



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849111 B

(45) 授权公告日 2022. 02. 22

(21) 申请号 201680031591.6

(22) 申请日 2016.05.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107849111 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(30) 优先权数据
62/156,748 2015.05.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/052554 2016.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2016/178167 EN 2016.11.10

(73) 专利权人 VCN生物科学有限公司
地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 莱蒙·阿莱马尼 拉鲁·吉尔
米里阿姆·巴赞

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 王子晔 姚开丽

(51) Int.Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/235 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103237889 A, 2013.08.07
CN 104271748 A, 2015.01.07
CN 102264760 A, 2011.11.30
CN 103221423 A, 2013.07.24
Thacker E E等.《Strategies to overcome host immunity to adenovirus vectors in vaccine development》.《Expert review of vaccines》.2014,第8卷(第6期),第761-777页.

审查员 黄炎

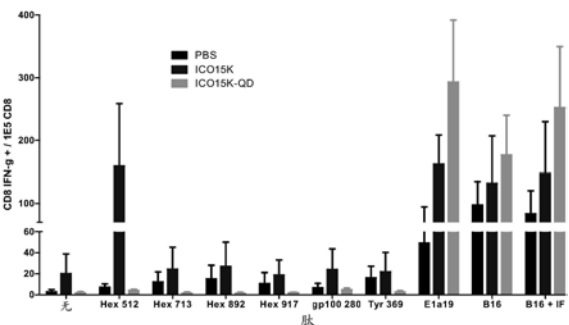
权利要求书3页 说明书102页
序列表84页 附图12页

(54) 发明名称

在免疫显性腺病毒抗原表位中具有突变的溶瘤腺病毒及其在癌症治疗中的用途

(57) 摘要

本发明涉及具有腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的功能性缺失的溶瘤腺病毒,以及使用该溶瘤腺病毒来治疗诸如癌症等疾病的方法。该溶瘤腺病毒还可包括各自编码肿瘤抗原或表位的一种或多种异源核酸序列。该溶瘤腺病毒还可包括用于赋予选择性和抗肿瘤效力的DNA序列的其它突变和插入。本发明应用于癌症治疗领域。



1. 一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒包含腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的至少一个功能性缺失,其中,所述功能性缺失选自以下项组成的组:

- Hex512表位中的L520P突变,所述Hex512表位的序列为GLVDCYINL (SEQ ID NO:23),
- Hex713表位中的V721A突变,所述Hex713表位的序列为YLNHTFKKV (SEQ ID NO:11),
- Hex892表位中的A900S突变,所述Hex892表位的序列为LLYANSAHA (SEQ ID NO:15),

和

- Hex917表位中的V925K突变,所述Hex917表位的序列为YVLFEVFDV (SEQ ID NO:19)。

2. 根据权利要求1所述的溶瘤腺病毒,其中,所述腺病毒包含Hex512表位中的L520P突变和Hex917表位中的V925K突变。

3. 根据权利要求1所述的溶瘤腺病毒,其中,所述腺病毒包含Hex713表位中的V721A突变,Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K突变。

4. 根据权利要求1所述的溶瘤腺病毒,其中,所述腺病毒包含Hex512表位中的L520P突变,Hex713表位中的V721A突变,Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K突变。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒进一步包括各自编码肿瘤抗原或表位的一种或多种异源核酸序列。

6. 根据权利要求5所述的溶瘤腺病毒,其中,所述一种或多种异源核酸序列包括各自编码肿瘤抗原或表位的1至5种异源核酸序列。

7. 根据权利要求5或6所述的溶瘤腺病毒,其中,所述肿瘤抗原或表位选自以下项组成的组:MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、酪氨酸酶、中期因子、BAGE、CASP-8、 β -连环蛋白、CA-125、CDK-1、ES0-1、gp75、gp100、MART-1、MUC-1、MUM-1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp-1、HER-2、TRP-1、TRP-2、IL13R α 、IL13R α 2、AIM-2、AIM-3、NY-ES0-1、C9orf112、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX-2、EGFRvIII、EZH2、LICAM、活素、MRP-3、巢蛋白、OLIG2、ART1、ART4、B-细胞周期蛋白、Gli1、Cav-1、组织蛋白酶B、CD74、E-钙粘蛋白、EphA2/Eck、Fra-1/Fos11、GAGE-1、神经节苷脂/GD2、GnT-V、 β 1,6-N、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、生存素、UPAR、间皮素和WT-1,或它们的表位。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的溶瘤腺病毒,其中,所述肿瘤抗原或表位是人肿瘤抗原或表位。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的溶瘤腺病毒,其中,所述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中所述腺病毒基因编码具有免疫显性T细胞表位的至少一个缺失的腺病毒蛋白。

10. 根据权利要求5至8中任一项所述的溶瘤腺病毒,其中,所述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中,所述腺病毒基因编码除具有免疫显性T细胞表位的至少一个缺失的腺病毒蛋白之外的其它腺病毒蛋白。

11. 根据权利要求5至10中任一项所述的溶瘤腺病毒,其中,所述异源核酸序列插入到编码腺病毒六邻体蛋白的腺病毒基因中。

12. 根据权利要求11所述的溶瘤腺病毒,其中,所述异源核酸序列插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区中。

13. 根据权利要求12所述的溶瘤腺病毒,其中,所述高变区是高变区5。

14. 根据权利要求5至13中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述肿瘤抗原或表位的两侧是柔性连接子。

15. 根据权利要求14所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述柔性连接子包括选自以下项组成的组中的氨基酸序列: GSGSR (SEQ ID NO: 28)、AGSGSR (SEQ ID NO: 29) 和AGSGS (SEQ ID NO: 30)。

16. 根据权利要求5至15中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述一种或多种异源核酸序列编码gp100肿瘤抗原或表位, 或酪氨酸酶肿瘤抗原或表位。

17. 根据权利要求5至15中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述一种或多种异源核酸序列包括: (a) 编码gp100抗原或表位的异源核酸序列, 和 (b) 编码酪氨酸酶抗原或表位的异源核酸序列。

18. 根据权利要求16或17所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述gp100肿瘤抗原或表位包括氨基酸序列YLEPGPVTA (SEQ ID NO: 31), 其中, 所述酪氨酸酶抗原或表位包括氨基酸序列YMDGTMSQV (SEQ ID NO: 32)。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的溶瘤腺病毒, 所述异源核酸序列插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述腺病毒是人腺病毒。

21. 根据权利要求20所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述人腺病毒选自以下项组成的组: 人腺病毒血清1至51型。

22. 根据权利要求21所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述人腺病毒是血清5型。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制。

24. 根据权利要求23中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述腺病毒进一步包括组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子, 以实现在肿瘤中的选择性复制。

25. 根据权利要求24所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子是控制选自E1a、E1b、E2和E4组成的组中的一种或多种基因的表达, 以实现在肿瘤中选择性复制的启动子序列。

26. 根据权利要求25所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述组织特异性启动子选自以下项组成的组: E2F启动子、端粒酶hTERT启动子、酪氨酸酶启动子、前列腺特异性抗原启动子、甲胎蛋白启动子和COX-2启动子。

27. 根据权利要求23至26中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述腺病毒进一步包括在选自E1a、E1b、E4和VA-RNA组成的组中的一种或多种基因中的突变, 以实现在肿瘤中的选择性复制。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述腺病毒进一步包括衣壳修饰, 以增加它的感染性或靶向肿瘤细胞中存在的受体。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述腺病毒进一步包括常用于癌症基因治疗领域中的至少一种基因。

30. 根据权利要求29所述的溶瘤腺病毒, 其中, 所述常用于癌症治疗领域中的至少一种基因是选自前药激活基因、肿瘤抑制基因和免疫刺激基因组成的组的基因。

31. 一种溶瘤腺病毒, 所述溶瘤腺病毒包含SEQ ID NO: 3或4所示的核苷酸序列。

32. 一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒包含SEQ ID NO: 5所示的核苷酸序列。
33. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药理学有效剂量的如权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒,和一种或多种药学上可接受的载剂或赋形剂。
34. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药理学有效剂量的如权利要求5至32中任一项所述的溶瘤腺病毒,以及一种或多种药学上可接受的载剂或赋形剂。
35. 一种试剂盒,所述试剂盒包括如权利要求33或34所述的药物组合物,和使用说明书。
36. 根据权利要求35所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括一种或多种额外的治疗剂。
37. 根据权利要求36所述的试剂盒,其中,所述治疗剂是化学治疗剂。
38. 一种含有如权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒的宿主细胞。
39. 一种制备感染性腺病毒颗粒的方法,所述方法包括:(a)在允许溶瘤腺病毒增殖和形成感染性腺病毒颗粒的条件下培养如权利要求38所述的宿主细胞,以及(b)回收所述感染性腺病毒颗粒。
40. 如权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒在制备用于治疗或预防哺乳动物中的癌症或引起癌症的癌前病变的药物中的用途。
41. 根据权利要求40所述的溶瘤腺病毒的用途,其中,所述哺乳动物是人。
42. 根据权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒,用作药物。
43. 根据权利要求42所述的溶瘤腺病毒,用作癌症的预防剂和/或治疗剂。
44. 权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒或如权利要求33所述的药物组合物在制备用于诱导所述肿瘤细胞的裂解的药物中的用途。
45. 权利要求1至32中任一项所述的溶瘤腺病毒或如权利要求33所述的药物组合物在制备用于抑制哺乳动物中的肿瘤生长的药物中的用途。
46. 权利要求5至32中任一项所述的溶瘤腺病毒或如权利要求34所述的药物组合物在制备用于增加哺乳动物中的针对癌症的免疫应答的药物中的用途。
47. 根据权利要求45至46中任一项所述的用途,其中,通过瘤内、静脉内、血管内、鞘内、气管内、肌肉内、皮下、腹腔内、皮内、非肠道、鼻内、经皮、眼部、颅内或口服给药的方式,给药所述溶瘤腺病毒或药物组合物。
48. 根据权利要求47所述的用途,其中,将约 10^4 至 10^{13} 的所述腺病毒的病毒颗粒给药予所述哺乳动物。
49. 根据权利要求45至48中任一项所述的用途,进一步包括将一种或多种额外的治疗剂给药予所述哺乳动物。
50. 根据权利要求49所述的用途,其中,所述治疗剂是化学治疗剂。
51. 根据权利要求45至50中任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物是人。
52. 一种分离的多核苷酸,所述多核苷酸包括选自SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5组成的组中的序列。
53. 一种含有如权利要求52所述的多核苷酸的载体。
54. 一种含有如权利要求53所述的载体的宿主细胞。

在免疫显性腺病毒抗原表位中具有突变的溶瘤腺病毒及其在癌症治疗中的用途

技术领域

[0001] 本发明的领域大体涉及一种具有腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的功能性缺失的溶瘤腺病毒,以及使用该溶瘤腺病毒来治疗诸如癌症等疾病的方法。

背景技术

[0002] 目前,癌症治疗主要是基于化疗、放疗和手术。尽管早期实施治疗的成功率高,但大多数晚期疾病由于无法通过手术切除肿瘤或可给药的放疗和化疗剂量受限于对正常细胞的毒性而无法治愈。为了缓解这个问题,开发了追求更高选择性和效力的生物技术策略。其中,基因疗法和病毒疗法使用对癌症具有治疗目标的病毒。在基因疗法中,对病毒进行修饰以避免其复制并用作治疗性遗传物质的媒介物或载体。另一方面,病毒疗法使用在肿瘤细胞中选择性复制和增殖的病毒。在病毒疗法中,肿瘤细胞是由于细胞内的病毒复制引起细胞病变效应而死亡,而不是由治疗基因的作用而死亡。在肿瘤细胞中的优先复制称为溶瘤作用。虽然在广泛意义上,词语“溶瘤”可用于能够裂解肿瘤细胞的任何可复制的病毒(甚至无选择性);但在严格意义上,只有在肿瘤中选择性复制的病毒才被称为溶瘤病毒。在本说明书中,术语“溶瘤”在两种意义下使用。

[0003] 免疫疗法是基于利用免疫系统来消除肿瘤。治疗的主要观念是刺激或恢复免疫系统识别肿瘤细胞并激活效应细胞以选择性破坏它们的能力。不同的免疫疗法分为以下两组:a) 被动疗法,其目的在于提高已有的抗肿瘤免疫力;和b) 主动疗法,其涉及直接刺激患者免疫系统来引起抗肿瘤免疫应答。被动免疫疗法包括阻断抑制免疫系统信号的单克隆抗体,例如,易普利姆玛(Ipilimumab) (CTLA-4)、纳武单抗(Nivolumab) (PD-1) 或MDX-1105 (PD-L1) (Pardoll, D.M., Nat Rev Cancer. 2012Mar; 12(4): 252-64)。在该组中,我们还发现自体T细胞的转移。有若干种赋予抗肿瘤能力的技术,但都涉及一定程度的细胞离体操作。细胞离体操作包括:a) 刺激针对肿瘤抗原的细胞并特异性地扩增这些细胞;b) 通过插入针对肿瘤相关抗原的转基因的高亲和力T细胞受体(TCR) 或将TCR替换为嵌合抗原受体(CAR),来引入肿瘤特异性受体(Kalos, M. and June, C.H., Immunity 2013Jul 25; 39(1): 49-60)。在主动疗法的情况下,一种方法是在体内重新激活或重新刺激患者的免疫系统。例如,数十年来,已经使用免疫刺激细胞因子IL-2来治疗黑素瘤和肾癌(Amin, A. and White, R.L. Jr., Oncology (Williston Park). 2013; 112(277): 680-91)。此外,已经在癌症治疗中使用了TNF- α (van Horssen, R., et al., Oncologist. 2006Apr; 11(4): 397-408) 以及I型和II型IFN (Kotredes, K.P. and Gamero, A.M., J Interferon Cytokine Res. 2013Apr; 33(4): 162-70)。最后,近年来发展更多的领域之一是治疗性疫苗(Myc, L.A., et al., Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2011Aug; 59(4): 249-59)。已经有大量制剂用于免疫,包括:基于DNA的疫苗(Bei, R. and Scardino A., J Biomed Biotechnol. 2010; 2010: 102758)、基于肽的疫苗(Arens, R., et al., Semin Immunol. 2013Apr; 25(2): 182-90; Vacchelli, E., et al., Oncoimmunology. 2012Dec 1; 1(9): 1557-1576)、基于树突状细胞的疫苗(Bonaccorsi, I.,

et al., *Immunol Lett*.2013Sep-Oct;155(1-2):6-10;Palucka,K.and Banchereau,J., *Immunity*.2013Jul 25;39(1):38-48)和基于病毒载体的疫苗(Larocca,C.and Schlom,J., *Cancer J*.2011Sep-Oct;17(5):359-71)。尽管已经做出了很大努力,这一类型的疗法的效果仍然有限。要克服的主要障碍是肿瘤免疫抑制以及所诱导的应答的效能和特异性。

[0004] 癌症病毒疗法的使用时间比基因疗法更长。第一例关于用病毒治愈癌症的报道追溯至上世纪初。在1912年,De Pace在宫颈癌中接种狂犬病毒后肿瘤发生消退(De Pace N., *Ginecologia* 1912;9:82-89)。自1912年De Pace以来,已经将许多类型的病毒注射到肿瘤中来治疗它们。存在表现出天然趋瘤性的病毒,例如,自主性细小病毒、水疱性口炎病毒和呼肠孤病毒。其它病毒可经基因操作来实现在肿瘤中的选择性复制。例如,已经通过缺失核糖核苷酸还原酶基因,对于在诸如肿瘤细胞中进行活跃增殖来说不必要的酶活性,而赋予了单纯疱疹病毒(HSV)趋瘤性。然而,腺病毒由于其低致病性和感染肿瘤细胞的高效力,而成为癌症病毒疗法和基因疗法中最为常用的病毒。

