recombinación 5' y 3', véase por ejemplo, Seq ID Nº 20 y Figura 2. El vector de dirección puede contener un brazo de recombinación 5' que contiene una secuencia homóloga a la secuencia genómica 5' de la región de unión, y un brazo de recombinación 3' que contiene una secuencia homóloga a secuencia genómica 3' de la región de unión del locus de la cadena ligera kappa porcina. El brazo 5' del vector de direccionamiento puede incluir la Seq ID Nº 12 y/o la Seq ID Nº 25 o cualquier secuencia contigua o fragmento de la misma. El brazo 3' del vector de direccionamiento puede incluir las Seq ID Nº 15, 16 y/o 19 o cualquier secuencia contigua o fragmento de la misma.

[0127] El vector de direccionamiento puede incluir, pero no se limita a cualquiera de las siguientes secuencias: se representa la región codificante de la cadena ligera kappa, por ejemplo por los residuos 1-549 de Seq ID Nº 30 y 10026-10549 de la Seq ID Nº 30, mientras que la secuencia intrónica está representada, por ejemplo, por los residuos 550-10025 de la Seq ID Nº 30, la región de unión de la cadena ligera kappa está representada, por ejemplo, por los residuos 5822-7207 de la Seq ID Nº 30 (por ejemplo, J1: 5822-5859 de Seq ID Nº 30, J2: 6180-6218 de Seq ID Nº 30, J3: 6486-6523 de Seq ID Nº 30, J4: 6826-6863 de Seq ID Nº 30, J5: 7170-7207 de Seq ID Nº 30), la Región Constante está representada por los siguientes residuos: 10026-10549 de Seq ID Nº 30 (Exón C) y 10026-10354 de Seq ID Nº 30 (codificación C), 10524-10529 de Seq ID Nº 30 (Señal de Poli(A)) y 11160-11264 de la Seq ID Nº 30 (elemento SINE) o cualquier fragmento o combinación de los mismos. Además, cualquier secuencia contigua de al menos aproximadamente 17, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 o 300 nucleótidos de Seq ID Nº 30 o fragmento y/o combinación de los mismos se puede usar como secuencia de direccionamiento para el vector dirigido a la cadena pesada. Se entiende que, en general, cuando se diseña una construcción de direccionamiento, un brazo de direccionamiento será 5' del otro brazo de direccionamiento.

Seq ID No.20	ctcaaacgtaagtggctttttccgactgattctttgctgtttctaattgt tggttggctttttgtccatttttcagtgttttcatcgaattagttgtcag ggaccaaacaaattgccttcccagattaggtaccagggaggggacattgc tgcatgggagaccagagggtggctaatttttaacgtttccaagccaaaat aactggggaaggggcttgctgtcctgtgagggtaggttttatagaagt ggaagttaaggggaaatcgctatggttcacttttggctcggggaccaaag tggagcccaaaattgagtacattttccatcaattatttgtgagatttttg tcctgttgtgtcatttgtgcaagttttgacattttggttgaatgagcca ttcccagggacccaaaaggatgagaccgaaaagtagaaaagagccaactt ttaagctgagcagacagaccgaattgttgagtttgtgaggagagtagggt ttgtagggagaaaggggaacagatcgctggctttttctctgaattagcct ttctcatgggactggcttcagaggggggtttttgatgagggaagtgttcta gagccttaactgtgggttgtgttcggtagcgggaccaagctggaaatcaa acgtaagtgcacttttctactcctttttctttcttatacgggtgtgaaat tggggacttttcatgtttggagtatgagttgaggtcagttctgaagagag tgggactcatccaaaaatctgaggagtaagggtcagaacagagttgtctc atggaagaacaaagacctagttagttgatgaggcagctaaatgagtcagt tgacttgggatccaaatggccagacttcgtctgtaaccaacaatctaatg agatgtagcagcaaaaagagatttccattgaggggaaagtaaaattgtta atattgtggatcacctttggtgaagggacatccgtggagattgaacgtaa gtatttttctctactaccttctgaaatttgtctaaatgccagtgttgac ttttagaggcttaagtgtcagttttgtgaaaaatgggtaaacaagagcat ttcatatttattatcagtttcaaaagttaaactcagctccaaaaatgaat ttgtagacaaaaagattaatttaagccaaattgaatgattcaaaggaaaa aaaaattagtgtagatgaaaaaggaattcttacagctccaaagagcaaaa gcgaattaattttctttgaactttgccaaatcttgtaaatgatttttgtt ctttacaatttaaaaaggttagagaaatgtatttcttagtctgttttctc tcttctgtctgataaattattatatgagataaaaatgaaaattaatagga tgtgctaaaaaatcagtaagaagttagaaaaatatatgtttatgttaaag

ttgccacttaattgagaatcagaagcaatgttatttttaaagtctaaaat
gagagataaactgtcaatacttaaattctgcagagattctatatcttgac
agatatctccttttttcaaaaatccaatttctatggtagactaaatttgaa
atgatcttcctcataatggagggaaaagatggactgaccccaaaagctca
gattt*aagaaaacctgtttaag*gaaagaaaataaaagaactgcatttt
ttaaaggcccatgaatttgtagaaaaataggaaatattttaataagtgta
ttcttttattttcctgttattacttgatggtgtttttataccgccaagga
ggccgtggcaccgtcagtgtgatctgtagaccccatggcggccttttttc
gcgattgaatgaccttggcggtgggtccccagggctctggtggcagcgca
ccagccgctaaaagccgctaaaaactgccgctaaaggccacagcaacccc
gcgaccgcccgttcaactgtgctgacacagtgatacagataatgtcgcta
acagaggagaatagaaatatgacgggcacacgctaatgtggggaaaagag
ggagaagcctgatttttattttttagagattctagagataaaattcccag
tattatatccttttaataaaaaatttctattaggagattataaagaatttt
aaagctatttttttaagtggggtgtaattctttcagtagtctcttgtcaa
atggatttaagtaatagaggcttaatccaaatgagagaaatagacgcata
acccttttcaaggcaaaagctacaagagcaaaaattgaacacagcagccag
ccatctagccactcagattttgatcagttttactgagtttgaagtaaata
tcatgaaggtataattgctgataaaaaaataagatacaggtgtgacacat
ctttaagtttcagaaatttaatggcttcagtaggattatatttcacgtat
acaaagtatctaagcagataaaaatgccattaatggaaacttaatagaaa
tatatttttaaattccttcattctgtgacagaaatttttctaatctgggtc
ttttaatcacctaccctttgaaagagtttagtaatttgctatttgccatc
gctgtttactccagctaatttcaaaagtgatacttgagaaagattatttt
tggtttgcaaccacctggcaggactattttagggccattttaaaactctt
ttcaaactaagtattttaaactgttctaaaccatttagggccttttaaaa
atcttttcatgaatttcaaacttcgttaaaagttattaaggtgtctggca
agaacttccttatcaaatatgctaatagtttaatctgttaatgcaggata
taaaattaaagtgatcaaggcttgacccaaacaggagtatcttcatagca
tatttcccctccttttttttctagaattcatatgattttgctgccaaggct
attttatataatctctggaaaaaaaaatagtaatgaaggttaaaagagaag
aaaatatcagaacattaagaattcggtattttactaactgcttggttaac
atgaaggttttttatttattaaggtttctatctttataaaaatctgttcc
cttttctgctgatttctccaagcaaaagattcttgatttgtttttttaact
cttactctcccacccaagggcctgaatgcccacaaaggggacttccagga
ggccatctggcagctgctcaccgtcagaagtgaagccagccagttcctcc
tgggcaggtggccaaaattacagttgacccctcctggtctggctgaacct
tgccccatatggtgacagccatctggccagggcccaggtctcccctctgaa
gcctttgggaggagagggagagtggctggcccgatcacagatgcggaagg
ggctgactcctcaaccggggtgcagactctgcagggtgggtctgggccca
acacacccaaagcacgcccaggaaggaaaggcagcttggtatcactgccc
agagctaggagaggcaccgggaaaatgatctgtccaagacccgttcttgc
ttctaaactccgaggggggtcagatgaagtggttttgtttcttggcctgaa
gcatcgtgttccctgcaagaagcggggaacacagaggaaggagagaaaag
atgaactgaacaaagcatgcaaggcaaaaaaggGGGTCTAGCCGCGGTCT
AGGAAGCTTTCTAGGGTACCTCTAGGGATCCCGGCGCGCCCTACCGGGTA
GGGGAGGCGCTTTTCCCAAGGCAGTCTGGAGCATGCGCTTTAGCAGCCCC
GCTGGGCACTTGGCGCTACACAAGTGGCCTCTGGCCTCGCACACATTCCA
CATCCACCGGTAGGCGCCAACCGGCTCCGTTCTTTGGTGGCCCCTTCGCG
CCACCTTCTACTCCTCCCCTAGTCAGGAAGTTCCCCCCCGCCCCGCAGCT
CGCGTCGTGCAGGACGTGACAAATGGAAGTAGCACGTCTCACTAGTCTCG
TGCAGATGGACAGCACCGCTGAGCAATGGAAGCGGGTAGGCCTTTGGGGC
AGCGGCCAATAGCAGCTTTGGCTCCTTCGCTTTCTGGGCTCAGAGGCTGG
GAAGGGGTGGGTCCGGGGGCGGGCTCAGGGGCGGGCTCAGGGGCGGGGCG
GGCGCCCGAAGGTCCTCCGGAAGCCCGGCATTCTGCACGCTTCAAAAGCG
CACGTCTGCCGCGCTGTTCTCCTCTTCCTCATCTCCGGGCCTTTCGACCT

GCAGCCAATATGGGATCGGCCATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTC
TCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGA
CAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGC
CCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCA
GGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCG
CAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTG
GGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGA
GAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATC
CGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCA
CGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCAATCAGGATGATCTGGACGAAGA
GCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGCGCA
TGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCG
AATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCG
GCTGGGTGTGGCGGATCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATA
TTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTAC
GGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGA
CGAGTTCTTCTGAGGGGATCAATTCTCTAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGA
CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCT
TCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGA
GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG
GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTG
GGGGCGCGCCCctcgagcggccgccagtgtgatggatatctgcagaattc
gcccttggatcaaacacgcatcctcatggacaatatgttgggttcttagc
ctgctgagacacaacaggaactcccctggcaccactttagaggccagaga
aacagcacagataaaattcccctgccctcatgaagcttatagtctagctgg
ggagatatcataggcaagataaacacatacaaatacatcatcttaggtaa
taatatatactaaggagaaaattacaggggagaaagaggacaggaattgc
tagggtaggattataagttcagatagttcatcaggaacactgttgctgag
aagataacatttaggtaaagaccgaagtagtaaggaaatggaccgtgtgc
ctaagtgggtaagaccattctaggcagcaggaacagcgatgaaagcactg
aggtgggtgttcactgcacagagttgttcactgcacagagttgtgtgggg
aggggtaggtcttgcaggctcttatggtcacaggaagaattgttttactc
ccaccgagatgaaggttggtggattttgagcagaagaataattctgcctg
gtttatatataacaggatttccctgggtgctctgatgagaataatctgtc
aggggtgggatagggagagatatggcaataggagccttggctaggagccc
acgacaataattccaagtgagaggtggtgctgcattgaaagcaggactaa
caagacctgctgacagtgtggatgtagaaaaagatagaggagacgaaggt
gcatctagggttttctgcctgaggaattagaaagataaagctaaagctta
tagaagatgcagcgctctggggagaaagaccagcagctcagttttgatcc
atctggaattaattttggcataaagtatgaggtatgtgggttaacattat
ttgtttttttttttccatgtagctatccaactgtcccagcatcatttat
tttaaaagactttccttttccccctattggattgttttggcaccttcactga
agatcaactgagcataaaattgggtctatttctaagctcttgattccatt
ccatgacctatttgttcatctttaccccagtagacactgccttgatgatt
aaagcccctgttaccatgtctgttttggacatggtaaatctgagatgcct
attagccaaccaagcaagcacggccctagagagctagatatgagagcct
ggaattcagacgagaaaggtcagtcctagagacatacatgtagtgccatc
accatgcggatggtgttaaaagccatcagactgcaacagactgtgagagg
gtaccaagctagagagcatggatagagaaacccaagcactgagctgggag
gtgctcctacattaagagattagtgagatgaaggactgagaagattgatc
agagaagaaggaaaatcaggaaaatggtgctgtcctgaaaatccaaggga
agagatgttccaaagaggagaaaactgatcagttgtcagctagcgtcaat
tgggatgaaaatggaccattggacagagggatgtagtgggtcatgggtga
atagataagagcagcttctatagaatggcaggggcaaaattctcatctga
tcggcatgggttctaaagaaaacgggaagaaaaaattgagtgcatgacca

	gtcccttcaagtagagaggtggaaaagggaaggaggaaaatgaggccacg acaacatgagagaaatgacagcatttttaaaaatttttatttattttta tttatttatttttgctttttagggctgcccctgcaacatatggaggttcc caggttaggggtctaatcagagctatagctgccagcctacaccacagcca tagcaatgccagatctacatgacctacaccacagctcacagcaacgccgg atccttaacccactgagtgaggccagagatcaaacccatatccttatgga tactagtcaggttcattaccactgagccaaaatgggaaatcctgagtaat gacagcatttttttaatgtgccaggaagcaaaacttgccaccccgaaatgt ctctcaggcatgtggattatttttgagctgaaaacgattaaggcccaaaaa acacaagaagaaatgtggaccttcccccaacagcctaaaaaatttagatt gagggcctgttcccagaatagagctattgccagacttgtctacagaggct aagggctaggtgtggtggggaaaccctcagagatcagagggacgtttatg taccaagcattgacatttccatctccatgcgaatggccttcttccctct gtagccccaaaccaccacccccaaaatcttcttctgtctttagctgaaga tggtgttgaaggtgatagtttcagccactttggcgagttcctcagttgtt ctgggtctttcctccTgatccacattattcgactgtgtttgattttctcc tgtttatctgtctcattggcacccatttcattcttagaccagcccaaaga acctagaagagtgaaggaaaatttcttccaccctgacaaatgctaaatga gaatcaccgcagtagaggaaaatgatctggtgctgcgggagatagaagag aaaatcgctggagagatgtcactgagtaggtgagatgggaaaggggtgac acaggtggaggtgttgccctcagctaggaagacagacagttcacagaaga gaagcgggtgtccgtggacatcttgcctcatggatgaggaaaccgaggct aagaaagactgcaaaagaaaggtaaggattgcagagaggtcgatccatga ctaaaatcacagtaaccaaccccaaaccaccatgttttctcctagtctgg cacgtggcaggtactgtgtaggttttcaatattattggtttgtaacagta cctattaggcctccatccccctcctctaatactaacaaaagtgtgagactg gtcagtgaaaaatggtcttctttctctatgaatctttctcaagaagatac ataacttttttattttatcataggcttgaagagcaaatgagaaacagcctc caacctatgacaccgtaacaaaatgtttatgatcagtgaagggcaagaaa caaaacatacacagtaaagaccctccataatattgtgggtggcccaacac aggccaggttgtaaaagctttttattctttgatagaggaatggatagtaa tgtttcaacctggacagagatcatgttcactgaatccttccaaaaattca tgggtagtttgaattataaggaaaataagacttaggataaatactttgtc caagatcccagagttaatgccaaaatcagttttcagactccaggcagcct gatcaagagcctaaacttaaagacacagtcccttaataactactattca cagttgcactttcagggcgcaaagactcattgaatcctacaatagaatga gtttagatatcaaatctctcagtaatagatgaggagactaaatagcgggc atgacctggtcacttaaagacagaattgagattcaaggctagtgttcttt ctacctgttttgtttctacaagatgtagcaatgcgctaattacagacctc tcagggaaggaa

Direccionamiento de Cadena de Lambda Porcina

[0128] Los vectores de direccionamiento se describen en el presente documento para dirigirse al locus de la cadena pesada porcina. Lambda puede ser diana diseñando una construcción de direccionamiento que contenga una secuencia que contiene un brazo 5' que contiene la secuencia localizada 5' al primer clúster JC y un brazo 3' que contenga la secuencia 3' hasta el último clúster JC, evitando así la expresión funcional del locus lambda (véase, Figuras 3-4). El vector de direccionamiento puede contener cualquier secuencia contigua (tal como aproximadamente 17, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 300 o 5000 nucleótidos de secuencia contigua) o fragmento de la misma Seq ID Nº 28. El brazo de dirección 5' puede contener Seq ID Nº 32, que incluye secuencia flanqueante 5' a la primera región lambda J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina o cualquier secuencia contigua (tal como aproximadamente 17, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 300 o 5000 nucleótidos de secuencia contigua) o fragmento de la misma (véase también, por ejemplo, la Figura 5). El brazo diana 3' puede contener, pero no se limita a uno o más de los siguientes: Seq ID Nº 33, que incluye la secuencia flanqueante 3' a la región del grupo J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, de aproximadamente 200 pares de bases aguas abajo de lambda J/C; Seq ID Nº 34, que incluye la secuencia flanqueante 3' a la región del grupo J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, aproximadamente 11,8 Kb aguas abajo del grupo J/C, cerca del potenciador; Seq II) N° 35, que incluye aproximadamente 12 Kb aguas abajo de lambda, que incluye la región potenciadora; Seq ID Nº 36, que incluye aproximadamente 17,6 Kb aguas abajo de lambda; Seq ID Nº 37,

que incluye aproximadamente 19,1 Kb aguas abajo de lambda; Seq ID Nº 38, que incluye aproximadamente 21,3 Kb aguas abajo de lambda; y Seq ID Nº 39, que incluye aproximadamente 27 Kb aguas abajo de lambda, o cualquier secuencia contigua (tal como aproximadamente 17, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 300 o 5000 nucleótidos de secuencia contigua) o fragmento de la misma de las Seq ID Nos 32-39 (véase también, por ejemplo, Figura 6). Se entiende que, en general, cuando se diseña una construcción de direccionamiento, un brazo de direccionamiento será 5' del otro brazo de direccionamiento.

[0129] Las construcciones de direccionamiento para el locus lambda pueden contener sitios de recombinasas específicas de sitio, como, por ejemplo, lox. Los brazos de direccionamiento pueden insertar el sitio de recombinasa específico del sitio en la región diana. Entonces, la recombinasa específica de sitio se puede activar y/o aplicar a la célula de manera que la secuencia de nucleótidos intermedia entre los dos sitios de recombinasa específica de sitio se escinde (véase, por ejemplo, la Figura 6).

Genes marcadores seleccionables

[0130] Las construcciones de ADN pueden diseñarse para modificar el gen de inmunoglobulina diana endógeno. La secuencia homóloga para dirigir la construcción puede tener una o más deleciones, inserciones, sustituciones o combinaciones de las mismas. La alteración puede ser la inserción de un gen marcador seleccionable fusionado en el marco de lectura con la secuencia aguas arriba del gen diana.

[0131] Los genes marcadores seleccionables adecuados incluyen, pero no se limitan a: genes que confieren la capacidad de crecer en ciertos sustratos de medios, tales como el gen tk (quinasa de timidina) o el gen hprt (fosforribosiltransferasa de hipoxantina) que confiere la capacidad de crecer en medio HAT (hipoxantina, aminopterina y timidina); el gen bacteriano gpt (guanina/xantina fosforribosiltransferasa) que permite el crecimiento en medio MAX (ácido micofenólico, adenina y xantina). Véase, por ejemplo, Song, K.Y., et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. Sci. EE.UU. 84: 6820 - 6824 (1987); Sambrook, J., et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989), Capítulo 16. Otros ejemplos de marcadores seleccionables incluyen: genes que confieren resistencia a compuestos tales como antibióticos, genes que confieren la capacidad de crecer en sustratos seleccionados, genes que codifican proteínas que producen señales detectables, como la luminiscencia, como la proteína fluorescente verde, la proteína fluorescente verde potenciada (eGFP). Se conoce y está disponible una amplia variedad de tales marcadores, que incluyen, por ejemplo, genes de resistencia a antibióticos tales como el gen de resistencia a neomicina (neo) (Southern, P. y P. Berg, J. Mol. Appl. Genet. 1: 327). -341 (1982)); y el gen de resistencia a la higromicina (hyg) (Nucleic Acids Research 11: 6895-6911 (1983), y Te Riele, H., y col., Nature 348: 649-651 (1990)). Otros genes marcadores seleccionables incluyen: sintasa de acetohidroxiácido (AHAS), fosfatasa alcalina (AP), beta galactosidasa (LacZ), beta glucuronidasa (GUS), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), proteína verde fluorescente (GFP), proteína fluorescente roja (RFP), proteína fluorescente amarilla (YFP), proteína fluorescente cian (CFP), peroxidasa de rábano picante (HRP), luciferasa (Luc), sintasa de nopalina (NOS), sintasa de ocetina (OCS) y sus derivados. Múltiples marcadores seleccionables están disponibles que confieren resistencia a ampicilina, bleomicina, cloranfenicol, gentamicina, higromicina, kanamicina, lincomicina, metotrexato, fosfinovirina, puromicina y tetraciclina.

[0132] Los métodos para la incorporación de genes de resistencia a antibióticos y factores de selección negativos serán familiares para los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/15650, la patente de los Estados Unidos Nº 6.080.576, la patente de los Estados Unidos Nº 6.136.566; Niwa et al. al., J. Biochem. 113: 343 - 349 (1993), y Yoshida et al., Transgenic Research 4: 277 - 287 (1995)).

[0133] También se pueden usar combinaciones de marcadores seleccionables. Por ejemplo, para dirigir un gen de inmunoglobulina, se puede clonar un gen neo (con o sin su propio promotor, como se discutió anteriormente) en una secuencia de ADN que es homóloga al gen de inmunoglobulina. Para usar una combinación de marcadores, el gen HSV-tk se puede clonar de manera que esté fuera del ADN diana (otro marcador seleccionable podría colocarse en el flanco opuesto, si se desea). Después de introducir la construcción de ADN en las células a las que se va a dirigir, las células se pueden seleccionar con los antibióticos apropiados. En este ejemplo particular, las células que son resistentes a G418 y ganciclovir tienen más probabilidades de haber surgido por recombinación homóloga en las que el gen neo se ha recombinado en el gen de inmunoglobulina pero el gen tk se ha perdido porque se encontraba fuera de la región del doble cruce.

[0134] Las deleciones pueden ser al menos aproximadamente 50 pb, más habitualmente al menos aproximadamente 100 pb, y generalmente no más de aproximadamente 20 kpb, donde la eliminación puede incluir normalmente al menos una porción de la región codificante que incluye una porción de uno o más exones, una porción de uno o más intrones, y pueden incluir o no una porción de las regiones flanqueantes no codificantes, particularmente la región 5' no codificante (región reguladora de la transcripción). De este modo, la región homóloga puede extenderse más allá de la región de codificación en la región 5' no codificante o alternativamente en la región 3' no codificante. Las inserciones generalmente no pueden superar los 10 kbp, generalmente no superan los 5 kbp, generalmente son de al menos 50 bp, más generalmente de al menos 200 bp.

[0135] La(s) región(es) de homología puede(n) incluir mutaciones, donde las mutaciones pueden inactivar

adicionalmente el gen diana, al proporcionar un cambio de marco, o cambiar un aminoácido clave, o la mutación puede corregir un alelo disfuncional, etc. La mutación puede ser un cambio sutil, que no exceda aproximadamente el 5% de las secuencias flanqueantes homólogas. Cuando se desea la mutación de un gen, el gen marcador se puede insertar en un intrón o un exón.

[0136] La construcción puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, se pueden unir varios fragmentos, introducir en vectores apropiados, clonar, analizar y luego manipular más hasta que se haya logrado la construcción deseada. Se pueden realizar diversas modificaciones a la secuencia, para permitir el análisis de restricción, la escisión, la identificación de sondas, etc. Se pueden introducir mutaciones silenciosas, según se desee. En varias etapas, el análisis de restricción, la secuenciación, la amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa, la reparación del cebador, la mutagénesis in vitro, etc. pueden emplearse.

[0137] La construcción puede prepararse usando un vector bacteriano, que incluye un sistema de replicación procariota, por ejemplo, un origen reconocible por E. coli, en cada etapa la construcción puede clonarse y analizarse. Se puede emplear un marcador, igual o diferente al marcador que se utilizará para la inserción, que se puede eliminar antes de la introducción en la célula diana. Una vez que se ha completado el vector que contiene la construcción, se puede manipular adicionalmente, tal como mediante eliminación de las secuencias bacterianas, linealización, introduciendo una deleción corta en la secuencia homóloga. Después de la manipulación final, la construcción se puede introducir en la célula.

[0138] También se describen en el presente documento constructos recombinantes que contienen secuencias de genes de inmunoglobulina. Las construcciones comprenden un vector, tal como un plásmido o vector viral, en el que se ha insertado una secuencia descrita en este documento, en una orientación hacia adelante o hacia atrás. La construcción también puede incluir secuencias reguladoras, que incluyen, por ejemplo, un promotor, unido operativamente a la secuencia. Un gran número de vectores y promotores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica, y están disponibles comercialmente. Los siguientes vectores se proporcionan a modo de ejemplo. Bacteriano: pBs, pQE-9 (Qiagen), phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBsKS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene); pTrc99A, pKIC223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5 (Pharmacia). Eukaryotic: pWLneo, pSv2cat, p0G44, pXT1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPv, pMSG, pSVL (Pharmacia), vectores de origen viral (vectores M13, bacteriófago 1, vectores de adenovirus y vectores de retrovirus), alto, bajo y vectores ajustables de número de copias, vectores que tienen replicones compatibles para su uso en combinación en un único huésped (pACYC184 y pBR322) y vectores de replicación episomal eucarióticos (pCDM8). Otros vectores incluyen vectores de expresión procariotas tales como pcADN H, pSL301, pSE280, pSE380, pSE420, pTrcHisA, B y C, pRSET A, B y C (Invitrogen, Corp.), pGEMEX-1 y pGEMEX-2 (Promega, Inc.), los vectores pET (Novagen, Inc.), pTrc99A, pKK223-3, los vectores pGEX, pEZZ18, pRIT2T, y pMC1871 (Pharmacia, Inc.), pKK233-2 y pKK388-1 (Clontech, Inc.), y pProEx-HT (Invitrogen, Corp.) y variantes y derivados de los mismos. Otros vectores incluyen vectores de expresión eucarióticos tales como pFastBac, pFastBacHT, pFastBacDUAL, pSFV y pTet-Splice (Invitrogen), pEUK-C1, pPUR, pMAM, pMAMneo,. pBI101, pBI121, pDR2, pCMVEBNA, y pYACneo (Clontech), pSVK3, pSVL, pMSG, pCH110, y pKI (232-8 (Pharmacia, Inc.), p3'SS, pXT1, pSG5, pPCAB, pMbac, pMClneo, y p0G44 (Stratagene, Inc.), y pYES2, pAC360, pBlueBacHis A, B y C, pVL1392, pBlueBacIII, pCDM8, pcADN1, pZeoSV, pcADN3 pREP4, pCEP4 y pEBVHis (Invitrogen, Corp.) y variantes o derivados de los mismos. Vectores adicionales que pueden utilizarse incluyen: pUC18, pUC19, pBlueScript, pSPORT, cósmidos, fagémidos, CAL's (yeast artificial chromosomes), CAB's (bacterial artificial chromosomes), P1 (Escherichia coli phage), pQE70, pQE60, pQE9 (quagan), pBS vectors, Phage-Script vectors, BlueScript vectors, pNH8A, pNH16A, pNH18A, pNH46A (Stratagene), pcADN3 (Invitrogen), pGEX, pTrs- fus, pTrc99A, pET-5, pET-9, pKIC223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5 (Pharmacia), pSPORT1, pSPORT2, pCMVSPORT2.0 and pSV-SPORT1 (Invitrogen), pTrxFus, pThioHis, pLEX, pTrcHis, pTrcHis2, pRSET, pBlueBacHis2, pcADN3.1/His, pcADN3.1(-)/ Myc-His, pSecTag, pEBVHis, pPIC9K, pPIC3.5K, pAO815, pPICZ, pPICZ h, pGAPZ, pGAPZ h, pBlueBac4.5, pBlueBacHis2, pMelBac, pSinRep5, pSinHis, pIND, pIND (SP1), pVgRXR, pcADN2.1, pYES2, pZErO1.1, pZErO-2.1, pCR-Blunt, pSE280, pSE380, pSE420, pVL1392, pVL1393, pCDM8, pcADN1.1, pcADN1.1/Amp, pcADN3.1, pcADN3.1/Zeo, pSe, SV2, pRc/CMV2, pRc/RSV, pREP4, pREP7, pREP8, pREP9, pREP10, pCEP4, pEB-VHis, pCR3.1, pCR2.1, pCR3.1-Uni y pCRBac de Invitrogen; 0 ExCell,$_H$ gt11, pTrc99A, pKK223-3, pGEX-1$_H$ T, pGEX-2T, pGEX-2TK, pGEX-4T-1, pGEX-4T-2, pGEX-4T-3, pGEX-3X, pGEX-5X-1, pGEX-5X-2, pGEX-5X-3, pEZZ18, pRIT2T, pMC1871, pSVK3, pSVL, pMSG, pCH110, pKK232-8, pSL1180, pNEO y pUC4K de Pharmacia; pSCREEN-1b (+), pT7Blue (R), pT7Blue-2, pCITE-4abc (+), pOCUS-2, pTAg, pET-32LIC, pET-30LIC, pCAB-2cp LIC, pCABgus-2cp LIC, pT7Blue-2 LIC, pT7Blue-2,$_H$ PANTALLA-1,$_H$ BlueSTAR, pET-3abcd, pET-7abc, pET9abcd, pET11abcd, pET12abc, pET-14b, pET-15b, pET-16b, pET-17b-pET-17xb, pET-19b, pET-20b (+), pET-21abcd (+), pET-22b (+), pET-23abcd (+), pET-24abcd (+), pET-25b (+), pET-26b (+), pET-27b (+), pET-28abc (+), pET-29abc (+), pET-30abc (+), pET-31b (+), pET-32abc (+), pET-33b (+), pCAB-1, pCABgus-1, pCAB4x-1, pCABgus4x-1, pCAB-3cp, pCAB-gus-2cp, pCABsurf-1, plg, Señal plg, pYX, Selecta Vecta-Neo, Selecta Vecta-Hyg, y Selecta Vecta-Gpt de Novagen; pLexA, pB42AD, pGBT9, pAS2-1, pGAD424, pACT2, pGAD GL, pGAD GH, pGAD10, pGilda, pEZM3, pEGFP, pEGFP-1, pEGFP-N, pEGFP-C, pEBFP, pGFPuv, pGFP, p6xHis-GFP, pSEAP2-Basic, pSEAP2-Contral, pSEAP2-Potenciador, pSEAP2-Potenciador, p$_H$ gal-Basic, p$_H$ gal-Control, p$_H$ gal-Promotor, p$_H$ gal-Potenciador, pCMV h, pTet-Off, pTet-On, pTK- Hyg, pRetro-Off, pRetro-On, pIRES1neo, pIRES1hyg, pLXSN, pLNCX, pLAPSN, pMAMneo, pMAMneo-CAT, pMAMneo-LUC, pPUR, pSV2neo, pYEX4T-1/2/3, pYEX-S1, pCABPAK -His, pCABPAK8/9, pAcUW31, BacPAK6, pTriplEx,$_H$ gt10,$_H$ gt11, pWE15 y$_H$ TriplEx de Clontech; Lambda ZAP II, pBK-CMV, pBK-RSV, pBluescript II KS +/-, pBluescript II SK$^+$/-, pAD-GAL4, pBD-GAL4 Cam, pSurfscript,

Lambda FIX II, Lambda DASH, Lambda EMBL3, Lambda EMBL4, SuperCos, pCR-Scrigt Amp, pCR-Script Cam, pCR-Script Direct, pBS +/-, pBC KS +/-, pBC SK$^+$/-, Phagescript, pCAL- n-EK, pCAL-n, pCAL-c, pCAL-kc, pET-3abcd, pET-11abcd, pSPUTK, pESP-1, pCMVLacI, pOPRSVI/MCS, pOPI3 CAT, pXT1, pSG5, pPCAB, pMbac, pMC1neo, pMC1neo Poly A, pOG44, pOG45, pFRT$_H$ GAL, pNEO$_H$ GAL, pRS403, pRS404, pRS405, pRS406, pRS413, pRS414, pRS415, y pRS416 de Stratagene y variantes o derivados de los mismos. También pueden usarse dos híbridos y dos híbridos inversos, por ejemplo, pPC86, pDBLeu, pDBTrp, pPC97, p2.5, pGAD1-3, pGAD10, pACt, pACT2, pGADGL, pGADGH, pAS2-1, pGAD424, pGBT8., pGBT9, pGAD-GAL4, pLexA, pBD-GAL4, pHISi, pHISi-1, placZi, pB42AD, pDG202, pJK202, pJG4-5, pNLexA, pYESTrp y variantes o derivados de los mismos. Se pueden usar otros plásmidos y vectores siempre que sean replicables y viables en el huésped.

[0139] Las técnicas que pueden usarse para permitir la entrada de la construcción de ADN en la célula huésped incluyen, por ejemplo, coprecipitación de fosfato/ADN de calcio, microinyección de ADN en el núcleo, electroporación, fusión de protoplastos bacterianos con células intactas, transfección o cualquier otro otra técnica conocida por un experto en la técnica. El ADN puede ser de ADN monocatenario o bicatenario, lineal o circular, relajado o superenrollado. Para diversas técnicas para transfectar células de mamífero, véase, por ejemplo, Keown et al., Methods in Enzymology vol. 185, págs. 527 - 537 (1990).

[0140] Células knockout heterocigotas o homocigóticas pueden ser producidas por la transfección de fibroblastos fetales primarios con un vector knockout que contiene la secuencia de genes de inmunoglobulina aislada de ADN isogénico. El vector puede incorporar una estrategia de trampa de promotor, usando, por ejemplo, IRES (sitio interno de entrada de ribosoma) para iniciar la traducción del gen Neor.

Recombinasas específicas del sitio

[0141] Las construcciones de direccionamiento pueden contener sitios de recombinasas específicas de sitio, tales como, por ejemplo, lox. Los brazos de direccionamiento pueden insertar los sitios diana de recombinasa específicos del sitio en la región diana de manera que un sitio diana de recombinasa específico del sitio se localiza 5' en el segundo sitio diana de recombinasa específica del sitio. A continuación, la recombinasa específica de sitio puede activarse y/o aplicarse a la célula de modo que se extirpe la secuencia de nucleótidos intermedia entre los dos sitios de recombinasa específicos de sitio.

[0142] Las recombinasas específicas de sitio incluyen enzimas o recombinasas que reconocen y se unen a un sitio de ácido nucleico corto o sitio diana de recombinasa específica de secuencia, es decir, un sitio de reconocimiento de recombinasa, y catalizan la recombinación de ácido nucleico en relación con estos sitios. Estas enzimas incluyen recombinasas, transposasas e integrasas. Los ejemplos de sitios diana de recombinasas específicas de secuencia incluyen, pero no se limitan a, sitios lox, sitios posteriores, sitios dif y sitios frt. Los ejemplos no limitantes de recombinasas específicas de sitio incluyen, pero no se limitan a, bacteriófago P1 Cre recombinasa, levadura FLP recombinasa, Inti integrasa, bacteriófago X, phi 80, P22, P2, 186, y P4 recombinasa, Tn3 resolvasa, la recombinasa Hin, y la recombinasa Cin, recombinasas *E. coli* xerC y xerD, recombinasa de *Bacillus thuringiensis,* transposonas TpnI y 13-lactamasa y recombinasas de inmunoglobulinas.

[0143] El sitio de recombinación puede ser un sitio lox que es reconocido por la recombinasa Cre del bacteriófago P1. Los sitios Lox se refieren a una secuencia de nucleótidos a la que el producto del gen cre del bacteriófago P1, la recombinasa Cre, puede catalizar un evento de recombinación específico del sitio. En la técnica se conoce una variedad de sitios lox, que incluyen loxP que ocurre naturalmente, loxB, loxL y loxR, así como una cantidad de sitios lox mutantes o variantes, tales como loxP511, loxP514, lox.DELTA.86, lox.DELTA.117, loxC2, loxP2, loxP3 y lox P23. El ejemplo adicional de sitios lox incluyen, pero no están limitados a, loxB, loxL, loxR, loxP, loxP3, loxP23, loxA86, loxA117, loxP511 y loxC2.

[0144] El sitio de recombinación puede ser un sitio de recombinación que se reconoce por recombinasas distintas de Cre. El sitio de recombinasa puede ser el sitio FRT reconocido por la recombinasa FLP del plásmido 2pi de *Saccharomyces cerevisiae.* Los sitios de FRT se refieren a una secuencia de nucleótidos a la cual el producto del gen FLP del plásmido de 2 micras de levadura, recombinasa FLP, puede catalizar la recombinación específica de sitio. Los ejemplos adicionales de las recombinasas no Cre incluyen, entre otras, recombinasas específicas de sitio que incluyen: sitios att reconocidos por la recombinasa Int del bacteriófago X (por ejemplo, att1, att2, att3, attP, attB, attL y attR), los sitios de recombinación reconocidos por la familia de la resolvasa, y el sitio de recombinación reconocido por la transposasa de *Bacillus thuringiensis.*

[0145] Las construcciones de orientación pueden contener: secuencia homóloga a un gen de inmunoglobulina de porcino como se describe en el presente documento, un gen marcador seleccionable y/o un sitio diana de recombinasa específica de sitio.

Selección de células recombinadas homólogamente

[0146] Las células pueden cultivarse luego en un medio seleccionado apropiadamente para identificar las células que proporcionan la integración apropiada. La presencia del gen marcador seleccionable insertado en el gen de

inmunoglobulina establece la integración de la construcción diana en el genoma del huésped. Aquellas células que muestran el fenotipo deseado pueden analizarse posteriormente mediante análisis de restricción, electroforesis, análisis Southern, reacción en cadena de la polimerasa, etc. para analizar el ADN con el fin de establecer si se produjo recombinación homóloga o no homóloga. Esto puede determinarse empleando sondas para el inserto y luego secuenciando las regiones 5' y 3' que flanquean el inserto para la presencia del gen de inmunoglobulina que se extiende más allá de las regiones flanqueantes del constructo o identificando la presencia de una deleción, cuando dicha deleción es introducido. También se pueden usar cebadores que son complementarios a una secuencia dentro de la construcción y complementarios a una secuencia fuera de la construcción y en el locus diana. De esta forma, solo se pueden obtener dúplex de ADN que tengan ambos cebadores presentes en las cadenas complementarias si se ha producido recombinación homóloga. Al demostrar la presencia de las secuencias de cebador o la secuencia de tamaño esperado, se admite la aparición de recombinación homóloga.

[0147] La reacción en cadena de la polimerasa utilizada para seleccionar eventos de recombinación homóloga es conocida en la técnica, véase, por ejemplo, Kim y Smithies, Nucleic Acids Res. 16: 8887 - 8903, 1988; y Joyner et al., Nature 338: 153-156, 1989. La combinación específica de un potenciador de polioma mutante y un promotor de quinasa de timidina para impulsar el gen de la neomicina se ha demostrado que es activo tanto en células madre embrionarias como en células EC por Thomas y Capecchi, supra, 1987; Nicholas y Berg (1983) en Teratocarcinoma Stem Cell, eds. Siver, Martin y Strikland (Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor, NY (páginas 469-497); y Linney y Donerly, Cell 35: 693-699, 1983.

[0148] Las líneas celulares obtenidas de la primera ronda de focalización es probable que sean heterocigotos para el alelo dirigido. La homocigosidad, en la que se modifican ambos alelos, se puede lograr de varias maneras. Un enfoque consiste en hacer crecer una serie de células en las que se ha modificado una copia y luego someter estas células a otra ronda de selección utilizando un marcador seleccionable diferente. Alternativamente, se pueden obtener homocigotos reproduciendo animales heterocigotos para el alelo modificado, según la genética tradicional mendeliana. En algunas situaciones, puede ser deseable tener dos alelos diferentes modificados. Esto se puede lograr mediante rondas sucesivas de selección de genes o mediante heterocigotos de reproducción, cada uno de los cuales lleva uno de los alelos modificados deseados.

Identificación de células que han sido sometidas a recombinación homóloga

[0149] El método de selección puede detectar el agotamiento del gen de inmunoglobulina directamente, ya sea debido a knockout dirigida del gen de inmunoglobulina mediante recombinación homóloga, o una mutación en el gen que da lugar a un no funcionamiento o inmunoglobulina no expresada. La selección a través de la resistencia a los antibióticos se ha utilizado con mayor frecuencia para el cribado (véase más arriba). Este método puede detectar la presencia del gen de resistencia en el vector de direccionamiento, pero no indica directamente si la integración fue un evento de recombinación dirigida o una integración aleatoria. Cierta tecnología, como Poli A y la tecnología de trampa de promotor, aumentan la probabilidad de eventos específicos, pero nuevamente, no brindan evidencia directa de que se haya logrado el fenotipo deseado, una célula deficiente en la expresión del gen de inmunoglobulina. Además, las formas negativas de selección se pueden utilizar para seleccionar para la integración dirigida; en estos casos, el gen de un factor letal para las células se inserta de tal forma que solo los eventos específicos permiten que la célula evite la muerte. Las células seleccionadas mediante estos métodos pueden someterse a ensayo en cuanto a la disrupción génica, la integración del vector y, finalmente, la depleción del gen de la inmunoglobulina. En estos casos, dado que la selección se basa en la detección de la integración del vector de direccionamiento y no en el fenotipo alterado, solo se pueden detectar los knockouts dirigidos, no las mutaciones puntuales, los reordenamientos o truncamientos de genes u otras modificaciones de este tipo.

[0150] Se pueden caracterizar adicionalmente células animales que se cree que carecen de expresión de genes de inmunoglobulina funcionales. Dicha caracterización puede realizarse mediante las siguientes técnicas, que incluyen, pero no se limitan a: análisis de PCR, análisis de transferencia Southern, análisis de transferencia de Northern, ensayos de unión a lectina específica, y/o análisis de secuenciación.

[0151] El análisis de PCR como se describe en la técnica puede usarse para determinar la integración de vectores de direccionamiento. En una realización, los amplímeros pueden originarse en el gen de resistencia a antibióticos y extenderse a una región fuera de la secuencia de vector. El análisis de Southern también se puede usar para caracterizar modificaciones macroscópicas en el locus, como la integración de un vector de direccionamiento en el locus de inmunoglobulina. Mientras que el análisis de Northern se puede usar para caracterizar la transcripción producida a partir de cada uno de los alelos.

[0152] Además, el análisis de secuenciación del ADNc producido a partir del transcrito de ARN también puede usarse para determinar la ubicación precisa de cualquier mutación en el alelo de inmunoglobulina.

[0153] Las células unguladas que carecen de expresión de al menos un alelo de una región funcional de un locus de cadena ligera de cadena pesada y/o lambda de ungulados producidos de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o constructos descritos aquí se describen en la presente memoria. Estas células pueden obtenerse como resultado de la recombinación homóloga. Particularmente, al inactivar al menos un alelo de una cadena pesada de ungulado,

cadena ligera kappa o gen de cadena ligera lambda, pueden producirse células que tienen una capacidad reducida para la expresión de anticuerpos porcinos. Las células de mamífero que carecen de expresión de ambos alelos de una cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o gen de cadena ligera lambda pueden producirse de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en este documento. En una realización adicional, se proporcionan animales porcinos en los que al menos un alelo de una cadena pesada de ungulados, cadena ligera kappa y/o gen lambda de cadena ligera se inactiva mediante un evento de dirección genética producido de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos en este documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan animales porcinos en los que ambos alelos de una cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o gen de cadena ligera lambda se inactivan a través de un evento de dirección genética. El gen puede ser dirigido a través de recombinación homóloga. En otras realizaciones, el gen puede romperse, es decir, una porción del código genético puede alterarse, afectando de ese modo la transcripción y/o traducción de ese segmento del gen. Por ejemplo, la interrupción de un gen puede ocurrir a través de técnicas de sustitución, eliminación ("knock-out") o inserción ("knock-in"). Se pueden insertar genes adicionales para una proteína deseada o secuencia reguladora que modulan la transcripción de una secuencia existente.

[0154] Los alelos de cadena pesada ungulados, cadena ligera kappa o el gen de la cadena ligera lambda se puede volver inactivo de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o construcciones descritas en este documento, de manera que las inmunoglobulinas de ungulados funcionales ya no pueden ser producidas. En una realización, el gen de inmunoglobulina diana puede transcribirse en ARN, pero no traducirse en proteína. En otra realización, el gen de inmunoglobulina diana puede transcribirse en una forma truncada inactiva. Tal ARN truncado puede no traducirse o traducirse en una proteína no funcional. En una realización alternativa, el gen de inmunoglobulina diana puede inactivarse de tal forma que no se produzca la transcripción del gen. En una realización adicional, el gen de inmunoglobulina diana puede transcribirse y luego traducirse en una proteína no funcional.

Inserción de cromosomas artificiales que contienen genes de inmunoglobulina humana

Cromosomas artificiales

[0155] Se describen aquí los ungulados y las células de ungulados que carecen de expresión de al menos un alelo de una región funcional de una cadena ligera de ungulado, cadena ligera kappa y/o cadena ligera lambda producida de acuerdo con los procesos, secuencias y/o constructos descritos en este documento, que se modifican adicionalmente para expresar al menos parte de un anticuerpo humano (es decir, inmunoglobulina (Ig)). El locus de inmunoglobulina humana puede experimentar una reorganización y expresar una población diversa de moléculas de anticuerpos humanos en el ungulado. Estos ungulados transgénicos clonados proporcionan un suministro reponible, teóricamente infinito de anticuerpos humanos (tales como anticuerpos policlonales), que pueden usarse para fines terapéuticos, de diagnóstico, de purificación y otros fines clínicamente relevantes.

[0156] En una realización particular, se puede usar cromosomas artificiales (CA) para llevar a cabo la transferencia de genes de inmunoglobulina humana a células y animales ungulados. Los CA permiten la integración dirigida de fragmentos de ADN de tamaño megabase que contienen genes únicos o múltiples. Los CA, por lo tanto, pueden introducir ADN heterólogo en células seleccionadas para la producción del producto génico codificado por el ADN heterólogo. En una realización, una o más CA con ADN de inmunoglobulina humana integrada pueden usarse como un vector para la introducción de genes de Ig humanos en ungulados (tales como cerdos).

[0157] Construidos primero en levadura en 1983, los CA son moléculas de ADN lineales artificiales construidas a partir de elementos de secuencia de ADN de acción cis esenciales que son responsables de la replicación y división de cromosomas naturales (Murray et al. (1983), Nature 301): 189-193). Un cromosoma requiere al menos tres elementos para funcionar. Específicamente, los elementos de un cromosoma artificial incluyen al menos: (1) secuencias de replicación autónomas (ARS) (que tienen propiedades de origen de replicación, que son los sitios para la iniciación de la replicación del ADN), (2) centrómeros (sitio del ensamblaje del cinetocoro que es responsable de la distribución adecuada de los cromosomas duplicados en la mitosis y la meiosis) y (3) telómeros (estructuras especializadas en los extremos de los cromosomas lineales que funcionan tanto para estabilizar los extremos como para facilitar la replicación completa de los extremos de la molécula de ADN).

[0158] En una realización, la Ig humana se puede mantener como una unidad independiente (un episoma) aparte del ADN cromosómico ungulado. Por ejemplo, los vectores episomales contienen los elementos de secuencia de ADN necesarios requeridos para la replicación del ADN y el mantenimiento del vector dentro de la célula. Los vectores episomales están disponibles comercialmente (véase, por ejemplo, Maniatis, T. y col., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (1982) págs. 368-369). La CA puede replicarse y segregarse establemente a lo largo de los cromosomas endógenos laterales. En una realización alternativa, las secuencias de ADN de IgG humana pueden integrarse en los cromosomas de la célula de ungulado permitiendo así que la nueva información se replique y particione a la progenie de la célula como parte de los cromosomas naturales (véase, por ejemplo, Wigler et al. 1977), Cell 11: 223). La CA se puede translocar o insertar en el cromosoma endógeno de la célula de ungulado. Se pueden introducir dos o más CA en la célula anfitriona de forma simultánea o secuencial.

[0159] Además, las CA pueden proporcionar un locus extragenómico para la integración dirigida de fragmentos de

ADN de tamaño de megabase que contienen genes únicos o múltiples, incluidas copias múltiples de un único gen operativamente unido a un promotor o cada copia o varias copias vinculadas a marcadores separados promotores. Las CA pueden permitir la integración dirigida de fragmentos de ADN de tamaño megabase que contienen genes de inmunoglobulina humana únicos o múltiples. Las CA pueden generarse cultivando las células con cromosomas dicéntricos (es decir, cromosomas con dos centrómeros) en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por lo que el cromosoma se rompe para formar un minicromosoma y anteriormente un cromosoma dicéntrico. Las CA se pueden construir a partir de humanos (cromosomas artificiales humanos: "CAH"), levaduras (cromosomas artificiales de levadura: "CAL"), bacterias (cromosomas artificiales bacterianos: "CAB"), cromosomas artificiales derivados del bacteriófago P1: "CAP") y otros mamíferos (cromosomas artificiales de mamíferos: "CAM"). Las CA obtienen su nombre (p. ej., CAL, CAB, CAP, CAM, CAH) en función del origen del centrómero. Un CAL, por ejemplo, puede derivar su centrómero de *S. cerevisiae.* Los CAM, por otro lado, incluyen un centrómero de mamífero activo, mientras que los CAH se refieren a cromosomas que incluyen centrómeros humanos. Además, los cromosomas artificiales de plantas ("PLAC") y los cromosomas artificiales de insectos también se pueden construir. Las CA pueden incluir elementos derivados de cromosomas que son responsables tanto de la replicación como del mantenimiento. Los CA, por lo tanto, son capaces de mantener de forma estable fragmentos de ADN genómicos grandes, tales como ADN de Ig humano.

[0161] Los ungulados que contienen CAL se describen en la presente memoria. Los CAL son cromosomas circulares modificados genéticamente que contienen elementos de cromosomas de levadura, como *S. cerevisiae,* y segmentos de ADN extraños que pueden ser mucho más grandes que los aceptados por los vectores de clonación convencionales (p. ej., plásmidos, cósmidos). Los CAL permiten la propagación de segmentos muy grandes de ADN exógeno (Schlessinger, D. (1990), Trends in Genetics 6: 248-253) en células y animales de mamíferos (Choi y otros (1993), Nature Gen 4: 117-123.) Los enfoques transgénicos CAL son muy potentes y se potencian en gran medida por la capacidad de manipular eficazmente el ADN clonado. Una ventaja técnica principal de la levadura es la facilidad con la que se pueden realizar modificaciones específicas del genoma a través de la transformación mediada por ADN y la recombinación homóloga (Ramsay, M. (1994), Mol Biotech 1: 181-201). En una realización, uno o más CAL con ADN de Ig humano integrado pueden usarse como un vector para la introducción de genes de Ig humanos en ungulados (tales como cerdos).

[0162] Los vectores de CAL contienen componentes estructurales específicos para la replicación en la levadura, incluyendo: un centrómero, telómeros, secuencia de replicación autónoma (ARS), marcadores seleccionables de levadura (por ejemplo, *TRP1, URA3,* y *SUP4),* y un sitio de clonación para la inserción de segmentos grandes de más de 50 kb de ADN exógeno. Los genes marcadores pueden permitir la selección de las células que portan el CAL y sirven como sitios para la síntesis de endonucleasas de restricción específicas. Por ejemplo, los genes *TRP1* y *URA3* pueden usarse como marcadores seleccionables duales para garantizar que solo se mantengan cromosomas artificiales completos. Los marcadores seleccionables de levadura se pueden llevar a ambos lados del centrómero, y se separan dos secuencias que inervan la formación de telómeros *in vivo.* Sin embargo, solo una fracción del uno por ciento del ADN total de una célula de levadura es necesaria para la replicación, incluido el centro del cromosoma (el centrómero, que sirve como sitio de unión entre las cromátidas hermanas y los sitios de fijación de la fibra fusiforme durante la mitosis). Los extremos del cromosoma (los telómeros, que sirven como secuencias necesarias para mantener los extremos de los cromosomas eucarióticos), y otro tramo corto de ADN llamado ARS que sirve como segmentos de ADN donde la doble hélice puede desenrollarse y comenzar a copiarse.

[0163] En una realización, los CAL se pueden usar para clonar hasta aproximadamente 1, 2 o 3 Mb de ADN de inmunoglobulina. En otra realización, al menos 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 kilobases.

[0164] Los plásmidos integradores de levadura, vectores de replicación (que son fragmentos de CAL), también pueden usarse para expresar Ig humana. El plásmido integrador de levadura puede contener secuencias de plásmidos bacterianos que proporcionan un origen de replicación y un gen de resistencia a fármacos para el crecimiento en bacterias (por ejemplo, *E. coli)*, un gen marcador de levadura para la selección de transformantes en levadura y sitios de restricción para insertar secuencias de Ig. Las células hospedadoras pueden adquirir establemente este plásmido integrándolo directamente en un cromosoma. Los vectores de replicación de levadura también pueden usarse para expresar Ig humana como círculos plasmídicos libres en levadura. Los vectores que contienen levadura o ARS pueden estabilizarse mediante la adición de una secuencia de centrómero. Los CAL tienen regiones tanto centroméricas como teloméricas, y pueden usarse para clonar pedazos muy grandes de ADN porque el recombinante se mantiene esencialmente como un cromosoma de levadura.

[0165] Los CAL se describen, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N^{os} 6.692.954, 6.495.318, 6.391.642, 6.287.853, 6.221.588, 6.166.288, 6.096.878, 6.015.708, 5.981.175, 5.939.255, 5.843.671, 5.783.385, 5.776.745, 5.578.461 y 4.889.806; Patentes Europeas N^{os} 1 356 062 y 0 648 265; Publicaciones PCT N^{os} WO 03/025222, WO 02/057437, WO 02/101044, WO 02/057437, WO 98/36082, WO 98/12335, WO 98/01573, WO 96/01276, WO 95/14769, WO 95/05847, WO 94/23049 y WO 94/00569.

[0166] Los ungulados que contienen CAB se describen en el presente documento. Los CAB son plásmidos basados en F que se encuentran en bacterias, como *E. Coli,* que pueden transferir aproximadamente 300 kb de ADN extraño a una célula huésped. Una vez que el ADN de Ig ha sido clonado en la célula huésped, el segmento recién insertado

puede replicarse junto con el resto del plásmido. Como resultado, se pueden generar miles de millones de copias del ADN extraño en muy poco tiempo. En una realización particular, se usan uno o más CAB con ADN de Ig humana integrado como vector para la introducción de genes de Ig humana en ungulados (tales como cerdos).

[0167] El sistema de clonación CAB se basa en el factor F de *E. coli*, cuya replicación está estrictamente controlada y por lo tanto asegura el mantenimiento estable de grandes constructos (Willets, N., y R. Skurray (1987), estructura y función del factor F y mecanismo de conjugación. En Escherichia coli y Salmonella Typhimurium: Cellular and Molecular Biology (F. C. Neidhardt, Ed) Vol.2 pp 1110-1133, Am. Soc. Microbiol., Washington, DC). Los CAB se han usado ampliamente para la clonación de ADN de diversas especies eucarióticas (Cai y otros (1995), Genomics 29: 413-425, Kim y otros (1996), Genomics 34: 213-218, Misumi y otros (1997).), Genomics 40: 147-150; Woo et al. (1994), Nucleic Acids Res 22: 4922 - 4931; Zimmer, R. y Gibbins, AMV (1997), Genomics 42: 217 - 226). La baja incidencia del plásmido F puede reducir el potencial de recombinación entre fragmentos de ADN y puede evitar la sobreexpresión letal de genes bacterianos clonados. Los CAB pueden mantener establemente los genes de inmunoglobulina humana en un vector de copia única en las células hospedadoras, incluso después de 100 o más generaciones de crecimiento en serie.

[0168] Los vectores CAB (o pCAB) pueden acomodar insertos en el intervalo de aproximadamente 30 a 300 kb pares. Un tipo específico de vector CAB, pBeloBac11, utiliza una complementación del gen lacZ para distinguir las moléculas recombinantes que contienen insertos de las colonias portadoras del vector CAB, por color. Cuando se clona un fragmento de ADN en el gen lacZ de pBeloBac11, la activación por inserción da como resultado una colonia blanca en placas X-Gal/IPTG después de la transformación (Kim y otros (1996), Genomics 34: 213-218) para identificar fácilmente clones positivos.

[0169] Por ejemplo, se pueden proporcionar CAB tal como se describe en la patente de EE.UU. N^{os}. 6.713.281, 6.703.198, 6.649.347, 6.638.722, 6.586.184, 6.573.090, 6.548.256, 6.534.262, 6.492.577, 6.492.506, 6.485.912, 6.472.177, 6.455.254, 6.383.756, 6.277.621, 6.183.957, 6.156.574, 6.127.171, 5.874.259, 5.707.811 y 5.597.694; Patentes Europeas N^{os} 0 805 851; Publicaciones PCT N^{os} WO 03/087330, WO 02/00916, WO 01/39797, WO 01/04302, WO 00/79001, WO 99/54487, WO 99/27118 y WO 96/21725.

[0170] Los ungulados que contienen CAP de bacteriófagos se describen en el presente documento. Se pueden usar uno o más CAP de bacteriófago con ADN de Ig humano integrado como vector para la introducción de genes de Ig humana en ungulados (tales como cerdos). Por ejemplo,
los CAP pueden proporcionarse tal como se describe en la patente de los EE.UU. N^{os} 6.743.906, 6.730.500, 6.689.606, 6.673.909, 6.642.777, 6.489.958, 6.483.090, 6.454.144, 6.499.458, 6.485.912, 6.469.144, 6.462.176, 6.413.776, 6.399.312, 6.340.595, 6.287.854, 6.284.882, 6.277.621, 6.271.008, 6.187.533, 6.156.574, 6.153.740, 6.143.949, 6.017.755, y 5,973,133; Patentes Europeas N^{os} 0 814 156; Publicaciones PCT N^{os} WO 03/091426, WO 03/076573, WO 03/020898, WO 02/101022, WO 02/070696, WO 02/061073, WO 02/31202, WO 01/44486, WO 01/07478, WO 01/05962, y WO 99/63103.

[0171] Los ungulados que contienen CAM se describen en este documento. Los CAM poseen alta estabilidad mitótica, expresión génica consistente y regulada, alta capacidad de clonación y no inmunogenicidad. Los cromosomas de mamíferos pueden estar compuestos por una cadena lineal continua de ADN que varía en tamaño desde aproximadamente 50 a 250 Mb. La construcción de ADN puede contener adicionalmente una o más secuencias necesarias para que la construcción de ADN se multiplique en células de levadura. La construcción de ADN también puede contener una secuencia que codifica un gen marcador seleccionable. La construcción de ADN puede ser capaz de mantenerse como un cromosoma en una célula transformada con la construcción de ADN. Los CAM proporcionan sitios de integración extragenómicos específicos para la introducción de genes que codifican proteínas de interés y permiten la integración de ADN de tamaño megabase, por ejemplo, genes que codifican una vía metabólica completa, un gen muy grande [p. ej., tal que la fibrosis quística (FQ) el gen (~600 kb)], o varios genes [por ejemplo, una serie de antígenos para la preparación de una vacuna multivalente] pueden introducirse establemente en una célula.

[0172] Se describen aquí cromosomas artificiales de mamíferos [CAM]. También se describen cromosomas artificiales para otras especies eucariotas superiores, tales como insectos y peces, producidos usando MACS. Métodos para generar y aislar tales cromosomas. Los métodos que usan los CAM para construir cromosomas artificiales a partir de otras especies, tales como especies de insectos y peces también se describen en el presente documento. Los cromosomas artificiales son cromosomas estables completamente funcionales. Aquí se describen dos tipos de cromosomas artificiales. Un tipo, denominado en el presente documento SATAC [cromosomas artificiales por satélite] son cromosomas heterocromáticos estables, y el otro tipo son minicromosomas basados en la amplificación de eucromatina. Como se usa en el presente documento, un cromosoma antes dicéntrico es un cromosoma que se produce cuando un cromosoma dicéntrico se fragmenta y adquiere nuevos telómeros de manera que se producen dos cromosomas, cada uno de los cuales tiene uno de los centrómeros. Cada uno de los fragmentos puede ser cromosomas replicables.

[0173] También se describen aquí cromosomas artificiales para otras especies eucariotas superiores, tales como insectos y peces, producidos usando MACS. Los SATAC [cromosomas artificiales por satélite] se describen en el

presente documento. Los SATAC son cromosomas heterocromáticos estables. Los minicromosomas se describen en la presente memoria en donde los minicromosomas se basan en la amplificación de eucromatina.

[0174] Los cromosomas artificiales se pueden generar mediante el cultivo de las células con los cromosomas dicéntricos bajo condiciones en las que el cromosoma se rompe para formar un minicromosoma y el cromosoma anteriormente dicéntrico. Los SATAC se pueden generar a partir del fragmento de minicromosoma, véase, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.288.625. Los SATAC se pueden generar a partir del fragmento del cromosoma antes dicéntrico. Los SATAC pueden estar formados por unidades repetitivas de ADN satélite corto y pueden ser completamente heterocromáticos. En ausencia de inserción de ADN heterólogo o extraño, los SATAC pueden no contener información genética. Se describen en la presente memoria SATAC de diversos tamaños que se forman por cultivo repetido en condiciones selectivas y subclonación de células que contienen cromosomas producidos a partir de los cromosomas antes dicéntricos. Estos cromosomas se pueden basar en unidades de repetición de 7,5 a 10 Mb de tamaño o megareplicones. Estos megareplicones pueden ser bloques en tándem de ADN satélite flanqueados por ADN heteróloga no satélite. La amplificación puede producir una matriz en tándem de segmentos de cromosomas idénticos [cada uno llamado amplicón] que contiene dos megareplicones invertidos bordeados por ADN heterólogo ["extraño"]. Fusión celular repetida, crecimiento en medio selectivo y/o tratamiento BrdU [5-bromodeoxiuridina] u otro reactivo o agente desestabilizador del genoma, como la radiación ionizante, incluidos los rayos X, y la subclonación pueden dar como resultado líneas celulares que portan cromosomas heterocromáticos o parcialmente heterocromáticos estables, incluido un cromosoma 150-200 Mb "salchicha", un gigacromosoma de 500-1000 Mb, un megacromosoma estable de 250-400 Mb y varios cromosomas estables más pequeños derivados del mismo. Estos cromosomas se basan en estas unidades repetitivas y pueden incluir ADN de inmunoglobulina humana que se expresa. (Véase también la Patente de los Estados Unidos Nº 6.743.967.

[0175] En otras realizaciones, se pueden proporcionar CAM, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. Nos 6.743.967, 6.682.729, 6.569.643, 6.558.902, 6.548.287, 6.410.722, 6.348.353, 6.297.029, 6.265.211, 6.207.648, 6.150.170, 6.150.160, 6.133.503, 6.077.697, 6.025.155, 5.997.881, 5.985.846, 5.981.225, 5.877.159, 5.851.760 y 5.721.118; Publicaciones PCT Nos WO 04/066945, WO 04/044129, WO 04/035729, WO 04/033668, WO 04/027075, WO 04/016791, WO 04/009788, WO 04/007750, WO 03/083054., WO 03/068910, WO 03/068909, WO 03/064613, WO 03/052050, WO 03/027315, WO 03/023029, WO 03/012126, WO 03/006610, WO 03/000921, WO 02/103032, WO 02/097059, WO 02/096923, WO 02/095003, WO 02/092615, WO 02/081710, WO 02/059330, WO 02/059296, WO 00/18941, WO 97/16533, y WO 96/40965.

[0176] Los ungulados y las células unguladas que contienen CAH se describen en la presente memoria. Se usan uno o más CAH con ADN de Ig humana integrado como vector para la introducción de genes de Ig humana en ungulados (tales como cerdos). Se utilizan uno o más CAH con ADN de Ig humana integrado para generar ungulados (por ejemplo, cerdos) mediante transferencia nuclear que expresan Ig humanas en respuesta a la inmunización y que experimentan maduración de afinidad.

[0177] Varios enfoques pueden ser utilizados para producir ungulados que expresan anticuerpos humanos ("Ig humana"). Estos enfoques incluyen, por ejemplo, la inserción de un CAH que contiene genes Ig de cadena pesada y ligera en un ungulado o la inserción de células B humanas o precursores de células B en un ungulado durante su etapa fetal o después de que nace (p. ej., un ungulado inmunodeficiente o inmunosuprimido) (véase, por ejemplo, el documento WO 01/35735, presentado el 17 de noviembre de 2000, documento US02/08645, presentado el 20 de marzo de 2002). En cualquier caso, tanto las células productoras de anticuerpos humanos como las células B productoras de anticuerpos ungulados pueden estar presentes en el ungulado. En un ungulado que contiene un CAH, una sola célula B puede producir un anticuerpo que contiene una combinación de ungulados y proteínas de cadena pesada y ligera humanas. En otras formas de realización más, el tamaño total del CAH es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 Mb.

[0178] Por ejemplo, se pueden proporcionar CAH tal como se describe en la patente de EE.UU. Nos 6.642.207, 6.590.089, 6.566.066, 6.524.799, 6.500.642, 6.485.910, 6.475.752, 6.458.561, 6.455.026, 6.448.041, 6.410.722, 6.358.523, 6.277.621, 6.265.211, 6.146.827, 6.143.566, 6.077.697, 6.025.155, 6.020.142 y 5.972.649; Patente de los Estados Unidos Solicitud Nº 2003/0037347; Publicaciones PCT Nos WO 04/050704, WO 04/044156, WO 04/031385, WO 04/016791, WO 03/101396, WO 03/097812, WO 03/093469, WO 03/091426, WO 03/057923, WO 03/057849, WO 03/027638, WO 03/020898, WO 02/092812, y WO 98/27200.

[0179] Ejemplos adicionales de CA en los que se pueden insertar secuencias de inmunoglobulina humana para uso en la invención incluyen, por ejemplo, CAB (por ejemplo, pBeloBAC11 o pCAB108L; véase, por ejemplo, Shizuya y otros (1992), Proc Natl Acad Sci EE.UU. 89 (18): 8794-8797; Wang et al. (1997), Biotechniques 23 (6): 992-994), bacteriófagos CAP, CAL (véase, por ejemplo, Burke (1990), Genet Anal Tech Appl 7 (5) : 94-99) y CAM (véase, por ejemplo, Vos (1997), Nat. Biotechnol. 15 (12): 1257-1259; Ascencioi et al. (1997), Cancer Lett 118 (2): 135-142), tales como CAH, véase también, la patente de EE.UU. Nos 6.743.967, 6.716.608, 6.692.954, 6.670.154, 6.642.207, 6.638.722, 6.573.090, 6.492.506, 6.348.353, 6.287.853, 6.277.621, 6.183.957, 6.156.953, 6.133.503, 6.090.584, 6.077.697, 6.025.155, 6.015.708, 5.981.175, 5.874.259, 5.721.118 y 5.270.201; Patentes Europeas Nos 1 437 400, 1 234 024, 1 356 062, 0 959 134, 1 056 878, 0 986 648, 0 648 265 y 0 338 266; Publicaciones PCT Nos WO 04/013299, WO 01/07478, WO 00/06715, WO 99/43842, WO 99/27118, WO 98/55637, WO 94/00569, y WO

89/09219. Ejemplos adicionales incluyen las CA provistas en, por ejemplo, la Publicación PCT Nº WO 02/076508, WO 03/093469, WO 02/097059; WO 02/096923; Las publicaciones de los Estados Unidos Nºs US 2003/0113917 y US 2003/003435; y la Patente de los Estados Unidos Nº 6.025.155.

[0180] En otras realizaciones de la presente invención, las CA transmitidas a través de la gametogénesis masculina en cada generación. La CA puede ser integradora o no integradora. En una ambodimención, la CA puede transmitirse a través de la mitosis en todas las células en división. En otra realización, la CA puede proporcionar la expresión independiente de la posición de una secuencia de ácido nucleico de inmunoglobulina humana. En una realización particular, la CA puede tener una eficacia de transmisión de al menos 10% a través de cada gametogénesis masculina y femenina. En una realización particular, la CA puede ser circular. En otra realización particular, la CA no integrante puede ser la depositada en la Colección de Microorganismos Coordinados de Bélgica - BCCM el 27 de marzo de 2000 con el número de acceso LMBP 5473 CB. Los métodos para producir una CA se describen en la presente memoria en los que se identifica una unidad mitóticamente estable que contiene un ácido nucleico exógeno transmitido a través de la gametogénesis masculina; y un sitio de entrada en la unidad mitóticamente estable permite la integración de genes de inmunoglobulina humana en la unidad.

[0181] CAs se dan a conocer que incluyen: un centrómero funcional, un marcador seleccionable y/o un sitio de clonación único. La CA puede exhibir una o más de las siguientes propiedades: puede segregarse establemente como un cromosoma independiente, las secuencias de inmunoglobulina pueden insertarse de forma controlada y pueden expresarse desde la CA, puede transmitirse de manera eficiente a través de la línea germinal masculina y femenina y/o los animales transgénicos pueden soportar el cromosoma en más de aproximadamente 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de sus células.

[0182] La CA se puede aislar a partir de fibroblastos (como cualquier fibroblasto de mamífero o humano) en los que era mitóticamente estable. Después de transferir la CA a las células de hámster, se puede insertar un sitio lox (como loxP) y un sitio de marcador seleccionable. La CA puede mantener la estabilidad mitótica, por ejemplo, mostrando una pérdida de menos de aproximadamente 5, 2, 1, 0,5 o 0,25 por ciento por mitosis en ausencia de selección. Véase también, US 2003/0064509 y WO 01/77357.

Genes de inmunoglobulina xenógena

[0183] En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan porcinos transgénicos que expresan una inmunoglobulina xenógena o fragmento de la misma, en donde la inmunoglobulina se puede expresar a partir de un locus de inmunoglobulina que se integra dentro de un cromosoma ungulado endógeno. En una realización, se proporcionan células de ungulados derivadas de los animales transgénicos. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado por la descendencia. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser heredado a través de la línea germinal masculina por descendencia. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser cromosoma 14 humano, cromosoma 2 humano y cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. En otra realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que puede sufrir reordenamiento. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. En otra realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento de la misma que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos. En otras realizaciones, la porcina transgénica que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas kappa endógenas funcionales puede modificarse adicionalmente genéticamente para expresar una inmunoglobulina xenógena. En una realización alternativa, se proporcionan animales porcinos que contienen un locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera o fragmento del mismo. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de cadena kappa o fragmento del mismo y/o un locus o fragmento de cadena lambda. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. En otra realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de una inmunoglobulina humana que pueda experimentar una reorganización. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. En otra realización más, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento de la misma que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina

xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0184] En otras realizaciones, la porcina transgénica que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas kappa endógenas funcionales puede modificarse adicionalmente genéticamente para expresar una inmunoglobulina xenógena. En una realización alternativa, se proporcionan animales porcinos que contienen un locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenogénica puede ser un locus de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera o fragmento del mismo. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de cadena kappa o fragmento del mismo y/o un locus o fragmento de cadena lambda. En aún otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento de los mismos. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. En otra realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que pueda sufrir reordenamiento. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. En otra realización más, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento de la misma que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0185] En otra realización, se proporcionan animales porcinos que contienen un locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera o fragmento del mismo. En otra realización, el locus de inmunoglobulina xenógena puede ser un locus de cadena kappa o un fragmento del mismo y/o un locus de cadena lambda o un fragmento del mismo. En todavía otras realizaciones, un cromosoma artificial (CA) puede contener el locus de inmunoglobulina xenógena. En una realización, el CA puede ser un CA de levadura o un CA de mamífero. En una realización adicional, el locus xenógeno puede ser un locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo. En una realización, el locus de inmunoglobulina humana puede ser el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos. En otra realización, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de inmunoglobulina humana que pueda sufrir una reorganización. En una realización adicional, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier fragmento de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana y un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento. En otra realización más, el locus de inmunoglobulina humana puede incluir cualquier locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo que pueda producir un anticuerpo tras la exposición a un antígeno. En una realización particular, la inmunoglobulina humana exógena se puede expresar en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

[0186] Genes de inmunoglobulina humana, tales como el gen de Ig de cadena pesada (cromosoma humano 414), gen de la cadena kappa de Ig (cromosoma humano 2) y/o el gen de la cadena lambda de Ig (cromosoma nº 22) se puede insertar en ACs, como se ha descrito arriba. En una realización particular, cualquier porción de los genes Ig pesados, kappa y/o lambda humanos puede insertarse en CA. En una realización, el ácido nucleico puede ser al menos 70, 80, 90, 95 o 99% idéntico a la región correspondiente de un ácido nucleico natural de un ser humano. En otras realizaciones, el ungulado produce más de una clase de anticuerpo humano. En diversas realizaciones, el ungulado produce más de un Ig o anticuerpo humano diferente. En una realización, una CA que contiene tanto un gen de cadena pesada de Ig humana como un gen de cadena ligera de Ig, tal como un cromosoma artificial humano automático ("CAHA", una molécula de ácido nucleico recombinante circular que se convierte *in vivo* en un cromosoma humano lineal por una endonucleasa de restricción expresada endógenamente) puede ser introducido. En una realización, el locus de la cadena pesada humana y el locus de la cadena ligera están en diferentes brazos cromosómicos (es decir, en un lado diferente del centrómero). En una realización, la cadena pesada puede incluir la cadena pesada mu, y la cadena ligera puede ser una cadena ligera lambda o kappa. Los genes de Ig pueden introducirse simultánea o secuencialmente en una o más CA.

[0187] En realizaciones particulares, el ungulado o célula de ungulados expresa uno o más ácidos nucleicos que codifican todo o parte de un gen de Ig humana que se somete a una reorganización y expresa más de una molécula de Ig humana, tal como una proteína de anticuerpo humano. Por lo tanto, el ácido nucleico que codifica la cadena o anticuerpo de Ig humana está en su forma no reorganizada (es decir, el ácido nucleico no se ha sometido a la recombinación V(D)J). En realizaciones particulares, todos los segmentos de ácido nucleico que codifican un segmento del gen V de una cadena ligera de anticuerpo pueden separarse de uno o más nucleótidos de todos los segmentos de ácido nucleico que codifican un segmento del gen J. En una realización particular, todos los segmentos de ácido nucleico que codifican un segmento del gen V de una cadena pesada de anticuerpo pueden separarse de todos los segmentos de ácido nucleico que codifican un segmento del gen D por uno o más nucleótidos, y/o todos los segmentos de ácidos nucleicos que codifican un segmento del gen D de una cadena pesada de anticuerpo se separan de uno o más nucleótidos de todos los segmentos de ácido nucleico que codifican un segmento del gen J. La administración de un antígeno a un ungulado transgénico que contiene un gen de Ig

humana no reorganizado va seguida de la reordenación de los segmentos de ácido nucleico en el locus del gen Ig humana y la producción de anticuerpos humanos reactivos con el antígeno.

[0188] En una realización, la CA puede expresar una porción o fragmento de un cromosoma humano que contiene un gen de inmunoglobulina. En una realización, la CA puede expresar al menos 300 o 1.300 kb del locus de cadena ligera humana, tal como se describe en Davies et al. 1993 Biotechnology 11: 911-914.

[0189] En otra realización, la CA puede expresar una porción del cromosoma humano 22 que contiene al menos el locus de cadena ligera X, que incluye V), segmentos de genes, **JA**, segmentos de genes y el único gen **CA**. En otra realización, la CA puede expresar al menos un VA, segmento de gen, al menos un segmento de gen **JA**, y el gen Cx. En otra realización, Las CA pueden contener porciones del locus lambda, tal como se describe en Popov et al. J Exp Med. 1999 17 de mayo; 189 (10): 1611-20.