[0005] 在癌症病毒疗法中使用复制型病毒是基于以下想法:作为病毒复制的结果,肿瘤被破坏并且所释放的病毒后代感染周围的细胞。多轮复制后,实现了肿瘤的完全破坏。原则上,最初仅感染少数细胞,但病毒复制效果产生链式反应,这样病毒扩散遍及整个肿瘤块。一旦病毒到达并感染周围的正常细胞,病毒就由于其肿瘤选择性而不能在它们中复制,正常组织不会受到致病影响。

[0006] 在选择用于癌症病毒疗法的病毒种类时,要考虑不同的方面。腺病毒是具有二十面体衣壳的直径为70~90nm的无包膜病毒。它们的基因组是大小范围为25~45千碱基的线性、双链DNA,在两个末端处具有反向末端重复(ITR),且具有附于5'末端的末端蛋白(Russell,W.C.,*J Gen Virol* 2009 90:1-20)。腺病毒具有裂解性复制周期,从而杀死它们在其中复制的细胞。此外,对腺病毒生物学的广泛了解和操作腺病毒DNA的可能性使得易于通过几种策略赋予选择性,改善诸如肿瘤细胞感染性等其它特征,并增加溶瘤效力。另外,腺病毒是在具有免疫能力的患者中具有非常低的突变率和非常温和的病理性质的病毒。此外,腺病毒的复制能力高,这使得它能以高度浓缩的量(10^{12} ~ 10^{13} 病毒颗粒(vp)/mL)产生。

[0007] 二十面体衣壳通过三种主要蛋白形成,其中六邻体三聚体是最丰富的(Nemerow,G.R.,et al.*Virology* 2009 384:380-8)。衣壳的十二个顶点中各自还包含五聚体蛋白,共价连接至纤维的五邻体基底。纤维是从五邻体基底突出的三聚体蛋白质,是一种有节的棒状结构。其它病毒蛋白IIIa、IVa2、VI、VIII和IX同样与病毒衣壳相关联。蛋白VII、小肽mu和末端蛋白(TP)与DNA相关联。蛋白V经由蛋白VI提供至衣壳的结构连接。

[0008] 六邻体蛋白是最丰富的衣壳蛋白并占病毒总蛋白质质量的63%。蛋白具有定义明确的不同结构区域。V1和V2结构域形成每个亚基的基底。这些结构域采用“双筒(double barrel)”或“双卷(double jellyroll)”构造,并产生伪六面体同源三聚体形式,这允许病毒壳体的更大的组装。这些结构由底部的VC区和上半部分的环DE2隔开。这些区域高度保守,因此在稳定V1和V2中扮演重要角色。DE1、FG1和FG2形成三聚体的顶部。DE1和FG1区包含高度可变且柔性的区域,其结构还未被确认。这些区域被称为高变区(HVR)。可在不影响病毒组装的情况下,在HVR中进行各种修饰(Roberts,D.M.,et al.,*Nature*.2006May 11;441(7090):239-43;Alba,R.,et al.,*Blood*.2009Jul 30;114(5):965-71;Matthews,Q.L.,*Mol Pharm*.2011Feb 7;8(1):3-11)。

[0009] 人腺病毒属于腺病毒科。已经鉴定出五十七种人腺病毒血清型,并将它们分成六个不同组,A至G。人腺病毒5型(Ad5)属于C组,由含有36千碱基(kb)的双链、线性DNA的二十面体蛋白衣壳组成。腺病毒依赖于细胞机器(cellular machinery)来复制病毒基因组。它们可以感染静止期细胞并诱导它们进入能使病毒DNA复制的细胞周期S期样状态。Ad5基因组在两个DNA链上都具有八个重叠的转录单元。根据转录的时间顺序,将八个单元分组为:即刻早期基因(E1A),早期基因(E1B、E2、E3、E4),中期基因(IX,IVa)和晚期基因(L1-L5)(Russell,W.C.,J Gen Virol 2009 90:1-20)。在基因组的端部是彼此相同且包含病毒DNA复制起点的两个ITR序列。由腺嘌呤和胸腺嘧啶富集序列形成的病毒粒子包装信号存在于基因组的左端。

[0010] Ad5感染在成人中通常无症状,而在儿童中引起感冒和结膜炎。一般来说,Ad5感染上皮细胞,该上皮细胞在自然感染中是支气管上皮细胞。它凭借像触角一样从衣壳的十二个顶点伸出的纤维与参与细胞间粘附的细胞蛋白(被称为柯萨奇腺病毒受体(CAR))的相互作用来进入细胞。当病毒DNA到达细胞核时,开始早期基因(E1至E4)的转录。要表达的首批基因是来自早期1A区(E1A)的那些基因。E1A结合至细胞蛋白pRb(成视网膜细胞瘤蛋白),以释放转录因子E2F来激活诸如E2、E3和E4等其它病毒基因,和激活细胞周期的细胞基因的转录。另一方面,E1B结合至转录因子p53来激活细胞周期并抑制所感染的细胞的凋亡。E2编码用于病毒复制的蛋白。E3编码抑制抗病毒免疫应答的蛋白。E4编码参与病毒RNA转运的蛋白。早期基因的表达引起基因组的复制,一旦基因组被复制,就引起主要晚期启动子的激活。该启动子驱动mRNA的表达,其中mRNA通过差异化剪切处理,产生编码形成衣壳的结构蛋白的所有RNA。

[0011] 关于溶瘤腺病毒的设计,考虑两个重要的点:选择性和效力。为实现对肿瘤细胞的选择性,使用了三种策略:缺失在正常细胞中复制所需的,但在肿瘤细胞中复制非必要的病毒功能;将病毒启动子替换为肿瘤选择性启动子,例如,在肿瘤选择性启动子下驱动启动病毒复制的基因的表达;以及对感染宿主细胞必需的病毒衣壳蛋白进行修饰。通过这样的基因修饰,已获得相当水平的选择性,在肿瘤细胞中的复制效率比正常细胞中高10000倍。

[0012] 腺病毒需要宿主细胞机器来复制其遗传物质。因此,在参与激活细胞复制或抑制细胞凋亡的病毒基因中的突变或缺失产生有条件的复制的病毒。相比之下,肿瘤细胞同时具有激活细胞周期和抑制凋亡的通路,这能使在参与激活病毒复制或抑制凋亡的病毒基因中具有突变或缺失的腺病毒进行复制。例如,在经感染的细胞中p53被激活,它的效果正常被E1b-55K阻断。鉴于p53在约50%的肿瘤中发生突变,病毒dl1520(ONYX-015)被用作溶瘤病毒(Bischoff,J.R.,et al.,Science.1996Oct 18;274(5286):373-6)。该病毒具有E1b-55K基因的827bp缺失。选择机制基于以下事实:在允许病毒的复制周期完成前,有功能性p53的正常细胞进入凋亡。然而,无功能性p53(或影响调节的其它失调)的肿瘤细胞能使病毒正常复制(Hall,A.R.,et al.,Nat Med.1998Sep;4(9):1068-72;Rothmann,T.,et al.,J Virol.1998Dec;72(12):9470-8;Goodrum,F.D.and Ornelles,D.A.,J Virol.1998Dec;72(12):9479-90)。

[0013] 在另一实现选择性的策略中,E1A的部分缺失引起正常细胞中限制性复制,但允许在诸如癌细胞等靶细胞中复制。已建立特征为在CR2(恒定区2)中缺失24个碱基对的有条件复制的病毒,该病毒显示出在治疗神经胶质瘤和乳腺癌异种移植物方面是有效的且是选择

性的 (Fueyo, J., et al., *Oncogene* 2000 19:2-12; Heise, C., et al., *Nat Med* 2000 6 (10):1139-9)。它们的癌症特异性是由于功能失调的E1A不能释放E2F1转录因子,这导致需要游离的E2F1。E2F1富含于pRb通路最经常被破坏的癌症细胞中 (Hanahan, D. and Weinberg, R.A., *Cell*.2000Jan 7;100(1):57-70)。

[0014] 赋予肿瘤选择性的另一策略是使用携带腺病毒VA-RNA基因缺失的腺病毒 (Cascalló, M., et al., *Cancer Res.*2003Sep 1;63(17):5544-50; Cascalló, M., et al., *Hum Gene Ther.*2006Sep;17(9):929-40),这依赖于通常存在于肿瘤细胞中的RAS通路的激活或干扰素通路的截断。

[0015] 赋予肿瘤选择性的另一策略是使用对特定类型的肿瘤具有特异性的启动子,来限制病毒复制必需的腺病毒基因的表达。已经使用各种特异性启动子,如甲胎蛋白启动子,来产生腺病毒 (Hallenbeck, P.L., et al., *Hum Gene Ther.*1999Jul 1;10(10):1721-33)。该病毒在过表达甲胎蛋白的肝癌细胞中选择性复制。类似地,使用以下项构建了控制E1A表达的病毒:1)源自人前列腺特异性抗原 (PSA) 基因的启动子,以实现在表达PSA的前列腺癌细胞中的选择性复制 (Rodriguez, R., et al., *Cancer Res.*1997Jul 1;57(13):2559-63);2)人骨钙素 (hOC) 启动子,来实现在表达hOC的前列腺癌细胞中的选择性复制 (Hsieh et al., *Cancer Res.*2002Jun 1;62(11):3084-92);以及3)DF3/MUC1启动子,来实现在MUC1阳性的乳腺癌细胞中的选择性复制 (Kurihara, T., et al., *J Clin Invest.*2000Sep;106(6):763-71)。

[0016] 与对某些类型的肿瘤具有特异性的启动子相比,响应E2F转录因子的启动子,如E2F-1启动子,在广泛的肿瘤中允许病毒复制必需的腺病毒基因的表达 (Cascallo, M., et al., *Mol Ther.*2007Sep;15(9):1607-15; Johnson, L., et al., *Cancer Cell.*2002May;1(4):325-37; Rojas, J.J., et al., *Gene Ther.*2009Dec;16(12):1441-51; Tsukuda, K., et al., *Cancer Res.*2002Jun 15;62(12):3438-47)。在正常细胞中,由于E2F与pRb相关联,所以来自E2F-1启动子的必需腺病毒基因的表达会被抑制。然而,在肿瘤细胞中,作为无pRb或pRb高度磷酸化的结果,存在水平增加的“游离”E2F,这引起来自E2F-1启动子的必需腺病毒基因的表达。例如,ICOVIR15K腺病毒 (SEQ ID NO:1) 包含插入到内源E1A启动子中的回文结构E2F结合位点。这些位点的插入能使E1A Δ 24蛋白在诸如癌细胞等高度复制性细胞中进行选择性表达。此外,ICOVIR15K的E1A Δ 24蛋白携带E1A的pRb结合位点的缺失,这使得突变体腺病毒在无症状的正常细胞中无法使pRb与E2F分离开。

[0017] 对病毒衣壳蛋白进行修饰来实现选择性的实例是除去纤维轴的肝素硫酸盐糖胺聚糖 (HSG) 结合位点KKTK (SEQ ID NO:26) 来减少肝趋向性 (Bayo-Puxan, N., et al., *Hum Gene Ther.*2009Oct;20(10):1214-21)。在ICOVIR15K腺病毒中,这通过将纤维轴中的HSG结合位点KKTK (SEQ ID NO:26) 替换为整合素结合基序 (RGFK) (SEQ ID NO:27) 来实现。ICOVIR15K腺病毒中的这种修饰提高了相对于野生型病毒纤维的肿瘤/肝脏转导率,增强了毒性特征,提高了癌细胞的病毒感染力,并增加了在体内实验模型中的抗肿瘤效力 (Rojas, J.J., et al., *Gene Ther.*2012Apr;19(4):453-7)。

[0018] 另外,已有关于若干种基因修饰来增加溶瘤效力的描述。这些修饰影响病毒进入细胞,或影响病毒从细胞中释放。为了增强进入步骤,病毒用来感染细胞的衣壳蛋白已被修饰。例如,在纤维中插入RGD肽 (精氨酸-甘氨酸-天冬酰胺基序) 能使腺病毒使用整合素连接

到细胞中,而不仅仅如野生型腺病毒那样进行内化。使用整合素作为病毒的细胞受体增强了感染性和溶瘤效力。

[0019] 对于增加病毒从被感染的细胞中的释放的修饰,这些修饰包括E1b-19K的缺失,E3-11.6K (ADP) 的过表达,和使E3/19K定位在质膜中。E1b-19K是与Bcl-2同源的凋亡抑制因子。E1b-19K缺失通过被感染细胞的过早凋亡增加了细胞死亡。这种过早凋亡通常在许多被感染的细胞系中引起较低的总病毒产量;但却加速了病毒的快速释放,反过来加速了病毒在细胞培养物中的传播。因此,在噬斑试验中,不表达E1b-19K的突变体与野生型腺病毒相比呈现出大的噬斑表型。E3-11.6K (ADP) 蛋白在被感染细胞的裂解中起作用,且ADP的过表达增加了积累在核内的病毒的释放。ADP过表达病毒的表型的特征还在于:大的空斑以及在被感染细胞的上清中存在更多病毒。通过以下两种机制实现了ADP过表达:1) 除去除ADP外,或除ADP和E3-12.5K外的其它E3基因;以及2) 将ADP基因插入到强启动子后面。将除ADP外,或除ADP和E3-12.5K外的其它E3基因除去,去掉了由E3启动子驱动的mRNA前体中的其它剪切位点。没有这些剪切位点的竞争,有利于编码ADP的mRNA的加工。

[0020] 用于增加腺病毒溶瘤效力的另一个策略是:将治疗性基因插入到溶瘤腺病毒的基因组中以产生“武装溶瘤腺病毒”。在这种情况下,治疗性基因将必须利用以下方式介导未被感染的肿瘤细胞的死亡:激活具有旁效应(也就是说,杀死未被感染的邻近细胞的效应)的前药,激活针对肿瘤的免疫系统,诱导凋亡,抑制血管生成,或除去细胞外基质,等等。在这些情况中,治疗性基因的表达方式和时机对于治疗性方法的最终结果来说是关键的。

[0021] 对于经治疗性基因武装以激活针对肿瘤的免疫系统的溶瘤病毒,被病毒感染的细胞在递送非病毒抗原(即,肿瘤抗原)用于交叉呈递方面是优越的(Schulz, O., et al., Nature. 2005Feb24; 433 (7028): 887-92), 且预期病毒诱导的细胞死亡会增强肿瘤相关抗原被树突细胞(DC)摄取的可能性(Moehler, M.H., et al., Hum Gene Ther. 2005Aug; 16 (8): 996-1005), 随后增强细胞毒性T细胞的刺激。此外,病毒感染可改变来自肿瘤细胞的因子产生的平衡,随后影响对肿瘤的免疫反应的性质,即通过抵消肿瘤微环境的免疫抑制性质(Prestwich, R.J., et al., Expert Rev Anticancer Ther. 2008Oct; 8 (10): 1581-8)。最重要的是,病毒可经设计以高表达免疫原性蛋白,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。当免疫原性蛋白在肿瘤细胞内表达时,它们是特异性和持久的抗肿瘤免疫力的强效刺激剂。将免疫治疗基因引入肿瘤细胞中,并且进一步翻译成蛋白质,引起免疫应答的激活并且更有效地破坏肿瘤细胞。在这方面,最相关的免疫细胞是自然杀伤细胞(NK)和细胞毒性CD8+T细胞。