[0190] En otra realización, el aire acondicionado puede expresar una porción del cromosoma humano 2 que contiene al menos el locus LC-cadena ligera, incluyendo segmentos de genes V", segmentos de genes J" y el único gen C". En otra realización, la CA puede expresar al menos un V), segmento génico, al menos un segmento del gen J" y el gen C". En otras realizaciones, las porciones que contienen CA del locus de la cadena ligera kappa pueden ser aquellas que describen, por ejemplo, en Li et al. 2000 J Immunol 164: 812-824 y Li S Proc Natl Acad Sci EE.UU. 1987 Jun; 84 (12): 4229-33. En otra realización, se describen aquí CA que contiene aproximadamente 1,3 Mb del locus kappa humano, tales como las descritas en Zou et al FASEB J. 1996 Aug; 10 (10): 1227-32.

[0191] En realizaciones adicionales, la CA puede expresar una porción del cromosoma 14 humano que contiene al menos el locus de la cadena pesada humana, que incluye los segmentos del gen **VH**, **DH**, **JH** y **CH**. En otra realización, la CA puede expresar al menos un segmento del gen **VH**, al menos un segmento del gen **DH**, al menos un segmento del gen **JH** y al menos un segmento del gen **CH**. En otras realizaciones, la CA puede expresar al menos 85 kb del locus de la cadena pesada humana, tal como se describe en Choi et al. 1993 Nat Gen 4: 117-123 y/o Zou et al. 1996 PNAS 96: 14100-14105.

[0192] En otras realizaciones, la CA puede expresar porciones de ambas cadenas, pesada y ligera, tales como, al menos, 220, 170, 800 o 1020 kb, por ejemplo, como se describe en Green et al. 1994 Nat Gen 7: 13 - 22; Mendez et al 1995 Genomics 26: 294-307; Mendez et al. 1997 Nat Gen 15: 146-156; Green et al. 1998 J Exp Med 188: 483-495 y/o Fishwild et al. 1996 Nat Biotech 14: 845-851. En otra realización, la CA puede expresar cantidades megabase de inmunoglobulina humana, tal como se describe en Nicholson J Immunol. 1999 Dec 15; 163 (12): 6898-906 y Popov Gene. 1996 24 de octubre; 177 (1-2): 195-201. Además, en una realización particular, los CAM derivados del cromosoma humano n° 14 (que comprende el gen de cadena pesada Ig), el cromosoma humano n° 2 que comprende el gen de la cadena kappa Ig) y el cromosoma humano n° 22 (que comprende el gen de cadena lambda Ig) pueden introducirse simultáneamente o sucesivamente, tal como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. Nº 2004/0068760 de Robl et al. En otras realizaciones, el tamaño total de la CAM es menor o igual que aproximadamente 10, 9, 8 o 7 megabases.

[0193] En una realización particular, pueden insertarse Vh humano, Dh humano, segmentos Jh humanos y mu humanos de inmunoglobulinas humanas en configuración de línea germinal en una CA, tal como una CAL, tal que los segmentos ADN Vh, Dh, Jh y mu forman un repertorio de porciones que contienen inmunoglobulinas que corresponden a los segmentos de ADN humano, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos Nº 5.545.807 para el Instituto Babraham. Dichas CA, después de la inserción en células de ungulados y la generación de ungulados, pueden producir inmunoglobulinas de cadena pesada. En una realización, estas inmunoglobulinas pueden formar inmunoglobulinas funcionales de cadena pesada-ligera. En otra realización, estas inmunoglobulinas pueden expresarse en una cantidad que permite la recuperación a partir de células o fluidos corporales adecuados del ungulado. Dichas inmunoglobulinas pueden insertarse en vectores cromosómicos artificiales de levadura, como describen Burke, D T, Carle, G F y Olson, M V (1987) "Cloning of large segments of exogenous DNA into yeast by means of artifical chromosome vectors" Science, 236, 806-812, o mediante la introducción de fragmentos de cromosomas (como los descritos por Richer, J y Lo, CW (1989) "Introduction of human DNA into mouse eggs by injection of dissected human chromosome fragments" Science 245, 175-177).

[0194] Información adicional sobre CA específicas que contienen genes de inmunoglobulina humana se puede encontrar en, por ejemplo, los últimos comentarios de Giraldo y Montoliu (2001) Transgenic Research 10: 83-103 y Peterson (2003) opiniones de los expertos en Medicina Molecular 5: 1- 25.

Métodos de transferencia de CA

[0195] Los genes de inmunoglobulina humana se pueden insertar primero en CA y luego en la inmunoglobulina humana que contiene CA se puede insertar en las células de ungulados. Alternativamente, las CA pueden transferirse a una célula intermediaria de mamífero, tal como una célula CHO, antes de la inserción en la célula de ungulado. En una realización, la célula intermediaria de mamífero también puede contener CA y la primera CA puede insertarse en la CA de la célula de mamífero. En particular, un CAL que contiene genes de inmunoglobulina humana o fragmentos de los mismos en una célula de levadura puede transferirse a una célula de mamífero que

alberga un CAM. El CAL se puede insertar en el CAM. El CAM se puede transferir a una célula de ungulado. Los genes de Ig humana pueden insertarse en CA por recombinación homóloga. La CA resultante que contiene genes de Ig humana, puede luego introducirse en células de ungulados. Se pueden seleccionar una o más células de ungulados mediante las técnicas descritas en la presente memoria o las conocidas en la técnica, que contienen una CA que contiene una Ig humana.

[0196] Los huéspedes adecuados para la introducción de las CA son proporcionados en este documento, que incluyen pero no se limitan a cualquier animal o planta, célula o tejido del mismo, incluyendo, pero no limitado a: mamíferos, aves, reptiles, anfibios, insectos, peces, arácnidos, tabaco, tomate, trigo, monocotiledóneas, dicotiledóneas y algas. En una realización, las CA pueden condensarse (Marschall et al Gene Ther. 1999 Sep; 6 (9): 1634-7) mediante cualquier reactivo conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a, espermina, espermidina, polietilenimina y/o polilisina antes de la introducción en las células. Las CA pueden introducirse mediante fusión celular o fusión de microcélulas o posteriormente al aislamiento mediante cualquier método conocido por los expertos en esta técnica, que incluyen, pero no se limitan a: transferencia directa de ADN, electroporación, transferencia nuclear, fusión de microcélulas, fusión celular, fusión de esferoplastos, transferencia mediada por lípidos, lipofección, liposomas, bombardeo de microproyectiles, microinyección, precipitación con fosfato de calcio y/o cualquier otro método adecuado. Otros métodos para introducir ADN en las células incluyen la microinyección nuclear, la electroporación, la fusión de protoplastos bacterianos con células intactas. También se pueden usar policationes, tales como polibreno y poliornitina. Para diversas técnicas para transformar células de mamíferos, véase, por ejemplo, Keown et al. Methods in Enzymology (1990) Vol.185, págs. 527 - 537; y Mansour et al. (1988) Nature 336: 348 - 352.

[0197] Las CA pueden introducirse mediante transformación directa de ADN; microinyección en células o embriones, regeneración de protoplastos para plantas, electroporación, pistola de microproyectiles y otros métodos conocidos por un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Weissbach y otros (1988) Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, Sección VIII, pp. 421- 463, Grierson y otros (1988) Plant Molecular Biology, 2ª Ed., Blackie, London, Ch. 7-9; véanse, también, las Patentes de los Estados Unidos Nos 5.491.075; 5.482.928; y 5.424.409; véase, también, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.470.708).

[0198] En realizaciones particulares, se pueden usar uno o más CAL aisladas que albergan genes de Ig humanos. Las CAL aisladas se pueden condensar (Marschall et al Gene Ther. 1999 Sep; 6 (9): 1634-7) mediante cualquier reactivo conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a, espermina, espermidina, polietilenimina y/o polilisina. Las CAL condensadas pueden luego transferirse a células porcinas mediante cualquier método conocido en la técnica (por ejemplo, microinyección, electroporación, transfección mediada por lípidos, etc.). Alternativamente, la CAL condensada se puede transferir a oocitos mediante transferencia génica mediada por esperma o transferencia génica mediada por inyección de esperma intracitoplasmática (ICSI). En una realización, la fusión de esferoplastos se puede usar para transferir CAL que albergan genes de Ig humana a células porcinas.

[0199] En otras realizaciones de la invención, la CA que contiene Ig humana se puede insertar en una célula ungulada adulta, fetal o embrionaria. Ejemplos adicionales de células unguladas incluyen células indiferenciadas, tales como células embrionarias (por ejemplo, células madre embrionarias), células diferenciadas o somáticas, tales como células epiteliales, células neurales, células epidérmicas, queratinocitos, células hematopoyéticas, melanocitos, condrocitos, linfocitos B, Linfocitos T, eritrocitos, macrófagos, monocitos, fibroblastos, células musculares, células del sistema reproductor femenino, como una glándula mamaria, cúmulos ováricos, granulosa o células oviductales, células germinales, células placentarias o células derivadas de cualquier órgano, como vejiga, cerebro, esófago, trompas de Falopio, corazón, intestinos, vesícula biliar, riñón, hígado, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, médula espinal, bazo, estómago, testículos, timo, tiroides, tráquea, uréter, uretra, y útero o cualquier otro tipo de célula descrito en este documento.

Transferencia mediada por recombinasa específica del sitio

[0200] En realizaciones particulares de la presente invención, la transferencia de CA que contiene genes de inmunoglobulina humana a células de porcino, tales como los descritos en este documento o conocidos en la técnica, se puede lograr a través de transferencia mediada por recombinasa específica de sitio. En una realización particular, las CA pueden transferirse a células de fibroblastos porcinos. En otra realización particular, las CA pueden ser CAL.

[0201] En otras realizaciones de la presente invención, el ADN circularizado, tal como una CA, que contiene el sitio diana de recombinasa específica de sitio puede transferirse a una línea celular que tiene un sitio diana de resombinasa específico de sitio dentro de su genoma. En una realización, el sitio objetivo de la recombinasa específica del sitio de la célula puede ubicarse dentro de un cromosoma exógeno. El cromosoma exógeno puede ser un cromosoma artificial que no se integra en el genoma endógeno del huésped. En una realización, la CA se puede transferir a través de la transmisión de línea germinal a la descendencia. En una realización particular, una CAL que contiene un gen de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo puede circularizarse a través de una recombinasa específica de sitio y luego transferirse a una célula hospedadora que contiene una CAM, donde la CAM contiene un sitio de recombinasa específico de sitio. Esta CAM que ahora contiene loci de inmunoglobulina humana

o fragmentos del mismo se puede fusionar a continuación con una célula porcina, tal como, pero sin limitarse a, un fibroblasto. La célula porcina puede usarse luego para la transferencia nuclear.

[0202] En ciertas realizaciones de la presente invención, las CA que contienen genes de inmunoglobulina humana o fragmentos de las mismas pueden transferirse a una célula de mamífero, tal como una célula CHO, antes de la inserción en la célula ungulada. En una realización, la célula intermediaria de mamífero también puede contener CA y la primera CA puede insertarse en la CA de la célula de mamífero. En particular, una CAL que contiene genes de inmunoglobulina humana o fragmentos de los mismos en una célula de levadura puede transferirse a una célula de mamífero que alberga una CAM. La CAL se puede insertar en la CAM. La CAM se puede transferir a una célula de ungulado. En realizaciones particulares, la CAL que alberga los genes Ig humanos o fragmentos de los mismos pueden contener sitios de trazas de recombinasas específicas del sitio. La CAL puede circularse primero mediante la aplicación de la recombinasa específica de sitio apropiado y luego insertarse en una célula de mamífero que contiene su propio sitio diana de recombinasa específico del sitio. Entonces, la recombinasa específica de sitio puede aplicarse para inegratar la CAL en la CAM en la célula intermediaria de mamífero. La recoombinasa específica del sitio se puede aplicar en cis o trans. En particular, la recombinasa específica de sitio puede aplicarse en trans. En una realización, la recombinasa específica de sitio puede expresarse mediante transfección de un plásmido de expresión de recombainsa específica de sitio, tal como un plásmido de expresión Cre. Además, una región del telómero de CAL también se puede actualizar con un marcador seleccionable, tal como un marcador seleccionable descrito en este documento o conocido en la técnica. Los genes de Ig humanos o fragmentos de los mismos dentro de la CAM de la célula de mamífero intermediaria se pueden transferir luego a una célula de ungulado, tal como un fibroblasto.

[0203] Alternativamente, la CA, tal como una CAL, que alberga los genes de Ig humanos o fragmentos de los mismos pueden contener sitios diana de recombinasa específicos del lugar opcionalmente situados cerca de cada uno de los telómeros. El CAL puede circularse primero mediante la aplicación de la recombinasa específica de sitio apropiada y luego insertarse directamente en una célula de ungulado que contiene su propio sitio de recombinasa específico de sitio dentro de su genoma. Alternativamente, la célula ungulada puede albergar su propia CAM, que contiene un sitio diana de recombinasa específica del sitio. En esta realización, la CAL se puede insertar directamente en el genoma endógeno de la célula de ungulado. En realizaciones particulares, la célula de ungulado puede ser una célula de fibroblastos o cualquier otra célula adecuada que pueda usarse para transferencia nuclear. Véase, por ejemplo, la Figura 7; Call et al., Hum Mol Genet. 2000 Jul 22; 9 (12): 1745-51.

[0204] Los métodos para circularizar al menos 100 kb de ADN se describen en la presente en donde el ADN puede integrarse entonces en un genoma del hospedador a través de una recombinasa específica de sitio. En una realización, al menos 100, 200, 300, 400, 500, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000 kb de ADN se pueden circularizar. En otra realización, se pueden circularizar al menos 1.000, 2.000, 5.000, 10.000 o 20.000 megabases de ADN. En una realización, la circularización del ADN se puede realizar uniendo sitios diana de recombinasas específicas del sitio en cada extremo de la secuencia de ADN y luego aplicando la recombinasa específica del sitio para dar como resultado la circularización del ADN. En una realización, el sitio diana de recombinasa específica de sitio puede ser lox. En otra realización, el sitio diana de recombinasa específica de sitio puede ser Flt. En ciertas realizaciones, el ADN puede ser un cromosoma artificial, tal como una CAL o cualquier CA descrita en este documento o conocida en la técnica. En otra realización, la CA puede contener loci de inmunoglobulina humana o fragmentos del mismo.

[0205] En otra realización preferida, la CAL puede convertirse en, o integrarse dentro de, un cromosoma de mamífero artificial. El cromosoma artificial de mamífero se transfiere o alberga dentro de una célula porcina. El cromosoma artificial puede introducirse dentro del genoma porcino a través de cualquier método conocido en la técnica que incluye, pero no se limita a, inyección directa de cromosomas en metafase, transferencia génica mediada por lípidos o fusión de microcélulas.

[0206] Las recombinasas específicas de sitio incluyen enzimas o recombinasas que reconocen y se unen a un sitio de ácido nucleico corto o sitio diana de recombinasa específica de secuencia, es decir, un sitio de reconocimiento de recombinasa, y catalizan la recombinación de ácido nucleico en relación con estos sitios. Estas enzimas incluyen recombinasas, transposasas e integrasas. Los ejemplos de sitios diana de recombinasas específicas de secuencia incluyen, pero no se limitan a, sitios lox, sitios posteriores, sitios dif y sitios frt. Los ejemplos no limitantes de recombinasas específicas de sitio incluyen, pero no se limitan a, bacteriófago P1 Cre recombinasa, levadura FLP recombinasa, Inti integrasa, bacteriófago A., phi 80, P22, P2, 186, y P4 recombinasa, Tn3 resolvasa, la recombinasa Hin, y la recombinasa Cin, las recombinasas *E.* coli xerC y xerD, la recombinasa de *Bacillus thuringiensis,* los transposones TpnI y 13-lactamasa y las recombinasas de inmunoglobulinas.

[0207] En una realización, el sitio de recombinación puede ser un sitio lox que es reconocido por la recombinasa Cre del bacteriófago PI. Los sitios Lox se refieren a una secuencia de nucleótidos a la cual el producto del gen cre del bacteriófago P1, la recombinasa Cre, puede catalizar un evento de recombinación específico del sitio. En la técnica se conoce una variedad de sitios lox, que incluyen loxP que ocurre naturalmente, loxB, loxL y loxR, así como una cantidad de sitios lox mutantes o variantes, tales como loxP511, loxP514, lox.DELTA.86, lox.DELTA.117, loxC2, loxP2, loxP3 y lox P23. Un ejemplo adicional de sitios lox incluyen, pero no están limitados a, loxB, loxL, loxR, loxP, loxP3, loxP23, lox6,86, lox6.117, loxP511 y loxC2.

[0208] En otra realización, el sitio de recombinación es un sitio de recombinación que es reconocido por una recombinasa distinta de Cre. En una realización, el sitio de recombinasa puede ser los sitios FRT reconocidos por la recombinasa FLP del plásmido 2pi de *Saccharomyces cerevisiae.* Los sitios de FRT se refieren a una secuencia de nucleótidos a la cual el producto del gen FLP del plásmido de 2 micras de levadura, recombinasa FLP, puede catalizar la recombinación específica de sitio. Los ejemplos adicionales de las recombinasas no Cre incluyen, entre otras, recombinasas específicas de sitio: sitios reconocidos por la recombinasa activada de bacteriófago (por ejemplo, att1, att2, att3, attP, attB, attL y attR), sitios de recombinación reconocidos por la familia resolvasa, y el sitio de recombinación reconocido por transposasa de *Bacillus thuringiensis.*

IV. Producción de animales modificados genéticamente

[0209] En aspectos adicionales de la presente invención, los animales porcinos que contienen las modificaciones genéticas descritas en la presente memoria se pueden producir mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a: transferencia nuclear, inyección intracitoplásmica de esperma, modificación de cigotos directamente y transferencia génica mediada por esperma.

[0210] En otra realización, un método para clonar estos animales, por ejemplo, cerdos, incluye: enuclear un ovocito, fusionar el ovocito con un núcleo donante de una célula en la que al menos un alelo de al menos un gen de inmunoglobulina ha sido inactivado e implantando el embrión derivado de transferencia nuclear en una madre sustituta.

[0211] Alternativamente, se describe un método en la presente memoria para la producción de animales viables que carecen de cualquier expresión de inmunoglobulina funcional mediante la inactivación de ambos alelos del gen de inmunoglobulina en células madre embrionarias, que luego pueden ser utilizados para producir descendencia.

[0212] Se divulga aquí un método para producir animales viables, tales como cerdos, en donde ambos alelos del gen de la inmunoglobulina se han vuelto inactivos. Los animales pueden producirse por clonación usando un núcleo donante de una célula en la que ambos alelos del gen de inmunoglobulina se han inactivado. Ambos alelos del gen de inmunoglobulina pueden inactivarse a través de un evento de orientación genética.

[0213] Animales genéticamente alterados que se pueden crear modificando cigotos directamente. Para los mamíferos, los zigotos modificados pueden introducirse en el útero de una mujer pseudopreñada capaz de llevar al animal a término. Por ejemplo, si se desean animales completos que carecen de un gen de inmunoglobulina, las células madre embrionarias derivadas de ese animal pueden ser dirigidas y luego introducidas en blastocistos para hacer crecer las células modificadas en animales quiméricos. Para las células madre embrionarias, se puede usar una línea de células madre embrionarias o células madre recién obtenidas.

[0214] Las células totipotentes pueden ser células madre embrionarias (ES). El aislamiento de células ES de blastocistos, el establecimiento de líneas celulares ES y su posterior cultivo se llevan a cabo por métodos convencionales como se describe, por ejemplo, por Doetclunann y col., J. Embryol. Exp. Morph. 87: 27 - 45 (1985); Li et al., Cell 69: 915 - 926 (1992); Robertson, EJ " Tetracarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach", ed. EJ Robertson, IRL Press, Oxford, Inglaterra (1987); Wurst y Joyner, "Gene Targeting: A Practical Approach", ed. AL Joyner, IRL Press, Oxford, Inglaterra (1993); Hogen et al., "Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual", eds. Hogan, Beddington, Costantini y Lacy, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York (1994); y Wang y col., Nature 336: 741- 744 (1992). Las células totipotentes pueden ser células germinales embrionarias (EG). Las células germinales embrionarias son células indiferenciadas funcionalmente equivalentes a las células ES, es decir que pueden cultivarse y transfectarse in vitro, y luego contribuir a los linajes de células somáticas y germinales de una quimera (Stewart et al., Dev. Biol. 161: 626-628 (1994)). Las células EG se derivan por cultivo de células germinales primordiales, las progenitoras de los gametos, con una combinación de factores de crecimiento: factor inhibidor de leucemia, factor de acero y factor de crecimiento de fibroblastos básico (Matsui et al., Cell 70: 841-847 (1992) ; Resnick et al., Nature 359: 550 - 551 (1992)). El cultivo de células EG se puede llevar a cabo usando métodos descritos en el artículo de Donovan et al., "Transgenic Animals, Generation and Use", Ed. LM Houdebine, Harwood Academic Publishers (1997), y en la literatura original allí citada.

[0215] Blastocistos tetraploides se pueden obtener por la producción de zigotos naturales y el desarrollo, o por métodos conocidos por electrofusión de embriones de dos células y posteriormente se cultivaron como se describe, por ejemplo, por James et al., Genet. Res. Camb. 60: 185 - 194 (1992); Nagy y Rossant, "Gene Targeting: A Practical Approach", ed. AL Joyner, IRL Press, Oxford, Inglaterra (1993); o por Kubiak y Tarkowslci, Exp. Cell Res. 157: 561- 566 (1985).

[0216] La introducción de las células ES o células EG en los blastocistos puede realizarse por cualquier método conocido en la técnica. Un método adecuado es el método de microinyección como se describe por Wang y col., EMBO J. 10: 2437-2450 (1991).

[0217] Alternativamente, mediante células madre embrionarias modificadas pueden producirse animales transgénicos. Las células madre embrionarias modificadas genéticamente pueden inyectarse en un blastocito y

luego llevarse a término en un mamífero huésped hembra de acuerdo con las técnicas convencionales. La progenie heterocigótica puede explorarse luego para determinar la presencia de la alteración en el sitio del locus diana, usando técnicas tales como PCR o transferencia de Southern. Después de aparearse con un hospedador de tipo salvaje de la misma especie, la progenie quimérica resultante puede cruzarse entonces para conseguir huéspedes homocigotos.

[0218] Después de transformar las células madre embrionarias con el vector diana para alterar el gen de la inmunoglobulina, las células pueden colocarse en una capa alimentadora en un medio apropiado, por ejemplo, DMEM mejorado con suero bovino fetal. Las células que contienen la construcción se pueden detectar empleando un medio selectivo, y después de un tiempo suficiente para que crezcan las colonias, las colonias se pueden recoger y analizar para detectar la aparición de recombinación homóloga. Se puede usar la reacción en cadena de la polimerasa, con cebadores dentro y fuera de la secuencia constructora pero en el locus diana. Aquellas colonias que muestran recombinación homóloga pueden usarse entonces para la manipulación de embriones y la inyección de blastocisto. Los blastocistos se pueden obtener de mujeres superovuladas. Las células madre embrionarias se pueden tripsinizar y las células modificadas se pueden agregar a una gota que contiene los blastocistos. Al menos una de las células madre embrionarias modificadas puede inyectarse en la blastocélula del blastocisto. Después de la inyección, al menos uno de los blastocistos se puede devolver a cada cuerno uterino de mujeres pseudopreñadas. Luego se permite que las hembras lleguen a término y las camadas resultantes se seleccionan para células mutantes que tienen el constructo. Los blastocistos se seleccionan por parentesco diferente de las células ES transformadas. Al proporcionar un fenotipo diferente del blastocisto y las células ES, la progenie quimérica se puede detectar fácilmente, y luego se puede llevar a cabo la genotipificación para investigar la presencia del gen de inmunoglobulina modificado.

[0219] En otras realizaciones, la transferencia génica mediada por esperma puede usarse para producir los ungulados genéticamente modificados descritos en este documento. Los métodos y composiciones descritas en este documento para eliminar la expresión de genes de inmunoglobulinas endógenas o insertar genes de inmunoglobulinas xenógenas se pueden usar para modificar genéticamente las células de esperma a través de cualquier técnica descrita en este documento o conocida en la técnica. Los espermatozoides modificados genéticamente se pueden utilizar para impregnar a un receptor femenino mediante inseminación artificial, inyección de esperma intracitoplásmico o cualquier otra técnica conocida. En una realización, el espermatozoide y/o la cabeza de esperma pueden incubarse con el ácido nucleico exógeno durante un período de tiempo suficiente. Los periodos de tiempo suficientes incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos, típicamente de aproximadamente 45 segundos a aproximadamente 3 minutos, más típicamente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos. En realizaciones particulares, la expresión de genes de inmunoglobulina xenógena, tales como humanos, en ungulados como se describe en la presente memoria, puede lograrse mediante inyección intracitoplásmica de esperma.

[0220] El uso potencial de las células de esperma como vectores para la transferencia de genes se sugirió por primera vez por Brackett et al., Proc., Natl. Acad. Sci. EE.UU. 68: 353 - 357 (1971). Esto fue seguido por informes de la producción de ratones y cerdos transgénicos después de la fertilización in vitro de ovocitos con esperma que habían sido incubados por ADN desnudo (véase, por ejemplo, Lavitrano et al., Cell 57: 717-723 (1989) y Gandolfi y col., Journal of Reproduction and Fertility Abstract Series 4, 10 (1989)), aunque otros laboratorios no pudieron repetir estos experimentos (véase, por ejemplo, Brinster y col., Cell 59: 239-241 (1989) y Gavora et al. al., Canadian Journal of Animal Science 71: 287 - 291 (1991)). Desde entonces, ha habido varios informes de transferencia génica mediada por esperma exitosa en pollo (véase, por ejemplo, Nakanishi e Iritani, Mol. Reprod. Dev. 36: 258-261 (1993)); ratones (véase, por ejemplo, Maione, Mol. Reprod. Dev. 59: 406 (1998)); y cerdos (véase, por ejemplo, Lavitrano y col., Transplant, Proc. 29: 3508-3509 (1997); Lavitrano y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 99: 14230-5 (2002); Lavitrano et al. al., Mol. Reprod. Dev. 64- 284- 91 (2003)). Técnicas similares también se describen en la patente de los EE.UU. Nº 6.376.743; emitido el 23 de abril de 2002; Publicaciones de Patente de EE.UU. Nº 20010044937, publicada el 22 de noviembre de 2001 y 20020108132, publicada el 8 de agosto de 2002.

[0221] En otras realizaciones, la inyección de esperma intracitoplásmica se puede usar para producir los genomas modificados genéticamente descritos en este documento. Esto se puede lograr coinsertando un ácido nucleico exógeno y un espermatozoide en el citoplasma de un ovocito no fertilizado para formar un ovocito fertilizado transgénico, y permitiendo que el ovocito transgénico fertilizado se desarrolle en un embrión transgénico y, si se desea, en una descendencia viva. Los espermatozoides pueden ser una cabeza de esperma alterada por la membrana o una cabeza de esperma desmembranizada. La etapa de inserción de monedas puede incluir la subetapa de preincubar los espermatozoides con el ácido nucleico exógeno durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos, típicamente de aproximadamente 45 segundos a aproximadamente 3 minutos, más típicamente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos. La inserción de la esperma y el ácido nucleico exógeno en el ovocito puede ser a través de microinyección. El ácido nucleico exógeno mezclado con el esperma puede contener más de un transgén, para producir un embrión que es transgénico para más de un transgén como se describe aquí. La inyección intracitoplásmica de espermatozoides puede realizarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 6.376.743. En realizaciones particulares, la expresión de genes de inmunoglobulina xenógena, tales como humanos, en ungulados como se describe en la presente memoria, se puede lograr mediante inyección

intracitoplásmica de esperma.

[0222] Cualquier técnica adicional conocida en la técnica puede usarse para introducir el transgén en animales. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a microinyección pronuclear (véase, por ejemplo, Hoppe, PC y Wagner, TE, 1989, Patente de EE.UU. Nº 4.873.191); transferencia génica mediada por retrovirus en líneas germinales (véase, por ejemplo, Van der Putten y col., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 82: 6148-6152); orientación genética en células madre embrionarias (véase, por ejemplo, Thompson et al., 1989, Cell 56: 313-321; Wheeler, MB, 1994, WO 94/26884); electroporación de embriones (véase, por ejemplo, Lo, 1983, Mol Cell. Biol. 3: 1803-1814); pistola celular; transfección; transducción; infección retroviral; infección adenoviral; infección asociada a adenovirus; transferencia de genes mediada por liposomas; transferencia de ADN desnudo; y transferencia génica mediada por esperma (véase, por ejemplo, Lavitrano et al., 1989, Cell 57: 717-723); etc. Para una revisión de tales técnicas, véase, por ejemplo, Gordon, 1989, Transgenic Animals, Intl. Rev. Cytol. 115: 171-229. En realizaciones particulares, la expresión de genes de inmunoglobulina xenógenas, tales como humanos, en ungulados como se describe en la presente memoria, se puede lograr a través de estas técnicas.

Transferencia nuclear de células somáticas para producir descendencia clónica y transgénica

[0223] Ungulados, tales como células porcinas o bovinas que carecen de expresión de un alelo, opcionalmente ambos alelos de una cadena pesada de ungulado, cadena ligera kappa y/o gen de cadena ligera lambda pueden usarse como células donantes para la transferencia nuclear a células receptoras para producir animales transgénicos clonados. Alternativamente, pueden crearse genomas de cadenas ligeras de cadena pesada, cadena ligera kappa y/o lambda de ungulados en células madre embrionarias, que luego se usan para producir descendencia. La descendencia que carece de expresión de un único alelo de una cadena pesada de ungulados, cadena ligera kappa y/o gen lambda de cadena ligera producida de acuerdo con el proceso, secuencias y/o constructos descritos aquí puede reproducirse para producir aún más descendencia que carezca de funcionalidad en ambos alelos por herencia de tipo mendeliano.

[0224] Aquí se describe un método para producir cerdos viables que carecen de cualquier expresión de alfa-1,3-GT funcional mediante la reproducción de un cerdo macho heterocigoto para el gen alfa-1,3-GT con una cerda hembra heterocigótica para el gen alfa-1,3-GT. En una realización, los cerdos son heterocigóticos debido a la modificación genética de un alelo del gen alfa1,3-GT para evitar la expresión de ese alelo. En otra realización, los cerdos son heterocigotos debido a la presencia de una mutación puntual en un alelo del gen de alfa-1,3-GT. En otra realización, la mutación puntual puede ser una mutación de punto T a G en la segunda base del exón 9 del gen alfa-1,3-GT. En una realización específica, en la presente se describe un método para producir un animal porcino que carece de cualquier expresión de alfa-1,3-GT funcional en donde un cerdo macho que contiene una mutación de punto T a G en la segunda base del exón 9 del gen alfa-1,3-GT se cruza con una hembra que contiene una mutación T a G en la segunda base del exón 9 del gen alfa1,3-GT, o viceversa.

[0225] Se describe aquí un método para clonar un animal, tal como un cerdo, que carece de un gen de inmunoglobulina funcional mediante transferencia nuclear de células somáticas. En general, el animal puede producirse mediante un proceso de transferencia nuclear que comprende las siguientes etapas: obtener células diferenciadas deseadas para uso como fuente de núcleos donantes; obtener ovocitos del animal; enuclear dichos oocitos; transferir la célula o núcleo celular diferenciado deseado al oocito enucleado, por ejemplo, mediante fusión o inyección, para formar unidades NT; activar la unidad NT resultante; y transferir dicha unidad de NT cultivada a un animal huésped de forma que la unidad NT se desarrolle en un feto.

[0226] Las técnicas de transferencia nuclear o las técnicas de trasplante nuclear son conocidas en la técnica (Dai y col., Nature Bio-technology 20: 251-255; Polejaeva y col., Nature 407: 86-90 (2000); Campbell et al, Theriogenology, 43: 181 (1995); Collas y col., Mol. Report Dev., 38: 264- 267 (1994); Keefer y col., Biol. Reprod., 50: 935 - 939 (1994); Sims y col., Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU., 90: 6143 - 6147 (1993), WO 94/26884, WO 94/24274, y WO 90/03432, patentes de los Estados Unidos Nºs 4.944.384 y 5.057.420).

[0227] Un núcleo de célula donante, que se ha modificado para alterar el gen de inmunoglobulina, se transfiere a un ovocito receptor. El uso de este método no está restringido a un tipo de célula de donante particular. La célula donadora puede ser como se describe en la presente memoria, véase también, por ejemplo, Wilmut y col. Nature 385 810 (1997); Campbell y col., Nature 380 64- 66 (1996); Dai et al., Nature Biotechnology 20: 251- 255, 2002 o Cibelli et al. Science 280 1256 - 1258 (1998). Se pueden emplear todas las células de cariotipo normal, incluidas las células somáticas embrionarias, fetales y adultas que se pueden usar con éxito en la transferencia nuclear. Los fibroblastos fetales son una clase particularmente útil de células de donantes. Los métodos generalmente adecuados de transferencia nuclear se describen en Campbell et al Theriogenology 43 181 (1995), Dai et al. Nature Biotechnology 20: 251- 255, Polejaeva et al. Nature 407: 86 - 90 (2000), Collas y col. Mol. Reprod. Dev. 38 264- 267 (1994), Keefer et al. Biol. Reprod. 50 935 - 939 (1994), Sims et al Proc. Nat'1. Acad. Sci. EE.UU. 90 6143 - 6147 (1993), WO - A - 9426884, WO - A - 9424274, WO - A - 9807841, WO - A - 9003432, Pat. de EE.UU. N° 4.994.384 y Pat. de EE.UU. Nº 5.057.420. También se pueden usar células donantes diferenciadas o al menos parcialmente diferenciadas. Las células donantes también pueden ser, pero no tienen por qué serlo, en cultivo y pueden permanecer quietas. Las células donantes nucleares que son inactivas son células que pueden inducirse para que

entren en reposo o que existan en estado inactivo in vivo. Los métodos de la técnica anterior también han utilizado tipos de células embrionarias en procedimientos de clonación (Campbell et al. (Nature, 380: 64-68, 1996) y Stice et al (Biol. Reprod., 20 54: 100-110, 1996).

[0228] Las células donantes nucleares somáticas se pueden obtener a partir de una variedad de diferentes órganos y tejidos tales como, entre otros, piel, mesénquima, pulmón, páncreas, corazón, intestino, estómago, vejiga, vasos sanguíneos, riñón, uretra, reproducción - órganos ductivos, y una preparación desagregada de todo o parte de un embrión, feto o animal adulto. Las células del donante nuclear pueden seleccionarse del grupo que consiste en células epiteliales, células de fibroblastos, células neuronales, queratinocitos, células hematopoyéticas, melanocitos, condrocitos, linfocitos (B y T), macrófagos, monocitos, células mononucleares, células del músculo cardíaco, otros células musculares, células extendidas, células del cumulus, células epidérmicas o células endoteliales. En otra realización, la célula de donante nuclear es una célula madre embrionaria. En una realización particular, las células de fibroblastos se pueden usar como células donantes.

[0229] Las células del donante nuclear pueden ser células germinales de un animal. Cualquier célula germinal de una especie animal en la etapa embrionaria, fetal o adulta se puede usar como una célula donadora nuclear. En una realización adecuada, la célula del donante nuclear es una célula germinal embrionaria.

[0230] Las células del donante nuclear pueden detenerse en cualquier fase del ciclo celular (GO, G1, G2, S, M) para asegurar la coordinación con la célula aceptora. Se puede usar cualquier método conocido en la técnica para manipular la fase del ciclo celular. Los métodos para controlar la fase del ciclo celular incluyen, pero no se limitan a, quiescencia G0 inducida por inhibición por contacto de células cultivadas, quiescencia G0 inducida por eliminación de suero u otro nutriente esencial, quiescencia G0 inducida por senescencia, quiescencia G0 inducida por adición de un factor de crecimiento específico; quiescencia G0 o G1 inducida por medios físicos o químicos tales como choque térmico, presión hiperbárica u otro tratamiento con un químico, hormona, factor de crecimiento u otra sustancia; control de fase S mediante tratamiento con un agente químico que interfiere con cualquier punto del procedimiento de replicación; control de fase M a través de selección usando clasificación de células activadas por fluorescencia, sacudidas mitóticas, tratamiento con agentes que rompen microtúbulos o cualquier sustancia química que interrumpa la progresión en la mitosis (véase también Freshney, R. I, " Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique", Alan R. Liss, Inc, Nueva York (1983).

[0231] Los métodos para el aislamiento de oocitos son bien conocidos en la técnica. Básicamente, esto puede comprender aislar ovocitos de los ovarios o el tracto reproductivo de un animal. Una fuente de ovocitos fácilmente disponible es el material de matadero. Para la combinación de técnicas tales como la ingeniería genética, la transferencia nuclear y la clonación, los ovocitos generalmente deben madurarse in vitro antes de que estas células puedan usarse como células receptoras para la transferencia nuclear, y antes de que puedan ser fertilizadas por la célula espermática para convertirse en embrión. Este proceso generalmente requiere recolectar ovocitos inmaduros (profase I) de ovarios de mamíferos, por ejemplo, ovarios bovinos obtenidos en un matadero, y madurar los ovocitos en un medio de maduración antes de la fertilización o enucleación hasta que el ovocito alcance la etapa de metafase II, que en el caso de ovocitos bovinos generalmente ocurre alrededor de 18-24 horas después de la aspiración. Este período de tiempo se conoce como el "período de maduración". En ciertas realizaciones, el oocito se obtiene de una cerda joven. Un "dorado" es una cerda hembra que nunca ha tenido descendencia. En otras realizaciones, el oocito se obtiene de una cerda. Una "cerda" es una cerda hembra que ha producido crías previamente.

[0232] Un ovocito en estadio metafase II puede ser el ovocito receptor, en esta etapa se cree que el ovocito puede ser o está suficientemente "activado" para tratar el núcleo introducido como lo hace un espermatozoide fecundante. Los ovocitos en fase metafase II, que se han madurado in vivo, se han utilizado con éxito en técnicas de transferencia nuclear. Esencialmente, los ovocitos metafásicos II maduros se pueden recolectar quirúrgicamente de animales no superovulados o superovulados 35 a 48, o 39-41, horas después del inicio del estro o después de la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG) u hormona similar. El ovocito puede colocarse en un medio apropiado, como una solución de hialurodasa.

[0233] Después de un período de maduración de tiempo fijo, que varía de aproximadamente 10 a 40 horas, aproximadamente 16-18 horas, aproximadamente 40-42 horas o aproximadamente 39-41 horas, los oocitos pueden enuclearse. Antes de la enucleación, los oocitos pueden eliminarse y colocarse en un medio apropiado, tal como HECM que contiene 1 miligramo por mililitro de hialuronidasa antes de la eliminación de las células del cumulus. Los oocitos despojados se pueden cribar en busca de cuerpos polares, y los ovocitos en metafase II seleccionados, como se determina por la presencia de cuerpos polares, se usan a continuación para la transferencia nuclear. La enucleación sigue.

[0234] La enucleación puede realizarse por métodos conocidos, tal como se describe en la patente de EE.UU. Nº 4.994.384. Por ejemplo, los ovocitos metafase II pueden colocarse en HECM, opcionalmente conteniendo 7.5 microgramos por mililitro de citocalasina B, para enucleación inmediata, o pueden colocarse en un medio adecuado, por ejemplo, un medio de cultivo embrionario como CR1aa, más 10% estro vaca suero, y luego enucleado más tarde, como no más de 24 horas después, o no más de 16-18 horas más tarde.

[0235] La enucleación se puede llevar a cabo microquirúrgicamente usando una micropipeta para eliminar el cuerpo polar y el citoplasma adyacente. Los oocitos se pueden cribar para identificar aquellos de los cuales se han enucleado con éxito. Una forma de cribar los ovocitos es teñir los ovocitos con 1 microgramo por mililitro de tinte Hoechst 33342 en HECM, y luego ver los ovocitos bajo irradiación ultravioleta durante menos de 10 segundos. Los oocitos que se han enucleado con éxito pueden colocarse entonces en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo, CR1aa más suero al 10%.

[0236] Una única célula de mamífero de la misma especie que el oocito enucleado puede transferirse luego al espacio perivitelino del oocito enucleado utilizado para producir la unidad NT. La célula de mamífero y el oocito enucleado se pueden usar para producir unidades NT de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las células pueden fusionarse por electrofusión. La electrofusión se logra proporcionando un pulso de electricidad que es suficiente para causar una descomposición transitoria de la membrana plasmática. Esta descomposición de la membrana plasmática es muy corta porque la membrana se reforma rápidamente. Por lo tanto, si se provocan la descomposición de dos membranas adyacentes y después de la reformación, las bicapas lipídicas se entremezclan, se pueden abrir pequeños canales entre las dos células. Debido a la inestabilidad termodinámica de una abertura tan pequeña, se agranda hasta que las dos células se vuelven una. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 4.997.384 por Prather et al. Se puede usar una variedad de medios de electrofusión que incluyen, por ejemplo, sacarosa, manitol, sorbitol y solución tamponada de fosfato. La fusión también se puede lograr usando el virus Sendai como un agente fusogénico (Graham, Wister Inot. Symp. Monogr., 9, 19, 1969). Además, el núcleo se puede inyectar directamente en el oocito en lugar de usar la fusión de electroporación. Véase, por ejemplo, Collas y Barnes, Mol. Reprod. Dev., 38: 264- 267 (1994). Después de la fusión, las unidades NT fusionadas resultantes se colocan luego en un medio adecuado hasta la activación, por ejemplo, medio CR1aa. Típicamente, la activación puede efectuarse poco después, por ejemplo, menos de 24 horas después, o aproximadamente 4-9 horas más tarde, o óptimamente 1-2 horas después de la fusión. En una realización particular, la activación ocurre al menos una hora después de la fusión y a las 40-41 horas después de la maduración.

[0237] La unidad NT puede ser activada por métodos conocidos. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, cultivar la unidad NT a temperatura subfisiológica, en esencia aplicando un choque de temperatura frío o realmente frío a la unidad NT. Esto se puede hacer más convenientemente cultivando la unidad NT a temperatura ambiente, que es fría en relación con las condiciones fisiológicas de temperatura a las que normalmente están expuestos los embriones. Alternativamente, la activación se puede lograr mediante la aplicación de agentes de activación conocidos. Por ejemplo, se ha demostrado que la penetración de los ovocitos por los espermatozoides durante la fecundación activa los ovocitos prefusionales para producir un mayor número de embarazos viables y múltiples terneros genéticamente idénticos después de la transferencia nuclear. Además, se pueden usar tratamientos como descargas eléctricas y químicas para activar embriones NT después de la fusión. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. Nº 5.496.720, de Susko-Parrish et al. La fusión y la activación se pueden inducir mediante la aplicación de un pulso de CA de 5 V durante 5 s seguido de dos pulsos de CC de 1,5 kV/cm durante 60 µs cada uno utilizando un ECM2001 Electrocell Manipulator (BTX Inc., San Diego, CA). Adicionalmente, la activación puede efectuarse simultánea o secuencialmente aumentando los niveles de cationes divalentes en el ovocito y reduciendo la fosforilación de las proteínas celulares en el ovocito. Esto generalmente puede efectuarse introduciendo cationes divalentes en el citoplasma del oocito, por ejemplo, magnesio, estroncio, bario o calcio, por ejemplo, en forma de un ionóforo. Otros métodos para aumentar los niveles de cationes divalentes incluyen el uso de descargas eléctricas, el tratamiento con etanol y el tratamiento con quelantes enjaulados. La fosforilación se puede reducir mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la adición de inhibidores de quinasas, por ejemplo, inhibidores de serina-treonina quinasa, tales como 6-dimetilo-aminopurina, estaurosporina, 2-aminopurina y esfingosina. Alternativamente, la fosforilación de proteínas celulares puede inhibirse mediante la introducción de una fosfatasa en el oocito, por ejemplo, fosfatasa 2A y fosfatasa 2B.

[0238] Las unidades de NT activadas, o "Embriones fusionados", a continuación, pueden ser cultivadas en un medio de cultivo adecuado in vitro hasta la generación de colonias de células. Los medios de cultivo adecuados para el cultivo y la maduración de embriones son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de medios conocidos, que pueden usarse para el cultivo y mantenimiento de embriones, incluyen suero de ternero fetal F-10 + 10% de Ham, medio de cultivo tisular 199 (TCM-199)$^{+}$ suero de ternera fetal al 10%, tirodes-albúmina-lactato-piruvato (TALP), solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS), medio de Eagle y Whitten, y, en un ejemplo específico, las unidades NT activadas se pueden cultivar en medio NCSU-23 durante aproximadamente 1-4 h a aproximadamente 38,6°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO2.

[0239] Después, la unidad o unidades de NT cultivadas pueden lavarse y después se colocaron en un medio adecuado contenido en placas de pocillos que pueden contener una capa de alimentación confluyente adecuada. Las capas alimentadoras adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, fibroblastos y células epiteliales. Las unidades NT se cultivan en la capa alimentadora hasta que las unidades NT alcanzan un tamaño adecuado para la transferencia a una hembra receptora, o para obtener células que pueden usarse para producir colonias celulares. Estas unidades NT pueden cultivarse hasta al menos aproximadamente 2 a 400 células, aproximadamente 4 a 128 células, o al menos aproximadamente 50 células.

[0240] Las unidades NT activadas se pueden transferir (transferencias de embriones) al oviducto de una cerda hembra. En una realización, las cerdas hembra pueden ser una cerda receptora sincronizada con estro. Se pueden usar cerdas cruzadas (blancas grandes/Duroc/Landrace) (280-400 lbs). Las cerdas jóvenes se pueden sincronizar como animales receptores mediante la administración oral de 18-20 mg de Regu-Mate (Altrenogest, Hoechst, Warren, NJ) mezclados en la alimentación. Regu-Mate se puede alimentar durante 14 días consecutivos. Luego, se pueden administrar mil unidades de Gonadotropina Coriónica Humana (hCG, Intervet America, Millsboro, DE) aproximadamente 105 h después del último tratamiento con Regu-Mate. Las transferencias de embriones pueden realizarse luego de 22-26 h después de la inyección de hCG. En una realización, el embarazo puede llevarse a término y dar como resultado el nacimiento de crías vivas. En otra realización, el embarazo puede terminarse temprano y las células embrionarias pueden cosecharse.

Reproducción de los animales knockout homocigotos deseados

[0241] Se describe aquí un método para producir animales viables que carecen de cualquier expresión de un gen de inununoglobulina funcional criando un heterocigoto masculino para el gen de inmunoglobulina con un heterocigoto hembra para el gen de inmunoglobulina. Los animales pueden ser heterocigotos debido a la modificación genética de un alelo del gen de la inmunoglobulina para evitar la expresión de ese alelo.
Los animales pueden ser heterocigotos debido a la presencia de una mutación puntual en un alelo del gen de alfa-inmunoglobulina. Tales knockouts heterocigóticos se pueden criar con un ungulado que expresa inmunoglobulina xenógena, tal como humana. Se puede obtener un animal criando un ungulado transgénico que carece de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en donde la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de las mismas con ungulado que expresa una inmunoglobulina xenógena. Se puede obtener un animal criando un ungulado transgénico que carece de expresión de un alelo de cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda con un ungulado que expresa una inmunoglobulina xenógena, tal como humana. Un animal puede obtenerse criando un ungulado transgénico que carece de expresión de un alelo de cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda y expresa una inmunoglobulina xenógena, como humana, con otro ungulado transgénico que carece de expresión de un alelo de cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda con ungulado y expresa una inmunoglobulina xenógena, como humana, para producir un ungulado transgénico homocigótico que carece de expresión de ambos alelos de cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda y expresa un xenogeno, tal como humano, inmunoglobulina. Los métodos para producir tales animales también se describen en este documento.

[0242] En una realización, los animales sexualmente maduros producidos a partir de la transferencia nuclear de las células del donante que llevan un doble inactivación en el gen de la inmunoglobulina, se pueden criar y se evalúa a su descendencia para el knockout homocigótico. Estos animales knockout homocigotos pueden ser criados para producir más animales.

[0243] En otra realización, los oocitos de un animal doblemente inactivado sexualmente maduro pueden ser fertilizados in vitro usando esperma de tipo salvaje de dos líneas de cerdo genéticamente diversas y los embriones implantados en sustitutos adecuados. Los descendientes de estos apareamientos se pueden analizar para detectar la presencia del knockout, por ejemplo, se pueden analizar mediante secuenciación de cADN y/o PCR. Luego, en la madurez sexual, los animales de cada una de estas camadas pueden aparearse. En ciertos métodos descritos en este documento, los embarazos se pueden terminar temprano para que los fibroblastos fetales se puedan aislar y caracterizar adicionalmente fenotípicamente y/o genotípicamente. Los fibroblastos que carecen de expresión del gen de la inmunoglobulina se pueden usar para la transferencia nuclear de acuerdo con los métodos descritos en este documento para producir embarazos múltiples y descendencia que llevan el doble inactivado deseado.

Modificaciones genéticas adicionales

[0244] En otras realizaciones, los animales o las células que carecen de expresión de inmunoglobulina funcional, producidas de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o constructos descritos en este documento, pueden contener modificaciones genéticas adicionales para eliminar la expresión de xenoantígenos. Las modificaciones genéticas adicionales se pueden realizar modificando genéticamente las células obtenidas a partir de las células y animales transgénicos descritos en la presente invención o criando los animales descritos en la presente memoria con animales que se han modificado genéticamente adicionalmente. Dichos animales pueden modificarse para que calienten la expresión de al menos un alelo del gen de alfa-1,3-galactosiltransferasa, el gen CM1)-Neu5Ac hidroxilasa (véase, por ejemplo, el documento USSN 10/863,116), el gen de la sintasa iGb3 (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 60/517.524), y/o el gen de la sintasa Forssman (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente U. S 60/568.922). En realizaciones adicionales, los animales descritos en este documento también pueden contener modificaciones genéticas para expresar fucosiltransferasa, sialiltransferasa y/o cualquier miembro de la familia de las glucosiltransferasas. Para lograr estas modificaciones genéticas adicionales, en una realización, las células se pueden modificar para contener múltiples modificaciones genéticas. En otras realizaciones, los animales se pueden criar juntos para lograr múltiples modificaciones genéticas. En una realización específica, los animales, tales como los cerdos, que carecen de expresión de inmunoglobulina funcional, producidos de acuerdo con el proceso, las secuencias y/o constructos descritos en este documento, pueden criarse con

animales, tales como cerdos, que carecen de expresión de alfa-1,3- galactosiltransferasa (por ejemplo, como se describe en el documento WO 04/028243).

[0245] En otra realización, la expresión de genes adicionales responsables del rechazo de xenoinjertos se puede eliminar o reducir. Dichos genes incluyen, pero no se limitan al gen de hidroxilasa CMP-NEUAc, el gen sintasa isoGlobósido 3 y el gen de sintasa de Forssman. Además, genes o ADNc que codifican proteínas relacionadas con el complemento, que son responsables de la supresión de la lisis mediada por el complemento, también se pueden expresar en los animales y tejidos de la presente invención. Tales genes incluyen, pero no se limitan a, CD59, DAF, MCP y CD46 (véase, por ejemplo, WO 99/53042; Chen et al., Xenotransplantation, Volumen 6, Número 3, página 194 - agosto de 1999, que describe cerdos que expresan transgenes CD59/DAF; Costa C y col., Xenotransplantation, 2002 Jan; 9 (1): 45-57, que describe cerdos transgénicos que expresan CD59 y H-transferasa humana; Zhao L y cols., Diamond LE et al., Trasplante, 2001 Jan 15; 71 (1): 132 - 42, que describe un cerdo transgénico CD46 humano.

[0246] Modificaciones adicionales pueden incluir la expresión del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). heparina, antitrombina, hirudina, TFPI, péptido anticoagulante de garrapata, o un factor de veneno de serpiente, tal como se describe en el documento WO 98/42850 y en la patente de los Estados Unidos Nº 6.423.316, titulada "Anticoagulant fusion protein anchored to cell membrane"; o compuestos, tales como anticuerpos, que regulan negativamente la expresión de una molécula de adhesión celular por las células, tal como se describe en el documento WO 00/31126, titulado "Suppression of xenograft rejection by down regulation of a cell adhesion molecules" y compuestos en los que la coestimulación por la señal 2 se previene, tal como mediante la administración al receptor del órgano de una forma soluble de CTLA-4 del organismo donante xenogénico, por ejemplo como se describe en el documento WO 99/57266, titulado "Immunosuppression by blocking T cell co-stimulation signal 2 (B7/CD28 interaction)".

[0247] Ciertos aspectos de la invención se describen con mayor detalle en los ejemplos no limitativos que siguen.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Orientación de cadena pesada porcina y generación de animales porcinos que carecen de expresión de cadena pesada

[0248] Se aisló una porción del locus de cadena pesada de Ig porcina de una biblioteca de CAB porcina redundante 3X. En general, las bibliotecas de CAB se pueden generar fragmentando el ADN genómico total de cerdo, que luego se puede usar para derivar una biblioteca de CAB que represente al menos tres veces el genoma de todo el animal. Las CAB que contienen inmunoglobulina de cadena pesada porcina se pueden seleccionar entonces mediante hibridación de sondas selectivas para inmunoglobulina de cadena pesada porcina como se describe en este documento.

[0249] Se usó la secuencia de un clon (Seq ID 1) para generar un cebador complementario a una porción de la región J (el cebador se representa mediante la Seq ID Nº 2). Separadamente, se diseñó un cebador que era complementario a una porción de la región constante mu de cadena pesada de Ig (el promotor está representado por la Seq ID Nº 3). Estos cebadores se usaron para amplificar un fragmento de cadena pesada de Ig porcina (representada por la Seq ID Nº 4) que condujo a la región de unión funcional (región J) y a una región flanqueante suficiente para diseñar y construir un vector de direccionamiento. Para mantener este fragmento y los sublcones de este fragmento en un estado nativo, el *E. coli* (Estable 2, Invitrogen cat nº 1026-019) que albergaba estos fragmentos se mantuvo a 30°C. Regiones de Seq ID Nº 4 se subclonaron y se usaron para ensamblar un vector de direccionamiento como se muestra en Seq. ID Nº 5. Este vector se transfectó en fibroblastos fetales porcinos que posteriormente se sometieron a selección con G418. Las colonias resultantes se seleccionaron mediante PCR para detectar posibles eventos de direccionamiento (Seq ID Nº 6 y Seq ID Nº 7, cebadores 5', Seq ID Nº 8 y Seq ID Nº 9, cebadores 3'). Consulte la Figura 1 para ver un esquema que ilustra la orientación. La focalización fue confirmada por transferencia Southern. Los lechones se generaron por transferencia nuclear utilizando los fibroblastos fetales específicos como donantes nucleares.

Transferencia Nuclear.

[0250] Los fibroblastos fetales diana se usaron como células de donantes nucleares. La transferencia nuclear se realizó por métodos que son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Dai y col., Nature Biotechnology 20: 251-255, 2002, y Polejaeva y col., Nature 407: 86-90, 2000).

[0251] Oocitos se recogieron 46-54 h después de la inyección de hCG por ras inversa de los oviductos utilizando salina tamponada pre-calentada con fosfato de Dulbecco (PBS) que contenía albúmina de suero bovino (BSA; 4 gl^{-1}) (como se describe en Polejaeva, I.A., et al. (Nature 407, 86-90 (2000)). Se comenzó la enucleación de oocitos *in vitro* (BioMed, Madison, W.I.) entre 40 y 42 horas después de la maduración como se describe en Polejaeva, I.A., et al. (Nature 407, 86-90 (2000)). Los ovocitos recuperados se lavaron en PBS que contenía 4 gl^{-1} BSA a 38°C, y se transfirieron a medio NCSU-23 tamponado con fosfato libre de calcio a 38°C para su transporte al laboratorio. Para

la enucleación, se incubaron los ovocitos en medio NCSU-23 tamponado con fosfato libre de calcio que contiene 5 µg ml^{-1} citocalasina B (Sigma) y 7,5 µg ml^{-1} Hoechst 33342 (Sigma) a 38°C durante 20 min. Luego se aspiró una pequeña cantidad de citoplasma directamente debajo del primer cuerpo polar usando una pipeta de vidrio de 18 µm (Humagen, Charlottesville, Virginia). Expusimos el carioplasto aspirado a la luz ultravioleta para confirmar la presencia de una placa en metafase.

[0252] Para la transferencia nuclear, se colocó una sola célula de fibroblastos bajo la zona pelúcida en contacto con cada oocito enucleado. La fusión y la activación se indujeron mediante la aplicación de un pulso de CA de 5 V durante 5 s seguido de dos pulsos de CC de 1,5 kV/cm durante 60 m cada uno utilizando un ECM2001 Electrocell Manipulator (BTX Inc., San Diego, CA). Embriones fusionadas se cultivaron en medio NCSU-23 durante 1-4 horas a 38,6°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO_2, y luego se transfieren al oviducto de una cerda destinataria sincronizada con estro. Las primerizas cruzadas (blancas grandes/Duroc/landrace) (280-400 lbs) se sincronizaron como receptoras mediante la administración oral de 18-20 mg de Regu-Mate (Altrenogest, Hoechst, Warren, NJ) mezcladas en sus alimentos. Regu-Mate fue alimentado durante 14 días consecutivos. La gonadotropina coriónica humana (hCG, 1.000 unidades; Intervet America, Millsboro, DE) se administró intramuscularmente 105 horas después del último tratamiento con Regu-Mate. Las transferencias de embriones se realizaron 22-26 h después de la inyección de hCG.

[0253] La transferencia nuclear produjo 18 lechones sanos de cuatro camadas. Estos animales tienen un locus funcional de cadena pesada de Ig de tipo silvestre y un locus de cadena pesada de Ig alterado.

Seq ID 2: cebador del subclón Butler para amplificar la cadena pesada J a C (637Xba5')	ggccagacttcctcggaacagctca
Seq ID 3: cebador para C para amplificar cadena pesada J a C (JM1L)	ttccaggagaaggtgacggagct
Seq ID 6: cebador 5’ de cadena pesada para pantalla 5' (HCKOXba5'2)	tctagaagacgctggagagaggccag
Seq ID 7: cebador 3’ de cadena pesada para pantalla 5' (5'brazo5 ')	taaagcgcatgctccagactgcctt
Seq ID 8: cebador 5’ de cadena pesada para pantalla 3' (NEO4425)	catcgccttctatcgccttctt
Seq ID 9: cebador 3’ de cadena pesada para pantalla 3' (650 + CA)	Aagtacttgccgcctctcagga

[0254] *Análisis de transferencia Southern de muestras de tejido celular y de cerdo.* Las células o muestras de tejido se lisaron durante la noche a 60ºC en tampón de lisis (Tris 10 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, NaCl 10 mM, Sarcosyl al 0,5% (p/v), proteinasa K 1 mg/ml) y el ADN precipitó con etanol. A continuación, el ADN se digirió con NcoI o XbaI, dependiendo de la sonda a usar, y se separó en un gel de agarosa al 1%. Después de la electroforesis, el ADN se transfirió a una membrana de nylon y se sondeó con sonda marcada con digoxigenina (SEQ ID NO 41 para NcoI digest, Seq ID No 40 para XbaI digest). Las bandas se detectaron usando un sistema de sustrato quimioluminiscente (Roche Molecular Biochemicals).

Sondas para Southern de cadena pesada:

[0255]

Sonda HC J (utilizada con el digesto Xba I)

CTCTGCACTCACTACCGCCGGACGCGCACTGCCGTGCTGCCCATGGACCA
CGCTGGGGAGGGGTGAGCGGACAGCACGTTAGGAAGTGTGTGTGTGCGCG
TGGGTGCAAGTCGAGCCAAGGCCAAGATCCAGGGGCTGGGCCCTGTGCCC
AGAGGAGAATGGCAGGTGGAGTGTAGCTGGATTGAAAGGTGGCCTGAAGG
GTGGGGCATCCTGTTTGGAGGCTCACTCTCAGCCCCAGGGTCTCTGGTTC
CTGCCGGGGTGGGGGGCGCAAGGTGCCTACCACACCCTGCTAGCCCCTCG
TCCAGTCCCGGGCCTGCCTCTTCACCACGGAAGAGGATAAGCCAGGCTGC
AGGCTTCATGTGCGCCGTGGAGAACCCAGTTCGGCCCTTGGAGG (Seq ID No 40)

Sonda HC Mu (utilizada con digest de NcoI)

GGCTGAAGTCTGAGGCCTGGCAGATGAGCTTGGACGTGCGCTGGGGAGTA
CTGGAGAAGGACTCCCGGGTGGGGACGAAGATGTTCAAGACGGGGGGCTG
CTCCTCTACGACTGCAGGCAGGAACGGGGCGTCACTGTGCCGGCGGCACC
CGGCCCCGCCCCCGCCACAGCCACAGGGGGAGCCCAGCTCACCTGGCCCA
GAGATGGACACGGACTTGGTGCCACTGGGGTGCTGGACCTCGCACACCAG
GAAGGCCTCTGGGTCCTGGGGGATGCTCACAGAGGGTAGGAGCACCCGGG
AGGAGGCCAAGTACTTGCCGCCTCTCAGGACGG (Seq ID No 41)

EJEMPLO 2: Fijación de cadena ligera Kappa porcina y generación de expresión falsa porcina de la cadena ligera Kappa

[0256] Una parte del locus de cadena kappa Ig porcina se aisló de una biblioteca redundante porcina CAB 3X. En general, las bibliotecas de CAB se pueden generar fragmentando el ADN genómico total de cerdo, que luego se puede usar para derivar una biblioteca de CAB que represente al menos tres veces el genoma de todo el animal. Los CAB que contienen inmunoglobulina de cadena kappa porcina se pueden seleccionar a continuación mediante hibridación de sondas selectivas para inmunoglobulina de cadena kappa porcina como se describe en este documento.

[0257] Se amplificó un fragmento de kappa de cadena ligera de Ig de porcino usando un cebador complementario a una porción de la región J (el cebador se representa mediante la Seq ID Nº 10) y un cebador complementario de una región de región C de kappa. (representado por Seq ID Nº 11). El amplificador resultante se clonó en un vector plasmídico y se mantuvo en células estables 2 a 30ºC (Seq ID Nº 12). Véase la Figura 2 para una ilustración esquemática.

[0258] Por separado, se amplificó un fragmento de kappa de cadena ligera de Ig de porcino usando un cebador complementario a una porción de la región C (Seq ID Nº 13) y un cebador complementario a una región de la región potenciadora de kappa (Seq ID Nº 14). El amplificador resultante se fragmentó mediante enzimas de restricción y los fragmentos de ADN que se produjeron se clonaron, se mantuvieron en células estables 2 a 30 grados C y se secuenciaron. Como resultado de esta secuenciación, se ensamblaron dos contigs no solapantes (Seq ID Nº 15, porción 5' de amplímero y Seq ID Nº 16, porción 3' de amplímero). La secuencia del contig aguas abajo (Seq ID Nº 16) se usó para diseñar un conjunto de cebadores (Seq ID Nº 17 y Seq ID Nº 18) que se usaron para amplificar un fragmento contiguo cerca del potenciador (Seq ID Nº 19). Se utilizó un subclon de cada Seq ID Nº 12 y Seq ID Nº 19 para construir un vector de direccionamiento (Seq ID Nº 20). Este vector se transfectó en fibroblastos fetales porcinos que posteriormente se sometieron a selección con G418. Las colonias resultantes se rastrearon por PCR para detectar posibles eventos de direccionamiento (Seq ID Nº 21 y Seq ID Nº 22, cebadores de pantalla 5' y Seq ID Nº 23 y Seq ID No 43, cebadores de pantalla 3' y Seq ID Nº 24 y Seq ID Nº 24, cebadores de pantalla endógenos). La focalización fue confirmada por transferencia Southern. El diseño de la estrategia de transferencia Southern se facilitó clonando una secuencia kappa adicional, corresponde a la plantilla para la transcripción kappa de la línea germinal (Seq ID Nº 25). Los cerdos fetales fueron generados por transferencia nuclear.

Transferencia Nuclear.

[0259] Los fibroblastos fetales diana se usaron como células donantes nucleares. La transferencia nuclear se realizó por métodos que son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Dai et al., Nature Biotechnology 20: 251-255, 2002, y Polejaeva et al., Nature 407: 86-90, 2000).

[0260] Oocitos se recogieron 46-54 h después de la inyección de hCG por ras inversa de los oviductos utilizando salina tamponada pre-calentada con fosfato de Dulbecco (PBS) que contenía albúmina de suero bovino (BSA; 4 gl^{-1}) (como se describe en Polejaeva, LA., et al. (Nature 407, 86-90 (2000)). La enucleación de ovocitos *in vitro* (BioMed, Madison, WI) se inició entre 40 y 42 horas después de la maduración como se describe en Polejaeva, IA, et al. (Nature 407, 86-90 (2000)). Los ovocitos recuperados se lavaron en PBS que contenía 4 gl^{-1} BSA a 38°C, y se transfirieron a medio NCSU-23 tamponado con fosfato sin calcio a 38°C para transporte al laboratorio. Para la enucleación, incubamos los ovocitos en medio NCSU-23 libre de calcio y fosfato libre de calcio que contenía 5 µg ml^{-1} de citocalasina B (Sigma) y 7,5 µg ml^{-1} Hoechst 33342 (Sigma) a 38°C durante 20 min. Luego se aspiró una pequeña cantidad de citoplasma de debajo del primer cuerpo polar con una pipeta de vidrio de 18 µm (Humagen, Charlottesville, Virginia). Carioplasto aspirado a la luz ultravioleta para confirmar la presencia de una placa en metafase.

[0261] Para la transferencia nuclear, se colocó una sola célula de fibroblastos bajo la zona pelúcida en contacto con cada oocito enucleado. La fusión y la activación se indujeron mediante la aplicación de un pulso de CA de 5 V durante 5 s seguido de dos pulsos de CC de 1,5 kV/cm durante 60 µs cada uno utilizando un ECM2001 Electrocell

Manipulator (BTX Inc., San Diego, CA). Embriones fusionadas se cultivaron en medio NCSU-23 durante 1-4 horas a 38,6°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO_2, y luego se transfieren al oviducto de una cerda destinataria sincronizada con estro. Las primerizas cruzadas (blancas grandes/Duroc/landrace) (280-400 lbs) se sincronizaron como receptoras mediante la administración oral de 18-20 mg de Regu-Mate (Altrenogest, Hoechst, Warren, NJ) mezcladas en sus alimentos. Regu-Mate fue alimentado durante 14 días consecutivos. Gonadotropina coriónica humana (hCG, 1.000 unidades; Intervet America, Millsboro, DE) se administró intramuscularmente 105 horas después del último tratamiento con Regu-Mate. Las transferencias de embriones se realizaron 22-26 h después de la inyección de hCG.

[0262] La transferencia nuclear usando células dirigidas kappa produjo 33 cerdos sanos de 5 camadas. Estos cerdos tienen un alelo de tipo silvestre funcional de kappa de cadena ligera de Ig porcina y un alelo kappa de cadena ligera de Ig alterado.

Seq ID 10: cebador 5' kappa J a C (kjc5'1)	caaggaqaccaagctggaactc
Seq ID 11: cebador 3’ kappa J a C (kjc3'2)	tgatcaagcacaccacagagacag
Seq ID 13: cebador 5’ para Kappa C a E (porKCS1)	gatgccaagccatccgtcttcatc
Seq ID 14: cebador 3’ para Kappa C a E (porKCA1)	tgaccaaagcagtgtgacggttgc
Seq ID 17: cebador 5’ kappa para la amplificación de la región potenciadora (K3'brazo1S)	ggatcaaacacgcatcctcatggac
Seq ID 18: cebador 3’ kappa para la amplificación de la región potenciadora (K3'brazo1A)	ggtgattggggcatggttgagg
Seq ID 21: pantalla kappa, cebador 5’, 5' (kappa5armS)	cgaacccctgtgtatatagtt
Seq ID 22: pantalla kappa, cebador 3’, 5' (kappaNeoA)	gagatgaggaagaggagaaca
Seq ID 23: pantalla kappa, cebador 5’, 3' (kappaNeoS)	gcattgtctgagtaggtgtcatt
Seq ID 24: pantalla kappa, cebador 3’, 5' (kappa5brazoSonda3’)	cgcttcttgcagggaacacgat
Seq ID No 43, pantalla Kappa, cebador 3’ (kappa3brazoA2)	GTCTTTGGTTTTTGCTGAGGGTT

[0263] *Análisis de transferencia Southern de muestras de tejido celular y de cerdo.* Las células o muestras de tejido se lisaron durante la noche a 60ºC en tampón de lisis (Tris 10 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, NaCl 10 mM, Sarcosyl al 0,5% (p/v), proteinasa K 1 mg/ml) y el ADN precipitó con etanol. El ADN se digirió luego con SacI y se separó en un gel de agarosa al 1%. Después de la electroforesis, el ADN se transfirió a una membrana de nylon y se sondeó con sonda marcada con digoxigenina (Seq ID Nº 42). Las bandas se detectaron usando un sistema de sustrato quimioluminiscente (Roche Molecular Biochemicals).

Sonda para Kappa Southern:

[0264] Kappa5BrazoSonda 5’/3'

gaagtgaagccagccagttcctcctgggcaggtggccaaaattacagttg
acccctcctggtctggctgaaccttgccccatatggtgacagccatctgg
ccagggcccaggtctccctctgaagcctttgggaggagagggagagtggc
tggcccgatcacagatgcggaaggggctgactcctcaaccggggtgcaga
ctctgcagggtgggtctgggcccaacacacccaaagcacgcccaggaagg
aaaggcagcttggtatcactgcccagagctaggagaggcaccgggaaaat
gatctgtccaagacccgttcttgcttctaaactccgaggggtcagatga
agtggttttgtttcttggcctgaagcatcgtgttccctgcaagaagcgg (SEQ ID No 42)

EJEMPLO 3

Caracterización del locus génico lambda porcino

[0265] Para interrumpir o desactivar la lambda porcina, se ha diseñado una estrategia de direccionamiento que permite la eliminación o la interrupción de la región del locus lambda que incluye un concatámero de casetes de expresión J a C. Se pueden generar clones CAB que contienen porciones del genoma porcino. Una porción del locus de cadena lambda de Ig porcina se aisló de una biblioteca de CAB porcina redundante 3X. En general, las bibliotecas de CAB se pueden generar fragmentando el ADN genómico total de cerdo, que luego se puede usar para derivar una biblioteca de CAB que represente al menos tres veces el genoma de todo el animal. Las CAB que contienen inmunoglobulina de cadena lambda porcina se pueden seleccionar a continuación mediante hibridación de sondas selectivas para inmunoglobulina de cadena lambda porcina como se describe en este documento.

[0266] Los clones CAB que contienen una región flanqueante lambda JC (véase la Figura 3), se pueden fragmentar de forma independiente y subclonar en un vector plasmídico. Los subclones individuales se han cribado mediante PCR para la presencia de una porción del intrón J a C. Hemos clonado varios de estos casetes mediante la amplificación de una región C a la siguiente región C. Esta amplificación se logró mediante el uso de cebadores que están orientados para permitir la extensión divergente dentro de cualquier región C (Seq ID 26 y Seq ID 27). Para obtener una amplificación exitosa, los productos extendidos convergen con productos extendidos originados de regiones C adyacentes (a diferencia de la misma región C). Esta estrategia produce principalmente amplímeros que se extienden de una C a la C adyacente. Sin embargo, algunos amplímeros son el resultado de la amplificación a través de la C adyacente y en la siguiente C que se encuentra más allá de la C adyacente. Estos amplímeros multigénicos contienen una porción de una C, la región J y C de la siguiente unidad JC, la región J de la tercera unidad JC y una parte de la región C de la tercera unidad JC. La Seq. ID 28 es uno de tales amplificadores y representa la secuencia que debe ser eliminada o interrumpida.

[0267] Otras secuencias lambda de porcino que han sido clonadas incluyen: Seq ID Nº 32, que incluye la secuencia 5' que flanquea a la primera región lambda J/C de la secuencia genómica de cadena ligera lambda porcina; Seq ID Nº 33, que incluye la secuencia flanqueante 3’ a la región del grupo J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, de aproximadamente 200 pares de bases aguas abajo de lambda J/C; Seq ID Nº 34, que incluye la secuencia flanqueante 3’ a la región del grupo J/C de la secuencia genómica de la cadena ligera lambda porcina, aproximadamente 11,8 Kb aguas abajo del grupo J/C, cerca del potenciador; Seq ID Nº 35, que incluye aproximadamente 12 Kb aguas abajo de lambda, que incluye la región potenciadora; Seq ID Nº 36, que incluye aproximadamente 17,6 Kb aguas abajo de lambda; Seq ID Nº 37, que incluye aproximadamente 19,1 Kb aguas abajo de lambda; Seq ID Nº 38, que incluye aproximadamente 21,3 Kb aguas abajo de lambda; y Seq ID Nº 39, que incluye aproximadamente 27 Kb aguas abajo de lambda.

SeqID26: Cebador 5' para lambda C a amplímero C (lamC5 ')	ccttcctcctgcacctgtcaac
Seq ID 27: Cebador 3’ para lambda C a amplímero C (lamC3')	tagacacaccagggtggccttg

Ejemplo 4

Producción de vectores de orientación para el gen Lambda

[0268] En un ejemplo, se ha diseñado y construido un vector con un brazo de direccionamiento que es homólogo a una región corriente arriba de J1 y el otro brazo es homólogo a una región que está aguas abajo de la última C (véase la Figura 4). Un vector de orientación está diseñado para dirigirse hacia arriba de J1. Este vector de orientación utiliza un marcador seleccionable que puede seleccionarse a favor o en contra. Se puede usar cualquier combinación de marcadores seleccionables positivos y negativos descritos en este documento o conocidos en la técnica. Se utiliza un gen de fusión compuesto por la región codificante de la quinasa de timidina (TK) del Herpes simplex y los genes de Tn5 aminoglucósido fosfotransferasa (Neo resistencia). Este gen de fusión está flanqueado por sitios de reconocimiento para cualquier recombinasa específica de sitio (SSRRS) descrita en este documento o conocida en la técnica, tal como sitios lox. Tras el aislamiento de las células diana mediante el uso de la selección G418, se suministra Cre en trans para eliminar el gen marcador (véase la Figura 5). Las células que han eliminado el gen marcador se seleccionan mediante la adición de cualquier fármaco conocido en la técnica que pueda ser metabolizado por TK en un producto tóxico, tal como ganciclovir. El genotipo resultante se dirige entonces a un segundo vector. El segundo vector de direccionamiento (Figura 6) está diseñado para dirigirse hacia abajo de la

última C y usa un sistema de selección positivo/negativo que está flanqueado en un solo lado por un sitio de recombinación específico (lox). El sitio de recombinación se coloca distalmente en relación con el primer evento de direccionamiento. Tras el aislamiento del genotipo objetivo, Cre se suministra de nuevo en trans para mediar la deleción del sitio de recombinación proporcionado en el primer evento de direccionamiento al sitio de recombinación administrado en el segundo evento de direccionamiento. Se eliminará todo el grupo de J a C. El genotipo apropiado se selecciona nuevamente mediante la administración de ganciclovir.

[0269] En otro ejemplo, los vectores de dirección insercional se usan para interrumpir cada región C independientemente. Se diseñará y ensamblará un vector de inserción dirigida para alterar los genes individuales de la región C. Hay al menos 3 regiones J a C en el clúster JC. Comenzaremos el proceso diseñando vectores para dirigirse a la primera y última región C e incluiremos en el vector de orientación sitios de recombinación específicos del sitio. Una vez que se han realizado ambas inserciones, la región intermedia se eliminará con la recombinasa específica de sitio.