[0022] 针对溶瘤病毒的免疫应答是研发病毒治疗时要考虑的最重要的参数之一。关于宿主的免疫应答,两个看似相反的立场正在发挥作用。一个认为免疫系统是在消灭所有肿瘤细胞之前除去溶瘤病毒的屏障。另一个认为病毒是诱导抗肿瘤免疫应答的媒介物。

[0023] 术语“免疫优势”和“免疫显性”最初在二十世纪六、七十年代使用,指对特定抗原决定簇的特别有效力的体液免疫应答。(Curtiss, L.K. and Krueger, R.G., Immunochemistry. 1975Dec; 12 (12): 949-57; Johnston et al., J Pathol Bacteriol. 1968Apr; 95 (2): 477-80)。几年之后,不同的作者描述了取决于病原体,实验小鼠中对各种病原体的应答仅限于H-2的某些等位基因;或者主要应答仅限于一个特定的H-2等位基因(Biddison et al., J. Ex. Med. 1978Dec 1; 148 (6): 1678-86; Doherty P.C. and

Zinkernagel R.M., Nature. 1975 Jul 3; 256 (5512): 50-2)。还描述了特定的H-2等位基因与对给定抗原决定簇的低响应或无响应有关 (Bennink, J.R. and Yewdell, J.W., J Exp Med. 1988 Nov 1; 168 (5): 1935-9)。随着关于抗原决定簇的肽性质的认识的发展, 描述了根据诱导可检测到的免疫应答所需的抗原的量, 存在免疫显性或亚显性决定簇 (Sercarz, E.E., et al., Annu Rev Immunol. 1993; 11: 729-66)。表位免疫优势是指被病毒或细菌感染后所观察到的现象, 其中病毒或细菌具有多种抗原, 并产生能够被MHC I类的3至6个不同的等位基因 (在人中) 呈递的数百或数千种肽。然而, 这些表位中只有少数真正被某些MHC等位基因呈递并能够产生应答 (Yewdell, J.W. and Del Val, M., Immunity. 2004 Aug; 21 (2): 149-53)。存在参与表位免疫优势的不同的因素, 包括: 免疫史; 感染途径; 病毒蛋白和抗原加工的丰度; 肽/MHC复合体的运输和稳定性; MHC多个等位基因的共表达; 初始细胞库中前体T细胞的频率; MHC/TCR相互作用; 记忆性CTL的产生; 以及调节性T (Treg) 细胞的产生。总体而言, 定义免疫优势层级的最重要参数是表位被有效地加工, 并且对锚定到给定的MHC等位基因至少具有最小阈值亲和力 (Beekman et al., J Immunol. 2000 Feb 15; 164 (4): 1898-905; Seifert et al., J Clin Invest. 2004 Jul; 114 (2): 250-9; Sette, A., et al., J Immunol. 1994 Dec 15; 153 (12): 5586-92; Regner et al., Viral Immunol. 2001; 14 (2): 135-49)。在缺少这些最小限度特征的情况下, 表位不会与蛋白质降解的正常过程中产生的大量非免疫原性肽有区别。

[0024] 尽管迄今为止付出了很多努力, 但仍有必要去寻找有效治疗癌症的新的治疗方法。

发明内容

[0025] 发明人惊奇地发现: 含腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的至少一个功能性缺失的溶瘤腺病毒在哺乳动物中引起从抗腺病毒免疫应答到抗肿瘤免疫应答的免疫转移 (immune-shift)。因此, 本发明提供了在腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位中具有突变的新型溶瘤腺病毒, 及它们用于治疗疾病如癌症的方法。还提供了含编码溶瘤腺病毒的核酸序列的多核苷酸, 以及包含所述多核苷酸的载体。进一步提供了含本发明的溶瘤腺病毒和/或多核苷酸的细胞。还提供了包含所述新型溶瘤腺病毒的组合物 (如药物组合物)。此外, 还提供了制备和使用所述新型溶瘤腺病毒的方法, 例如, 使用新型溶瘤腺病毒诱导肿瘤细胞裂解, 抑制哺乳动物体内的肿瘤生长, 治疗哺乳动物体内的癌症和/或增加哺乳动物体内的对抗癌症的免疫应答的方法。

[0026] 因此, 在一个方面, 本发明提供了一种溶瘤腺病毒, 所述溶瘤腺病毒含腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的至少一个功能性缺失。这种缺失的目的是间接地使得针对肿瘤抗原的免疫应答更强, 但不一定旨在提供对肿瘤细胞更好的感染性或复制趋向性。在某些实施方式中, 所述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原 (HLA) I类限制性表位。在实施方式中, 所述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原A2.1 (HLA-A2.1) 限制性表位。在某一实施方式中, 所述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原 (HLA) II类限制性表位。

[0027] 在一个实施方式中, 与缺少所述至少一个缺失的亲代腺病毒相比, 所述至少一个功能性缺失与大幅降低的细胞毒性或大幅降低的病毒复制无关。

[0028] 在另一实施方式中, 免疫显性T细胞表位的所述至少一个功能性缺失在选自由以

下项组成的组中的腺病毒蛋白中：E1A、E1B、六邻体、五邻体基底、纤维蛋白、衣壳蛋白IX、DNA聚合酶和单链DNA结合蛋白。在某一实施方式中，免疫显性T细胞表位的所述至少一个功能性缺失在腺病毒六邻体蛋白中。在某一实施方式中，免疫显性T细胞表位的所述至少一个功能性缺失在腺病毒六邻体蛋白的保守的基底区 (conserved base region) 中。

[0029] 在某些实施方式中，免疫显性T细胞表位的所述至少一个功能性缺失选自以下项组成的组中：Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23)，Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11)，Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15)，和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)。在某些实施方式中，所述腺病毒包括选自以下项组成的组中的至少一个突变：Hex512表位中的L520P突变，Hex713表位中的V721A突变，Hex892表位中的A900S突变，和Hex917表位中的V925K。

[0030] 在一个实施方式中，所述腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23) 和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19) 的功能性缺失。在某一实施方式中，所述腺病毒包括Hex512表位中的L520P突变和Hex917表位中的V925K。

[0031] 在一个实施方式中，所述腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11)，Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15) 和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19) 的功能性缺失。在另一实施方式中，所述腺病毒包括Hex713表位中的V721A突变，Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K。

[0032] 在一个实施方式中，所述腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23)，Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11)，Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15) 和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19) 的功能性缺失。在另一实施方式中，所述腺病毒包括Hex512表位中的L520P突变，Hex713表位中的V721A突变，Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K。

[0033] 在一个实施方式中，所述腺病毒是人腺病毒。在某些实施方式中，所述腺病毒是选自以下项组成的组中的人腺病毒：人腺病毒血清1至51型及它们的衍生物。在一个实施方式中，所述腺病毒是人腺病毒血清5型。

[0034] 在某些实施方式中，所述溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制。在一个实施方式中，所述溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制，并进一步包括组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子以实现在肿瘤中的选择性复制。在另一实施方式中，所述组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子是控制选自E1a、E1b、E2和E4组成的组中的一种或多种基因的表达，以实现在肿瘤中的选择性复制的启动子序列。在某一实施方式中，所述组织特异性启动子选自以下项组成的组：E2F启动子、端粒酶hTERT启动子、酪氨酸酶启动子、前列腺特异性抗原启动子、甲胎蛋白启动子和COX-2启动子。在某一实施方式中，所述溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制，并进一步包括在选自E1a、E1b、E4和VA-RNA组成的组中的一种或多种基因中的突变，以实现在肿瘤中的选择性复制。

[0035] 在某些实施方式中，所述腺病毒进一步包括衣壳修饰以增加它的感染性或靶向肿瘤细胞中存在的受体。

[0036] 在一些实施方式中，所述腺病毒进一步包括常用于癌症基因治疗领域中的至少一种基因。在某一实施方式中，常用于癌症治疗领域中的所述至少一种基因是选自前药激活基因、肿瘤抑制基因和免疫刺激基因组成的组中的基因。

[0037] 在另一实施方式中，本发明的溶瘤腺病毒进一步包括各自编码肿瘤抗原或表位的

一种或多种异源核酸序列。在某一实施方式中,所述一种或多种异源核酸序列包括各自编码肿瘤抗原或表位的1至5种异源核酸序列。在某一实施方式中,所述肿瘤抗原或表位由选自以下项组成的组:MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、酪氨酸酶、中期因子、BAGE、CASP-8、 β -连环蛋白(β -catenin)、CA-125、CDK-1、ESO-1、gp75、gp100、MART-1、MUC-1、MUM-1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp-1、HER-2、TRP-1、TRP-2、IL13R α 、IL13R α 2、AIM-2、AIM-3、NY-ESO-1、C9orf112、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX-2、EGFRvIII、EZH2、LICAM、活素(Livin)、MRP-3、巢蛋白、OLIG2、ART1、ART4、B-细胞周期蛋白、Gli1、Cav-1、组织蛋白酶B、CD74、E-钙粘蛋白、EphA2/Eck、Fra-1/Fosl1、GAGE-1、神经节苷脂/GD2、GnT-V、 β 1,6-N、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、生存素、UPAR、间皮素和WT-1,或它们的表位。在一个实施方式中,所述肿瘤抗原或表位是人肿瘤抗原或表位。

[0038] 在某些实施方式中,所述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中所述基因编码上述具有免疫显性T细胞表位的至少一个缺失的腺病毒蛋白。

[0039] 在某些实施方式中,所述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中所述腺病毒基因编码除上述具有免疫显性T细胞表位的至少一个缺失的腺病毒蛋白外的其他腺病毒蛋白。

[0040] 在某些实施方式中,所述异源核酸序列插入到编码腺病毒六邻体蛋白的腺病毒基因中。在一个实施方式中,所述异源核酸序列插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区中。在另一实施方式中,所述高变区是高变区5(HVR5)。

[0041] 在某些实施方式中,所述肿瘤抗原或表位的两侧是柔性连接子。在一个实施方式中,所述柔性连接子包括选自由以下项组成的组中的氨基酸序列:GSGSR(SEQ ID NO:28)、AGSGSR(SEQ ID NO:29)和AGSGS(SEQ ID NO:30)。

[0042] 在实施方式中,所述一种或多种异源核酸序列编码gp100肿瘤抗原或表位,或酪氨酸酶肿瘤抗原或表位。在某一实施方式中,所述一种或多种异源核酸序列包括:(a)编码gp100抗原或表位的异源核酸序列和(b)编码酪氨酸酶抗原或表位的异源核酸序列。在某一实施方式中,所述gp100肿瘤抗原或表位包括氨基酸序列YLEPGPVTA(SEQ ID NO:31),而所述酪氨酸酶抗原或表位包括氨基酸序列YMDGTMSQV(SEQ ID NO:32)。在某一实施方式中,编码gp100抗原或表位的异源核酸序列插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。在某一实施方式中,编码酪氨酸酶肿瘤抗原或表位的异源核酸序列插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。在某一实施方式中,编码gp100抗原或表位的异源核酸序列和编码酪氨酸酶抗原或表位的异源核酸序列均插入到所述腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。

[0043] 在另一实施方式中,本发明提供了一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒含SEQ ID NO:3或4所示的核苷酸序列。

[0044] 在另一实施方式中,本发明提供了一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒含SEQ ID NO:5所示的核苷酸序列。

[0045] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括药理学有效剂量的本发明的溶瘤腺病毒,和一种或多种药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0046] 本发明还提供了一种试剂盒,所述试剂盒包括本发明的药物组合物和使用说明书。在某一实施方式中,所述试剂盒进一步包括一种或多种额外的治疗剂。在某一实施方式

中,所述治疗剂为化学治疗剂。

[0047] 本发明还提供了一种宿主细胞,所述宿主细胞包含本发明的溶瘤腺病毒。

[0048] 本发明还提供了一种制备感染性腺病毒颗粒的方法,所述方法包括:(a)在允许所述溶瘤腺病毒增殖和形成感染性腺病毒颗粒的条件下培养本发明的宿主细胞,以及(b)回收所述感染性腺病毒颗粒。

[0049] 本发明还提供了本发明的溶瘤腺病毒在制备用于治疗或预防哺乳动物中的癌症或引起癌症的癌前病变的药物中的应用。在一个实施方式中,所述哺乳动物是人。

[0050] 本发明还提供了本发明的溶瘤腺病毒用作药物。在某一实施方式中,本发明的溶瘤腺病毒用作癌症的预防和/或治疗剂。

[0051] 本发明还提供了一种诱导肿瘤细胞裂解的方法,所述方法包括:将所述肿瘤细胞与有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物接触,以诱导所述肿瘤细胞的裂解。本发明还提供了一种抑制哺乳动物中的肿瘤生长的方法,所述方法包括:将治疗有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物给药予所述哺乳动物。在某一实施方式中,所述哺乳动物是人。

[0052] 在实施方式中,所述肿瘤是选自由以下项组成的组中的肿瘤:腺癌、腺瘤、星形细胞瘤、恶性上皮肿瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、囊腺瘤、无性细胞瘤、红白血病、纤维瘤、纤维肉瘤、粒层细胞瘤、血管瘤、血管肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、莱迪希细胞瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞增多症、恶性黑色素瘤、肥大细胞瘤、黑色素细胞瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、少突神经胶质瘤、骨肉瘤、骨肉瘤、浆细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、支持细胞瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状上皮乳头状瘤、滑膜细胞肉瘤、胸腺瘤和移行细胞癌。

[0053] 本发明还提供了一种治疗哺乳动物中的癌症的方法,所述方法包括:将治疗有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物给药予所述哺乳动物。本发明还提供了一种用于增加哺乳动物中的针对癌症的免疫应答的方法,所述方法包括:将本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物,以有效增加所述哺乳动物中的针对所述一种或多种肿瘤抗原或表位的免疫应答的量给药予所述哺乳动物。在某一实施方式中,所述哺乳动物是人。

[0054] 在一个实施方式中,所述癌症选自由以下项组成的组:鼻咽癌、滑膜癌、肝细胞癌、肾癌(renal cancer)、结缔组织癌、黑色素瘤、肺癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、脑癌、喉癌、口腔癌、肝癌、骨癌、胰腺癌、绒毛膜癌、胃泌素瘤、嗜铬细胞瘤、泌乳素瘤、T细胞白血病/T细胞淋巴瘤、神经瘤、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau disease)、卓-艾综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、输尿管癌、少突神经胶质瘤、成神经细胞瘤、脑膜瘤、脊髓肿瘤、骨软骨瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、原发部位不明的癌症、类癌、胃肠道类癌、纤维肉瘤、乳腺癌、佩吉特氏病、宫颈癌、食道癌、胆囊癌、头癌、眼癌、颈癌、肾脏癌(kidney cancer)、维尔姆斯瘤、卡波西肉瘤、前列腺癌、睾丸癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、皮肤癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、内分泌胰腺癌、胰高血糖素瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体癌、软组织肉瘤、成视网膜细胞瘤、小肠癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌、滋养细胞癌(trophoblastic cancer)、葡萄胎、子宫癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、听神经瘤、蕈样霉菌病、胰岛素瘤、类癌瘤综合征、生长抑素瘤、牙龈癌、心脏癌、唇癌、脑膜癌、口癌(mouth cancer)、神经癌、腮腺癌、腹膜癌、喉咽癌(pharynx cancer)、胸膜癌、唾液腺癌、舌癌和扁桃体癌。