Ejemplo 5: Cruzamiento de un solo knockout de cadena pesada con cerdos knockout Kappa.

[0270] Para producir cerdos que tienen tanto un locus de cadena pesada de Ig alterado como un alelo kappa de cadena ligera de Ig alterado, los cruces simples fueron cruzados. El primer embarazo produjo cuatro fetos, dos de los cuales fueron cribados como positivos tanto por PCR como por Southern para eventos tanto de cadena pesada como de kappa (véanse los ejemplos 1 y 2 para cebadores). Los fibroblastos fetales se aislaron, expandieron y congelaron. Un segundo embarazo resultante del apareamiento de un knockout único kappa con un solo knockout de cadena pesada produjo cuatro lechones sanos.

[0271] Las células de fibroblastos fetales que contienen un único knockout de cadena pesada y un knockout único de cadena kappa se usarán para direccionamiento adicional. Tales células se usarán para dirigirse al locus lambda a través de los métodos y compuestos descritos aquí. La descendencia resultante serán knockouts heredados para cadena pesada, cadena kappa y cadena lambda. Estos animales se cruzarán adicionalmente con animales que contienen los genes Ig humanos como se describe en este documento y luego se cruzan con otros animales knockout Ig únicos para producir animales dobles knockout de Ig porcina con genes de reemplazo de Ig humanos.

[0272] Aspectos de la divulgación:

1. Un ungulado transgénico que carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas endógenas funcionales.

2. El ungulado transgénico de la realización 1, en el que el ungulado carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas de cadena pesada endógenas.

3. El ungulado transgénico de la realización 1, en el que el ungulado carece de cualquier expresión de inmunoglobulinas de cadena ligera endógenas.

4. El ungulado transgénico de la realización 3, en el que el ungulado carece de cualquier expresión de inmunoglobulina de cadena kappa endógena.

5. El ungulado transgénico de la realización 3, en el que el ungulado carece de cualquier expresión de inmunoglobulina de cadena lambda endógena.

6. El ungulado transgénico de la realización 1, en el que el ungulado se selecciona del grupo que consiste en un cerdo, bovino, ovino y caprino.

7. El ungulado transgénico de la realización 6, en el que el ungulado es porcino.

8. El ungulado transgénico de la realización 1, en el que el ungulado se produce mediante transferencia nuclear.

9. El ungulado transgénico de la realización 1, en el que el ungulado expresa un loci de inmunoglobulina exógeno.

10. El ungulado transgénico de la realización 9, en el que los loci de inmunoglobulina exógena es una inmunoglobulina de cadena pesada o un fragmento de la misma.

11. El ungulado transgénico de la realización 9, en el que los loci de inmunoglobulina exógena es una inmunoglobulina de cadena ligera o un fragmento de la misma.

12. El ungulado transgénico de la realización 11, en el que el locus de cadena ligera es un locus de cadena kappa o un fragmento del mismo.

13. El ungulado transgénico de la realización 11, en el que el locus de cadena ligera es un locus de cadena

lambda o fragmento del mismo.

14. El ungulado transgénico de la realización 9, en el que el locus xenógeno es un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo.

15. El ungulado transgénico de la realización 9, en el que un cromosoma artificial contiene la inmunoglobulina xenógena.

15. El ungulado transgénico de la realización 15, en el que los cromosomas artificiales comprenden un cromosoma artificial de mamífero.

16. El ungulado transgénico de la realización 15, en el que el cromosoma artificial de mamífero comprende uno o más cromosomas 14 humanos, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos.

17. Un mamífero transgénico que carece de cualquier expresión de una inmunoglobulina de cadena lambda endógena.

18. Un ungulado transgénico que expresa loci de inmunoglobulina xenógena o un fragmento de los mismos, en el que la inmunoglobulina se expresa a partir de un locus de inmunoglobulina que está integrado dentro de un cromosoma ungulado endógeno.

19. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que la inmunoglobulina xenógena es una inmunoglobulina humana o un fragmento de la misma.

20. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que el locus de inmunoglobulina xenógena es heredado por la descendencia.

21. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que el locus de inmunoglobulina xenógena es heredado a través de la línea germinal masculina por la descendencia.

22. El ungulado transgénico de la realización 18, en donde el ungulado es un cerdo, oveja, cabra o vaca.

23. El ungulado transgénico de la realización 22, en el que el ungulado es porcino.

24. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que el ungulado se produce mediante transferencia nuclear.

25. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que los loci de inmunoglobulina se expresan en células B para producir inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

26. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que un cromosoma artificial comprende la inmunoglobulina xenógena.

27. El ungulado transgénico de la realización 18, en el que el cromosoma artificial comprende un cromosoma artificial de mamífero.

28. El ungulado transgénico de la realización 27, en el que los cromosomas artificiales comprenden un cromosoma artificial de levadura.

29. El ungulado transgénico de la realización 26, en el que el cromosoma artificial comprende uno o más cromosomas 14 humanos, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmento del mismo.

30. Una célula, tejido u órgano ungulado transgénico derivado del ungulado transgénico de la realización 1.

31. Una célula, tejido u órgano ungulado transgénico derivado del ungulado transgénico de la realización 18.

32. La célula de la realización 30 o 31, en la que el la célula es una célula somática, reproductiva o germinal.

33. La célula de la realización 32, en la que la célula es una célula B.

34. La célula de la realización 33, en la que la célula es una célula de fibroblastos.

35. Un animal porcino que comprende un locus de inmunoglobulina xenógena.

36. El porcino de la realización 35, en el que un cromosoma artificial contiene el locus xenógeno.

37. El porcino de la realización 36, en el que el cromosoma artificial comprende uno o más loci de inmunoglobulina xenógena que se someten a una reorganización y pueden producir una inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

38. La célula porcina derivada del animal de la realización 35.

39. La célula porcina de la realización 36, en la que la célula es una célula somática, una célula B o un fibroblasto.

40. El porcino de la realización 35, en el que la inmunoglobulina xenógena es una inmunoglobulina humana.

41. El porcino de la realización 36, en el que uno o más cromosomas artificiales comprenden un cromosoma artificial de mamífero.

42. El porcino de la realización 41, en el que el cromosoma artificial de mamífero comprende uno o más cromosomas 14 humanos, cromosoma 2 humano y cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos.

43. Un método para producir anticuerpos xenógenos, comprendiendo el método los pasos de: (a) administrar uno o más antígenos de interés para un ungulado cuyas células comprenden uno o más cromosomas artificiales y carecen de cualquier expresión de inmunoglobulina endógena funcional, cada cromosoma artificial comprende uno o más loci de inmunoglobulina xenogénica que se reorganizan, dando como resultado la producción de anticuerpos xenógenos contra el uno o más antígenos; y (b) recuperar los anticuerpos xenógenos del ungulado.

44. El método de la realización 43, en el que los loci de inmunoglobulina experimentan una reorganización en una célula B.

45. El método de la realización 43, en el que los loci de inmunoglobulina exógena es una inmunoglobulina de cadena pesada o fragmento de la misma.

46. El método de la realización 43, en el que los loci de inmunoglobulina exógena es una inmunoglobulina de cadena ligera o fragmento de la misma.

47. El método de la realización 43, en el que el locus xenógeno es un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo.

48. El método de la realización 43, en el que un cromosoma artificial contiene la inmunoglobulina xenógena.

49. El método de la realización 48, en el que los cromosomas artificiales comprenden un cromosoma artificial de mamífero.

50. El método de la realización 49, en el que el cromosoma artificial de mamífero comprende uno o más cromosomas 14 humanos, el cromosoma 2 humano y el cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos.

51. Una secuencia de nucleótidos aislada que comprende inmunoglobulina de cadena pesada porcina o fragmento de la misma, en la que la inmunoglobulina de cadena pesada incluye al menos una región de unión y al menos una región de inmunoglobulina constante.

52. La secuencia de nucleótidos de la realización 51, en la que la inmunoglobulina de cadena pesada comprende al menos una región variable, al menos dos regiones de diversidad, al menos cuatro regiones de unión y al menos una región constante.

53. La secuencia de nucleótidos de la realización 52, en la que la inmunoglobulina de cadena pesada comprende la Seq ID Nº 29.

54. La secuencia de nucleótidos de la realización 51, en la que la inmunoglobulina de cadena pesada comprende la Seq ID Nº 4.

55. La secuencia de nucleótidos de la realización 53 o 54, en la que la secuencia es al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99% homóloga a las Seq ID Nos 4 o 29.

56. La secuencia de nucleótidos de la realización 53 o 54, en la que la secuencia contiene al menos 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 4 o los residuos 1-9.070 de Seq ID Nº 29.

57. La secuencia de nucleótidos de la realización 53 o 54, en la que la secuencia comprende los residuos 9.070-11039 de la Seq ID Nº 29.

58. Una secuencia de nucleótidos aislada que se hibrida con la Seq ID Nº 4 o 29.

59. Un vector de orientación que comprende:

(a) una primera secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 29;

(b) un gen marcador seleccionable; y

(c) una segunda secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 29, que no se solapa con la primera secuencia de nucleótidos.

60. El vector de direccionamiento de la realización 59 en el que el marcador seleccionable comprende un gen de resistencia a antibióticos.

61. El vector de direccionamiento de la realización 59 en el que la primera secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 5'.

62. El vector de direccionamiento de la realización 59 en el que la segunda secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 3'.

63. Una célula transfectada con el vector de direccionamiento de la realización 59.

64. La célula de la realización 63 en la que al menos un alelo de un locus de inmunoglobulina de cadena pesada porcina se ha vuelto inactivo.

65. Un animal porcino que comprende la célula de la realización 64.

66. Una secuencia de nucleótidos aislada que comprende un locus de inmunoglobulina de cadena ligera kappa de ungulados o fragmento de los mismos.

67. La secuencia de nucleótidos de la realización 66, en la que el ungulado es porcino.

68. La secuencia de nucleótidos de la realización 66, en la que el locus de inmunoglobulina de cadena ligera kappa de ungulados comprende al menos una región de unión, una región constante y/o una región potenciadora.

69. La secuencia de nucleótidos de la realización 66, en la que la secuencia de nucleótidos comprende al menos cinco regiones de unión, una región constante y una región potenciadora.

70. La secuencia de nucleótidos de la realización 69 que comprende la Seq ID Nº 30. 71. La secuencia de nucleótidos de la realización 69 que comprende la Seq ID Nº 12.

72. La secuencia de nucleótidos de la realización 70 o 71, en donde la secuencia contiene al menos 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 12 o 30.

73. Una secuencia de nucleótidos aislada que se hibrida con la Seq ID Nº 12 o 30.

74. Un vector de dirección que comprende:

(a) una primera secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 30;
(b) un gen marcador seleccionable; y
(c) una segunda secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 30, que no se solapa con la primera secuencia de nucleótidos.

75. El vector de direccionamiento de la realización 74 en el que el marcador seleccionable comprende un gen de resistencia a antibióticos.

76. El vector de direccionamiento de la realización 74 en el que la primera secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 5'.

77. El vector de direccionamiento de la realización 74 en el que la segunda secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 3'.

78. Una célula transfectada con el vector de direccionamiento de la realización 74.

79. La célula de la realización 78 en la que al menos un alelo de un locus de inununoglobulina de cadena kappa se ha vuelto inactivo.

80. Un animal porcino que comprende la célula de la realización 79.

81. Una secuencia de nucleótidos aislada que comprende un locus de inmunoglobulina de cadena ligera lambda de ungulados.

82. La secuencia de nucleótidos de la realización 81, en la que el ungulado es porcino.

83. La secuencia de nucleótidos de la realización 81, en la que el ungulado es un bovino.

84. La secuencia de nucleótidos de la realización 81, en la que el locus de inmunoglobulina de cadena ligera lambda de ungulado comprende un concatámero de unidades J a C.

85. La secuencia de nucleótidos de la realización 81, en la que el locus de inmunoglobulina de cadena ligera lambda de ungulado comprende al menos un par de región constante de región de unión y/o al menos una región variable, por ejemplo, representada por la Seq ID Nº 31.

86. La secuencia de nucleótidos de la realización 82 que comprende la Seq ID Nº 28.

87. La secuencia de nucleótidos de la realización 83 que comprende la Seq ID Nº 31.

88. La secuencia de nucleótidos de la realización 86 o 87, en la que la secuencia contiene al menos 17, 20, 25 o 30 nucleótidos contiguos de Seq ID Nº 28 o 31.

89. Una secuencia de nucleótidos aislada que se hibrida con la Seq. ID. No 28 o 31.

90. Un vector de direccionamiento que comprende:

(a) una primera secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 28 o 31;

(b) un gen marcador seleccionable; y

(c) una segunda secuencia de nucleótidos que comprende al menos 17 ácidos nucleicos contiguos homólogos a la Seq ID Nº 28 o 31, que no se solapa con la primera secuencia de nucleótidos.

91. El vector de direccionamiento de la realización 90 en el que el marcador seleccionable comprende un gen de resistencia a antibióticos.

92. El vector de direccionamiento de la realización 90 en el que la primera secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 5'.

93. El vector de direccionamiento de la realización 90 en el que la segunda secuencia de nucleótidos representa el brazo de recombinación 3'.

94. Una célula transfectada con el vector de direccionamiento de la realización 90.

95. La célula de la realización 94 en la que al menos un alelo de un locus de inmunoglobulina de cadena lambda se ha vuelto inactivo.

96. Un animal porcino que comprende la célula de la realización 95.

97. Un método para circularizar al menos 100 kb de ADN, en el que el ADN puede integrarse entonces en un genoma del hospedador a través de una recombinasa específica de sitio.

98. El método de la realización 97, en el que al menos 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 5000, 10 000 kb de ADN se pueden circularizar.

99. El método de la realización 97, en el que la circularización del ADN se puede realizar uniendo sitios diana de recombinasas específicas del sitio en cada extremo de la secuencia de ADN y luego aplicando una recombinasa específica de sitio a la secuencia de ADN.

100. El método de la realización 97, en el que el sitio diana de recombinasa específica de sitio es Lox.

101. El método de la realización 97, en el que un cromosoma artificial contiene la secuencia de ADN.

102. El método de la realización 101, en el que el cromosoma artificial es un cromosoma artificial de levadura o un cromosoma artificial de mamífero.

103. El método de la realización 101, en el que el cromosoma artificial comprende una secuencia de ADN que codifica un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo.

104. El método de la realización 103, el locus de inmunoglobulina humana o fragmento del mismo comprende el cromosoma 14 humano, el cromosoma 2 humano y/o el cromosoma 22 humano.

105. Un ungulado transgénico que carece de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en el que la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de las mismas.

106. El ungulado transgénico de la realización 105, en el que se expresa inmunoglobulina xenógena.

107. Un método para producir el ungulado transgénico de la realización 106, en el que un ungulado transgénico que carece de expresión de al menos un alelo de una inmunoglobulina endógena en el que la inmunoglobulina se selecciona del grupo que consiste en cadena pesada, cadena ligera kappa y cadena ligera lambda o cualquier combinación de los mismos se cruza con un ungulado que expresa una inmunoglobulina xenógena.

108. El ungulado transgénico de cualquiera de las realizaciones 105-107, en el que el ungulado es porcino.

109. El ungulado transgénico de la realización 106 o 107, en el que la inmunoglobulina xenógena es un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo.

110. El ungulado transgénico de la realización 109, en el que un cromosoma artificial contiene el locus de Mununglobulina humana o fragmento del mismo.

111. Una célula derivada del ungulado de la realización 105.

112. El ungulado transgénico de la realización 1, 18, 105 o 106, que comprende adicionalmente modificaciones genéticas adicionales para eliminar la expresión de un xenoantígeno.

113. El ungulado transgénico de la realización 112, en el que el ungulado carece de expresión de al menos un alelo del gen de alfa-1,3-galactosiltransferasa.

114. El ungulado transgénico de la realización 112, en el que el ungulado es porcino.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0273]

<110> Revivicor, Inc.

<120> Ungulados con sistemas inmunitarios genéticamente modificados

<130> P046919EP

<140> EP 05818708.9
<141> 2005-10-24

<150> US 60/621,433
<151> 2004-10-22

<160> 43

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1
<211> 666
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 1

tctagaagac gctggagaga ggccagactt cctcggaaca gctcaaagag ctctgtcaaa 60

gccagatccc atcacacgtg ggcaccaata ggccatgcca gcctccaagg gccgaactgg 120

gttctccacg gcgcacatga agcctgcagc ctggcttatc ctcttccgtg gtgaagaggc 180

aggcccggga ctggacgagg ggctagcagg gtgtggtagg caccttgcgc cccccacccc 240

ggcaggaacc agagaccctg gggctgagag tgagcctcca aacaggatgc cccacccttc 300

aggccacctt tcaatccagc tacactccac ctgccattct cctctgggca cagggcccag 360

cccctggatc ttggccttgg ctcgacttgc acccacgcgc acacacacac ttcctaacgt 420

gctgtccgct caccccтccc cagcgtggtc catgggcagc acggcagtgc gcgtccggcg 480

gtagtgagtg cagaggtccc ttcccctccc ccaggagccc caggggtgtg tgcagatctg 540

ggggctcctg tcccttacac cttcatgccc ctcccctcat acccaccctc caggcgggag 600

gcagcgagac ctttgcccag ggactcagcc aacgggcaca cgggaggcca gccctcagca 660

gctggg 666

<210> 2
<211> 25
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 2
ggccagactt cctcggaaca gctca 25

<210> 3
<211> 23
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 3
ttccaggaga aggtgacgga gct 23

<210> 4
<211> 9175
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 4

```
ggccagactt cctcggaaca gctcaaagag ctctgtcaaa gccagatccc atcacacgtg     60
ggcaccaata ggccatgcca gcctccaagg gccgaactgg gttctccacg gcgcacatga    120
agcctgcagc ctggcttatc ctcttccgtg gtgaagaggc aggcccggga ctggacgagg    180
ggctagcagg gtgtggtagg caccttgcgc cccccacccc ggcaggaacc agagaccctg    240
gggctgagag tgagcctcca aacaggatgc cccacccttc aggccacctt tcaatccagc    300
tacactccac ctgccattct cctctgggca cagggcccag cccctggatc ttggccttgg    360
ctcgacttgc acccacgcgc acacacacac ttcctaacgt gctgtccgct caccctctcc    420
cagcgtggtc catgggcagc acggcagtgc gcgtccggcg gtagtgagtg cagaggtccc    480
ttcccctccc ccaggagccc caggggtgtg tgcagatctg ggggctcctg tcccttacac    540
cttcatgccc ctcccctcat acccaccctc caggcgggag gcagcgagac ctttgcccag    600
ggactcagcc aacgggcaca cgggaggcca gccctcagca gctggctccc aaagaggagg    660
tgggaggtag gtccacagct gccacagaga gaaaccctga cggaccccac aggggccacg    720
ccagccggaa ccagctccct cgtgggtgag caatggccag ggccccgccg gccaccacgg    780
ctggccttgc gccagctgag aactcacgtc cagtgcaggg agactcaaga cagcctgtgc    840
acacagcctc ggatctgctc ccatttcaag cagaaaaagg aaaccgtgca ggcagccctc    900
agcatttcaa ggattgtagc agcggccaac tattcgtcgg cagtggccga ttagaatgac    960
cgtggagaag ggcggaaggg tctctcgtgg gctctgcggc caacaggccc tggctccacc   1020
tgcccgctgc cagcccgagg ggcttgggcc gagccaggaa ccacagtgct caccgggacc   1080
acagtgactg accaaactcc cggccagagc agccccaggc cagccgggct ctcgccctgg   1140
aggactcacc atcagatgca caaggggcg agtgtggaag agacgtgtcg cccgggccat   1200
ttgggaaggc gaagggacct tccaggtgga caggaggtgg gacgcactcc aggcaaggga   1260
ctgggtcccc aaggcctggg gaaggggtac tggcttgggg gttagcctgg ccagggaacg   1320
gggagcgggg cgggggctg agcagggagg acctgacctc gtgggagcga ggcaagtcag   1380
gcttcaggca gcagccgcac atcccagacc aggaggctga ggcaggaggg gcttgcagcg   1440
gggcgggggc ctgcctggct ccgggggctc ctgggggacg ctggctcttg tttccgtgtc   1500
ccgcagcaca gggccagctc gctgggccta tgcttacctt gatgtctggg gccggggcgt   1560
cagggtcgtc gtctcctcag gggagagtcc cctgaggcta cgctgggggg ggactatggc   1620
agctccacca ggggcctggg gaccaggggc ctggaccagg ctgcagcccg gaggacgggc   1680
```

agggctctgg ctctccagca tctggccctc ggaaatggca gaacccctgg cgggtgagcg 1740

agctgagagc gggtcagaca gacaggggcc ggccggaaag gagaagttgg gggcagagcc 1800

cgccaggggc caggcccaag gttctgtgtg ccagggcctg ggtgggcaca ttggtgtggc 1860

catggctact tagattcgtg gggccagggc atcctggtca ccgtctcctc aggtgagcct 1920

ggtgtctgat gtccagctag gcgctggtgg gccgcgggtg ggcctgtctc aggctagggc 1980

aggggctggg atgtgtattt gtcaaggagg ggcaacaggg tgcagactgt gcccctggaa 2040

acttgaccac tggggcaggg gcgtcctggt cacgtctcct caggtaagac ggccctgtgc 2100

ccctctctcg cgggactgga aaaggaattt tccaagattc cttggtctgt gtggggccct 2160

ctggggcccc cgggggtggc tcccctcctg cccagatggg gcctcggcct gtggagcacg 2220

ggctgggcac acagctcgag tctagggcca cagaggcccg ggctcagggc tctgtgtggc 2280

ccggcgactg gcaggggggct cgggtttttg gacacccccct aatgggggcc acagcactgt 2340

gaccatcttc acagctgggg ccgaggagtc gaggtcaccg tctcctcagg tgagtcctcg 2400

tcagccctct ctcactctct gggggggtttt gctgcatttt gtgggggaaa gaggatgcct 2460

gggtctcagg tctaaaggtc tagggccagc gccggggccc aggaaggggc cgaggggcca 2520

ggctcggctc ggccaggagc agagcttcca gacatctcgc ctcctggcgg ctgcagtcag 2580

gcctttggcc gggggggtct cagcaccacc aggcctcttg gctcccgagg tccccggccc 2640

cggctgcctc accaggcacc gtgcgcggtg ggcccgggct cttggtcggc cacccctttct 2700

taactgggat ccgggcttag ttgtcgcaat gtgacaacgg gctcgaaagc tggggccagg 2760

ggaccctagt tacgacgcct cgggtgggtg tcccgcaccc ctccccactt tcacggcact 2820

cggcgagacc tggggagtca ggtgttgggg acactttgga ggtcaggaac gggagctggg 2880

gagagggctc tgtcagcggg gtccagagat gggccgccct ccaaggacgc cctgcgcggg 2940

gacaagggct tcttggcctg gcctggccgc ttcacttggg cgtcaggggg ggcttcccgg 3000

ggcaggcggt cagtcgaggc gggttggaat tctgagtctg ggttcggggt tcggggttcg 3060

gccttcatga acagacagcc caggcgggcc gttgtttggc ccctgggggc ctggttggaa 3120

tgcgaggtct cgggaagtca ggagggagcc tggccagcag agggttccca gccctgcggc 3180

cgagggacct ggagacgggc agggcattgg ccgtcgcagg gccaggccac acccccccagg 3240

tttttgtggg gcgagcctgg agattgcacc actgtgatta ctatgctatg gatctctggg 3300

gcccaggcgt tgaagtcgtc gtgtcctcag gtaagaacgg ccctccaggg cctttaattt 3360

ctgctctcgt ctgtgggctt ttctgactct gatcctcggg aggcgtctgt gccccccccg 3420

gggatgaggc cggcttgcca ggaggggtca gggaccagga gcctgtggga agttctgacg 3480

ggggctgcag gcgggaaggg ccccaccggg gggcgagccc caggccgctg ggcggcagga 3540

gacccgtgag agtgcgcctt gaggagggtg tctgcggaac cacgaacgcc cgccgggaag 3600

ggcttgctgc aatgcggtct tcagacggga ggcgtcttct gccctcaccg tctttcaagc 3660

ccttgtgggt ctgaaagagc catgtcggag agagaaggga caggcctgtc ccgacctggc 3720

cgagagcggg cagccccggg ggagagcggg gcgatcggcc tgggctctgt gaggccaggt 3780

ccaagggagg acgtgtggtc ctcgtgacag gtgcacttgc gaaaccttag aagacggggt 3840

atgttggaag cggctcctga tgtttaagaa aagggagact gtaaagtgag cagagtcctc 3900

aagtgtgtta aggttttaaa ggtcaaagtg ttttaaacct ttgtgactgc agttagcaag 3960

cgtgcgggga gtgaatgggg tgccagggtg gccgagaggc agtacgaggg ccgtgccgtc 4020

ctctaattca gggcttagtt ttgcagaata aagtcggcct gttttctaaa agcattggtg 4080

gtgctgagct ggtggaggag gccgcgggca gccctggcca cctgcagcag gtggcaggaa 4140

gcaggtcggc caagaggcta ttttaggaag ccagaaaaca cggtcgatga atttatagct 4200

tctggtttcc aggaggtggt tgggcatggc tttgcgcagc gccacagaac cgaaagtgcc 4260

cactgagaaa aaacaactcc tgcttaattt gcatttttct aaaagaagaa acagaggctg 4320

acggaaactg gaaagttcct gttttaacta ctcgaattga gttttcggtc ttagcttatc 4380

aactgctcac ttagattcat tttcaaagta aacgtttaag agccgaggca ttcctatcct 4440

cttctaaggc gttattcctg gaggctcatt caccgccagc acctccgctg cctgcaggca 4500

ttgctgtcac cgtcaccgtg acggcgcgca cgattttcag ttggcccgct tcccctcgtg 4560

attaggacag acgcgggcac tctggcccag ccgtcttggc tcagtatctg caggcgtccg 4620

tctcgggacg gagctcaggg gaagagcgtg actccagttg aacgtgatag tcggtgcgtt 4680

gagaggagac ccagtcgggt gtcgagtcag aaggggcccg gggcccgagg ccctgggcag 4740

gacggcccgt gccctgcatc acgggcccag cgtcctagag gcaggactct ggtggagagt 4800

gtgagggtgc ctggggcccc tccggagctg gggccgtgcg gtgcaggttg ggctctcggc 4860

gcggtgttgg ctgtttctgc gggatttgga ggaattcttc cagtgatggg agtcgccagt 4920

gaccgggcac caggctggta agagggaggc cgccgtcgtg gccagagcag ctgggagggt 4980

tcggtaaaag gctcgcccgt ttcctttaat gaggactttt cctggagggc atttagtcta 5040

gtcgggaccg ttttcgactc gggaagaggg atgcggagga gggcatgtgc ccaggagccg 5100

aaggcgccgc ggggagaagc ccagggctct cctgtcccca cagaggcgac gccactgccg 5160

cagacagaca gggcctttcc ctctgatgac ggcaaaggcg cctcggctct tgcggggtgc 5220

tgggggggag tcgccccgaa gccgctcacc cagaggcctg aggggtgaga ctgaccgatg 5280

cctcttggcc gggcctgggg ccggaccgag ggggactccg tggaggcagg gcgatggtgg 5340

ctgcgggagg gaaccgaccc tgggccgagc ccggcttggc gattcccggg cgagggccct 5400

cagccgaggc gagtgggtcc ggcggaacca ccctttctgg ccagcgccac agggctctcg 5460

ggactgtccg gggcgacgct gggctgcccg tggcaggcct gggctgacct ggacttcacc 5520

agacagaaca gggctttcag ggctgagctg agccaggttt agcgaggcca agtggggctg 5580

aaccaggctc aactggcctg agctgggttg agctgggctg acctgggctg agctgagctg 5640

ggctgggctg ggctgggctg ggctgggctg ggctggactg gctgagctga gctgggttga 5700

gctgagctga gctggcctgg gttgagctgg gctgggttga gctgagctgg gttgagctgg 5760

gttgagctgg gttgatctga gctgagctgg gctgagctga gctaggctgg ggtgagctgg 5820

gctgagctgg tttgagttgg gttgagctga gctgagctgg gctgtgctgg ctgagctagg 5880

ctgagctagg ctaggttgag ctgggctggg ctgagctgag ctaggctggg ctgatttggg 5940

ctgagctgag ctgagctagg ctgcgttgag ctggctgggc tggattgagc tggctgagct 6000

ggctgagctg ggctgagctg gcctgggttg agctgagctg gactggtttg agctgggtcg 6060

atctgggttg agctgtcctg ggttgagctg ggctgggttg agctgagctg ggttgagctg 6120

ggctcagcag agctgggttg ggctgagctg ggttgagctg agctgggctg agctggcctg 6180

ggttgagctg ggctgagctg agctgggctg agctggcctg tgttgagctg ggctgggttg 6240

agctgggctg agctggattg agctgggttg agctgagctg ggctgggctg tgctgactga 6300

gctgggctga gctaggctgg ggtgagctgg gctgagctga tccgagctag gctgggctgg 6360

tttgggctga gctgagctga gctaggctgg attgatctgg ctgagctggg ttgagctgag 6420

ctgggctgag ctggtctgag ctggcctggg tcgagctgag ctggactggt ttgagctggg 6480

tcgatctggg ctgagctggc ctgggttgag ctgggctggg ttgagctgag ctgggttgag 6540

ctgggctgag ctgagggctg gggtgagctg ggctgaacta gcctagctag gttgggctga 6600

gctgggctgg tttgggctga gctgagctga gctaggctgc attgagcagg ctgagctggg 6660

ctgagcaggc ctggggtgag ctgggctagg tggagctgag ctgggtcgag ctgagttggg 6720

ctgagctggc ctgggttgag gtaggctgag ctgagctgag ctaggctggg ttgagctggc 6780

tgggctggtt tgcgctgggt caagctgggc cgagctggcc tgggttgagc tgggctcggt 6840

tgagctgggc tgagctgagc cgacctaggc tgggatgagc tgggctgatt tgggctgagc 6900

tgagctgagc taggctgcat tgagcaggct gagctgggcc tggagcctgg cctggggtga 6960

gctgggctga gctgcgctga gctaggctgg gttgagctgg ctgggctggt ttgcgctggg 7020

tcaagctggg ccgagctggc ctgggatgag ctgggccggt ttgggctgag ctgagctgag 7080

ctaggctgca ttgagcaggc tgagctgggc tgagctggcc tggggtgagc tgggctgagc 7140

taagctgagc tgggctggtt tgggctgagc tggctgagct gggtcctgct gagctgggct 7200

gagctgacca ggggtgagct gggctgagtt aggctgggct cagctaggct gggttgatct 7260

ggcagggctg gtttgcgctg ggtcaagctc ccgggagatg gcctgggatg agctgggctg 7320

gtttgggctg agctgagctg agctgagcta ggctgcattg agcaggctga gctgggctga 7380

gctggcctgg ggtgagctgg gctgggtgga gctgagctgg gctgaactgg gctaagctgg 7440

ctgagctgga tcgagctgag ctgggctgag ctggcctggg gttagctggg ctgagctgag 7500

ctgagctagg ctgggttgag ctggctgggc tggtttgcgc tgggtcaagc tgggccgagc 7560

tggcctgggt tgagctgggc tgggctgagc tgagctaggc tgggttgagc tgggctgggc 7620

tgagctgagc taggctgcat tgagctggct gggatggatt gagctggctg agctggctga 7680

gctggctgag ctgggctgag ctggcctggg ttgagctggg ctgggttgag ctgagctggg 7740

ctgagctggg ctcagcagag ctgggttgag ctgagctggg ttgagctggg gtgagctggg 7800

ctgagcagag ctgggttgag ctgagctggg ttgagctggg ctcgagcaga gctgggttga 7860

gctgagctgg gttgagctgg gctcagcaga gctgggttga gctgagctgg gttgagctgg 7920

gctgagctag ctgggctcag ctaggctggg ttgagctgag ctgggctgaa ctgggctgag 7980

ctgggctgaa ctgggctgag ctgggctgag ctgggctgag cagagctggg ctgagcagag 8040

ctgggttggt ctgagctggg ttgagctggg ctgagctggg ctgagcagag ttgggttgag 8100

ctgagctggg ttcagctggg ctgagctagg ctgggttgag ctgggttgag ttgggctgag 8160

ctgggctggg ttgagcggag ctgggctgaa ctgggctgag ctgggctgag cggaactggg 8220

ttgatctgaa ttgagctggg ctgagccggg ctgagccggg ctgagctggg ctaggttgag 8280

cttgggtgag cttgcctcag ctggtctgag ctaggttggg tggagctagg ctggattgag 8340

ctgggctgag ctgagctgat ctggcctcag ctgggctgag gtaggctgaa ctgggctgtg 8400

ctgggctgag ctgagctgag ccagtttgag ctgggttgag ctgggctgag ctgggctgtg 8460

ttgatctttc ctgaactggg ctgagctggg ctgagctggc ctagctggat tgaacggggg 8520

taagctgggc caggctggac tgggctgagc tgagctaggc tgagctgagt tgaattgggt 8580

taagctgggc tgagatgggc tgagctgggc tgagctgggt tgagccaggt cggactgggt 8640

taccctgggc cacactgggc tgagctgggc ggagctcgat taacctggtc aggctgagtc 8700

gggtccagca gacatgcgct ggccaggctg gcttgacctg gacacgttcg atgagctgcc 8760

ttgggatggt tcacctcagc tgagccaggt ggctccagct gggctgagct ggtgaccctg 8820

ggtgacctcg gtgaccaggt tgtcctgagt ccgggccaag ccgaggctgc atcagactcg 8880

ccagacccaa ggcctgggcc ccggctggca agccaggggc ggtgaaggct gggctggcag 8940

gactgtcccg gaaggaggtg cacgtggagc cgcccggacc ccgaccggca ggacctggaa 9000

agacgcctct cactcccctt tctcttctgt cccctctcgg gtcctcagag agccagtctg 9060

ccccgaatct ctacccccтc gtctcctgcg tcagcccccc gtccgatgag agcctggtgg 9120

ccctgggctg cctggcccgg gacttcctgc ccagctccgt caccttctcc tggaa 9175

<210> 5
<211> 9200
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 5

ggccagactt cctcggaaca gctcaaagag ctctgtcaaa gccagatccc atcacacgtg 60

ggcaccaata ggccatgcca gcctccaagg gccgaactgg gttctccacg gcgcacatga 120

agcctgcagc ctggcttatc ctcttccgtg gtgaagaggc aggcccggga ctggacgagg 180

ggctagcagg gtgtggtagg caccttgcgc cccccacccc ggcaggaacc agagaccctg 240

gggctgagag tgagcctcca aacaggatgc cccacccttc aggccacctt tcaatccagc 300

tacactccac ctgccattct cctctgggca cagggcccag cccctggatc ttggccttgg 360

ctcgacttgc acccacgcgc acacacacac ttcctaacgt gctgtccgct caccccctcc 420

cagcgtggtc catgggcagc acggcagtgc gcgtccggcg gtagtgagtg cagaggtccc 480

ttcccctccc ccaggagccc caggggtgtg tgcagatctg ggggctcctg tcccttacac 540

cttcatgccc ctcccctcat acccacccte caggcgggag gcagcgagac ctttgcccag 600

ggactcagcc aacgggcaca cgggaggcca gccctcagca gctggctccc aaagaggagg 660

tgggaggtag gtccacagct gccacagaga gaaaccctga cggaccccac aggggccacg 720

ccagccggaa ccagctccct cgtgggtgag caatggccag ggccccgccg gccaccacgg 780

ctggccttgc gccagctgag aactcacgtc cagtgcaggg agactcaaga cagcctgtgc 840

acacagcctc ggatctgctc ccatttcaag cagaaaaagg aaaccgtgca ggcagccctc 900

agcatttcaa ggattgtagc agcggccaac tattcgtcgg cagtggccga ttagaatgac 960

cgtggagaag ggcggaaggg tctctcgtgg gctctgcggc caacaggccc tggctccacc 1020

tgcccgctgc cagcccgagg ggcttgggcc gagccaggaa ccacagtgct caccgggacc 1080

acagtgactg accaaactcc cggccagagc agccccaggc cagccgggct ctcgccctgg 1140

aggactcacc atcagatgca caaggggcg agtgtggaag agacgtgtcg cccgggccat 1200

ttgggaaggc gaagggacct tccaggtgga caggaggtgg gacgcactcc aggcaaggga 1260

ctgggtcccc aaggcctggg gaaggggtac tggcttgggg gttagcctgg ccagggaacg 1320

gggagcgggg cgggggggctg agcagggagg acctgacctc gtgggagcga ggcaagtcag 1380

gcttcaggca gcagccgcac atcccagacc aggaggctga ggcaggaggg gcttgcagcg 1440

gggcgggggc ctgcctggct ccgggggctc ctgggggacg ctggctcttg tttccgtgtc 1500

ccgcagcaca gggccagctc gctgggccta tgcttacctt gatgtctggg gccggggcgt 1560

cagggtcgtc gtctcctcag gggagagtcc cctgaggcta cgctgggggg ggactatggc 1620

agctccacca ggggcctggg gaccaggggc ctggaccagg ctgcagcccg gaggacgggc 1680

agggctctgg ctctccagca tctggccctc ggaaatggca gaacccctgg cgggtgagcg 1740

agctgagagc gggtcagaca gacaggggcc ggccggaaag gagaagttgg gggcagagcc 1800

cgccaggggc caggcccaag gttctgtgtg ccagggcctg ggtgggcaca ttggtgtggc 1860

catggctact tagacgcgtg atcaagggcg aattccagca cactggcggc cgttactagt 1920

ggatcccggc gcgccctacc gggtagggga ggcgcttttc ccaaggcagt ctggagcatg 1980

cgctttagca gccccgctgg gcacttggcg ctacacaagt ggcctctggc ctcgcacaca 2040

ttccacatcc accggtaggc gccaaccggc tccgttcttt ggtggcccct tcgcgccacc 2100

ttctactcct cccctagtca ggaagttccc ccccgccccg cagctcgcgt cgtgcaggac 2160

gtgacaaatg gaagtagcac gtctcactag tctcgtgcag atggacagca ccgctgagca 2220

atggaagcgg gtaggccttt ggggcagcgg ccaatagcag ctttggctcc ttcgctttct 2280

gggctcagag gctgggaagg ggtgggtccg ggggcgggct cagggggcggg ctcaggggcg 2340

gggcgggcgc ccgaaggtcc tccggaagcc cggcattctg cacgcttcaa aagcgcacgt 2400

ctgccgcgct gttctcctct tcctcatctc cgggcctttc gacctgcagc caatatggga 2460

tcggccattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta 2520

ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg 2580

tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa 2640

ctgcaggacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct 2700

gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg 2760

caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca 2820

atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat 2880

cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg tcaatcagga tgatctggac 2940

gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gcgcatgccc 3000

gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa 3060

aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga tcgctatcag 3120

gacatagcgt tggctacccg tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc 3180

ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt 3240

cttgacgagt tcttctgagg ggatcaattc tctagatgca tgctcgagcg gccgccagtg 3300

tgatggatat ctgcagaatt cgcccttcca ggcgttgaag tcgtcgtgtc ctcaggtaag 3360

aacggccctc agggccttt aatttctgct ctcgtctgtg ggcttttctg actctgatcc 3420

tcgggaggcg tctgtgcccc ccccggggat gaggccggct tgccaggagg ggtcagggac 3480

caggagcctg tgggaagttc tgacgggggc tgcaggcggg aagggcccca ccgggggggcg 3540

agccccaggc cgctgggcgg caggagaccc gtgagagtgc gccttgagga gggtgtctgc 3600

ggaaccacga acgcccgccg ggaagggctt gctgcaatgc ggtcttcaga cgggaggcgt 3660

cttctgccct caccgtcttt caagcccttg tgggtctgaa agagccatgt cggagagaga 3720

agggacaggc ctgtcccgac ctggccgaga gcgggcagcc ccgggggaga gcggggcgat 3780

cggcctgggc tctgtgaggc caggtccaag ggaggacgtg tggtcctcgt gacaggtgca 3840

cttgcgaaac cttagaagac ggggtatgtt ggaagcggct cctgatgttt aagaaaaggg 3900

agactgtaaa gtgagcagag tcctcaagtg tgttaaggtt ttaaaggtca aagtgtttta 3960

aacctttgtg actgcagtta gcaagcgtgc ggggagtgaa tggggtgcca gggtggccga 4020

gaggcagtac gagggccgtg ccgtcctcta attcagggct tagttttgca gaataaagtc 4080

ggcctgtttt ctaaaagcat tggtggtgct gagctggtgg aggaggccgc gggcagccct 4140

ggccacctgc agcaggtggc aggaagcagg tcggccaaga ggctatttta ggaagccaga 4200

aaacacggtc gatgaattta tagcttctgg tttccaggag gtggttgggc atggctttgc 4260

gcagcgccac agaaccgaaa gtgcccactg agaaaaaaca actcctgctt aatttgcatt 4320

tttctaaaag aagaaacaga ggctgacgga aactggaaag ttcctgtttt aactactcga 4380

attgagtttt cggtcttagc ttatcaactg ctcacttaga ttcattttca aagtaaacgt 4440

ttaagagccg aggcattcct atcctcttct aaggcgttat tcctggaggc tcattcaccg 4500

ccagcacctc cgctgcctgc aggcattgct gtcaccgtca ccgtgacggc gcgcacgatt 4560

ttcagttggc ccgcttcccc tcgtgattag gacagacgcg ggcactctgg cccagccgtc 4620

ttggctcagt atctgcaggc gtccgtctcg ggacggagct caggggaaga gcgtgactcc 4680

agttgaacgt gatagtcggt gcgttgagag gagacccagt cgggtgtcga gtcagaaggg 4740

gcccggggcc cgaggccctg ggcaggacgg cccgtgccct gcatcacggg cccagcgtcc 4800

tagaggcagg actctggtgg agagtgtgag ggtgcctggg gcccctccgg agctggggcc 4860

gtgcggtgca ggttgggctc tcggcgcggt gttggctgtt tctgcgggat ttggaggaat 4920

tcttccagtg atgggagtcg ccagtgaccg ggcaccaggc tggtaagagg gaggccgccg 4980

tcgtggccag agcagctggg agggttcggt aaaaggctcg cccgtttcct ttaatgagga 5040

cttttcctgg agggcattta gtctagtcgg gaccgttttc gactcgggaa gagggatgcg 5100

gaggagggca tgtgcccagg agccgaaggc gccgcgggga gaagcccagg gctctcctgt 5160

ccccacagag gcgacgccac tgccgcagac agacagggcc tttccctctg atgacggcaa 5220

aggcgcctcg gctcttgcgg ggtgctgggg gggagtcgcc ccgaagccgc tcacccagag 5280

gcctgagggg tgagactgac cgatgcctct tggccgggcc tggggccgga ccgaggggga 5340

ctccgtggag gcagggcgat ggtggctgcg ggagggaacc gaccctgggc cgagcccggc 5400

ttggcgattc ccgggcgagg gccctcagcc gaggcgagtg ggtccggcgg aaccaccctt 5460

tctggccagc gccacagggc tctcgggact gtccggggcg acgctgggct gcccgtggca 5520

ggcctgggct gacctggact tcaccagaca gaacagggct ttcagggctg agctgagcca 5580

ggtttagcga ggccaagtgg ggctgaacca ggctcaactg gcctgagctg ggttgagctg 5640

ggctgacctg ggctgagctg agctgggctg ggctgggctg ggctgggctg ggctgggctg 5700

gactggctga gctgagctgg gttgagctga gctgagctgg cctgggttga gctgggctgg 5760

gttgagctga gctgggttga gctgggttga gctgggttga tctgagctga gctgggctga 5820

gctgagctag gctggggtga gctgggctga gctggtttga gttgggttga gctgagctga 5880

gctgggctgt gctggctgag ctaggctgag ctaggctagg ttgagctggg ctgggctgag 5940

ctgagctagg ctgggctgat ttgggctgag ctgagctgag ctaggctgcg ttgagctggc 6000

tgggctggat tgagctggct gagctggctg agctgggctg agctggcctg ggttgagctg 6060

agctggactg gtttgagctg ggtcgatctg ggttgagctg tcctgggttg agctgggctg 6120

ggttgagctg agctgggttg agctgggctc agcagagctg ggttgggctg agctgggttg 6180

agctgagctg ggctgagctg gcctgggttg agctgggctg agctgagctg ggctgagctg 6240

gcctgtgttg agctgggctg ggttgagctg ggctgagctg gattgagctg ggttgagctg 6300

agctgggctg ggctgtgctg actgagctgg gctgagctag gctggggtga gctgggctga 6360

gctgatccga gctaggctgg gctggtttgg gctgagctga gctgagctag gctggattga 6420

tctggctgag ctgggttgag ctgagctggg ctgagctggt ctgagctggc ctgggtcgag 6480

ctgagctgga ctggtttgag ctgggtcgat ctgggctgag ctggcctggg ttgagctggg 6540

ctgggttgag ctgagctggg ttgagctggg ctgagctgag ggctggggtg agctgggctg 6600

aactagccta gctaggttgg gctgagctgg gctggtttgg gctgagctga gctgagctag 6660

gctgcattga gcaggctgag ctgggctgag caggcctggg gtgagctggg ctaggtggag 6720

ctgagctggg tcgagctgag ttgggctgag ctggcctggg ttgaggtagg ctgagctgag 6780

ctgagctagg ctgggttgag ctggctgggc tggtttgcgc tgggtcaagc tgggccgagc 6840

tggcctgggt tgagctgggc tcggttgagc tgggctgagc tgagccgacc taggctggga 6900

tgagctgggc tgatttgggc tgagctgagc tgagctaggc tgcattgagc aggctgagct 6960

gggcctggag cctggcctgg ggtgagctgg gctgagctgc gctgagctag gctgggttga 7020

gctggctggg ctggtttgcg ctgggtcaag ctgggccgag ctggcctggg atgagctggg 7080

ccggtttggg ctgagctgag ctgagctagg ctgcattgag caggctgagc tgggctgagc 7140

tggcctgggg tgagctgggc tgagctaagc tgagctgggc tggtttgggc tgagctggct 7200

gagctgggtc ctgctgagct gggctgagct gaccaggggt gagctgggct gagttaggct 7260

gggctcagct aggctgggtt gatctggcag ggctggtttg cgctgggtca agctcccggg 7320

agatggcctg ggatgagctg ggctggtttg ggctgagctg agctgagctg agctaggctg 7380

cattgagcag gctgagctgg gctgagctgg cctggggtga gctgggctgg gtggagctga 7440

gctgggctga actgggctaa gctggctgag ctggatcgag ctgagctggg ctgagctggc 7500

ctggggttag ctgggctgag ctgagctgag ctaggctggg ttgagctggc tgggctggtt 7560

tgcgctgggt caagctgggc cgagctggcc tgggttgagc tgggctgggc tgagctgagc 7620

taggctgggt tgagctgggc tgggctgagc tgagctaggc tgcattgagc tggctgggat 7680

ggattgagct ggctgagctg gctgagctgg ctgagctggg ctgagctggc ctgggttgag 7740

ctgggctggg ttgagctgag ctgggctgag ctgggctcag cagagctggg ttgagctgag 7800

ctgggttgag ctggggtgag ctgggctgag cagagctggg ttgagctgag ctgggttgag 7860

ctgggctcga gcagagctgg gttgagctga gctgggttga gctgggctca gcagagctgg 7920

gttgagctga gctgggttga gctgggctga gctagctggg ctcagctagg ctgggttgag 7980

ctgagctggg ctgaactggg ctgagctggg ctgaactggg ctgagctggg ctgagctggg 8040

ctgagcagag ctgggctgag cagagctggg ttggtctgag ctgggttgag ctgggctgag 8100

ctgggctgag cagagttggg ttgagctgag ctgggttcag ctgggctgag ctaggctggg 8160

ttgagctggg ttgagttggg ctgagctggg ctgggttgag cggagctggg ctgaactggg 8220

ctgagctggg ctgagcggaa ctgggttgat ctgaattgag ctgggctgag ccgggctgag 8280

ccgggctgag ctgggctagg ttgagcttgg gtgagcttgc ctcagctggt ctgagctagg 8340

ttgggtggag ctaggctgga ttgagctggg ctgagctgag ctgatctggc ctcagctggg 8400

ctgaggtagg ctgaactggg ctgtgctggg ctgagctgag ctgagccagt ttgagctggg 8460

ttgagctggg ctgagctggg ctgtgttgat ctttcctgaa ctgggctgag ctgggctgag 8520

ctggcctagc tggattgaac gggggtaagc tgggccaggc tggactgggc tgagctgagc 8580

taggctgagc tgagttgaat tgggttaagc tgggctgaga tgggctgagc tgggctgagc 8640

tgggttgagc caggtcggac tgggttaccc tgggccacac tgggctgagc tgggcggagc 8700

tcgattaacc tggtcaggct gagtcgggtc cagcagacat gcgctggcca ggctggcttg 8760

acctggacac gttcgatgag ctgccttggg atggttcacc tcagctgagc caggtggctc 8820

cagctgggct gagctggtga ccctgggtga cctcggtgac caggttgtcc tgagtccggg 8880

ccaagccgag gctgcatcag actcgccaga cccaaggcct gggccccggc tggcaagcca 8940

ggggcggtga aggctgggct ggcaggactg tcccggaagg aggtgcacgt ggagccgccc 9000

ggaccccgac cggcaggacc tggaaagacg cctctcactc ccctttctct tctgtccect 9060

ctcgggtcct cagagagcca gtctgccccg aatctctacc ccctcgtctc ctgcgtcagc 9120

cccccgtccg atgagagcct ggtggccctg ggctgcctgg cccgggactt cctgcccagc 9180

tccgtcacct tctcctggaa 9200

<210> 6
<211> 26
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 6
tctagaagac gctggagaga ggccag 26

<210> 7
<211> 25
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 7
taaagcgcat gctccagact gcctt 25

<210> 8
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 8
catcgccttc tatcgccttc tt 22

<210> 9
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 9
aagtacttgc cgcctctcag ga 22

<210> 10
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 10
caaggagacc aagctggaac tc 22

<210> 11
<211> 24
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 11
tgatcaagca caccacagag acag 24

<210> 12
<211> 4277
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 12

caaggaacca agctggaact caaacgtaag tcaatccaaa cgttccttcc ttggctgtct 60

gtgtcttacg gtctctgtgg ctctgaaatg attcatgtgc tgactctctg aaaccagact 120

gacattctcc agggcaaaac taaagcctgt catcaaactg gaaaactgag ggcacatttt 180

ctgggcagaa ctaagagtca ggcactgggt gaggaaaaac ttgttagaat gatagtttca 240

gaaacttact gggaagcaaa gcccatgttc tgaacagagc tctgctcaag ggtcaggagg 300

ggaaccagtt tttgtacagg agggaagttg agacgaaccc ctgtgtatat ggtttcggcg 360

cggggaccaa gctggagctc aaacgtaagt ggctttttcc gactgattct ttgctgtttc 420

taattgttgg ttggcttttt gtccattttt cagtgttttc atcgaattag ttgtcaggga 480

ccaaacaaat tgccttccca gattaggtac cagggagggg acattgctgc atgggagacc 540

agagggtggc taatttttaa cgtttccaag ccaaaataac tggggaaggg ggcttgctgt 600

cctgtgaggg taggttttta tagaagtgga agttaagggg aaatcgctat ggttcacttt 660

tggctcgggg accaaagtgg agcccaaaat tgagtacatt ttccatcaat tatttgtgag 720

attttgtcc tgttgtgtca tttgtgcaag tttttgacat tttggttgaa tgagccattc 780

ccagggaccc aaaaggatga gaccgaaaag tagaaaagag ccaactttta agctgagcag 840

acagaccgaa ttgttgagtt tgtgaggaga gtagggtttg tagggagaaa ggggaacaga 900

tcgctggctt tttctctgaa ttagcctttc tcatgggact ggcttcagag ggggtttttg 960

atgagggaag tgttctagag ccttaactgt gggttgtgtt cggtagcggg accaagctgg 1020

aaatcaaacg taagtgcact tttctactcc tttttctttc ttatacgggt gtgaaattgg 1080

ggacttttca tgtttggagt atgagttgag gtcagttctg aagagagtgg gactcatcca 1140

aaaatctgag gagtaagggt cagaacagag ttgtctcatg gaagaacaaa gacctagtta 1200

gttgatgagg cagctaaatg agtcagttga cttgggatcc aaatggccag acttcgtctg 1260

taaccaacaa tctaatgaga tgtagcagca aaaagagatt tccattgagg ggaaagtaaa 1320

attgttaata ttgtggatca cctttggtga agggacatcc gtggagattg aacgtaagta 1380

ttttttctct actaccttct gaaatttgtc taaatgccag tgttgacttt tagaggctta 1440

agtgtcagtt ttgtgaaaaa tgggtaaaca agagcatttc atatttatta tcagtttcaa 1500

aagttaaact cagctccaaa aatgaatttg tagacaaaaa gattaattta agccaaattg 1560

aatgattcaa aggaaaaaaa aattagtgta gatgaaaaag gaattcttac agctccaaag 1620

agcaaaagcg aattaatttt ctttgaactt tgccaaatct tgtaaatgat ttttgttctt 1680

tacaatttaa aaaggttaga gaaatgtatt tcttagtctg ttttctctct tctgtctgat 1740

aaattattat atgagataaa aatgaaaatt aataggatgt gctaaaaaat cagtaagaag 1800

ttagaaaaat atatgtttat gttaaagttg ccacttaatt gagaatcaga agcaatgtta 1860

tttttaaagt ctaaaatgag agataaactg tcaatactta aattctgcag agattctata 1920

tcttgacaga tatctccttt ttcaaaaatc caatttctat ggtagactaa atttgaaatg 1980

atcttcctca taatggaggg aaaagatgga ctgaccccaa aagctcagat ttaagaaaac 2040

ctgtttaagg aaagaaaata aaagaactgc atttttttaaa ggcccatgaa tttgtagaaa 2100

aataggaaat attttaataa gtgtattctt ttatttttcct gttattactt gatggtgttt 2160

ttataccgcc aaggaggccg tggcaccgtc agtgtgatct gtagacccca tggcggcctt 2220

ttttcgcgat tgaatgacct tggcggtggg tccccagggc tctggtggca gcgcaccagc 2280

cgctaaaagc cgctaaaaac tgccgctaaa ggccacagca accccgcgac cgcccgttca 2340

actgtgctga cacagtgata cagataatgt cgctaacaga ggagaataga aatatgacgg 2400

gcacacgcta atgtggggaa aagagggaga agcctgattt ttatttttta gagattctag 2460

agataaaatt cccagtatta tatcctttta ataaaaaatt tctattagga gattataaag 2520

aatttaaagc tatttttttta agtggggtgt aattctttca gtagtctctt gtcaaatgga 2580

tttaagtaat agaggcttaa tccaaatgag agaaatagac gcataaccct ttcaaggcaa 2640

aagctacaag agcaaaaatt gaacacagca gccagccatc tagccactca gattttgatc 2700

agttttactg agtttgaagt aaatatcatg aaggtataat tgctgataaa aaaataagat 2760

acaggtgtga cacatcttta agtttcagaa atttaatggc ttcagtagga ttatatttca 2820

cgtatacaaa gtatctaagc agataaaaat gccattaatg gaaacttaat agaaatatat 2880

ttttaaattc cttcattctg tgacagaaat tttctaatct gggtctttta atcacctacc 2940

ctttgaaaga gtttagtaat ttgctatttg ccatcgctgt ttactccagc taatttcaaa 3000

agtgatactt gagaaagatt atttttggtt tgcaaccacc tggcaggact attttagggc 3060

cattttaaaa ctcttttcaa actaagtatt ttaaactgtt ctaaaccatt tagggccttt 3120

taaaaatctt ttcatgaatt tcaaacttcg ttaaaagtta ttaaggtgtc tggcaagaac 3180

ttccttatca aatatgctaa tagtttaatc tgttaatgca ggatataaaa ttaaagtgat 3240

caaggcttga cccaaacagg agtatcttca tagcatattt cccctccttt ttttctagaa 3300

ttcatatgat tttgctgcca aggctatttt atataatctc tggaaaaaaa atagtaatga 3360

aggttaaaag agaagaaaat atcagaacat taagaattcg gtattttact aactgcttgg 3420

ttaacatgaa ggtttttatt ttattaaggt ttctatcttt ataaaaatct gttccctttt 3480

ctgctgattt ctccaagcaa aagattcttg atttgttttt taactcttac tctcccaccc 3540

aagggcctga atgcccacaa aggggacttc caggaggcca tctggcagct gctcaccgtc 3600

agaagtgaag ccagccagtt cctcctgggc aggtggccaa aattacagtt gacccctcct 3660

ggtctggctg aaccttgccc catatggtga cagccatctg gccagggccc aggtctccct 3720

ctgaagcctt tgggaggaga gggagagtgg ctggcccgat cacagatgcg gaaggggctg 3780

actcctcaac cggggtgcag actctgcagg gtgggtctgg gcccaacaca cccaaagcac 3840

gcccaggaag gaaaggcagc ttggtatcac tgcccagagc taggagaggc accgggaaaa 3900

tgatctgtcc aagacccgtt cttgcttcta aactccgagg gggtcagatg aagtggtttt 3960

gtttcttggc ctgaagcatc gtgttccctg caagaagcgg ggaacacaga ggaaggagag 4020

aaaagatgaa ctgaacaaag catgcaaggc aaaaaaggcc ttaggatggc tgcaggaagt 4080

tagttcttct gcattggctc cttactggct cgtcgatcgc ccacaaacaa cgcacccagt 4140

ggagaacttc cctgttactt aaacaccatt ctctgtgctt gcttcctcag gggctgatgc 4200

caagccatcc gtcttcatct tcccgccatc gaaggagcag ttagcgaccc caactgtctc 4260

tgtggtgtgc ttgatca 4277

<210> 13
<211> 24
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 13
gatgccaagc catccgtctt catc 24

<210> 14
<211> 24
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 14
tgaccaaagc agtgtgacgg ttgc 24

<210> 15
<211> 2027
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 15

gatgccaagc catccgtctt catcttcccg ccatcgaagg agcagttagc gaccccaact 60

gtctctgtgg tgtgcttgat caataacttc ttccccagag aaatcagtgt caagtggaaa 120

gtggatgggg tggtccaaag cagtggtcat ccggatagtg tcacagagca ggacagcaag 180

gacagcacct acagcctcag cagcaccctc tcgctgccca cgtcacagta cctaagtcat 240

aatttatatt cctgtgaggt cacccacaag accctggcct cccctctggt cacaagcttc 300

aacaggaacg agtgtgaggc ttagaggccc acaggccccc ggcctgcccc cagccccagc 360

ccccctcccc acctcaagcc tcaggccctt gccccagagg atccttggca atccccccagc 420

ccctcttccc tcctcatccc ctccccctct ttggctttaa ccgtgttaat actgggggggt 480

gggggaatga ataaataaag tgaacctttg cacctgtgat ttctctctcc tgtctgattt 540

taaggttgtt aaatgttgtt ttccccatta tagttaatct tttaaggaac tacatactga 600

gttgctaaaa actacaccat cacttataaa attcacgcct tctcagttct cccctccccct 660

cctgtcctcc gtaagacagg cctccgtgaa acccataagc acttctcttt acaccctctc 720

ctgggccggg gtaggagact ttttgatgtc ccctcttcag caagcctcag aaccattttg 780

agggggacag ttcttacagt cacattcctg tgatctaatg actttagtta ccgaaaagcc 840

agtctctcaa aaagaaggga acggctagaa accaagtcat agaaatatat atgtataaaa 900

tatatatata tccatatatg taaaataaca aaataatgat aacagcatag gtcaacaggc 960

aacagggaat gttgaagtcc attctggcac ttcaatttaa gggaatagga tgccttcatt 1020

acattttaaa tacaatacac atggagagct tcctatctgc caaagaccat cctgaatgcc 1080

ttccacactc actacaaggt taaaagcatt cattacaatg ttgatcgagg agttcccgtt 1140

gtggctcagc aggttaagaa cgtgactggt atccaggagg atgcgggttt ggtccccagc 1200

ctcgctcagt ggattaagga tccagtgttg ctgcaagatc acgggctcag atcccgtgtt 1260

ctatggctat ggtgtaggct ggtagctgca tgcagcccta atttgacccc tagcctggga 1320

actgccatat gccacatgtg aggcccttaa aacctaaaag aaaaaaaaag aaaagaaata 1380

tcttacaccc aatttataga taagagagaa gctaaggtgg caggcccagg atcaaagccc 1440

tacctgccta tcttgacacc tgatacaaat tctgtcttct agggtttcca acactgcata 1500

gaacagaggg tcaaacatgc taccctccca gggactcctc ccttcaaatg acataaattt 1560

tgttgcccat ctctgggggc aaaactcaac aatcaatggc atctctagta ccaagcaagg 1620

ctcttctcat gaagcaaaac tctgaagcca gatccatcat gacccaagga agtaaagaca 1680

ggtgttactg gttgaactgt atccttcaat tcaatatgct caatttccaa ctcccagtcc 1740

ccgtaaatac aacccccttt gggaagagag tccttgcaga tgtagccacg ttaaaaagag 1800

attatacaga aaggctagtg aggatgcagt gaaacgggat ctttcataca ttgctggtgg 1860

aaatgtaaaa tgctgcaggc actctagaaa ataatttgcc agtttttga aaagctaaac 1920

aaaatagttt agttgcattc tgggttattt atcccccaga aattaaaaat tatgtccgca 1980

caaaaacgtg tacataatca ttcataacag ccttgtacga aaagctt 2027

<210> 16
<211> 3918
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 16

```
ggatccttaa cccactaatc gaggatcaaa cacgcatcct catggacaat atgttgggtt     60
cttagcctgc tgagacacaa caggaactcc cctggcacca ctttagaggc cagagaaaca    120
gcacagataa aattccctgc cctcatgaag cttatagtct agctggggag atatcatagg    180
caagataaac acatacaaat acatcatctt aggtaataat atatactaag gagaaaatta    240
caggggagaa agaggacagg aattgctagg gtaggattat aagttcagat agttcatcag    300
gaacactgtt gctgagaaga taacatttag gtaaagaccg aagtagtaag gaaatggacc    360
gtgtgcctaa gtgggtaaga ccattctagg cagcaggaac agcgatgaaa gcactgaggt    420
gggtgttcac tgcacagagt tgttcactgc acagagttgt gtggggaggg gtaggtcttg    480
caggctctta tggtcacagg aagaattgtt ttactcccac cgagatgaag gttggtggat    540
tttgagcaga agaataattc tgcctggttt atatataaca ggatttccct gggtgctctg    600
atgagaataa tctgtcaggg gtgggatagg gagagatatg gcaataggag ccttggctag    660
gagcccacga caataattcc aagtgagagg tggtgctgca ttgaaagcag gactaacaag    720
acctgctgac agtgtggatg tagaaaaaga tagaggagac gaaggtgcat ctagggtttt    780
ctgcctgagg aattagaaag ataaagctaa agcttataga agatgcagcg ctctggggag    840
aaagaccagc agctcagttt tgatccatct ggaattaatt ttggcataaa gtatgaggta    900
tgtgggttaa cattatttgt ttttttttt tccatgtagc tatccaactg tcccagcatc    960
atttatttta aaagactttc ctttccccta ttggattgtt ttggcacctt cactgaagat   1020
caactgagca taaaattggg tctatttcta agctcttgat tccattccat gacctatttg   1080
ttcatcttta ccccagtaga cactgccttg atgattaaag cccctgttac catgtctgtt   1140
ttggacatgg taaatctgag atgcctatta gccaaccaag caagcacggc ccttagagag   1200
```

ctagatatga gagcctggaa ttcagacgag aaaggtcagt cctagagaca tacatgtagt 1260

gccatcacca tgcggatggt gttaaaagcc atcagactgc aacagactgt gagagggtac 1320

caagctagag agcatggata gagaaaccca agcactgagc tgggaggtgc tcctacatta 1380

agagattagt gagatgaagg actgagaaga ttgatcagag aagaaggaaa atcaggaaaa 1440

tggtgctgtc ctgaaaatcc aagggaagag atgttccaaa gaggagaaaa ctgatcagtt 1500

gtcagctagc gtcaattggg atgaaaatgg accattggac agagggatgt agtgggtcat 1560

gggtgaatag ataagagcag cttctataga atggcagggg caaaattctc atctgatcgg 1620

catgggttct aaagaaaacg ggaagaaaaa attgagtgca tgaccagtcc cttcaagtag 1680

agaggtggaa aagggaagga ggaaaatgag gccacgacaa catgagagaa atgacagcat 1740

ttttaaaaat tttttatttt attttattta tttatttttg ctttttaggg ctgcccctgc 1800

aacatatgga ggttcccagg ttaggggtct aatcagagct atagctgcca gcctacacca 1860

cagccatagc aatgccagat ctacatgacc tacaccacag ctcacagcaa cgccggatcc 1920

ttaacccact gagtgaggcc agagatcaaa cccatatcct tatggatact agtcaggttc 1980

attaccactg agccaaaatg ggaaatcctg agtaatgaca gcatttttta atgtgccagg 2040

aagcaaaact tgccaccccg aaatgtctct caggcatgtg gattattttg agctgaaaac 2100

gattaaggcc caaaaaacac aagaagaaat gtggaccttc ccccaacagc ctaaaaaatt 2160

tagattgagg gcctgttccc agaatagagc tattgccaga cttgtctaca gaggctaagg 2220

gctaggtgtg gtggggaaac cctcagagat cagagggacg tttatgtacc aagcattgac 2280

atttccatct ccatgcgaat ggccttcttc ccctctgtag ccccaaacca ccacccccaa 2340

aatcttcttc tgtctttagc tgaagatggt gttgaaggtg atagtttcag ccactttggc 2400

gagttcctca gttgttctgg gtctttcctc cggatccaca ttattcgact gtgtttgatt 2460

ttctcctgtt tatctgtctc attggcaccc atttcattct tagaccagcc caaagaacct 2520

agaagagtga aggaaaattt cttccaccct gacaaatgct aaatgagaat caccgcagta 2580

gaggaaaatg atctggtgct gcgggagata gaagagaaaa tcgctggaga gatgtcactg 2640

agtaggtgag atgggaaagg gggggcacag gtggaggtgt tgccctcagc taggaagaca 2700

gacagttcac agaagagaag cgggtgtccg tggacatctt gcctcatgga tgaggaaacc 2760

gaggctaaga aagactgcaa aagaaaggta aggattgcag agaggtcgat ccatgactaa 2820

aatcacagta accaacccca aaccaccatg ttttctccta gtctggcacg tggcaggtac 2880

tgtgtaggtt ttcaatatta ttggtttgta acagtaccta ttaggcctcc atcccctcct 2940

ctaatactaa caaaagtgtg agactggtca gtgaaaaatg gtcttctttc tctatgcaat 3000

ctttctcaag aagatacata acttttttatt ttatcatagg cttgaagagc aaatgagaaa 3060

cagcctccaa cctatgacac cgtaacaaag tgtttatgat cagtgaaggg caagaaacaa 3120

aacatacaca gtaaagaccc tccataatat tgtgggctgg cccaacacag gccaggttgt 3180

aaaagctttt tattctttga tagaggaatg gatagtaatg tttcaacctg gacagagatc 3240

atgttcactg aatccttcca aaaattcatg ggtagtttga attataagga aaataagact 3300

taggataaat actttgtcca gatcccagag ttaatgccaa aatcagtttt cagactccag 3360

gcagcctgat caagagccta aactttaaag acacagtccc ttaataacta ctattcacag 3420

ttgcactttc agggcgcaaa gactcattga atcctacaat agaatgagtt tagatatcaa 3480

atctctcagt aatagatgag gagactaaat agcgggcatg acctggtcac ttaaagacag 3540

aattgagatt caaggctagt gttctttcta cctgttttgt ttctacaaga tgtagcaatg 3600

cgctaattac agacctctca gggaaggaat tcacaaccct cagcaaaaac caaagacaaa 3660

tctaagacaa ctaagagtgt tggtttaatt tggaaaaata actcactaac caaacgcccc 3720

tcttagcacc ccaatgtctt ccaccatcac agtgctcagg cctcaaccat gccccaatca 3780

ccccagcccc agactggtta ttaccaagtt tcatgatgac tggcctgaga agatcaaaaa 3840

agcaatgaca tcttacaggg gactaccccg aggaccaaga tagcaactgt catagcaacc 3900

gtcacactgc tttggtca 3918

<210> 17
<211> 25
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 17
ggatcaaaca cgcatcctca tggac 25

<210> 18
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 18
ggtgattggg gcatggttga gg 22