[0055] 在一个实施方式中,通过瘤内、静脉内、血管内、鞘内、气管内、肌肉内、皮下、腹腔内、皮内、非肠道、鼻内、经皮、眼部、颅内或口服给药的方式,给药所述溶瘤腺病毒或药物组合物。在一个实施方式中,将腺病毒的约 10^4 至 10^{14} 的病毒颗粒给药予所述哺乳动物。在某一实施方式中,将约 10^3 至 10^{13} 的空斑形成单位的腺病毒给药予所述哺乳动物。

[0056] 在一个实施方式中,所述方法进一步包括将一种或多种额外的治疗剂给药予所述哺乳动物。在某一实施方式中,所述治疗剂为化学治疗剂。

[0057] 本发明还提供了一种分离的多核苷酸,所述多核苷酸包括与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5组成的组中的序列至少90%一致,至少95%一致,至少99%一致或100%一致的序列。本发明还提供了一种载体,所述载体包括本发明的分离的多核苷酸。本发明还提供了一种宿主细胞,所述宿主细胞包含本发明的载体。

附图说明

[0058] 图1:溶瘤腺病毒ICOVIR15K-gp100-tyr (SEQ ID NO:2) 中六邻体修饰的示意图。

[0059] 图2:显示细胞病变效应 (CPE) 的腺病毒的十次连续传代 (P) 的示意图。

[0060] 图3:ICOVIR15K (SEQ ID NO:1)、ICOVIR15K-TD (SEQ ID NO:3)、ICOVIR15K-gp100-tyr (SEQ ID NO:2) 和ICOVIR15K-TD-gp100-tyr (SEQ ID NO:4) 溶瘤病毒的空斑实验。

[0061] 图4:ICOVIR15K、ICOVIR15K-TD、ICOVIR15K-gp100-tyr和ICOVIR15K-TD-gp100-tyr溶瘤病毒的细胞毒性及它们对应的 IC_{50} 值。

[0062] 图5A-B:ICOVIR15K、ICOVIR15K-TD、ICOVIR15K-gp100-tyr和ICOVIR15K-TD-gp100-tyr溶瘤病毒的病毒产生实验。图5A显示在感染后不同时间,由每种病毒产生的每毫升转导单位 (TU) 的总数。图5B显示在感染后不同时间,由每种病毒释放的TU/ml的数量。

[0063] 图6A-C:ICOVIR15K-TD-gp100-tyr中的突变表位于HAd5中野生型表位相比的结合亲和力。图6A显示了突变的腺病毒表位的HLA-A2.1亲和力曲线。图6B显示了肿瘤表位的HLA-A2.1亲和力曲线。图6C显示了对于每种突变的Kd值和功能性。

[0064] 图7:用具有或不具有三重缺失的ICOVIR15K-gp100-tyr对转基因HLA-A2.1小鼠的免疫。使用IM给药灭活病毒进行初始免疫,并用活性病毒静脉内给药进行加强免疫,两者均为每只小鼠 10^{10} vp。使用每孔2500000的脾细胞进行ELISPOT.Hx库(六邻体库)。初始脾细胞(Naïve splenocytes)用ICOVIR15K-gp100-tyr (15K-gp-tyr) 或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr (15K-TD-pgtyr) 感染24h,并随后在ELISPOT实验中,加入来自经免疫小鼠的脾细胞中。

[0065] 图8A-D:图8A显示了用含ICOVIR15-TD-gp100-tyr的不同溶瘤腺病毒给HHD转基因小鼠接种的实验设计。在第0天肌肉 (IM) 给予 10^{10} 病毒颗粒 (vp) 的单次用量的灭活病毒,随后在第14天使用静脉内 (IV) 注射活性病毒给予 10^{10} vp的加强用量。21天后,用 10^6 个B16CAR-A2细胞攻击 (challenge) 小鼠。随时间监控肿瘤生长表现 (图8B) 和生长 (图8C),直至对脾细胞进行ELISPOT分析。图8D显示了使用GraphPad Prism绘制的存活曲线。最终的端点建立在 $500mm^3$ 。N=12个肿瘤注射位点/组,N=6只小鼠/组。

[0066] 图9:携带突变TD (ICOVIR15K-TD;SEQ ID NO:3) 或QD (ICOVIR15K-QD;SEQ ID NO:5) 的溶瘤腺病毒的细胞毒性评估与亲代 (ICOVIR15K) 进行比较,以便确定它们的 IC_{50} 值。以不同的MOI感染A549细胞,并在感染后6天用BCA实验评估细胞存活。使用GraFit计算 IC_{50} 值。

[0067] 图10A-B:ICOVIR15K-QD中的突变表位Hex512和Hex917相比于HAd5中野生型表位

的肽结合亲和力。图10A显示了突变的Hex512和Hex917的HLA-A2.1亲和力曲线。图10B显示了每种突变的Kd值和功能性。

[0068] 图11A-B:转基因C57BL/6A2/KbH-2+小鼠中ICOVIR15K与ICOVIR15K-QD的相比的抗肿瘤效力。将B16CAR-A2细胞皮下注射到小鼠两侧腹中并允许形成肿瘤。肿瘤用ICOVIR15K、ICOVIR15K-QD或PBS进行瘤内注射。图11A显示了肿瘤体积。图11B显示了肿瘤消退。在第0天注射 10^{10} vp/肿瘤的病毒。N=7~9个肿瘤/组。

[0069] 图12A-C:转基因HHD转基因小鼠中ICOVIR15K与ICOVIR15K-QD的相比的抗肿瘤效力。图12A是显示了将B16CAR-A2细胞皮下注射到小鼠两侧腹中并允许形成肿瘤的示意图。感染后9天,右侧肿瘤用ICOVIR15K (N=6), ICOVIR15K-QD (N=5) 或PBS (N=4) 以 10^{10} vp/肿瘤的量进行瘤内注射(第0天)。对于所有组,均未处理左侧肿瘤。图12B显示了经直接注射的肿瘤的体积。图12C显示了未经注射的肿瘤的体积(对侧的) (N=6~7个肿瘤/组)。

[0070] 图13:在携带B16CAR-A2肿瘤的转基因HLA-A2.1小鼠中,瘤内给药 10^{10} vp/肿瘤的ICOVIR15K或ICOVIR15K-QD后产生的免疫应答。使用每孔2,500,000个脾细胞进行ELISPOT。B16+IFN是指对预先用IFN- γ 孵育的B16CAR-A2肿瘤的反应性。

具体实施方式

[0071] 本发明提供了一种新型试剂,包括但不限于在腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位中具有一个或多个功能性缺失的溶瘤腺病毒。还提供了相关的多肽和多核苷酸,含溶瘤腺病毒的组合物,以及制备或生产溶瘤腺病毒的方法。进一步提供了使用该新型溶瘤腺病毒的方法,如诱导肿瘤细胞裂解,抑制肿瘤生长,治疗癌症和/或增加对癌症的免疫应答的方法。

[0072] I. 定义

[0073] 为了便于理解本发明,下面对一些术语和词语进行了定义。

[0074] 如本文所提到的,术语“腺病毒”是指分离自人的52种以上的腺病毒亚型,以及一样多的来自其它哺乳动物或鸟类的腺病毒亚型。参见,例如Strauss,S.E.,“Adenovirus Infections in Humans,”in The Adenoviruses,Ginsberg,ed.,Plenum Press,New York,N.Y.,pp.451-496 (1984)。术语“腺病毒”在本文中可以用缩写“Ad”后接指示血清型的数字来表示,如Ad5。

[0075] 如本文所使用的,术语“溶瘤腺病毒”是指能够在肿瘤细胞中复制或为在肿瘤细胞中有复制能力的腺病毒。它们不同于非复制型腺病毒,因为非复制型腺病毒不能在靶细胞中复制。非复制型腺病毒在基因治疗中用作向靶细胞运载基因的运载体,因为目的是在完整的细胞内表达治疗性基因而不是裂解细胞。相反,溶瘤腺病毒的治疗作用是基于复制能力和裂解靶细胞的能力,从而消除肿瘤细胞。如本文所使用的,溶瘤腺病毒包括:即使没有选择性,也能够裂解肿瘤细胞的增殖型腺病毒;和在肿瘤中选择性复制的溶瘤腺病毒。

[0076] 如本文所使用的,术语“增殖型腺病毒载体”或“增殖型腺病毒”分别指,在特定细胞或组织中进行病毒复制所需的任何基因功能都不存在缺陷的任何腺病毒载体或腺病毒。所述载体或腺病毒能够复制并被包装,但可能在特定细胞或组织中选择性复制或仅有条件地复制。

[0077] 如本文所使用的,“肿瘤特异性溶瘤腺病毒”是选择性杀死增殖性失调的细胞如癌

细胞的腺病毒。“肿瘤特异性溶瘤腺病毒”优先在预定细胞群体中抑制细胞增殖、引起细胞裂解或诱导凋亡(统称为杀死),该预定细胞群体具有支持病毒复制的给定表型。在不具有预定的细胞表型的细胞中,这样的病毒不能抑制细胞增殖、引起细胞裂解、诱导凋亡或以其它方式复制,或其能力是有限的。癌细胞的杀死可以通过现有技术中已有的任何方法来检测,例如,测定活细胞计数、细胞病变效应、赘生性细胞的凋亡、癌细胞中病毒蛋白的合成(如通过代谢标记、病毒蛋白的Western分析或复制所需的病毒基因的逆转录聚合酶链式反应)或肿瘤尺寸的减小。

[0078] 如本文所使用的,“免疫显性T细胞表位的功能性缺失”是指在免疫显性T细胞表位编码序列中引起表位的HLA-A2结合亲和力降低至少约10倍的任何突变(如插入、替换或缺失)。

[0079] 在本文中,术语“表位”或“抗原决定簇”可互换使用,是指能够被免疫系统(如T细胞、B细胞和抗体)识别的抗原的部分。当抗原为多肽时,表位可以由连续的氨基酸,和通过蛋白质三级折叠并置的非连续的氨基酸形成。由连续的氨基酸形成的表位在蛋白质变性后通常得以保留,而通过三级折叠形成的表位在蛋白质变性后通常丢失。表位通常包括处于独特的空间构象中的至少3个,且更经常至少5个或8~10个氨基酸。术语“免疫显性T细胞表位”是指与被细胞同时处理的同一抗原或其它抗原的其它表位相比,易于被免疫系统识别并引起稳健的CD4⁺或CD8⁺T细胞应答的抗原的表位或抗原决定簇。

[0080] 如本文所使用的,具有“细胞毒性大幅降低”的腺病毒是指感染后5天在A549细胞中,其IC₅₀值(达到50%细胞毒性所需的感染复数)与亲代腺病毒相比降低约2倍或更多倍的腺病毒。

[0081] 如本文所使用的,具有“病毒复制大幅降低”的腺病毒是指感染后60小时在A549细胞中,总病毒爆发大小(viral burst size)(由一个经感染细胞产生的病毒颗粒的量)与亲代腺病毒相比降低超过约一个对数级(one log)的腺病毒。

[0082] “分离的”多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是以非天然存在的形式存在的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括那些已被纯化至不再是天然存在的形式的程度。在一些实施方式中,分离的抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是基本上纯的。

[0083] 如本文所使用的,“基本上纯的”是指至少50%纯的(即没有污染物),至少90%纯的,至少95%纯的,至少98%纯的或至少99%纯的物质。

[0084] 如本文所使用的,术语“增殖性失调”是指细胞增殖比正常组织生长更快的任何细胞性失调。增殖性失调包括,但不限于癌症。

[0085] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中细胞群体以不受监管的细胞生长为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于恶性上皮肿瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病。这些癌症的更具体实例包括:鼻咽癌、滑膜癌、肝细胞癌、肾癌(renal cancer)、结缔组织癌、黑色素瘤、肺癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、脑癌、喉癌、口腔癌、肝癌、骨癌、胰腺癌、绒毛膜癌、胃泌素瘤、嗜铬细胞瘤、泌乳素瘤、T细胞白血病/T细胞淋巴瘤、神经瘤、希佩尔-林道综合征、卓-艾综合征、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、输尿管癌、少突神经胶质瘤、成神经细胞瘤、脑膜瘤、脊髓肿瘤、骨软骨瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、原发部位不明的癌症、类癌、胃肠道类癌、纤维肉瘤、乳腺癌、佩吉特氏病、宫颈癌、食道癌、胆囊癌、头癌、

眼癌、颈癌、肾脏癌(kidney cancer)、维尔姆斯瘤、卡波西肉瘤、前列腺癌、睾丸癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、皮肤癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、内分泌胰腺癌、胰高血糖素瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体瘤、软组织肉瘤、成视网膜细胞瘤、小肠癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌、滋养细胞癌(trophoblastic cancer)、葡萄胎、子宫癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、听神经瘤、蕈样霉菌病、胰岛素瘤、类癌综合征、生长抑素瘤、牙龈癌、心脏癌、唇癌、脑膜癌、口癌(mouth cancer)、神经癌、腮腺癌、腮腺癌、腹膜癌、喉咽癌(pharynx cancer)、胸膜癌、唾液腺癌、舌癌和扁桃体癌。

[0086] “肿瘤”和“赘生物”是指由过度的细胞生长或增殖产生的任何组织块,是良性的(非癌性的)或包括癌前病变的恶性的(癌性的)。肿瘤的实例包括但不限于:腺癌、腺瘤、星形细胞瘤、恶性上皮肿瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、囊腺瘤、无性细胞瘤、红白血病、纤维瘤、纤维肉瘤、粒层细胞瘤、血管瘤、血管肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、莱迪希细胞瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞增多症、恶性黑色素瘤、肥大细胞瘤、黑色素细胞瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、少突神经胶质瘤、骨瘤、骨肉瘤、浆细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、支持细胞瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状上皮乳头状瘤、滑膜细胞肉瘤、胸腺瘤和移行细胞癌。

[0087] 术语“癌细胞”、“肿瘤细胞”和语法上的等同物是指来源于肿瘤或癌前期病变的细胞总群体,包括构成大部分肿瘤细胞群体的非致瘤细胞和致瘤干细胞(癌症干细胞)。当仅指缺乏更新和分化能力的那些肿瘤细胞时,如本文所使用的术语“肿瘤细胞”将由术语“非致瘤”来修饰,以区别于那些来自癌症干细胞的肿瘤细胞。

[0088] 术语“受试者”是指将成为具体治疗的接受者的任何动物(如哺乳动物),包括但不限于人、非人的灵长类动物、啮齿动物等。通常,在涉及人受试者时,术语“受试者”和“患者”在本文中可交换使用。

[0089] 与一种或多种额外的治疗剂“组合”给药包括同时(并行)给药和以任何顺序连续给药。

[0090] 术语“药物制剂”和“药物组合物”是指这样一种制剂,其形式使得活性成分的生物活性是有效的,且不含对于将要给药制剂的受试者来说有不可接受的毒性的额外成分。该制剂和组合物可以是无菌的。

[0091] 术语“药学上可接受的盐”或“药学上可接受的载剂”是指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所述的化合物上发现的具体取代基。当本申请的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的所需碱在不掺水或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或者类似的盐。当本申请的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的所需酸在不掺水或在合适的惰性溶剂中接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括由无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等衍生的那些;以及由相对无毒的有机酸,如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等衍生的盐。还包括氨基酸诸如精氨酸等的盐,以及有机酸诸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如Berge,S.M.,et al.,J Pharm Sci.1977Jan;66(1):1-19)。本领域

技术人员已知的其它药学上可接受的载剂也适用于本申请的组合物。如本文所公开的,溶瘤腺病毒或其它药物的“有效量”是足以进行特定所宣称的目的(如治疗目的或预防目的)的量。根据所宣称的目的,“有效量”可以凭经验和以常规方式确定。