<210> 19
<211> 3759
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 19

```
ggatcaaaca cgcatcctca tggacaatat gttgggttct tagcctgctg agacacaaca     60
ggaactcccc tggcaccact ttagaggcca gagaaacagc acagataaaa ttccctgccc    120
tcatgaagct tatagtctag ctggggagat atcataggca agataaacac atacaaatac    180
atcatcttag gtaataatat atactaagga gaaaattaca ggggagaaag aggacaggaa    240
ttgctagggt aggattataa gttcagatag ttcatcagga acactgttgc tgagaagata    300
acatttaggt aaagaccgaa gtagtaagga aatggaccgt gtgcctaagt gggtaagacc    360
attctaggca gcaggaacag cgatgaaagc actgaggtgg gtgttcactg cacagagttg    420
```

ttcactgcac agagttgtgt ggggaggggt aggtcttgca ggctcttatg gtcacaggaa 480

gaattgtttt actcccaccg agatgaaggt tggtggattt tgagcagaag aataattctg 540

cctggtttat atataacagg atttccctgg gtgctctgat gagaataatc tgtcaggggt 600

gggataggga gagatatggc aataggagcc ttggctagga gcccacgaca ataattccaa 660

gtgagaggtg gtgctgcatt gaaagcagga ctaacaagac ctgctgacag tgtggatgta 720

gaaaaagata gaggagacga aggtgcatct agggttttct gcctgaggaa ttagaaagat 780

aaagctaaag cttatagaag atgcagcgct ctggggagaa agaccagcag ctcagttttg 840

atccatctgg aattaatttt ggcataaagt atgaggtatg tgggttaaca ttatttgttt 900

ttttttttc catgtagcta tccaactgtc ccagcatcat ttattttaaa agactttcct 960

ttcccctatt ggattgtttt ggcaccttca ctgaagatca actgagcata aaattgggtc 1020

tatttctaag ctcttgattc cattccatga cctatttgtt catctttacc ccagtagaca 1080

ctgccttgat gattaaagcc cctgttacca tgtctgtttt ggacatggta aatctgagat 1140

gcctattagc caaccaagca agcacggccc ttagagagct agatatgaga gcctggaatt 1200

cagacgagaa aggtcagtcc tagagacata catgtagtgc catcaccatg cggatggtgt 1260

taaaagccat cagactgcaa cagactgtga gagggtacca agctagagag catggataga 1320

gaaacccaag cactgagctg ggaggtgctc ctacattaag agattagtga gatgaaggac 1380

tgagaagatt gatcagagaa gaaggaaaat caggaaaatg gtgctgtcct gaaaatccaa 1440

gggaagagat gttccaaaga ggagaaaact gatcagttgt cagctagcgt caattgggat 1500

gaaaatggac cattggacag agggatgtag tgggtcatgg gtgaatagat aagagcagct 1560

tctatagaat ggcaggggca aaattctcat ctgatcggca tgggttctaa agaaaacggg 1620

aagaaaaaat tgagtgcatg accagtccct tcaagtagag aggtggaaaa gggaaggagg 1680

aaaatgaggc cacgacaaca tgagagaaat gacagcattt ttaaaaattt tttattttat 1740

tttatttatt tatttttgct ttttagggct gcccctgcaa catatggagg ttcccaggtt 1800

aggggtctaa tcagagctat agctgccagc ctacaccaca gccatagcaa tgccagatct 1860

acatgaccta caccacagct cacagcaacg ccggatcctt aacccactga gtgaggccag 1920

agatcaaacc catatcctta tggatactag tcaggttcat taccactgag ccaaaatggg 1980

aaatcctgag taatgacagc atttttaat gtgccaggaa gcaaaacttg ccacccccgaa 2040

atgtctctca ggcatgtgga ttattttgag ctgaaaacga ttaaggccca aaaaacacaa 2100

gaagaaatgt ggaccttccc ccaacagcct aaaaaattta gattgagggc ctgttcccag 2160

aatagagcta ttgccagact tgtctacaga ggctaagggc taggtgtggt ggggaaaccc 2220

tcagagatca gagggacgtt tatgtaccaa gcattgacat ttccatctcc atgcgaatgg 2280

ccttcttccc ctctgtagcc ccaaaccacc acccccaaaa tcttcttctg tctttagctg 2340

aagatggtgt tgaaggtgat agtttcagcc actttggcga gttcctcagt tgttctgggt 2400

ctttcctcct gatccacatt attcgactgt gtttgatttt ctcctgttta tctgtctcat 2460

tggcacccat ttcattctta gaccagccca aagaacctag aagagtgaag gaaaatttct 2520

tccaccctga caaatgctaa atgagaatca ccgcagtaga ggaaaatgat ctggtgctgc 2580

gggagataga agagaaaatc gctggagaga tgtcactgag taggtgagat gggaaagggg 2640

tgacacaggt ggaggtgttg ccctcagcta ggaagacaga cagttcacag aagagaagcg 2700

ggtgtccgtg gacatcttgc ctcatggatg aggaaaccga ggctaagaaa gactgcaaaa 2760

gaaaggtaag gattgcagag aggtcgatcc atgactaaaa tcacagtaac caaccccaaa 2820

ccaccatgtt ttctcctagt ctggcacgtg gcaggtactg tgtaggtttt caatattatt 2880

ggtttgtaac agtacctatt aggcctccat cccctcctct aatactaaca aaagtgtgag 2940

actggtcagt gaaaaatggt cttctttctc tatgaatctt tctcaagaag atacataact 3000

ttttatttta tcataggctt gaagagcaaa tgagaaacag cctccaacct atgacaccgt 3060

aacaaaatgt ttatgatcag tgaagggcaa gaaacaaaac atacacagta aagaccctcc 3120

ataatattgt gggtggccca acacaggcca ggttgtaaaa gctttttatt ctttgataga 3180

ggaatggata gtaatgtttc aacctggaca gagatcatgt tcactgaatc cttccaaaaa 3240

ttcatgggta gtttgaatta taaggaaaat aagacttagg ataaatactt tgtccaagat 3300

cccagagtta atgccaaaat cagttttcag actccaggca gcctgatcaa gagcctaaac 3360

tttaaagaca cagtccctta ataactacta ttcacagttg cactttcagg gcgcaaagac 3420

tcattgaatc ctacaataga atgagtttag atatcaaatc tctcagtaat agatgaggag 3480

actaaatagc gggcatgacc tggtcactta aagacagaat tgagattcaa ggctagtgtt 3540

ctttctacct gttttgtttc tacaagatgt agcaatgcgc taattacaga cctctcaggg 3600

aaggaattca caaccctcag caaaaaccaa agacaaatct aagacaacta agagtgttgg 3660

tttaatttgg aaaaataact cactaaccaa acgcccctct tagcacccca atgtcttcca 3720

ccatcacagt gctcaggcct caaccatgcc ccaatcacc 3759

<210> 20
<211> 9010
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 20

```
ctcaaacgta agtggctttt tccgactgat tctttgctgt ttctaattgt tggttggctt     60
tttgtccatt tttcagtgtt ttcatcgaat tagttgtcag ggaccaaaca aattgccttc    120
ccagattagg taccagggag gggacattgc tgcatgggag accagagggt ggctaatttt    180
taacgtttcc aagccaaaat aactggggaa gggggcttgc tgtcctgtga gggtaggttt    240
ttatagaagt ggaagttaag gggaaatcgc tatggttcac ttttggctcg gggaccaaag    300
```

tggagcccaa aattgagtac attttccatc aattatttgt gagatttttg tcctgttgtg 360

tcatttgtgc aagtttttga cattttggtt gaatgagcca ttcccaggga cccaaaagga 420

tgagaccgaa aagtagaaaa gagccaactt ttaagctgag cagacagacc gaattgttga 480

gtttgtgagg agagtagggt ttgtagggag aaaggggaac agatcgctgg ctttttctct 540

gaattagcct ttctcatggg actggcttca gaggggggtt ttgatgaggg aagtgttcta 600

gagccttaac tgtgggttgt gttcggtagc gggaccaagc tggaaatcaa acgtaagtgc 660

acttttctac tccttttttct ttcttatacg ggtgtgaaat tggggacttt tcatgtttgg 720

agtatgagtt gaggtcagtt ctgaagagag tgggactcat ccaaaaatct gaggagtaag 780

ggtcagaaca gagttgtctc atggaagaac aaagacctag ttagttgatg aggcagctaa 840

atgagtcagt tgacttggga tccaaatggc cagacttcgt ctgtaaccaa caatctaatg 900

agatgtagca gcaaaaagag atttccattg aggggaaagt aaaattgtta atattgtgga 960

tcacctttgg tgaagggaca tccgtggaga ttgaacgtaa gtatttttttc tctactacct 1020

tctgaaattt gtctaaatgc cagtgttgac ttttagaggc ttaagtgtca gttttgtgaa 1080

aaatgggtaa acaagagcat ttcatattta ttatcagttt caaaagttaa actcagctcc 1140

aaaaatgaat ttgtagacaa aaagattaat ttaagccaaa ttgaatgatt caaaggaaaa 1200

aaaaattagt gtagatgaaa aaggaattct tacagctcca aagagcaaaa gcgaattaat 1260

tttctttgaa ctttgccaaa tcttgtaaat gatttttgtt ctttacaatt taaaaaggtt 1320

agagaaatgt atttcttagt ctgttttctc tcttctgtct gataaattat tatatgagat 1380

aaaaatgaaa attaatagga tgtgctaaaa aatcagtaag aagttagaaa aatatatgtt 1440

tatgttaaag ttgccactta attgagaatc agaagcaatg ttatttttaa agtctaaaat 1500

gagagataaa ctgtcaatac ttaaattctg cagagattct atatcttgac agatatctcc 1560

tttttcaaaa atccaatttc tatggtagac taaatttgaa atgatcttcc tcataatgga 1620

gggaaaagat ggactgaccc caaaagctca gatttaagaa aacctgttta aggaaagaaa 1680

ataaaagaac tgcatttttt aaaggcccat gaatttgtag aaaaatagga aatattttaa 1740

taagtgtatt cttttatttt cctgttatta cttgatggtg tttttatacc gccaaggagg 1800

ccgtggcacc gtcagtgtga tctgtagacc ccatggcggc ctttttttcgc gattgaatga 1860

ccttggcggt gggtccccag ggctctggtg gcagcgcacc agccgctaaa agccgctaaa 1920

aactgccgct aaaggccaca gcaaccccgc gaccgcccgt tcaactgtgc tgacacagtg 1980

atacagataa tgtcgctaac agaggagaat agaaatatga cgggcacacg ctaatgtggg 2040

gaaaagaggg agaagcctga tttttatttt ttagagattc tagagataaa attcccagta 2100

ttatatcctt ttaataaaaa atttctatta ggagattata aagaatttaa agctattttt 2160

ttaagtgggg tgtaattctt tcagtagtct cttgtcaaat ggatttaagt aatagaggct 2220

taatccaaat gagagaaata gacgcataac cctttcaagg caaaagctac aagagcaaaa 2280

attgaacaca gcagccagcc atctagccac tcagattttg atcagtttta ctgagtttga 2340

agtaaatatc atgaaggtat aattgctgat aaaaaaataa gatacaggtg tgacacatct 2400

ttaagtttca gaaatttaat ggcttcagta ggattatatt tcacgtatac aaagtatcta 2460

agcagataaa aatgccatta atggaaactt aatagaaata tatttttaaa ttccttcatt 2520

ctgtgacaga aattttctaa tctgggtctt ttaatcacct acccttttgaa agagtttagt 2580

aatttgctat ttgccatcgc tgtttactcc agctaatttc aaaagtgata cttgagaaag 2640

attatttttg gtttgcaacc acctggcagg actattttag ggccatttta aaactctttt 2700

caaactaagt attttaaact gttctaaacc atttagggcc ttttaaaaat cttttcatga 2760

atttcaaact tcgttaaaag ttattaaggt gtctggcaag aacttcctta tcaaatatgc 2820

taatagttta atctgttaat gcaggatata aaattaaagt gatcaaggct tgacccaaac 2880

aggagtatct tcatagcata tttcccctcc tttttttcta gaattcatat gattttgctg 2940

ccaaggctat tttatataat ctctggaaaa aaaatagtaa tgaaggttaa aagagaagaa 3000

aatatcagaa cattaagaat tcggtatttt actaactgct tggttaacat gaaggttttt 3060

attttattaa ggtttctatc tttataaaaa tctgttccct tttctgctga tttctccaag 3120

caaaagattc ttgatttgtt ttttaactct tactctccca cccaagggcc tgaatgccca 3180

caaaggggac ttccaggagg ccatctggca gctgctcacc gtcagaagtg aagccagcca 3240

gttcctcctg ggcaggtggc caaaattaca gttgacccct cctggtctgg ctgaaccttg 3300

ccccatatgg tgacagccat ctggccaggg cccaggtctc cctctgaagc ctttgggagg 3360

agagggagag tggctggccc gatcacagat gcggaagggg ctgactcctc aaccggggtg 3420

cagactctgc agggtgggtc tgggcccaac acacccaaag cacgcccagg aaggaaaggc 3480

agcttggtat cactgcccag agctaggaga ggcaccggga aaatgatctg tccaagaccc 3540

gttcttgctt ctaaactccg agggggtcag atgaagtggt tttgtttctt ggcctgaagc 3600

atcgtgttcc ctgcaagaag cggggaacac agaggaagga gagaaaagat gaactgaaca 3660

aagcatgcaa ggcaaaaaag ggggtctagc cgcggtctag gaagctttct agggtacctc 3720

tagggatccc ggcgcgccct accgggtagg ggaggcgctt ttcccaaggc agtctggagc 3780

atgcgcttta gcagccccgc tgggcacttg gcgctacaca agtggcctct ggcctcgcac 3840

acattccaca tccaccggta ggcgccaacc ggctccgttc tttggtggcc ccttcgcgcc 3900

accttctact cctcccctag tcaggaagtt ccccccccgcc ccgcagctcg cgtcgtgcag 3960

gacgtgacaa atggaagtag cacgtctcac tagtctcgtg cagatggaca gcaccgctga 4020

gcaatggaag cgggtaggcc tttggggcag cggccaatag cagctttggc tccttcgctt 4080

tctgggctca gaggctggga aggggtgggt ccgggggcgg gctcaggggc gggctcaggg 4140

gcggggcggg cgcccgaagg tcctccggaa gcccggcatt ctgcacgctt caaaagcgca 4200

cgtctgccgc gctgttctcc tcttcctcat ctccgggcct ttcgacctgc agccaatatg 4260

ggatcggcca ttgaacaaga tggattgcac gcaggttctc cggccgcttg ggtggagagg 4320

ctattcggct atgactgggc acaacagaca atcggctgct ctgatgccgc cgtgttccgg 4380

ctgtcagcgc aggggcgccc ggttcttttt gtcaagaccg acctgtccgg tgccctgaat 4440

gaactgcagg acgaggcagc gcggctatcg tggctggcca cgacgggcgt tccttgcgca 4500

gctgtgctcg acgttgtcac tgaagcggga agggactggc tgctattggg cgaagtgccg 4560

gggcaggatc tcctgtcatc tcaccttgct cctgccgaga aagtatccat catggctgat 4620

gcaatgcggc ggctgcatac gcttgatccg gctacctgcc cattcgacca ccaagcgaaa 4680

catcgcatcg agcgagcacg tactcggatg gaagccggtc ttgtcaatca ggatgatctg 4740

gacgaagagc atcaggggct cgcgccagcc gaactgttcg ccaggctcaa ggcgcgcatg 4800

cccgacggcg aggatctcgt cgtgacccat ggcgatgcct gcttgccgaa tatcatggtg 4860

gaaaatggcc gcttttctgg attcatcgac tgtggccggc tgggtgtggc ggatcgctat 4920

caggacatag cgttggctac ccgtgatatt gctgaagagc ttggcggcga atgggctgac 4980

cgcttcctcg tgctttacgg tatcgccgct cccgattcgc agcgcatcgc cttctatcgc 5040

cttcttgacg agttcttctg aggggatcaa ttctctagag ctcgctgatc agcctcgact 5100

gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg 5160

gaaggtgcca ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg 5220

agtaggtgtc attctattct gggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg 5280

gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaaga 5340

accagctggg ggcgcgcccc tcgagcggcc gccagtgtga tggatatctg cagaattcgc 5400

ccttggatca aacacgcatc ctcatggaca atatgttggg ttcttagcct gctgagacac 5460

aacaggaact cccctggcac cactttagag gccagagaaa cagcacagat aaaattccct 5520

gccctcatga agcttatagt ctagctgggg agatatcata ggcaagataa acacatacaa 5580

atacatcatc ttaggtaata atatatacta aggagaaaat tacaggggag aaagaggaca 5640

ggaattgcta gggtaggatt ataagttcag atagttcatc aggaacactg ttgctgagaa 5700

gataacattt aggtaaagac cgaagtagta aggaaatgga ccgtgtgcct aagtgggtaa 5760

gaccattcta ggcagcagga acagcgatga aagcactgag gtgggtgttc actgcacaga 5820

gttgttcact gcacagagtt gtgtggggag gggtaggtct tgcaggctct tatggtcaca 5880

ggaagaattg ttttactccc accgagatga aggttggtgg attttgagca gaagaataat 5940

tctgcctggt ttatatataa caggatttcc ctgggtgctc tgatgagaat aatctgtcag 6000

gggtgggata gggagagata tggcaatagg agccttggct aggagcccac gacaataatt 6060

ccaagtgaga ggtggtgctg cattgaaagc aggactaaca agacctgctg acagtgtgga 6120

tgtagaaaaa gatagaggag acgaaggtgc atctagggtt ttctgcctga ggaattagaa 6180

agataaagct aaagcttata gaagatgcag cgctctgggg agaaagacca gcagctcagt 6240

tttgatccat ctggaattaa ttttggcata aagtatgagg tatgtgggtt aacattattt 6300

gtttttttt tttccatgta gctatccaac tgtcccagca tcatttattt taaaagactt 6360

tcctttcccc tattggattg ttttggcacc ttcactgaag atcaactgag cataaaattg 6420

ggtctatttc taagctcttg attccattcc atgacctatt tgttcatctt taccccagta 6480

gacactgcct tgatgattaa agcccctgtt accatgtctg ttttggacat ggtaaatctg 6540

agatgcctat tagccaacca agcaagcacg gcccttagag agctagatat gagagcctgg 6600

aattcagacg agaaaggtca gtcctagaga catacatgta gtgccatcac catgcggatg 6660

gtgttaaaag ccatcagact gcaacagact gtgagagggt accaagctag agagcatgga 6720

tagagaaacc caagcactga gctgggaggt gctcctacat taagagatta gtgagatgaa 6780

ggactgagaa gattgatcag agaagaagga aaatcaggaa aatggtgctg tcctgaaaat 6840

ccaagggaag agatgttcca aagaggagaa aactgatcag ttgtcagcta gcgtcaattg 6900

ggatgaaaat ggaccattgg acagagggat gtagtgggtc atgggtgaat agataagagc 6960

agcttctata gaatggcagg ggcaaaattc tcatctgatc ggcatgggtt ctaaagaaaa 7020

cgggaagaaa aaattgagtg catgaccagt cccttcaagt agagaggtgg aaaagggaag 7080

gaggaaaatg aggccacgac aacatgagag aaatgacagc atttttaaaa atttttttatt 7140

ttattttatt tatttatttt tgctttttag ggctgcccct gcaacatatg gaggttccca 7200

ggttaggggt ctaatcagag ctatagctgc cagcctacac cacagccata gcaatgccag 7260

atctacatga cctacaccac agctcacagc aacgccggat ccttaaccca ctgagtgagg 7320

ccagagatca aacccatatc cttatggata ctagtcaggt tcattaccac tgagccaaaa 7380

tgggaaatcc tgagtaatga cagcattttt taatgtgcca ggaagcaaaa cttgccaccc 7440

cgaaatgtct ctcaggcatg tggattattt tgagctgaaa acgattaagg cccaaaaaac 7500

acaagaagaa atgtggacct tcccccaaca gcctaaaaaa tttagattga gggcctgttc 7560

ccagaataga gctattgcca gacttgtcta cagaggctaa gggctaggtg tggtggggaa 7620

accctcagag atcagaggga cgtttatgta ccaagcattg acatttccat ctccatgcga 7680

atggccttct tcccctctgt agccccaaac caccaccccc aaaatcttct tctgtcttta 7740

gctgaagatg gtgttgaagg tgatagtttc agccactttg gcgagttcct cagttgttct 7800

gggtctttcc tcctgatcca cattattcga ctgtgtttga ttttctcctg tttatctgtc 7860

tcattggcac ccatttcatt cttagaccag cccaaagaac ctagaagagt gaaggaaaat 7920

ttcttccacc ctgacaaatg ctaaatgaga atcaccgcag tagaggaaaa tgatctggtg 7980

ctgcgggaga tagaagagaa aatcgctgga gagatgtcac tgagtaggtg agatgggaaa 8040

ggggtgacac aggtggaggt gttgccctca gctaggaaga cagacagttc acagaagaga 8100

agcgggtgtc cgtggacatc ttgcctcatg gatgaggaaa ccgaggctaa gaaagactgc 8160

aaaagaaagg taaggattgc agagaggtcg atccatgact aaaatcacag taaccaaccc 8220

caaaccacca tgttttctcc tagtctggca cgtggcaggt actgtgtagg ttttcaatat 8280

tattggtttg taacagtacc tattaggcct ccatcccctc ctctaatact aacaaaagtg 8340

tgagactggt cagtgaaaaa tggtcttctt tctctatgaa tctttctcaa gaagatacat 8400

aacttttttat tttatcatag gcttgaagag caaatgagaa acagcctcca acctatgaca 8460

ccgtaacaaa atgtttatga tcagtgaagg gcaagaaaca aaacatacac agtaaagacc 8520

ctccataata ttgtgggtgg cccaacacag gccaggttgt aaaagctttt tattctttga 8580

tagaggaatg gatagtaatg tttcaacctg gacagagatc atgttcactg aatccttcca 8640

aaaattcatg ggtagtttga attataagga aaataagact taggataaat actttgtcca 8700

agatcccaga gttaatgcca aaatcagttt tcagactcca ggcagcctga tcaagagcct 8760

aaactttaaa gacacagtcc cttaataact actattcaca gttgcacttt cagggcgcaa 8820

agactcattg aatcctacaa tagaatgagt ttagatatca aatctctcag taatagatga 8880

ggagactaaa tagcgggcat gacctggtca cttaaagaca gaattgagat tcaaggctag 8940

tgttctttct acctgttttg tttctacaag atgtagcaat gcgctaatta cagacctctc 9000

agggaaggaa 9010

<210> 21
<211> 21
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 21
cgaacccctg tgtatatagt t 21

<210> 22
<211> 21
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 22
gagatgagga agaggagaac a 21

<210> 23
<211> 23
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 23
gcattgtctg agtaggtgtc att 23

<210> 24
<211> 22
<212> ADN

<213> Sus scrofa

<400> 24
cgcttcttgc agggaacacg at 22

<210> 25
<211> 6772
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 25

gcacatggta ggcaaaggac tttgcttctc ccagcacatc tttctgcaga gatccatgga 60

aacaagactc aactccaaag cagcaaagaa gcagcaagtt ctcaagtgat ctcctctgac 120

tccctcctcc caggctaatg aagccatgtt gcccctgggg gattaagggc aggtgtccat 180

tgtggcaccc agcccgaaga caagcaattt gatcaggttc tgagcactcc tgaatgtgga 240

ctctggaatt ttctcctcac cttgtggcat atcagcttaa gtcaagtaca agtgacaaac 300

aacataatcc taagaagaga ggaatcaagc tgaagtcaaa ggatcactgc cttggattct 360

actgtgaatg atgacctgga aaatatcctg aacaacagct tcagggtgat catcagagac 420

aaaagttcca gagccaggta gggaaaccct caagccttgc aaagagcaaa atcatgccat 480

tgggttctta acctgctgag tgatttacta tatgttactg tgggaggcaa agcgctcaaa 540

tagcctgggt aagtatgtca aataaaaagc aaaagtggtg tttcttgaaa tgttagacct 600

gaggaaggaa tattgataac ttaccaataa ttttcagaat gatttataga tgtgcactta 660

gtcagtgtct ctccaccccg cacctgacaa gcagtttaga atttattcta agaatctagg 720

tttgctgggg gctacatggg aatcagcttc agtgaagagt ttgttggaat gattcactaa 780

attttctatt tccagcataa atccaagaac ctctcagact agtttattga cactgctttt 840

cctccataat ccatctcatc tccgtccatc atggacactt tgtagaatga caggtcctgg 900

cagagactca cagatgcttc tgaaacatcc tttgccttca aagaatgaac agcacacata 960

ctaaggatct cagtgatcca caaattagtt tttgccacaa tggttcttat gataaaagtc 1020

tttcattaac agcaaattgt tttataatag ttgttctgct ttataataat tgcatgcttc 1080

actttctttt cttttctttt ttttttcttt tttgcttttt agtgccgcag gtgcagcata 1140

tgaaatttcc caggctaggg gtcaaatcag aactacacct actggcctac gccacagcca 1200

cagcaactca ggatctaagc catgtcggtg acctacacta cagctcatgg caatgccaga 1260

tccttaaccc aatgagcgag gccagggatc gaacccatgt cctcatggat actagtcagg 1320

ctcattatcc gctgagccat aacaggaact cccgagtttg ctttttatca aaattggtac 1380

agccttattg tttctgaaaa ccacaaaatg aatgtattca cataatttta aaaggttaaa 1440

taatttatga tatacaagac aatagaaaga gaaaacgtca ttgcctcttt cttccacgac 1500

aacacgcctc cttaattgat ttgaagaaat aactactgag catggtttag tgtacttctt 1560

tcagcaatta gcctgtattc atagccatac atattcaatt aaaatgagat catgatatca 1620

cacaatacat accatacagc ctatagggat ttttacaatc atcttccaca tgactacata 1680

aaaacctacc taaaaaaaaa aaaaacccta cttcatcctc ctattggctg ctttgtgctc 1740

cattaaaaag ctctatcata attaggttat gatgaggatt tccatttttct acctttcaag 1800

caacatttca atgcacagtc ttatatacac atttgagcct acttttcttt ttctttcttt 1860

ttttggtttt ttttttttttt ttttttttgg tcttttttgtc ttttctaagg ctgcatatgg 1920

aggttcccag gctagctgtc taatcagaac tatagctgct ggcctacgcc acatccacag 1980

caatacaaga tctgagccat gtctgcaact tacaccacag ctcacagcaa cggtggatcc 2040

ttaaaccact gagcaaggcc agggatcaaa cccataactt catggctcct agttggattt 2100

gttaaccact gagccatgat ggcaactcct gagcctactt ttctaatcat ttccaaccct 2160

aggacacttt tttaagtttc atttttctcc ccccaccccc tgttttctga agtgtgtttg 2220

cttccactgg gtgacttcac tcccaggatc tcatctgcag gatactgcag ctaagtgtat 2280

gagctctgaa tttgaatccc aactctgcca ctcaaaggga taggagtttc cgatgtggcc 2340

caatgggatc agtggcatct ctgcagtgcc aggacgcagg ttccatccct ggcccagcac 2400

agtgggttaa gaatctggca ttgctgcagc tgaggcatag atttcaattg tgcctcagat 2460

ctgatccttg gcccaaggac tgcatatgcc tcagggcaac caaaaaagag aaaaggggggg 2520

tgatagcatt agtttctaga tttgggggat aattaaataa agtgatccat gtacaatgta 2580

tggcattttg taaatgctca acaaatttca actattatgg agttcccatc atggctcagt 2640

ggaagggaat ctgattagca tccatgagga cacaggtcca accccgacct tgctcagtgg 2700

gcattgctgt gagctgtggc atgggttaca gacgaagctc ggatctggca ttgctgtggc 2760

tgtggtgtaa gccagcaact acagctctca ttcagcccct agcctgggaa cctccatatg 2820

cctaaaagac aaaaaataaa atttaaatta aaaataaaga aatgttaact attatgattg 2880

gtactgcttg cattactgca aagaaagtca ctttctatac tctttaatat cttagttgac 2940

tgtgtgctca gtgaactatt ttggacactt aatttccact ctcttctatc tccaacttga 3000

caactctctt tcctctcttc tggtgagatc cactgctgac tttgctcttt aaggcaacta 3060

gaaaagtgct cagtgacaaa atcaaagaaa gttaccttaa tcttcagaat tacaatctta 3120

agttctcttg taaagcttac tatttcagtg gttagtatta ttccttggtc ccttacaact 3180

tatcagctct gatctattgc tgattttcaa ctatttattg ttggagtttt ttccttttttt 3240

ccctgttcat tctgcaaatg tttgctgagc atttgtcaag tgaagatact ggactgggcc 3300

ttccaaatat aagacaatga aacatcggga gttctcatta tggtgcagca gaaacgaatc 3360

caactaggaa atgtgaggtt gcaggttcga tccctgccct tgctcagtgg gttaaggatc 3420

cagcattacc gtgagctgtg gtgtaggttg cagacgtggc tcagatcctg cgttgctgtg 3480

gctgtggcat aggctggcag ctctagctct gattcgaccg ctagcctggg aacctccatg 3540

cgccccgagt gcagccctta aaaagcaaaa aaaaaagaaa gaaagaaaaa gacaatgaaa 3600

catcaaacag ctaacaatcc agtagggtag aaagaatctg gcaacagata agagcgatta 3660

aatgttctag gtccagtgac cttgcctctg tgctctacac agtcgtgcca cttgctgagg 3720

gagaaggtct ctcttgagtt gagtcctgaa agacattagt tgttcacaaa ctaatgccag 3780

tgagtgaagg tgtttccaag cagagggaga gtttggtaaa aagctggaag tcacagaaag 3840

actctaaaga gtttaggatg gtgggagcaa catacgctga gatggggctg gaaggttaag 3900

agggaaacaa ctatagtaag tgaagctgga ctcacagcaa agtgaggacc tcagcatcct 3960

tgatggggtt accatggaaa caccaaggca caccttgatt tccaaaacag caggcacctg 4020

attcagccca atgtgacatg gtgggtaccc ctctagctct acctgttctg tgacaactga 4080

caaccaacga agttaagtct ggatttttcta ctctgctgat ccttgttttt gtttcacacg 4140

tcatctatag cttcatgcca aaatagagtt caaggtaaga cgcgggcctt ggtttgatat 4200

acatgtagtc tatcttgttt gagacaatat ggtggcaagg aagaggttca aacaggaaaa 4260

tactctctaa ttatgattaa ctgagaaaag ctaaagagtc ccataatgac actgaatgaa 4320

gttcatcatt tgcaaaagcc ttcccccccc cccaggagac tataaaaaag tgcaattttt 4380

taaatgaact tatttacaaa acagaaatag actcacagac ataggaaacg aacagatggt 4440

taccaagggt gaaagggagt aggagggata aataaggagt ctggggttag cagatacacc 4500

ccagtgtaca caaaataaac aacagggacc tactatatag cacagggaac tatatgcagt 4560

agcttacaat aacctataat ggaaaagaat gtgaaaaaga atatatgtat gcgtgtgtgt 4620

gtaactgaat cactttgctg taacctgaat ctaacataac attgtaaatc aactacagtt 4680

ttttttttt ttaagtgcag ggttttggtg ttttttttt ttcatttttg tttttgtttt 4740

tgttttttgc tttttagggc cacacccaga catatggggg ttcccaggct aggggtctaa 4800

ttagagctac agttgccggc ttgcaccaca gccacagcaa catcagatcc gagccgcact 4860

tgcgacttac accacagctc atggcaatac cagatcctta acccactgag caaggcccag 4920

ggatcgtacc cgcaacctca tggttcctag tcagattcat ttctgctgcg ctacaatggg 4980

aactccaagt gcagtttttt gtaatgtgct tgtctttctt tgtaattcat attcatccta 5040

cttcccaata aataaataaa tacataaata ataaacatac cattgtaaat caactacaat 5100

ttttttaaa tgcagggttt ttgttttttg ttttttgttt tgtctttttg ccttttctag 5160

ggccgctccc atggcatatg gaggttccca ggctaggggt cgaatcggag ctgtagccac 5220

cggcctacgc cagagccaca gcaacgcggg atccgagccg cgtctgcaac ctacaccaca 5280

gctcacggca acgccggatc gttaacccac tgagcaaggg cagggatcga acctgcaacc 5340

tcatggttcc tagtcagatt cgttaactac tgagccacaa cggaaactcc taaagtgcag 5400

tttttaaatg tgcttgtctt tctttgtaat ttacactcaa cctacttccc aataaataaa 5460

taaataaaca aataaatcat agacatggtt gaattctaaa ggaagggacc atcaggcctt 5520

agacagaaat acgtcatctt ctagtatttt aaaacacact aaagaagaca aacatgctct 5580

gccagagaag cccagggcct ccacagctgc ttgcaaaggg agttaggctt cagtagctga 5640

cccaaggctc tgttcctctt cagggaaaag ggtttttgtt cagtgagaca gcagacagct 5700

gtcactgtgg tggacgttcg gccaaggaac caagctggaa ctcaaacgta agtcaatcca 5760

aacgttcctt ccttggctgt ctgtgtctta cggtctctgt ggctctgaaa tgattcatgt 5820

gctgactctc tgaaaccaga ctgacattct ccagggcaaa actaaagcct gtcatcaaac 5880

cggaaaactg agggcacatt ttctgggcag aactaagagt caggcactgg gtgaggaaaa 5940

acttgttaga atgatagttt cagaaactta ctgggaagca aagcccatgt tctgaacaga 6000

gctctgctca agggtcagga ggggaaccag tttttgtaca ggagggaagt tgagacgaac 6060

ccctgtgtat atggtttcgg cgcggggacc aagctggagc tcaaacgtaa gtggcttttt 6120

ccgactgatt ctttgctgtt tctaattgtt ggttggcttt ttgtccattt ttcagtgttt 6180

tcatcgaatt agttgtcagg gaccaaacaa attgccttcc cagattaggt accagggagg 6240

ggacattgct gcatgggaga ccagagggtg gctaattttt aacgtttcca agccaaaata 6300

actggggaag ggggcttgct gtcctgtgag ggtaggtttt tatagaagtg gaagttaagg 6360

ggaaatcgct atggttcact tttggctcgg ggaccaaagt ggagcccaaa attgagtaca 6420

ttttccatca attatttgtg agatttttgt cctgttgtgt catttgtgca agtttttgac 6480

attttggttg aatgagccat tcccagggac ccaaaaggat gagaccgaaa agtagaaaag 6540

agccaacttt taagctgagc agacagaccg aattgttgag tttgtgagga gagtagggtt 6600

tgtagggaga aaggggaaca gatcgctggc tttttctctg aattagcctt tctcatggga 6660

ctggcttcag agggggtttt tgatgaggga agtgttctag agccttaact gtgggttgtg 6720

ttcggtagcg ggaccaagct ggaaatcaaa cgtaagtgca cttttctact cc 6772

<210> 26
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 26
ccttcctcct gcacctgtca ac 22

<210> 27
<211> 22
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 27
tagacacacc agggtggcct tg 22

<210> 28
<211> 5918

<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 28

```
ccttcctcct gcacctgtca actcccaata aaccgtcctc cttgtcattc agaaatcatg     60
ctctccgctc acttgtgtct acccattttc gggcttgcat ggggtcatcc tcgaaggtgg    120
agagagtccc ccttggcctt ggggaagtcg agggggggcgg ggggaggcct gaggcatgtg    180
ccagcgaggg gggtcacctc cacgcccctg aggaccttct agaaccaggg gcgtggggcc    240
accgcctgag tggaaggctg tccacttttc ccccgggccc ccaggctccc tcctccgtgt    300
ggaccttgtc cacctctgac tggcccagcc actcatgcat tgtttccccg aaaccccagg    360
acgatagctc agcacgcgac agtgtccccc tctgagggcc tctgtccatt tcaggacgac    420
ccgcatgtac agcgtgacca ctctgctcac gcccactcac cacgtcctag agccccaccc    480
ccagccccat ccttaggggc acagccagct ccgaccgccc cggggacacc accctctgcc    540
ccttccccag gccctccctg tcacacgcac cacagggccc tccgtcccga gaccctgctc    600
cctcatccct cggtcccctc aggtagcctt ccacccgcgt gtgtcccgag gtcccagatg    660
cagcaaggcc cctgggacaa cgccagatct ctgctctccc cgacccctca gaagccagcc    720
cacgcctggc cccaccacca ctgcctaacg tccaagtgtc cataggcctc gggacctcca    780
agtccaggtt ctgcctctgg gattccgcca tgggtctgcc tgggaaatga tgcacttgga    840
ggagctcagc atgggatgcg ggaccttgtc tctaggcgct ccctcaggat cccacagctg    900
ccctgtgaga cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacaaaca    960
cgcatgcacg cacgccggca cacacgctat tgcagagatg gccacggtag ctgtgcctcg   1020
aggccgagtg gagtgtctag aactctcggg ggtcccctct gcagacgaca ctgctccatc   1080
ccccccgtgc cctgaagggc tcctcactct cccatcagga tctctccaag ctgctgacct   1140
ggagaggaag gggcctggga caggcgggga cactcagacc tccctgctgc ccctcctctg   1200
cctgggcttg gacggctccc cccttcccac gggtgaaggt gcaggtgggg agagggcacc   1260
cccctcagcc tcccagaccc agaccagccc ccgtggcagg ggcagcctgt gagcctccag   1320
ccagatgcag gtggcctggg gtgggggggtg gaggggggcgg gaggtttatg tttgaggctg   1380
tatcactgtg taatattttc ggcggtggga cccatctgac cgtcctcggt gagtctcccc   1440
ttttctctcc tccttgggga tccgagtgaa atctgggtcg atcttctctc cgttctcctc   1500
cgactggggc tgaggtctga acctcggtgg ggtccgaaga ggaggcccct aggccaggct   1560
cctcagcccc tccagcccga ccggccctct tgacacaggg tccagctaag ggcagacatg   1620
gaggctgcta gtccagggcc aggctctgag acccaagggc gctgcccaag gaacccttgc   1680
cccagggacc ctgggagcaa agctcctcac tcagagcctg cagccctggg gtctgaggac   1740
aaggagggac tgaggactgg gcgtggggag ttcaggcggg gacaccaggt ccagggaggt   1800
gacaaaggcg ctgggagggg gcggacggtg ccggggactc ctcctgggcc ctgtgggctc   1860
ggggtccttg tgaggaccct gagggactga ggggcccctg ggcctaggga cttgcagtga   1920
```

gggaggcagg gagtgtccct tgagaacgtg gcctccgcgg gctgggtccc cctcgtgctc 1980

ccagccggga ggacacccca gagcaagcgc cccaggtggg cggggagggt ctcctcacag 2040

gggcagctga cagatagagg cccccgccag gcagatgctt gatcctggca gttatactgg 2100

gttcgcacaa ctttccctga acaaggggcc ctccgaacag acacagacgc aacccagtcg 2160

acccaggctc agcacagaaa atgcactgac acccaaaacc ctcatctggg ggcctggccg 2220

gcatcccgcc ccaggaccca aggcccctgc cccctggcag ccctggacac ggtcctctgt 2280

gggcggtggg gtcggggctg tggtgacggt ggcatcgggg agcctgtgcc ccctccctga 2340

aagggcggag aggctcaaga ggggacagaa atgtcctccc ctaggaagac ctcggacggg 2400

ggcgggggggg tggtctccga cagacagatg cccgggaccg acagacctgc cgagggaaga 2460

gggcacctcg gtcgggttag gctccaggca gcacgaggga gcgaggctgg gagggtgagg 2520

acatgggagc ctgaggagga gctggagact tcagcaggcc cccagctccg ggcttcgggc 2580

tctgagatgc tcggacgcaa ggtgagtgac cccacctgtg gctgacctga cctcaggggg 2640

acaaggctca gcctgggact ctgtgtcccc atcgcctgca caggggattc ccctgatgga 2700

cactgagcca acgacctccc gtctctcccc gacccccagg tcagcccaag gccactccca 2760

cggtcaacct cttcccgccc tcctctgagg agctcggcac caacaaggcc accctggtgt 2820

gtctaataag tgacttctac ccgggcgccg tgacggtgac ctggaaggca ggcggcacca 2880

ccgtcaccca gggcgtggag accaccaagc cctcgaaaca gagcaacaac aagtacgcgg 2940

ccagcagcta cctggccctg tccgccagtg actggaaatc ttccagcggc ttcacctgcc 3000

aggtcaccca cgaggggacc attgtggaga agacagtgac gccctccgag tgcgcctagg 3060

tccctgggcc cccaccctca ggggcctgga gccacaggac ccccgcgagg gtctccccgc 3120

gaccctggtc cagcccagcc cttcctcctg cacctgtcaa ctcccaataa accgtcctcc 3180

ttgtcattca gaaatcatgc tctccgctca cttgtgtcta cccatttttcg ggcttgcatg 3240

gggtcatcct cgaaggtgga gagagtcccc cttggccttg gggaaatcga gggggggcggg 3300

gggaggcctg aggcatgtgc cagcgagggg ggtcacctcc acgcccctga ggaccttcta 3360

gaaccagggg cgtggggcca ccgccagagt ggaaggctgt ccacttttcc cccgggcccc 3420

caggctccct cctccgtgtg gaccttgtcc acctctgact ggcccagcca ctcatgcatt 3480

gtttccccga aaccccagga cgatagctca gcacgcgaca gtgtcccccct ctgagggcct 3540

ctgtccattt caggacgacc cgcatgtaca gcgtgaccac tctgctcacg cccactcacc 3600

acgtcctaga gccccacccc cagccccatc cttaggggca cagccagctc cgaccgcccc 3660

ggggacacca ccctctgccc cttccccagg ccctccctgt cacacgcacc acagggccct 3720

ccgtcccgag accctgctcc ctcatccctc ggtcccctca ggtagccttc cacccgcgtg 3780

tgtcccgagg tcccagatgc agcaaggccc ctgggacaac gccagatctc tgctctcccc 3840

gaccctcaga agccagccca cgcctggccc accaccactg cctaacgtcc aagtgtccat 3900

aggctcggga cctccaagtc caggttctgc ctctgggatt ccgccatggg tctgcctgga 3960

atgatgcact tggaggagct cagcatggga tgcggaactt gtctagcgct cctcagatcc 4020

acagctgcct gtgagacaca cacacacaca cacacacacc aaacacgcat gcacgcacgc 4080

cggcacacac gctattacag agatggccac ggtagctgtg cctcgaggcc gagtggagtg 4140

tctagaactc tcgggggtcc cctctgcaga cgacactgct ccatcccccc cgtgccctga 4200

agggctcctc actctcccat caggatctct ccaagctgct gacctggaga ggaaggggcc 4260

tgggacaggc ggggacactc agacctccct gctgcccctc ctctgcctgg gcttggacgg 4320

ctcccccctt cccacgggtg aaggtgcagg tggggagagg gcacccccct caccctccca 4380

gacccagacc agcccccgtg gcaggggcag cctgtgagcc tccagccaga tgcaggtggc 4440

ctggggtggg gggtggaggg ggcgggaggt ttatgtttga ggctgtattc atctgtgtaa 4500

tattttcggc ggtgggaccc atctgaccgt cctcggtgag tctccccttt tctttcctcc 4560

ttggggatcc gagtgaaatc tgggtcgatc ttctctccgt tctcctccga ctggggctga 4620

ggtctgaacc tcggtggggt ccgaagagga ggcccctagg ccggctcctc agcccctcca 4680

gcccgacccg ccctcttgac acagggtcca gctaagggca gacatggctg ctagtccagg 4740

gccaggctct gagacccaag ggcgctgccc aaggaaccct tgccccaggg accctgggag 4800

caaagctcct cactcagagc ctgcagccct ggggtctgag gacaaggagg gactgaggac 4860

tgggcgtggg gagttcaggc ggggacaccg ggtccaggga ggtgacaaag gcgctgggag 4920

ggggcggacg gtgccggaga ctcctcctgg gccctgtggg ctcgtggtcc ttgtgaggac 4980

cctgagggct gaggggcccc tgggcctagg gacttgcagt gagggaggca gggagtgtcc 5040

cttgagaacg tggcctccgc gggctgggtc cccctcgtgc tcccagcagg gaggacaccc 5100

cagagcaagc gccccaggtg ggcggggagg gtctcctcac aggggcagct gacagataga 5160

cggcccccgc cagacagatg cttgatcctg gtcagtactg ggttcgccac ttccctgaac 5220

aggggccctc cgaacagaca cagacgcaga ccaggctcag cacagaaaat gcactgacac 5280

ccaaaaccct catctggggg cctggccggc atcccgcccc aggacccaag gcccctgccc 5340

cctggcagcc ctggacacgg tcctctgtgg gcggtggggt cggggctgtg gtgacggtgg 5400

catcggggag cctgtgcccc ctccctgaaa gggcggagag gctcaagagg ggacagaaat 5460

gtcctccccc aggaagacct cggacggggg cgggggggtg gtctccgaca gacagatgcc 5520

cgggaccgac agacctgccg agggaagagg gcacctcggt cgggttaggc tccaggcagc 5580

acgagggagc gaggctggga gggtgaggac atgggagcct gaggaggagc tggagacttc 5640

agcaggcccc cagctccggg cttcgggctc tgagatgctc ggacgcaagg tgagtgaccc 5700

cacctgtggc tgacctgacc tgacctcagg gggacaaggc tcagcctggg actctgtgtc 5760

cccatcgcct gcacagggga ttcccctgat ggacactgag ccaacgacct cccgtctctc 5820

cccgaccccc aggtcagccc aaggccactc ccacggtcaa cctcttcccg ccctcctctg 5880

aggagctcgg caccaacaag gccaccctgg tgtgtcta 5918

<210> 29
<211> 11051
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 29

```
tctagaagac gctggagaga ggccagactt cctcggaaca gctcaaagag ctctgtcaaa     60
gccagatccc atcacacgtg ggcaccaata ggccatgcca gcctccaagg gccgaactgg    120
gttctccacg gcgcacatga agcctgcagc ctggcttatc ctcttccgtg gtgaagaggc    180
aggcccggga ctggacgagg ggctagcagg gtgtggtagg caccttgcgc cccccacccc    240
ggcaggaacc agagaccctg gggctgagag tgagcctcca aacaggatgc cccacccttc    300
aggccacctt tcaatccagc tacactccac ctgccattct cctctgggca cagggcccag    360
cccctggatc ttggccttgg ctcgacttgc acccacgcgc acacacacac ttcctaacgt    420
gctgtccgct caccctccc cagcgtggtc catgggcagc acggcagtgc gcgtccggcg    480
gtagtgagtg cagaggtccc ttcccctccc ccaggagccc caggggtgtg tgcagatctg    540
ggggctcctg tcccttacac cttcatgccc ctcccctcat acccacccctc caggcgggag    600
gcagcgagac ctttgcccag ggactcagcc aacgggcaca cgggaggcca gccctcagca    660
gctggctccc aaagaggagg tgggaggtag gtccacagct gccacagaga gaaaccctga    720
cggaccccac aggggccacg ccagccggaa ccagctccct cgtgggtgag caatggccag    780
ggccccgccg gccaccacgg ctggccttgc gccagctgag aactcacgtc cagtgcaggg    840
agactcaaga cagcctgtgc acacagcctc ggatctgctc ccatttcaag cagaaaaagg    900
aaaccgtgca ggcagccctc agcatttcaa ggattgtagc agcggccaac tattcgtcgg    960
cagtggccga ttagaatgac cgtggagaag ggcggaaggg tctctcgtgg gctctgcggc   1020
caacaggccc tggctccacc tgcccgctgc cagcccgagg ggcttgggcc gagccaggaa   1080
ccacagtgct caccgggacc acagtgactg accaaactcc cggccagagc agccccaggc   1140
cagccgggct ctcgccctgg aggactcacc atcagatgca caaggggcg agtgtggaag    1200
agacgtgtcg cccgggccat ttgggaaggc gaagggacct tccaggtgga caggaggtgg   1260
gacgcactcc aggcaaggga ctgggtcccc aaggcctggg gaaggggtac tggcttgggg   1320
gttagcctgg ccagggaacg gggagcgggg cgggggggctg agcagggagg acctgacctc  1380
gtgggagcga ggcaagtcag gcttcaggca gcagccgcac atcccagacc aggaggctga   1440
ggcaggaggg gcttgcagcg gggcgggggc ctgcctggct ccgggggctc ctgggggacg   1500
ctggctcttg tttccgtgtc ccgcagcaca gggccagctc gctgggccta tgcttacctt   1560
gatgtctggg gccggggcgt cagggtcgtc gtctcctcag gggagagtcc cctgaggcta   1620
```

cgctgggggg ggactatggc agctccacca ggggcctggg gaccaggggc ctggaccagg 1680

ctgcagcccg gaggacgggc agggctctgg ctctccagca tctggccctc ggaaatggca 1740

gaacccctgg cgggtgagcg agctgagagc gggtcagaca gacaggggcc ggccggaaag 1800

gagaagttgg gggcagagcc cgccaggggc caggcccaag gttctgtgtg ccagggcctg 1860

ggtgggcaca ttggtgtggc catggctact tagattcgtg gggccagggc atcctggtca 1920

ccgtctcctc aggtgagcct ggtgtctgat gtccagctag gcgctggtgg gccgcgggtg 1980

ggcctgtctc aggctagggc aggggctggg atgtgtattt gtcaaggagg ggcaacaggg 2040

tgcagactgt gcccctggaa acttgaccac tggggcaggg gcgtcctggt cacgtctcct 2100

caggtaagac ggccctgtgc ccctctctcg cgggactgga aaaggaattt tccaagattc 2160

cttggtctgt gtggggccct ctggggcccc cgggggtggc tcccctcctg cccagatggg 2220

gcctcggcct gtggagcacg ggctgggcac acagctcgag tctagggcca cagaggcccg 2280

ggctcagggc tctgtgtggc ccggcgactg gcaggggggct cgggtttttg gacacccccct 2340

aatgggggcc acagcactgt gaccatcttc acagctgggg ccgaggagtc gaggtcaccg 2400

tctcctcagg tgagtcctcg tcagccctct ctcactctct ggggggtttt gctgcatttt 2460

gtgggggaaa gaggatgcct gggtctcagg tctaaaggtc tagggccagc gccggggccc 2520

aggaaggggc cgaggggcca ggctcggctc ggccaggagc agagcttcca gacatctcgc 2580

ctcctggcgg ctgcagtcag gcctttggcc ggggggggtct cagcaccacc aggcctcttg 2640

gctcccgagg tccccggccc cggctgcctc accaggcacc gtgcgcggtg ggcccgggct 2700

cttggtcggc caccctttct taactgggat ccgggcttag ttgtcgcaat gtgacaacgg 2760

gctcgaaagc tggggccagg ggaccctagt ctacgacgcc tcgggtgggt gtcccgcacc 2820

cctccccact ttcacggcac tcggcgagac ctggggagtc aggtgttggg gacactttgg 2880

aggtcaggaa cgggagctgg ggagagggct ctgtcagcgg ggtccagaga tgggccgccc 2940

tccaaggacg ccctgcgcgg ggacaagggc ttcttggcct ggcctggccg cttcacttgg 3000

gcgtcagggg gggcttcccg gggcaggcgg tcagtcgagg cgggttggaa ttctgagtct 3060

gggttcgggg ttcggggttc ggccttcatg aacagacagc ccaggcgggc cgttgtttgg 3120

cccctggggg cctggttgga atgcgaggtc tcgggaagtc aggagggagc ctggccagca 3180

gagggttccc agccctgcgg ccgagggacc tggagacggg cagggcattg gccgtcgcag 3240

ggccaggcca cacccccag gtttttgtgg ggcgagcctg gagattgcac cactgtgatt 3300

actatgctat ggatctctgg ggcccaggcg ttgaagtcgt cgtgtcctca ggtaagaacg 3360

gccctccagg gcctttaatt tctgctctcg tctgtgggct tttctgactc tgatcctcgg 3420

gaggcgtctg tgccccccc ggggatgagg ccggcttgcc aggaggggtc agggaccagg 3480

agcctgtggg aagttctgac gggggctgca ggcgggaagg gccccaccgg ggggcgagcc 3540

ccaggccgct gggcggcagg agacccgtga gagtgcgcct tgaggagggt gtctgcggaa 3600

ccacgaacgc ccgccgggaa gggcttgctg caatgcggtc ttcagacggg aggcgtcttc 3660

tgccctcacc gtctttcaag cccttgtggg tctgaaagag ccatgtcgga gagagaaggg 3720

acaggcctgt cccgacctgg ccgagagcgg gcagccccgg gggagagcgg ggcgatcggc 3780

ctgggctctg tgaggccagg tccaagggag gacgtgtggt cctcgtgaca ggtgcacttg 3840

cgaaacctta gaagacgggg tatgttggaa gcggctcctg atgtttaaga aaagggagac 3900

tgtaaagtga gcagagtcct caagtgtgtt aaggttttaa aggtcaaagt gttttaaacc 3960

tttgtgactg cagttagcaa gcgtgcgggg agtgaatggg gtgccagggt ggccgagagg 4020

cagtacgagg gccgtgccgt cctctaattc agggcttagt tttgcagaat aaagtcggcc 4080

tgttttctaa aagcattggt ggtgctgagc tggtggagga ggccgcgggc agccctggcc 4140

acctgcagca ggtggcagga agcaggtcgg ccaagaggct attttaggaa gccagaaaac 4200

acggtcgatg aatttatagc ttctggtttc caggaggtgg ttgggcatgg ctttgcgcag 4260

cgccacagaa ccgaaagtgc ccactgagaa aaaacaactc ctgcttaatt tgcatttttc 4320

taaaagaaga aacagaggct gacggaaact ggaaagttcc tgttttaact actcgaattg 4380

agttttcggt cttagcttat caactgctca cttagattca ttttcaaagt aaacgtttaa 4440

gagccgaggc attcctatcc tcttctaagg cgttattcct ggaggctcat tcaccgccag 4500

cacctccgct gcctgcaggc attgctgtca ccgtcaccgt gacggcgcgc acgattttca 4560

gttggcccgc ttcccctcgt gattaggaca gacgcgggca ctctggccca gccgtcttgg 4620

ctcagtatct gcaggcgtcc gtctcgggac ggagctcagg ggaagagcgt gactccagtt 4680

gaacgtgata gtcggtgcgt tgagaggaga cccagtcggg tgtcgagtca gaaggggccc 4740

ggggcccgag gccctgggca ggacggcccg tgccctgcat cacgggccca gcgtcctaga 4800

ggcaggactc tggtggagag tgtgagggtg cctggggccc ctccggagct ggggccgtgc 4860

ggtgcaggtt gggctctcgg cgcggtgttg gctgtttctg cgggatttgg aggaattctt 4920

ccagtgatgg gagtcgccag tgaccgggca ccaggctggt aagagggagg ccgccgtcgt 4980

ggccagagca gctgggaggg ttcggtaaaa ggctcgcccg tttcctttaa tgaggacttt 5040

tcctggaggg catttagtct agtcgggacc gttttcgact cgggaagagg gatgcggagg 5100

agggcatgtg cccaggagcc gaaggcgccg cggggagaag cccagggctc tcctgtcccc 5160

acagaggcga cgccactgcc gcagacagac agggcctttc cctctgatga cggcaaaggc 5220

gcctcggctc ttgcggggtg ctgggggggа gtcgccccga agccgctcac ccagaggcct 5280

gaggggtgag actgaccgat gcctcttggc cgggcctggg gccggaccga gggggactcc 5340

gtggaggcag ggcgatggtg gctgcgggag ggaaccgacc ctgggccgag cccggcttgg 5400

cgattcccgg gcgagggccc tcagccgagg cgagtgggtc cggcggaacc acccttttctg 5460

gccagcgcca cagggctctc gggactgtcc ggggcgacgc tgggctgccc gtggcaggcc 5520

tgggctgacc tggacttcac cagacagaac agggctttca gggctgagct gagccaggtt 5580

tagcgaggcc aagtggggct gaaccaggct caactggcct gagctgggtt gagctgggct 5640

gacctgggct gagctgagct gggctgggct gggctgggct gggctgggct gggctggact 5700

ggctgagctg agctgggttg agctgagctg agctggcctg ggttgagctg ggctgggttg 5760

agctgagctg ggttgagctg ggttgagctg ggttgatctg agctgagctg ggctgagctg 5820

agctaggctg gggtgagctg ggctgagctg gtttgagttg ggttgagctg agctgagctg 5880

ggctgtgctg gctgagctag gctgagctag gctaggttga gctgggctgg gctgagctga 5940

gctaggctgg gctgatttgg gctgagctga gctgagctag gctgcgttga gctggctggg 6000

ctggattgag ctggctgagc tggctgagct gggctgagct ggcctgggtt gagctgagct 6060

ggactggttt gagctgggtc gatctgggtt gagctgtcct gggttgagct gggctgggtt 6120

gagctgagct gggttgagct gggctcagca gagctgggtt gggctgagct gggttgagct 6180

gagctgggct gagctggcct gggttgagct gggctgagct gagctgggct gagctggcct 6240

gtgttgagct gggctgggtt gagctgggct gagctggatt gagctgggtt gagctgagct 6300

gggctgggct gtgctgactg agctgggctg agctaggctg gggtgagctg ggctgagctg 6360

atccgagcta ggctgggctg gtttgggctg agctgagctg agctaggctg gattgatctg 6420

gctgagctgg gttgagctga gctgggctga gctggtctga gctggcctgg gtcgagctga 6480

gctggactgg tttgagctgg gtcgatctgg gctgagctgg cctgggttga gctgggctgg 6540

gttgagctga gctgggttga gctgggctga gctgagggct ggggtgagct gggctgaact 6600

agcctagcta ggttgggctg agctgggctg gtttgggctg agctgagctg agctaggctg 6660

cattgagcag gctgagctgg gctgagcagg cctggggtga gctgggctag gtggagctga 6720

gctgggtcga gctgagttgg gctgagctgg cctgggttga ggtaggctga gctgagctga 6780

gctaggctgg gttgagctgg ctgggctggt ttgcgctggg tcaagctggg ccgagctggc 6840

ctgggttgag ctgggctcgg ttgagctggg ctgagctgag ccgacctagg ctgggatgag 6900

ctgggctgat ttgggctgag ctgagctgag ctaggctgca ttgagcaggc tgagctgggc 6960

ctggagcctg gcctggggtg agctgggctg agctgcgctg agctaggctg ggttgagctg 7020

gctgggctgg tttgcgctgg gtcaagctgg gccgagctgg cctgggatga gctgggccgg 7080

tttgggctga gctgagctga gctaggctgc attgagcagg ctgagctggg ctgagctggc 7140

ctggggtgag ctgggctgag ctaagctgag ctgggctggt ttgggctgag ctggctgagc 7200

tgggtcctgc tgagctgggc tgagctgacc aggggtgagc tgggctgagt taggctgggc 7260

tcagctaggc tgggttgatc tggcagggct ggtttgcgct gggtcaagct cccgggagat 7320

ggcctgggat gagctgggct ggtttgggct gagctgagct gagctgagct aggctgcatt 7380

gagcaggctg agctgggctg agctggcctg gggtgagctg ggctgggtgg agctgagctg 7440

ggctgaactg ggctaagctg gctgagctgg atcgagctga gctgggctga gctggcctgg 7500

ggttagctgg gctgagctga gctgagctag gctgggttga gctggctggg ctggtttgcg 7560

ctgggtcaag ctgggccgag ctggcctggg ttgagctggg ctgggctgag ctgagctagg 7620

ctgggttgag ctgggctggg ctgagctgag ctaggctgca ttgagctggc tgggatggat 7680

tgagctggct gagctggctg agctggctga gctgggctga gctggcctgg gttgagctgg 7740

gctgggttga gctgagctgg gctgagctgg gctcagcaga gctgggttga gctgagctgg 7800

gttgagctgg ggtgagctgg gctgagcaga gctgggttga gctgagctgg gttgagctgg 7860

gctcgagcag agctgggttg agctgagctg ggttgagctg ggctcagcag agctgggttg 7920

agctgagctg ggttgagctg ggctgagcta gctgggctca gctaggctgg gttgagctga 7980

gctgggctga actgggctga gctgggctga actgggctga gctgggctga gctgggctga 8040

gcagagctgg gctgagcaga gctgggttgg tctgagctgg gttgagctgg gctgagctgg 8100

gctgagcaga gttgggttga gctgagctgg gttcagctgg gctgagctag gctgggttga 8160

gctgggttga gttgggctga gctgggctgg gttgagcgga gctgggctga actgggctga 8220

gctgggctga gcggaactgg gttgatctga attgagctgg gctgagccgg gctgagccgg 8280

gctgagctgg gctaggttga gcttgggtga gcttgcctca gctggtctga gctaggttgg 8340

gtggagctag gctggattga gctgggctga gctgagctga tctggcctca gctgggctga 8400

ggtaggctga actgggctgt gctgggctga gctgagctga gccagtttga gctgggttga 8460

gctgggctga gctgggctgt gttgatcttt cctgaactgg gctgagctgg gctgagctgg 8520

cctagctgga ttgaacgggg gtaagctggg ccaggctgga ctgggctgag ctgagctagg 8580

ctgagctgag ttgaattggg ttaagctggg ctgagatggg ctgagctggg ctgagctggg 8640

ttgagccagg tcggactggg ttaccctggg ccacactggg ctgagctggg cggagctcga 8700

ttaacctggt caggctgagt cgggtccagc agacatgcgc tggccaggct ggcttgacct 8760

ggacacgttc gatgagctgc cttgggatgg ttcacctcag ctgagccagg tggctccagc 8820

tgggctgagc tggtgaccct gggtgacctc ggtgaccagg ttgtcctgag tccgggccaa 8880

gccgaggctg catcagactc gccagaccca aggcctgggc cccggctggc aagccagggg 8940

cggtgaaggc tgggctggca ggactgtccc ggaaggaggt gcacgtggag ccgcccggac 9000

cccgaccggc aggacctgga aagacgcctc tcactccccc ttctcttctg tcccctctcg 9060

ggtcctcaga gagccagtct gccccgaatc tctacccccc cgtctcctgc gtcagccccc 9120

cgtccgatga gagcctggtg gccctgggct gcctggcccg ggacttcctg cccagctccg 9180

tcaccttctc ctggaactac aagaacagca gcaaggtcag cagccagaac atccaggact 9240

tcccgtccgt cctgagaggc ggcaagtact tggcctcctc ccgggtgctc ctaccctctg 9300

tgagcatccc ccaggaccca gaggccttcc tggtgtgcga ggtccagcac cccagtggca 9360

ccaagtccgt gtccatctct gggccaggtg agctgggctc cccctgtggc tgtggcgggg 9420

gcggggccgg gtgccgccgg cacagtgacg ccccgttcct gcctgcagtc gtagaggagc 9480

agccccccgt cttgaacatc ttcgtcccca cccgggagtc cttctccagt actccccagc 9540

gcacgtccaa gctcatctgc caggcctcag acttcagccc caagcagatc tccatggcct 9600

ggttccgtga tgggaaacgg gtggtgtctg gcgtcagcac aggccccgtg gagaccctac 9660

agtccagtcc ggtgacctac aggctccaca gcatgctgac cgtcacggag tccgagtggc 9720

tcagccagag cgtcttcacc tgccaggtgg agcacaaagg gctgaactac gagaagaacg 9780

cgtcctctct gtgcacctcc agtgagtgca gcccctcggg ccgggcggcg gggcggcggg 9840

agccacacac acaccagctg ctccctgagc cttggcttcc gggagtggcc aaggcgggga 9900

ggggctgtgc agggcagctg gagggcactg tcagctgggg cccagcaccc cctcaccccg 9960

gcagggcccg ggctccgagg ggccccgcag tcgcaggccc tgctcttggg ggaagcccta 10020

cttggcccct tcagggcgct gacgctcccc ccacccaccc ccgcctagat cccaactctc 10080

ccatcaccgt cttcgccatc gccccctcct tcgctggcat cttcctcacc aagtcggcca 10140

agctttcctg cctggtcacg ggcctcgtca ccagggagag cctcaacatc tcctggaccc 10200

gccaggacgg cgaggttctg aagaccagta tcgtcttctc tgagatctac gccaacggca 10260

ccttcggcgc caggggcgaa gcctccgtct gcgtggagga ctgggagtcg ggcgacaggt 10320

tcacgtgcac ggtgacccac acggacctgc cctcgccgct gaagcagagc gtctccaagc 10380

ccagaggtag gccctgccct gccccctgcct ccgcccggcc tgtgccttgg ccgccggggc 10440

gggagccgag cctggccgag gagcgccctc ggccccccgc ggtcccgacc cacacccctc 10500

ctgctctcct ccccagggat cgccaggcac atgccgtccg tgtacgtgct gccgccggcc 10560

ccggaggagc tgagcctgca ggagtgggcc tcggtcacct gcctggtgaa gggcttctcc 10620

ccggcggacg tgttcgtgca gtggctgcag aaggggggagc ccgtgtccgc cgacaagtac 10680

gtgaccagcg cgccggtgcc cgagcccgag cccaaggccc ccgcctccta cttcgtgcag 10740

agcgtcctga cggtgagcgc caaggactgg agcgacgggg agacctacac ctgcgtcgtg 10800

ggccacgagg ccctgcccca cacggtgacc gagaggaccg tggacaagtc caccggtaaa 10860

cccaccctgt acaacgtctc cctggtcctg tccgacacgg ccagcacctg ctactgaccc 10920

cctggctgcc cgccgcggcc ggggccagag ccccgggcg accatcgctc tgtgtgggcc 10980

tgtgtgcaac ccgaccctgt cggggtgagc ggtcgcattt ctgaaaatta gaaataaaag 11040

atctcgtgcc g 11051

<210> 30
<211> 12048
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 30

gcgtccgaag tcaaaaatat ctgcagcctt catgtattca tagaaacaag gaatgtctac 60

attttccaaa gtgggaccag aatcttgggt catgtctaag gcatgtgcat ttgcacatgg 120

taggcaaagg actttgcttc tcccagcaca tctttctgca gagatccatg gaaacaagac 180

tcaactccaa agcagcaaag aagcagcaag ttctcaagtg atctcctctg actccctcct 240

cccaggctaa tgaagccatg ttgcccctgg gggattaagg gcaggtgtcc attgtggcac 300

ccagcccgaa gacaagcaat ttgatcaggt tctgagcact cctgaatgtg gactctggaa 360

ttttctcctc accttgtggc atatcagctt aagtcaagta caagtgacaa acaacataat 420

cctaagaaga gaggaatcaa gctgaagtca aaggatcact gccttggatt ctactgtgaa 480

tgatgacctg gaaaatatcc tgaacaacag cttcagggtg atcatcagag acaaaagttc 540

cagagccagg tagggaaacc ctcaagcctt gcaaagagca aaatcatgcc attgggttct 600

taacctgctg agtgatttac tatatgttac tgtgggaggc aaagcgctca aatagcctgg 660

gtaagtatgt caaataaaaa gcaaaagtgg tgtttcttga aatgttagac ctgaggaagg 720

aatattgata acttaccaat aattttcaga atgatttata gatgtgcact tagtcagtgt 780

ctctccaccc cgcacctgac aagcagttta gaatttattc taagaatcta ggtttgctgg 840

gggctacatg ggaatcagct tcagtgaaga gtttgttgga atgattcact aaattttcta 900

tttccagcat aaatccaaga acctctcaga ctagtttatt gacactgctt ttcctccata 960

atccatctca tctccgtcca tcatggacac tttgtagaat gacaggtcct ggcagagact 1020

cacagatgct tctgaaacat cctttgcctt caaagaatga acagcacaca tactaaggat 1080

ctcagtgatc cacaaattag tttttgccac aatggttctt atgataaaag tctttcatta 1140

acagcaaatt gttttataat agttgttctg ctttataata attgcatgct tcactttctt 1200

ttctttttctt ttttttttctt tttttgcttt ttagtgccgc aggtgcagca tatgaaattt 1260

cccaggctag gggtcaaatc agaactacac ctactggcct acgccacagc cacagcaact 1320

caggatctaa gccatgtcgg tgacctacac tacagctcat ggcaatgcca gatccttaac 1380

ccaatgagcg aggccaggga tcgaacccat gtcctcatgg atactagtca ggctcattat 1440

ccgctgagcc ataacaggaa ctcccgagtt tgctttttat caaaattggt acagccttat 1500

tgtttctgaa aaccacaaaa tgaatgtatt cacataattt taaaaggtta aataatttat 1560

gatatacaag acaatagaaa gagaaaacgt cattgcctct ttcttccacg acaacacgcc 1620

tccttaattg atttgaagaa ataactactg agcatggttt agtgtacttc tttcagcaat 1680

tagcctgtat tcatagccat acatattcaa ttaaaatgag atcatgatat cacacaatac 1740

ataccataca gcctataggg atttttacaa tcatcttcca catgactaca taaaaaccta 1800

cctaaaaaaa aaaaaaaccc tacttcatcc tcctattggc tgctttgtgc tccattaaaa 1860

agctctatca taattaggtt atgatgagga tttccatttt ctacctttca agcaacattt 1920

caatgcacag tcttatatac acatttgagc ctacttttct ttttctttct ttttttggtt 1980

ttttttttttt ttttttttttt ggtctttttg tcttttctaa ggctgcatat ggaggttccc 2040

aggctagctg tctaatcaga actatagctg ctggcctacg ccacatccac agcaatacaa 2100

gatctgagcc atgtctgcaa cttacaccac agctcacagc aacggtggat ccttaaacca 2160

ctgagcaagg ccagggatca aacccataac ttcatggctc ctagttggat ttgttaacca 2220

ctgagccatg atggcaactc ctgagcctac ttttctaatc atttccaacc ctaggacact 2280

tttttaagtt tcatttttct ccccccaccc cctgttttct gaagtgtgtt tgcttccact 2340

gggtgacttc actcccagga tctcatctgc aggatactgc agctaagtgt atgagctctg 2400

aatttgaatc ccaactctgc cactcaaagg gataggagtt tccgatgtgg cccaatggga 2460

tcagtggcat ctctgcagtg ccaggacgca ggttccatcc ctggcccagc acagtgggtt 2520

aagaatctgg cattgctgca gctgaggcat agatttcaat tgtgcctcag atctgatcct 2580

tggcccaagg actgcatatg cctcagggca accaaaaaag agaaaagggg ggtgatagca 2640

ttagtttcta gatttggggg ataattaaat aaagtgatcc atgtacaatg tatggcattt 2700

tgtaaatgct caacaaattt caactattat ggagttccca tcatggctca gtggaaggga 2760

atctgattag catccatgag gacacaggtc caacccccgac cttgctcagt gggcattgct 2820

gtgagctgtg gcatgggtta cagacgaagc tcggatctgg cattgctgtg gctgtggtgt 2880

aagccagcaa ctacagctct cattcagccc ctagcctggg aacctccata tgcctaaaag 2940

acaaaaaata aaatttaaat taaaaataaa gaaatgttaa ctattatgat tggtactgct 3000

tgcattactg caaagaaagt cactttctat actctttaat atcttagttg actgtgtgct 3060

cagtgaacta ttttggacac ttaatttcca ctctcttcta tctccaactt gacaactctc 3120

tttcctctct tctggtgaga tccactgctg actttgctct ttaaggcaac tagaaaagtg 3180

ctcagtgaca aaatcaaaga aagttacctt aatcttcaga attacaatct taagttctct 3240

tgtaaagctt actatttcag tggttagtat tattccttgg tcccttacaa cttatcagct 3300

ctgatctatt gctgattttc aactatttat tgttggagtt ttttcctttt ttccctgttc 3360

attctgcaaa tgtttgctga gcatttgtca agtgaagata ctggactggg ccttccaaat 3420

ataagacaat gaaacatcgg gagttctcat tatggtgcag cagaaacgaa tccaactagg 3480

aaatgtgagg ttgcaggttc gatccctgcc cttgctcagt gggttaagga tccagcatta 3540

ccgtgagctg tggtgtaggt tgcagacgtg gctcagatcc tgcgttgctg tggctgtggc 3600

ataggctggc agctctagct ctgattcgac cgctagcctg ggaacctcca tgcgccccga 3660

gtgcagccct taaaaagcaa aaaaaaaaga aagaaagaaa aagacaatga aacatcaaac 3720

agctaacaat ccagtagggt agaaagaatc tggcaacaga taagagcgat taaatgttct 3780

aggtccagtg accttgcctc tgtgctctac acagtcgtgc cacttgctga gggagaaggt 3840

ctctcttgag ttgagtcctg aaagacatta gttgttcaca aactaatgcc agtgagtgaa 3900

ggtgtttcca agcagaggga gagtttggta aaaagctgga agtcacagaa agactctaaa 3960

gagtttagga tggtgggagc aacatacgct gagatggggc tggaaggtta agagggaaac 4020

aactatagta agtgaagctg gactcacagc aaagtgagga cctcagcatc cttgatgggg 4080

ttaccatgga aacaccaagg cacaccttga tttccaaaac agcaggcacc tgattcagcc 4140

caatgtgaca tggtgggtac ccctctagct ctacctgttc tgtgacaact gacaaccaac 4200

gaagttaagt ctggattttc tactctgctg atccttgttt ttgtttcaca cgtcatctat 4260

agcttcatgc caaaatagag ttcaaggtaa gacgcgggcc ttggtttgat atacatgtag 4320

tctatcttgt ttgagacaat atggtggcaa ggaagaggtt caaacaggaa aatactctct 4380

aattatgatt aactgagaaa agctaaagag tcccataatg acactgaatg aagttcatca 4440

tttgcaaaag ccttcccccc cccccaggag actataaaaa agtgcaattt tttaaatgaa 4500

cttatttaca aaacagaaat agactcacag acataggaaa cgaacagatg gttaccaagg 4560

gtgaaaggga gtaggaggga taaataagga gtctggggtt agcagataca ccccagtgta 4620

cacaaaataa acaacaggga cctactatat agcacaggga actatatgca gtagcttaca 4680

ataacctata atggaaaaga atgtgaaaaa gaatatatgt atgcgtgtgt gtgtaactga 4740

atcactttgc tgtaacctga atctaacata acattgtaaa tcaactacag ttttttttt 4800

ttttaagtgc agggttttgg tgttttttt ttttcatttt tgtttttgtt tttgttttt 4860

gcttttttagg gccacaccca gacatatggg ggttcccagg ctaggggtct aattagagct 4920

acagttgccg gcttgcacca cagccacagc aacatcagat ccgagccgca cttgcgactt 4980

acaccacagc tcatggcaat accagatcct taacccactg agcaaggccc agggatcgta 5040

cccgcaacct catggttcct agtcagattc atttctgctg cgctacaatg ggaactccaa 5100

gtgcagtttt ttgtaatgtg cttgtctttc tttgtaattc atattcatcc tacttcccaa 5160

taaataaata aatacataaa taataaacat accattgtaa atcaactaca attttttta 5220

aatgcagggt ttttgttttt tgttttttgt tttgtctttt tgccttttct agggccgctc 5280

ccatggcata tggaggttcc caggctaggg gtcgaatcgg agctgtagcc accggcctac 5340

gccagagcca cagcaacgcg ggatccgagc cgcgtctgca acctacacca cagctcacgg 5400

caacgccgga tcgttaaccc actgagcaag ggcagggatc gaacctgcaa cctcatggtt 5460

cctagtcaga ttcgttaact actgagccac aacggaaact cctaaagtgc agtttttaaa 5520

tgtgcttgtc tttctttgta atttacactc aacctacttc ccaataaata aataaataaa 5580

caaataaatc atagacatgg ttgaattcta aaggaaggga ccatcaggcc ttagacagaa 5640

atacgtcatc ttctagtatt ttaaaacaca ctaaagaaga caaacatgct ctgccagaga 5700

agcccagggc ctccacagct gcttgcaaag ggagttaggc ttcagtagct gacccaaggc 5760

tctgttcctc ttcagggaaa agggtttttg ttcagtgaga cagcagacag ctgtcactgt 5820

ggtggacgtt cggccaagga accaagctgg aactcaaacg taagtcaatc caaacgttcc 5880

ttccttggct gtctgtgtct tacggtctct gtggctctga aatgattcat gtgctgactc 5940

tctgaaacca gactgacatt ctccagggca aaactaaagc ctgtcatcaa actggaaaac 6000

tgagggcaca ttttctgggc agaactaaga gtcaggcact gggtgaggaa aaacttgtta 6060

gaatgatagt ttcagaaact tactgggaag caaagcccat gttctgaaca gagctctgct 6120

caagggtcag gaggggaacc agtttttgta caggagggaa gttgagacga acccctgtgt 6180

atatggtttc ggcgcgggga ccaagctgga gctcaaacgt aagtggcttt ttccgactga 6240

ttctttgctg tttctaattg ttggttggct ttttgtccat ttttcagtgt tttcatcgaa 6300

ttagttgtca gggaccaaac aaattgcctt cccagattag gtaccaggga ggggacattg 6360

ctgcatggga gaccagaggg tggctaattt ttaacgtttc caagccaaaa taactgggga 6420

agggggcttg ctgtcctgtg agggtaggtt tttatagaag tggaagttaa ggggaaatcg 6480

ctatggttca cttttggctc ggggaccaaa gtggagccca aaattgagta cattttccat 6540

caattatttg tgagattttt gtcctgttgt gtcatttgtg caagtttttg acattttggt 6600

tgaatgagcc attcccaggg acccaaaagg atgagaccga aaagtagaaa agagccaact 6660

tttaagctga gcagacagac cgaattgttg agtttgtgag gagagtaggg tttgtaggga 6720

gaaaggggaa cagatcgctg gctttttctc tgaattagcc tttctcatgg gactggcttc 6780

agaggggggtt tttgatgagg gaagtgttct agagccttaa ctgtgggttg tgttcggtag 6840

cgggaccaag ctggaaatca aacgtaagtg cacttttcta ctccttttttc tttcttatac 6900

gggtgtgaaa ttggggactt ttcatgtttg gagtatgagt tgaggtcagt tctgaagaga 6960

gtgggactca tccaaaaatc tgaggagtaa gggtcagaac agagttgtct catggaagaa 7020

caaagaccta gttagttgat gaggcagcta aatgagtcag ttgacttggg atccaaatgg 7080

ccagacttcg tctgtaacca acaatctaat gagatgtagc agcaaaaaga gatttccatt 7140

gaggggaaag taaaattgtt aatattgtgg atcacctttg gtgaagggac atccgtggag 7200

attgaacgta agtatttttt ctctactacc ttctgaaatt tgtctaaatg ccagtgttga 7260

cttttagagg cttaagtgtc agttttgtga aaaatgggta aacaagagca tttcatattt 7320

attatcagtt tcaaaagtta aactcagctc caaaaatgaa tttgtagaca aaaagattaa 7380

tttaagccaa attgaatgat tcaaaggaaa aaaaaattag tgtagatgaa aaaggaattc 7440

ttacagctcc aaagagcaaa agcgaattaa ttttctttga actttgccaa atcttgtaaa 7500

tgatttttgt tctttacaat ttaaaaaggt tagagaaatg tatttcttag tctgttttct 7560

ctcttctgtc tgataaatta ttatatgaga taaaaatgaa aattaatagg atgtgctaaa 7620

aaatcagtaa gaagttagaa aaatatatgt ttatgttaaa gttgccactt aattgagaat 7680

cagaagcaat gttatttttа aagtctaaaa tgagagataa actgtcaata cttaaattct 7740

gcagagattc tatatcttga cagatatctc ctttttcaaa aatccaattt ctatggtaga 7800

ctaaatttga aatgatcttc ctcataatgg agggaaaaga tggactgacc ccaaaagctc 7860

agatttaaag aaatctgttt aagtgaaaga aaataaaaga actgcatttt ttaaaggccc 7920

atgaatttgt agaaaaatag gaaatatttt aataagtgta ttcttttatt ttcctgttat 7980

tacttgatgg tgtttttata ccgccaagga ggccgtggca ccgtcagtgt gatctgtaga 8040

ccccatggcg gccttttttc gcgattgaat gaccttggcg gtgggtcccc agggctctgg 8100

tggcagcgca ccagccgcta aaagccgcta aaaactgccg ctaaaggcca cagcaacccc 8160

gcgaccgccc gttcaactgt gctgacacag tgatacagat aatgtcgcta acagaggaga 8220

atagaaatat gacgggcaca cgctaatgtg gggaaaagag ggagaagcct gatttttatt 8280

ttttagagat tctagagata aaattcccag tattatatcc ttttaataaa aaatttctat 8340

taggagatta taaagaattt aaagctattt ttttaagtgg ggtgtaattc tttcagtagt 8400

ctcttgtcaa atggatttaa gtaatagagg cttaatccaa atgagagaaa tagacgcata 8460

acccttttcaa ggcaaaagct acaagagcaa aaattgaaca cagcagccag ccatctagcc 8520

actcagattt tgatcagttt tactgagttt gaagtaaata tcatgaaggt ataattgctg 8580

ataaaaaaat aagatacagg tgtgacacat ctttaagttt cagaaattta atggcttcag 8640

taggattata tttcacgtat acaaagtatc taagcagata aaaatgccat taatggaaac 8700

ttaatagaaa tatattttta aattccttca ttctgtgaca gaaattttct aatctgggtc 8760

ttttaatcac ctacccttttg aaagagttta gtaatttgct atttgccatc gctgtttact 8820

ccagctaatt tcaaaagtga tacttgagaa agattatttt tggtttgcaa ccacctggca 8880

ggactatttt agggccattt taaaactctt ttcaaactaa gtattttaaa ctgttctaaa 8940

ccatttaggg ccttttaaaa atcttttcat gaatttcaaa cttcgttaaa agttattaag 9000

gtgtctggca agaacttcct tatcaaatat gctaatagtt taatctgtta atgcaggata 9060

taaaattaaa gtgatcaagg cttgacccaa acaggagtat cttcatagca tatttccccct 9120

cctttttttc tagaattcat atgattttgc tgccaaggct attttatata atctctggaa 9180

aaaaaatagt aatgaaggtt aaaagagaag aaaatatcag aacattaaga attcggtatt 9240

ttactaactg cttggttaac atgaaggttt ttattttatt aaggtttcta tctttataaa 9300

aatctgttcc cttttctgct gatttctcca agcaaaagat tcttgatttg ttttttaact 9360

cttactctcc cacccaaggg cctgaatgcc cacaaagggg acttccagga ggccatctgg 9420

cagctgctca ccgtcagaag tgaagccagc cagttcctcc tgggcaggtg gccaaaatta 9480

cagttgaccc ctcctggtct ggctgaacct tgccccatat ggtgacagcc atctggccag 9540

ggcccaggtc tccctctgaa gcctttggga ggagagggag agtggctggc ccgatcacag 9600

atgcggaagg ggctgactcc tcaaccgggg tgcagactct gcagggtggg tctgggccca 9660

acacacccaa agcacgccca ggaaggaaag gcagcttggt atcactgccc agagctagga 9720

gaggcaccgg gaaaatgatc tgtccaagac ccgttcttgc ttctaaactc cgaggggggtc 9780

agatgaagtg gttttgtttc ttggcctgaa gcatcgtgtt ccctgcaaga agcggggaac 9840

acagaggaag gagagaaaag atgaactgaa caaagcatgc aaggcaaaaa aggccttagg 9900

atggctgcag gaagttagtt cttctgcatt ggctccttac tggctcgtcg atcgcccaca 9960

aacaacgcac ccagtggaga acttccctgt tacttaaaca ccattctctg tgcttgcttc 10020

ctcaggggct gatgccaagc catccgtctt catcttcccg ccatcgaagg agcagttagc 10080

gaccccaact gtctctgtgg tgtgcttgat caataacttc ttccccagag aaatcagtgt 10140

caagtggaaa gtggatgggg tggtccaaag cagtggtcat ccggatagtg tcacagagca 10200

ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctc tcgctgccca cgtcacagta 10260

cctaagtcat aatttatatt cctgtgaggt cacccacaag accctggcct cccctctggt 10320

cacaagcttc aacaggaacg agtgtgaggc ttagaggccc acaggccccc ggcctgcccc 10380

cagccccagc ccccctcccc acctcaagcc tcaggccctt gccccagagg atccttggca 10440

atcccccagc ccctcttccc tcctcatccc ctccccctct ttggctttaa ccgtgttaat 10500

actgggggggt gggggaatga ataaataaag tgaacctttg cacctgtgat ttctctctcc 10560

tgtctgattt taaggttgtt aaatgttgtt ttccccatta tagttaatct tttaaggaac 10620

tacatactga gttgctaaaa actacaccat cacttataaa attcacgcct tctcagttct 10680

cccctccccc cctgtcctcc gtaagacagg cctccgtgaa acccataagc acttctcttt 10740

acaccctctc ctgggccggg gtaggagact ttttgatgtc ccctcttcag caagcctcag 10800

aaccattttg agggggacag ttcttacagt cacattcctg tgatctaatg actttagtta 10860

ccgaaaagcc agtctctcaa aaagaaggga acggctagaa accaagtcat agaaatatat 10920

atgtataaaa tatatatata tccatatatg taaaataaca aaataatgat aacagcatag 10980

gtcaacaggc aacagggaat gttgaagtcc attctggcac ttcaatttaa gggaatagga 11040

tgccttcatt acattttaaa tacaatacac atggagagct tcctatctgc caaagaccat 11100

cctgaatgcc ttccacactc actacaaggt taaaagcatt cattacaatg ttgatcgagg 11160

agttcccgtt gtggctcagc aggttaagaa cgtgactggt atccaggagg atgcgggttt 11220

ggtccccagc ctcgctcagt ggattaagga tccagtgttg ctgcaagatc acgggctcag 11280

atcccgtgtt ctatggctat ggtgtaggct ggtagctgca tgcagcccta atttgacccc 11340

tagcctggga actgccatat gccacatgtg aggcccttaa aacctaaaag aaaaaaaaag 11400

aaaagaaata tcttacaccc aatttataga taagagagaa gctaaggtgg caggcccagg 11460

atcaaagccc tacctgccta tcttgacacc tgatacaaat tctgtcttct agggtttcca 11520

acactgcata gaacagaggg tcaaacatgc taccctccca gggactcctc ccttcaaatg 11580

acataaattt tgttgcccat ctctgggggc aaaactcaac aatcaatggc atctctagta 11640

ccaagcaagg ctcttctcat gaagcaaaac tctgaagcca gatccatcat gacccaagga 11700

agtaaagaca ggtgttactg gttgaactgt atccttcaat tcaatatgct caatttccaa 11760

ctcccagtcc ccgtaaatac aacccccttt gggaagagag tccttgcaga tgtagccacg 11820

ttaaaaagag attatacaga aaggctagtg aggatgcagt gaaacgggat ctttcataca 11880

ttgctggtgg aaatgtaaaa tgctgcaggc actctagaaa ataatttgcc agttttttga 11940

aaagctaaac aaaatagttt agttgcattc tgggttattt atcccccaga aattaaaaat 12000

tatgtccgca caaaaacgtg tacataatca ttcataacag ccttgtac 12048

<210> 31
<211> 126068
<212> ADN
<213> Bos sp.

<220>
<221> misc_feature
<222> (3591)..(3690)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6955)..(6955)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6967)..(6967)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6974)..(6974)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6976)..(6978)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6980)..(6980)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6985)..(6985)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (6987)..(6988)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (7000)..(7000)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (7534)..(7633)

<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (7842)..(7842)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (11197)..(11197)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (12793)..(12892)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (18660)..(18759)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (23231)..(23330)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (27257)..(27356)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (27727)..(27727)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (32250)..(32349)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (39216)..(39315)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (41326)..(41425)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (48650)..(48749)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (55204)..(55204)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (56436)..(56535)

<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (61281)..(61281)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (61394)..(61493)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (68709)..(68808)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (73149)..(73248)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (80571)..(80670)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (91799)..(91898)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (106600)..(106699)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (121987)..(121987)
<223> n es a, c, g, o t

<220>
<221> misc_feature
<222> (121993)..(121993)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 31

tgggttctat gccacccagc ttggtctctg atggtcactt gaggccccca tctcatggca 60

aagagggaac tggattgcag atgagggacc gtgggcagac atcagaggga cacagaaccc 120

tcaaggctgg ggaccagagt cagagggcca ggaagggctg gggaccttgg gtctagggat 180

ccgggtcagg gactcggcaa aggtggaggg ctccccaagg cctccatggg gcggacctgc 240

agatcctggg ccggccaggg acccagggaa agtgcaaggg gaagacgggg gaggagaagg 300

tgctgaactc agaactgggg aaagagatag gaggtcagga tgcaggggac acggactcct 360

gagtctgcag gacacactcc tcagaagcag gagtccctga agaagcagag agacaggtac 420

cagggcagga aacctccaga cccaagaaga ctcagagagg aacctgagct cagatctgcg 480

gatgggggga ccgaggacag gcagacaggc tccccctcga ccagcacaga ggctccaagg 540

gacacagact tggagaccaa cggacgcctt cgggcaaagg ctcgaacaca catgtcagct 600

caaaatatac ctggactgac tcacaggagg ccagggaggc cacatcatcc actcagggga 660

cagactgcca gccccaggca gaccccatca accgtcagac gggcaggcaa ggagagtgag 720

ggtcagatgt ctgtgtggga aaccaagaac cagggagtct caggacagcg ctggcagggg 780

tccaggctca ggctttccca ggaagatggg gaggtgcctg agaaaacccc acccaccttc 840

cctggcacag gccctctggc tcacagtggt gcctggactc ggggtcctgc tgggctctca 900

aaggatcctg tgtccccctg tgacacagac tcaggggctc ccatgacggg caccagacct 960

ctgattgtgg tcttcttccc ctcgcccact ttgcaggtca gcccaagtcc acaccctcgg 1020

tcaccctgtt cccgccctcc aaggaggagc tcagcaccaa caaggccacc ctggtgtgtc 1080

tcatcagcga cttctacccg ggtagcgtga ccgtggtcta gaaggcagac ggcagcacca 1140

tcacccgcaa cgtggagacc acccgggcct ccaaacagag caacagcaag tacgcggcca 1200

gcagctacct gagcctgatg ggcagcgact ggaaatcgaa aggcagttac agctgcgagg 1260

tcacgcacga ggggagcacc gtgacgaaga cagtgaagcc tcagagtgtt cttagggccc 1320

tgggccccca ccccggaaag ttctaccctc ccaccctggt tccccctagc ccttcctcct 1380

gcacacaatc agctcttaat aaaatgtcct cattgtcatt cagaaatgaa tgctctctgc 1440

tcatttttgt tgatacattt ggtgccctga gctcagttat cttcaaagga aacaaatcct 1500

cttagccttt gggaatcagg agagagggtg gaagcttggg ggtttgggga gggatgattt 1560

cactgtcatc cagaatcccc cagagaacat tctggaacag gggatggggc cactgcagga 1620

gtggaagtct gtccaccctc cccatcagcc gccatgcttc ctcctctgtg tggaccgtgt 1680

ccagctctga tggtcacggc aacacactct ggttgccacg ggcccagggc agtatctcgg 1740

ctccctccac tgggtgctca gcaatcacat ctggaagctg ctcctgctca agcggccctc 1800

tgtccactta gatgatgacc cccctgaagt catgcgtgtt ttggctgaaa ccccaccctg 1860

gtgattccca gtcgtcacag ccaagactcc ccccgactcg acctttccaa gggcactacc 1920

ctctgccccc cccccagggc tccccctcac agtcttcagg ggaccggcaa gcccccaacc 1980

ctggtcactc atctcacagt tcccccaggt cgccctcctc ccacttgcat ggcaggaggg 2040

tcccagctga cttcgaggtc tctgaccagc ccagctctgc tctgcgaccc cttaaaactc 2100

agcccaccac ggagcccagc accatctcag gtccaagtgg ccgttttggt tgatgggttc 2160

cgtgagctca agcccagaat caggttaggg aggtcgtggc gtggtcatct ctgaccttgg 2220

gtggtttctt aggagctcag aatgggagct gatacacgga taggctgtgc taggcactcc 2280

cacgggacca cacgtgagca ccgttagaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 2340

cacacacgag tcactacaaa cacggccatg ttggttggac gcatctctag gaccagaggc 2400

gcttccagaa tccgccatgg cctcactctg cggagaccac agctccatcc cctccgggct 2460

gaaaaccgtc tcctcaccct cccaccgggg tgacccccaa agctgctcac gaggagcccc 2520

cacctcctcc aggagaagtt ccctgggacc cggtgtgaca cccagccgtc cctcctgccc 2580

ctcccccgcc tggagatggc cggcgcccca tttcccaggg gtgaactcac aggacgggag 2640

gggtcgctcc cctcacccgc ccggagggtc aaccagcccc tttgaccagg agggggcgg 2700

acctggggct ccgagtgcag ctgcaggcgg gccccgggg gtggcggggc tggcggcagg 2760

gtttatgctg gaggctgtgt cactgtgcgt gtttgctcgg tggagggacc cagctggcca 2820

tccggggtga gtctcccctt tccagctttc cggagtcagg agtgacaaat gggtagattc 2880

ttgtgttttt cttacccatc tggggctgag gtctccgtca ccctaggcct gtaaccctcc 2940

ccctttttagc ctgttccctc tgggcttctt cacgtttcct tgagggacag tttcactgtc 3000

acccagcaaa gcccagagaa tatccagatg gggcaggcaa tatgggacgg caagctagtc 3060

caccctctta ccttgggctc cccgcggcct ccggataatg tctgagctgc ctccctggat 3120

gcttcacctt ctgagactgt gaggcaagaa acccccctccc caaaagggag gagacccgac 3180

cccagtgcag atgaacgtgc tgtgagggga ccctgggagt aagtggggtc tggcggggac 3240

cgtgatcatt gcagactgat gccccaggca gggtgagagg tcatggccgc cgacaccagc 3300

agctgcaggg agcacaggcc gggggcaagt catgcagaca ggacaggacg tgtgaccctg 3360

aagagtcaga gtgacacgcg gggggggggc ccggagctcc cgagattagg gcttgggtcc 3420

taacgggatc caggagggtc cacgggccca ccccagccct ctccctgcac ccaatcaact 3480

tgcaataaaa cgtcctctat tgtcttacaa aaaccctgct ctctgctcat gtttttcctt 3540

gccccgcatt taatcgtcaa cctctccagg attctggaac tggggtgggg nnnnnnnnnn 3600

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 3660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn agcttatgtg gtgggcaggg gggtagtaag 3720

atcaaaagtg cttaaattaa taaagccggc atgatatacg agtttggata aaaaatagat 3780

ggaaaagtaa gaaaggacag gaggggggtg aggcggaaga aaggggaag aaggaaaaaa 3840

aaataagaga gaggaacaaa gaaagggagg ggggccggtg atgggggtgg gatagaatat 3900

aataattgga gtaaagagta gcgggtggct gttaattccg gggggaata gagaaaaaaa 3960

aaaaaaaatg tgcgggtggg cggtaagtat ggagatttta taaatattat gtgtggaata 4020

atgagcgggg gtggacgggc aaggcgagag taaaaagggg cgagagaaaa aaattaggat 4080

ggaatatatg gggtaaattt taaatagagg gtgatatatg ttagattgag caagatataa 4140

atatagatgg tgggggaaaa gagacaaggg tgagcgccaa aacgccctcc cgtatcattt 4200

gccttccttc ctttaccacc tcgttcaaac tctttttcga gaaccctgaa gcggtcaggc 4260

ccggggctgg gggtgggata cccggggagg ggctgcgcct cctcctttgc agaggggtc 4320

gaggagtggg agctgaggca ggagactggc aggctggaga gatggctgtt gacttcctgc 4380

ctgtttgaac tcacagtcac agtgccagac ccactgaatt gggctaaata ccatattttt 4440

ctggggagag agtgtagagc gagcgactga ggcgagctca tgtcatctac agggccgcca 4500

gctgcaggga ctttgtgtgt gtcgtgctcg ttgctcagtt gtgtccgact ctttatgact 4560

tcatggactg taacctgcca ggctcctctg tccgtggaat tctccaggca agaatactgg 4620

agtgggtagc cattctcatc tccgggggat cttcctgacc caagaatcaa acctgagtct 4680

cccgcattgc aggcagcttc tttcttgtct gagccaccag ggaagcccct taagtggagg 4740

atctaaatag agtgtttagg agtataagag aaaggaagga cgtctataca agatccttcg 4800

gttcctgtaa ctacgactcg agttaacaag ccctgtgtga gtgagttgcc agtaattatt 4860

gctaacctgt ttctttcact cactgagcca ggtatcctgt gagacggcat acttacctcc 4920

tcttctgcat tcctcgggat ggagctgtgc ggtggcctct aggactacca catcgaccag 4980

gtcagaccca gggacagagg attgctgaga tgcactgaga agtttgtcag cctaggtctt 5040

cacccacaca gactgtgctg tcgtctacca cgtaattctt cctgtccaaa gaactggtta 5100

aacgctcctg aagcgtattc tggtctgctt caaaaagtgc ctctttcctt tataagttcc 5160

gccaatcctg gactttgtcc caggccagtc tactttattt gtgggaaagg ttttttggt 5220

ctttttgtt ttaaactctg cagaaattgc ttacactttt ggtgtgcaat ggctcactct 5280

tacggttcta gctgtattca aaggggttgc ttttctttgt ttttaaagct ttttgaacgt 5340

ggaccatttt taaagtcttt attaaacgtc taacatcgtt tctggtttat tttctggtgg 5400

tctggccatg aggcctacgg gtcttagctc ccctaccagg gtccaaccca catcccttgc 5460

actggacggc aaggtcttaa cctttgaacc accagagagc ttctgaaagg ggctgctttt 5520

ctccaatcct ctttgctccc tgcctgctgg tagggattca gcacccctgc aatagccctg 5580

tctgttctta ggggctcagt agcctttctg cctgggtgtg gagctggggt tgtaagagag 5640

cttcatggat ttggacacga cctacgactc agaggtaaga ctccatctta gcgctgtaat 5700

gacctctttc caacaaccac ccccaccacc ctggaccact gatcaggaga gatgattctc 5760

tctcttatca tcaacgtggt cagtcccaaa cttgcacccg gcctgtcata gatgtagcag 5820

gtaagcaata aatatttgtt gaatgttaag tgaattgaaa taacataagt gaaaaagaaa 5880

acacttaaaa acatgtgttt ttataattac acagtaaaca tataatcatt gtagaaaaaa 5940

atcgaaagag tggcgggggc caagtgaaaa ccaccatccc tggtatgtcc acccgcccgg 6000

gtagccccag gtaagaggtg cggacacgga tggccctgta gacacagaga cacacgctca 6060

tatgctgggt cttgtcttgt gacctcttgg ggatgatgtt attttcacga tgccattcaa 6120

accttctacc acaccatttt tagagggtcg ttcatcgtaa atcagttcac tgctttgttt 6180

tctgattttg aaagtgtcac attcttcgag aaatgagaag gaacaggcgc gcataaggaa 6240

gaaagtaaac acgtggcctt gcttccaggg ggcactcagc gtgttggtgt gcacgctggc 6300

agtcttttct ctgtgacagt catggccttt tcccaaaggt gggctcagat aagaccgcct 6360

cccatcccct gtccctgtcc ccgtccccta cggtggaacc cacccacggc acgtctccga 6420

ggccctttgg ggctgtggac gttaggctgt gtggacatgc tgctggtggg gacccagggc 6480

tgggcagcac gttgtccctg ggtcccgggc cagtgaggag ctcccaagga gcagggctgc 6540

tgggccaaag ggcagtgcgt cccgaggcca tggacaaggg gatacatttc ctgctgaagg 6600

gctggactgc gtctccctgg ggccccttgg agtcatgggc agtggggagg cctctgctca 6660

ccccgttgcc cacccatggc tcagtctgca gccaggagcg cctggggctg ggacgccgag 6720

gccggagccc ctccctgctg tgctgacggg ctcggtgacc ctgccgcccc ctccctgggg 6780

ccctgctgac cgcgggggcc accccggcca gttctgagat tcccctgggg tccagccctc 6840

caggatccca ggacccagga tggcaaggat gttgaggagg cagctagggg gcagcatcag 6900

gcccagaccg gggctgggca ggggctgggc gcaggcgggt gggggggtct gcacnccccc 6960

acctgcnagc tgcncnnncn tttgntnncg tcctccctgn tcctggtctg tcccgcccgg 7020

ggggcccccc ctggtcttgt ttgttccccc tccccgtccc ttccccccct tttccgtcct 7080

cctcccttct tttattcgcc ccttgtggtc gttttttttc cgtccctctt ttgttttttt 7140

gtctttttct ttttcccccc cttctccctt gctctctttt tcattcgtcg gttttttctgc 7200

tcccttccct ctcccccccg cttttttttcc ctgtctgctt tttgtgttct cccctctctac 7260

ccccccctgca gcctattttt tttatatatc catttccccc tagtatttgg cccccgctta 7320

cttctcccta atttttattt tcctttcttt aactaaaatc accgtgtggt tataagtttt 7380

aaccttttttt gcaccgccca caatgcaatc ttcacgcacg ccccccccgt cagcctcctt 7440

aaatatcctttt gcctactgcc cccctccttg tataataacg cgtcacgtgg tcaaccatta 7500

tcacctctcc accaccttac cacattttcc ttcnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 7560

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 7620

nnnnnnnnnn nnntgaaaaa agaaaaggct gggcaggttt taatatgggg gggttggagt 7680

ggaatgaaaa tgcattggag tggttgcaac aaatggaaag gtctcaggag cgctcctccc 7740

ccatcaggag ctggaaagaa gtggaagcaa agcaaggaat tcgtgtgatg gccagaggtc 7800

aggggcaggg agctgcaaag actgccggct gtttgtgact gnccgtctcc gggtgcattt 7860

gttagcaggg aggcattaca ctcatgtctt ggtttgctaa ctaattctta ctattgttta 7920

gttgcaaggt catgtctgac tctttgcaac ccagggactg cagcccgcca ggctcctctg 7980

tccatgggat ttcgcaggca agaatactgg aggtggtagc cattttcttc accatgggat 8040

cttcccgagc cagaaatgga acccgagtcg cctcctgtgc atggggtctg ctgcctaaca 8100

ggcagatatt tgacgtctga gccaacaggg aggacagacg gtaattatac caaccattga 8160

aagaggaatt acacactaat ctttatcaaa atctttcaaa cagtagagga gaaaggatac 8220

tctctagttt attccataaa gttggaatta cgcttatcaa taaagacatt acaagaaaag 8280

aaagtgaagc cccaaatgcc ttataaatat acaagaaaaa atcttttaag atattagcca 8340

acttaatcaa caaaaaatgt atcaaaagtc caagtaacat tcaccccagg aatgcaagtg 8400

tggttcagcc taagacaatc agtcatgagt ataccacgga aacaaattaa agagaaaaga 8460

cattaaatct cacaaatggt gcagaaaaag atttggcaat atcgaacatc ttttcatgac 8520

caaaggaaaa aaaagaaaca aaacaccaga aaattctgtg tagaaagaat atatctcaac 8580

ccaatgaagg gcatttatga aaaacccaca gcatacatca cactccatga gaaagactga 8640

aagctttccc cactgccatt gaactctgtc ctggaaattc tagtcacagc gacagaacaa 8700

gagaaagaaa taacggccgt ctaaactggt aggaagaaat caaagcgtct ctattctctg 8760

ggcgcataat acaatataga caaatttcta aagtccacaa aaattcctag agctcataat 8820

gaatccagaa atgcgtcagg gctcaagatt cagatgcaaa aatcgtctgg gttttgatgc 8880

accaacaaac aattccatta acaataatac caaggaatta atttaactta gaagagaaaa 8940

gacctgttta cagagagtta taaaacattt ggtgatgaaa ttaaataaga gtaaatcata 9000

tagaaacacc gttcgtgttt tggagaccta atgtcataaa cgtggcaaca cagagacgcc 9060

tcacggggaa ccctgagcct ccttctccaa acaggcctgc tcatcatttc acaggtaacc 9120

tgagacccta aagcttgact ctgaggcact ttgagggcat gaagagagca gtagctcctc 9180

ccatgggacc gacagtcaag gcccagggaa tgaccacctg gacagatgac ttcccggcct 9240

catcagcagt cggtgcagag tggccaccag ggggcagcag agagtcgctc aacactgcac 9300

ctggagatga ggcaacctgg gcatcaggtg cccatgcagg ggctggatac ccacacctca 9360

cacctgagga caggggccgg ctttctgtgg tgtcgccctc tcaggatgca cagactccac 9420

cctcttcgct tgcattgaca gcctctgtcc ttcctggagg acaagctcca ccttccccat 9480

ctctccccag ggggctgggg ccaacagtgt tctctcttgt ccactccagg aacacagagc 9540

caagagattt atttgtctta attagaaaaa ctatttgtat tcctgcattt ccccagtaac 9600

tgaaggcaac tttaaaaaat gtatttcctg gacttccctg gtgggccagt ggctagactc 9660

tgagctccca gtgcatgggg cctgggttca atccctgctc aggaaactac atcccacagg 9720

ctgcaaataa gatcctgcat gccacccgat gcaggcaaag aaacaagtgt tcggtatgca 9780

tgtatttcac gtgaggtgtt tctataattt acagccagta ttctgtctta cacttagtca 9840

ttcctttgag cacatgatcg gtcgatggcc cagaccacac acaggaatac tgaggcccag 9900

cacccaccgg ctgcccagaa cctcatggcc aagggtggac acttacagga cctcagggga 9960

cctttaagaa cgccccgtgc tcttggcagc ggagcagtgt taagcatggc tctgtccctc 10020

gggagctgtg tctgggctgc gtgcatcacc tgtggtgtgg gcctggtgag ggtcaccgtc 10080

caggggccct cgagggtcag aagaaccttc ccttaaaagt tctagaggtg gagctagaac 10140

cagacccaca tgtgaactgc acccaaaaac agtgaaggat gagacacttc aaagtcctgg 10200

gtgaaattaa gggccttccc ctgaaccagg atggagcaga ggaaggactt ggcttccagg 10260

aaaccctgac gtctccaccg tgactctggc cggggtcatg gcagggccca ggatcctttg 10320

gtgcaaagga ctcagggttc ctggaaaata cagtctccac ctctgagccc tcagtgagaa 10380

gggcttctct cccaggagtg gggcaaggac ccagattggg gtggagctgt ccccccagac 10440

cctgagacca gcaggtgcag gagcagcccc gggctgaggg gagtgtgagg gacgttcccc 10500

ccgctctcaa ccgctgtagc cctgggctga gcctctccga ccacggctgc aggcagcccc 10560

caccccaccc cccgaccctg gctcggactg atttgtatcc ccagcagcaa ggggataaga 10620

caggcctggg aggagccctg cccagcctgg gtttggcgag cagactcagg gcgcctccac 10680

catggcctgg acccccctcct cctcggcctc ctggctcact gcacaggtga gccccagggt 10740

ccacccaccc cagcccagaa ctcggggaca ggcctggccc tgactctgag ctcagtggga 10800

tctgcccgtg agggcaggag gctcctgggg ctgctgcagg gtgggcagct ggaggggctg 10860

aaatcccccct ctgtgctcac tgctaggtca gccctgaggg ctgtgcctgc cagggaaagg 10920

ggggtctcct ttactcagag actccatcca ccaggcacat gagccggggg tgctgagact 10980

gacggggagg gtgtccctgg gggccagaga atctttggca cttaatctgc atcaggcagg 11040

gggcttctgt tcctaggttc ttcacgtcca gctacctctc ctttcctctc ctgcaggcgc 11100

tgtgtcctcc tacgagctga ctcagtcacc cccggcatcg atgtccccag gacagacggc 11160

caggatcacg tgttgggggc ccagcgttgg aggtganaat gttgagtggc accagcagaa 11220

gccaggccag gcctgtgcgc tggtctccta tggtgacgat aaccgaccca cgggggtccc 11280

tgaccagttc tctggcgcca actcagggaa catggccacc ctgcccatca gcggggcccg 11340

ggccaaggat gaggccgact attactgtca gctgtgggac agcagcagta acaatcctca 11400

cagtgacaca ggcagacggg aagggagatg caaaccccct gcctggcccg cgcggcccag 11460

cctcctcgga gcagctgcag gtcccgctga ggcccggtgc cctctgtgct cagggcctct 11520

gttcatcttg ctgagcagcg gcaagtgggc attggttcca agtcctgggg gcatatcagc 11580

acccttgagc cagagggtta ggggttaggg ttagggttag gctgtcctga gtcctaggac 11640

agccgtgtcc cctgtccatg ctcagcttct ctcaggactg gtgggaagat tccagaacca 11700

ggcaggaaac cgtcagtcgc ttgtggccgc tgagtcaggc agccattctg gtcagcctac 11760

cggatcgtcc agcactgaga cccggggcct ccctggaggg caggaggtgg gactgcagcc 11820

cggcccccac accgtcaccc caaaccctcg gagaaccgcg ctccccagga cgcctgcccc 11880

tttgcaacct gacatccgaa cattttcatc agaacttctg caaaatattc acaccgctcc 11940

tttatgcaca ttcctcagaa gctaaaagtt atcatggctt gctaaccact ctccttaaat 12000

attcttctct aacgtccatc ttccctgctc cttagacgcg ttttcattcc acatgtctta 12060

ctgcctttgg tctgctcgtg tattttcttt ttttttttt ttttattgga atatatttgc 12120

gttacaatgt tgaatttgaa ttggtttctg ttgtacaaca atgtgaatta gttatacatg 12180

tcctgaggag gggcggctgc gtgggtgcag gagggccgag aggagctact ccacgttcaa 12240

ggtcaggagg ggcggccgtg aggagatacc cctcgtccaa ggtaagagaa acccaagtaa 12300

gacggtaggt gttgcgagag ggcatcagag ggcagacaca ctgaaaccat aatcacagaa 12360

actagccaat gtgatcacac ggaccacagc ctggtctaac tcagtgaaac taagccatgc 12420

ccatggggcc aaccaagatg ggcgggtcat gtgcccatgg ggccaaccaa gatgggcggg 12480

tcatggtgaa gaggtctgat ggaatgtggt ccactggaga agggaaaggc aaaccacttc 12540

agtattcttg ccttgagagc cccatgaaca gtatgaaaag gcaaaatgat aggatactga 12600

aagaggaact ccccaggtca gtaggtgccc aatatgctac tggagatcag tggagaaata 12660

actccagaaa gaatgaaggg atggagccaa agcaaaaaca atacccagtt gtggatgtga 12720

ctggtgatag aagcaagggc caatgatgta aagagcaata ttgcatagga acctggaatg 12780

ttaagtccaa gannnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 12840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnagaatttt 12900

gagcattact ttactagcgt gtgagacgag tgcaattgtg cggtagtttg agcattcttt 12960

ggcattgcct ttctttggga ttggaatgaa aactgacctg ttccaggcct gtggccactg 13020

ctgagttttc caaatttgct ggcgtattga gtgcatcact ttaacagcat catcttttag 13080

gatttgaaat agctcaactg gaattctatc actttagcta attccattca ttagctttgt 13140

ttgtagtgat gcttcctaag gccccccctgg ctttatcttc ctggatgtct ggctctggtg 13200

agtgatcaca ccgctgtgat tatctgggtc atgaaggtct ttttgtatag ttcttcttag 13260

gaacagatat tatgatctcc atccttgcat ctcgttatat ctagagaagc actgactccc 13320

ttcatggtga cgtcagatcc tcatgactaa caaatggcct tttgtaagat gagtgcctca 13380

tggtattgag ctcccccgtc accaagacct tatgactgac ctcccccact gccccaggtg 13440

cctctcgaag cgtctgagat gccgcctccc aggctgcact cctcattttg cccccaataa 13500

aacttaactt gcagctctcc agctgtgcat ctgtgtttag ttgacagtac aaatataatg 13560

gaaaatttaa attaaatata atctatgggg agaaatccaa acatcttatg agggagagag 13620

agggagagaa aggaaagaag aagaagcagg aggaggagga gagtagagaa acaggggggag 13680

ggcggcaggg agacagaggg gaggacaccg aggggaaagg gaggaaggcg agtgcagtga 13740

gagagaggcc agagttcatc agagtctgga ctcgcagccc aatcccacgg gtgtgtcccg 13800

aagcagggga gagcctgagc caggcggaga cagagctgtg tctccagtcc tcgtggccgt 13860

gacctggagc tgtgtggtca gccccccctga ccccagcctg gccctgctgg tggtcggagg 13920

cagtgatcct ggacacagtg tctgagcgtc tgtctgaaat ccctgtggag gcgccactca 13980

ggacggacct cgcctggccc cacctggatc tgcaggtcca ggcccgagtg gggcttcctg 14040

cctggaactg agcagctgga ggggcgtctg caccccagca gtggagcggc cccaggggcg 14100

ctcagagctg ccgggggggac acagagcttg tctgagaccc agggctcgtc tccgaggggt 14160

ccctaaggt gtcttctggc cagggtcaga gccgggatga gcacaggtct gagtcagact 14220

ttcagagctg gtggctgcat ccctggggac agagggctgg gtcctaacct gggggtcaga 14280

gggcaggacg ggagcccagc tgacccctgg ggactggcct cctctgtggt ctcccctggg 14340

cagtcacagc ttccccggac gtggactctg aggaggacag ctggggcctg gctgtcagga 14400

gggggttcga gaggccacac tcagaggagg agaccctggc ctgcttgggt tgtgactgag 14460

tttttggggt cctctaggag actctggccc tgcaggccct gcaaggtcat ctctagtgga 14520

gcaggactcc acaagattga tgaactgaat cctctaggag aggtgtggtt gtgagggggc 14580

agcattctag aaccaacagc gtgtgcaggt agctggcacc gggtctagtg gcggcgggca 14640

gggcactcag ggccgactag gggtctgggg gattcaatgg tgcccacagc actgggtctt 14700

ccatcagaat cccagacttc acaaggcagt ttcggggatt aggtcaggac gtgagggcca 14760

cagagaggtg gtgatggcct agacaagtcc ttcacagaga gagctccagg ggccatgata 14820

agatggatgg gtctgtattg tcagtttccc cacatcaaca ccgtggtccc gccagcccat 14880

aatgctctgt ggatgcccct gtgcagagcc tacctggagg cccgggaggc ggggccgcct 14940

gggggctcag ctccggggta accgggccag gcctgtccct gctgtgtcca cagtcctccc 15000

ggggttggag gagagtgtga gcaggacagg agggtttgtg tctcacttcc ctggctgtct 15060

gtgtcactgg gaacattgta actgccactg gcccacgaca gacagtaata gtcggcttca 15120

tcctcggcac ggaccccact gatggtcaag atggctgttt tgccggagct ggagccagag 15180

aactggtcag ggatccctga gcgccgctta ctgtctttat aaatgaccag cttaggggcc 15240

tggcccggct tctgctggta ccactgagta tattgttcat ccagcagctc ccccgagcag 15300

gtgatcttgg ccgtctgtcc caaggccact gacactgaag tcaactgtgt cagttcatag 15360

gagaccacgg agcctggaag agaggaggga gaggggatga gaaggaagga ctccttcccc 15420

aagtgagaag ggcgcctccc ctgaggttgt gtctgggctg agctctgggt ttgaggcagg 15480

ctcagtcctg agtgctgggg gaccagggcc ggggtgcagt gctggggggc cgcacctgtg 15540

cagagagtga ggaggggcag caggagaggg gtccaggcca tggtggacgt gccccgagct 15600

ctgcctctga gcccccagca gtgctgggct ctctgagacc ctttattccc tctcagagct 15660

ttgcaggggc cagtgagggt ttgggtttat gcaaattcac cccccggggg cccctcactc 15720

agaggcgggg tcaccacacc atcagccctg tctgtcccca gcttcctcct cggcttctca 15780

cgtctgcaca tcagacttgt cctcagggac tgaggtcact gtcaccttcc ctgtgtctga 15840

ccacatgacc actgtcccaa gccccctgc ctgtggtcct gggctcccca gtggggcggt 15900

cagcttggca gcgtcctggc cgtggactgc ggcatggtgt cctggggttc actgtgtatg 15960

tgaccctcag aggtggtcac tagttctgag gggatggcct gtccagtcct gacttcctgc 16020

caagcgctgc tccctggaca cctgtggacg cacagggctg gttcccctga agccccgctt 16080

gggcagccca gcctctgacc tgctgctcct ggccgcgctc tgctgccccc tgctggctac 16140

cccatgtgct gcctctagca gagctgtgat ttctcagcat aactgattac tgtctccagt 16200

actttcatgt ccctgtgacg ggctgagtta gcatttctca cactagagaa ccacagtcct 16260

cctgtgtaaa gtgatcacac tcctctctgt gggacttttg taaaagattc tgcagccagg 16320

agtcatgggt ggtcttagct gagaaatgct ggatcagaga gacctgataa ccgatgtgaa 16380

gaggggaacc tggaagatct tcagttcagt tcatttcagt cattcagttg tgtccgactg 16440

tttgggatcc catggactgc cacacgccag tcctccctgt ccatcaccaa cttctgaagc 16500

ttgttcaaac tcatgtccat caagttggag atgcctttca accatctcat cctctgtcat 16560

ccccttctcc tcccgccttc aatcttccct agcattaggg tcttttccgt gagtcagttc 16620

ttcgcatcag gtggccaagt tttggagttt cagtttcagc atcagtcctt tcaatgaata 16680

gtaaggactg atttccttta ggatggactg gtttgatatc cttgcagttc aagggactct 16740

caagagtctt ctccaacact gcagttaaaa gccatcaatt cttcggtgct cagctttctt 16800

tttggtacaa ctctcacatt catacatgac taccgaaaat acattagtcg tgtagaacca 16860

gtttgggggct tcccacgtgg ctctagtggt aaagaatatg cctgccaact cagaagatgt 16920

aagagatgcg gttcaatctc tgggtcggga agatcccctg gagaagggca tgacaaccca 16980

ctccagtatt tttgcctgga gaatcccatg gacagagaag cctggtggac tgcagtccat 17040

ggagtctcac agagtcagac acgactgaag caacttagct acttggaaaa gagcatgcac 17100

gaagctgtct aaaaaacagg tcaagaagtc ttgtgttttg aaggtttact gagaaagttg 17160

atgcactgct ccaacacttc ctctcagttg aaaagatcag aagcgttaga tcaaatggtg 17220

gtcaatacct tggatgcgct ccaacaggtt atatctgcag atggaaatga aggcagttta 17280

tggggtaact ggaggacaag atgagatcat acacttggaa cactgtctgg catcaaaggc 17340

gtgtacagta aacattagct gttattagca aaataaattc agcttgaatc acccaaatca 17400

gatggcattc ttaaagccac tgagtggtaa aatcaggggt gtgcagccaa aacgtccatt 17460

ttgactcatt atgatttcca tgtcacaaga ctagaaagtc actttctcct cagcagaaga 17520

gaaggtagaa cattttaacc ttttttttgga gtgtcaaggg aattttgttt acactgtaaa 17580

gtcagtgaaa atattgaagc ttttcatttg tggaaaatat taaatatgta aaattgaaat 17640

tttaaaattt attcctgggt agttttgttt ttccagtagt catgcatgga tgtgagagtt 17700

ggactataaa gaaagctgag cgctgaagaa ttaatgcttt tgaactgtgg cactggagaa 17760

gactcttgag agtcccttgg tctgcaagga gatcaaacca gtccatccta aaggaaatca 17820

gtcctgaata ttcactggaa ggactgatgc tgaagctgaa actccaatac tttggccacc 17880

tgatgtgaag aactgactca tatgaaaaga ctcagatgct gggaaagatt gaaggtggga 17940

ggagaagggg acgacagagg atgagatggc tgaatggcat caccgactcg atggacatga 18000

gtctgaataa gctctgggag ttgttgatgg acagggaggc cctggagtgc tgcagtccat 18060

gggattgcaa agagttggac atgactgagt gactgaactg aactgagttt ggtaacagat 18120

atgagaatta tataatttaa atctaaactc ttggtatttc tttctttggc ggttccaaaa 18180

gagctgtccc ttctgttaac tatataaatc ctttttgaga attactaaat tgataatgtt 18240

cacaagttat ccaatttctc attactctta gttgtcagta taagaaatcc catttgattt 18300

atcatgttat agtatctgca actctaatag ttcagttctg acaaattttt attttattta 18360

aaaatattgg catacagtaa aatttcaaac aatatacaat tctccctttc agtttaaaaa 18420

acaaaacaaa acaaaagtaa tattagttaa aaaaatccgg gaagaatcca agcatttaaa 18480

attgcatcac atttctatgc tagacaagct gatataaagt tataattaat aaaggattgg 18540

actattaaac tctttacata tgaggtaaca tggctctcta gcaaaacatt taaaaatatg 18600

ttgtgggtaa attattgttg tccttaaaga aataaaaaga cataagcgta agcaattggn 18660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 18720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnna aaatggataa gggggggagga 18780

catgggtagg ggagcgcgat ggaggaagta aggtggtcga gggagttggg gggggaataa 18840

gtgggtaaaa gggaagcggg cggaaggagg gggaagcagg agagaggggt gggcgtcaga 18900

tcgggggggag gggtatgagg gagagggaat ggtagacggg gggtgggaag cataaaggaa 18960

aagatagggg ggggaaaagt tagaagaaga atgaggggat aggcggaaag ggaagagaaa 19020

tgggagaaga acagaaaaat agggggaggg ggggcgtaaa gaggggggggg gagggcaggt 19080

gtggagatga cagatacggg gaatgccccg gtataaaaga gtatatggcg tggggcgaga 19140

aggctgtcat cctgtgggag gggggacgcg gagaaccctt cgggctatag ggaggattcg 19200

gggggatcgt tcgggaaggc agtcagcaca gcacccacca agggtgcagg gatggatctg 19260

gggtcccaaa gaagaggccc aatcccgcgt cttggcagca aggagccctg gagactggga 19320

agtgtccagg acactgaccc aggggttcga ggaacccaga agtgtgtctg tgaagatgtg 19380

ttttgtgggg ggacaggtcc agagctttga gcagaaaagc ggccatggcc tgtggagggc 19440

caaccacgct gatctttttt aaaaggtttt tgttttgatg tggaccattt ttaaagtctt 19500

cattgaattt gctacaatat tgtttctggt ttatgctctg gtttcttcgg ctgcaaggtt 19560

tgtgtgatcg tatctcctca accaggactg aacccacagc ccctgcactg gaaggcgaag 19620

tcttaaccca gatcgccagg aacgtccctc ccctcactga tctaatccaa gaccctcatt 19680

aaggaaaaac cgagattcaa agctccccca ggaggactcg gtggggagga gagagccaag 19740

cactcagcac tcagtccagc acggcgccct ccctgtccag ggcgagggct cggccgaagg 19800

accaccggag accctgtcgg attcaccagt aggattgtga ggaatttcaa cttacttttt 19860

aaatctgtct ctcaaggctg ttacaagcgg actttaccag taacttaaaa gttgaaaggg 19920

acttcccagg cggcacttgc ggtgaagaac ccgccggctg gttttaggag acataagaga 19980

tgtgggttag atccctggtt caggaggatt cccctggaga aggaaatggc aacccactcc 20040

agtattcttg cctggaaagc ctcacggaca gaggaggctg gcgggctaca gtccacgggg 20100

tcgcacacga ctgaatcgac ttagcttcaa gttgagacag gaagaggcag tgactggtgg 20160

caaaacaccg cacccatgct cccaggggac ctgcagcgct ctggttcatg agctgtgcta 20220

acaaaaatca acccaacgag aggcccagac agagggaagc tgagttcatc aaacacgggc 20280

atgatgtgga ggagataatc caggaaggga cctgccaagc ccatgacaga ccggtgtcct 20340

gtctgagggc cgtcctggca gagcagtgca gggccctccg agaccgcccg agctccagac 20400

ccggctgggg gctacagggt ggggctgagc tgcaaggact ctgctgtgag ccccacgtca 20460

gggaggatca ccttgtttgt tttctgagtt tctcttaaaa tagcctttat gggtcctggt 20520

ctttggtttt aaaataacaa ctgttctccg taaacaacgt gaaaaaaaac aaacaggagg 20580

aaaacaacgc agcccgggca tttcacccgg aagagccgcc tctaacactt tgacgggttg 20640

ccttctattt taaccctgtt ttcattgtaa actgtaaaaa ccacatcata aataaattaa 20700

aggtctctgt gaagtttaaa aagtaagcat ggcggtggcg atggctgtgc cacaccgtga 20760

acgctcgttt caaaacggta aattctaggg acccccctggt ggtccagtgg gtgagatttt 20820

gcttccattg caggagccgt gggtttgatc cctggttggg gaactaagat cccacatgct 20880

gtatggagtg gccaaaaaga atttttttgta aatggtgagt tttaggtgac gtgaatttcc 20940

cattgatgca cttcacaggc tcagatgcag ccaggccctc aggaagcccg agtccaccgg 21000

tcctttactt ttccttagag ttttatggct tctgtttctg cccttaaacc caccatgttt 21060

caacctcatc tgattttgga ctttataata aagttaggct gtgtttcagg aaactttgct 21120

cagtattctg taataatcta aatggaaaga atttgaaaaa agagcagaca cttgtacatg 21180

cataactgaa tcactttggt gtacacctga aactcgagtg cagccgctca gtcgtgtccg 21240

accctgcgac cccacggact gcagcacgcg ggcttccctg cccatcacca actcccggag 21300

ttcactcaaa cacatgtccg tcgactcggt gatgccgtcc aaccgtctca tcctctgtcg 21360

tccccttctc ctcccgcctt caatcttttc cagcatcagg gtcttttcaa atgagtcagt 21420

tcttcacacc aggtggccag agtattggag tttcagcttc agcatcagcc cttccaacga 21480

ccccccatac ctgaagctaa cacagtgcta atccactgtg ctgcaacatg aaagaaaaac 21540

acatttttta agtttaggct gtgtgtgtct tccttctctc aacactgcgt ctgaccccac 21600

ccacactgcc cagcactgca ttccccgtgg acaggaggcc ccctgcccca cagctgcgtg 21660

ccggccggtc actgccgagc agacctgccc gcccagagtg gggcccctgg cactggggac 21720

aaggcagggg cctctccagg gccggtcact gtccactgtt cctactggtt ttgttttcaa 21780

aagtggaggc agcgtaatat ttccctgatt ataaaaagaa gtacacaggt tctccacaaa 21840

taaaacaggg gaaaagtata aagaatggaa gttcccagca cagcctggag atcacgccgg 21900

gtgcacctgg ggtgtccttc caggctggac ctcacatttc acgcagacat cagaaggctg 21960

cgagatctac ccagaaggct gggtagatgg gggataggtc agtgacaaac agtagacaga 22020

gagatataca gacagatgat ggatagacag acgctaagac accgagcgag gggacagacg 22080

gatggaagac accatccttt gtcactgacc acacacccac atgggtgtgg tgagccggct 22140

gtcatacttg tgaacctgct gctctcacaa caccagctgg gtccctccag ccccagcgtc 22200

ccacacagca gactcccggc tccatcccca ggcaggaatc ccaccaccaa ctggggtgga 22260

ccctccccgc aggaaggtcg tgctgtctaa ggccttgaga gcaagttaca gacctacttc 22320

tgggaagaca gcgcacaacc gcctaccccg cagagcccag gaggaccgct gagtcctagg 22380

gaagggacca cgcggcctgg acggggagcg gccccaggac gctgccccca acctgtccca 22440

cctcactcct gctctgctct gaggcggggc gcagagaggg gccctgaggc ctcttcccag 22500

ttcttgggag cacccactgg gcctgaacca ggccagaagc cccctcctca aggtgtcccc 22560

agaccactcc cctccacctc cggttgctct gtctcctggc agcagggagc cccagtgaga 22620

agagacagct ccaggctgtg atcttggccc ctggctgctc tggcagtgtg gggggtgggg 22680

gtcgctggga ggccatgagt gctgggggtc ggggctgtga aagcacctcg aggtcagtgg 22740

gctgttggtc gggctctgcg aggtccgcac gggtagagct gtgccaggac acaggaggcc 22800

tggtcagtgg tcccaagagt cagggccaaa ggaaggggtt cgggcccctc tggttcctca 22860

gcttctgagg ccggggaccc cagtctggcc ttggtagggg ggcgattgga gggtacaacg 22920

atccaaaaga aaacacacat ctacgaggga agagtcctga ggaggagaga gctacacaga 22980

gggtctgcac actgcggaca ctgcttggag tctgagagct cgagtgcggg gcacagtgag 23040

cgaagggagg acggaacctc caaggacacc ggacgccgat ggccagagac acacgcacgt 23100

cccatgaggg ccggctgctc agacgcaggg gagctcctca ttaaggcctc tcgctgaata 23160

gtgaggagaa ctggccccgt gtgtggggaa acttagccca gaagaaacgc tgccctggcc 23220

ccaaggatca nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 23280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn tgcccctttgc 23340

ctccagggag ggaggaagcg tggatcttgg gtttgccttg ggtttaaagg atccacccac 23400

tccctttta gccactccct gtgctggcaa tttcttaaga ctggaggtcg caaagagttg 23460

gacacactga gcgagtgaac tgcactgagc ctaagaaaag tctttgaatt cctccaaaca 23520

aaacacactt gtcttgggta ctttccttgg ttttgttaca aatgtctggt ccctctgttc 23580

tcctggccag ctcctgggtg tcattttgac ctgacgaagt caaagggagc ctggaccctc 23640

aaaatctgta ggacccagca cccctccatt acacctctgt tcccccgcga acgggcacgt 23700

gtttcgccgt ctggcgtaat gtgtaagcga cggtgtgata ctcgggagtc ttactctgtt 23760

tctttttctt ctggggtgac accaccatcc gcacgactct gtctgaatgt gaacatttgg 23820

gtgatttgat gtggcccaga ctcccccaac gaatgtacct tcaggttggt tttcttcttt 23880

tatattttgc ttttgtgaat agacacagga tcccatcagt tgtatgtagt gagaaagtaa 23940

aaacccactc agccttagct ggatggagat ctagtagtaa gatagcacgt tagccggaaa 24000

tggaaatttc agccagaatc tgaaaagcgt gtcctggaag gagaagaggg actcaggccc 24060

gagcacactg ctccacgctg gagcctcagg ctctgacagc tgtacctgcc ggggtcttca 24120

tgggacaggc catgcaggcc acgatcccgt tgagaagttt cttgcctttc catcacattg 24180

gcaattgcac gctttgctct tgcttctaca tggagtttta cttttatccc agacagtttg 24240

gtttcttctc tgattttcgc caattgtaca gatcgttaca gtatttctta accacataga 24300

attcggcagg gggggtgggg ggacagggta gggtggggtg agagtgaggg gaggggggctg 24360

caccgagcag catctggggt cgtagctccc tgacggggat agacctcgtg cccctgcagt 24420

gacagcacag agtcctcctc tctgaactgc cagggacgct cctgcaattg acttaatgaa 24480

aggcatctaa ttaggaattt tggggtgaca ttttacattt aagtgtgtga gcagtgatta 24540

tagttcatat cattttatag tttcgtgatt ttactagctt aaagggtttt tggggtttct 24600

ttttgtttta aaagctaaaa tctgtttttt aattccatgg aatacaaaaa aaaaaagtct 24660

gtagaatatt ttaaagagtg aaggctttgt tcggaatgtg agcgctttgc tccactgaac 24720

cgaacggtaa taacatttgt agaagagacg cagagtgaaa ggtacctctt tttattgagt 24780

gacatgacag cacccatcgc gtgagttatt ggctggagtt tagagacagg ccatgttggg 24840

ctaaactcct tattgctgtt ctcagccttt gagtaataat cagaagcttt ctctgaagag 24900

agtggggtca gctgtcagac tcctaggtgt ctacctgcag cagggctggg attaaatgca 24960

gcagccagta gatacgggat ggggcaagag gtcaccttgt ccctttgttg ctgctgggag 25020

agaggcttgt cctggtgcca gtggggccaa agctgtgact ttgtgaccac aggatgtctc 25080

tgaccctgcc ttgggttccc tgagggtgga gggacagcag ggtctccccg gttccttggc 25140

cggagaagga ccccccaccc cttgctctct gacatccccc caggacttgc cccggagtag 25200

gttcttcagg atgggcatcc gggccccacc ctgactcctg gagctggccg gctagagctt 25260

gctgcagaat gaggccttgg ccattgcggc cctgaaggag ctgcccgtca agctcttccc 25320

gaggctgttt acggcggcct ttgccaggag gcacacccat gccgtgaagg cgatggtgca 25380

ggcctggccc ttcccctacc tcccgatggg ggccctgatg aaggactacc agcctcatct 25440

ggagaccttc caggctgtac ttgatggcct ggacctcctg cttgctgagg aggtccgccg 25500

taggtaaggt cgacctggca gactggtggg gcctggggtg tgagcaagat gcagccaggc 25560

caggaagatg aggggtcacc tgggaacagg cgttgggtgt acaggactgg ttgaggctca 25620

gaggggacaa aaggcacgtg ggcctccccc ccagtgtccc ttaaagtggg aaccaagggg 25680

gccccggaag ccggaggagc tgtggtgtgt ggagtgcaga gccctcgcgg ggtcctgatg 25740

cccgtcggac tctgcacagc tcagcgtgtg ccccgcggcc cggtaggcgg tggaagctgc 25800

aggtgctgga cttgcgccgg aacgcccacc agggacttct ggaccttgtg gtccggcatc 25860

aaggccagcg tgtgctcact gctggagccc gagtcagccc agcccatgca gaagaggagc 25920

agggtagagg gttccagggg tgggggctga agcctgtgcc gggccctttg gaggtgctgg 25980

tcgacctgtg cctcaaggag gacacgctgg acgagaccct ctgctacctg ctgaagaagg 26040

ccaagcagag gaggagcctg ctgcacctgc gctgccagaa gctgaggatc ttcgccatgc 26100

ccatgcagag catcaggagg atcctgaggc tggtgcagct ggactccatc caggacctgg 26160

aggtgaactg cacctggaag ctggctgggc cggatgggca acctgcgcgg ctgctgctgt 26220

cgtgcatgcg cctgttgccg cgcaccgccc ccgaccggga ggagcactgc gttggccagc 26280

tcaccgccca gttcctgagc ctgccccacc tgcaggagct ctacctggac tccatctcct 26340

tcctcaaggg cccgctgcac caggtgctca ggtgaggcgt ggcgccagct ccaaagacca 26400

gagcaggcct ctcttgtttc gtgcccgctg gggacattgc cagggtgccc ggccactcgg 26460

aagtcctcac gatgccaccg ctctgaccct gggcatcttg tcaggtcact tccctggtta 26520

gggtcagagg cgtggcctag gttaaatgct gtcaaagggg actcctttct gggagtccgc 26580

atagtggggg cttggtgtga tgcccttggg aattctttcc gagagagtga tgtcttagct 26640

gagataatga cagataacta agcgagaagg acggtccatc aggtgtgagg tttgaagtcc 26700

aaagctctgt ctctccctcc cacctgcccc ttctgtcctg agctgtttta ggctccaggt 26760

gagctgtggg aagtgggtga ttctggagat gacaagaagg gatcaggagg ggaaaattgt 26820

ggctcctaag cagtccagag aagagaaaaa gtcaaataag cattattgtt aaagtggctc 26880

cagtctcttt aagtccaaat tataattata attttcctct aagacttctg aatacatagg 26940

aaatcctcag taacaggtta ttgctctgcc ttgaacacag tgataaaagc tgggaggatg 27000

cagcctaatc tgtctgtgtg aatgagttgt attgattccc tttttggcag ctgcaaactc 27060

caagcattag gaataaatat gttcactgag aaccccgaag aaagaaagaa agaaaaaaaa 27120

aaagaattgt aggtgttgat ggacggtttg tggcccctga atatctgggg gatgttcacc 27180

cagggatcac gtgtaactgc tgggaccccc agccccatgt ccactgcatc cagcctgctg 27240

ttgaattccg cggatcnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 27300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnncaat 27360

tcgagctcgg taccccaaag gtccgtctag tcaaggctat ggtttttcca gtggtcatgt 27420

atggatgtga gagttggact gtgaagaaag ctgagtgcca aagaattatt cttttgtact 27480

gggtgttgga gaagactctt gagagtccct tgaactgcaa ggagatccaa ccagtccgtt 27540

ctaaaggaga tcagtcctga atgttcattg gaaggactga tgctgaagct gaaactccaa 27600

tactttggcc acctgacgtg aagagttgac tcattggaaa agaccatgat gctgagagga 27660

attgggggca ggaggagaag gggacgacag aggatgagat ggctggatgg catcaccaac 27720

tcgatgngac atgagtttgg ttaaactcca ggagttggtg atggacttgg aggcctggtg 27780

tgctgggatt catggggtcg cagagtcgga catgactgag cgactgaact gaactgaact 27840

gagctgaaga gctcacctgt accagagctc ctcaggtcct cctgcaggcc tggctgtaat 27900

ggcccccagg tcaccgtcct gcctccttca tcccatcctt tcacgacagg ctgggagtgg 27960

ggtgaggtga gttgtcttgt atctagaatt tctgcatgcg accctcagag tgcaatttag 28020

ctccagagaa ctgagctcca agagttcatt ttttcctttt cttctttatg atactaccct 28080

cttctgagca gagacctcat gtcagggaga aggggactct gccttcctca gccttttgtt 28140

cctccaagac ccacacgggg agggtcgcct gcttcactga gccggaaggt tcaattgctc 28200

atgtcctcca gaaacacccc ccccccccaga gacccccaga aataagtgga acagcacctt 28260

gtttcccaga caagtgggac acacgttatg aaccacctca gtgattaaaa tagtaacctc 28320

tgtgtatgtg tatttactgg agaaggaaac ggcaacctac tccactattc ctgcctagaa 28380

aattccatgg gagagaagcc aggcaggcta cagtccacgg ggtcacagag actgaacata 28440

cacaagcaca tggaagtgta ttttgcagta tttttaaatt tgttcagttc aacatggagt 28500

acaagaattc aaatcgtgaa gtcaattgac caagaaacca gaagaaatca ctgtgttgtg 28560

atctctgtgg aggtaacatg ggtacctgtg ctctgaccct cacagcctct ggctctctct 28620

ctacatgtac atacacatat atttccatgt atgtatgtat tcggaagatt tcacatacgt 28680

ctcaccagtc cacagccccc gcgttccctg atgcccagaa catctgtgat agctgtgagt 28740

attgtcacca gataagatct tccaggttcc tgcactcaca ttggttatca ggtctctctg 28800

atccagcatt tctcagctaa gattccttgt gactcctggc tgcagaatct tctgcaaaag 28860

tcccacagag aggagtgtga tcactgtaca caggagggcc gtggttctct agtgtgagaa 28920

aagctaactc agcccgtcac agggacgtga atgtacctga gacagtaatc agttatgctg 28980

agaaatcaca gctctgctag aggcagcaca tggggtagcc agcagggggc agcagagcac 29040

ggccaggagc cgcaggtcag aggctgggct gcccaagcgg ggcttcaggg gaaccagccc 29100

tgcgggtcca caggtgtcca gggagcagcg cttggcagga agtcaggacc ggacaggcca 29160

tcccctcagg actagtgacc acctctgagg gtcacatcca cagtgaaccc cagagcacca 29220

tgcctcagtc cacggccagg acgctgccag gctgaccgcc ccactgggga gtccagggga 29280

gaccacaggc cgggggggctt gggacagtga tcatgtggtc agacacagag aaggtgacag 29340

tgacctcagt ccctgaggac aagtctgatg tgcagacgtg agaagccgag gaggaagctg 29400

gggacagaca gggctgatgg tgtggtgacc ccgcctctca gtgaggggcc cccgggggtg 29460

aatttgcata aacccaagcc ctcactgccc ccacaaagct ctgagaggga ataaaggggc 29520

tcggagagcc cagcactgct gcgggctcag aggcagagct cggggcgcgt ccaccatggc 29580

ctgggccccct ctcgtactgc ccctcctcac tctctgcgca ggtgcggccc cccagcctcg 29640

gtccccaagt gaccaggcct caggctggcc tgtcagctca gcacaggggc tgctgcaggg 29700

aatcggggcc gctgggagga gacgctcttc ccacactccc cttcctctcc tctcttctag 29760

gtcacctggc ttcttctcag ctgactcagc cgcctgcggt gtccgtgtcc ttgggacaga 29820

cggccagcat cacctgccag ggagacgact tagaaagcta ttatgctcac tggtaccagc 29880

agaagccaag ccaggccccc tgtgctggtc atttatgagt ctagtgagag accctcaggg 29940

atccctgacc ggttctctgg ctccagctca gggaacacgg ccaccctgac catcagcggg 30000

gcccagactg aggacgaggc cgactattac tgtcagtcat atgacagcag cggtgatcct 30060

cacagtgaca cagacagacg gggaagtgag acacaaacct tccagtcctg ctcacgctct 30120

cctccagccc cgggaggact gtgggcacag cagggacagg cctggcccgg ttcccccgga 30180

gctgagcccc caggcggccc cgcctcccgg ccctccaggc aggctctgca caggggcgtt 30240

agcagtggac gatgggctgg caggccctgc tgtgtcgggg tctgggctgt ggagtgacct 30300

ggagaacgga ggcctggatg aggactaaca gagggacaga gactcagtgc taatggcccc 30360

tgggtgtcca tgtgatgctg gctggaccct cagcagccaa aatctcctgg attgacccca 30420

gaacttccca gatccagatc cacgtggctt tagaaaggct taggaggtga acaagtgggg 30480

tgagggctac catggtgacc tggaccagaa ctcctgagac ccatggcacc ccactccagt 30540

actcttccct ggaaaatccc atggacggag gagcctggaa ggcttcagcc catggggtcg 30600

ctaagagtca gacacgactg agcgacgtca ctttcccttt tcactttcat gcattggaga 30660

aggaaatggc aacccagtcc agtgttcctg cctggaaaat cccagggaca ggggagcctg 30720

gtgggctgcc atccatgggg ccacacagag tcagacacga ctgaagcaac ttagcagcag 30780

cagcagcagc ccaataaaac tcagcttaag taatggcatc taaatggacc ctattgccaa 30840

ataaggtcca ctcgcgtgca ctctgtttag gacttcagtt cctgattgtg gagggttccc 30900

acaagacgtg tgtgtatatt ggtgttgccg gaaaacagtg tcaatgtgag catcccagac 30960

tcatcaccct cctactccca ctattccatt gtctctgcag gtattaagca taaaggttaa 31020

gggtcttatt agatggaaga ggagtgaata ctcgtctgtg cttaacacat accaagtacc 31080

atcaaggtcc ttcctattta ttaacgtgtg ttttaatcag aaatatgcta tgtagaagca 31140

tccggacgat agcccatgtt acagacgggg aagctgaggc atgaagttct cagcaccttg 31200

tttcacgtca gacctgaaac ggggcagagc cggcagcaaa caaggttcct cttcccaagc 31260

gcccgctctt cacccgcttc ctatggcttc tcactgtgct tcctaaacta agctctcccc 31320

aaccctgtgg agacaggatt agagacttta ggagaaaaga ccaggaacat cccacacccg 31380

acccgagtga gccactaaga caaggctttg taaggacaga accagcaggt gtcctcagcg 31440

agccagggag agacctcgca ccaaaaacaa tattgtagca tcctgaccct ggacttctga 31500

cctccagaaa tgtgaaaaag aaacgtgtgg ggtttaatca actcaccggt gttatttggt 31560

tatgactgcc tgagttaaga aggagttggg aacacttgag tgtaggtgtt tatggaacat 31620

aagtcttgtt tctctgaaat aaattcccaa gggtataatt cctaggttgt agggtaactg 31680

ccacaaatct aggcagctta ttaaaaaaca aagatatcac tttgccagca aaggttcata 31740

tagtcaaatt atggttttta tagtagtcat gtatggatgt aaaagttgga tcataaagaa 31800

ggctgagcac cagagaattg atcccttcaa atcgtggtgc tggagaagac tcttgagagt 31860

cccttggaca gcaaggagat ccaaccagtc aatcctaaag gaaatgaact gtgaatattc 31920

actggaagga ctgatgctga agctgaagat ccaatacttt ggccacctga tgcgaagagt 31980

tgactcattg gaaaagaccc tgatgctgga aagcttgagg gcaggaggag aagagggcgg 32040

cagaggatga gacggttgga tggcatcact gactcaatgg acatgagttt gagccaactc 32100

tgggagacag tgaaggatag ggaaggctgg cgtggtacag tgcatgcggt cacaaagagt 32160

ctgacacatc ttagtgactc aacaacgaca gcaacacagg catcacacgc ttagtgtgat 32220

aagcggcaga actgttttcc aggggtccgn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 32280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 32340

nnnnnnnnng tacgattcga gctcggaccc tgacattgtg agtcacgtca tgagcagctg 32400

ttttccggtc ttcagggatt gtggacgatt tctgtttggg tttgctcatg ataatttagt 32460

tacagcttag gttctttctt tccaggccac gagcgacatg ttttcaggtg agatgacgtg 32520

gtgggggatg ggcggccaag cccccactgg gggggggaggg attctgttgt gggcaggagt 32580

tggcagcatc cctgaactga tgacctgcga tccaggtgac aagaaccggg ggatattatt 32640

cctctgcctt ctcatgtcat gtcctcggtt cttcatgatg aaaacatatg acaatacagg 32700

ggagttagat ttgggcgggc acaactctgg gtgggggacc cggtggcatt gtgcccagca 32760

gggccatcaa gatgagggcg acctgggtgg tcccccttctc ccctggggtc ttagttttcc 32820

cctcatggaa atgggatcag gcagcagcca tggaacaccg cgaccgtggc ttctctcacc 32880

tcctcgtctg tgattttggg tcgggatacc aggcatgaag acctggggcg gggggacatc 32940

actcctctgc agcagggagg ccgcagagtc ctccgtccat gaggacttcg tccctgggct 33000

gaccctgcgg actgctggag gctgaagctg gaggcacagg cgggctgcga ggccagggtc 33060

ctgaggacga cagagccagt ggggctgcag ctctgagcag atggcccctc gccccgggcc 33120

ctgagcttgt gtgtccagct gcaggttcgc tcaggtgagc cactacgtta tgggggaggc 33180

gccctgggca gggatcgggg gtgctgactc ctccgagatt ccgaccttct gggagcactc 33240

tggccacact ctaagcctgg caagagctgg gttcatcagt ctaactctcc tcctgaagtc 33300

caatggactc tctccatgcg gcagtcactg gatggcctct ttatccccga tggtgtcctt 33360

ttccgctgac ctggctctcc tgaccacctc ccagcccccc accatacagg aagatggcac 33420

ctggtccctg cagagctaag tccacccctg gcctggcttc agatgcctac agtcctcctg 33480

cgggaggccc cgctccccac taggccccaa gcctgccgtg tgagtctcag tctcacctgg 33540

aaccctcctc atttctcccc agtcctcagc tcccaacccc agaggtatcc cctgcccctt 33600

tcaaggccct tgtcccttcc tgggggggatg gggtgtatgg gagggcaagc ctgatccccc 33660

gagcctgtgc cgctgacaat gtccgtctct ggatcatcgc tcccctggct ctcagagctc 33720

cctggtccct ggggatgggt tgcggtgatg acaagtggat ggactctcag gtcacacctg 33780

tcccttccct aaggaactga cccttaaccc cgacactcgg ccagacccag aaagcacttc 33840

agacatgtcg gctgataaat gagaaggtct ttattcagga gaaacaggaa cagggaggga 33900

ggagaggccc ctggtgtgag gcgacctggg taggggctca ggggtccatg gagaggtggg 33960

ggaggggggtg tgggccagag ggcccccgag ggtgggggtc cagggcccta agaacacgct 34020

gaggtcttca ctgtcttcgt cacggtgctc ccctcgtgcg tgacctcgca gctgtaactg 34080

cctttcgatt tccagtcgct gcccgtcagg ctcagtagct gctggccgcg tatttgctgt 34140

tgctctgttt ggaggcccgg gtggtctcca cgttgcgggt gatggtgctg ccgtctgcct 34200

tccaggccac ggtcacgcta cccgggtaga agtcgctgat gagacacacc agggtggcct 34260

tgttggcgct gagctcctcg gtgggggggcg ggaacagggt gaccgagggt gcggacttgg 34320

gctgacccgt gtggacagag gagagggtgt aagacgccgg ggaggttctg accttgtccc 34380

cacggtagcc ctgtttgcct tctctgtgcc ctccgaccct tgccctcagc ccctgggcgg 34440

cagacagccc ctcagaagcc attgcaatcc actctccaag tgaccagcca aacgtggcct 34500

cagagtcccc ggctgcgacc agggctgctc tcctccgtcc tcctggcccc gggagtctgt 34560

gtctgctctt ggcactgacc ccttgagccc tcagcccctg ccagacccct ccgtgacctt 34620

ccgctcatgc agcccaggtg cctcctccgt gaacccgggt ccccccgccc acctgccagg 34680

acggtcctga tgggagatgt ggggacaagc gtgctagggt catgtgcgga gccgggcccg 34740

ggcctccctc tcctcgccca gcccagcctc agctctcctg gccaaagccc ggggctcctc 34800

tgaggtcctg cctgtctacc gtccgccctg cctgagtgca gggcccctcg cctcacctgc 34860

cttcagggga cggtgccccc acacagcacc tccaaagacc ccgattctgt gggagtcaga 34920

gccctgttca tatctcctaa gtccaatgct cgcttcgagg ccagcggagg ccgaccctcg 34980

gacaggtgtg acccctgggt cccaggggat caggtctccc agactgacga gtttctgccc 35040

catgggaccc gctcctttct gaccgctgtc ctgagatcct ctggtcagct tgccccgtct 35100

cagctgtgtc cacccggccc ctcagcccag agcgggcgag acccctctct ctctgccctc 35160

cagggccttc cctcaggctg ccctctgtgt tcctggggcc tggtcatagc ccccgccgag 35220

cccccaagct cctgtctggc ctcccggctg gggcatggag ctcacagcac agagcccggg 35280

gcttggagat gcccctagtc agcaccagcc tctggcccgc accccagcgt ctgccctgca 35340

agaggggaac aagtccctgc attcctggac caaacaccag ccccggcgcc ccgactggcc 35400

ccattggacg gtcggccact ggatgctcct gctggttacc ccaagaccaa cccgcctccc 35460

ctcccggccc cacggagaaa ggtggggatc ggcccttaag gccgggggga cagagaggaa 35520

gctgcccccа gagcaagaga agtgactttc ccgagagagc agagggtgag agaggctggg 35580

gtagggtgag agccacttac ccaggacggt gacccaggtc ccgccgccta agacaaaata 35640

cagagactaa gtctcggacc aaaacccgcc gggacagcgc ctggggcctg tccccgggg 35700

gggctgggcc gagcgggaac ctgctgggcg tgacgggcgc agggctgcag ccggtggggc 35760

tgtgtcctcc gctgaggggt gttgtggagc cagccttcca gaggccaggg gaccttgtgt 35820

cctggaggtg ccctgtgccc agcccctgg ccgaggcagc agccacacac gcccttgggg 35880

tcacccagtg ccccctcact cggaggctgt cctggccacc actgacgcct tagcgctgag 35940

ggagacgtgg agcgccgcgt ctgtgcgggg cggcagagga gtaccggcct ggcttggacc 36000

tgcccagccg ctcctggcct cactgtaagg cctctgggtg ttccttcccc acagtcctca 36060

cagtccagcc aggcagcttc cttcctgggg ctgtggacac cgggctattc ctcaggcccc 36120

aagtggggaa ccctgccctt tttctccacc cacggagatg cagttcagtt tgttctcttc 36180

aatgaacatt ctctgctgtc agatcactgt ctttctgtac atctgtttgt ccatccatcg 36240

atccaacatc catccatcca tccatcaccc agccatccat ctgtcatcca acatccatcc 36300

ttccatccat tgtccatcca tctgtccatc ttgcatctgt ctgtccaaca gtggccatca 36360

agcacccgtc tgccaagccc tgtgtcacac gctgggactt ggtgggggga gccctcgccc 36420

tcccaccctc ccatctctcc tgaaacttct ggggtcaagt ctaacaaggt cccatcccgt 36480

ctagtctgag gtccccccgc agcctcctct tccactctct ctgcttctga cccacactgt 36540

gcactcggac gaccacccag ggcccttgca tccctgtttc cttcctgacc tctttttttt 36600

ggctctggat ttatacacat tctgcctcct ggaggcgtct cagcttgagt gtcccacaga 36660

cgcctcagac tcagcatctt ccatcgaaac tgctcccagg tccttgcaga cctggtcccc 36720

cacattgttc tcaattcggt agatttctcc acaagccaga ggcctggact catcccataa 36780

tgcctgcccc tcattgagtc agcctctgtg tcctaccata accaaacatc cccttaaaaa 36840

tctcagaaga acaaaaaaag cacccagatg gcactgtcag agtttatgat gacaagaatc 36900

ctcagttcag ttcagtcact cagtcgtgtc cgactctttg cgaccccatg aatcgcagca 36960

cgccaggcct ccctgtccat caccaactcc cggagttcac tcagactcac gtccattgag 37020

tcagtgatgc catccagcca tctcatcctc tctcgtcccc ttctcctcct gcccccaatc 37080

cctcccagca tcagagtttt ttccaatgag tcaactcttc gcgtgaggtg accaaagtac 37140

tggagtttca gcttcagcat cattccttcc aaagaaatcc cagggctgat ctccttcaga 37200

atggactggt tggatctcct tacagtccaa gggactctca agagtcttct ccaacaccac 37260

agttcaaaag cctcaattct ttggcgctca gccttcttca cagtccaact ctcacatcca 37320

tacatgacca caggaaaaac cataaccttg actagatgga cctttgttgg caaagtaatg 37380

tctctgcttt ttaatatgct atctaggttg ctcataactt tccttccaag aagtaagtgt 37440

cttttaattt catggctgca atcaacatct gcagtgattt tggagcccca aaaaataaag 37500

tctgccactg tttccactgt ttccccatct atttcccatg aagtgatggg accagatgcc 37560

atgatctttg ttttctgaat gttgagcttt aagccaactt ttcactctcc actttcactt 37620
tcatcaagag gctttttagt tcctcttcac tttctgccat aagggtggtg tcatctgcat 37680
atctgaggtt attgatattt ctcctggcaa tcttgattcc agtttgtgtt tcttccagtc 37740
cagtgtttct catgatgtac tctgcatata agttaaataa gcagggtgat aatatacagc 37800
cttgacgtac tccttttcct atttggaacc agtctgttgt tccatgtcca gttctaactg 37860
ttgcttcctg acctgcatac agatttctca agaggcaggt caggtggtct ggtattccca 37920
tctctttcag aattttccac agttgattgt gatccacaca gtcaaaggct ttggcatagt 37980
caataaagca gaaatagatg tttttctgaa actctcttgc tttttccatg atccagcaga 38040
tgttggcaat ttgatctctg gttcctctgc cttttctaaa accagcttga acatcaggaa 38100
gttcacggtt catgtattgc tgaagcctgg cttggagaat tttgagcatt cctttgctag 38160
cgtgtgagat gagtgcaatt gtgcggcagt ttgagcattc tttggcattg cctttctttg 38220
ggattggaat gaaaactgac ctgttccagg cctgtggcca ctgttgagtt ttcccaattt 38280
gctggcatat tgagtgcagc actttcacag catcatcttt caggatttga aatcgctcca 38340
ctggaattcc atcacctcca ctagctttgt ttgtagtgat gctctctaag gcccacttga 38400
cttcacattc caggatgtct ggctctagat gagtgatcac accatcgtga ttatctgggt 38460
cgtgaagatc ttttttgtac agttcttctg tgtattcttg ccacctcttc ttaatatctt 38520
ctgcttctgt taggcccata ccgtttctgt cctcgcctat cgagccctcg cctccctacg 38580
tagagactct aagcaggaag gtgacccgtg ctgcactggg tccagcatgc ttttaattca 38640
gcagtggaac ttctgggtca tgattgtgtt taagggatgc gcatacgatt tttgaagcaa 38700
aatttaacag gacagcagtg taaagtcagt acttatttct gattaaagaa agcaaatatc 38760
cagcctgtta ctaagttaat taactaaaga aacatcttca acttaataaa cagtatctcc 38820
tgaaacttac agcatgcttc acatttaaag gcaaaaccat tttagaggcc agggttccca 38880
cgcttacgtt tattatttaa tatatgctac agattcaagc ccatgacaca aaatgggggg 38940
aagagtgtga gtgttaggaa aaatgagata aaattggttt ttgcaggtga tgggctagtt 39000
tactttaaaa aaaaaaacaa aacaagctca agatgaactg aaggactatt agaactggta 39060
caagagttaa cctgtgatcg aatacaagca ggctgggcaa aactcagcag gttttcttct 39120
atacaggcag taatgattga gaatacgaaa cggcggaagc gcttacaacc tcgataacag 39180
ttctattaaa agccctagga atgaacttaa cacggnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 39240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 39300
nnnnnnnnnn nnnnngctcc ccccaccctc ccctcctccc cccccaccac cagtgcccca 39360
ggtctcgtgc ccagagagct gaagatgcca gcaggcccgc tgcctgcctc gctcgcgtgg 39420
cccgggctcg ctgccggtct gcctgcccag cacacagatg cagccccagc tctcgctgcc 39480
acccgcctcc cccaggcagg actctcccac aacaccaagg gcgtctctgg gttcaggatg 39540