[0092] 术语“治疗有效量”是指溶瘤腺病毒或其它药物的有效“治疗”受试者或哺乳动物中的疾病或失调的量。在癌症情况下,溶瘤腺病毒或其它药物的治疗有效量可减少癌细胞数量;减小肿瘤尺寸;抑制(在一定程度上减慢,在某一实施方式中停止)癌细胞浸润至外周器官;抑制(在一定程度上减慢,在某一实施方式中停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或,在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。参见本文“治疗”的定义。为了达到溶瘤腺病毒或药物可阻止已有的癌细胞生长和/或杀死已有的癌细胞的程度,其可以是抑制细胞生长的或是细胞毒性的。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间内,有效达到预期的预防效果的量。通常但非必要的,由于预防用量在疾病发病前或疾病早期用于受试者,因此预防有效量将少于治疗有效量。

[0093] 术语“用量(dose)”和“剂量(dosage)”在本文中可以互换使用。用量是指每次给药时给予个体的活性成分的量。用量会根据一些因素而变化,包括用于给定疗法的正常用量范围,给药频率;个体大小和容忍度;症状的严重性;副作用的风险;以及给药途径。本领域技术人员将认识到可以根据上述因素或基于治疗进程来改变用量。术语“剂型”是指药物或药物组合物的特定形式,并取决于给药途径。例如,剂型可以是用于雾化的液体形式(例如用于吸入),片剂或液体(例如用于口服递送)或盐溶液(例如用于注射)。

[0094] 当在本文中使用时,“标签”一词是指可检测的化合物或组合物,其直接或间接地结合病毒颗粒或多肽以产生“有标签的”病毒颗粒或多肽。所述标签可以通过自身对其进行检测(如放射性同位素标签或荧光标签),或在酶标签的情况下,可以催化可检测的底物化合物或组合物的化学改变。

[0095] “化学治疗剂”是不管作用机制如何,对治疗癌症有用的化合物。化学治疗剂的种类包括但不限于:烷化剂、抗代谢物,纺锤体毒素植物生物碱、细胞毒素/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。化学治疗剂包括用于“靶向疗法”和常规化学疗法的化合物。

[0096] 例如“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”或“以治疗(to treat)”或“缓减”或“以缓减”的术语是指:1)使经诊断的病理状况或失调的症状治愈、减缓、减轻,和/或使经诊断的病理状况或失调的进展停止的治疗措施;以及2)防止和/或减缓目标病理状况或失调发展的预防性或防止性措施。因此,那些需要治疗的人包括那些已经患有失调的人;那些容易患有失调的人;以及那些需要预防失调的人。在某些实施方式中,若患者表现出以下一项或多项,则根据本发明的方法成功“治疗”了受试者的癌症:癌细胞数量减少或完全消失;肿瘤尺寸减小;抑制或不存在癌细胞浸润到外周器官中,包括例如癌症扩散到软组织和骨中;抑制或不存在肿瘤转移;抑制或不存在肿瘤生长;与特定癌症相关的一种或多种症状缓解;发病率和死亡率降低;生活质量提高;致瘤性、致瘤率或致瘤能力降低;肿瘤中癌症干细胞的数量或发生率降低;致瘤细胞分化成非致瘤状态;或某些效果的组合。

[0097] “多核苷酸”或“核酸”在本文中可以互换使用,是指任何长度的核苷酸聚合物,包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经修饰的核苷酸或碱基,和/或它们的类似物,或者可以是通过DNA或RNA聚合酶可并入聚合物的任何底物。多核苷酸可以包

括经修饰的核苷酸,如甲基化的核苷酸或他们的类似物。若存在对核苷酸结构的修饰,则该修饰可以在聚合物组装之前或之后被给予。核苷酸序列可以被非核苷酸成分打断。多核苷酸可以在聚合后进一步进行修饰,例如通过与标签成分结合来进行修饰。其它类型的修饰包括,例如“帽子(cap)”；用类似物取代一个或多个天然存在的核苷酸；核苷酸间修饰,例如用不带电荷的键(如甲基磷酸酯,磷酸三酯,磷酰胺酯,氨基甲酸酯等)和用带电荷的键(硫代磷酸酯,二硫代磷酸酯等)的那些；含侧基,诸如蛋白(如核酸酶、毒素、抗体、信号肽、ply-L-赖氨酸等)的那些；具有嵌入物(如吡啶、补骨脂素等)的那些；含螯合物(如金属、放射性金属、硼、氧化金属等)的那些；含烷化剂的那些；具有修饰的键(如 α 端基异构核酸等)的那些；以及未修饰形式的多核苷酸。此外,通常存在于糖中的任何羟基可以被例如磷酸酯基团、磷酸酯基团替换,被标准保护基团保护,或者被活化以制备额外核苷酸的额外键,或者可以被结合到固体支持物上。5'和3'末端的OH可以被磷酸化,或被1至20个碳原子的胺或有机封端基团取代。其它羟基也可以衍生成标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括:例如,2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基-、2'-氟-或2'-叠氨基-核糖,碳环糖类似物, α 端基异构糖,差向异构糖如阿拉伯糖、木糖或来苏糖,吡喃糖,呋喃糖,硫杂庚糖,非环类似物,和无碱基核苷类似物如甲基核糖苷。一个或多个磷酸二酯键可被替换成可替代的连接基团。这些可替代的连接基团包括但不限于:其中磷酸酯被替换为P(O)S(“硫代”)、P(S)S(“二硫代”)、“(O)NR₂(“酰胺化”)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂(“甲乙缩醛”)的实施方式,其中每个R或R'独立为H或被取代或未被取代的烷基(1-20C),任选含乙醚(--O--)键、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳基。不是所有多核苷酸中的键都需要是相同的。前面的描述适用于本文所涉及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0098] 术语“载体”指在宿主细胞中能够递送并表达感兴趣的一种或多种感兴趣的基因或序列的构建物。载体的实例包括但不限于病毒载体,裸DNA或RNA表达载体,质粒、粘粒或噬菌体载体,与阳离子缩合剂相关联的DNA或RNA表达载体,包封在脂质体中的DNA或RNA表达载体,及某些真核细胞如生产细胞。

[0099] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白”在本文中可以互换使用,是指任何长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是直链或支链的,可包括经修饰的氨基酸,且可以被非氨基酸打断。该术语还涵盖了经天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰,如与标记组分结合。同样在该定义范围内的有:例如,含一种或多种氨基酸类似物的多肽(包括例如,非天然氨基酸等),以及本领域已知的其它修饰。

[0100] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸和合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些,以及后来经修饰的那些氨基酸,如羟脯氨酸, γ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构(即与氢、羧基,氨基和R基相结合的碳)的化合物,例如,高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。这些类似物具有经修饰的R基(如正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但保留了与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构,但是以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化合物。

[0101] 在两个或多个核苷酸或多肽背景下,术语“一致的”或百分比“同一性”是指在进行

比较和比对时(如果需要,引入间隙)以获得最大对应性时,两个或更多个序列或子序列相同,或具有特定百分比的相同的核苷酸或氨基酸残基,而不考虑作为序列同一性一部分的任何保守氨基酸的取代。百分比同一性可以使用序列比较软件或算法或通过目测来测量。可用于获得氨基酸或核苷酸序列的比对的各种算法和软件在本领域中是已知的。这样的序列比对算法的一个非限制性实例为描述于Karlin,S.and Altschul,S.F.,Proc Natl Acad Sci USA.1990March;87(6):2264-2268中的,如Karlin,S.and Altschul,S.F.,Proc Natl Acad Sci USA.1993Jun 15;90(12):5873-5877中进行修改的,并引入到NBLAST和XBLAST程序(Altschul,S.F.,et al.,Nucleic Acids Res.1997Sep 1;25(17):3389-402)中的算法。在某些实施方式中,Gapped BLAST可以如Altschul et al.中描述的来使用,BLAST-2、WU-BLAST-2(Altschul,S.F.and Gish,W.,Methods Enzymol.1996;266:460-80.)、ALIGN、ALIGN-2(Genentech,South San Francisco,California)或Megalign(DNASTAR)为可用于比对序列的额外的公开可用的软件程序。在某些实施方式中,使用GCG软件中的GAP程序(例如,使用NWSgapdna.CMP矩阵,以及40、50、60、70或90的间隙权重和1、2、3、4、5或6的长度权重),来确定两个核苷酸序列之间的百分比同一性。在某些替代性实施方式中,可以使用GCG软件包中的GAP程序来确定两个氨基酸序列间的百分比同一性(例如使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,以及16、14、12、10、8、6或4的间隙权重和1、2、3、4、5的长度权重),该GCG软件包合并了Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.(48):444-453(1970))的算法。或者,在某些实施方式中,使用Myers和Miller的算法(CABIOS,4:11-17(1989))来确定核苷酸或氨基酸序列间的百分比同一性。例如,可以使用ALIGN程序(2.0版)并使用具有残基表的PAM120,12的间隙长度罚分和4的间隙罚分来确定百分比同一性。本领域技术人员可以确定用于通过具体比对软件进行最大比对的适当参数。在某些实施方式中,使用比对软件的默认参数。在某些实施方式中,第一氨基酸序列与第二氨基酸序列的百分比同一性“X”通过 $100 \times (Y/Z)$ 来计算,其中,Y是在第一和第二序列比对中作为完全匹配得分的氨基酸残基数(通过目测或具体的序列比对程序进行比对),而Z是第二序列中残基的总数。若第一序列的长度比第二序列长,则第一序列与第二序列的百分比同一性将大于第二序列与第一序列的百分比同一性。

[0102] 作为非限制性实例,在某些实施方式中,可以使用Bestfit程序(Wisconsin Sequence Analysis Package,Version 8for Unix,Genetics Computer Group,University Research Park,575Science Drive,Madison,WI 53711)来确定任何具体的多核苷酸是否与参考序列具有一定的百分比序列同一性(例如,为至少约80%一致、至少约85%一致、至少约90%一致,且在一些实施方式中,至少约95%、96%、97%、98%或99%一致)。Bestfit使用Smith和Waterman,Advances in Applied Mathematics 2:482-489(1981)的局部同源算法,以发现两个序列之间的最佳同源片段。当使用Bestfit或任何其它序列比对程序来确定具体序列是否与本发明的参考序列例如95%一致时,将参数设定为:在参考核苷酸序列的全长上计算同一性百分比,且允许同源性中的间隙多达参考序列中核苷酸总数的5%。

[0103] 在一些实施方式中,本发明的两个核酸或多肽基本上一致,是指如使用序列比较算法或通过目测来测量的,当比较和比对最大对应性时,它们具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%的核苷酸或氨基酸残基同一性,且在一些实施

方式中具有至少约95%、96%、97%、98%或99%的核苷酸或氨基酸残基同一性。在某些实施方式中,同一性存在于长度为至少约10个、约20个、约40~60个残基或在其间的任何整数值的序列区域内,或存在于比60~80个残基长的至少约90~100个残基的区域内,或者序列在被比较的序列的全长,例如核苷酸序列的编码区上是基本上一致的。

[0104] “保守氨基酸取代”是指一个氨基酸残基被具有相似侧链的另一个氨基酸残基所取代。本领域已定义了具有相似侧链的氨基酸残基家族,包括碱性侧链(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸),酸性侧链(如天冬氨酸、谷氨酸),不带电荷的极性侧链(如天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸),非极性侧链(如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸), β 分支侧链(如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。例如,苯丙氨酸取代酪氨酸是保守取代。在某些实施方式中,本发明的多肽和抗体的序列中的保守取代不会取消含氨基酸序列的该多肽或抗体与抗原(即多肽或抗体结合的FOLR1)的结合。不消除抗原结合的核苷酸和氨基酸保守取代的鉴定方法是本领域公知的(参见例如,Brummell,D.A.,et al.,*Biochemistry*.1993Feb 2;32(4):1180-7;Kobayashi,H.,et al.,*Protein Eng*.1999Oct;12(10):879-84;和Burks,E.A.,et al.,*Proc Natl Acad Sci U S A*.1997Jan 21;94(2):412-7)。

[0105] 词语“严格杂交条件”是指在该条件下,通常在核酸的复杂混合物中,探针将与靶序列杂交,但不与其它序列杂交。严格条件是序列依赖的并且在不同环境下是不一样的。较长序列在较高温度下特异性杂交。在Tijssen,P.,*Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Probes*.1993;24:19-78中能找到对核酸杂交的广泛指导。通常,选择严格条件比特定序列在限定的离子强度pH下的热解链温度(T_m)低约5~10℃。 T_m 是在限定的离子强度、pH和核酸浓度下的)如下温度,在该温度下,与靶标互补的50%的探针以平衡状态与靶序列杂交(由于靶序列过量存在,因此在 T_m 处,50%的探针以平衡状态被占据)。严格条件也可以通过加入如甲酰胺的去稳定剂来实现。对于选择性杂交或特异性杂交,阳性信号至少是背景的两倍,优选是背景杂交的10倍。示例性的严格杂交条件可以是:50%甲酰胺、5×SSC和1%SDS,在42℃下孵育,或者,5×SSC、1%SDS,在65℃下孵育,且用0.2×SSC和0.1%SDS在65℃下洗涤。

[0106] 对于严格条件下不相互杂交的核酸来说,如果它们所编码的多肽基本上一致,则它们仍然是基本一致的。例如,当使用遗传密码所允许的最大密码子简并性来产生核酸拷贝时,会发生这种情况。在这些情况下,核酸通常在中度严格杂交条件下杂交。示例性的“中度严格杂交条件”包括在40%甲酰胺、1M NaCl、1%SDS的缓冲液中在37℃下杂交,并在1×SSC中于45℃下洗涤。阳性杂交至少是背景的两倍。本领域普通技术人员将容易地认识到,可以利用替代性杂交条件和洗涤条件来提供具有相似严格性的条件。许多文献中提供了用于确定杂交参数的额外指导,例如,分子生物学最新指南(*Current Protocols in Molecular Biology*,ed.Ausubel,et al.,John Wiley&Sons)。

[0107] 对于PCR,尽管退火温度取决于引物长度可在约32℃和48℃之间变化,但对于低严格性扩增来说通常为约36℃的温度。对于高严格性PCR扩增,虽然高严格性退火温度取决于引物长度和特异性可以在约50℃至约65℃的范围内变化,但通常为约62℃的温度。高严格性扩增和低严格性扩增的典型的循环条件包括:90℃至95℃持续30秒至2分钟的变性阶段;

持续30秒至2分钟的退火阶段;约72℃持续1至2分钟的延伸阶段。例如,在Innis,M.A.,et al.,PCR Protocols:A Guide to Methods and Applications,Academic Press,Inc.N.Y.(1990))中,提供了用于低严格性和高严格性扩增反应的方案和指南。

[0108] 当用于例如细胞,或核酸、蛋白,或病毒,或载体时,术语“重组”指细胞、核酸、蛋白、病毒或载体已经实验室方法修饰或者是实验室方法的结果。因此,例如,重组蛋白包括由实验室方法生产的蛋白。重组蛋白可以包括在内源性(非重组)形式的蛋白中未发现的氨基酸残基,或者可以包括经修饰的(如被标记的)氨基酸残基。重组细胞、重组病毒、重组核酸、重组蛋白或重组载体可以包括通过引入异源核酸或蛋白质,或者通过内源性核酸或蛋白的改变,而被修饰的细胞、病毒、核酸、蛋白或载体。因此,例如,重组细胞包括以下细胞,该细胞表达在内源性(非重组)形式的细胞内未发现的基因,或者其表达的内源基因表达异常、表达不足或完全不表达。