gccctcgttg aggtgtaaag tgcttcccgg ggctgagacg aatgggccgg agatccaaac 39600

gaggccaagg ccgccacggc gcctggcgca gggcacccat ggtgcagagc ggcccagctc 39660

cctccctccc tccctccctc cctgcttctt tatgctcccg gctatgtcta tttttactct 39720

gcaatttaga aatgataccg aaggacaaac accgttcccc ctgtgtgtct gctctaaacc 39780

ctttatctac ttatctatta gcgtgtccaa gttttgctgc taagtgaatg aaggaacact 39840

acccacaagc agcaacgtcc ccacgaccct cgcctgttca actgggaatg taaatgtgct 39900

ttcaaaggac ctaagtttct atgttcaaaa ccgttgtgtg tttcttttgg gagtgaacct 39960

aggccactcg ttgttctgcc tttcaaagca ttcttaacaa ctctccagaa cccagggctt 40020

ggcttacgtt tccagaaatt ccaaagacag acacttggaa acctgatgaa gaaggcctgt 40080

gagcacagca ggggccgggg tacctgaggt aggtgggggg ctcggtgctg atggacacgg 40140

ccttgtactt ctcatcgttg ccgtccagga tctcctccac ctcggaggct ttcagcaggg 40200

tcacgctggt ggccagggtc gtgtatccat gatctgcaac cagagacggg gctgcggtca 40260

gcccgcgggc gggcagcagg caggagcagc caggagacgc agcacaccga ggtcctcaca 40320

tgcaggaggt gggggaagcg gctgtggacc tcacgactgc ccgatgtggg cctcttccaa 40380

agggccggcc tggaccctgg ctttctccag aggccctgct gggccgtccg cacaggctcc 40440

agccacaggg cctcttggga caggagggct ccagagtgag ccggccggcg ggaagaggtc 40500

tgacaccgct gcagtccaca acacgaagcg aggtggagat gggatgaggg atgagaaaca 40560

cttttctttt aaaacaagag cccagagagt tggaaagagc tgctgcacac gcaacatgaa 40620

ctcctggccc cggtgccagc ggcgctggga gcccgagttc tcggcaatcc gaccacagct 40680

tgcctaggga gccgggtgga gacggagggt taggggaagg cggctcccca gggagcgcga 40740

ggcccggggt cgccaaggct cgccaggggc aagcgcagct aggggcgcag ggttagtgac 40800

cggcactgca cccggcgcag gagggccagg gaggggctga aaggtcacag cagtgtgtgg 40860

acaagaggct ccggctcctg cgttaaaaga acgcggtgga cagaccacga cagcgccacg 40920

gacacactca taccggacgg actgcggagt gcacgcgcgc gcacacacac acacacacca 40980

cacacacaca cacacggccc gggacacact cataccggac ggactgcgga gtgcacgcgc 41040

acacacacac ccaccacaca cacacccacc acacacacac ccaccacaca cacacacaca 41100

cacacacacc cccacacaca cccacacaca cccacacaca cccacacaca cacacccaca 41160

cacacacaca cacacacaca cacacacacg gcccggtggc cccaggcgca cacagcacgg 41220

agcaaacatg cacagagcac agagcgagcg ctagcggacc ggctgccaga ccaggcgcca 41280

cgcgatggat tgggggcggg gacggggagg ggcgggagca aacggnnnnn nnnnnnnnnn 41340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 41400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnngtatt aaagaagccg ggagcgagaa tatgacggca 41460

agaggatgta ggtgggggcg gggcaagagt aaagagagcg gacggtagag gggatgcgat 41520

tgtgatgcgg aagcgagacg aggagtgatg ccgtattaga ttgatagcaa gaggaacagt 41580

aggaggggggg ggggagagga gggggaggtg gggggtggtg ggtgggaagg gaactttaaa 41640

aaaaagaggg gagagttgga gggggggaata aacgggcggt aaaaaagaac aatttgaaat 41700

taccagggtg gggcggccag gggggtgatt cattcttgga gggggcaaca tatgggggggt 41760

ggctgtcgcg gattaggaga aaataaatat caggggtgat taagtgtttg gcgttgggga 41820

ataatgaagt aagaatcaaa tatgaatcgc gttggcatcg ttagccatcg ggggaaacat 41880

ttcccatgca aggaacaagg atgtgagaat gcgtccgtct gaaccaccgt cccggggtcc 41940

cagtaggact cgccgagctg atagttgccg gagcaacagt taagggagca gaagctgcta 42000

caaaaccacc acctgccaaa gtagggtctc caattacgga gtgcgcctcc tgggtgtcgg 42060

tccaaacctt tggaaaggac ctggaaataa gtgctaccca ccagatatta atataaaccc 42120

acctggccag gagaggcagg cgctgctggc acaggaagtg tccccagact cagtcatcaa 42180

ggtaaataat attttgggac ctccctggaa atccagtggt taggactctg cggttcaatc 42240

cctggtcggg gaactaagat cccacaagtc acaagacatg gccaaattta aaaaagaaaa 42300

aaagagagag aaatatttag tgcaataggt tttagaattg aaattaagct cctgcccacc 42360

cccacccccc aatctggatg aataaagcat tgaaatagta agtgaagtca ggctctgaca 42420

tgcactgatg tgactcacct taagcaaccc ccaccctagg actggtcggg gttccaggag 42480

tttcaggggt gccaggaaga tggagtccag cccctgccct ctccccccac cacgtcctcc 42540

actggagccg cctaccccac ctcccacccc tccgcaccct gctacccccc acccctgccc 42600

ccaggtctcc cctgtcctgt gtctgagctc cacactttct gggcagtgtc tccctctaca 42660

gctggtttct gctgcccgct accgggcccg tcccctctgt tcagttcagt tcagtcgctc 42720

agtcatgtct gactctttgt gaccccatgg actgcagcac accaggcctc cctggccatc 42780

accaaccccc agaacttact caaactcatg tccatcgagc cagtgatgcc atccaaccat 42840

ctcatcctct gtcgaccccc tctcctggcc tcaatctttc ccagcatcag ggtcttttcc 42900

aatgagtcag ttctttgcat caggtagcca aagtattgga gtttcagctt cagcatcatt 42960

tcttccaatg aatattcagg actcatttcc tttgggatga actggttgga tctccttgca 43020

gtccaaggga ctctcaagag tcttctccaa caccacagtt caaaagcatc aattcttcag 43080

tgctcagctc tctttatagt ccaactctca catccatacg tgaccactgg aaaaaccata 43140

gcctcgacta gatggaactt tgtgggcaaa gtaatgtctc tgcttttgaa tatgctgtct 43200

aggttggtca taacttttct tccaaggagc aagcgtcttt taatttcatg gctgcagtca 43260

ccatctgcag tgatttttgg agcccaagaa aataaagtct gtcactgttt ccactgtttc 43320

cccgtctatt taacggaggg aaatttccca gagcccccag gttccaggct gggccccacc 43380

ccactcccat gtcccagaga gcctggtcct cccaggctcc cggctggcgc tggtaagtcc 43440

caggatatag tctttacatc aagttgctgt gtgtcttagg aaagaaactc tccctctctg 43500

tgcctctgtt ccctcatccg cagaagtgac tgccaggtcg gggagtctgt gacgtctcca 43560

gaagccggag gattttctcc ccatttgctg aaagagagct cggggtgggg gaagcttctg 43620

caccccctagg atcaccagag gagccagggt cttcagggtt cccggggacc cctcagtggg 43680

ggctcaggaa ccacagagcc agaccctgat tccaaaaacc tggtcacacc tccagatgac 43740

cctttgtccc ttggctccgc ctcaaatgct ccaagcccca acagtgaagc gcttaagaga 43800

aggatccacc aggcttgagt ttggggagga gggaagtggg gagctggggg agggcctggg 43860

cctgggagac aggaatccac catggcttca ggcagggtct ctggggcctg cggggtggag 43920

agcgggcagg agcagacaga ggtgactgga cacgacacac ccctccactc caagggaggt 43980

gggcaggggc ggggcacaga ggaacaagag accctgagaa ggggtccacc gagcagactg 44040

ctggacccag acatctctga gccagctgga atccagctct aagccatgct cagcccaggc 44100

agggtatagg gcaggactga gtggagtggc cagagctgca gctgcatggg ctgggaaggc 44160

cctgcccgtc ccctgagggt cccccagggt ctagccagac tccaatttcc gaccgcagca 44220

cacacaggag gaagtggtcg gggtggagtt ggcccagagg tctgggcagg tgcagggtgg 44280

gggaaggggg gcagctggag tcacccgctg aattcaggga cagtcccttt ttctccctga 44340

aacctggggc tgtcccgggg gccaccgcag cctccaggca gcgggggggac ccagccccca 44400

atatgtgaga agagcaggtc ccaggctgga gagagcgaag caccatggtg gggagaagtt 44460

agactggatc ggggccccta ggggctcccc cggacctgca cggcagccgt cagggcaccc 44520

gcaccccatt gctgttcagt gctggccagt gtccaaggcc agggatgtgt gtgtgtgtgt 44580

gtgcgtgcgt gcgtgcgtgt gtgtgtgcgt gtgtgcgcgt gcgtgcgtgt gtgtgtgtgt 44640

gcgtgcgtgt gcgtgcgtag acgtgtgcgt gcgtgcgtgc gtgcgtgcgt gtgtgtgcgc 44700

acgcgcgcag cccagcctca gcactggacc aggcagcctg ggattcctcc aaaactgcct 44760

tgtgagtttg gtcaaaccgt gaggctctga tcaccgccat ccattcgccc cctcctgccc 44820

ccctcatcac cgtggttgtt gtcattatcg agagctgtgg agggtctggg aggtcatccc 44880

acctgccagc taaaccgtga ggctgccgca atcgcactga tgcgggcaga cccgagacgc 44940

tgtgccggag acgaaggcca gcttgtcacc ccgccagagc ggcagtcggg ccacaagcat 45000

catccaagca gtggttctct gagcccgacg gggtgatgca aaggagccag gagacacctg 45060

cgcgtccaag ctgggggacc ccaggtctgt tatgccggac agtaaacacg ttcagctccg 45120

gagggagagg gttcccctac cttccagggt ttctcattcc acaaacatcc aaagacaatc 45180

cataccgaag gcgatccgtg cctttgctcc tgagacgtgc ggaagcacag agatccacag 45240

acactgtctc ccaggatcct atgtatgtaa aggaaccgaa gtcccaggct gtgtgtctgg 45300

taccacatcc cacggaacag gctggactga ttttcaccaa atgtagcaga aacgttaagg 45360

agtatcagct tcaaaatatg agggccagac atgtctgaga agtcccttcc agaaaagtcc 45420

ctttggggtc cttccccaga gttgctgaaa cagagaaccg gaagggctgc agagctgaac 45480

ttaaacaact ggatcgcaaa ggtccgtctc atcagagcga tggtttttcc agtggtcatg 45540

tatggatgag agagttggac cataaagaaa gctgagcgcc gaagaatcga tgcttttgaa 45600

ctctggtgtt ggagaagact cttgagagtc ccttggactg caaggagatc caaccagtca 45660

atcctaaagg aaatcaatcc tgaatattca tgggaaggac tgatgctgaa gctgaaactc 45720

caatactttg gccacttgat gcaaagaact gactcactgg aaaaaccctg atgctgggaa 45780

aggttgaagg caggaggaga aggggtcgac agaggatgag atggttgggt ggcatcaccc 45840

acccatggac tcaatggaca tgggtttgag taaactctgg gagttggtga tggacagaga 45900

atcctggcat gctgcggtcc atggggtcat agagagtcag acacaactga gcgactgaca 45960

gaactgaagc aactggcaag ccggagggta ggtgccggct gcgatgagcg ggaacgtgca 46020

acctgccacg tggagctctt cctacaccca gagtcctgac ggcactggga ccctagccct 46080

ccacggcctc tccagggcca cgagacaccc tcacagagca gagaagcgga acagagctgg 46140

tgtgcagaac caggccccgg gggtggggcg gggctggtgg gcaggcttta gtgagaagcc 46200

cttgagccct ggaaccagag cagagcagaa cagttggcag aggcccccct gggagaggcc 46260

ccccgcccag agtaccggcc ctgggccctg ggggagaggg cggtgctggg ggcagggaca 46320

gaaggcccag gcagaggatg ggccccgtgg gacggggcgc accaaaacag cccctgccag 46380

caaggggaag ctggggcact ttcgaccccc tccaaggagg agcccacacc agcgcatctg 46440

cccaaggtgc ccttggccct gggggcacat gaggcccagg ccaggccagg gggcccatga 46500

ggcccccagg ggtcagtgca gtgtccccag gcagccctgg cctctcatcc tgctgggcct 46560

ggcctcttat cccgtgggcg cccacggcct gctgcccccg acagcggcgc ctcagagcac 46620

agcccccccgc atggaagccc cgtcaggaaa gagcccttgg agcctgcagg acaggtaagg 46680

gccgagggag tcatggtgca gggaagtggg gcttcccttc gatgggaccc aggggtgaat 46740

gaccgcaggg gcggggaacg agaagggaaa ccagctggag agaaggagcc tgggcagacg 46800

tggctgcacg cacagcgctg accctgggcc cagtgtgcct ttgtgttggg ttttatttttt 46860

aattttgtat tgagatgcta tttatctcgt ggagcttttg ccgccctgag attttgtacc 46920

cgtggctggt gtccctcttg cctcaccccg gcctctgtag cagggcagac acggcgcaac 46980

ggggcagggc gtgcccagga ggcactgtca ttttgggggc agcggcccca caaggcaggt 47040

ctgccttcct cccctcttac aggcagcgac agaggtccag agaggtgagg caagctgccc 47100

aatgtcacac agcacacggg cgcagtccca ggactgtaga aatcccggga ctagacaggc 47160

accagagtgt cctgtgtttt taaaaaaacg gcccaagaga agaggcaagt ctgcaaggcg 47220

tcccgggaag gcagcagggg cttggctcgg tctcccccaa ggaggccagc tcctcagcga 47280

ggttcctaag tgtctaacgg agccaagcct gaaccaaggg ggtcacgtgc agctatggga 47340

cactgacctg ggatggggga gctccaggca aagggagtag ggaggccaag gaggagagag 47400

gggtgcacag gcctgcaggg agcttccaga gctggggaaa acggggttca gaccacgggg 47460

tcatgtccac ccctccttta tcctgggatc cggggcaggt attgagggat ttatgtgcgg 47520

ggctgtcagg gtccagttcg tgctgtggaa aaattgtttc agatcagaga ccagcgtgag 47580

gtcaggttag aggatggaga agaagctgtg aaaaggtgat ggagagcggg gggacggtcc 47640

tcggtgatca ggcaccgaga tcgcccatgg aatccgcagg cgaatttaca gtgacgtcgt 47700

cagagggctg tcggggagga acaggcactg tcatgaactg gctacaaaaa tctaaaatgt 47760

gcacccttttt cggcaatatg cagcaagtca taaaagaaaa cgcatttctt taaaattgcg 47820

taattccgct tttaggaatt catctgggggg cgggggaaca atcaaaaaga tgtgaccaaa 47880

ggtttacaag ccaggaagtc aactcgttaa tgatgggaga aaaccggaaa taacctgaat 47940

atccaacaga aagggtgtga tgaagcgcag catggcacat ccaccgcaag gaatcctaac 48000

acaaacttcc aaaacaatat ttctgacgtt gggtttttaa agcatgcgtg cactttcaaa 48060

agcttgtcag aaaacataga aatatgccaa taatgtgtct ctagccaaat tttttaattt 48120

ttgctttata attttataaa gttataattg tatgaaatat aatgataaaa ttataaacta 48180

taaaaaagtt atgaaaatgt tcacaagaag atatacatgt aattttatct tctacaatac 48240

tttttaatac cagaataacg tgcttttaaa aaagattgag cacagaagcg tataaagtaa 48300

aaattgagag tttctgctca ccaaccacac gtcttacctt aaaacccatt ctccagcgag 48360

agacagtgtc atgtgggtct gtacacttct ggcctttctc ctaggcatgt atgtccctga 48420

aaactcacac acacggctaa tggtgctggg attttagttt tcaaaacgga ctcatactct 48480

gcctatgagc ctgcaactat ttattcagtc tgttgagatt ttctatatca gcccacatgg 48540

atcccgcatg ttctctgaat ggctctgtat gaattcaaag tttggaagaa gcagcgtgtc 48600

tttaatcatt cgcctattaa tggacgtttg gggtgtttcc actacaaaan nnnnnnnnnn 48660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 48720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnng atacaattcg agctcggtac cctggcttga 48780

actatatgaa cagagaacga tgagaacagt ttctcaaact tggaacagtt aacattttgg 48840

gctaaatgat tctttttttgt gtggagttgg cctatgaata gaggatatta gcagcatcat 48900

ttaaccttta ctcactacat acctgtagca actacatcct ctccatttgt gtcaatcaaa 48960

actgtctccg gacatggaca agtgtgcccc tgggatgggt ggaatgacct tttgttaaga 49020

accactgggt cagagattca tagatttttg tcttgttgac tttttaaaaa tacatcttgg 49080

tttttatttt attggtttct gctcttatct ttatgattac cttcctttta cttggggctt 49140

ccctgataga ttttcccttc tggctcagct ggtaaagaat ctgcctgcaa tgcaggagac 49200

ctgggttcag tccctgggtt gggaggatcc cctggagagg agaagggcta cccaccccag 49260

tattctggcc tggaggattc catggagtgt atagtccatg gggtcgcaga gtcggacatg 49320

actgagtgac tttcacacac acatatgtcc ctggtagctc agctagtaaa gaatcccacc 49380

cgcaatgcag gagaccccgg tccaattcct gggtccggaa gattcccttt tgtttactcc 49440

ataagatctt atctggggac aaaactaaca gctatgccag accttctgga catcagggaa 49500

cgtgaggggt gtggactgga cagatgtgtg tgttctccca aacacaaaca tacatctgta 49560

tacatgtaca tggagagagg gggagggagg ctgtgagtct ccaggggacc gtgcaaccat 49620

gtgacattca tggaggcgtt tgcgggtgat cactacacag tttcttcttc tggtttcttg 49680

gtcaattgac ttcacaattc caattcctat acttcatttt agactgaggg aattttacac 49740

tattgtaaga catatgtata catgagttat gttcagcgcc atgagggctc attttgtgtg 49800

tccactttgc ctggaaacaa agttggactg atttacttct aggggtgcct gggggtgttt 49860

ctggaggaca ggagcatttg aacccaaggg ctcggtgaag catgagcctc tctgcaggtg 49920

gacccaggag gaacgcaagg ccgaggaagg cagactctcc tcctccctaa cccgaggtct 49980

ctgctcagaa aagggacaat ataatgacta gaagaaaaga aagaacatca gctgtgggag 50040

gtttgttctc tggagcagat tcacacgttg aggctcatgt gcaggaattc taggtgaaac 50100

agagcagtca cccatgtgtg ttggaaaatt ttaaattaca tttgcagtta cgactttgtt 50160

taagccagac agggtagcac agcaaagtca ccatgtggtc acctgtgttt tgtaaaggag 50220

agagaacttg ctggcacatt caggaaaggc cgtgtctcag ctttggaggc acactgagag 50280

gccacaagca gatggtgagg accagggtct cgggcagagg gatcaattca ctgctcttca 50340

cttttgccac atctgtgtgc tgtccatcct ggccagagta gttcagtctt cagatgctgg 50400

agttcccatt ggtagaaatc caatctgggt catttttaaa cctctcttgg ttctacttaa 50460

tggttttaaa atctctttgg ctcaagaaaa aaaataaaca taattttaaa gggtggtttg 50520

gggccttgac tataaagtac attatctggg ccatttcaga gcatggttga attaatacat 50580

ttcgtgctta ctatagctcc tattttcttg attctttaca ggtaattttt gttaggaatc 50640

gggtactgtg aatattttct tgttgaatac gggatctttg tatttttttcc taatttttt 50700

ttttttttca tttttggttt taccttcagg aaagtcacta ggactcagga aagtcctttg 50760

tccgcctgtt atttcagtct cttacctggg gccagggcag cgtttcctct gggctaagtt 50820

tccccacaac cggggccagt tctcctcact cttcaccctg aggccttaat gaggagctcc 50880

cctgcgtctg agcagccggc cctcctgtga cgtgcgtgtg tctctggcca tcggcgtccg 50940

gtgtccttgg aggttccgtc ctcccttcgc tcactgtgcc ccgcactcga gctctcaggc 51000

tccaagcagt gtccgcagtg tgcagaccct ctgtgtagct ctctcctcct caggactctt 51060

ccctctagat gtgtgttttc ttttggctcc ttggacctcc gctctgaacg caggcctggt 51120

gctgagtgtg atctctggag ggaagcctgg gaggctggac gggtccgccc tgcggtgtgg 51180

tgacaggtgt gggctcgggg cggggcctgc acgtcgtcct gacccgagcc gggactgggc 51240

tccgggcctc aggcatcact gactgaatct ccctcacaga ggggtcaggg cctgggcggg 51300

ggaaccgtct ctgcaatgac agcccctccc agggagggca cagcggggag ctgccgaggc 51360

tccagcccta gtgggaggtc ggggagccca ggggagcggc ctgacggccc cacaccggcc 51420

cagggctggt tcgttctgtt tctcgagctc aacagaagct ccgaggagct gggcagttct 51480

ctgaattcgt cccggagttt tggctgctga gtgtcctgtc agcaccgtat ggacatccag 51540

agtccattag cagtggtctc tgtccctctg tctgtccttc atcaggctct ttgtccaggt 51600

caccacacgg ccaacaccag gacagtctgg tcccgccagc ccatcgtccc tgcggacgcc 51660

cctgtgcagc ctgccgaagg gccgggaggc cgggggaacc gggccaggcc tgtccctgct 51720

gtgtccacag tcctcccggg gctggaggag agcgtgagca ggacgggagg gtttgtgtct 51780

cacttccccg tctgtctgtg tcactgtgag gattatcact gctgtcagct gactgacagt 51840

aatagtcggc ctcgtcctcg gtctgggccc cgctgatggt cagcgtggct gttttgcctg 51900

agctggagcc agagaaccgg tcagagatcc ctgagggccg ctcactatct ttataaatga 51960

ccctcacagg gccctggccc ggcttctgct ggtaccactg agtatattgt tcatccagca 52020

ggtcccccga gcaggtgatc ttggccgtct gtcccaaggc cactgacact gaagtcggct 52080

gggtcagttc ataggagacc acggagccgg aagagaggag ggagagggga tgagaaagaa 52140

ggaccccttc cccgggcatc ccaccctgag gcggtgcctg gagtgcactc tgggttcggg 52200

gcaggcccca gcccagggtc ctgtgtggcc ggagcctgcg ggcagggccg gggggccgca 52260

cctgtgcaga gagtgaggag gggcagcagg agaggggtcc aggccatggt ggatgcgccc 52320

cgagctctgc ctctgagccc gcagcagcac tgggctctct gagacccttt attccctctc 52380

agagctttgc aggggccagt gagggtttgg gtttatgcaa attcaccccc gggggccccc 52440

cactgagagg cggggtcacc acaccatcag ccctgtctgt ccccagcttc ctcctcggct 52500

tctcacgtct gcacatcaga cttgtcctca gggactgagg tcactgtcac cttccccgtc 52560

tctgaccaca tgaccactgt cccaagcccc ccggcctgtg gtctcccctg gactccccag 52620

tggggcggtc agcctggcag catcctggcc gtggactgag gcatggtgct ctggggttca 52680

ctgtggatgt gaccctcaga ggtggtcact agtcctgagg ggatggcctg tccagtcctg 52740

acttcctgcc aagcgctgct ccttggacag ctgtggaccc gcagggctgc ttcccctgaa 52800

gctccccttg ggcagcccag cctctgacct gctgctcctg gccacgctct gctgcccccc 52860

gctggtggag gacgatcagg gcagcggctc ccctcccgca ggtcacccca aggcccctgt 52920

cagcagagag ggtgtggacc tgggagtcca gccctgcctg gcccagcact agaggccgcc 52980

tgcaccggga agttgctgtg ctgtgaccct gtctcagggc ggagatgacc gcgccgtccc 53040

tttggtttgt tagtggagtg gagggtccgg gatgactcta gccgtaaact gccaggctcc 53100

gtagcaacct gtgcgatgcc cccggggacc cagggctcct tgtgctggtg taccaaggtt 53160

ggcactagtc ccaccccagg agggcacttc gctgatggtg ttcctggcag ttgagtgcat 53220

ttgagaactt acatcatttt catcatcaca tcttcatcac cagtatcatc accaccatca 53280

ccattccatc atctcttctc tcttttttctt ttatgtcatc tcacaatctc acacccctca 53340

agagtttgca ttggtagcat atttacttta gcacagtgtg cctcttttta ggaaactggg 53400

ggtctcctgc tgataccccct gggaacccat ccagaaattg tactgatggc tgaacccctg 53460

cgtttggatt cttgccgagg agaccctagg gcctcaaagt tctctgaatc actcccatag 53520

ttaacaacac tcattgggcc tttttatact ttaatttgga aaaatatcct tgaagttagt 53580

acctacctcc acattttaca gcaggtaaag ctgcttcgca tttgagagca agtccccaga 53640

tcaataaaga gaatgggatg aacccaggat ggggcccagg ggtcctggat tcagactcca 53700

gccgtttagg acagaacttg actaggtacg aagtgagcgg ggtgggggggg caatctgggg 53760

ggaactgtgg caccccccagg gctcggggcc atccccacca catcctggct ttcatcagta 53820

gccccctcag cctgcgtgtg gaggaggcca gggaagctat ggtccaggtc atgctggaga 53880

atatgtgggg ctggggtgct gctgggtcct aggggtctgg ccaggtcctg ctgcctctgc 53940

tgggcagtga taattggtcc tcatcctcct gagaagtcac gagtgacagg tgtctcatgg 54000

ccaagctatt ggaggaggca gtgagcactc ccacccctgc agacatctct ggaggcatca 54060

gtggtcctgt aggtggtcct ggggcttggg ccgggggacc tgagattcag ccattgactc 54120

tcagaggggc cagctgtggg tgcagcggca gggctgggcg gtggaggata cctcaccaga 54180

gccaaaataa gagatcaccc aacggataga aattgactca cacccctttgg tctggcacat 54240

tctgtcttga aatttcttgt ggacaggaca cagtccctgg ataaagggat ttctatcttg 54300

cgtgtgcaat agagctgtcg acacgcttgg ctgggacatg taatcctttg aacatggtat 54360

taaattctgt tcactaacat ctgaaaggat ttttgcatca ataaacctaa ggtatattgc 54420

cctgtcattt ccttgtcttg tagtgtctct gagtaggctg gaaggggtaa ccagcttcac 54480

aaatcgagtt aggaaattcc cttattcttc cactgtctaa tagactttca taagattagt 54540

gttaattcct ctttaaatcg ctgctataat catcactgtg gccaccggta ctgaattttt 54600

tgttaggatg atttttaaac aagcatttta atgatttttc cttttatttt cggctgtgct 54660

gggtctcgtt gctgtgtgcc ggcgttctct cgctgtggcc agtgggggcg ctgctctcgc 54720

gttgcgaagc tcgggcttct gactgcagtg gcttctctcg ttgcagagcg cgggctccag 54780

ggcgctcagg ctcgcgtggc tgcggcacgt gggctcagta gtcctggggc acaggtgcag 54840

cagcctctca ggacgttttg ttcccagatg gtgggtcggt cgaaccggtg tcccctgcgt 54900

tgcaaggtgg attcttcacc gctggaccac cagcgacgtt ccctggaggt ttttaattat 54960

ggatttaagc tctcattaga tgtctcctca catttcctat ttctttttga gtcagtttga 55020

tactttgttt gtgtctgtaa gtttgtccat tttatccaag tcatctaatg tgttgataga 55080

caattattgg ttagtcatct aattgttggt ttacaatttt gagagcattg tcctgcaatt 55140

ccttctatct gcaagattgg taataatatc tcccaagagg agtcacaaac tgaaatgaga 55200

ttanatacag gctttttttt taaaagaatg aacttatgtt gttgcctttc tcatagatct 55260

tacttcttag catgactgta cttactgact ggggcgtttt catgtctgtg tggagagcta 55320

ccattagtac ttcttatcgc ccaaagacat cgggctcctg ggcacagtga aaacactcct 55380

ttctgtggct attttgcaaa atatggccta gcctagcgtc ataagggatc acagctgaca 55440

actgctggaa cagagggaca tgcgaagcaa cgtgagggct ggaacctgga gggtcctctc 55500

tggggacagt ttaaccagct ataatggaca ttccagcatc tgggacatgg agctgtgaac 55560

tggaccaatg actgtcattt ttggaagaga aatcccagga gagaagggtc caggggaatc 55620

tgaggccgca tgcagtgcct caggacaggg gacaccttct ccagcagagc agggggggccc 55680

gcccaggccg cctgcagtga ttccaccagg aggagatgca tccctgcaga cctctgacag 55740

cacggccctc tcctgagaca cagggtcaca cccggggccc tggaaccctt tgagacccta 55800

aacctttcct ttcctgacca ccctgacagc agtctagctc agaacagaca tcttcatttt 55860

cagcaggaaa atccttttcc tcgtttgagg gagcgactgg caccggagga gctgagtctt 55920

ttaaacacag gctgcctgaa cctcagggat gacctgcagc tgctcagagg aggctggagt 55980

gtgatagctc actctaatgt tactaaaagg aacatattgg acacccccctc tctgaaaaat 56040

ttccctcctg cctctcatct cttagtccac tttatcgccg ttttactgct tttctattta 56100

ctactcttaa cgccaaccta tcttatttcc cctcccagtt taacacggtt ttccctccac 56160

ccgctctctt taatctcaga agattctgcc tattcctcta ttatcacacg cccctacttt 56220

ttatttttttt tcttacccgc cttttattcc ctccccctcct cactctctat ttaattacat 56280

cttaactaca ccgcctgcgc tatcttcgaa tgtatccaaa tatttttccc ttatataaca 56340

ctccaggccg agcggctaac ttattataat ttctttatag cgcctaccta atttcccttt 56400

atttctaatt atctatatat acccatgcaa tttcgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 56520

nnnnnnnnnn nnnnntgggt gtacgttata gagtaaacgc gcatgaagaa gtgggtcaat 56580

ctatggctgt gagaggcaga aaataatatt atcatatata atttatgtta taacacactg 56640

aggtggtggg ctcgtagaat agtgcggacg gggagaaagg tgggaaggag aagacacaag 56700

agagagatgt tcgcctcgcg ggatggatgg gcggagggat agaagaataa aaagaggaga 56760

ggtatagagg ggggcggggg gcataacgtg tggtggggta aatagtaggc ggtaattatg 56820

aaaaaaagaa agacgggggg ggcggtaaca tagaatacgc aaaaaagtca tatactgaac 56880

ggggattagg gagaagaggt ggggggcgtg gggtgcgggg gaaagaggtg tgtgtataat 56940

tggtatggag tgttatttga atatatatta atgtaatagg gagtgtaatt agtgaaattg 57000

tgggagtatt atattggggt gtgggggaca tggcaaagtg atgatcggga taaaaaaagt 57060

aaagcaagag gggaggggaa aataaggggg gggagaaggt cgaagaaaat aagaggaaga 57120

agaaagaacg ggggtggcgg gcgggggggg cgccgctctt gtatctggct tttttgttgt 57180

gtcggtggtt gttcgcgtct tgttgggtcc ggggcgggtg tgcggaaaaa aaaaaaggcg 57240

ggaggcccgg ggcccggtca cgcggcaccc ccgcgggtcc ctggcttctc cttcggcagc 57300

tccgggggtc ggtgagcctg cgccctccgg gccgccggcc cgagctgtgt gcgccctgga 57360

gaatcggagc cgctgtggca gcacgcggag ggcgcgcgca agggccacgg gacggacctt 57420

caaaggccgc ggcggagcgc ggcaagccga accgagggcg gtctggcgat cggccgagcc 57480

ctgctccccc ctcccgcgtg gccccagggt cgcgggtgga ctggggcggg tacaaagcac 57540

tcacccccgt cccgccccca gaaagcctcc caggactctc acagagcacc cgccaggagg 57600

catccggttc ccccctcggc tcagttcagt tgctcagtcg tgtccaactc tttgcgaccc 57660

catggactgc agcaccccaa gcttccctgt ccatcaccaa ctcccggagt ttactcaaac 57720

tcatctattg agtcagtgat gccatccaac cgtctcatcc tctgttgtcc ccttctcctc 57780

ccactttcaa tctttcccag catcagggtc ttttcttatg agccagttct tcacatcagg 57840

tggtcagagt attggagttt cagcttcagc atcagtcctt ccaatgaaca ctcaggactg 57900

atttccttta ggatggactg gctggatgca gcgccagaca ccgaccgcgt ttaccccgtg 57960

tgtcctttcc aatggctgtc ccctgcgggc ctaggggcat tggtgcgggt ttgaatcctg 58020

tggccttgaa ttttacgcct tagttccagg tccagggcag ggccatccgg attcaggatg 58080

cttcccagcc cttcaggaat ggcaggtttt catggtcctt tctgagtgag ttctgagtgg 58140

tcatattggt gcccttggca gggagggctc ctgactttcc tatcttcaca tcactgtccc 58200

caaccccaa gagaggcctc ttggcccagg gactgcaggg aggatgaagt caggagcaga 58260

agcatggggt agggggctca ggtgggcaga ggaggcccct ctgtgaggag gaacggcaag 58320

cgaggaggga acaggggcac cggcagtgcc tggcaagctg ggtgatgtca cgactacgtc 58380

ccgaccacac agtcctctca gccagcccga gaagcagggc cctcccctga cccccatctg 58440

ggcctgggct tcagttttct cctccctgca atggggtgac tgtttgcctc caggagaggg 58500

gagcatgtaa aggtggccac tctcttctgg cagacatgcc aggcctgggc cagcctccac 58560

ccctttgctc ctgcagcccc tgctgacctg ctcctgtttg ccacaccggc ccctcctggg 58620

ctgatcaggg ccccctcct gcaggaagcc ctctgggaca agcccagctt gctgtaactg 58680

tggctttcca ctgtgacctg caacgtggga ggctgttact taaaactccc atgactggtg 58740

gattgccggt ccccagaaca aggccacgca tccctggagg ccctcgagac catttaaggt 58800

agttaaaacat ttttacttta tgcattttca tgtgtatcag aaagaaaaaa aatgtatcat 58860

cagttcatca aatccatgat ttcttgacca atattgctaa gatgaggctg aaataggcat 58920

ttccattttt aaaaaactga atcactctga agaaacagat ggcaggcttc cctggtggtc 58980

cggtggttaa cagtccatgc ttccagtgct gggggcatgg gttcgatccc tgaaaatttt 59040

aaaaaggaag aaaaagatgg ctcccccgtc cctgggattc tccaggcaag aacactggag 59100

tgggttgcca tttccttctc cagtgcatga aagggaaaag ggaaagtgaa gtcgctcagt 59160

cgtgtgcgac tcttagcaac cccatggact gcagcctacc agactcctcc gtccatggga 59220

ttttccaggc aagagtactg gagtggggtg ccattgcctt ctccaggcaa acggcctgct 59280

actgctactg ctgctaaatc gcttcagtcg tgtccaactc tgtgcgaccc catagacggc 59340

agcccaccag gctccccccgt ccctgggatt ctccaggcaa gaacactgga gtggggtgcc 59400

attgccttca gcctgctgct gctgctgcta agtcgcttca gtcgtgtccg actctgtgtg 59460

accgcataga cggcagccca ccaggctccc ccgtccctgg gattctccag gcaagaacac 59520

tggagtgggt tgccatttcc ttctccaatg catgaaagtg aaaagttaaa gtgaaattgc 59580

tcagtcgtgt ccgactctta gtgacccaat ggactgcagc ctaccagggt cctccatcca 59640

tgggattttc caggcaagag tactggagtg gggtgccatt cggcctaggg agtgagaaat 59700

cacggctgtc ttccctcttc tcgccctcta ggggtctctg tggagcctcc ctggagaggc 59760

cgcggcggct ccggggactg gaggggggagg gggggttgag tcagccggtg gccctcccct 59820

cgctgcccgt ctcctccctt tttaggcaca agctgggcgc ccttttttagg cgcagcctca 59880

ccctgcgggc cactgcccgt gtttcggctc cccggagata aaacagattg cctgcacccc 59940

gggtcatcac aaggattgta tgaccgtttc ccagtgtgct caccaccctc cctctgattc 60000

tcagagacgc gccctcgcct caggaggctg ctcatcccag gccaaggggc ggcgtggggt 60060

ccccagcgcc ccgcacagac actgccttct gaccacctcc tcccaacagc ttacctgcca 60120

agaaggcctc ctgacccctc atcctgcccg gtggtttgga gaaagcctca tctggccccct 60180

ccttctcggg gcctcagttt ccccctctgt gaactggcgg attctgccaa gctgacgtcc 60240

tggccagccg cctccccgtg gccagtgtcc cccgggacac agctgaatgt ccctgctcgg 60300

gatgcacctt cccaagttgg cctgtcagga ggcgggggcg agcagggaaa cccgactcct 60360

ctcagacggc ccatcgcatt ggggacgctg aggcccggag cagcggcacc ctcctggcca 60420

gggtcattct cccgccccgc cccgtccctc cgggcctccg agaccgcagc ccggcccgcc 60480

ccgggaagga ccggatccgc gggccgggcc acccccccttc cctggccgcg ggcgcggggc 60540

gagtgcagaa caaaagcggg gggcggggcc ggggcggggg cggggcggag gatataaggg 60600

gcggcggccg gcggcacccc agcaggccct gcacccccgg gggggatggc tcgggccgcc 60660

ggcctccgcg gggcggcctc gcgcgccttt ttgtttttgg tgagggtgat gggggcggtc 60720

gcggggtact atttttttcat ttataattgg gtattagcta gcgagtggaa ccacaccctt 60780

attccactat agccaatttt tgcgggggca tcttacatta cagactcgcc cgcctcttat 60840

ttcggtacag catatcagat cgtctcttta ctcagacact agtgattatt gtctatagta 60900

cacaaaaaga acggttgtgt cggcgtaatg gttgcatttt ccctcctcgt ttctcctgac 60960

```
cacctcaatt acaccaacac tctactattt aaatcacgta ttgtacgcca ccctccgccc  61020
gcgaactaaa agaatgtgca gatattctga agataaaatc gttcattgtt acgccccgcg  61080
cgcttcgcgt atattactct tagaacttct tattcgcccg agcagttatt caccccccgc  61140
aactagatgt cgccttaata tttgttctaa ccgttttgga ttctaacgat aggcgggaaa  61200
ggtagacatt cgaccgctac gacaactaaa atcgacgagc acaggctatt tatatcgcga  61260
ccacacgcgc gcggtataca naccgtaaaa ttatctaaca tcgagagtaa gggcacagag  61320
cgaaatacaa gcggcgtggt gggaggtgtg tctgtagtga attcgcacct cgcgccgccg  61380
cctctgtgcg tcgnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn  61440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnngatataa  61500
tattaataaa cagcggatag atgtgtgtaa gggaggaggt gcataagaga ttaaagagag  61560
gcgggcggag agaaatagag tagaggagga tgagagaaaa aagaaagcaa gcgtaggtac  61620
aacggcgggt gggtagtatg ataaagtgag tgtatatatt tgagtaaagg aagggtagat  61680
ggagtataaa gaagtaagga gaggagaggg cggcggagag agagagtgca aagaaaataa  61740
gtgggcaaag gcggggtggg tgagaagcag tagaagagaa gatagagaag ggggaaaaag  61800
aggaaaatga ggattagaac aagtaggaca ggatagatgt gaaaaatgag atcaggtcaa  61860
ggtggagaaa aagtagaaac tggggcgtga ttgtaaaaaa gggaggccgc gatggggcag  61920
caccataagc gaagagatga attaatgaaa gcaaggcagg gagaatcaaa tgagttgggt  61980
ggaggaagga ggctgtgact tccttcgctg ccggaaagag aactagaata gcctcgggct  62040
gtggggggag gtaaagataa agtgacttct gggccctggg ggaggcccag gagtttctac  62100
cgagctgagc tgggtgcctc tcccaaatgc ccaaccccct gagagtcgac gggagagcac  62160
agcctggcca aacctgggca gggcacacgt gtccttcacc ccacagtggt cacgagccca  62220
gcgtggtccc tgcgtctggc gggaaacaca gaccctcaca ccccacacaa gggtccggcc  62280
gctttcaaat aacagcagcc gtgccctctg ggccggtgac ccggacacag agagatgaag  62340
tccgcatctc tcagagtgcg ctgtcctccg cccggtcagg cccgggtccc ctgcttctct  62400
gaggtcacca ggagggattg catgtgggtc tcagggacac aggttcagtg atgtgacaga  62460
gggtagtggg tcccagcagg gccggtcttt ggacccgttt ttctgaaaag ccagttggcg  62520
acctggggtc acagcaaagc tgatcctgtt tggccaggag tctcccagtg acggcctccc  62580
ccagaacatc gggcccagtg ggggctccag ggggtagact tgcctcccag ctcacgcccg  62640
tgtcttgaca agtccatgat ttggtaaaat taatttgtgt tggatggagt tgatttagtg  62700
gtgtgtgagt ttctgtggcg cagcaaagtc aatcagttac gcatacacat gtatccagct  62760
cttcctacga ttctgttccc atataggtca ttatggggtg tcaggtagag cttcctgtgc  62820
tacgcagtac ggccttattc agttcagctc agtcgtgtcc gactccttgt gaccccatgg  62880
actgcagcac gccaggctcc cctgtccatc accaactcct ggagcttatt caaactcatg  62940
```

tccatcgagc cggtgatgcc atccaaccat ctcatcctct gtcgttccct ctcctcctgc 63000

cttcagtctt tcccagcacc ccctagagaa gggaatggca aaccacttcg gtattcttgc 63060

cctgagaacc ccatgaacag tacggaaagt ccttattagt tttctatttt atatatagca 63120

gtgcacacgt gtcagcccca atctcgcaat ttatcacccc cctccgccgc cgattggtag 63180

tcatgtttgt tttctacatc tgcgactcta tttctgtttt gtaaacaagt tcatttacac 63240

cacttttta gattctgcac atacgtggca agcccacagc aaacatgctc aatggtgaaa 63300

gactgaaagc atttcctcta agatcaaaaa caagacgagg atgtccactc actccgtttt 63360

tactcaacac agccctgaac gtcctagcca tggcaatcag agaagagaaa gaaattaagg 63420

aatccaaatt ggaaaagaag aagtaaaact cactctttgc aaatgacatg acacttatac 63480

ccagaaaatc ctagagatgc taccagataa ctattagagc tcatcagtga atttgttgca 63540

ggatacaaaa ttaatacaca gaaatctcct gcattcctat agactgacaa caaaagatct 63600

gagagagaaa ttaaggaaac catcccacgg catgaaaaag agtaaaatac ctaggaataa 63660

agctacctaa agaggcaaaa gacctgtact cagaaaacta taaaatactg acaaaggaaa 63720

tcagacgaca cagagagaga gagataccac gctcttggat gagaagaatc gatagtgtga 63780

caatgactat actacccaga gaaacataca gattcagtac aacccctatc aaattcccaa 63840

tggcattttt cacagaatca gaattagaac aaaaagtttt acaagtttca gggaaacaag 63900

aaagatccta aagagccaga gcaatcttga gaaagaaaaa tggagctgga agagtcaggc 63960

tccctgagtt ctgactgtgt atacaaagct ggcatgattt ttaacagcag gggtgtaaat 64020

gaacttgttc acaaaacaga tggtggggtg ggcttccctg gtggctcagc tggtaaagaa 64080

tcctcctgca acgcaggaga cctgggttcg atccctaggc tgggaagatc ccctggagaa 64140

gggaaaggct acccactcca gtattctggc ctggaaaatt ccaaggacca tatagtccat 64200

gggtttgcaa agagtcggac acgactgagc gacttccaat cctggaaacg tcccattgtg 64260

gacggtgaac tggggttgtc caagctcagg gtaaccgttt gctgagtgac tgacactcct 64320

tctcatgggt taaaatgtgg ggcccaaggc caggaccaga ccccgcagtc agccaggcag 64380

accctgtgca gccccagcga gtgtgtggcc gccgtggagt tcctggcccc catgggcctc 64440

gactggagcc cctggagtga gcccattccc tcccagcccg tgagaggctg ggtgcagccc 64500

taaccatttc ccacccagtg acagatccgc ctgtgtggaa acctgctctt gtccccaggg 64560

aacctggcag gactcaggga gaatgtctca gggcggccac agatcagggg ctgggggggc 64620

agggctgggt ccagcagagg ccctgtgccc actccccgga aagagcagct gatggtcagc 64680

atgacccacc agggcaccga cgcgtgcttg cacacaggcc gccccctcat ggtgacactc 64740

ttttcctgtg gccacatctc gccccctcag gtccctcctg ctccccagct cctggcctgg 64800

gaacctcttc cccgccccgg ggacgtcagg gctggtgtcc actgagcatc ccatgcccgg 64860

gactgtgctg atcaccagca cctgcacccc ctctcgggtc tcaccaggat gggcaactcc 64920

tgcccatcca gcacccagcc tcctgggtac acatcggggg aggagggaga agcctgggcc 64980

agacccccag tgggctccct aaggaggaca gaaaggctgc cgtgggccag ccgagagcag 65040

ctctctgaga gacgtgggac cccagaccac ctgtgagcca cccgcagtgt ctctgctcac 65100

acgggccacc agcccagcac tagtgtggac gagggtgagt gggtgaggcc caggtgcacc 65160

agggcaagtg ggtgaggccc gagtggacag ggtgagtggg tgaggcccag gtagaccagg 65220

gcccatgtgg gtgaggcccg ggtggaccag agtgagcggg tgaggcccag gtggacaggg 65280

cgagcgggtg aggcccaggt ggacagggcg agcgggtgag gcccgggtgg acagggcgag 65340

cgggtgaggc ccgggtggac agggcgagcg ggtgaggccc gggtggacag ggcgagtggg 65400

tgaggcccgg gtggaccagg gcgagtgggt gaggcccggg tggacagggc gagtgggtga 65460

ggcccgggtg gaccagggcg agtgggtgag gcccaggtgg acagggtgag tgggtgaggc 65520

ccaggtagac cagggcccag agcaaagccc cggctcagca gtgatttcct gagcgcccac 65580

tgcttgcagg gacctcagcg atggtaaggc agccctgttg ggggctcccg actggggaca 65640

gcatgcagag agcgagtggt cccctggaga aacagccagg gcatggccgg gcgccctgcc 65700

aggctgcccc aggggccaca gctgagcccc gaggcggcca ggggccggga cagccctgat 65760

tctgggttgg gggctggggg ccagagtgcc ctctgtgcag ctgggccggt gacagtggcg 65820

cctcgctccc tgggggcccg ggagggacgg tcaggtggaa aatggacgtt tgcgggtctc 65880

tggggttgac agttgtcgcc attggcactg ggctgttggg gcccagcagc ctcaggccag 65940

caccccgggg gctccccacg ggccccgcac cctcacccca cgcagctggc ctggcgaaac 66000

caagaggccc tgacgcccga aatagccagg aaaccccgac cgaccgccca gccctggcag 66060

caggtgcctc cctctccccg gggtgggggg aggggttgct ccagttctgg aagcttccac 66120

cagcccagct ggagaaaggc ccacatccca gcacccaggc cgcccaggcc cctgtgtcca 66180

ggcctggccg cctgagacca cgtccgtcag aagcggcatc tcttatccca cgatcctgtg 66240

tctgggatcc tggaggtcat ggcccctctc ggggccccag gagcccatct aagtgccagg 66300

ctcagagctg aggctgccgc gggacacaga ggagctgggg ctggcctagg gcaccgcggt 66360

cacacttccc ctgccgcccc tcacttggga ctctttgcgg ggagggactg agccaagtat 66420

ggggatgggg agaaaaatgg ggaccctcac gatcactgcc ctgggagccc tggtgcgtct 66480

ggagtaacaa tgcggtgact cgaagcacag ctgttcccca cgaggcctca cagggtcctt 66540

ctccagggga cgggacctca gatggccagt cactcatcca ttccccacga ggcctcacag 66600

ggtccttctc caggggacgg gacctcagat ggccagtcac tcatccattc cccatgaggt 66660

ctcacagggt ccttctccag gggacgggac ctcagatggc cagtcactca tccattcccc 66720

acgaggcctc acagggtcct tctccagggg acgggacccc agatgggcca gtcactcatc 66780

catccgtctg tgcacccatc cgtccaacca tcacccttcc ctccatccat ctgaaagctt 66840

ccctgaggcc tccccgggga cccagcctgc atgcggccct cagctgctca tcccaggcca 66900

gtcaggcccg gcacagtcaa ggccaaagtc agacctggaa ggtgcctgct tcaccacggg 66960

aggaggggag ctgtggacac agggcgcccc atgccctgcc cagcctgccc cccgtgctcg 67020

gccgagatgc tgagggcaac ggggggggcag gaggtgggac agacaggcca gcgtgggggg 67080

ccagctgccg cctggctgcg ggtgagcaga ctgcccccct caccccaggt acaggtctcc 67140

ctgatgtccc ctgccctccc tgcctccctg tccggctcca atcagagagg tcccggcatt 67200

ccagggctcc gtggtcctca tgggaataaa aggtggggaa caagtacccg gcacgctctc 67260

ctgagcccac ccccaaacac acacaaaaaa atccctccac cggtgggact tcaccagctc 67320

gttctcaggg gagctgccag ggggtccccc agccccagga agccaggggc caggcctgca 67380

agtccacagc cataacacca tgtcagctga cacagagaga cagtgtctgg tggacaggtg 67440

cccccacctg cgagcctgga gagtgtggcc ctcgcctgcc ccagccgcgg tcagtcggct 67500

cagcaaccgc tgtccactcc cagcgccctg gcctcccctg tgggcccagg tcaagtcctg 67560

ggggtgaagc taagtcaggg agcctcatcc atgcccagcc cggagcccac agcgccatca 67620

agaaatgctt cttccctcca tcaggaaaca ttagtgggaa agacaagagc tgggggggttc 67680

tggggtcctg ggggatcaga tgaaggggtc tgggagcagc agcagcctca ggcaccccaa 67740

aacaaggccc aggagctgga ctcccagggc tgaggggcag agggaaggaa ggcctcctgg 67800

ggggttggca tgagcaaagg cacccaggtg ggggctgagc acccctcggc tggcacacac 67860

aggcccccac tgcagtacct tccccctcgg agaccctggg ctcccgtctc ccgcctggcc 67920

tgccatcctg ctcaccaccc agaaatccct gagtgcggtg ccatgtgact gggccctgcc 67980

ctggggagga aggagattca gacagacagg atgccagggc agagaggggc gagcagagga 68040

tgctgggagg gggcccgggg aggcctgggg ggcaggggggg caggagttct ccagggtgga 68100

cggcgctgtg ctatgctcgg tgagcacaga ggccccgggt gtcccaggcc tgggaaccca 68160

gcagaggggc agggacgggg ctcaaaggac ccaaaggccg agccctgacc agacctgtgg 68220

gtccagaagg cagctgcgcc ctgaggccac tgagtggccc cgtgtcccga accaccgctg 68280

aaacatggga cacacgttcc caggcggagc cactcctgcc ttccgggagg ctcccagcgg 68340

gctcatcgct ccatcccaca gggagggaaa ccgaggccca gatgacgaac atcccggcga 68400

gcaggtcaaa gccagccccc ggggtccccc ctcccggcct ggggcctccc ctctgcaggg 68460

tgggaaaccg aggccacaca ggggctccat ggggctgccc tctgccaggc cctggacacc 68520

ccgcgggtga cccccgcctc tatcatccca gccctgccag gccctggaca ccccgtggat 68580

gacccccgcc tctatcatcc cagccctggg ggacagatgg gaggcccaag cgtggacccc 68640

ctggccaccc cctaccccac agccgggagg agccgggagc tggtggccaa gggcctagag 68700

gagccagann nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 68760

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnca atatagaggg 68820

ggtgggataa agggtaatat gatgtttagg tagttagagt taaattagaa gggtttggat 68880

aaagattaat aaaattacaa gcgtacatat cgtgtgagtg tgggtgataa tatttgtgta 68940

tgtggggaat agaagtgagt gtgagtagta ttcaagatgt aagtgtgcga atacaggtct 69000

gagcgatttg aatggaagtg aaaaaaagcg tgtgtgtgga ggaggcggga gaggaagata 69060

gtgtgggggа agaaaagaag gctagtgggt aaagaaatat cagtaggcgg ttgacgaaag 69120

aagaactagg aagaattaat ataaaaataa agggaggatt aaaaaataaa gagggaggag 69180

gtaacggaaa tagttagtta agaaaagaat ggagagtgga ggtaagataa ataagggagt 69240

aatgggagtg aggaggaata aataaaaaaa tggtgaggga aaatagagta gaatgagaac 69300

aagaatgaaa aagggagtga agggggtgaa aaaaagtgaa gttgaaaaaa gaggaaaaaa 69360

aaggagaaga taaaaaaata aaataaaaaa aggaaaaaaa agaaaaaaag aaagaagggt 69420

taaaggacga aaagaaggga agagaaaaaa aatagtttaa gtgggggagg gtaaaaaaga 69480

attaataaag taaatatggt tgtggtcgaa aaaaaaaaaa aaattgttgt gttgatgaga 69540

agaaaagaaa aaagaagaaa gggaaaagca aaaagaaagg agagaaaaag acaaccccac 69600

cgcccgggcg catggagggt gaggatggcg cacgcccgcg gatggcacag catcacagca 69660

atcctaaaac gttttcagac cggtgcatct tcaccgcgcg cgcgccccgc ccggccctcc 69720

tcccgccctg accgcggacc cccacccgca ccggggagcc taccccccacc ccggggacgc 69780

tccgccacgc taaggtcagg actgccgtga agacgcgccg gggtgaaaac gttttatctt 69840

catgacataa gcgagtggtt ttgaaacagg tttacaaacc ctcgtgaaga cgcaccctta 69900

gcgttaggtt ttgtttttтt accatgtgac gatgcaacta ttttcttcct ctcttccaca 69960

gtggctagtc gcctccagag cgaggggtat ctcttgtaca gagaccctcg gaacatccgg 70020

aggtagtttc ccacctaggg gtaaagcgag aaggctcatt acgagggccg gggctcctcg 70080

gggaagggca gggccctggc gcagaggctc tgccacctca gtgacacgca gaccacgcgc 70140

ggcctgcagg cgccgggctc tgaaagcagg caaagcccga tctgctgaca tcaggggttc 70200

cgcagcagcg aaggtctggc ccgcacctgg cccactggca gggggtaagc tctgcctccc 70260

gacgacagca ccaagttcag gaagggccac gcagacactg gtgagacacg gccccccggg 70320

agctgcccga gaagctctga ctttgcacta aagatctctg gcgcggtcca aaaatgtaag 70380

gcctctcttc cttttatctt aagactttga tatttttacg atgtaataaa taccaagaag 70440

ggcttttaat ttcagacaga tgtaggataa tttcccccgt agcccttgct gctttgttta 70500

gtaacgaaac tcaaaccaga aataccaaag gaattttcca aagagtttca aaagcgctta 70560

tcagcaatca ctagactgct gcatacatca tcactgcccc aaacaatagc ctgcctgtgc 70620

cagttactca aagtactact tacttgacga aaacaaatct agtcctaacg tttttacaaa 70680

gaaactccac tcttccgcca acttttcaga aacaaccact cgatcacgtg gcaggggacc 70740

gtggctggac tgggtgctgg ctccttctgt gaccaggcaa cactgccccc ttctcggcct 70800

ccctacgcct cttgacaaat gttcatcagc tgtaaagttc accccacgag ggacccactt 70860

ctgctatttc ccacgtacct accccattat aggagttttc tttgtgacag tttctgcatt 70920

tttcatggat ttagaggttt acataatcag ggctgctgaa cagcatgaga gacgtggcca 70980

caaggtccct cctgcacctt gccgcagggg cagggcgagt tatctggctt gagcgtggtt 71040

accatcaggg ggtaaacaca gtttccagga cgtttttgac aagacactga cccggatgcc 71100

cccactacca ccgtgcaggt cctgcaggcc tcccagcctc ccaggccctt cccgaggtcc 71160

cttcggaact taggggactc ggtctgcccc cctgggtttt ccctgcacca gcttttgccc 71220

cctctggacc caggtttccc aaatggaaaa cgaaggtgtg ggtatggaag ctccctgggc 71280

tcctctcagc tgtgcctctg catggtgatg acggctgccc atcgggggggg gcaggactgg 71340

ggcagctgcg gacaccctcc caaggctgct acccccgagt ggtgtggggc gctgtgggca 71400

cgctctgctc agcgcacctc ctggaaacca gcgcctgccg tctgcccggg gcaaccggcc 71460

cgggagccaa gcaccactgc cgtcagagga gctgctggct gtgagtggac gccagtctag 71520

ctctgaaccc tgcccaggcc tcctgaggtc tgaacattgt aaaatcaggc cccggacggc 71580

aactgcctct ccctcctgcc gtctggtctc cataaactgc atctcaggac aaatcttctc 71640

actcaccagg gctgaaacag aagactgcag ctatctttct caaatctaag gtgtgctaca 71700

gggcaagtcg cagaaactgt ctggcctaag catctcatca gatgcctgag acaagagctg 71760

tggacgccaa gctggagcca gagctcctcg cgttctgccc acctggcacc gcgttccacc 71820

cagtaaacgc aggcttgatt ttcaaaagta ccaccgactc agagccaatg ctaaaccgac 71880

cacttttcct gcccattaga ttgggtgaag gtttctttaa tcaatctgcc agtcaccaca 71940

tgccgcctct gtgcccacag gctggcgaag acctttctga gctacggcat gtggcaggca 72000

gcggcacctc tcttcagtac ggccagctgt caaggggagc gtttctgtga tgatgtgaaa 72060

atacattgca tccggccccg tgtttcatga acacgggtga ggaaaggaaa cacacaaagt 72120

tctgatgcga ctgacagcac gggtctcata actcaataca agtcagacaa accacaggga 72180

gtcacaggga atcccaatag cctcatctag tgtgaccatc atgaggctta atttattcag 72240

tgtattcaat cataaagagg gggaaaaatt gtaaaaaaaa aaaaaaagaa agagtgaaat 72300

gtgtaatact gaaaactgtt gctaggagaa gcaagcattg gcgtttgtaa ctgctttgac 72360

tccccaagac ccacactcgc ctcgctacaa aagggaggca ctgctgctca gtacttgcac 72420

acccgaactg cggatttgta atttaaaaat gtgtgtgtgg acacagcaca agccagagac 72480

tgccaaaggt tgagggacac tggaagaact taatatactt ggtgcatgct gccagtgaca 72540

gtcagtcacc agctgattca atagagtgcc gaaaggtcac cttttaggta aggatgaagg 72600

ggttctgggc tcgtttactt gcactaactc agagttagtc cgagatatcc gaagtgccag 72660

gtgcctccca tttgctgatg gatctagctc agggacggct gggccctagc catccaaaaa 72720
tcaagcattg ttctcccaac ctgtcttctc gctgataatg gaaggtcaga acgcccaccc 72780
gcccacctca aagtcaaaga acaccaagcg ggtgagtccc cactaagctc ggtgtttcca 72840
atcagcggtt tcaggattcc agctggggca atgagggagg gagcgtgcga gggatccaac 72900
acctcgcccc gtgcgcagca agggataacc caacaccccg tttctgtacg tccggctgga 72960
gttgtggaac tcagcgcgga cccggggcca ccgcgacccc cgggaccctg gccgcgcggc 73020
gcatccccgc tgccgggaca cgggtaagcg tccccaaact gccggacgcg gggcggggcc 73080
ttctccgcca cgccccgata ggccacgccc aaggacaagg atggtcgtgc ccagacggcc 73140
ggggcgggnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 73200
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnncg gagggggggg 73260
ggcggggcgg gggctgccgc cgcgcgtata ggacggtggt cgcccggcct ggggtccggc 73320
cgggaatgac cccgcctctc cccgcatccc gcagccgccc cgccgcgccc tctgccgcgc 73380
acccgcctgc gcacccgccg ccctcggccg cggccccggc ccccgccccg tcgggccagc 73440
ccggcctgat ggcgcagatg gcgaccaccg ccgccggagt ggccgtgggc tcggctgtgg 73500
gccacgtcgt gggcagcgct ctgaccggag ccttcagtgg ggggagctca gagcccgccc 73560
agcctgcggc ccagcaggtg agcaagggct caggggaaac tgaggcccga cacagagccg 73620
cagcaagaag gatcctactg gtcactcggc tgttggcctg gggtcatcac aggcgggctc 73680
tcccaaccca tcccctgagg ccaaggtccc tagaaccccg tgggcagaca ccaaccagcc 73740
ctttaaatat ggggaaacca aggtgcttag gggtcagaga tagccctagg tcgcccaacc 73800
ctagtagaag ggagggctgt tggagttcct gagtgcccgc tctcccaccc cccgggaggc 73860
cccttcctga gcccaagggt gactggtagt cagtgacttt gggcctgccg acctgtaccc 73920
cactgggcac cccaccagtc ctgagccaca tttgggctta gtgacggggt cagggatcat 73980
gaggatcaat gtggctgagc caggaaggtg ttagaacctg tcggcctgga gttcatacca 74040
gcactgcccc gggcttttct agacccatgt cccgcctcct gccccacctg cccctgttcc 74100
cgcaccccac cagcagcggc aggggcttcg agagggctgt gggctcaccc tatttcaggg 74160
atggagccgc taagacctgg ggcacactgc ccgctaggga cccctgaggc accagggccg 74220
ggggctctgc ggaggggcag ccgccacccc cagctttgga gtcctctccc gggtgcccag 74280
cccgagctga tccggctgcc tcccacgctg tgccccaggg cccggagcgc gccgcccccgc 74340
agcccctgca gatggggccc tgtgcctatg agatcaggca gttcctggac tgctccacca 74400
cccagagcga cctgaccctg tgtgagggct tcagcgaggc cctgaagcag tgcaagtaca 74460
accacggtga gcggctgctg cccgactggc gccagggtgg gaagggcggt ccacggctcc 74520
cactccttcg gggtgctccc gctattccca ggtgctcctg cacttcccat gtgctcccga 74580
ttctccctgg tgctccctct cctcctggct gctcctttgc ctcccaggtg ctcccacttc 74640

tccctggtgc tcctgctcct cccggcggct cctgtacctt cggcctgacc tcctccctct 74700
acaggtctga gctccctgcc ctaagagacc agagcagatt gggtggccag ccctgcaccc 74760
acctgcaccc ccctcccacc gacagccgga ccatgacgtc agattgtacc caccgagctg 74820
ggacccagag tgaggagggg gtccctcacc ccacagatga cctgagatga aaacgtgcaa 74880
ttaaaagcct ttattttagc cgaacctgct gtgtctcctc ttgttggact gtctgcgggg 74940
ggcgggggggg agggagatgg aagtcccact gcggggtggg gtgccacccc ttcagctgct 75000
gccccctgtg gggagggtga ccttgtcatc ctgcgtaatc cgacgggcag cgcagaccgg 75060
atggtgaggc actaactgct gacctcaagc ctcaagggcg tccgactccg gccagctgga 75120
gaccctggag gagcgtgccg cctccttctc gtctctgggg gcccctcggt ggcctcacgc 75180
tctgtcggtc accttgcccc tcttgctgat gcaatttccc cgtaattgca gattcagcag 75240
gaggaatgct tcgggccttt gcacctgacc gcatgagcag aggtcacggc cagccccctt 75300
ggatctcagt ccagctcggc cgcttggccg tgacgttcca ggtcacaggg cctgccggca 75360
cagaggagca ggcccttcag tgccgtcgag cactcggagc tgctgcctcc gctgagttca 75420
ctcagtgtct acgcacagag cgcccactgt gtaccaggcc ctattccacg ttccccagtc 75480
accgagcccc cagggctggt ggggacctgc cctcgggtac actgtgtccc gtcacgtggc 75540
tttacgtgtg tctctgaggg aggctggcat tgcggtccac ctctcagcac aaacatctgt 75600
cccctgggaa gggggtccca tttctgggtg cgagcagccc cctggggtcc gtgtctcctc 75660
cttacctggc tcaaggcccc ggctcctggg tcctggacag cagggagccc acccctcggg 75720
gctgtggagg gggaccttgc ttctggaggc cacgccgagg gcccaggcgc cgcctccggc 75780
cgtcgccctg agggagcagg cccgacgcca gcgcggctcc tctgtgaggc ccgggaaacc 75840
ctgcctgagg gtgcgggtgg gcaggtgccc ctgcccccag gctctcctgt gtgagtgaca 75900
ctcaccagcc agctctggat gccacccatc cgggttctcc aggaggcact catagcgggt 75960
ggggtccccc ccctcccccc tctgtggagg gagggagtct gatcactggg aggctggtgg 76020
tccgtacccg cccccccgac tctggacgtg tttactaccc ccgcctgggc tcaggacagg 76080
gcattggatg ggaaggacag ggctgggtcc tggccaggct gggggctctg cagggcatgg 76140
gtgcccctgt ctcttcttat attccaacgt cactgcaggg gggcgcaaat cttggacccc 76200
acttactgat gatctgcatc aggacatagg tccccccctcc tgcagcgggg ggctggccac 76260
ggagggcgct ggggaaggcc cctcctccag cccctcggcg aggctcacca ggtgcccatc 76320
ctcagccagc agggcgacgc tcgctgggag ggcggagagg gaggcagggc agggctggta 76380
cgacccccgc tggggcgggg gggccctcag ccggtcctcc agcacccttg ctgccccccc 76440
tcaccgtcag ggggcacctg gccgctctgc ctcaggtggg cggtgagggt cccaaggcca 76500
caccaggtgt tcaccagctc ccagcagctg gctgtgggag aggggcagag gtgggcgcat 76560

ggcacccgcc ttccccccag accaggatgc tctgccttcc tcccgcccat ctccccagac 76620
atctgaagga ctcttgcctc caccatgcag ccccgcctcc accagaagct caggttcccc 76680
gccccccctc cccgaagctg caggacccct gaccagcgaa gagatgggac agttggaaca 76740
cacgctcccc cagcagcggc acagcagctg tgtggcccag aagagcccgc ctgtttccct 76800
caagcaactc cccatggatg tcatcccatg gacacccccc tccccacacc gcctcctcgt 76860
tctccccctc caaggcagag ggaacgcacc cccacctgtc tgctaggaca ggggacccca 76920
cttacctccg aacatcacct tgataaacat ggccgtggtg gggacagatc cctccgaccc 76980
ccaacttccg acctggggaa ggagctgggg tggagctcga ctgcagggtg gggccctgtg 77040
ggaggtgtac gggtggagag ggtgatgggt gggtgggctc aagcggagct ccttgctcag 77100
tccaggcggt ccctgcagct agtccaggat cctcagcctt ctccccctca ctggatcagg 77160
gaagactgag gttccctccc ctgccccccc acccagcttc caagctggtc tctgtggcag 77220
tgggagctgc caagaggtct gagcggccag tatccgggta acggggtttg tggagggtcc 77280
gggcattccc ggtgcagggc tctagtgggg gctggagcct cgggcccaga gctgtccaga 77340
gaccagtgcc ctcccaccgc cgccgcccgc aaggagagac agagctccca ggcggggagt 77400
cggaggttcc tggaggggga gcatcctcaa ctctgcaggc ccccttccca ggcgcactcc 77460
cggcctcccc gtcttctgtc ccctgctctt gttgaagtat gattggcata cagttcacag 77520
ccactcttcg gagtgttctc cacactaagg atacagaaca tgtccctcgt ccccccaaac 77580
tcccagccag gctgtcacga agagggaggc ggccgacggg gcagggcctt gcactcctgc 77640
gtgtggggtc cacaggggtc gtccccgtgt cggtggcccc ttcctctcac gccaggaggg 77700
tcccccttgcc tggaggtgcc gtggatccgc tcgctgcctg ctctttgggt tgtttcccgc 77760
atggggtgat gatgaagagg ccagtacaga cactcgccag caggtctctg ggtgaacagg 77820
catttatttc tctttcctga gggcagatcc tgggagtggg gtgccggacc gtccggggag 77880
agtatgcttc tgtttctaag aagctgccgt gttctccagt gtgctgcacc atgtcacggc 77940
ccctctgtgc gtctggactc aggagacctc cttctcagcg gccctccccc ccaggtggtc 78000
aggccatctg tgcccttctg ggggcagagc tcagcgccgg aggcgggagg aggcccagat 78060
cccagcgcag cccaccagcg ttgctctgct tccctcggca ttcatagctg gagaaagggc 78120
aaggagcacc ggctgaagcc ccacctggag gacgcacttc gatggcagca ggtgctcaga 78180
ggtggccccg ggcagcattc cccagacgca caggccagtg ctttcttccc aggacaccac 78240
tgtgtctggg gacccgagtc ctgcagcacg gtcgggagcg gctgtgccca gattccggcc 78300
tgcacccttg gctccagcca ccacccctgt ttgtcaaggg gtttttgtct ttcgagccgc 78360
cgaggaggga gtcttttgtc tgcagtgtca cagaagtgcc ataaagaggg gcccacagtg 78420
ggagctttat aacattggtg cggagggctg taacaggtca gggaggcact tgagggagcc 78480
ttctagggcg atggagatgt tctaaaattt ggtctgggta caggctacag agatgtgtgg 78540

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt aaaaccctcg agccacacgt gtgaggtctg tgcatgtgac 78600
cgtacacagg agacctcggt ggaaagcagc cacctgctct gactgcacct gtggatttcc 78660
agctcctgcc ctcaggcggc cctgcggggc ccactggctg acggggagac ggcaccgccc 78720
tcccccgctg tcagggtggg ggggctgacg atttgcatgt cgtgtcaggg tccagcggcc 78780
tcccttgcgt ggaggtcccg aagcacctgg agcgccgccc gcagaacagc ggactcctgc 78840
ctgcctccct gcctctggcc atggcctgcc cgcctctggc cctctttctg ctcggggccc 78900
tcctggcagg tgagccctcc caaggcctgg ctcacctagg ggtgtgtaag acagcacggg 78960
gctctagaag taaatcgcgg ggaagtaaat cgtagtgggc agggggggatg gtttccgaag 79020
gggccctgag ggggacagga gacctggcct cagtttcccc actggtgagt gaccagatag 79080
ccagggtacc tttggactct gactctgggg ggctctcaga gactggtctc ctactcagtt 79140
tttcagaggg gaagctggtg tggccttgtc actgccctgc agggcctcag ggacaagcta 79200
tccctgagga ggtctccagc agtcagtggc cggaggctga gccgatggat atagtaacag 79260
cccaggcggc ctcttggggg tggtcagcct gtagccaggt tttggacgag ccgaagtgac 79320
ctaagtgatg ggggtctgca gagcaaggga tgagggtggg cagcaggagg acccagagcc 79380
caccagccca ccctctgaat tctggaccct tagctgcatg tggctccttg ggaagacggg 79440
gcttaagggt tgcccgctct gtggcccaca cagtgctgat tccacagcac tggctgtgag 79500
cttttgggag cagattctcc cggggagtct gacccaggct ttgtggggca ggggctggag 79560
ggaaggggcc caggccagac ctgagtgtgt gtctctcagc ctcccagcca gccctgacca 79620
agccagaagc actgctggtc ttcccaggac aagtggccca actgtcctgc acgatcagcc 79680
cccattacgc catcgtcggg gacctcggcg tgtcctggta tcagcagcga gcaggcagcg 79740
ccccccgcct gctcctctac taccgctcag aggagcacca acaccgggcc cccggcattc 79800
cggaccgctt ctctgcagct gcggatgcag cccacaacac ctgcatcctg accatcagcc 79860
ccgtgcagcc cgaagatgac gccgattatt actgctttgt gggtgactta ttctaggggt 79920
gtgggatgag tgtcttccgt ctgcctgcca cttctactcc tgaccttggg accctctctc 79980
tgagcctcag ttttcctcct ctgtgaaatg ggttaataac actcaccatg tcaacaataa 80040
ctgctctgag ggttatgaga tccctgtggc tcggggtgtg ggggtaggga tggtcctggg 80100
gattactgca gaagaggaag cacctgagac ccttggcgtg gggcccagcc tccccaccag 80160
cccccagggg cccagactgg tggctcttgc cttcctgtga cgggaggagc tggagtgaga 80220
gaaaaaggaa ccagcctttg ctggtcccgg ctctgcatgg ctggttgggt tccaacactc 80280
aacgagggga ctggaccggg tcttcgggag cccctgccta ctcctgggtg gggcaagggg 80340
gcaggtgtga gtgtgtgtgt ggggtgcaga cactcagagg cacctgaagg caggtgggca 80400
gagggcaggg gaggcatggg cagcagccct cctggggtag agaggcaggc ttgccaccag 80460

aagcagaact tagccctggg agggggggtgg gggggttgaa gaacacagct ctcttctctc 80520

ccggttcctc taagaggcgc cacatgaaca gggggactac ccatcagatg nnnnnnnnnn 80580

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 80640

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn agagggtggg tgggtggaat ttaatatagt 80700

ggtgcgcgtg gagcgtgggc ggcgcattta aggcggtcat ctaaaatagt ggatagggggg 80760

tggtgtgaca ataacgggtg gtggatgtgg tttacggggg gtgcaatagt tctgagtttg 80820

ttagtgtctt cttgatgggg ttgcggcgtg tggacctacg ccttgagtat gtgggggggg 80880

aaaagcagtg agggtagtag ggatgggaaa tattggtgga ggttctttgt tggtgtattt 80940

tttggtatta tgttgggtgg tggagtggtg ggttgggtgt aatttcgctt gcgttatgtg 81000

ttttttttct ttttcgtgtc gtgggttggg ttggttggtg ctttgtggtg gtggtgggtt 81060

gtggtataaa aaaaaatgtg tggttgtgct cagcttagcc ctataacggt cggctttgtt 81120

tcttgtttgt tctgtgggcg tgagcggatg gctcgggcct ccgtgctccg cggcgcggcc 81180

tcgcgcgccc tcctgctccc gctgctgctg ctgctgctgc tcccgccgcc gccgctgctg 81240

ctggcccggg ccccgcggcc gccggtgagt gcccgccgtc ctccagcccc cccgccccgc 81300

cccgccctcc acgccgaggg gcgccggctc gcagagctgg atccaagggg gtgcccggga 81360

gtggcccggc gcggcccgtt accccgaaac gctgtctggg tgccccgggg gtgtggtgga 81420

tagtgagctt cccgtccctg gaagtatgca agtgaagccg gcgccgggat cgctcgggct 81480

ggctggtgag cgggcgggac tcggtcgggc gctagacgca cgccgccagc cccccagctc 81540

ccagacctgc ccactccgcg cccgcccggc cgcgatcccg ggtgtgtgtg tgtgttgcag 81600

gggagggaca gcgggagtgg ctacagggct cccgactcac cgcagggaca aagacccgcg 81660

ggtccccagc tggcgtcagc cgccaggtgt gtggcctcgg tgagcacacc tccaggcggg 81720

agggttgagg gaagcgctgt ggggagggca tgcggggtct gagcctggaa gagacggatg 81780

ctaccgcctg ggacctgtga gtggcgggat tgggaggcta tggaatcagg aggcagccta 81840

agcgtgagag ctccggtgtg gcctggcggg ggtggtaggg gggggacgcc cctgtgtgtg 81900

ccagcctgcg tgtgccctaa aggctgcgcc ctccccccact gctggggctt cgggggacca 81960

gtcacagcct aggctactgc aggcgcacag ctccccggga gcccggccca cgcgggtgtg 82020

ccgctgagcc tccagcctgt cggggcaggg gtgggggggca gggatggggt cgttagcggg 82080

gttgggggca gacgcccagg cagactctct gggcacagct ccggtgacaa gggaggtctg 82140

gcaagcctgg gccccttctg tccagccacg ccagctctgc cctggccagt cttgcccccct 82200

ggcagtgctg gggatggaag ggggagcggg tacctcagtc tgggggccct gcctcctccc 82260

cagccccgcc cggcccccta ggcctagggg cagagtctag gggtcaccct ggggagctgc 82320

tgaatccgcg ggtttaggaa ccggagggac ctgggctttt gaaccacgtg gccctaggtg 82380

agccctccgg cgcctcggta gccctcaccc ccagccttgt ccaggtgggc gggtgggagg 82440

cgacagtgcc cactgctggg ctgaacagcg tctgcaggga ggccaggaga gctgggcaca 82500

cggacacgtt ccatcacctg gagctgccac tgtgccactt gtgcggggtc aggcggggtc 82560

tgagccgggc tgtcatctgt cacgccacag atatgcaggg ggcactcggg gtcgcctcgg 82620

acatgcttat ccctggacgg ctgttggcag ggccgggaag gctctgtaaa tatttatcca 82680

tcccagctca cagctttcag ggttgatgaa agccccgccg cccgcccact gtgggggacc 82740

ccgccttccc ttctggagcc agcggggtga gggggtgggg gagatggacc tgcctgccca 82800

ggagcaggcg gtgtgactct ggcaggtcac ttgacctctc tgagcctcag ggagggcccg 82860

ggatggtgtg cggatgctct ctgccttcct cccagcctga ccagtgtcct cccctcgggg 82920

tcgcctcctg cccaccgcag agggggtggc tatggggacc tgggccgatg gcaggcaggc 82980

cggagagggc atgcccggct cagccgtgcc cagcacttcc cagtccaggg gcccccgcca 83040

ctcccagccg ctggctgcct cccatttcc cgattgcagg ttggccccga ggctgaccgg 83100

agcctctggc tcagctggga gactgaattc cccaagcaat tcctcaagga tgtgtgaggc 83160

tgtggtgtgg tgcctatccg ggagaggtgg ggtgagcgga ctgggcacct ccgcccaggg 83220

caggcccagg gagacgctgg ctgacgagca ggcaggcctg caaggaggac gagcagccat 83280

ctcaggaatg tgggttttgg agacaagcca cagctggggg ggtgggggggg ccatgggtgg 83340

ggaggcctga tccccaggtc taggtccagc tctgggctcc ctcgccgtgt gaccctgggc 83400

caagacctgg acctctctgg gccccgtctc ttcccctggg aggtggggcg atgcctgctc 83460

cccaatcccc cagggctgtg gatgaggcag acgaggtgtg tgctcatccc cacctcactg 83520

ccttccagca gccccgggcg gggggggtgg tggggactgg cgcacccagg tgaggatcag 83580

gccttggagc tagggagggc cccccagccc caggccagaa aggacacggg gagacagaat 83640

gcaggagggc ggcagagcag gggccagcgg tggggaaact gaggccaaga gcctgtggac 83700

gatgtgctcc aggaaaggac ctcgctgcct ggggcctgga tcctagagcc tccaggagcg 83760

gtgaccatga cgtgggcagg gaaccggagg ccccggcttg caggtggacc cggcgcgagt 83820

cactcttcct ctctggccct gagagcttcc ttccagctgc cgctcctgtg ttctaatgtc 83880

aagtctggag gcctgggggg caggtggggg ctgactgcca ggtgggggag ggcaggaatt 83940

tggcagagca gcgtcccaga gtgggagaag ccagcccatg gaggggactc tctccatgcc 84000

tgctgcccca aagggcgtta tagagagagg tcggttaccc cttcgccatg gccccgttcc 84060

cattgaacag atgggaaagt ggaggctgag agaaggctgt gacttgccca gggtctccgt 84120

ggcatggaac tgggcctgct gagtctcagg ccggggatct cgctgctgca ctgagcacgc 84180

caggatgcag gggtctgggc ctggacctag cgcctcgtgg gggcaagaga ggaaggcacg 84240

ctgggcctgc ctgtcaccct ccaccccacc gtggcttgtt gctcaggcct tcctgggggc 84300

agaggagagg ggagatttca ctcgctggca ggctaggccc tgggctctct ggggctccgg 84360

gggaacaatg cagccctggt ctttctgagg agggtccttg gacctccacc agggttgagg 84420

aaaggatttc tgttcctcct ggaggtcacg gagccgacat ggggaggagc aggggcaggc 84480

ccggggccca catcctcagt gtgagacctg gacgtgtgtc ctcccacctg acgctggggg 84540

tgggggtgg gggccggggg ggatccagtg aaccctgccc ccaaattgtc tggaagacag 84600

cgggtacttg gtcatttccc cttcctcctc ttcgtttgcc ctggtgggga cagtccctcc 84660

cctggggaag ggggacccca gcctgaagaa cagagcagag ctggggtcag gggtgtgctg 84720

ggagcgcaga gagcctcctg ctctgcctgc tggtcattcc tggtggctct ggagtcggca 84780

gctggtgggg agcggctggg gtgctcgtct gagctctggg gtgcccaggg cctgggagag 84840

ttgccagagg ctgaggccga gggtggggcc ctggcggccc ggctcctgcc ccaaatatgg 84900

ctcgggaagg ccacagcggc actgagcaga caggccgggc cagacgggcg ctgaggctcc 84960

cggcctctcc cccagctccg ctgtgaccct cacctgcggc ccggggtgcc agggcccccg 85020

cttggttctg ccgtgtcttt gcaggctgat cccacgggct ctccctgcct ctctgagctt 85080

ccgccttttc caggcagggg aaccgcgacc tccaggctgg gacgcgggga gggtgtatgc 85140

gccaggtcag aatcacccct ccaccgggag agcgtggtcc aggggccctg gcagggtggg 85200

gaccgagcat ctgggaactg ccagccaccc ccacccatgc agaggggaca tacagaccac 85260

acggaggctg tgcctccgct gcagcaactg gagaacaccc agccgcggcc aaacataaat 85320

aactaaataa taaaagtttt aaagatcgtt acttaaaaaa acaagtgtgc cccagtgatc 85380

ggaccccagt tcccggtgcc ctgagtggtg ccggccctgt gctgagcatg gcctggttgg 85440

ttcaccccca gatccacact aaagggtggg atcaccccta ctagtcaggt gagcagatgc 85500

agggggggag ggcggcagcc cctccatgct ggtgggtggc cgtggtgggt gtcctgggca 85560

ggagccagct cacggagctg gagaggacag acctgggggg ttgggggcgc ccaggaagaa 85620

acgcaggggg agaggtgtct gccgggggtg ggggtccctt cgaggctgtg cgtgaagagg 85680

gcaggcgggc ctgcagcccc acctacccgt ccccggccca aacggcggga gtaagtgacc 85740

ctgggcacct ggggccctcc aggagggggc gggaggcctt gggatcagca tctggacgcc 85800

agtcagcccg cgccagagcg ccatgctccc cgacggcctc cgctggagtg aggctgcgct 85860

gacacccaca ccgctgaccc gggcctctct cccgctcagg atgccccccg ccgccacccc 85920

gtgagcagag ggccacagcc ctggcccgac gcccctcccg acagtgacgc ccccgccctg 85980

gccacccagg aggccctccc gcttgctggc cgccccagac ctccccgctg cggcgtgcct 86040

gacctgcccg atgggccgag tgcccgcaac cgacagaagc ggttcgtgct gtcgggcggg 86100

cgctgggaga agacggacct cacctacagg tagggccagt ggccacgagc tggcctttga 86160

tctccacctg ctgtctgaga cacgctggag ctgggggggag ggcagatccc tatggccaac 86220

aggctggagt gtcccccaac tcccgtgccc actgctcaac accccaaacc cacacttaga 86280

tgcactccca tgccctccct tgggagcacg gtctccacac ccacctggcc accccacaca 86340

cccgtggggc acggccgtta gtcacccacg caacctctgc gggcaccgtg ctgcgggcca 86400

ggccctggga ctctcagtga gggaggcaga cacggccccc cctccggggg agcgaggtgc 86460

tccccacgcc cggttcagct ctagcaccgc actcgggacc ctcacaggga gggacccact 86520

ggggcaggcc aggtgacggc tcgggtgacc tcggcccctg gcgctgagac tacacttcct 86580

gcagtgggcg gcgaagatgg gtgtggtgtc ccacgtcgtt gcagcgggga ctcctggggc 86640

ctcggaagtg tcctgggcgg ggagcctggg gagcaggaag ggcaggtctt ggggtccaag 86700

gcctccccac ggtcaggtct gggaggggggc ctcggggctc ttgggtcctt tccgcccagt 86760

gcagaccctc gcggccacct aagggcacac agaccacaca aagctgtgcc catgcagtgt 86820

ggggagtggt gcgcaccctc agagcacact gggcccacat cacgcacgcc tgccccctca 86880

ctgtgcatcc ggggaaactc ctggccccga cagccagcgg ggctgacgct accccgtgag 86940

ccagacccag gccccccctca ccgcccctgt cctccccagg atcctccggt tcccatggca 87000

gctgctgcgg gaacaggtgc ggcagacggt ggcggaggcc ctccaggtgt ggagcgatgt 87060

cacaccgctc accttcaccg aggtgcacga gggccgcgcc gacatcgtga tcgacttcac 87120

caggtgagcg ggggcctgag ggcaccccca ccctgggaag gaaacccatc tgccggcagc 87180

cactgactct gcccctaccc acccccccgac aggtactggc acggggacaa tctgcccttt 87240

gatggacctg ggggcatcct ggcccacgcc ttcttcccca agacccaccg agaaggggat 87300

gtccacttcg actatgatga gacctggacc atcggggaca accagggtag gggctggggc 87360

cccactttcc ggaggggccc tgtcgaggcc ccggagccgg gcccgggctc tgcgtccgct 87420

ggggagctcg cgcattgccg ggctgtctcc ctcttccagg cacggatctc ctgcaggtgg 87480

cggcacacga gtttggccac gtgctcgggc tgcagcacac gacagctgcg aaggccctga 87540

tgtcccccttt ctacaccttc cgctacccac tgagcctcag cccagacgac cgcaggggca 87600

tccagcagct gtacggccgg cctcagctag ctcccacgtc caggcctccg gacctgggcc 87660

ctggcaccgg ggcggacacc aacgagatcg cgccgctgga ggtgaggccc tgctcccccct 87720

gcccacggct gcctctgcag ctccaacatg ggctcctcct aacccttcgc tctcacccca 87780

gccggacgcc ccaccggatg cctgccaggt ctcctttgac gcagccgcca ccatccgtgg 87840

cgagctcttc ttcttcaagg caggctttgt gtggcggctg cgcgggggcc ggctgcagcc 87900

tggctaccct gcgctggcct ctcgccactg gcaggggctg cccagccctg tggatgcagc 87960

cttcgaggac gcccagggcc acatctggtt cttccaaggt gagtgggagc cgggtcacac 88020

tcaggagact gcagggagcc aggaacgtca tggccaaggg tagggacaga cagacgtgat 88080

gagcagatgg acagacggag ggggtcccgg agttttgggg cccaggaaga gcgtgactca 88140

ctcctctggg cacagctggg aggcttcctg gaggaggcgg ttctcgaagc gggagtagga 88200

taaaaggtat tgcaccccat gaagcacgtg tgatccttgc ccctagagac aaggctctgg 88260

ggctcagagg tggtgaagtg acccacatga gggcacagct tggagaatgt cgggagggat 88320

gtgagctcag tgtgccagag atgggagcct ggagcatgcc aaggggcagg gcctgctgcc 88380

tgagagctgg cactggggtg ggcagccaag tgcagggatg gagcgggcgc ccaggtggcc 88440

tctttgctgc tcagaacgac ctttcccatg tatacctccc agcgccgctg gcattgccca 88500

gtgtccttct tgggggcagg agtaccaagc aggcattatt actggccttt tgtgttttat 88560

ggacaacgaa actgaggctg ggaaggtccg aggtggtgtt ggtggcggaa ggtggccgct 88620

gggcagccct gttgcagcac acacccccca cccaccgttt ctccaacagg agctcagtac 88680

tgggtgtatg acggtgagaa gccggtcctg ggccccgcgc ccctctccga gctgggcctg 88740

caggggtccc cgatccatgc cgccctggtg tggggctccg agaagaacaa gatctacttc 88800

ttccgaagtg gggactactg gcgcttccag cccagcgccc gccgcgtgga cagccctgtg 88860

ccgcgccggg tcaccgactg gcgaggggtg ccctcggaga tcgacgcggc cttccaggat 88920

gctgaaggtg tgcaggggggc aggccctctg cccagccccc tcccattccg cccctcctcc 88980

tgccaaggac tgtgctaact ccctgtgctc catctttgtg gctgtgggca ccaggcacgg 89040

catggagact gaggcccgtg cccaggtccc ttggatgtgg ctagtgaaat cagtccgagg 89100

ctccagcctc tgtcaggctg ggtggcagct cagaccagac cctgagggca ggcagaaggg 89160

ctcgcccaag ggtagaaaga ccctggggct tccttggtgg ctcagacagt aaagcgtctg 89220

cctgcaatgc gggagacctg gattcgatcc ctgggtcagg gagatcccct ggagaaggaa 89280

atggcaatgc cctccggtac tgttgcctgg aaaattccat ggacagagca gcctggaagc 89340

tccatggggt cgcgaagagt cagacacaat ggagcgactt cactgtctta agggccacct 89400

gaggtcctca ggtttcaagg aacccagcag tggccaaggc ctgtgcccat ccctctgtcc 89460

acttaccagg ccctgaccct cctgtctcct caggcttcgc ctacttcctg cgtggccgcc 89520

tctactggaa gtttgacccc gtgaaggtga aagccctgga gggcttcccc cggctcgtgg 89580

gccccgactt cttcagctgt actgaggctg ccaacacttt ccgctgatca ccgcctggct 89640

gtcctcaggc cctgacacct ccacacagga gaccgtggcc gtgcctgtgg ctgtaggtac 89700

caggcagggc acggagtcgc ggctgctatg ggggcaaggc agggcgctgc caccaggact 89760

gcagggaggg ccacgcgggt cgtggccact gccagcgact gtctgagact gggcaggggg 89820

gctctggcat ggaggctgag ggtggtcttg ggctggctcc acgcagcctg tgcaggtcac 89880

atggaaccca gctgcccatg gtctccatcc acacccctca gggtcgggcc tcagcagggc 89940

tgggggagct ggagccctca ccgtcctcgc tgtggggtcc catagggggc tggcacgtgg 90000

gtgtcagggt cctgcgcctc ctgcctccca caggggttgg ctctgcgtag gtgctgcctt 90060

ccagtttggt ggttctggag acctattccc caagatcctg gccaaaaggc caggtcagct 90120

ggtgggggtg cttcctgcca gagaccctgc accctggggg ccccagcata cctcagtcct 90180

atcacgggtc agatcctcca aagccatgta aatgtgtaca gtgtgtataa agctgttttg 90240

```
tttttcattt tttaaccgac tgtcattaaa cacggtcgtt ttctacctgc ctgctggggt  90300
gtctctgtga gtgcaaggcc agtatagggt ggaactggac cagggagttg ggaggcttgg  90360
ctggggaccc gctcagtccc ctggtcctca gggctgggtg ttggttcagg gctccccctg  90420
ctccatctca tcctgcttga atgcctacag tggcttcaca gtctgctccc catctccccа  90480
gcggcctctc agaccgtcgt ccaccaagtg ctgctcacgt tttccgatcc agccactgtc  90540
aggacacaga accgaactca aggttactgt ggctgactcc tcactctctg gggtctactt  90600
gcctgccacc ctcagagagc caaggatccg cctgtgatgc aggagtgagt gaagtcgctc  90660
agccgagtcc gactctttgc aaccccatag gactgtagcc taccaggctc ctctgtctat  90720
gggatttttc aggcaagagt gctggagtgg gttgccattt ccttctccag gggatcttcc  90780
caaccctggt ctcccgcata gcaggcagac tctttactgt ctgagccacc aggcaatgca  90840
ggagacctag gttcagtctc tgggtgggga agatcccctg gagaagggaa tgacaacctg  90900
cttcagtatt cttgattggg gaatcccatg gacaaaggag cctggaggcc tacagcccat  90960
agggtgcaaa gagacacgac tgagcaagtc acacacacag agccctacgt ggatgctcat  91020
agcggcacct catagctgcc atgtatcagg tgttggcatg ggcagccatc agcagggggc  91080
catttctgac ccactgcctt gttccaccgg atacacgggt gccttcctgt gtgtcgggcc  91140
cactcggctg tcagcgccca agggcagggc tgtcgggagg cacagggcac agagttaagg  91200
aggggatggg gacgttagct cctccccagc tctcagcgga tgcagcaggc aaaacaaacg  91260
ctaggaatcc tgccaaaccc ggtagtctct gcccatgctc gccccatccc cagagccaca  91320
agaacgggag ctgggggtg gcccggagct gggatactgg tccctgggcc cgcccatgtg  91380
ctcggccgca cagcgtcctc cgggcgggga aactgaggca cgggcgcctc cggcttcctc  91440
cccgccttcc gggcctcgcc tcgttcctcc tcaccagggc agtattccag ccccggctgt  91500
gagacggaga agggcgccgt tcgagtcagg gccgcggctg ttatttctgc cggtgagcgg  91560
ccttccctgg tacctccact tgagaggcgg ccgggaaggc cgagaaacgg gccgaggctc  91620
ctttaagggg cccgtggggg cgcgcccggc ccttttgtcc gggtggcggc ggcggcgacg  91680
cgcgcgtcag cgtcaacgcc cgcgcctgcg cactgagggc ggcctgcttg tcgtctgcgg  91740
cggcggcggc ggcggcggcg gaggaggcga accccatctg gcttggcaag agactgagnn  91800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn  91860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnct gcaggtgccg gcggtgacgc  91920
ggacgtacac cgcggcctgc gtcctcacca ccgccgccgt ggtaaccgcc cccgggggtt  91980
gccaaggtta cgattggacc ctccccgccc cgaccctgct cccctagggt gggtgggtcg  92040
gggggcagtt tctaagatct cctggttccg cagcagctgg aactcctcag tcccttccag  92100
ctctacttca acccgcacct cgtgttccgg aagttccagg tgaggccgcc ccgccccttg  92160
```

cacttgctgg cccaaccccc cccgcccagc gctggcctga ccgcccccca ccccgcccac 92220

cccacgcagg tttggaggct catcaccaac ttcctcttct tcgggcccct gggattcagc 92280

ttcttcttca acatgctctt cgtgtatcct gcgccgtggt ggaagcggga ggagggcggg 92340

gcgggggacc gggcgggagg cagcgggccc cgggaagctg agaccctcca aggggcacgc 92400

ttcctatacc aaagccgcag gttccgctac tgccgcatgc tggaggaggg ctccttccgc 92460

ggccgcacgg ccgacttcgt cttcatgttt ctcttcgggg gcgtcctgat gactgtatcc 92520

ttcccgggct cggggaccta tgggtccggg cctctgctgg ccctgaggcc ctgcttgagc 92580

gcatgccaca gagggagagt tgcgaccccg agctgagggt gtttttgagc gtacatcacg 92640

tgctcagctg caggtgcccc tgtcgaactc cagggctaca cccaaaatac cacagggcag 92700

ggtgcccagg ggctgagtcc tgaatgcagg tagccaggag gatctagggc tgggcccggg 92760

ggctggggtg aagtggagag gcagggccga tcaggggccc cctggaggcc accgtttggt 92820

cttagagtgg gaagcgaaac caacctgctt gagggtttca ggggtttagg aagtcagagg 92880

ggccctgggc agggcacaag accttgactc tggcccagct actggggctc ctgggtagcc 92940

tcttcttcct gggccaggcc ctcacggcca tgctggtgta cgtgtggagc cgccgcagcc 93000

ctggggtgag ggtcaacttc tttggcctcc tcaccttcca ggcgccgttc ctgccctggg 93060

cgctcatggg cttttcaatg ctgctgggca actccatcct ggtggacctg ctgggtgagc 93120

ctgctgtcca gggagcctgc cccaagctgg gtgtgctggg ccagagccct ggtcctctcc 93180

ccgcccccac ccctcttccc cactcctggc gccccatcc ttccagcccc tccaacaagt 93240

cagcctatag gttttactta ttcgagcctg acccatttgc tgacgcttgt gtggggcccg 93300

acccggtagg gatgggtggc tcagggtgcc tgctcacagc tccacttctt ctgacgtcct 93360

caggcctgac ctcctcccag gttctgccta ctctgggcca agcctggccc cacgctgggc 93420

tggctggccg tgcagggcat cagaccccca tgctttgggg gcttcagggc tgtggagggt 93480

ggcctcggca ttggcgcctc tcccacaggg attgcggtgg gccacgtcta ctacttcctg 93540

gaggacgtct tccccaacca gcctggaggc aagaggctgc tgctgacccc cagcttcctg 93600

tgagtgctga cagccttccc caccccttc cccagatggc tctctacccc atgaggggg 93660

gggaccctgc cagctgccgc tcagcgtggg ctcctcccca caggaaactg ctactggatg 93720

ccccagagga ggaccccaat tacctgcccc tccccgagga gcagccagga cccctgcagc 93780

agtgaggacg acctcaccca gagccgggtc ccccaccccc acccctggcc tgcaacgcag 93840

ctccctgtcc tggaggccgg gcctgggccc agggcccccg ccctgaataa acaagtgacc 93900

tgcagcctgt tcgccacagc actggctctc ctgccgcggc cagcctctcc acgcggggca 93960

ggtgctgctg gccgagagcc agggccacca agcctgacgt gctctccgac ccagaacatt 94020

ggcacagctg gaggcccaga gagggtccag aacctgccca ctcgccagca gaactctgag 94080

cacagagggc agccctgctg gggttctcat ccctgccctg cctgtgccgt aattcagctt 94140

ccactgatgg ggctcacatc tcaggggcgg ggctgggact gggatgctgg gttgtgctga 94200

gctttggccg tgggggccct cctgtcccga actagcaacc cccaagggga cctctgcttc 94260

atttcccagc caggccactg aaggacgggc caggtgcaga agagggccag gccctttctg 94320

tgactccgaa gcctcaagtg tcagtgtttg cagagtccag tggctgaggc agaggcctct 94380

gggaagctct gcccctgccg tttgcagctg aggccggcag gagcctcacc tggtccccag 94440

ctcacgggca ttggaggacc agtccgcacg gtggtttact cctgggtcgg caccagccgc 94500

cgccggctgt ccctttcaca gaggataaaa gtactcgctc tggagttgga ctttaatgtt 94560

gtcatgaaac ctctggccca gcagcgggct ccgcagtggg tggcaggtga aggccctcc 94620

ccgggcctct ccaggcaggt gccgcctggc cagcagggaa ggcaggcagt gtcatccccc 94680

actggctctg gggctcaggc tacctcctgc tgtggccgga acatctcccc cagtggtgga 94740

gcccagtgtc cgtgaggcca gctgggcctg aaaccttcct ctctgaagcc ccgctgtccc 94800

cttgccctgt atggagggca gaggctggag cgcaagttcc taggatgtgc ttgcgagacc 94860

cccgagccca ggggcgaggc ccatctcagc ccacccccga actggaaacc cttggagctc 94920

tgcccctcgt ggtgtgaggc ccctgctatg cgaccctcag ccctgccagc aacggaaggt 94980

gcagggcccg ggcccacggg cttaacgcaa ctgggcctgg gtcacctgcg gggcctggtc 95040

ccaggaggaa gacccaggtg ccaccctcct gggtgccacg tccaggtcac gtggggaccc 95100

gtccatgtca cagaagatgc agggtcaccc ggtgagctgg cgccgggccc tgccagagca 95160

ccagccgcgg gtggaggtgg gccccagctc tcctgtcagg cacgtggtgc tgggaggtgc 95220

ggccggagca gtgcccacca gctgcagcag gacaggtggg cacaggccca ccagcagtgc 95280

ccgcacggga tgggcccctg caagggccag agaagccacg ctcctggctg ggggctgggc 95340

tgggactgac aggtggccct gccctctgcg ccccactact tcccagccac ccgggactcc 95400

aaggacttgc tgagctgggc aggtgggacg ccgaggggag tcaaactgct cgtgggggca 95460

ggaggggcgg tccacagggc tgagccctga gctgaaccct ggccctgctc gtggttgtgg 95520

gggtgggggg gtccagtggc gccctagccc tgctgaggcc cagctgggac gtgcgcgccg 95580

gagggcgagg ggccagccca tgccatgctg tcccccgttc tcagctccat gctaccactt 95640

tgaagaaaca gaacctgttg ccttttttatt tagaaagtgt tgcttgccct gcctggggct 95700

tctatacaaa aaacaaacac agctcaacgt ggcctctcct gaccagagac gggcggtggg 95760

gactggggct cagcagacgg aatgtgtccc cggcggcggg agaccaggag gcccctggcc 95820

cgctcctcag gacggctggg ctgtccccac ctggtccctt ccgagccaga agatggagga 95880

gaggtgggct gatctccaga tgctccctgg gagccaagcg ccacggggtg gtcaccaggc 95940

cggggccgtg ttggccagac gcctcatccg cctgtgggag ggggagggca gcaacccccg 96000

gatctctcag gcaaccgagt gaggaggcag gagcccccag cccctccctc ggccgctctg 96060

ctgcgtgggg ccctgaagtc gtcctctgtc tcgcccccct ccccagggag agtgagcctg 96120

ttctgggctg tggtcagacc tgcccgaggg ccagcctcgc ccggggccct gtcctgcctg 96180

gaaggggctg gggcagcacc ttgtgttccg gtcctggtcc cggatcttct tctccatctc 96240

tgcatccgtc agggtctcca gcagcgggca ccactggtca gcgtcgcctg tgttccggat 96300

ggcaatctcc accgtgggca gggggttctc actgtggagg acgagagagg tagacggctc 96360

acagagcagc tgcaggagag gcccctagaa agcagtgtcc accccgctgc gggcagacag 96420

gacatggagc ctggtttctg cacccggctc ccgacacagg gcggccgggc acgctgccaa 96480

catggcatct ccgggtctgc atgtggggag gggtccacag gacagtgctg caggtccagc 96540

cattcccagt ggacttgctg ggaggaggag ggccgtccgc cccgctcagt gtccaggaga 96600

aaggagagca aaggagtcca tccacccagg agtggagtcc cagggccgct gccctgacca 96660

gcctgcaggg ggcccctcgg cccacatcac aggggcccag aatccataag ccctgactgc 96720

tccaccccgg ggcccctcaa agacgcgcct agactccgtc cgagggccac ctgcacaccc 96780

tctggcgaag tggactcagg gctgggggtc agcctcggtg aggccgcaaa ggctggggac 96840

tcctggccga gctgctgcct ctgccaggag ccaggcccag cctgccggcg agcctcagcc 96900

acgccctcac ccaccctgcc cgcggcgcca cgctggcctc cgggtcctct cctctggcct 96960

cctgctgggc cactggtgct cagccccagc agtcggcctg ccaggagccc tgcagagtca 97020

gcccccagag ggaggagggg gcccgggggа acagcacagg aacaaacaga cccctggcct 97080

tagttttagc tcctcatctg gaaaatgggg acagtgtcct tgctgcgagg ggtttcagag 97140

gaccactgcc atgcaacacc cagcacacac ccactgcgtg ggggctcggg cccgagccgg 97200

tgcccccgag tcccaggctg gtggctgggc cgccccagcc accctgccga cagctgcttc 97260

ccagccgggc ggtgctgcgg cagtccagaa gccagcactg cagacccaaa tgtcactcct 97320

cacgttgcgg gctcccagct gccttccttg ggggcagcag acacgaaagt caccaagccc 97380

acgccgacgg gagcaaacac gtcttcctct taaacaagtg cgggtcccgg aggccctgtg 97440

tttacctccc tgtggctccg ggaagattgc atcccagggg gttgttctaa accaagggct 97500

gctcgggcca ggcctggaag gaggggcctg gagccaggag cccacccтta cgggcattcg 97560

gcttcctggg tctcaaggcc ggctgggacc ctgcattccc accacccgcc aggtgcaagc 97620

agggaggccg tgtcggagga ggcagagggc ctggagggtc gtcttcgacg tgacctcact 97680

tttacaacct cacaggtgcg gcaggccagc tgggaggcat ggctgtgccc tcctggtaga 97740

tgagaacaag actgcaggga gtgatccccc tgaacttccc caaccaggag gagacaaaac 97800

tcggtgtcgc cctcctgctt aagatcaact gactctggac aaggggccca gcccacccga 97860

tggggaaagg gcagtccttc caacaagcgg tgctgggacg ggacccggca ggccatggtt 97920

tctcagctat gacaccagca gcacaagcac cccgagaaaa acagctaagc tgggcactgt 97980

cacacaagtg aactccaaac ccaagaaaac cacaaaaagc ctgcggatct tcagatatgt 98040

gggaagggac ctgtatctgg aatgtataac gaactcctga aaagtgaaag tgttagtcac 98100
tcagtctgtt cagctctttg caaccccatg gacggtagcc tgccaggctc ctctgcccat 98160
gggattctct aggcaagaat actggagtgg gttgccatgc cttcctccag gggatcttcc 98220
caacccaggg attgaacctg tgtctctctt gcactggcag gcgggttctt taccagtagc 98280
gccacctgag tagaaacact ccaggtgccc tgagtgtcag agcaggaggg actcggccca 98340
ggcctgtgag gggaccctct ccgagtcccc tgctgcacag cagtgagagg tgcgttctga 98400
gtcagcctcc agggatgagg gacttggtgt cgacatcact cccaggacct caggatctgc 98460
tctgggaagc gaggctcccc aggctggccc caggcccgct ggcctcagct cgtgagccgt 98520
gcgtggacag gtgccatgag caggcctccc acgggactcg gggcgcggcc tggaccccgg 98580
ggctgccagt ggtcgcgggg ggccccgtgt ggcggctgtt ccctctcttg ctccgagtcc 98640
taggaacatg gtgggcgctg cctcctgggg tttctggaga agcagctgag atgcaaacag 98700
ccccacgcgc tccctcagct gttccctgtc acgggtggcc ccttggtgac ggcctccatg 98760
cagggacggt gacagctcga gcagccgcgt aaaaccacac ggggacggtg gcagctcgag 98820
cagccgcgta aagcctgaca tccaatttgg aagcctcccg cagtggaaga ggggcccggg 98880
gacggggctg cccggggcga gctccaccgg gtcgggggtc acgaggagcc cacccgcgtc 98940
cccgccacca gcacctggga ccagataccc tccccgctct gagggcggcc tgaacgccgc 99000
cccctcccac gggggcgccc accgcctgct cgtggactga acaagaggcg gcagtggcct 99060
ccagaccccc tcgggggagg gcagacctgt ccgagactga gcacaagtcc agggaatgag 99120
caagggtctc agtaatgtcc ccaccgggac gggacgggag gaggcgacag aggccgctga 99180
ggtgcggggc agccctcagt agctggcatc aaggccccag gcagtcccgg ggcatccccg 99240
caggggggcgg gggcgaccac cggcccgagc ccaggcagtc ccggggcatc cctgcagcgg 99300
gcgggggcga ccaccggccc gagccctacc tgaaggcgta ggtcttctga tgccagctca 99360
gctgtccccg gatgctgtag gcgatggtgg tgacgaactc cccgcccagc cccagctcgg 99420
agcacagctt cagagcgaac ttctcgggcg agttctcctt ctccgacatg tcccactcga 99480
actggtccac caaggagatg ttccccacgt ggatgttcag ctggcccggg agcacagaca 99540
tgagccagag cggcccccтc tggggccagg ccgcaccctc accacccctt ctccccggaa 99600
catccccgcc tcgttcttgg ccgcgccccт gtgctgctac ttggggtaag gaaaacaacc 99660
cccatctctc tgaaaagggt taactagcga ggaagatgcg ctggtaactg gaaaactccc 99720
tacaaagaaa gcttggatct gatggcttca ctggtgaatt ccaccaaaca tttcaagcac 99780
taacaccaat ccttatcaaa tcctgccaaa aaactgaaaa ggaaggaaca catcataact 99840
ccctgccttg ataccaaagc cagacaaaga tactacgaga aaggaaaggt gcagaccggc 99900
acttactgtg gacattgatg tgaaacctca gcagacacga gcaaaactac attcaccagc 99960

acgtcagaag aatcacacac cgttataaat gatgggatga tgacacaacc acattataaa 100020
cggtggggct tactctggtg atgtaaggac ggctcagtaa gaaaaccggt caatgccatg 100080
aaccacttga acagagtgaa ggacaaaaac cacacagtca tcttgataat tggaggaaaa 100140
tcattagaca aacttcaacg tgctttcacg ataaaagcac tcagtaaact aagatcagat 100200
ggaaaccaca tcaacaagat taattcagtc aaaaaattca ctgcaagtat cacccacaat 100260
ggcagaagac tggtaacttt tcctctaaga tcaggaacga gccaaagata cccagtcttg 100320
ccacttttgt tcaatatagc gttggaattt ctactcagtg cagtgcagtc gctcagtcgt 100380
gtccgactct tttcgacccc atggatcaca gcacgccagg cctccctgtc catcaccaac 100440
tcccggagtt cacccaaact catgtgcact gagtcagtga tgccatccag ccatctcatc 100500
ctctgtcgtc cccttctcct cctgcctcca atcccttcca gcagttaggc aagaaaaata 100560
aatcaaaggt atccacctgg aatggaagaa gtaaaactat ctctggtccg agatgttaca 100620
atcttatatg cagagtttaa gatgctaaca aaatactatt agaactaatg aatgaattca 100680
gcaaggtacc aggatacaaa gtcaacgtgc aaaaatcagc cgcatttcta catgctaaca 100740
ctgcacaatc tgaagaagaa aggatgaaca aattacaata acataaaaaa gaataaaatc 100800
cttagaaatt aacttgatca aagagatgta caatgaacaa tataaaacat actgaaagaa 100860
attgaagata taaataaatg gaaaaacatc ctatgtccat ggattggaag acttaaaatt 100920
attaagctgt caaggctatg gtttttccag tggtcatgta tggatgtgag agttggacta 100980
taaagaaagc tgagcaccga agaagtgatg cttttgaact gtggtgttgg agaagactct 101040
tgagaggtcc ttggactgca aggagatcca accagtccat cctaaaggag atcagtcctg 101100
ggtgttcatt ggaaggactg atgttaaagc tgaaactcca atactttggc cacctgatgc 101160
gaagagctga ctcatttgaa aagaccctga tgctgggtaa gattgagggc gggaggggaa 101220
ggggacaaca gaggatgaga tggttggatg gcatcaccga ctcaatggac atgggtttgg 101280
gtggactctg gaagttggtg atggacaggg aggcctggcg tgctgcggtt catggggttg 101340
tgaggagtcg gacacgactg agcgactgaa ctgaactgaa catgaatacc caaagcaatc 101400
tacaaagcca aatgtaatcc ctatcaaaat cccaatagca tttctgcaga aacaggaaaa 101460
aaaatcttaa aattcatatg gaatctaagg aaaagcaaag gatgtctggt caaaacaatg 101520
acgaaaagaa caacaaagct ggaagactca cacttcctga tttcagaact tactgcaaag 101580
atacaataat gaaaacactg tgggactaac gtaaaagcag acacgtgggc caacgggaca 101640
gcccagaaat aaactctcaa ataagcagtc aaatgatttt caacagagat gccaagacca 101700
ctcagtgaag gaaagtgttt gcaaccaacg gttttgggaa aaaagaaccc acatgcgaaa 101760
gaatgaagtg ggacccttac ccagccccat ctacagaaat caactcaaaa cagacagaac 101820
atatggctca agccataaaa cgctcagaaa aacagagcaa agctttatga tgttggattt 101880
ggcggtgatt tctcagatat gacgtcaaag gcataggtga taagcgaaaa aataaactgg 101940

```
acttcaccaa aatacaacac ttctatgcat ccaaggacac taccgacagc ataacaaggc 102000
agcccaggga aaggaggaaa catccgcaaa tcacagcatc tgggaacaga ccgctgcctg 102060
tgagatacag ggaaccgata aaaacaagaa aacagcaaaa cccggactca aaaatgggaa 102120
ggactccagc agacacagga gacagacaag ccgccagcag gtcactaatc agcaagcaag 102180
gcccgcaaag gcccgtatcc aaggctgtgg tttttccagt ggtcatgtag gaaagagagc 102240
tggatcgtaa gaaagctgag cgctgaagaa ttgattgaac tgtggtgttg gagaagactc 102300
ttgagagtcc cttggactgc aagatcaaac cagtccattc tgaaggagat cagtcccgaa 102360
tagtcactga aggactgatg ctgtagctcc aatactttgg ccacctgatt cgaagaactg 102420
actcattggc aaagaccctg atgctgggaa agattgaagg caggaggaga aggggacgac 102480
agaggatgag atggttggat ggcatcactg actccatgga catgagcttg ggcaagctcc 102540
gggagagagt gaaggacagg gaagcctggc gtgctgcagc ccgtgggtcc caaatctttg 102600
gaccaagcga ctgaacaata acaaatcaac agggaaatgc aaatcaaaac cacagtgaga 102660
tactgtccac caccaggcag gcgttcttca gcggggttcg gggcaggtgg tgccctcttc 102720
tctcgtaacg cccccaggac cgcgggggct gctgagacag catggggtgt gcttggccta 102780
gcctgcccat gacaagagtg gcagtgtgct cgcctcactg cgcccttccc tgctctgccc 102840
accagctggg ccacccctgg gaccacccag cttccgctcc gtggacggca aggccgcagc 102900
agcgcccgga cacgcccaga acgtggtgcc ctcctcagaa gtcggcctgt gcccttcctg 102960
ggacaagccg cccaagagac agtcttccag agccctgccc cacaacacgg accccagaca 103020
ggctcctgtg gaggcctcca cgcacctccg cacctcgcaa gccccgagga caaggcaggc 103080
ccgctgcggg tgaggagccg cctaccttga taatgacgcg ctggtctgac tggtcttcca 103140
ggatgctgtc cgtggggtag gactcgatct gctgtctgat ggcagaggca atggctggca 103200
cgaatgtcag tgggttcaga tccaggtcgt cacagagaat ctctgagaac atctccgggg 103260
tcatcagctt ctctgaaacg atgacggagc gggggaaccc ccagtggacc acagggccta 103320
cggtcagcgt gctcagcccc ggcctccccc agccttgcct cctctgccac cgcccccccg 103380
ggtgacgaca ggaccccctg gcagcacgca gacagagctg agtgcacgcc agccagggcg 103440
gcggacggac cattcatgtt ccaggtaaag gcatcccgca gcttctgccc gtcaatctcc 103500
atgtccagtc ggatggggac cagcacctcg ggctgggacg cgttctcgtg gatcacggct 103560
gggtcgtggt cgtcgaagct ggaaggggag cggccgcgtg ctcagcaaag cgggctgggc 103620
ccctgtgccc agggcctccc tctctgcacc actggtcgct gagacctgcc cagagaggac 103680
ctgtccacta cgggccgggc cggcagaaac agggctggcg ggggtccacg cggggcggga 103740
ggggagctgc cgactcggca gcgggacaag ctcagaggtt ccctgcagga agagaggttt 103800
aagccccaga gcaggcagga ttctcccagc agctgtgggg aagaaagggt atgtccagaa 103860
```

gaagaaaccc tggaacaaag gccgaggggc aggagggttg aggagctgct tggagagcag 103920
tgaaggggggg ctgggcggct ggggggtgct ggggagcctc ggtggccaag cacccagggc 103980
tccccacctg cagcctggac cccgagggag ccccagagga cggagagcaa ggcagctccg 104040
cactcacacc tgcccctttag gatggggaag agggaagaga cgggggctgc ggggggcaag 104100
gaaaccaggc acgccccgct tagacccggg ggcgagaacc actttccaag aacgcagggg 104160
cgccaatgat gaacaatggg tagcagcccg caggcgggag gcccggtggc cgaggcccct 104220
caccagagcg ggaaggtccg cttcttgtcg cggcccatgc ggttcctgtt gatggtggtg 104280
gagcagggca cggcgtccag gtggtgcgag ctgttgggca gggtgggcac ccactggctg 104340
ttcctcttgg ccttctgttc cctgggagac acagacgccc gtccgctcag cctatgggcc 104400
aaaagccgcc ccccagccgc caggttgtgg ccagtggacg cccgccatgc ccctctgggc 104460
ccaggccccc atggggacct ctgtgcgccc agctccgcgg tggttattcc ccaggctcca 104520
agcggcacct gctcggggtc accagtttta ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc 104580
cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca agcggcacct gctcggggtc accagtttta 104640
ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca 104700
agcggcacct gctcggggtc accagtttta ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc 104760
cagtctgtga gctgtcaccc ccaggctcca agcggcacct gctcggggtc accagtttta 104820
ggggaggagg agagggcagg ggccccagcc cagtctgtga gctgtcaccc gtgctatgtg 104880
ctgggctggg cactcaggaa agagggtcag ggttcacggg ggggtggcgc gcagatttcc 104940
aggagagccc cgagggcagc agagaggagg ctcaggtcaa tggttgggca gggggccagg 105000
gctggagaca cagagagggt cccgattcgg gggggtgccc tcagcaggtg gctgggagtc 105060
cctgggggtt tgcacacttt cgatcaggct gttatttcag acgcttggtc cagcctgaga 105120
caggtaatgc ctctggcctc cgggccttca gggatggaaa gatactctag aaagcgggac 105180
tcaaagtaac tcaaggaact cgcgtcccac agtggggagc ccttctctcc aatttacatg 105240
gggcgtttac tacgaggaaa ataccgaagg ccgttttgag ctgaggctcc cgggccgggc 105300
tgtccgtttg tgagactgct cgtcaccct gggccacatc cctggtggcc aaggggggcaa 105360
tcagtgcggt gactgcacga cacacctctg cagccctgcc ccacagctgt caccatcggt 105420
gacgtccacc ccctggagaa cctgaccact gcccggtttc ccgctaaaac agcgcccttc 105480
caggatgggg ggcagaggga gaggccttgg ccttttcact cctcttctgc agcgggggcc 105540
cctcgcaccc cagtgcccgg gcccaggagc gccccttggg gtggggcagg gagggatcca 105600
cacaccaagg ggagccagga ccccccccaaa tctgctgccc tgccctgata cccgagacct 105660
ggggaaacgg gggactgggg ctgatgcggg caggaccaag aactgaggcg gtgagacggg 105720
gtccccacca caggccatct ggctggcagt ttctactccg ggcctgcagg ccaagaggga 105780
aaaggtgccc cactcagatc aggcgcctcc cgtccccagg gagggcctac aaggtcagat 105840

cctttgtaac ttccacgggc aaaactggct tgctgggcct gtgcgggccg catgggcgtg 105900

gaccaccaca cctttcccca ctgagtctcc agccggagct gtcacccagg tccccccagg 105960

ccagccccac cccgccacct tgcagtagcc tctcgtatcc aggccgaggc tgcccggtcg 106020

acccctcctg cctgatggcc tcaagtggac aatgcgagtc acgttgcagc acgtgagtgg 106080

gacgggcagc gccacgcggg gtccgggcat ccgagtccca ccactcagcc tcccttccgc 106140

tgcagagagg tctgtccaag agccctgggg gccatccagc ccctgtccga cctggccggt 106200

gtggaagagg gggtgtgcca cccctcctgg ggggctggct gggcgctggg caggcccctc 106260

ctaagagtgg agcccactgg tggttttcct gcagccccac ctccacacag cagttctcac 106320

tgcccagtaa caggaggcta ctggcctagc tctctccctc gtgtgatgga ctcaaccagg 106380

agcgttcacg gccccacaca gggttctcgg ctgctgcatg aggatctcaa agccccatcc 106440

acgtgcatgt aatctcctcc ggtaacttct ctagggaagc ccggctatcc tgccatcctc 106500

accgcaccac cagggcgaga aaagccatct ccagcgctca catccacaat gggccaggcc 106560

gtgagcacac caccttcttc gggaggttgt gggggcgggn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 106620

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 106680

nnnnnnnnnn nnnnnnnnng cgcgcccccc ccccccgcgg cgccggcacc ccgggcggcg 106740

gcccccggcg ctgggagcag gtgcgggggcc gcggccgctc gtgagcctcc agcccggagg 106800

acgggccccg ggggccggcc cggtgcccag gccctgggag ccccggaggc cagagtgcca 106860

gagggccgga ggacccggga aggcccgaga gaggtgggaa gcacggggtt ccagccctag 106920

gccatttcag ccccaaagcc atcggtgaaa ccattgctgg ccccagataa aagcgtcgcc 106980

aacttttca ccccggcgga gactttagcg ggtagctgcc ccctaggggg aatggaaaaa 107040

ccaggattta ccaggtgggt ggaggtcaca actgcccaga tcctgagaaa gaggggtcag 107100

tggggcggga agattagtgg ggagaggagc tttcagaacc caagggaatg aaacgaggct 107160

tgaggttggt tatccagcag ccgccccctg ccccgtgagt gagcgaaggc tgggcccctt 107220

attgtcacat cttccagctc ttcgctagaa aacctagagt tttaaatact gtggcagctg 107280

agtcaaacaa taaggaaaag cccgactctt tgagagccag gcacaaggcg tctgtgacag 107340

ggtctccagg ctgcccattt gcagtctctg aaacggaggg tttttcgaga aggaggtctt 107400

ggggtgcctg ccagaattgg agggggggge gcgggaagtg aggacccaga agagagggct 107460

tggcccgctg caaggaggtc actggacact ggagctgaag cgccagccga aactggaaac 107520

tcgaaatctg tctccgtgcc agccacaagg cctatgattt tccttggcga cgttcagcat 107580

cttaggagga gctggcgggg gaggcgggta gttcgtgggc ggttgcagca gggcaggaag 107640

gtgaggaacc tgaggctggt cagagagctg gttggagtga tgcccatcgg tggacccgct 107700

ggagaaggcc tgagtagaga aggtctaagc ttaacgggga aggggtgggc cagggtggaa 107760

atggggtggg aagtttgagg aggggagca gtggagatgg gggttgtgag gaatgggagt 107820
gagcttagac gtcttgagga tactgcagtt ctgtgctttt tttcacacct ggctgaaaat 107880
tcactgaaaa caaaacaacc cttgctctgt gacagcctag aggggtggga gggaggctta 107940
agagggaggg gacgtgcgtg tgcctatggg cgattcatgt gggtgtacgg cagaaagcaa 108000
cacagtatgt aattaccctc caattaaaga tcaagtacaa cttaaaaacc ccaaacacaa 108060
cattgtaagt cagctagact ccagtaaaca tttcagtaag aagattcaac tgggaatgag 108120
ttccgccgtg actatcctga tgaatttccc gtgtcttctt gaggccattc ctctttgaac 108180
ttccgtgttt ggggaagcgt gcctttgtat ggagtcctga ggagtaaatg agacgggctt 108240
gtagaaggcc tagtagtgcc ttgcacgcgg cagatgctca ataacctcga gttgtcacca 108300
ttatggtacc tcaagagtct ccttggagct tgcacggttt ctgaatgggg tcctgcgggg 108360
ctcccttggg gctcccacat ggggttgggg ggctgagtgg ggtgtccccg ctccttgctt 108420
gtcccctgtg gaacaccccc ttccacccga gcagctctgc ttttgtctct tgtgtttgtt 108480
tatatctcct agattgttgt tcagtcgctc agtcgtgtcc aactctccga ccccatggac 108540
tgcagcacac caggccttct gccttcacca tctcccggag cttgctcaaa ctcctgtcca 108600
ttgagttgct gatgccgtcc aaccatctcg tcctctgtcg tccccttctc cttttgacct 108660
cagtctttcc cagcatcagg gtcttttcca atgagtcagc tctttgactc aggtggccaa 108720
gtattggagc ttcagcttca ttatcagtcc ttccaatgaa tattcagggt tgatttcttt 108780
taggattgag tgacttgatc tccttgcagt ccaagggact ctcaagagtc ttcaacacca 108840
cagttcaaaa gcatcagttc ttcggcactc agccttcttt atgatccaac gcccacatcg 108900
gtacatgact actggaaaaa ctttggctca gagataattg acttgattga atacaaagtt 108960
ctttggcaaa aaataaaagt gtggcaagca gtactgacac aaaagcaagt ggcttttcct 109020
ccgttgagtc atttatttat tcagtgggtg tgtgcgtgta gagacggagc ggctgtgctg 109080
ggagctgggg cttccacttc agaggagccc cggacctgcc ctcggggagt tcacaggcag 109140
tgctgcgggg ggtcctgcca ggacgcctgc cctgcgagtg cccagtgctg tgatggatgc 109200
gtgtcccgca tctgcggcca ctggggccac gtgcccgaga ttgtccgggt ctgagggtgc 109260
agagaagagg aggcatttgg actgagtctg gaaaaatgag catgtggcca cgtgagaagc 109320
cagtggtgag gggaccagtc aggcggagga aagagcggct catacgagtt gtggagctgg 109380
aagcatgagg gtgtgtggaa gcagaggccg gggacagggc cgcagggccg gccatggagg 109440
gcgtgggctg ctgcaggctc ctgagaaggg ggacgctgcc atcatgaccg ggtttaggtg 109500
tttgaccctg gtgtccacgt agaggacaga tgtgtggggg gggagctgga gatgggcatc 109560
catcgggagt cagcctggag agaggcagag accccgtcag tgggccctca ggacgtggat 109620
ggggcggatg ttgggaagat ctgactcctg ggttccggct ggggctccgg gctggagggg 109680
tgccgcccac cgagcacagg aggcaaacag atgccctctc ccagcaagac cccagcccca 109740

gcaccctccg gggccggact ccgcccctct tccagaatgg ctcccttgct gtcctcgccc 109800

atctttccgg tgccctgagc ctctagagtc tggacaccag cgtccgcctt gcgcttgttt 109860

ctgggaagtc tctggcttgt ctctgactca cccaggaccg tcttcgaggg caaggttgtg 109920

tccttggttc catctgcttt ggggtccggc tcctcgctgc ttgacctgct gatgtgacag 109980

tgtctcttgt tttcttttca gaatccgaga gcagctgtgt gtgtcccaga cagacccagc 110040

cgctgggatg acgggccccc ctgtggagat ccccccggcc gccaagctgg gtgaggcttt 110100

cgtgtttgcc ggcgggctgg acatgcaggc agacctgttc gcggaggagg acctgggggc 110160

ccccttttctt caggggaggg ctctggagca gatggccgtc atctacaagg agatccctct 110220

cggggagcaa ggcagggagc aggacgatta ccgggggggac ttcgatctgt gctccagccc 110280

tgttccgcct cagagcgtcc ccccgggaga cagggcccag gacgatgagc tgttcggccc 110340

gaccttcctc cagaaaccag acccgactgc gtaccggatc acgggcagcg gggaagccgc 110400

cgatccgcct gccagggagg cggtgggcag gggtgacttg gggctgcagg ggccgcccag 110460

gaccgcgcag cccgccaagc cctacgcgtg tcgggagtgc ggcaaggcct tcagccagag 110520

ctcgcacctg ctccggcacc tggtgattca caccggggag aagccgtatg agtgcggcga 110580

gtgcggcaag gccttcagcc agagctcgca cctgctccgg caccaggcca tccacaccgg 110640

ggagaagccg tacgagtgcg gcgagtgcgg caaggccttc cggcagagct cggccctggc 110700

gcagcacgcg aagacgcaca gcgggaggcg gccgtacgtc tgccgcgagt gcggcaagga 110760

cttcagccgc agctccagcc tgcgcaagca cgagcgcatc cacaccgggg agaagcccta 110820

cgcgtgccag gagtgcggca aggccttcaa ccagagctcg ggcctgagcc agcaccgcaa 110880

gatccactcg ctgcagaggc cgcacgcctg cgagctgtgc gggaaggcct tctgccaccg 110940

ctcgcacctg ctgcggcacc agcgcgtcca cacgggcaag aagccgtacg cctgcgcgga 111000

ctgcggcaag gccttcagcc agagctccaa cctcatcgag caccgcaaga cgcacacggg 111060

cgagaggccc taccggtgcc acaagtgcgg caaggccttc agccagagct cggcgctcat 111120

cgagcaccag cgcacccaca cgggcgagag gccttacgag tgcggccagt gcggcaaggc 111180

cttccgccac agctcggcgc tcatccagca ccagcgcacg cacacgggcc gcaagcccta 111240

cgtgtgcaac gagtgcggca aggccttccg ccaccgctcg gcgctcatcg agcactacaa 111300

gacgcacacg cgcgagcggc cctacgagtg caaccgctgc ggcaaggcct tccggggcag 111360

ctcgcacctc ctccgccacc agaaggtcca cgcggcggac aagctctagg gtccgcccgg 111420

ggcgagggca cgccggccct ggcgcccccg gcccagcggg tggacctggg gggccagccg 111480

gacggcggaa tcccggccgg ctcttctctg ccgtgacccc ggggggttgg ttttgccctc 111540

cattcgcttt ttctaaagtg cagacgaata cacgtcagag ggacgaagtg gggttaagcc 111600

cccgggagac gtccggcgag ctctaacgtc agacacttga agaagtgaag cggactcgca 111660

gcccgtacag cccggggaag atgagtccaa agtcgagggt caccttggcc actgcagggt 111720
cgctcggcgg tggggcggag cgggtgcagg agggctcctc ctgggcttgg ggtggcaggc 111780
gaggaccccg cgcctctcag ccctcggcct gggttggctg agggcgggcc tggctgtagg 111840
ccctccagcg gaggtggagg cgctgcccgg ctcagccagg cacaggaccc tgccacgagg 111900
agtagccctc cgccagaccc ggcgtccagg ctggggcgcc tgcggggcct ccgttctgtg 111960
gctgggcagc ctgcgccctg tccagggatg aaggggttcc ggtctgaagg gctgggttca 112020
gggtccagct ctggccccte ctgccttggt gtcctggagg aagccccaag gctccgtttc 112080
cctctccagg aggtggggac gttgggaatg ccacattccc ctgggggggtg tgtgtgtgtg 112140
ttcaaggctc ccattcagac tgggactggg cactcacgag ctttggcaac tggcaactga 112200
ggacggagac ccagggtgac accccacctc ctgctgcggc ccccccggca ggggagacac 112260
aggcccgtct ggttcccaag atggcagggc ccctcccccc ccagcttgtg ccctgggtgt 112320
ggtgcctggg gctacagcga ccctttccgg ttccccgggc cagttcagct gggcatcctc 112380
agggcggggc tctgagggtg ccatgtttcc agagctcctc ctcctcccac cagtagcagg 112440
cgggcggcca gctcccaggc agcccccctgg catcgcctag gtgcacacct gcccgctgtg 112500
acccagcaag gcttgaaggt ggccatccca gttaagtccc ctgcccctgg cccaggaatg 112560
ggctcgggca gggccgcatc tggctgcccc agaagcgtct gtccctggcc tctgggagtt 112620
ggcggtggtc tctggtactg tccctcgcag ggccccttag cactgctcgg ggaggaggtg 112680
ggctgaactg attttgaagt tttacatgtc tgcggccgca gtcctacgag cccgtcaggg 112740
tcatgctggt tatttcagca gatggggctt ggctcggcag ctaggatggt cctgaataaa 112800
aatgggaagg ccagagctgt tcctccatca gcaggcttgg cagctgggga cgttgaaagg 112860
acaggtctgc tggtctgggg agaccagctc tgtgcagccc ctgctgtccg tgggggtact 112920
aaaccagccc ctgtgtgcgc ccatctgagt ggcagcccgc ctggaggatc gcccatcact 112980
tgtgagaatt gagagaatgc tgacaccccc gcttggtgca gggggacagg gccccctaag 113040
atctacctcc ttgccccacc cccgggaccc cctcagcctt ggccaggact gtccttactg 113100
ggcagggcag tcatccactt ccaacctttg ccgtctcctc cgcgcgctgt gctcccagcc 113160
aaattgtttt attttttcc aagcatcact ttgcacacgt caccactctc cttaaaacca 113220
cccttccgga gtctcctgct cgtaaatcgc cggtttcagc caacctgggt cgccccccaa 113280
gcccagcaag cctgctgagc cccgcgcctc ccagctactt cacgctcgcc tcaagcttct 113340
aaacgcggac cttctccccc ccacccccat ccctttcttt tctgatttat gtaacacggc 113400
aggtaagact cctctcctga agggttgaca gactcacaca aaaccgtggt cagaccaggc 113460
aagtgctttt tttcagaagt gtgagcggaa cctagtcttc agctcatgct ctttccttgt 113520
tttcttatgt gttctaagtc ctttgacttg ggctcccaga cagcgacgtt gtaagaggcc 113580
gtcctggtag catttgaatt gtcctcgagt ttcgttgtcg gattttgttt tattgtctta 113640

gttttccctt cttttagcag acgttgttga ctgtcgtaaa gctccagttc ttggttctgt 113700

ttactaatca aattgttttg tcaaagtaca tgtattctgc tcttttcttt atctttttg 113760

ttgcttaata ttaacacttt acatttctaa gattaattat ttaggtaatt aataattttt 113820

aacatttcta gtaaacgtgg gtacttgggt ctgtgtttgt tttcttgtag ttacagcttt 113880

ttctgctcta tactgttgac gtctgggttt ttttttgctc ttaggaattt ccctttgacc 113940

ccattattat tattttaatt agtatttttt aataattaaa aattagtgtt tttaaattaa 114000

ccctaatcct aaccccagtg atgactgctt cagtcattgc tgttacttat tatgtgctgg 114060

tgtcaggatt tttaagtgtc catagacatt ctctgagcct gaatatatta tcagttttat 114120

acagcatttg tgtactctca agaaacgtgt tttcactctg tcagttcggt ttgttacctc 114180

agtctttatg ttattttgct ccagtccgca cttgctctaa cttgtcttcc cttcgaggtg 114240

tgaggacgcc tggcagccgg tgagcatgcc ggggtccggg gtcgtgggcc caggcgccca 114300

gcaaagccct gtgggtgtgt gcacggctgg gctgctccgg gaggaagcct gtggccccac 114360

ggtagttagg agcgctggtt tacctggtca caccacggtc tggttttgtg tgcttttccc 114420

tgacgtgttt ctgttttgcc ttggtttcta ttctgtttta tgagtgccgt ttacgctttg 114480

ttagtcatgc cgttatctcg atagacaggg tgtacgtgat caagtgatta ccgtatttgg 114540

agcagatgtc tatttaacag agatgaactg agaacctgtg cctttgcatg ccctctttgc 114600

ctcttttaat gcttctagct tcaacttctc ttttccaaac attataatgg aaaccccttg 114660

ctttttttt tttaatttgc atttgcatga gagtttattt agctcggcat tttatttta 114720

aaatttgtgt atatattttt gctatatatc tgtaacttat aaacagcaaa ttattggatt 114780

ttgctttctg attctttctg taattcttct tacataagaa gttctcctat gagtaacatt 114840

gctgtttaga gtgaggcatg atttatttcc agcttagtat gtattgggtc ggttaacccc 114900

caaaggtcat gctcatcccc gccccatctc tgtgagttat tgtccgagtg tggagcgccc 114960

tgtctaggcc gacgagagac ccaccatcgg gcacacctgc ccctcctggt ctggtcagtg 115020

ccgggctctg tcctgagtcc actcctgatg tcacaggctg gtgcttcagc gacctcggct 115080

gtgacacgga gggtgtgatg gcactgccca gccccatggg gcttggagga ctaaaggatg 115140

cacacctgcc tggcagactg agggcacagg tgtttctcac actgtcagcg ttttgaaata 115200

ttcctttgat tttctaccct aactcccaaa ggccgttcaa cataagctag aatgctacgt 115260

ggtgcttgat tacattttag aaaagtttca gcaaatacca cgagatgcag caaagaacta 115320

gacctcacag atcaggccgc ctgcataagg gagcccacac agtcgtggga gacggggacc 115380

ctctcccacg tcctgtctgt cccaggatgg tcccctcacc cgccccctct ctcccctcgc 115440

cctcctgtgg tgggggccgg ccaccatcac agctgcagag cctcaagaag ggggtcgccc 115500

tggccactcc cgtggcagga gggacacgag ggcaggagct taccgcgggt gcagtggtct 115560

cggatcagct cagctggccg ctgcggggtc ggggggacag ttcagtggga ggcaggagcc 115620

cccactacag ctgccaggac ttctcagagg tgacaagggg gttcagtcac ctcagcccag 115680

gtggaaacca aatggcctct tgcgcggctc ctggggccac gcggaggttc gctgggatca 115740

caggtatctg gatgtgtgcg ccatggacat gcaccacctt cgggggggtaa ggggtgggga 115800

aaggcagccc ctttcttttg ggggaccccc tcttcagtgt ctgataacca ggaaaccaaa 115860

tcagaaggtg gtctgggggt gctgagcagg gtgtctccta caccacaggc cacacactca 115920

cacagcctcc aggactccag tggggctgag cgctggagac tcacccacgt ttgctacccc 115980

cccacccaag gccatcccag aacagctgcc tgcgtcctca cggctggccc ctcccctctg 116040

gtctaaccca gtgtgggtgg gccggcctgg ggtctccacc tgcctcctgc tgttccctgg 116100

gctgctggct gtctgcagat gcggggccct ggcccggaga agccccatca gagcccagag 116160

gacgggagtg gagcggggag gtgagccccg gagtctcgag gggccagagg caaaatactg 116220

ggctgtgtcc ctggaaggca gtttcccatg aaaccttcaa tataggccgc cccagacgat 116280

cagcctcatc tgctacgtgg attcctcccc gtagcgaatg gtgattgggt tctacatgga 116340

cccgggactt ctgtttgaat tataatcttt cccccactgc ccctccaggg atctggaaaa 116400

tggaggcctg ggctagacgg aagcttcctc caagattctt tattgaaggg attcgaagag 116460

aaacaggtgg tcagtaatct gtgggggatg gaggggtgag cgctacgtgt aacggtttta 116520

ctgttgctac gggaccagtt ttgatgtctt tcccccttcaa gaagcagacc caaacaccga 116580

gatgctgagg ttagcagcac agagcgggtt catccacaag gcaaccaggc agggagacca 116640

gagacgctct ggaatctgcc tccctatggg cacgggctgg gtgctcacgg atgaagacca 116700

agcagcaggt ggcgtggggc gtggggagcc tgcggaaagc gatggacaag gtgcgggacc 116760

gcggtccgcg cggtggaccc aagctccgcc tctgcgctgc agcgcgagct gggggcggag 116820

cttccaggga cccgcgaccg cgcccagtgg gagggtccgc ggtccaccca gtcctaacag 116880

ctcagctcca gctagacgcc gctgagtccg gctttctaga gagcaacccc ggcgggtatt 116940

ttatggttct ggcttcctga ttggaggaca cgcgagtctt agaacaccct tgattagtgc 117000

gggcaggcgg aatggatttg actgatcacg atctgcagtt tcaccatctc aggggccgcc 117060

ctcaccccca cctatcctgc caaaggggggg gcctcggtgc tgagatcggg gccacacgtg 117120

cactagacgg tcggtcagcg ctgctgctga gcggacccgg ggccatcctc acaccgccac 117180

tggcccctgt gctcaataaa aggaaggaaa gcgggaaaag cgctttctgg ccgcggtggc 117240

ctcgcgcgtt cctccatcgc catctgctgg cagagcccgg catggcaccc gctgcacaga 117300

aacctcggtg tccgtttggg tgccccatcc ttgaccccga gagagcaccc tccgtccaaa 117360

atgaaaaaca gctgctccca agagtcatta taatcacagc caattgtgtt aattcgtcct 117420

cggatccact cacagttcca cggaacattc tgctaacctc tgacaactcc tacataaagc 117480

aatactgaga agaaaagaac gtggttgata aatacaaagg catacaacaa taaggagcaa 117540

agaaaaaaga cagtcctcgc agttctgttt tgttcatctc tcatgagtag gatggcagat 117600
aaaacacaga atgcccagtg aataatttta gtctaagtat gtccccaata ctgcctaatc 117660
ttcaaatcta accttatttt taaaatatat atttttgct ggtcactcat cagttcatgc 117720
accaaagcct ttgtttcttg actcctaact ttttgacccc tctggggtga ggagcacccc 117780
taacctcgag agcccatcac acagtcccct tgggactaga cccttctttg cccatcacag 117840
ctgaccggaa gggccagccc atggccagcg ctcgcgcccc ctggcggaca gactctgcgc 117900
ggcagccccg ggagcccagg tgcgaccccg cggtctctgg cgccctctag tgtggaaaga 117960
tctcctcctg gtgttcccag tcattgggct gtattttatt agagaagatg ctcgcgtgac 118020
gatgatgatg gtcctttacc gggaggcacg tttggggcgc gtcggctcag gggccgagct 118080
attagcctgc atcgcgccca caggcatcgc gtcccctga gccgggtcag ctgtgggctg 118140
tcctgacacg ggtttccccc agtctctggc ccgctgtccc tcccaggtca gtgtccagcg 118200
ttgcccttct ggttgtggac ttgtgcagcg gtctcagcag atggaggggc gaccctaaag 118260
gatgtattga ggcatctcag cactgtcctc cgcccaggtt tgctggtcag cagtgaagtg 118320
accgggaaaa ggggctgtct tggggtcctt tcagaggcct gggttagacc aaagttttct 118380
agaagattca ccattgcagg gagtcaaaga caaaactagg gtggtcagca atctgtgggg 118440
gattcggcgg tgagggaatt ctgaatgcta catgtaatgg ttttactatt gttagggaac 118500
atttttcccc cctacaaaca gcaggccaaa atactgagat gtcaggtttg catcaaagag 118560
cgggttcatc cacaaggcaa ccagagaacg ctctggaatc tgcctccctg cgggcacagg 118620
ctgggtgctc acggatgaag accaagcagc aggtggcgtg gggagtgggg agcctgggga 118680
aagcgatgga caaggtgcga ggacctccgg cgcgagctgg aggcggagct tccagggaca 118740
cgcggccacg cccagtggga gggtcagcgg tccatccagt cctaacagct cagctccaac 118800
tagacgctgc tgagtctggc tttctagaga acactccggg cgggtatttt attgttttgg 118860
cttcgtgact ggaggacgtt caagtcttaa aacacccttg attagtgcgg ggaggcggaa 118920
tggatttgac tgatcacgac ccgcagtttc accatctcag gggccgccct caccccctcc 118980
taccctacca aaggtggggg catcggtgct gagatctggg gtgacacata aaatcaggtg 119040
aagtcttagg acaggggggcc gattccaggt cctagggtgc agaaaaaacc tacctggccc 119100
cgggctagac agcgtggagg gcgtggcccg ggctggtgca cagaagtggc ccccaactgg 119160
tcagaaggtg tgggagccca gggctggtct actgcagaag gggtcgcctg gtggacagag 119220
tggggcctga gtgcctgctg aactggtccg tcagggctgc tgagcagaca cgggccatca 119280
tcactggctc ctgtgctcga tagaagggag ggaaaccagg aaagcaaagg cgctttatgg 119340
ccgcttttgt gtttcgcgtt cctctagcac cgtctgccgg cagaacgcgg cattacatcc 119400
gctggccaaa cctcggggtc cggcttggat gtccccatcc ttgtctcgga gatctcacct 119460

ctcagcagtt cccctgggga caatgtcgag aagatgcgac cttgacccgg agctcggtgg 119520

agagggtgcc ctgggttctt tccgcagttg cttggagtgg aggtgcctca tgttgggctg 119580

ggaacgggag gaaggaaaca ggtcatgatt gagatgctct agacagactg tccctgctct 119640

tgccaaattt cagaagattg tctttaataa atattccatt ttttgtatgc ccttaggtct 119700

atttccagac actttaaata tattgaaaga ctttaaatat ttatataaaa atattattta 119760

tagactgtat aaaaggaaca gttagaactg gacttggaac aacagactgg ttccaaatag 119820

gaaaaggagt acgtcaaggc tgtatattgt caccctgctt atttaactta tatgcagagt 119880

acatcatgag aaacgctggg ctggaagaaa cacaagctgg aatcaagatt gccgggagaa 119940

atatcaataa cctcagatat gcagatgaca ccacccttat ggcagaaagt gaagaggaac 120000

tcaaaagcct cttgatgaag gtgaaagagg agagcgaaaa agttggctta aagctcaaca 120060

tttagaaaac gaagatcatg gcatctggtc ccatcacttc atggaaatag atggggaaac 120120

agttgagaca gtgtcagact ttatttttgg gggctccaat gaaattaaaa gacgcttact 120180

tcttggaagg aaagttatga ccaacctaga cagcatatta aaaagcagag acactacttt 120240

gccagcaaag gtccgtctag tcaaggctat ggtttttcca gtggtcatgt atggatgtga 120300

gagttggact gtgaagaagg ctgagcaccg aagaagtgat gcttttgaac tgtggtgttg 120360

gagaagactc ttgagaggcc cttggactgc aaggagatcc aaccagtcca tcgtaaagga 120420

gatcaccccc tgggtggtca ttggaaggac tgatgttgaa gctgaaactc cagtactttg 120480

gctacctaat gcgaagagct gactcattgg aaaagaccct gatgctggga aagattgaag 120540

gtgggaggag aaggggacaa cagaggatga gatggttgga ttgcatcact gactcgatgg 120600

acgtgagtct gagtgaagtc tgggagttgg tgatggccag ggaggccctg gcgtgctggc 120660

ggttcatggg gtcgcaaaga gtcggccatg actgagtgac tgaactgaac tgatccagaa 120720

atttaaaatt aatatataaa ccaaatccat gcagacaatt ataagcatat attataaatg 120780

cataattata agcaagtata tgttatattt ataatagttt ataatgtatt tataagcaag 120840

tatatattat tataagcata attgtaagta gaagtaactt tgggctttcc tggtggctca 120900

gacagtaaag aatctgcctg cagtacagga gaccgggttc gatccctggt ttggggaaat 120960

tccctggaga agggaatggc aaccaactcc aacatgtttg cctggagaat tccatggaca 121020

gaggagcccg gaaggttgca gtccatgggg ttgcaaagag ctggatacaa cagagtgact 121080

aacacatgta tataaataaa tttacctata tattgtatat atatttataa acatattcag 121140

atattataaa taattagaaa catattatac atgtatttaa atactgttat aaacataaat 121200

ttaaaaaata attttcagcc ctttggcttg ggggtgtgtt tgtggacgtc tttgtgctac 121260

tgttcctgaa gtggagctct cccctcccaa accagctttt gaaatgactg ggaaagcaat 121320

ggaatacata agcatcagga agatagcaac agagctgtca ttcttcacag agggtgtgct 121380

tgagtgtgta gcaagtcccg cagaatgtag acagattaat atagtctatt aaaaatagtg 121440

tagcaaattt acgaggtgcg atttcaagta taaagactta ctgggtctct cagttcagtt 121500
cagtcgcttg gttgtgtccg actctttttg accccatgga ccgcagcacg ccaggcctcc 121560
ctgtccatca ccaactcctg gagttcactc aaactcatgt ccatcgagtc ggtgatgcca 121620
tccaaccatc tcatcctctg gcgtcccctt ctcctcccac cttcaatctt tcccagcatc 121680
agggtctttc ccagtgagtc agttctttgc atcaggtggc cagagtagtg gagtttcagc 121740
ttcagcatcg gtccttccaa tgaatattct ggactgattt cctttaggat tgactggttg 121800
gatctccttg cagttcaagg gactctcaag agtcttctcc aacagcacag tctatgaata 121860
gaatagcaaa tgaatagaga ataacattta cgaggatata ttttaccatt gcataaaata 121920
tatcagcttg tagagaacag acttgttccc aggggagagg gtgggtaggg atggagtggg 121980
agtttgngat cancagaagc gagctgttat atagaagatg gataaaaagg atacacaaca 122040
atgtcctact gtgtggcacc gggacctata ttcagtagct tgtgagaaac cataatcgac 122100
aagactgagg aaaagtatat atatatgtat gtacttgagt tgctttgctg tacagaagaa 122160
attaacacaa cattgtaaat cgatatttca atagaatcca ccccccccaaa tatataagtt 122220
tcctggagat ggagacggca acccactcca tttcttgcac ccaatattct tgcctggagg 122280
atcccatgga tagaggatcg caaagactcg gacataaccc agcgactaac actttccctt 122340
tcaaatgtgt aggtttacta gcgtgaatct acagagatgc ccaagacatt cgtttatgag 122400
gaaaactcca cacgcagctt cactgagaat tattaaacct attaaaggga gagagcgcca 122460
ggatattcat ggattgaaag attcgatgtg gtcaagttgc cagttttccc caaactgatt 122520
ggtaaattcc ccaggagctg gctcaaggcg caaaattccc tttacctttt tttaagagac 122580
gaagccaagg agccgattct ggttgagaga cgctcaggtc ctcctgcggg agagcagccc 122640
tcttcctccc ggtcgcctgg gcagtttcga ggccacgacc agaaggactt ggctccctgt 122700
gtcgcgcact cagaagtctc cctctccgtc ccaaggactc agaagctggg cgtcctgccc 122760
gcagcagagg aggcagcctg gaggggcccc gcgggcacag cggtccgggt ttcagccgag 122820
ttgcccgccc cgcccctcta cctgggcgct gccgcccggc tccggggccg gccgtgccct 122880
ccgtggccgc aaggcgtcgc tgtccccccg ctggaagtgc tgacccggag gaaggggccc 122940
agacggaggg actcggagcc tccgagtgac accctgggac tccgagcgct ggagcctggc 123000
gtcaccccag gcaggggcag tgggggcccg gggcggggtc aggggcctcc cccggttctc 123060
atttgacacc gcgggggtgc gctgggcaca gtgtccaggg gccacgttcc gagcaggggc 123120
gcgatgcagg cccgggcgcg gcctgtcccg ggcgcgagtc cagctgcttt gcagaggtgg 123180
cggcaggtcg cagtgaccct cacagagacg ccccactctg cggctccagg tgggcctgtg 123240
ccccccagaa gtgctgacct gtgcaccggg aaggcacagg gccccccagc catgtctgcg 123300
atggaagagc cggaaccgcg ccatgcccgt cctcgctgac cggcaggcac ccgccgtgtg 123360