[0109] 当用于核酸的部分时,术语“异源的”表示该核酸包括在自然界中彼此未发现相同关系的两个或更多个子序列。例如,该核酸通常重组地产生,具有来自不相关基因的两个或更多个序列,这两个或更多个序列经排列得到新的功能性核酸,例如,来自一个来源的启动子和来自另一个来源的编码区。类似地,异源蛋白是指该蛋白包括在自然界中彼此未发现相同关系的两个或更多个子序列(如融合蛋白)。

[0110] 如本文所使用的,术语“修饰”是指核酸或蛋白序列的序列变化。例如,氨基酸序列修饰通常落入以下三类中的一种或多种:取代变体、插入变体或缺失变体。插入包括氨基和/或羧基末端的融合,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。缺失是以从蛋白序列去除一个或多个氨基酸残基为特征。如本文所使用的,符号 Δ 或德尔塔(delta)指示缺失。取代修饰是那些其中已经去除了至少一个残基并在其位置插入不同残基的修饰。氨基酸取代通常发生于单一残基,但是可以同时发生在许多不同的位置。取代、缺失、插入或它们的任何组合可以进行组合以得到最终构建体。这些修饰可以通过修饰编码蛋白质的DNA中的核苷酸,从而产生编码该修饰的DNA来制备。在序列已知的DNA中的预定位点处进行插入、缺失和取代突变的技术是公知的。修饰技术可涉及使用重组DNA技术来操作编码一种或多种多肽区域的DNA序列。任选地,修饰技术包括例如,重组、M13引物诱变和PCR诱变。

[0111] 术语“转染(transfection)”、“转导(transduction)”、“转染(transfecting)”或“转导(transducing)”可以互换使用,并且被定义为将核酸分子或蛋白质引入细胞的过程。使用非病毒或基于病毒的方法将核酸引入细胞。核酸分子可以是编码完整蛋白或其功能部分的序列。核酸载体通常包括蛋白表达所需的元件(如启动子,转录起始位点等)。非病毒转染方法包括不使用病毒DNA或病毒颗粒作为递送系统将核酸分子引入细胞的任何合适的方法。示例性的非病毒转染方法包括磷酸钙转染、脂质体转染、核转染、声致穿孔、通过热休克转染、磁化和电穿孔。对于基于病毒的方法,任何有用的病毒载体均可用于本文所述的方法中。病毒载体的实例包括但不限于逆转录病毒载体、腺病毒载体、慢病毒载体和腺相关病毒载体。在一些方面,按照本领域公知的标准程序使用腺病毒载体将核酸分子引入细胞中。术语“转染”或“转导”也指将蛋白从外部环境引入细胞。蛋白质的转导或转染通常依赖于能够穿过细胞膜的肽或蛋白质附着至目的蛋白质。参见例如,Ford,K.G.,et al.,Gene Ther.2001Jan;8(1):1-4和Prochiantz,A.,Nat Methods.2007Feb;4(2):119-20。

[0112] “对照”或“标准对照”是指用作参考(通常是已知参考)的样品、测量值或数值,其

用于与测试样品、测量值或数值进行比较。例如,可以从疑似患有给定疾病的患者(例如,自身免疫疾病、炎症性自身免疫疾病、癌症,传染病、免疫疾病或其它疾病)中获取测试样品,并与已知正常(未患病)个体(例如标准对照受试者)进行比较。标准对照还可以表示从未患给定疾病的相似个体(例如,标准对照受试者)的群体(即标准对照群体)收集的平均测量值或数值,其中相似个体例如为具有相似医学背景、相同年龄、体重等的健康个体。标准对照数值也可以从同一个体获得,例如,从疾病发作前的患者的较早获得的样品获得。技术人员应认识到,可以设计标准对照用于评估任何数量的参数(例如,RNA水平、蛋白水平、特定细胞类型、特定体液、特定组织、滑膜细胞、滑液、滑液组织、成纤维细胞样滑膜细胞、巨噬细胞样滑膜细胞等)。

[0113] 本领域技术人员应理解,在给定情况下哪些标准对照是最合适的,并且能够基于与标准对照数值的比较来分析数据。标准对照对于确定数据的显著性(如统计学显著性)也是有价值的。例如,若给定参数的数值在标准对照中变化很大,则不会认为测试样本中的变化是显著的。

[0114] 如本公开和权利要求书中所使用的,除非上下文另有明确规定,单数形式“一/一个(a)”、“一/一个(an)”和“该/所述(the)”包括复数形式。

[0115] 应该理解地是,无论在何处本文使用语言“包括/包含”来描述实施方式,同样提供了以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其它类似的实施方式。

[0116] 在本文中,在诸如“A和/或B”的表述中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”和“B”。同样地,如在诸如“A、B和/或C”的表述中使用的术语“和/或”旨在包括以下各实施方式:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0117] II. 溶瘤腺病毒

[0118] 本发明提供了溶瘤腺病毒,该溶瘤腺病毒含腺病毒蛋白的免疫显性T细胞表位的至少一个功能性缺失。

[0119] 在某些实施方式中,上述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原(HLA) I类限制性表位。例如,在某些实施方式中,上述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原A2.1 (HLA-A2.1) 限制性表位。在其它实施方式中,上述免疫显性T细胞表位是人淋巴细胞抗原(HLA) II类限制性表位。免疫显性表位是通过测量抗原免疫宿主(动物)后的免疫应答效力来鉴定的。针对给定表位的免疫应答效力是指在识别该表位后,识别且被激活的淋巴细胞的数量。细胞的免疫蛋白酶体将抗原切割成小片段(大约9个氨基酸),并将这些片段移位到内质网,并装载到MHC I类或II类分子中以呈递给淋巴细胞上的T细胞受体。这种加工和呈递通路的效率取决于氨基酸的序列和MHC分子的单体型。所呈递的片段被定义为表位。免疫显性表位被定义为所呈递的片段,该片段激活经免疫的宿主的较高数量的淋巴细胞。可以使用诸如ELISPOT或细胞内细胞因子染色(ICS)等不同技术,对激活的淋巴细胞数量进行定量,其中,细胞因子染色通常检测由激活的淋巴细胞分泌的细胞因子。已经研究了在感染野生型腺病毒的人中识别人腺病毒表位的CD8⁺或CD4⁺的量,以鉴定人腺病毒的免疫显性表位。参见例如,Tang J., et al., Virology 2006 Jul; 350 (2) : 312-22; Leen, A.M., et al., Blood 2004 Oct; 104 (8) : 2432-40; 和 Leen, A.M., et al., J Virol. 2008 Jan; 82 (1) : 546-54。

[0120] 在一些实施方式中,与缺少至少一个缺失的亲代腺病毒相比,上述至少一个缺失

与大幅降低的细胞毒性或大幅降低的病毒复制无关。

[0121] 在某些实施方式中,免疫显性T细胞表位的上述至少一个缺失是腺病毒蛋白中,选自由以下项组成的组:E1A、E1B、六邻体、五邻体基底、纤维蛋白、衣壳蛋白IX、DNA聚合酶和单链DNA结合蛋白。在一些实施方式中,免疫显性T细胞表位的上述至少一个缺失在腺病毒六邻体蛋白的保守的基底区中。例如,在某些实施方式中,免疫显性T细胞表位的上述至少一个缺失选自由以下项组成的组:Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23),Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11),Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15),和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)。在一些实施方式中,腺病毒包括选自由以下项组成的组中的至少一个突变:Hex512表位中的L520P突变,Hex713表位中的V721A突变,Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K。在某些实施方式中,腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23)和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)的缺失。在一些实施方式中,腺病毒包括Hex512表位中的L520P突变和Hex917表位中的V925K突变。在某些实施方式中,腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11),Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15)和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)的缺失。在一些实施方式中,腺病毒包括Hex713表位中的V721A突变,Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K。在某些实施方式中,腺病毒包括免疫显性T细胞表位Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23),Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11),Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15)和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)的缺失。在一些实施方式中,腺病毒包括Hex512表位中的L520P突变,Hex713表位中的V721A突变,Hex892表位中的A900S突变和Hex917表位中的V925K突变。

[0122] 在某些实施方式中,腺病毒是人腺病毒。例如,在某些实施方式中,腺病毒是选自由以下项组成的组中的人腺病毒:人腺病毒血清1至51型及它们的衍生物。在一些实施方式中,腺病毒是人腺病毒血清5型。

[0123] 可以对本文所描述的溶瘤腺病毒进行修饰以改善溶瘤腺病毒治疗癌症的能力。这样的溶瘤腺病毒的修饰已由Jiang,H.,et al.,Curr Gene Ther.2009Oct;9(5):422-7描述,还参见美国专利申请号20060147420,它们中的每一个都通过引用并入本文。例如,在几种肿瘤类型中不存在或存在低水平的柯萨奇病毒和腺病毒受体(CAR)可限制溶瘤腺病毒的功效。可将各种肽基序加入到纤维节中,例如,RGD基序(RGD序列模拟细胞表面整合素的正常配体)、Tat基序、聚赖氨酸基序、NGR基序、CTT基序、CNGRL基序、CPRECES基序或链霉标签基序(strept-tag motif) (Ruoslahti,E.and Rajotte,D.,Annu Rev Immunol.2000;18:813-27,以引用的方式将其整体并入本文)。可以将基序插入腺病毒纤维蛋白的HI环中。对衣壳进行修饰能使CAR进行独立的目标细胞感染。这允许更高的复制,更有效的感染和增加的肿瘤细胞裂解(Suzuki et al.,Clin Cancer Res.2001Jan;7(1):120-6,以引用的方式将其整体并入本文)。还可加入结合特异性受体例如EGFR或uPR的肽序列。仅仅或优先在癌细胞表面发现的特定受体(如EGFRvIII)可用作腺病毒结合和感染的靶标。

[0124] 在某些实施方式中,溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制,并在选自由E1a、E1b、E4和VA-RNA组成的组中的一种或多种基因中进一步包括突变,以实现在肿瘤中的选择性复制。例如,在一些实施方式中,对溶瘤腺病毒进行修饰以在E1A的CR2区域中包括24个碱基对的缺失(E1A Δ 24)。

[0125] 在某些实施方式中,溶瘤腺病毒在肿瘤中选择性复制。例如,在一些实施方式中,溶瘤腺病毒包括组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子以实现在肿瘤中的选择性复制。在一些实施方式中,上述组织特异性启动子或肿瘤特异性启动子是控制选自E1a、E1b、E2和E4组成的组中的一种或多种基因以实现在肿瘤中的选择性复制的启动子序列。在一些实施方式中,上述组织特异性启动子选自以下项组成的组:E2F启动子、端粒酶hTERT启动子、酪氨酸酶启动子、前列腺特异性抗原启动子、甲胎蛋白启动子和COX-2启动子。例如,在一些实施方式中,对溶瘤腺病毒进行修饰以表达来自E2F-1启动子的必要基因。在一些实施方式中,将回文结构的E2F结合位点插入到溶瘤腺病毒内源E1A启动子中,以允许在高度复制细胞中选择性表达E1A或E1A Δ 24。

[0126] 在某些实施方式中,上述腺病毒包括衣壳修饰以增加它的感染性或靶向肿瘤细胞中存在的受体。例如,在一些实施方式中,对溶瘤腺病毒进行进一步修饰来消除纤维轴的肝素硫酸糖胺聚糖(HSG)结合位点KKTK (SEQ ID NO:26)以减少肝趋向性。在一些实施方式中,对溶瘤腺病毒进行进一步修饰,将纤维轴的肝素硫酸糖胺聚糖(HSG)结合位点KKTK (SEQ ID NO:26)替换为整合素结合基序(如RGDK) (SEQ ID NO:27)以增加传染性和溶瘤效力。

[0127] 在某些实施方式中,腺病毒进一步包括常用于癌症基因治疗领域中的至少一种基因。例如,在一些实施方式中,常用于癌症治疗领域中的至少一种基因是选自前药激活基因、肿瘤抑制基因和免疫刺激基因组成的组中的基因。

[0128] 在某些实施方式中,本发明的溶瘤腺病毒进一步包括各自编码肿瘤抗原或表位的一种或多种异源核酸序列。在一些实施方式中,该一种或多种异源核酸序列包括各自编码肿瘤抗原或表位的1至5种异源核酸序列。在一些实施方式中,肿瘤抗原或表位包括由具有对肿瘤细胞来说独特的突变或重排的基因、再激活的胚胎基因编码的蛋白,组织特异性分化抗原和许多其它自身蛋白。

[0129] 在一些实施方式中,上述肿瘤抗原或表位由选自以下项组成的组:MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、酪氨酸酶、中期因子、BAGE、CASP-8、 β -连环蛋白、CA-125、CDK-1、ESO-1、gp75、gp100、MART-1、MUC-1、MUM-1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp-1、HER-2、TRP-1、TRP-2、IL13R α 、IL13R α 2、AIM-2、AIM-3、NY-ESO-1、C9orf112、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX-2、EGFRvIII、EZH2、LICAM、活素、MRP-3、巢蛋白、OLIG2、ART1、ART4、B-细胞周期蛋白、Gli1、Cav-1、组织蛋白酶B、CD74、E-钙粘蛋白、EphA2/Eck、Fra-1/Fos11、GAGE-1、神经节苷脂/GD2、GnT-V、 β 1,6-N、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、生存素、UPAR、间皮素和WT-1,或它们的表位。在一些实施方式中,上述肿瘤抗原或表位是人肿瘤抗原或表位。

[0130] 在一些实施方式中,上述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中腺病毒基因编码具有免疫显性T细胞表位的至少一个功能性缺失的腺病毒蛋白。在一些实施方式中,上述异源核酸序列插入到腺病毒基因中,其中腺病毒基因编码除具有免疫显性T细胞表位的至少一个缺失的腺病毒蛋白外的其他腺病毒蛋白。在一些实施方式中,上述异源核酸序列插入到编码腺病毒六邻体蛋白的腺病毒基因中。例如,上述异源核酸序列可以插入到上述腺病毒六邻体蛋白的高变区中。在某一实施方式中,上述高变区是高变区5(HVR5)。在某些实施方式中,上述异源核酸序列插入到六邻体高变区1、纤维蛋白HI环中,或与蛋白IX融合。

[0131] 在一些实施方式中,上述肿瘤抗原或表位两侧是柔性连接子。例如,在一些实施方式中,上述柔性连接子包括选自以下项组成的组中的氨基酸序列:GSGSR (SEQ ID NO:28)、AGSGSR (SEQ ID NO:29) 和AGSGS (SEQ ID NO:30)。优选的,异源核酸序列的插入“在读框内”进行。

[0132] 在某些实施方式中,本发明的溶瘤腺病毒进一步包括编码gp100肿瘤抗原或表位,或酪氨酸酶肿瘤抗原或表位的一种或多种异源核酸序列。在一些实施方式中,该一种或多种异源核酸序列包括:(a) 编码gp100抗原或表位的异源核酸序列和(b) 编码酪氨酸酶抗原或表位的异源核酸序列。例如,在一些实施方式中,上述gp100肿瘤抗原或表位包括氨基酸序列YLEPGPVTA (SEQ ID NO:31),而酪氨酸酶抗原或表位包括氨基酸序列YMDGTMSQV (SEQ ID NO:32)。在一些实施方式中,编码gp100抗原或表位的异源核酸序列插入到腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。在一些实施方式中,编码酪氨酸酶肿瘤抗原或表位的上述异源核酸序列插入到腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。在一些实施方式中,编码gp100抗原或表位的异源核酸序列和编码酪氨酸酶抗原或表位的异源核酸序列均插入到腺病毒六邻体蛋白的高变区5中。