tccacacgct gagccatctg gctccccttg cttgacatac acccaggacc tgagtgtgca 123420
ggaagttaga aggggcaggt gtggtgacac gatgccatcc agcatcacct gagaacctgg 123480
acaaacctca ggggcccagc ctgctctgtg aggccccgag ggccggcccc tccccggacc 123540
cctgccttga atccggccac actgcccgcc ttcctgctcc tgcggcttgt cagacacgcc 123600
tgagcccagg gcctgtgcac tcgctgtccc ttctgccagg actgctcctc cccaggctct 123660
tgctggggct ccccttcttc attcgggggt ggcctctctt gttcagtggc tcagctgtgc 123720
ccagtctttg caaccccatg gactgcagca cgccaggctt ccctgtcctt cactagctcc 123780
tggagtttgc tcaaactcat gtccattgag tcagtgatgc tatccaacca tctcatcctt 123840
tgctgcccac ttcttctcct gctctcaatc tttcccagca tcagggtctt ttccaatgag 123900
ttagctctct gcatcaggag gccaaagtat tggagcttca gcatcagtcc ttccagtgaa 123960
tatgcgaggt tgatttccct tagaattgac tggttggatc tccttcctgt ccagagaact 124020
ctcaagagtc ttctccagca ccacagtcgg agagcatcag ttcttcagtg atcaggtttc 124080
tttatagccc agctctcaca tcggtacatg actattggaa aacccatagc tttgattaga 124140
tggaccttca ttggcaaagt gatgggcctt cattggccct gctttttaat acaccatcta 124200
ggtttgtcgt agctttcctt ccaaagagca aacatctttt aatttcctgg ctgcagtaac 124260
catccatagt gattttggag cccaagaaaa taaaatctgc cactgtttcc acttttccc 124320
cttctatttg ctatgaagtg aggggactgg atgccatgat cttagtttaa accagcagtt 124380
gtcaccccga ccgcttcctt tcctaaagag ctcatcacac ctcccactgg aatgcaatgt 124440
gttgcctgtc cgcctgcttc acctcctggg actttgctgc aggtcttggt ctctgaggcc 124500
cctgccgtat ccccagggcc cagagcagtg ctgggcttcg agtccgatca gggactatgt 124560
gtgtggactg gatggtgctt gcttcttctg gggaacgaga gacctgggcc tggggaacga 124620
ggggacctgg tgtgaccgga tctcctccct cgggagagga gccaagcgag tggacacagg 124680
tcagtgtgtc ttgctcctgt gtggcaggtg tcccgtctgt gtctgtcatc ttggcatttc 124740
ggtgtttctg tgaacccagc ccctcccctc ctgatacccc atcccatcag cacagaggag 124800
actgggcttg gggactctct ggtcctgaga ttcctctccg catgtgactc ccccctcctg 124860
gggggagcag gcaccgtgtg tgaggagggt ggaagctttt caagacccca agcttttctg 124920
tcccaggggg ctctggcagg gccttgggag ctggaatgag ctggaatctg ggccagtggg 124980
ggtttccctg gtggtaaaga acccgcctgc ccatgcacga ggcataagag acgcgggttc 125040
gatcactggg tcgggaagat cccctacagg agggcatggc aacccactcc agtattcttt 125100
cctgaagaat cccttggaca gaggagcctg gtgggctaca gtctctgggg tggcaaggag 125160
tcggacacga ctgaagcgac ttaccatgca cgcacgcggg gtcaggggtc agggccgcgc 125220
tgcttacctg ctgtgtgacc ttagccaggt cacacccccc aggctgtgaa agagaacagt 125280
cttcccagac tcgggcatcc aggtctttac agacgtgcct gtgagctttg tgactctggc 125340

tctgtggccg ctagagggcg ctgtccgccg ggccctatgt gcgtgcacgc atgtgagcat 125400

gttcgcatac gtgtgtgcat ctgtcggggg cgcacggtgc ggggacacgg gcacgcggtc 125460

aggaacgcag cccggacacc tccacgtggc ccgcgagtac cgtcaggtgg gggctgtggc 125520

tccgctgtgt gggtgacccg ccctcccccc gcgaacgtgg tgcatagtga ccgcctggct 125580

gggctcctga gctcagccat cctgcccccc gggtcagctc ccgacaggcc cagctctagg 125640

ccccaggcgt ggaccgaggc ccccaggccc cggcctgtga gatgggacct ccgtctgggg 125700

ggctcattct gctcccggag gcctggcagg cccctcctct ttggcattgc ataccctcgc 125760

attggggtgg gtaagcacag taccccatgc ctgtggcccc gtgggagcgg cctgctcagg 125820

gaggccggag cctcagctac agggctgtca caccgggctg cagaggaaga agacgggagc 125880

gaggcctaca ggaacctagc caggccctgg cccactgagc cgacaggagc ctggccagag 125940

gcctgcacag gacggggtgg cggggggggt ggggtggggt gctgggcccc gtggccttga 126000

ctgcagaccc cgagggctcc tcagcttaga acggccaagc ctgagtcttg ggggtgcagg 126060

tcaggggg 126068

<210> 32
<211> 10012
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 32

```
gccacgccca ctccatcatg cggggagggg atgggcagac cctccagaaa gaagctccct     60
ggggtgcagg ttaacagctt tcccagacac agccagtact agagtgaggt gaataagaca    120
tcctccttgc ttgtgaaatt taggaagtgc ccccaaacat cagtcattaa gataaataat    180
attgaatgca ctttttttt tttatttttt ttttttgctt tttagggcct aatctgcagc    240
atatggaagt tcccaggcta caagtcgaac cagagctgca gctgccagcc tacatcacag    300
ccacagcaac accagatccg agccacatct gtgactaaca ctgcagttca cagcaacgcc    360
agatccttaa cccattgagt gaggccaggg atcaaaccca catcctcatg gatactagtc    420
tggttcgtaa accactgagc cacaagggga actcctgaat gcaatatttt tgaaaattga    480
aattaaatct gtcactcttt cacttaagag tcccccttaga ttggggaaaa tttaaatatc    540
tgtcatctta gtgcatcttt gctcatatga tgtgaataaa atcccaaaat ccatatgaat    600
gaagcatcaa aatgtacatg aagtcagcct gaccctgcac tgccctcact tgcctcatgt    660
acccccccacc tcaaaggaag atgcagaaag gagtccagcc cctacaccgc cacctgcccc    720
caccactgga gcccctcagg tctcccacct ccttttctga gcttcagtct tcctgtggca    780
ttgcctacct ctacagctgc cccctactag gccctccccc tggggctgag ctccaggcac    840
tggactggga aagttagagg ttaaagcatg gaaaattccc aaagccacca gttccaggct    900
gccccccacc ccaccgccac gtccaaaaag gggcatcttc ccagatctct ggctggtatt    960
```

ggtaggaccc aggacatagt ctttatacca attctgctgt gtgtcttagg aaagaaactc 1020

tccctctctg tgcttcagtt tcctcatcaa taaaaggagc aggccaggtt ggagggtctg 1080

tgacgtctgc tgaagcagca ggattctctc tccttttgct ggaggagaac tgatccttca 1140

cccccaggat caacagagaa gccaaggtct tcagccttcc tggggacccc tcagagggaa 1200

ctcagggcca cagagccaga ccctgatgcc agaacctttg tcatatgccc agacggagac 1260

ttcatccccc tcctcctcag accctccagg ccccaacagt gagatgctga agatattaag 1320

agaagggcaa gtcagcttaa gtttgggggt agaggggaac agggagtgag gagatctggc 1380

ctgagagata ggagccctgg tggccacagg aggactcttt gggtcctgtc ggatggacac 1440

agggcggccc gggggcatgt tggagcccgg ctggttctta ccagaggcag ggggcaccct 1500

ctgacacggg agcagggcat gttccataca tgacacaccc ctctgctcca gggcaggtgg 1560

gtggcggcac agaggagcca gggactctga gcaaggggtc caccagtggg gcagttggat 1620

ccagacttct ctgggccagc gagagtctag ccctcagccg ttctctgtcc aggaggggggg 1680

tggggcaggc ctgggcggcc agagctcatc cctcaagggt tcccagggtc ctgccagacc 1740

cagatttccg accgcagcca ccacaagagg atgtggtctg ctgtggcagc tgccaagacc 1800

ttgcagcagg tgcagggtgg gggggtgggg gcacctgggg gcagctgggg tcactgagtt 1860

cagggaaaac ccctttttc ccctaaacct ggggccatcc ctaggggaaa ccacaacttc 1920

tgagccctgg gcagtggctg ctgggaggga agagcttcat cctggaccct gggggggaac 1980

ccagctccaa aggtgcaagg ggcccaggtc caaggctaga gtgggccaag caccgcaatg 2040

gccagggagt gggggaggtg gagctggact ggatcagggc ctccttggga ctccctacac 2100

cctgtgtgac atgttagggt acccacaccc catcaccagt cagggcctgg cccatctcca 2160

gggccaggga tgtgcatgta agtgtgtgtg agtgtgtgtg tgtggtgtag tacacccctt 2220

ggcatccggt tccgaggcct tgggttcctc caaagttgct ctctgaatta ggtcaaactg 2280

tgaggtcctg atcgccatca tcaacttcgt tctccccacc tcccatcatt atcaagagct 2340

ggggagggtc tgggatttct tcccacccac aagccaaaag ataagcctgc tggtgatggc 2400

agaagacaca ggatcctggg tcagagacaa aggccagtgt gtcacagcga gagaggcagc 2460

cggactatca gctgtcacag agaggcctta gtccgctgaa ctcaggcccc agtgactcct 2520

gttccactgg gcactggccc ccctccacag cgcccccagg ccccagggag aggcgtcaca 2580

gcttagagat ggccctgctg aacagggaac aagaacaggt gtgccccatc cagcgcccca 2640

ggggtgggac aggtgggctg gatttggtgt gaagcccttg agccctggaa cccaaccaca 2700

gcagggcagt tggtagatgc catttgggga gaggccccag gagtaagggc catgggccct 2760

tgaggggggcc aggagctgag gacagggaca gagacggccc aggcagagga cagggccatg 2820

aggggtgcac tgagatggcc actgccagca ggggcagctg ccaacccgtc cagggaactt 2880

attcagcagt cagctggagg tgccattgac cctgagggca gatgaagccc aggccaggct 2940

aggtgggctg tgaagacccc aggggacaga gctctgtccc tgggcagcac tggcctctca 3000

ttctgcaggg cttgacggga tcccaaggcc tgctgcccct gatggtagtg gcagtaccgc 3060

ccagagcagg accccagcat ggaaacccca acgggacgca gcctgcggag cccacaaaac 3120

cagtaaggag ccgaagcagt catggcacgg ggagtgtgga cttccctttg atggggccca 3180

ggcatgaagg acagaatggg acagcggcca tgagcagaaa atcagccgga ggggatgggc 3240

ctaggcagac gctggcttta tttgaagtgt tggcattttg tctggtgtgt attgttggta 3300

ttgattttat tttagtatgt cagtgacata ctgacatatt atgtaacgac atattattat 3360

gtgttttaag aagcactcca agggaacagg ctgtctgtaa tgtgtccaga gaagagagca 3420

agagcttggc tcagtctccc ccaaggaggt cagttcctca acaggggtcc taaatgtttc 3480

ctggagccag gcctgaatca agggggtcat atctacacgt ggggcagacc catggaccat 3540

tttcggagca ataagatggc agggaggata ccaagctggt cttacagatc cagggctttg 3600

acctgtgacg cgggcgctcc tccaggcaaa gggagaagcc agcaggaagc tttcagaact 3660

ggggagaaca gggtgcagac ctccagggtc ttgtacaacg cacccttat cctggggtcc 3720

aggaggggtc actgagggat ttaagtgggg gaccatcaga accaggtttg tgttttggaa 3780

aaatggctcc aaagcagaga ccagtgtgag gccagattag atgatgaaga agaggcagtg 3840

gaaagtcgat gggtggccag gtagcaagag ggcctatgga gttggcaagt gaatttaaag 3900

tggtggcacc agagggcaga tggggaggag caggcactgt catggactgt ctatagaaat 3960

ctaaaatgta taccctttt agcaatatgc agtgagtcat aaaagaacac atatatattt 4020

aaattgtgta attccacttc taaggattca tcccaagggg ggaaaataat caaagatgta 4080

accaaaggtt tacaaacaag aactcatcat taatcttcct tgttgttatt tcaacgatat 4140

tattattatt actattatta ttattattat tttgtctttt tgcattttct agggccactc 4200

ccacggcata gagaggttcc caggctaggg gtcaaatcgg agctacagct gccggcctac 4260

gccagagcca cagcaacgca ggatctgagc cacagcaatg caggatctac accacagctc 4320

atggtaacgc tggatcctta acccaatgag tgaggccagg gatcgaacct gtaacttcat 4380

ggttcctagt cggattcatt aaccactgag ccacgacagg aactccaaca ttattaatga 4440

tgggagaaaa ctggaagtaa cctaaatatc cagcagaaag ggtgtggcca aatacagcat 4500

ggagtagcca tcataaggaa tcttacacaa gcctccaaaa ttgtgtttct gaaattgggt 4560

ttaaagtacg tttgcatttt aaaaagcctg ccagaaaata cagaaaaatg tctgtgatat 4620

gtctctggct gataggattt tgcttagttt taattttggc tttataattt tctatagtta 4680

tgaaaatgtt cacaagaaga tatatttcat tttagcttct aaaataatta taacacagaa 4740

gtaatttgtg ctttaaaaaa atattcaaca cagaagtata taaagtaaaa attgaggagt 4800

tcccatcgtg gctcagtgat taacaaaccc aactagtatc catgaggata tggatttgat 4860

ccctggcctt gctcagtggg ttgaggatcc agtgttgctg tgagctgtgg tgtaggttgc 4920

agacacagca ctctggcgtt gctgtgactc tggcgtaggc cggcagctac agctccattt 4980

ggacccttag cctgggaacc tccatatgcc tgagatacgg ccctaaaaag tcaaaagcca 5040

aaaaaatagt aaaaattgag tgtttctact taccacccct gcccacatct tatgctaaaa 5100

cccgttctcc agagacaaac atcgtcaggt gggtctatat atttccagcc ctcctcctgt 5160

gtgtgtatgt ccgtaaaaca cacacacaca cacacacacg cacacacaca cacacgtatc 5220

taattagcat tggtattagt ttttcaaaag ggaggtcatg ctctaccttt taggcggcaa 5280

atagattatt taaacaaatc tgttgacatt ttctatatca acccataaga tctcccatgt 5340

tcttggaaag gctttgtaag acatcaacat ctgggtaaac cagcatggtt tttaggggggt 5400

tgtgtggatt tttttcatat tttttagggc acacctgcag catatggagg ttcccaggct 5460

aggggttgaa tcagagctgt agctgccggc ctacaccaca gccacagcaa cgccagatcc 5520

ttaacccact gagaaaggcc agggattgaa cctgcatcct catggatgct ggtcagattt 5580

atttctgctg agccacaaca ggaactccct gaaccagaat gcttttaacc attccacttt 5640

gcatggacat ttagattgtt tccatttaaa aatacaaatt acaaggagtt cccgtcgtgg 5700

ctcagtggta acgaattgga ctaggaacca tgaggtttcg ggttcgatcc ctggccttgc 5760

tcggtgggtt aaggatccag cattgatgtg agatatggtg taggtcgcag acgtggctcg 5820

gatcccacgt tgctgtggct ctggcgtagg ccggcaacaa cagctccgat tcgaccccta 5880

gcctgggaac ctccatgtgc cacaggagca gccctagaaa aggcaaaaag acaaaaaaat 5940

aaaaaattaa aatgaaaaaa taaaataaaa atacaaatta caagagacgg ctacaaggaa 6000

atccccaagt gtgtgcaaat gccatatatg tataaaatgt actagtgtct cctcgcggga 6060

aagttgccta aaagtgggtt ggctggacag agaggacagg ctttgacatt ctcataggta 6120

gtagcaatgg gcttctcaaa atgctgttcc agtttacact caccatagca aatgacagtg 6180

cctcttcctc tccacccttg ccaataatgt gacaggtgga tctttttcta ttttgtgtat 6240

ctgacaagca aaaaatgaga acaggagttc ctgtcgtggt gcagtggaga caaatctgac 6300

taggaaccat gaaatttcgg gttcaatccc tggcctcact cagtaggtaa aggatccagg 6360

gttgcagtga gctgtggggt aggtcgcaga cacagtgcaa atttggccct gttgtggctg 6420

tggtgtaggc cggcagctat agctccaatt ggacccctag cctgggaacc tccttatgcc 6480

gtgggtgagg ccctaaaaaa aagagtgcaa aaaaaaaaaa taagaacaaa aatgatcatc 6540

gtttaattct ttatttgatc attggtgaaa cttatttcc ttttatattt ttattgactg 6600

attttatttc tcctatgaat ttaccggtca tagttttgcc tgggtgtttt tactccggtt 6660

ttagttttgg ttggttgtat tttcttagag agctatagaa actcttcatc tatttggaat 6720

agtaattcct cattaagtat ttgtgctgca aaaaattttc cctgatctgt tttatgcttt 6780

tgtttgtggg gtctttcacg agaaagcctt tttagttttt acacctcagc ttggttgttt 6840

ttcttgattg tgtctgtaat ctgcggccaa cataggaaac acatttttac tttagtgttt 6900

ttttcctatt ttcttcaagt acgtccattg ttttggtgtc tgattttact ttgcctgggg 6960

tttgtttttg tgtggcagga atataaactt atgtattttc caaatggaga gccaatggtt 7020

gtatatttgt tgaattcaaa tgcaacttta tcaaacacca aatcatcgat ttatcacaac 7080

tcttctctgg tttattgatc taatgatcaa ttcctgttcc acgctgtttt aattatttta 7140

gctttgtgga ttttggtgcc tggtagagaa caaagcctcc attattttca ttcaaaatag 7200

tcccgtctat tatctgccat tgttgtagta ttagacttta aaatcaattt actgattttc 7260

aaaagttatt cctttggtga tgtggaatac tttatacttc ataaggtaca tggattcatt 7320

tgtggggaat tgatgtcttt gctattgtgg ccatttgtca agttgtgtaa tattttaccc 7380

atgccaactt tgcatattgt atgtgagttt attcccaggg tttttaatag gatgtttatt 7440

gaagttgtca gtgtttccac aatttcatcg cctcagtgct tactgtttgc ataaaaggaa 7500

acctactcac ttttgcctat tgctcttgta ttcaatcatt ttagttaact cttgtgttaa 7560

ttttgagagt ttttcagctg actgtctggg gttttcttta atagactagc cctttgtctg 7620

taaagaataa ttttatcgaa ttttttcttaa cactcacact ctccccaccc ccacccccgc 7680

tcatctcctt tcattgggtc aaatctgtag aatacaataa aagtaagagt gggaacctta 7740

gcctttaagt cgattttgcc tttaaatgtg aatgttgcta tgtttcggga cattctcttt 7800

atcaagttgc ggatgtttcc ttagataatt aacttaataa aagactggat gtttgctttc 7860

ttcaaatcag aattgtgttg aatttatatt gctattctgt ttaattttgt ttcaaaaaat 7920

ttacatgcac accttaaaga taaccatgac caaatagtcc tcctgctgag agaaaatgtt 7980

ggccccaatg ccacaggtta cctcccgact cagataaact acaatgggag ataaaatcag 8040

atttggcaaa gcctgtggat tcttgccata actctcagag catgacttgg gtgtttttttc 8100

cttttctaag tattttaatg gtatttttgt gttacaatag gaaatctagg acacagagag 8160

tgattcaatg aggggaacgc attctgggat gactctaggc ctctggtttg gggagagctc 8220

tattgaagta aagacaatga gaggaagcaa gtttgcaggg aactgtgagg aatttagatg 8280

gggaatgttg ggtttgaggt ttctataggg cacgcaagca gagatgcact caggaggaag 8340

aaggagcata aatctagagg caaaaagaga ggtcaggact ggaaatagag atgcgagaca 8400

ccagggtggc agtcagagag cacagtgtgg gtcagaagac agtggaagaa cacaagggac 8460

agagagggat ctccaacttc actgggatga gggccttgtt ggccttgacc tgagagattt 8520

ccaggagttg agggtgggaa ggagagggct cctgcacatg tcctgacatg aaacggtgcc 8580

cagcatatgg gtgcttggaa gacattgttg gacagatgga tggatgatgg atgatggatg 8640

aatggatgga tggaagatga tggataaatg gatgatggat ggatggacag aaggacaaag 8700

agatggacag aaagacagtg atctgagaga gcagagaagg cttcatgaaa ggacaggaac 8760

```
tgaactgtct cagtgggtgg agacaatggt gtagggggtt tccacatgga ggcaccaggg   8820
gtcaggaata atctagtgtc cacaggccca ggaaggaagc tgtctgcagg aaattgtggg   8880
gaagaacctc agagtcctta aatgaggtca ggagtggtca ggagggtctg atcaggtaag   8940
gactcatgtc catcatcaca tggtcaccta agggcatgta gctctcagca tctccatcag   9000
gacagtctca gaatgggggc ggggtcacac actgggtgac tcaaggcgtg ggtcatgcct   9060
gcctcggacg tgggcctggg catggggaca cctccagacc atgggcccgc ccagggctgc   9120
actggcctct ggtgggctag ctacccgtcc aagcaacaca ggacacagcc ctacctgctg   9180
caaccctgtg cccgaaacgc ccatctggtt cctgctccag cccggcccca gggaacagga   9240
ctcaggtgct agcccaatgg ggttttgttc gagcctcagt cagcgtggta tttctccggc   9300
agcgagactc agttcaccgc cttaggttaa gtggttctca tgaatttcct agcagtcctg   9360
cactctgcta tgccgggaaa gtcacttttg tcgctggggg ctgtttcccc gtgcccttgg   9420
agaatcaagg attgcccaac tttctctgtg ggggaggtgg ctggtcttgg ggtgaccagc   9480
aggaagggcc ccaaaagcag gagcagctgc ctccagaata caactgtcgg ctacagctca   9540
aacaggaggc ctggactggg gtttaaccac cagggcggca cgaaggagcg aggctgggag   9600
ggtgaggaca tgggagcctg aggaggagct ggagacttca gcaggccccc agctccgggc   9660
ttcgggctct gagatgctcg gacgcaaggt gagtgacccc acctgtggct gacctgacct   9720
caggggggaca aggctcagcc tgagactctg tgtccccatc gcctgcacag gggattcccc   9780
tgatggacac tgagccaacg acctcccgtc tctccccgac ccccaggtca gcccaaggcc   9840
gcccccacgg tcaacctctt cccgccctcc tctgaggagc tcggcaccaa caaggccacc   9900
ctggtgtgtc taataagtga cttctacccg aagggcgaat tccagcacac tggcggccgt   9960
tactagtgga tccgagctcg gtaccaagct tgatgcatag cttgagtatc ta          10012
```

<210> 33
<211> 4614
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 33

```
agatctttaa accaccgagc aaggccaggg atcgaacccg catcctcatg aatcctagtt     60
gggttcgtta accgctgaac cacaatggga actcctgtct ttcacattta attcacaacc    120
tctccaggat tctgggggtg ggtggggaat cctaggtacc cactgggaaa gtaatccaag    180
gggagaggct cacggactct agggatcggc ggaggaggga aggtatctcc caggaaactg    240
gccaggacac attggtcctc cgccctcccc ttcctcccac tcctcctcca gacaggactg    300
tgcccacccc ctgccacctt tctggccaga actgtccatg gcaggtgacc ttcacatgag    360
cccttcctcc ctgcctgccc tagtgggacc ctccatacct ccccctggac cccgttgtcc    420
tttctttcca gtgtggccct gagcataact gatgccatca tgggctgctg acccacccgg    480
```

gactgtgttg tgcagtgagt cacttctctg tcatcagggc tttgtaattg atagatagtg 540

tttcatcatc attaggaccg ggtggcctct atgctctgtt agtctccaaa cactgatgaa 600

aaccttcgtt ggcatagtcc cagcttcctg ttgcccatcc ataaatcttg acttagggat 660

gcacatcctg tctccaagca accacccctc ccctaggcta actataaaac tgtcccaatg 720

gcccttgtgt ggtgcagagt tcatgcttcc agatcatttc tctgctagat ccatatctca 780

ccttgtaagt catcctataa taaactgatc cattgattat ttgcttctgt tttttccatc 840

tcaaaacagc ttctcagttc agttcgaatt ttttattccc tccatccacc catactttcc 900

tcagcctggg gaacccttgc ccccagtccc atgcccttcc tccctctctg cccagctcag 960

cacctgccca ccctcaccct tcctgtcact ccctaggact ggaccatcca ctggggccag 1020

gacactccag cagccttggc ttcatgggct ctgaaatcca tggcccatct ctattcctca 1080

ctggatggca ggttcagaga tgtgaaaggt ctaggaggaa gccaggaagg aaactgttgc 1140

atgaaaggcc ggcctgatgg ttcagtactt aaataatatg agctctgagc tccccaggaa 1200

ccaaagcatg gagggagtat gtgcctcaga atctctctga gattcagcaa agcctttgct 1260

agagggaaaa tagtggctca accttgaggg ccagcatctt gcaccacagt taaaagtggg 1320

tatttgtttt acctgaggcc tcagcattat gggaaccggg ctctgacaca aacacaggtg 1380

cagcccggca gcctcagaac acagcaacga ccacaagctg ggacagctgc ccctgaacgg 1440

ggagtccacc atgcttctgt ctcgggtacc accaggtcac catccctggg ggaggtagtt 1500

ccatagcagt agtcccctga tttcgccccc cgggcgtgta gccaggcaag ctcctgcctc 1560

tggacccagg gtggaccctt gctccccact accctgcaca tgccagacag tcaagaccac 1620

tcccacctct gtctgaggcc cccttgggtg tcccagggcc cccgagctgt cctctactca 1680

tggttcttcc acctgggtac aaaagaggcg agggacactt ttctcaggtt tgcggctcag 1740

aaaggtacct tcctagggtt tgtccactgg gagtcacctc ccttgcatct caatgtcagt 1800

ggggaaaact gggtcccatg gggggattag tgccactgtg aggcccctga agtctggggc 1860

ctctagacac tatgatgatg agggatgtgg tgaaaaaccc caccccagcc cttcttgccg 1920

ggaccctggg ctgtggctcc cccattgcac ttggggtcag aggggtggat ggtggctatg 1980

gtcaggcatg tttcccatga gctgggggca ccctgggtga ctttctcctg tgaatcctga 2040

attagcagct ataacaaatt gcccaaactc ttaggcttaa aacaacacac atttattcct 2100

ctgggtccca gggtcagaag tccaaaatga gtcctatagg ctaaatttga ggtgtctctg 2160

ggttgagctc ctcctggaag ccttttccag cctctagagt cccaagtcct tggctctggg 2220

cccctccctc aagcttcaaa gccacagaag cttctaatct ctctcccttc ccctctgacc 2280

tctgctccca tcctcatacc ctgtcccctc actctgaccc tcctgcctcc ctctttccct 2340

tataaagacc ctgcatgggg ccacggagat aatccagggt aatcgccccc cttccagccc 2400

ttaactccat cccatctgca aaatccctgt caccccataa tggacctact gatggtctgg 2460

gggttaggac gtggacaact tggggcctta ttcatctgat cacaactcca gttcccagac 2520

ccccagaccc ccgggcatta gggaaacttc tcccagttcc tctccctctg tgtcctgccc 2580

agtctccagg atgggccact cccgagggcc cttcagctca ggctcccccc cctttctccc 2640

tggcctcttg tggccccatc tcctcctccg ctcacaggga gagaactttg atttcagctt 2700

tggctctggg gctttgcttc cttctggcca ttggctgaag ggcgggtttc tccaggtctt 2760

acctgtcagt catcaaaccg cccttggagg aagaccctaa tatgatcctt accctacaga 2820

tggagactcg aggcccagag atcctgagtg acctgctcac attcacagca gggactgaac 2880

cccagtcacc tacccaactc cagggctcag cgcttttttt ttttttttc tttttgcctt 2940

ttcgagggcc gctcccgcaa catatggaga tttccaggct aggggtctaa ttggagcagt 3000

cgacactggc ctaagccaaa gccacagcaa caagggcaag ccgcttctgc agcctatacc 3060

acagctcacg gcaatgccgg atccttaacc cactgagcaa agccagggat tgaacctgca 3120

acctcatgtt tcctagtcaa atttgttaac cactgaccca tgacgggaac tcccagggct 3180

cagctcttga ctccaggttc gcagctgccc tcaaagcaat gcaaccctgg ctggccccgc 3240

ctcatgcatc cggcctcctc cccaaagagc tctgagccca cctgggccta ggtcctcctc 3300

cctgggactc atggcctaag ggtacagagt tactggggct gatgaaggga ccaatgggga 3360

caggggcctc aaatcaaagt ggctgtctct ctcatgtccc ttcctctcct cagggtccaa 3420

aatcagggtc agggccccag ggcaggggct gagagggcct ctttctgaag gccctgtctc 3480

agtgcaggtt atgggggtct gggggagggt caatgcaggg ctcacccttc agtgccccaa 3540

agcctagaga gtgagtgcct gccagtggct tcccaggccc aatcccttga ctgcctggga 3600

atgctcaaat gcaggaactg tcacaacacc ttcagtcagg ggctgctctg ggaggaaaaa 3660

cactcagaat tgggggttca gggaaggccc agtgccaagc atagcaggag ctcaggtggc 3720

tgcagatggt gtgaacccca ggagcaggat ggccggcact ccccccagac cctccagagc 3780

cccaggttgg ctgccctctt cactgccgac acccctgggt ccacttctgc cctttcccac 3840

ctaaaacctt tagggctccc actttctccc aaatgtgaga catcaccacg gctcccaggg 3900

agtgtccaga agggcatctg gctgagaggt cctgacatct gggagcctca ggccccacaa 3960

tggacagacg ccctgccagg atgctgctgc agggctgtta gctaggcggg gtggagatgg 4020

ggtactttgc ctctcagagg ccccggcccc accatgaaac ctcagtgaca ccccatttcc 4080

ctgagttcac atacctgtat cctactccag tcaccttccc cacgaacccc tgggagccca 4140

ggatgatgct ggggctggag ccacgaccag cccacgagtg atccagctct gccaatcagc 4200

agtcatttcc caagtgttcc agccctgcca ggtcccacta cagcagtaat ggaggcccca 4260

gacaccagtc cagcagttag agggctggac tagcaccagc tttcaagcct cagcatctca 4320

aggtgaatgg ccagtgcccc tccccgtggc catcacagga tcgcagatat gaccctaggg 4380

gaagaaatat cctgggagta aggaagtgcc catactcaag gatggcccct ctgtgaccta 4440

acctgtccct gaggattgta cttccaggcg ttaaaacagt agaacgcctg cctgtgaacc 4500

cccgccaagg gactgcttgg ggaggccccc taaaccagaa cacaggcact ccagcaggac 4560

ctctgaactc tgaccaccct cagcaagtgg caccccccgc agcttccaag gcac 4614

<210> 34
<211> 1151
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 34

aacaagatgc taccccacca acaaaattca ccggagaaga caaggacagg gggttcctgg 60

ggtcctgaca gggtcaccaa agagggttct ggggcagcag caactccagc cgcctcagaa 120

cagagcctgg aagctgtacc ctcagagcag aggcggagag agaaagggcc tcttggtggg 180

tcagcaggag cagaggctca gaggtggggg ttgcagcccc cccttcaaca ggccaacaca 240

gtgaagcagc tgacccctcc accttggaga ccccagactc ctgtctccca cgccaccttg 300

gtttttaagg taatttttat tttatatcag agtatggttg acttacaatg ttgtgttggt 360

ttcaggtgta cagcagagtg attcacttct acatagactc atatctattc tttctcagat 420

tcttttccca tataggttat tacagaatat tgagtagatc cctgctgatt acccattttt 480

ataattgtat atgttaatcc caaactccta atttatccct ccccagacta tgattcttta 540

tatctctatc tgtttcctaa tctgtctcct ctaagtcacc ctaggagagc agaggggtca 600

cgtctgtcct gtcctggccc agccacctct ctccacccag gaatcccttg catttggtgc 660

caagggcccg gccccgccct aaagagaaag gagaacggga tgtggacagg acaccgggca 720

gagagggaca agcagaggat gccagggtag ggaggtctcc agggtggatg gtggtctgtc 780

cgcaggcagg atgaggcagg aagggtgtgg atgtactcgg tgaggctggc gcatggcctg 840

gagtgtcctg agccctggga ggcctcagcc ctggatcaga tctgtgattc caaagggcca 900

ctgcatccag agaccgttga gtggcccatt gtcctgaacc atttatagaa cacaggacaa 960

gcggtacctg actaagctgc tcacagattc catgaggctg atgccagggt tgtcacccca 1020

tctcacaggc agggaaactg atgcatatac tgcagagcca ggcagaggcc ctcccagtgc 1080

cccctcccag cctgtggccc ccctccagtg gctggacact gaggccacac tggggcaccc 1140

tgtggagatc t 1151

<210> 35
<211> 630
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 35

agatctggcc aggccagaga agcccatgtg gtgacctccc tccatcactc cacgccctga 60

cctgccaggg agcagaaagt aggcccaggg tggacccggt ggccacctgc caccccatgg 120

ctgggagaag ggagggcctg ggcaaagggc ctgggaagcc tgtggtggga ccccagaccc 180

cagggtggac agggagggtc ccacacccac agccatttgc ttccctctgt gggttcagtg 240

tcctcatctc atctgtgggg agggggctga taatgaatct cccccattgg ggtgggcttg 300

gggattaaag ggccagtgtc tgtgatatgc ctggaccata gtgaccctca ccctccccag 360

ccattgctgt caccttccgg gctcttgccc aggcctgcct gacatgctgt gtgaccctgg 420

gcaagatgat ccccctttct gggccccagc cttcctctct gctccggaag tgcttcctgg 480

ggaaacctgt gggctggatc ctataggaaa cctgtccaat tcctggatgc acagaggggc 540

agggaggccc tgggcctgga ggggcaggga ggctcgaggt gggagcaggg taggggccag 600

tccagggcaa ggaggtgggt gggtagggtg 630

<210> 36
<211> 947
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 36

gatctgtgtt ccatctcaga gctatcttag cagagaggtg caggggcctc cagggccacc 60

aaagtccagg ctcagccaga ggcaatgggg tatcgatgag ctacaggaca caggcgtcag 120

cccagtgtca gggagaatca ccttgtttgt tttctgagtt cctcttaaaa tagagttaat 180

tggtcttggc cttacggttt acaataacaa ctgcaccctg taaacaacgt gaagagtaca 240

gaacaacaaa tgggggaaaa catatttcac ctgaaagagc caccgctcat attttgatgg 300

atttccttct agtttaatcc tgttttaatt gtaaactgtt aaaacaaaca taaataaaga 360

aaatgcatct gtaaagttta aaagtcatat ctatggtgat ggttgcaaaa cactgtgaat 420

gttcactttg aaatcgtgaa ctctacgtga tatgcatgtc ccgttaatta acctcacagg 480

ctcagaatgt ggttcattat ttctttaatt ttcctttaat tttatgtcct ctgtgtgtgc 540

ccttaaacca actacttttc agctctgcct gtttttgacc ttcacataga tgacatttgt 600

gagtgttttc tttctcaaca ctgggtctga tacccaccca cgctgtctgc tgtcactgcg 660

gacgtggagg gccaccaccc agctatggcc ccagccaggc caacactgga tgaatctgcc 720

cccagagcag ggccaccaac actggaggtg cagagagggt ttcttcaggg ccatcattat 780

ccaaggcatt gtttctactg taagctttca aaatgcttcc cctgattatt aaaagaaata 840

ataagatggg gggaaagtac aagaagggaa gtttccagcc cagcctgaag atcgtgctgg 900

ttgtatctgg agcctgtctt cctgacaggc ctctattccc agagtta 947

<210> 37
<211> 2067
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 37

```
ggatcctagg gaagggaggg cgggggcctg gacaaagggg gcctaaagga cattctcacc     60
tatcccactg gacccctgct gtgctctgag ggagggagca gagagggggt ctgaggcctt    120
ttcccagctc ctctgagtcc ctcctccgag cacctggacg gaagcccctc ctcagggagt    180
cctcagaccc ctcccctcca gccaggttgg cctgtgtgga gtccccagta agaatagaat    240
gctcagggct tcgagctgag ccctggctac ttgggggggt gctggggatt gggggtgctg    300
ggcggggagc tggggtgtca ctagatgcca gtaggctgtg ggctcgggtc tggggggtct    360
gcacatgtgc agctgtggga aggccctatt ggtggtaccc tcagacacat atggcccctc    420
aatttctgag accagagacc ccagtctggc cttcccagaa cagctgcccc tggtgggggа    480
gatgtagggg ggccttcagc ccaggacccc caacggcagg gcctgaggcc cccatcccct    540
tgtcctgggc ccagagcctc agctatcagg cctatcagag atcctggctg cccagctcag    600
gttccccagg agccagaggg aggccagggg ttactaggaa atccggaaag ggtctttgag    660
gctgggcccc accctctcag ctttcacagg agaaacagag gcccacaggg ggcaaaggac    720
ttgccagact cacaatgagc ccagcagctg gactcaaggc ccagtgttcg gccccacaac    780
agcactcacg tgcccttgat cgtgaggggc cccctctcag ccaggcattc agacctgtga    840
cctgcatcta agattcagca tcagccattc tgagctgaag agccctcagg gtctgcagtc    900
aaggccacag ggccagacct ccaacggcca gacatcccag ccagattcct ttctggtcaa    960
tgggccccag tctggcttgg ctcctgcagg cccagtgccg ccttcttccc ctgggcctgt   1020
ggagtccagc ctttcagttt cccacccaca tcctcagcca caatccaggc tcagaggcaa   1080
tgtccgtggg cagcccctgt gtgaccctc tgtgggtgat cctcagtcct acccttagca   1140
gacagcgcat gaggggccct cttgaacctg agggatactc catgtcggag gggagaagct   1200
ggccttcccc acccccactt ccaggccttg gggagcagag aaagacccca gacctgggtc   1260
ccttctaaca ggccaggccc cagcccagct ctccaccagc cccaggggcc tcgggtccac   1320
gcctggggac tggagggtgg gcctgtcagg cgctgaccca gaggcaggac agccaagttc   1380
aggatcccag ccaggtggtc cccgtgcacc atgcaggggt gtcacccaca caggggtgtt   1440
gccacctca cctgactgtc ctcatgggcc acatggaggt atcctgggtt cattactggt   1500
caacataccc gtgtccctgc agtgcccct ctggcgcacg cgtgcacgcg cacacgcaca   1560
cactcataca gaggctccag ccaacagtgc cctctagtag gcactgctgt cacttctcta   1620
aaaggtcgca atcatacttg taaagaccca agattgttca gaaatcccag atggagaagt   1680
ctggaaagat ctttttctcc tttcacgggc tggggaaatg tgacctggcc aaggtcacac   1740
agcaagtggt ggaaccctgg cccctgattc cagctcattc cagttcccaa ggccctgcca   1800
gagcccagag gctgggccct ctggggcaga ggagctgggg tcctcccccc tacacagagc   1860
acacagcccc gcaagagaga agagacacct tggggagagg aatctccaga ccagagatcc   1920
```

cagtatgggt ctcctctatg ctgacgggat gggatgtcaa gaggggaggg ggctgggctt 1980

tagggaaaca cacaaaaatc gctgagaaca ctgacaggtg cgacacaccc acccctaatg 2040

ctaacctgtg gcccattact cagatct 2067

<210> 38
<211> 4898
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 38

```
gatcttctcc taagaccaag gaaaactggt cataccaggt ccacttgtcc cctgtggcca     60
ttgtccctcc ttccccagaa gaaacaagca ctttccactc cacaagtagc tcctgatcag    120
cttggaagcc cggtgctgct ctgggccctg gggacacggc aggggcatca gagaccaaat    180
cctggaacaa agttccagtg ggtgaggcag gccggacaag caacacgtta taccataata    240
tgaggcaaaa tataatgtga gttctttatg aaaggaaggg gttgcaggtg caactgttgg    300
cttaggtgga tggtcacccc tgaatggagg agggggttcc cagggcatgt gcctggggag    360
aagggctcct ggcaggaggg acagcaagtg caagggccct gtgatcaaat gtgcctggca    420
agttgcagga acagctagaa ggccagcaag gttggaacca aggaaggggt caggggaggg    480
gcagggccct cagggccttg cccagcagcc tgagcatctg gagatttgtc caaagtttca    540
aatgtacctg ggcaacctca tgcccatata ccattcctaa cttctgcact taacatctct    600
aggactggga cccagccagt caagcggggg gacccagaga gctccggtgt gaacaccgag    660
gtgctggtgg gtctgcgtgt gtggacatag ggcagtcccg gtccttcctt cactaacacg    720
gcccgggaag ccctgtgcct ccctggtgcg cgggtcggcg cttccggagg gtacaggccc    780
acctggagcc cgggcacagt gcatgcaagt cgggttcacg gcaacctgag ctggctctgc    840
agggcagtgg gactcacagc caggggtaca gggcagaccg gtcctgcctc tgcgcccctc    900
cctggcctgt ggcccctgga cgtgatcccc aacagttagc atgccccgcc ggtgctgaga    960
acctggacga ggtccgcagg cgtcactggg cggtcactga gcccgcccca ggccccctct   1020
gcccccttcct ggggtgaccg tggactcctg gatgaccctg gaccctagac ttcccagggt   1080
gtctcgcgga ggttcctcag ccaggatctc tgcgtctcct ccttccatag aggggacggc   1140
gcccccttgt ggccaaggag gggacggtgg gtcccggagc tggggcggag aacacaggga   1200
gcccctccca gaccccgctc tgggcagaac ctgggaaggg atgtggccat cgggggatcc   1260
ctccaggcca tctcctcaga tgggggctgg tcgactagct tctgagtcct ccaaggaacc   1320
gggtccttct agtcatgact ctgcccagat gaagaaggag agcacttctc tccatcagga   1380
ggatctgagc ttctcttaat tagaatcagc tccttggctt ctaccccttа aaaaaaggta   1440
cagaaacttt gcaccttgat ccagtatcag gggaatttat caatcaatgt gggagaaatt   1500
ggcatcttta ccacactgaa tctttcaatc catgaatatc ctctctctct tccatgcata   1560
```

ggttttaata attctcaatg gagtttaatg taagttttcc tcatagacaa ttgcctttgg 1620

acatctcttt agactcatct ctagtaaact gatattctta atgcaattat aaaatgtatc 1680

ctgcttaatg ttatttttcta ttcatttgct gttatataga gatacaatga gtttccacat 1740

ttgaaactgg atctggtaaa ttggctaccc ttttttttata gattctatta atttttatac 1800

attctgtggg acttgctaca tacttaatca tgtcacctgt gaagaatgac aatttggttg 1860

ctaccctccc aattcttata tgtctcattt ctttccctct gctggtactc tggcagcagc 1920

agggaagata atgggcctcc ttatcttgtc acaaaaggat gtttttaaag atttcgttat 1980

aaaacataac gctttctggt tttctttaaa gattctctca ccagcttaag aaaatttttct 2040

tatactctgt atgataaatg ggtttttgac aatcatttgt tgcattttac ctagtgtttt 2100

ctctgcatct ttatatgctt tttctccttt aatcctgaaa attgtttcga tttttctaac 2160

attgaaccaa tcttacattc ctggaatgga tggaccagac tagtccacat gtttattctg 2220

cccaatggct agattttgtg ttcaatattt tgttcagaat gtttgcatct atattcttga 2280

gtgagacaga gctgcccttg ttaggtttca caaccgaggt tgtgttagct tcataaaatg 2340

agacgtttat tctctaaaag aattgtttcg cttctctgga tgaatttgtg taaggttaga 2400

attgcttacc agtgaagatc tcggggccag ttcttcttta ggggaagatt ttcaacaatt 2460

aagctcaatg cctttagaag aactgagagt ttctattatt tcttgagtta aatatatgta 2520

tttaattaga ctttctagga atagtctcat ttcatctcaa ataattgaca tatgctatta 2580

aagcagattc tcatgaacca ttgtaggtat tccaggtcta gaaaaatgtt ccccttttgca 2640

tccctaatgt gtttaatttt caccttcttt cttttgttct tgagaaattc accaaatcat 2700

tttcaatttc agtcatatcc caaagcaacc aactctctac cttcttgttt tatcatccct 2760

gctggatttt tgttatctac ttcttcagta tttgttcttc cctttcttct attcctcatt 2820

ccatttttcc cttgttttct aactttctga gatatatgct tagttccttc atttgaagcc 2880

tttttatttt ctttttttttt ttttggtctt tttgtctttt gttgttgttg ttgtgctatt 2940

tcttgggccg ctcccgcggc atatggaggt tcccaggcta ggagtcgaat cggagctgta 3000

gccaccggcc tacgccagag ccacagcaat gcgggatccg agccgcgtct gcaacctaca 3060

ccacagctca tggcaacgcc ggatcgttaa cccactgagc aagggcagga accgaacccg 3120

caacctcatg gttcctagtc ggattcgtaa ccactgtgcc acaacaggaa ctccgccttt 3180

ttattttcta taaaaatttc tatgtacatt ttaaggttat aggtttcctt ctatgtaccc 3240

cattggctgt atcctcaggg ttctgtggag tgatttcatt attgttcaag ttcaatatgt 3300

cttctgattt tccaatttga atacctctct aaatcagtag gtgaatattt ctttttcttt 3360

ttctttttctt ttcttctttt tttttttctt tcagccaggt ccatggcatg cagaaattcc 3420

caggccagga atcaaactct caccatggca gtgacaatgt cggatccttt acccactagg 3480

ccaccaggga actctgggag catatgtttt tatttcccga catctgagga tgcctagtat 3540

gtcttcatta ttgatttcta gtttgccact gatttctagt attttgctca tagagtgtat 3600

gctcaatggt tttggtcatt tgaaatgtat ttagtcctgc tttatgaccc agtatgtggt 3660

cagttttgtc aatgttcctt ttctgcttga agagaaccta catgctgtaa ctctgggtgc 3720

atgttctgta tataagtcta taggctgagc cgggggagcc ttctaatctg ccgttatctt 3780

cttcgagtta ttctaggtac tatttcttag ccataaacct ttaaattctg atatcaatat 3840

aatgacccca gcccgcttag ggtcggcact tcatgttatc tttttccatc catttaatcc 3900

ctccccactg ttttggccac acccgtggga tatgggagtt cctgggccaa ggatcagatc 3960

tgagccgcag ctgccaccta tgccacagca gcagcaatga tggatcttta acccactgca 4020

ccacactggg gattgaaccc aagcctcagc agcaacccaa gctactgcag agacaacacc 4080

agatccttaa cctgctgtgc catagcggga atttccatcc atttactttc aagccagctg 4140

aataacctag cccaccatgc ctggacatgg gtgctctgct tcaaatgatt ttgttcagtc 4200

agcatccatc tctgaaatgt gtgccaagca tttatatgca tgcaagagtc atgttggcac 4260

ttctatcatt tccaacagtt cagtagcctt tgtatcatga catttcttgg ccttttctct 4320

acaatatttg aggctgagca gactggccgt gcccctgtcc atgcttccag agcctgtgtg 4380

cagacttctg ctctagacag agacagctaa ccatcctgca gtgcccagaa aacccaactc 4440

aaagaccctc aagtaaggaa ggatttattg gctcacgtaa tctggaatcc aggcatgggg 4500

tattcagggc cacctgaacc agaggccctg gccctgttct ctaagcttct tcctgccctg 4560

ccctcgttct ggaagtgacc ctgaaggaca gcaatgaagg gcagctcccc cagggacaga 4620

tgactgagag gtccatttca agtccaactt ggcctagatt gagaggcagc aagaaatatg 4680

gacctacagt gagtcacagg atttaccagt ggtttggctg ggttgtcagt gttacaggct 4740

aaacatttgg gtccctccaa aattaacatg ttgccactct aaccaccaaa atcatggtat 4800

ttgggggtgg ggcccttgga ggtaattagg tttagaaaga atgaagaggg ggcccttgtg 4860

atgggactag tgcctttata gagagagaag agagaggg 4898

<210> 39
<211> 1913
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 39

```
cacctcatcc ccaaccacct ggatggtggc aagtggcagg ctgagaggct gcatatgagc     60
tcatcaagag ggtccccacc ccacagaggc tgacccagct gccactgcca cctagtggct    120
gatcggccaa gagcaggagc cccaggggca gctccattcc ctggggcggc cagggaacca    180
cctggtggta ggacaattcc attgcacctc atccatcagg aaaaggtttg ccttccctgg    240
cagtaatgca tcttcccata acatggtccc tggcctcttg gaatggcttg gccaccgtca    300
tggcctcacc cacaaagcct tgtgtctcag caaggaactt attccacagc aaaggacttg    360
```

cagcctggaa tgaactggtc tgactacata ccccattgcc cagaagtagg tggtctattg 420

caaagtggag tggcttaccc aagactcagt tgtgcccaag ttgagagata gcatcctaaa 480

atatgggctt atgtctcact ggctgaggtt tattctttga atcaaagaca attatatggt 540

gtggtccccc cagagataga atacatgagt ctgggaatca agggatagaa gtaagaagag 600

attttgtcac cattaatccc aataactcgc ccaaagaata tttgctttct gtcctggcag 660

ctctgctgct ttggcaataa cttcctagaa tataatgtct ccaccagggg actccacaac 720

ggttccattg atttgaagcc aatgggcaga ggaggggctg ccttactggt cggactggtc 780

agccctgatt actaaggaga aatcaggcaa cttcaacaaa actaaggcag gggggacttt 840

gtctagaacc caaagcacta agcatcttag tacttttag ttctcagagc ctccaagaac 900

aaagatttag cccctcagca ccaccaggta aagaacaggt aaatccagct gaggacaaga 960

gaaatattga atggatagag gaagaaagaa attatagata tcaactatgg cctcatgact 1020

agagtctcca gattaagcgg aataaaaata cagatgatta gatctgaaca tcaggccaaa 1080

caacgaacaa cagtttaagt gcgacctagg caatatttgg gacatactta tactaaaatt 1140

ttttcgctat ttgagcatcc tgtattttat ctggcaactt tattcatccc tagcgaaaaa 1200

ggaactgtgg taacttagtg tatttttact ttgctcatta ttgtgtatat acctacttgt 1260

atttatcaat catatttact ctgttctcag tattacttta tatagcagtt ggtggtgatg 1320

gttagcaaca tattcagtgg aactgtgact gaatttgagg agaaattaac agagttggct 1380

gtggctacaa taacccttcg ggacatgtgt cccctcattt tggggagatg gttagatctc 1440

tgggtaaatg ttagggcatc tgagccagaa accaagattt tgccagctgg tgcaatgtca 1500

gattttacca gcagagggtg ccagaggaat gcggcaaaac ccgagtgcca gaaagcacct 1560

ccctgttttc cagcttttct tccttttttat ttattttatt tacggcccag gagtccgtaa 1620

tagcgctgag gatggcccag gctcttctca gcagccctga ctgactagtt cagcaatgcg 1680

ctcaggcccc atctggccac cgggcagcct cttctgtggt agctccagcc tcagccagtg 1740

caaaaggcta ccctacactg gcgccacttc tacaatcagc actggccaca ccctccacgc 1800

catccggcac ggagccaggt gatctgccgg ccagattgca gttcgtgctg cctgagtcca 1860

ggtgattaca ctggctgcat cttttctttc tggaccattc attccatttt ttt 1913

<210> 40
<211> 394
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 40

ctctgcactc actaccgccg gacgcgcact gccgtgctgc ccatggacca cgctggggag 60

gggtgagcgg acagcacgtt aggaagtgtg tgtgtgcgcg tgggtgcaag tcgagccaag 120

gccaagatcc aggggctggg ccctgtgccc agaggagaat ggcaggtgga gtgtagctgg 180

attgaaaggt ggcctgaagg gtggggcatc ctgtttggag gctcactctc agccccaggg 240

tctctggttc ctgccggggt ggggggcgca aggtgcctac cacaccctgc tagcccctcg 300

tccagtcccg ggcctgcctc ttcaccacgg aagaggataa gccaggctgc aggcttcatg 360

tgcgccgtgg agaacccagt tcggcccttg gagg 394

<210> 41
<211> 333
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 41

ggctgaagtc tgaggcctgg cagatgagct tggacgtgcg ctggggagta ctggagaagg 60

actcccgggt ggggacgaag atgttcaaga cgggggggctg ctcctctacg actgcaggca 120

ggaacggggc gtcactgtgc cggcggcacc cggccccgcc cccgccacag ccacaggggg 180

agcccagctc acctggccca gagatggaca cggacttggt gccactgggg tgctggacct 240

cgcacaccag gaaggcctct gggtcctggg ggatgctcac agagggtagg agcacccggg 300

aggaggccaa gtacttgccg cctctcagga cgg 333

<210> 42
<211> 399
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 42

gaagtgaagc cagccagttc ctcctgggca ggtggccaaa attacagttg acccctcctg 60

gtctggctga accttgcccc atatggtgac agccatctgg ccagggccca ggtctccctc 120

tgaagccttt gggaggagag ggagagtggc tggcccgatc acagatgcgg aaggggctga 180

ctcctcaacc ggggtgcaga ctctgcaggg tgggtctggg cccaacacac ccaaagcacg 240

cccaggaagg aaaggcagct tggtatcact gcccagagct aggagaggca ccgggaaaat 300

gatctgtcca agacccgttc ttgcttctaa actccgaggg ggtcagatga agtggttttg 360

tttcttggcc tgaagcatcg tgttccctgc aagaagcgg 399

<210> 43
<211> 23
<212> ADN
<213> Sus scrofa

<400> 43
gtctttggtt tttgctgagg gtt 23

REIVINDICACIONES

1. Un animal porcino transgénico que carece de expresión de al menos un alelo del gen de inmunoglobulina de cadena ligera kappa endógena porcina, en el que el al menos un alelo del gen de la cadena ligera kappa porcina se inactiva mediante un evento de orientación genética, en el que el evento de selección genética comprende la interrupción de la región constante kappa

2. Un animal porcino según la reivindicación 1, en el que el porcino carece adicionalmente de expresión de al menos un alelo del gen de inmunoglobulina de cadena pesada porcina, en el que el al menos un alelo del gen de cadena pesada porcina se inactiva mediante un evento de dirección genética.

3. Un animal porcino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el porcino carece adicionalmente de expresión de al menos un alelo del gen de la cadena ligera lambda porcina, en el que el al menos un alelo del gen de la cadena lambda porcina se inactiva mediante un evento de orientación genética, y donde el porcino comprende un locus de inmunoglobulina xenógena.

4. Un método para producir la porcina transgénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende (i) una etapa de interrupción génica a través de (a) técnicas de sustitución, deleción o inserción y/o (b) recombinación homóloga; y/o (ii) una etapa de clonación usando un núcleo donante de una célula en la que al menos un alelo del gen de inmunoglobulina ha sido inactivado.

5. Un animal porcino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que (i) los genes se rompen mediante (a) técnicas de sustitución, deleción o inserción y/o (b) recombinación homóloga; o (ii) el animal se produce mediante clonación usando un núcleo donante de una célula en la que al menos un alelo del gen de la inmunoglobulina ha sido inactivado.

6. Un animal porcino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que comprende un locus de inmunoglobulina xenógena.

7. El animal porcino de la reivindicación 6, en el que el locus de inmunoglobulina xenógena es un locus de inmunoglobulina de cadena pesada o un fragmento del mismo que puede sufrir reordenamiento o un locus de inmunoglobulina de cadena ligera o un fragmento del mismo que puede sufrir reordenamiento.

8. Un animal porcino de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 7 que expresa una inmunoglobulina xenógena, en el que la inmunoglobulina se expresa a partir de un locus de inmunoglobulina xenógena o un fragmento del mismo que puede sufrir una reordenación que está integrada dentro de un cromosoma porcino endógeno.

9. El animal porcino de una cualquiera de las reivindicaciones 6 - 8, en el que el locus de inmunoglobulina xenógena es un locus de cadena kappa o lambda o un fragmento del mismo que puede experimentar una reorganización; y/o en el que el locus xenógeno es un locus de inmunoglobulina humana o un fragmento del mismo que puede sufrir una reordenación.

10. El animal porcino de la reivindicación 6, la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en el que un cromosoma artificial contiene el locus de inmunoglobulina xenógena.

11. El animal porcino de la reivindicación 10, en el que el cromosoma artificial comprende un cromosoma artificial citoplasmático, en el que opcionalmente el cromosoma artificial de mamífero comprende uno o más cromosomas 14 humanos, cromosoma 2 humano y cromosoma 22 humano o fragmentos de los mismos; o b) el cromosoma artificial comprende un cromosoma artificial de levadura.

12. El animal porcino de la reivindicación 8, en el que a) el locus de inmunoglobulina xenógena es heredado por la descendencia; o b) el locus de inmunoglobulina xenógena es heredado por la descendencia a través de la línea germinal masculina; o c) el animal se produce por transferencia nuclear; y/o d) la inmunoglobulina xenógena se expresa en células B en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

13. Una célula, tejido u órgano derivado del animal porcino de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tejido u órgano celular carece de expresión de al menos un alelo del gen de inmunoglobulina de cadena ligera kappa endógena porcina, en el que al menos un alelo de gen de la cadena ligera kappa porcina se inactiva a través de un evento de dirección genética, en el que el evento de dirección genética comprende la interrupción de la región constante kappa.

14. La célula de la reivindicación 13, en la que a) la célula es una célula somática, reproductiva o germinal; o b) la célula es una célula B o una celula de fibroblastos.

15. El animal porcinode la reivindicación 10, en el que el cromosoma artificial comprende uno o más loci de

inmunoglobulina xenogena que se reordenan y pueden producir una inmunoglobulina xenógena en respuesta a la exposición a uno o más antígenos.

16. El animal porcino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 12 o 15, que comprende adicionalmente una modificación genética adicional para eliminar la expresión de un xenoantígeno, en donde opcionalmente el animal carece de expresión de al menos un alelo del gen de alfa-1,3 -galactosiltransferasa.

FIGURA 1

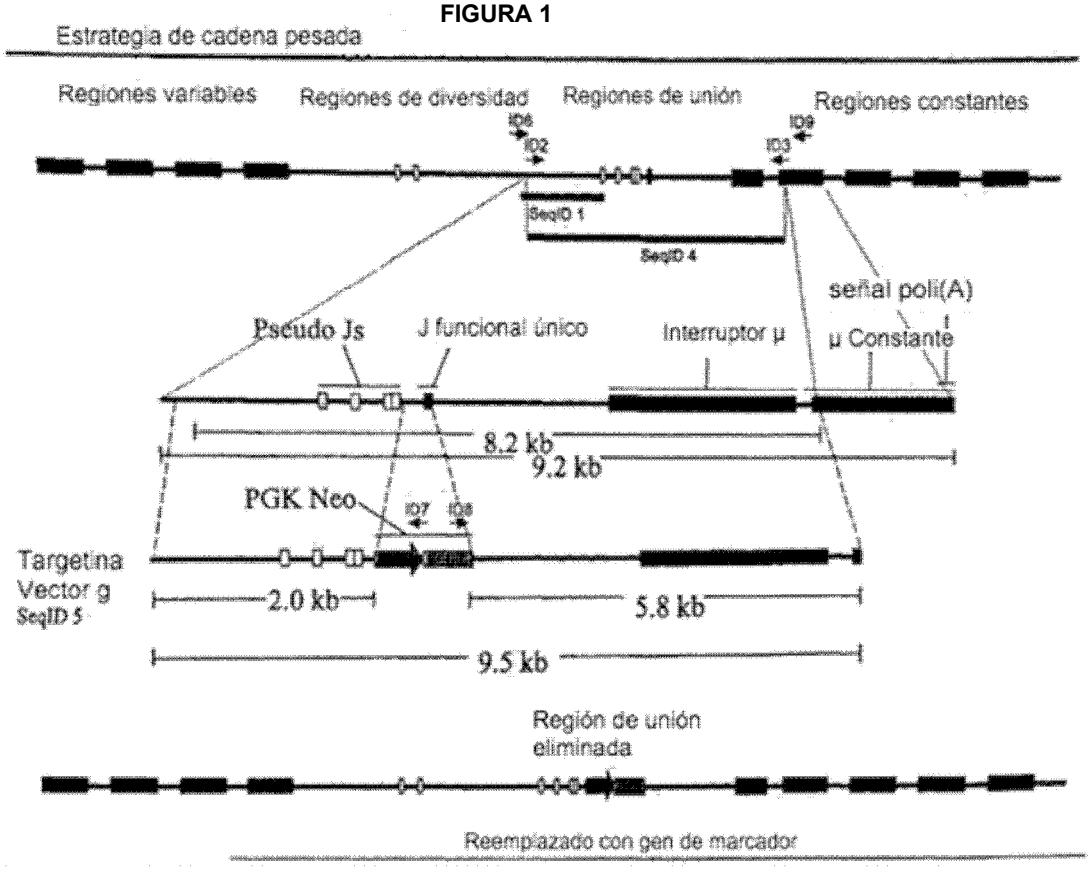

Estrategia de cadena pesada
Regiones variables
Regiones de diversidad
Regiones de unión
Regiones constantes
ID6
ID2
ID9
ID3
SeqID 1
SeqID 4
señal poli(A)
Pseudo Js
J funcional único
Interruptor µ
µ Constante
8.2 kb
9.2 kb
PGK Neo
ID7
ID8
Targetina
Vector g
SeqID 5
2.0 kb
5.8 kb
9.5 kb
Región de unión
eliminada
Reemplazado con gen de marcador

FIGURA 2

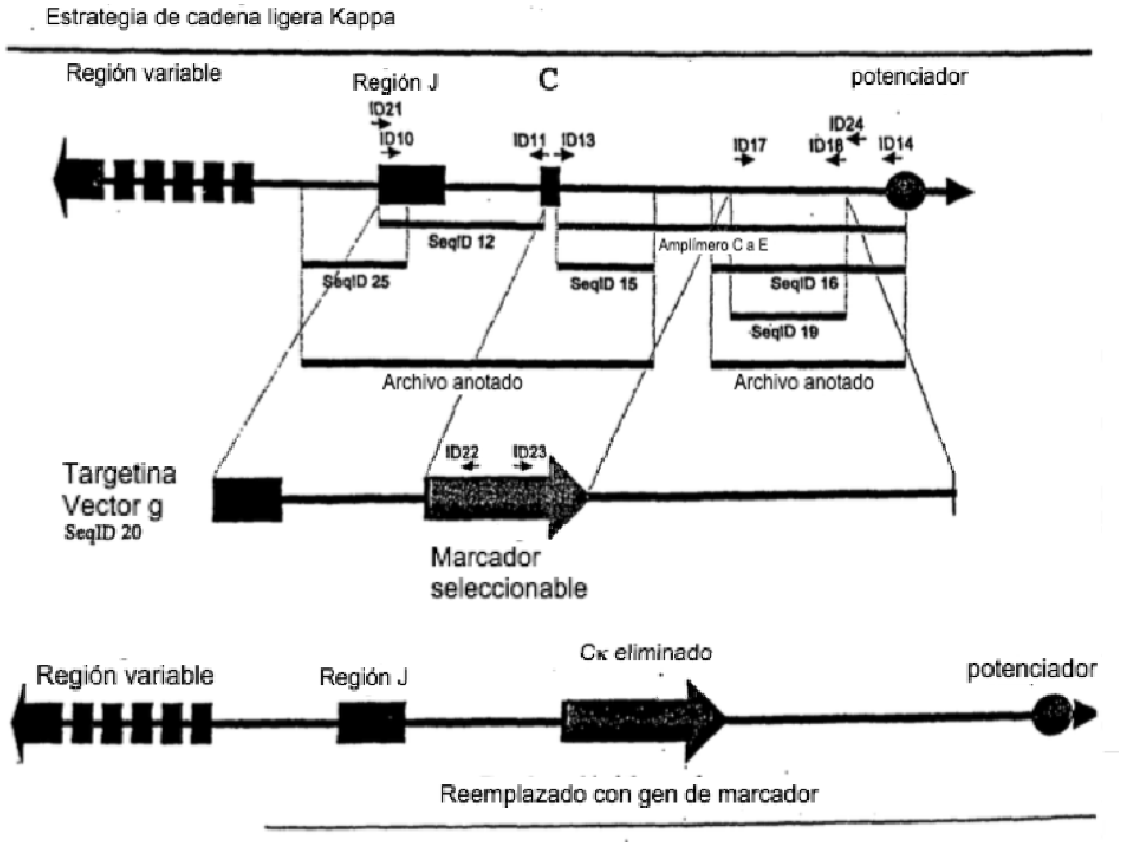

Estrategia de cadena ligera Kappa
Región variable
Región J
C
potenciador
ID21
ID10
ID11
ID13
ID17
ID24
ID18
ID14
SeqID 12
Amplímero C a E
SeqID 25
SeqID 15
SeqID 16
SeqID 19
Archivo anotado
Archivo anotado
ID22
ID23
Targetina
Vector g
SeqID 20
Marcador
seleccionable
Región variable
Región J
Cκ eliminado
potenciador
Reemplazado con gen de marcador

FIGURA 3

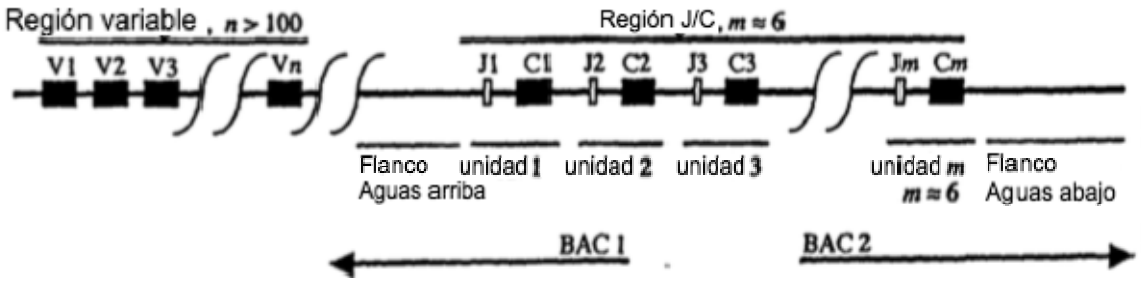

Región variable , n > 100
Región J/C, m ≈ 6
V1 V2 V3 Vn
J1 C1 J2 C2 J3 C3 Jm Cm
Flanco Aguas arriba
unidad 1
unidad 2
unidad 3
unidad m m ≈ 6
Flanco Aguas abajo
BAC 1
BAC 2

FIGURA 4

Perspectiva gráfica de la secuencia humana AC002060 y NG_000002 con contigs porcinos lambda que flanquean el clúster JC.

Escala aproximada: un bloque es aproximadamente 1 kb

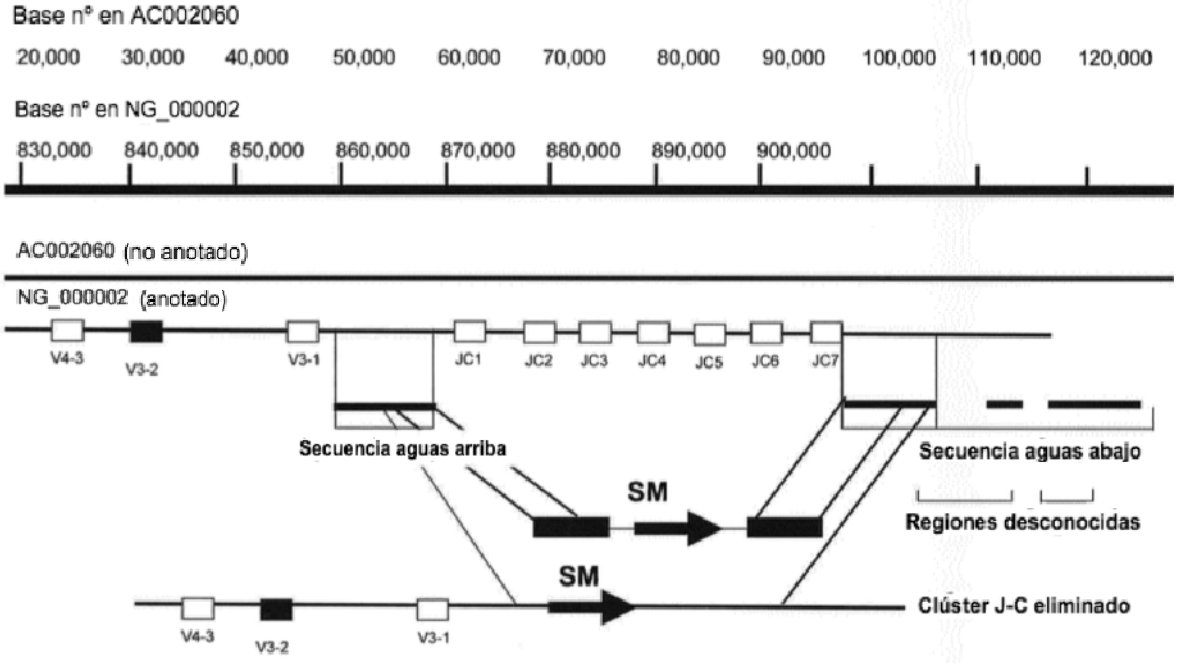


FIGURA 5

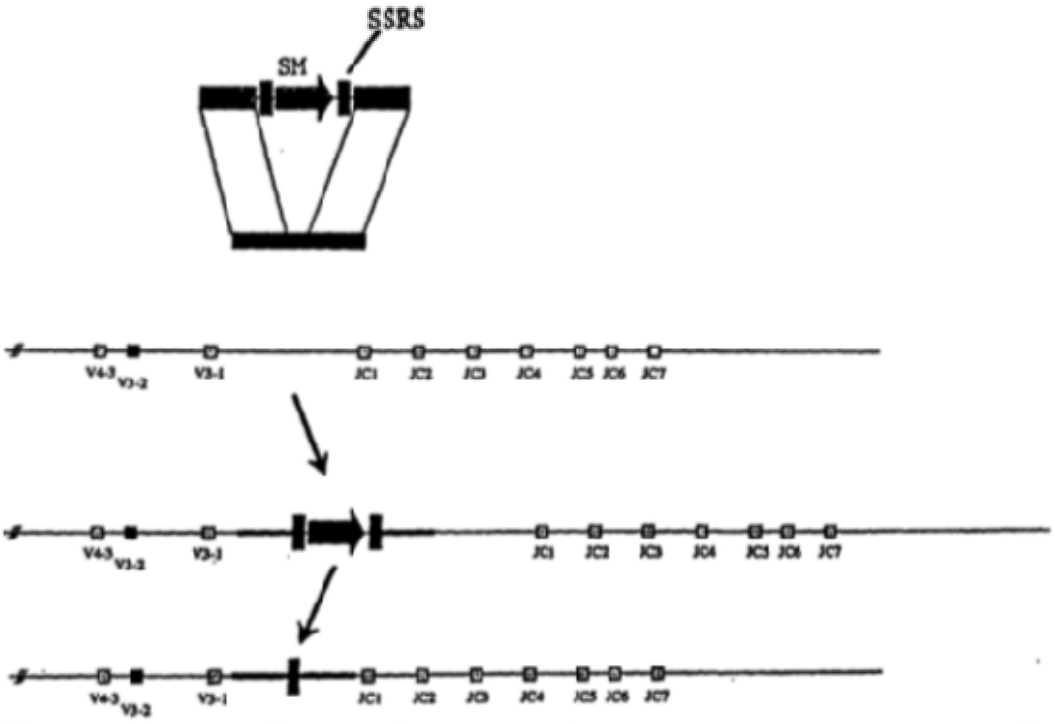


FIGURA 6

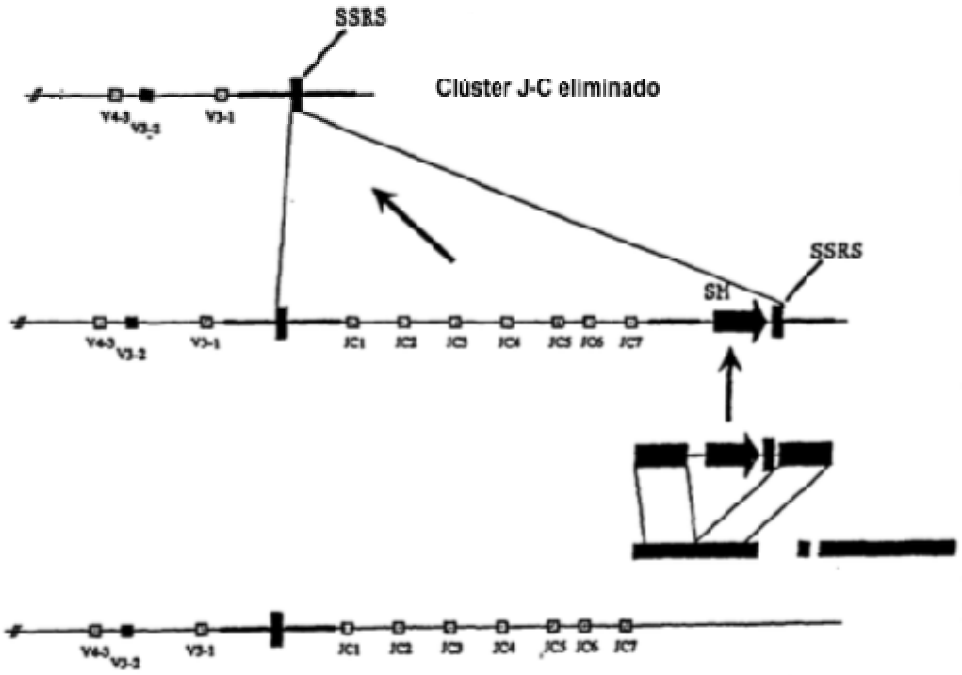
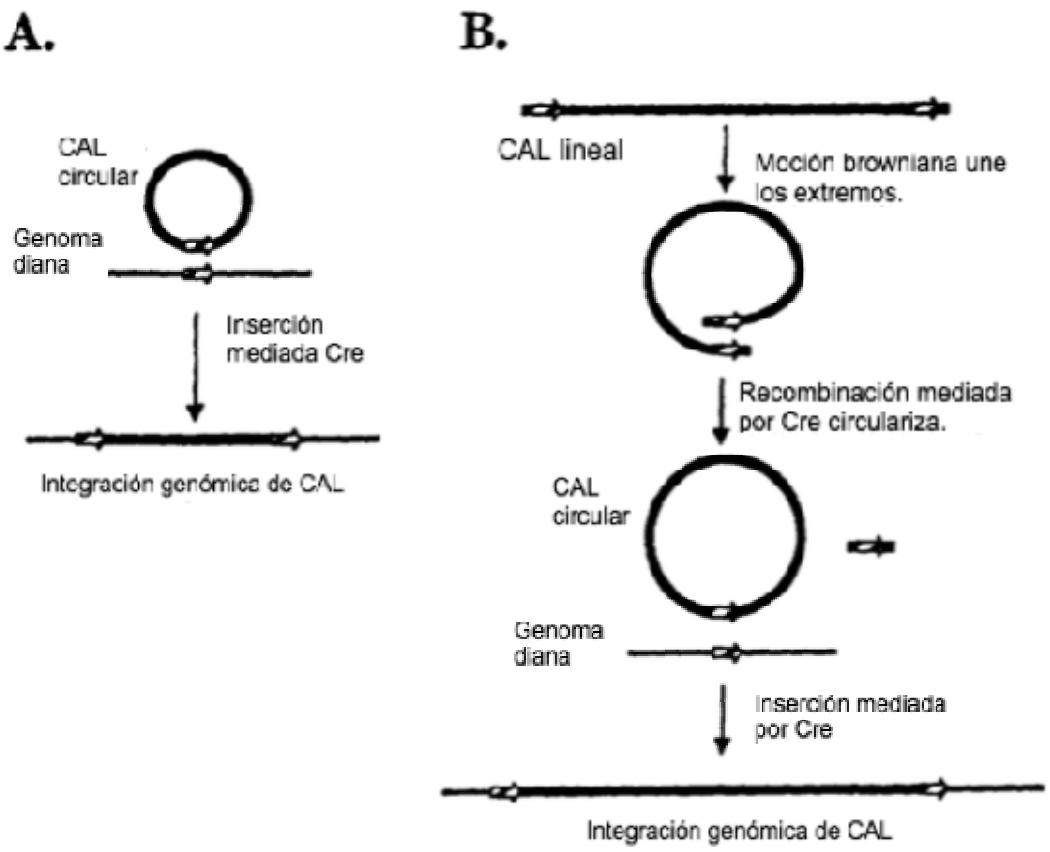


FIGURA 7


A.
CAL
circular
Genoma
diana
Inserción
mediada Cre
Integración genómica de CAL
B.
CAL lineal
Moción browniana une
los extremos.
Recombinación mediada
por Cre circulariza.
CAL
circular
Genoma
diana
Inserción mediada
por Cre
Integración genómica de CAL