[0133] 在某些实施方式中,本发明提供了一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒含SEQ ID NO:3或4所示的核苷酸序列。在某些实施方式中,本发明提供了一种溶瘤腺病毒,所述溶瘤腺病毒含SEQ ID NO:5所示的核苷酸序列。

[0134] 在某些实施方式中,腺病毒在具有突变Rb通路的细胞中是有增殖能力的。转染后,从覆盖琼脂糖的细胞中分离腺病毒空斑,并且扩增病毒颗粒用于分析。对于详细的方案,本领域技术人员参考Graham,F.L.and Prevec,L.,Methods Mol Biol.1991;7:109-28(通过引用的方式整体并入本文)。

[0135] 用于产生腺病毒或腺病毒载体的替代性技术包括:利用细菌人工染色体(BAC)系统,在recA+细菌菌株中用含互补腺病毒序列的两个质粒进行体内细菌重组,以及酵母人工染色体(YAC)系统(PCT公开95/27071和96/33280,它们通过引用的方式并入本文)。

[0136] III.多核苷酸和多肽

[0137] 本文还提供了编码上述溶瘤腺病毒的核酸。任选地,提供了编码溶瘤腺病毒的一种核酸(例如,质粒)。任选地,提供了编码溶瘤腺病毒的多种核酸(例如,多个质粒)。

[0138] 还提供了全文描述的已被经修饰的腺病毒感染的宿主细胞。宿主细胞可以通过上述经修饰的腺病毒转化。任选地,由于摄取、掺入并表达上述经修饰的腺病毒的遗传物质,宿主细胞已被遗传改变了。任选地,宿主细胞是哺乳动物细胞,如人类细胞。腺病毒可以是哺乳动物腺病毒,如人腺病毒。

[0139] 在某些实施方式中,本发明涵盖分离的多核苷酸,包括与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5组成的组中的序列至少约90%一致的序列。在一些实施方式中,上述分离的多核苷酸包括与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5组成的组中的序列至少约95%一致的序列。在一些实施方式中,上述分离的多核苷酸包括与选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5组成的组中的序列至少约99%一致的序列。在一些实施方式中,上述分离的多核苷酸包括选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5组成的组中的序列。在某些实施方式中,本发明涵盖了含本发明多核苷酸的载体。在某些实施方式中,本发明涵盖了含本发明多核苷酸或载体的宿主细胞。

[0140] 使用本领域已知的任意数量方法在病毒核酸中生成修饰。例如,定点诱变可用于修饰核酸序列。最常见的定点诱变方法之一是寡核苷酸定向诱变。在寡核苷酸定向诱变中,编码序列中所需变化的寡核苷酸与目标DNA的一条链退火,并作为用于启动DNA合成的引物。在该方法中,含有序列变化的寡核苷酸被引入到新合成的链上。参见例如,Kunkel, T.A., *Proc Natl Acad Sci U S A*.1985Jan;82(2):488-92;Kunkel,T.A., et al., *Methods Enzymol*.1987;154:367-82;Lewis,M.K.and Thompson,D.V., *Nucleic Acids Res*.1990Jun 25;18(12):3439-43;Bohnsack,R.N., *Methods Mol Biol*.1996;57:1-12;Deng,W.P.& Nickoloff,J.A., *Anal Biochem*.1992Jan;200(1):81-8;及Shimada,A., *Methods Mol Biol*.1996;57:157-65(其中,每一篇都通过引用的方式整体并入本文)。本领域中常规使用其它方法将修饰引入序列中。例如,使用PCR或化学合成来产生经修饰的核酸,或者可以化学合成在氨基酸序列中具有所需变化的多肽。参见例如,Bang,D.and Kent,S.B., *Proc Natl Acad Sci U S A*.2005Apr 5;102(14):5014-9及其参考文献。对病毒在其中通常不生长的细胞类型(如人类细胞)的选择和/或化学诱变(参见例如,Rudd,P.and Lemay,G., *J Gen Virol*.2005May;86(Pt.5):1489-97)(通过引用的方式整体并入本文)同样可用于生成在病毒核酸中的修饰。

[0141] 可以通过本领域已知的任何合适的方法来产生本文所述的分离的多肽。这些方法从直接的蛋白合成方法,到构建编码分离的多肽序列的DNA序列并在合适的转化宿主中表达这些序列。在一些实施方式中,使用重组技术,通过分离或合成编码感兴趣的野生型蛋白质的DNA序列来构建DNA序列。任选地,可以通过位点特异性诱变对序列进行诱变以提供其功能类似物。参见例如,Mark,D.F., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*.1984Sep;81(18):5662-6和美国专利号4,588,585(它们通过引用的方式整体并入本文)。

[0142] 在一些实施方式中,使用寡核苷酸合成仪,通过化学合成来构建编码一种或多种感兴趣多肽的DNA序列。可以基于所需多肽的氨基酸序列设计这样的寡核苷酸,并选择在其中将生产感兴趣的重组多肽的宿主细胞所偏好的那些密码子。可以应用标准方法来合成分离的多核苷酸序列,该分离的多核苷酸序列编码感兴趣的分离的多肽。例如,可以使用完整的氨基酸序列来构建回译基因。此外,可以合成DNA寡聚物,该DNA寡聚物含有编码特定分离的多肽的核苷酸序列。例如,可以合成编码所需多肽部分的若干小寡核苷酸,然后将它们连接起来。各个寡核苷酸通常含有用于互补组装的5'或3'突出端。

[0143] 一旦组装(通过合成、定点诱变或另一方法),就将编码感兴趣的特定分离多肽的多核苷酸序列插入至表达载体中,并可操作地连接至适于在所希望的宿主中表达蛋白的表达控制序列。正确的组装可以通过核苷酸测序、限制性内切图谱以及生物活性多肽在合适宿主中的表达来确认。如本领域所公知的,为了在宿主中获得转染基因的高表达水平,基因必须可操作地连接到在所选表达宿主中有功能的转录和翻译表达控制序列。

[0144] 在某些实施方式中,重组表达载体用于扩增和表达编码感兴趣的一种或多种多肽的DNA。重组表达载体是可复制的DNA构建体,其含有编码感兴趣的多肽的合成的或衍生自cDNA的DNA片段,该DNA片段可操作地连接至源自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因的合适的转录或翻译调节元件。转录单位通常包括如下文详细描述的下集合:(1)遗传元件或在基因表达中具有调节作用的元件,如转录启动子或增强子;(2)转录成mRNA并翻译为蛋白质的结构或编码序列;以及(3)适当的转录和翻译的起始序列和终止序列。这样的调节元件可

以包括操纵子序列来控制转录。另外可以额外引入通常由复制起始点赋予的在宿主中复制的能力,和帮助识别转化体的选择基因。DNA区域在功能上彼此相关时,可将它们操作地连接在一起。例如,若作为参与多肽分泌的前体来表达,则将信号肽(分泌前导区)的DNA可操作地连接至多肽的DNA;若要控制序列的转录,则将启动子可操作地连接至编码序列;或者若要定位以允许翻译,则将核糖体结合位点可操作地连接至编码序列。打算用于酵母表达系统的结构元件包括能够通过宿主细胞对翻译的蛋白进行细胞外分泌的前导序列。或者,在不含前导序列或转运序列的情况下表达重组蛋白时,可以包含N端甲硫氨酸残基。随后可以任选地从表达的重组蛋白上切下该残基以提供最终产物。

[0145] 表达控制序列和表达载体的选择将取决于所选择的宿主。可以使用多种表达宿主/载体的组合。对于真核宿主有用的表达载体包括例如,含来自SV40、牛乳头瘤病毒、腺病毒和巨细胞病毒的表达控制序列的载体。对于细菌宿主有用的表达载体包括已知的细菌质粒,例如,来自大肠杆菌的质粒,包括pCR1、pBR322、pMB9及它们的衍生物,更广泛宿主范围的质粒,如M13和丝状单链DNA噬菌体。

[0146] 用于表达一种或多种感兴趣的多肽的合适的宿主细胞包括:在适当启动子控制下的原核生物、酵母、昆虫或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,如大肠杆菌或杆菌。高等真核细胞包括如下所述的已建立的哺乳动物来源的细胞系。也可以使用无细胞翻译系统。用于细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主的适合的克隆与表达载体由Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985) 所描述,其相关内容通过引用的方式并入本文。关于蛋白生产方法的额外信息可以参见例如美国专利公开号2008/0187954、美国专利号6,413,746和6,660,501以及国际专利公开号WO 04009823,其均通过引用的方式整体并入本文。

[0147] 可以根据任何合适的方法来纯化经转化的宿主所生产的蛋白。这样的标准方法包括层析(例如,离子交换柱层析、亲和柱层析和尺寸柱层析)、离心、差异溶解度,或用于蛋白纯化的任何其它标准技术。可以将诸如六聚组氨酸、麦芽糖结合结构域、流感病毒外壳序列和谷胱甘肽-S-转移酶的亲和和标签连接到蛋白上,以允许由通过合适的亲和柱来容易地纯化。还可以使用诸如蛋白水解、核磁共振和X射线晶体学等技术对分离的蛋白进行物理表征。

[0148] 在本发明的某些实施方式中,可通过将报告基因包括在表达载体内,以在体外识别被腺病毒或腺病毒载体感染的细胞。一般来说,可选择性报告子是赋予允许选择的性质的报告子。阳性可选择性报告子是其中报告基因的存在允许对其进行选择的报告子;而阴性可选择性报告子是其中报告基因的存在阻止对其进行选择的报告子。阳性可选择性标记物的一个实例为药物抗性标记物(赋予对新霉素、嘌呤霉素、潮霉素、DHFR、GPT、博来霉素(zeocin)和组氨醇抗性的基因)。其它类型的报告子包括诸如GFP等可筛选的报告子。

[0149] 可以使用用于确定蛋白质水平和活性的各种实验,如扩增/表达方法、免疫组织化学方法、FISH和脱落抗原测定、Southern印迹、Western印迹或PCR技术。此外,可以使用体内诊断实验来评估蛋白的表达或扩增,其中体内诊断实验例如为通过施用与待检测蛋白结合且标记有可检测的标签(如放射性同位素)的分子(如抗体),并从外部扫描患者以确定标签的位置。因此,测量细胞中蛋白水平的方法在本领域中通常是已知的,并且如果适用的话,可用来评估与本文提供的方法和组合物有关的蛋白水平和/或蛋白活性。这些实验可以用

于确定腺病毒多肽(例如,E1A、E1B、六邻体、五邻体基底、纤维蛋白、衣壳蛋白IX、DNA聚合酶和单链DNA结合蛋白)中修饰的效果。例如,这些实验可以用于确定修饰是否导致腺病毒不能产生正常水平或全功能基因产物的多肽,或用于确认腺病毒含一种或多种腺病毒多肽的全部或部分的突变。

[0150] IV.使用方法和药物组合物

[0151] 本发明的溶瘤腺病毒可用于多种应用,包括但不限于治疗性治疗方法,诸如癌症治疗。在某些实施方式中,溶瘤腺病毒可用于诱导肿瘤细胞裂解、抑制肿瘤生长、治疗癌症和/或增加对癌症的免疫应答。使用方法可以是体外方法、离体方法或体内方法。

[0152] 在一个方面,本发明的溶瘤腺病毒可用于制备在哺乳动物中治疗或预防癌症或引起癌症的癌前病变的药物。在一些实施方式中,哺乳动物是人。

[0153] 在一个方面,本发明的溶瘤腺病毒可用作药物。在一些实施方式中,本发明的溶瘤腺病毒可用作癌症的预防剂和/或治疗剂。

[0154] 在一个方法,本发明提供了一种诱导肿瘤细胞裂解的方法,所述方法包括:将肿瘤细胞与有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物接触,以诱导肿瘤细胞的裂解。在某些实施方式中,诱导肿瘤细胞裂解的方法包括使肿瘤细胞与溶瘤腺病毒在体外接触。例如,将永生化细胞系或癌细胞系在添加溶瘤腺病毒的培养基中培养以诱导肿瘤细胞的裂解。在一些实施方式中,肿瘤细胞分离自患者样品,例如组织活检、胸腔积液或血液样品,并在添加有溶瘤腺病毒的培养基中培养以诱导肿瘤细胞的溶解。在某些实施方式中,诱导肿瘤细胞裂解的方法包括使肿瘤细胞与溶瘤腺病毒在动物模型中接触。例如,可以将溶瘤腺病毒给药予已经在免疫受损小鼠(如NOD/SCID小鼠)中生长的肿瘤异种移植瘤以诱导肿瘤细胞的裂解。在一些实施方式中,癌症干细胞分离自患者样品,例如组织活检、胸腔积液或血液样品,并注射到免疫受损小鼠中,随后向该免疫受损小鼠给药溶瘤腺病毒以诱导肿瘤细胞的溶解。在一些实施方式中,在将致瘤细胞引入动物中的同时或短时间后,给药溶瘤腺病毒以诱导肿瘤细胞的裂解。在一些实施方式中,在致瘤细胞生长至特定大小之后,将溶瘤腺病毒作为治疗剂给药。

[0155] 在一个方面,本发明提供了一种在哺乳动物中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括:将治疗有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物给药予所述哺乳动物。在一些实施方式中,所述哺乳动物是人。在一些实施方式中,所述哺乳动物患有肿瘤或已除去肿瘤。

[0156] 在一些实施方式中,所述肿瘤是选自由以下项组成的组中的肿瘤:腺癌、腺瘤、星形细胞瘤、恶性上皮肿瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、囊腺瘤、无性细胞瘤、红白血病、纤维瘤、纤维肉瘤、粒层细胞瘤、血管瘤、血管肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、莱迪希细胞瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞增多症、恶性黑色素瘤、肥大细胞瘤、黑色素细胞瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、少突神经胶质瘤、骨瘤、骨肉瘤、浆细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、支持细胞瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状上皮乳头状瘤、滑膜细胞肉瘤、胸腺瘤和移行细胞癌。

[0157] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,所述方法包括:将治疗有效量的本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物给药予所述哺乳动物。在另一方面,本发明提供了一种用于增加哺乳动物中针对癌症的免疫应答的方法,所述方法包括:将本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物以有效增加所述哺乳动物中的针对所述一种或多种肿瘤抗原

或表位的免疫应答的量,给药予所述哺乳动物。在一些实施方式中,所述哺乳动物是人。在一些实施方式中,所述哺乳动物患有肿瘤或已除去肿瘤。

[0158] 在一些实施方式中、所述癌症选自由以下项组成的组:鼻咽癌、滑膜癌、肝细胞癌、肾癌(renal cancer)、结缔组织癌、黑色素瘤、肺癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、脑癌、喉癌、口腔癌、肝癌、骨癌、胰腺癌、绒毛膜癌、胃泌素瘤、嗜铬细胞瘤、泌乳素瘤、T细胞白血病/T细胞淋巴瘤、神经瘤、希佩尔-林道综合征、卓-艾综合征、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、输尿管癌、少突神经胶质瘤、成神经细胞瘤、脑膜瘤、脊髓肿瘤、骨软骨瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、原发部位不明的癌症、类癌、胃肠道类癌、纤维肉瘤、乳腺癌、佩吉特氏病、宫颈癌、食道癌、胆囊癌、头癌、眼癌、颈癌、肾脏癌(kidney cancer)、维尔姆斯瘤、卡波西肉瘤、前列腺癌、睾丸癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、皮肤癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、内分泌胰腺癌、胰高血糖素瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、垂体癌、软组织肉瘤、成视网膜细胞瘤、小肠癌、胃癌、胸腺癌、甲状腺癌、滋养细胞癌(trophoblastic cancer)、葡萄胎、子宫癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、听神经瘤、蕈样霉菌病、胰岛素瘤、类癌瘤综合征、生长抑素瘤、牙龈癌、心脏癌、唇癌、脑膜癌、口癌(mouth cancer)、神经癌、腮腺癌、腹膜癌、喉咽癌(pharynx cancer)、胸膜癌、唾液腺癌、舌癌和扁桃体癌。

[0159] 根据本发明的腺病毒可局部给药或全身给药。例如,在一些实施方式中,通过瘤内、静脉内、血管内、鞘内、气管内、肌肉内、皮下、腹腔内、皮内、非肠道、鼻内、经皮、眼部、颅内或口服给药的方式,给药所述溶瘤腺病毒或药物组合物。根据本发明的腺病毒还可以在细胞载体中给药。

[0160] 基于预期的目标,例如刺激针对肿瘤的免疫应答,来确定治疗剂或预防剂的有效量。本领域技术人员非常清楚如何在体内和离体情况下应用基因递送。对于腺病毒和腺病毒载体,通常制备腺病毒或腺病毒载体原液。在一些实施方式中,根据本发明的腺病毒的给药可以以单次给药或多次给药来进行。在一些实施方式中,病毒可以以至少约、至多约或约 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1×10^{13} 或 1×10^{14} 个病毒颗粒的剂量或其间的任何数值或范围给药予受试者。在一些实施方式中,病毒可以以至少约、至多约或约 1×10^3 、 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1×10^{12} 或 1×10^{13} 个空斑形成单位(PFU)的剂量或其间的任何数值或范围给药予受试者。根据治疗次数和用量,待给药的量取决于要治疗的受试者、受试者的状态和所期望的保护。治疗组合物的精确量还取决于医师的判断,并且对每个个体是特定的。

[0161] 在一些实施方式中,上述方法进一步包括将一种或多种额外的治疗剂给药予所述哺乳动物。例如,在一些实施方式中,治疗剂为化学治疗剂。化学治疗剂包括但不限于:5-氟尿嘧啶;丝裂霉素C;甲氨蝶呤;羟基脲;环磷酰胺;达卡巴嗪;米托蒽醌;蒽环类(表柔比星和多柔比星);针对受体的抗体,如赫赛汀;依托泊苷;孕甾体(pregasome);激素疗法,如他莫昔芬和抗雌激素;干扰素;芳香酶抑制剂;促孕剂;和LHRH类似物。CDK(周期蛋白依赖性激酶)抑制剂是抑制CDK功能的治疗剂。用于所提供方法的合适的CDK抑制剂包括但不限于:AG-024322、AT7519、AZD5438、夫拉平度、因地苏拉(indisulam)、P1446A-05、PD-0332991和P276-00(参见例如,Lapenna,S.,et al,Nat Rev Drug Discov.2009Jul;8(7):547-66,以引用的方式整体并入本文)。基于给定的待治疗的疾病,本领域技术人员能够容易地确定试剂的选择及剂量。组合给药考虑使用单独的制剂或单一药物制剂来共同给药,并以任一顺

序连续给药,其中,优选存在两个(或全部)活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。试剂或组合物的组合可以伴行地(如作为混合物),分别但同时地(如通过单独的静脉注射线)或顺序地(如首先给药一种试剂,然后给药第二试剂)给药。因此,术语组合用于指两种或更多种试剂或组合物的伴行地、同时地或顺序地给药。

[0162] 本发明进一步提供含本文所述的一种或多种溶瘤腺病毒的药物组合物。在某些实施方式中,该药物组合物进一步包括药学上可接受的载剂或赋形剂。这些药物组合物可用于诱导肿瘤细胞裂解、抑制肿瘤细胞生长、治疗癌症和/或增加针对癌症的免疫应答。

[0163] 在某些实施方式中,通过将本发明的纯化抗体或试剂与药学上可接受的溶媒(如载剂、赋形剂)组合,制备用于储存和使用的制剂(Gennaro, A.R., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition Mack Publishing, 2000)。合适的药学上可接受的溶媒包括但不限于:无毒缓冲液,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;盐,如氯化钠;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚);低分子量多肽(如少于约10个氨基酸残基);蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;碳水化合物,如单糖、二糖、葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖如蔗糖、甘露糖醇,海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属复合物(如锌蛋白复合物);以及非离子表面活性剂,如吐温或聚乙二醇(PEG)。

[0164] 本发明的药物组合物可以以任何数量的方式进行局部或全身治疗。给药可以是局部给药(例如,阴道和直肠的粘膜递送);肺部给药(例如,通过吸入或吹入气雾剂,包括通过雾化器;气管内、鼻内、表皮和经皮);口服给药;或肠胃外给药,包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉注射或输液;或颅内给药(例如,鞘内或脑室内)。

[0165] 适合注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液,和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的,并且必须是易于注射程度存在的流体。在生产和储存条件下必须稳定,并且必须防止诸如细菌和真菌等的微生物的污染。载剂可以是含诸如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),它们适合的混合物及植物油的溶剂或分散介质。若需要,可以使用各种抗细菌剂或抗真菌剂,如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选包括等渗剂,如糖或氯化钠。可以通过在组合物中使用延迟吸收的试剂,如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射组合物的吸收。

[0166] 在某些实施方式中,通过将需要量的化合物掺入含上面列举的各种其它成分的合适的溶剂中,如果需要,随后进行过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入含有基本分散介质和所需的上述列举的其它成分的无菌溶媒中来制备分散体。在制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这些技术从先前的无菌过滤溶液中产生活性成分加任何另外的所需成分的粉末。

[0167] 一经配制,溶液将以与剂量配方相容的方式并以治疗或预防有效的量来给药。对于以水溶液的肠胃外给药,如果需要可以对溶液进行适当地缓冲,液体稀释剂首先用足够的盐水或葡萄糖进行等渗处理。这些特定的水溶液特别适用于血管内和瘤内给药。就此而

言,根据本公开内容,可以使用的无菌水性介质对本领域技术人员来说已知的。

[0168] 本发明的溶瘤腺病毒可以在药物组合制剂或作为组合疗法的用药方案中与额外的治疗剂组合。在本发明的一个方面,该额外的治疗剂具有抗癌性质。例如,在一些实施方式中,该额外的治疗剂为化学治疗剂。药物组合制剂或用药方案的额外的治疗剂优选具有与溶瘤腺病毒互补的活性,使得它们不会对彼此产生不利的影响。还提供了含有溶瘤腺病毒和额外治疗剂的药物组合物。

[0169] 为了治疗疾病,额外的治疗剂的适当剂量取决于待治疗疾病的类型、疾病的严重程度和进程、疾病的响应性、先前的治疗、患者的临床病史等,均由主治医师决定。额外的治疗剂可以给药一次或在持续几天到几个月的系列治疗中给药,或者直到有效治愈或实现疾病状态的减少(如肿瘤尺寸减小)。试剂的最佳用药方案可以根据患者体内药物积累的测量值来计算,并且将根据单一试剂的相对效能而变化。主治医师可以容易地确定最佳剂量、用药方法和重复率。在某些实施方式中,试剂的剂量为每千克体重0.01 μ g至100mg,并且可以每天、每周、每月或每年给予一次或多次。在某些实施方式中,所述试剂每两周给予一次或每三周给予一次。在某些实施方式中,试剂的剂量为每千克体重约0.1mg至约20mg。主治医师可以基于所测量的药物在体液或组织中的停留时间和浓度来估计用药的重复率。

[0170] 组合疗法可以提供“协同作用”并且证明是“协同的”,即活性成分一起使用的效果大于单独使用化合物所产生的效果之和。当活性成分为以下情形时,可获到协同效应:(1)共同配制,并且以组合的单位剂量剂型的形式同时给药或递送;(2)作为单独的剂型交替或平行递送;或(3)通过一些其他方案。以交替疗法递送时,当化合物例如通过单独的注射器进行不同注射,依次给药或递送时,可以获得协同效应。通常,在交替治疗期间,将有效剂量的每种活性成分依次地(即连续地)给药,而在组合治疗中,将有效剂量的两种或更多种活性成分一起给药。

[0171] V. 含溶瘤腺病毒的试剂盒

[0172] 本发明提供了试剂盒,该试剂盒含所公开的溶瘤腺病毒或本文所描述的其它试剂并能够用于实施本文所描述的方法。在某些实施方式中,试剂盒包括在一个或多个容器中的至少一种溶瘤腺病毒。在某些实施方式中,试剂盒包括本文所描述的至少一种药物组合物和使用说明书。本领域技术人员将容易认识到,本发明公开的溶瘤腺病毒或其它试剂可以容易地并入本领域公知的已使用的试剂盒形式中。

[0173] 进一步提供了含本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物以及一种或多种额外治疗剂的试剂盒。例如,在一些实施方式中,该试剂盒包括本发明的溶瘤腺病毒或药物组合物以及一种或多种额外化学治疗剂。

[0174] 本公开的实施方式可以通过参考以下非限制性实施例来进一步定义,所述非限制性实施例详细描述了本公开内容的某些溶瘤腺病毒的制备以及本公开的溶瘤腺病毒的使用方法。对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离本公开范围的情况下可以对材料和方法进行许多修改。

[0175] 实施例

[0176] 应理解,本文所描述的实施例和实施方式仅用于说明目的,本领域技术人员可对其进行各种修改或改变,并且将被包括在本申请的精神和范围内。

[0177] 实施例1-4显示了通过缺失腺病毒免疫显性T细胞表位,由抗腺病毒到抗肿瘤的免

疫应答的免疫转移。使用IC015K-TD-gp100-tyr (其是包含六邻体的三个免疫显性T细胞表位中的突变和插入在六邻体中的人肿瘤表位gp100-tyr的HAd5溶瘤腺病毒),证明了与用IC015K-gp100-tyr (其是缺乏三个六邻体突变的对照病毒)处理的小鼠相比,用IC015K-TD-gp100-tyr处理的小鼠具有减弱的总体抗腺病毒的免疫应答,同时对tyr肿瘤表位显示出更高的免疫应答。

[0178] 实施例5显示了,IC015K-TD-gp100-tyr在携带鼠科肿瘤的动物中诱导出比IC015K-gp100-tyr更有效的抗肿瘤活性。具体而言,与用IC015K-gp100-tyr处理的动物相比,注射IC015K-TD-gp100-tyr的动物更难以形成肿瘤。

[0179] 实施例6-8显示了在不存在肿瘤表位的情况下,免疫转移对抗肿瘤活性的影响。具体而言,四重缺失(QD)ICOVIR15K腺病毒(ICOVIR15K-QD)在携带鼠科肿瘤的动物中诱导出比IC015K更有效的抗肿瘤活性,其中与ICOVIR15K-TD相比,四重缺失(QD)ICOVIR15K腺病毒(ICOVIR15K-QD)缺少人肿瘤表位且引入了额外的六邻体表位突变。

[0180] 实施例1

[0181] 使用限制文库法(restricted-library method)生成含三重缺失(TD)的溶瘤腺病毒ICOVIR15K-TD及其衍生物IC015K-TD-gp100-tyr

[0182] 通过PubMed,在文献中检索受腺病毒5的人淋巴细胞抗原-A2.1(HLA-A2.1)限制的免疫显性表位。选择HLA-A2.1的原因在于它是在高加索人(Caucasian)和麦士蒂索人(Mestizo)人群中更普遍(35~50%)的主要组织相容性复合体(MHC)I类(Gonzalez-Galarza,F.F.,et al.,Nucleic Acids Res.2011Jan;39(Database issue):D913-9)。每个表位具有在肽的第2和9位上的针对HLA-A2.1的两个主要锚定位点,和在第1和3位上的两个次要锚定位点。六邻体被认为是人类腺病毒5的最具免疫原性的蛋白质,以下三种表位是基于在不同研究中(Leen,A.M.,et al.,Blood.2004Oct 15;104(8):2432-40;Leen,A.M.,et al.,J Virol.2008Jan;82(1):546-54;Olive,M.,et al.,Hum Gene Ther.2002Jul 1;13(10):1167-78;Tang,J.,et al.,Virology.2006Jul 5;350(2):312-22)被腺病毒5感染的患者中的人活性的普遍性和一系列计算机模拟预测之后选择的。为了此目标,使用程序NetMHC、IEDB、BIMAS和Rankpep分析了六邻体蛋白,以预测以高亲和力结合小鼠H2-Db表位的表位(表1)。除了SYFPEITHI和SVRMHC程序(Gowthaman,U.,et al.,Amino Acids.2010Nov;39(5):1333-42)(通过引用的方式整体并入本文)外,这些程序也用于鉴定人HLA-A2.1表位。所选择出的待缺失表位为Hex713(YLNHTFKKV)(SEQ ID NO:11),Hex892(LLYANSAHA)(SEQ ID NO:15)和Hex917(YVLFVFDV)(SEQ ID NO:19),其中,“Hex”后面的数字表示表位的第一个氨基酸在六邻体蛋白序列(SEQ ID NO:9)中的位置。

[0183] 表1

[0184] 显示最近的且可使用的网址及其参考文献的用于MHC型表位预测的服务器

[0185]	服务器	URL	参考文献
--------	-----	-----	------

[0186]

BIMAS	www.bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind	[Parker et al., 1994]
SVMHC	www.sbc.su.se/~pierre/symhc/new.cgi	[Donnes and Elofsson, 2002]
RANKPEP	imed.med.umc.es/Tools/rankpep.html	[Reche and Reinherz, 2007]
NetMHC 3.4	www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/	[Lundegaard et al., 2008]
SYFPEITHI	www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm	[Rammensee et al., 1999]
MHCI	Atom.research.microsoft.com/hlabinding/hlabinding.aspx	[Jojic et al., 2006]
IEDB SMM	http://tools.immuneepitope.org/mhci	[Peters and Sette, 2005]
SVRMHC	svrmhc.biolead.org/index.php	[Wan et al., 2006]

[0187] 在酵母中,通过同源重组对溶瘤腺病毒ICOVIR15K的质粒(Rojas,J.J.,et al., Gene Ther.2012Apr;19(4):453-7)(通过引用的方式整体并入本文)进行基因修饰以缺失所选的Hex713、Hex892和Hex917表位。使这些表位缺失的最初方法是替换这些表位中的关键氨基酸(表位的第一个氨基酸或第2和9位的锚定氨基酸)。在腺病毒质粒中构建的若干突变体(影响hex713表位的Y713C、Y713D、Y713E、L714D、L714G、L714P;影响Hex892的L902D、L902E、L902G、L902K、L902S、L902W;和影响Hex917的Y917D、Y917P、V918D、V918G、V925D、V925G、V925K、V925N、V925P、V925Q、V925S)中,在这些质粒转染到HEK293细胞中后仅获得一种活的病毒。获得的腺病毒在表位Hex917中具有V925K突变,其中表位第9位(对应于六邻体的第925个氨基酸)的缬氨酸(V)被赖氨酸(K)取代。考虑到通过定向突变获得免疫显性表位的活的缺失的困难,在创建突变体文库的基础上遵循不同的策略。为此,使用了细菌中的同源重组来引入随后的表位突变,这是因为与酵母中的重组相比,细菌中的同源重组在所使用的时间和阳性克隆数量方面更有效(Stanton,R.J.,et al.,Biotechniques.2008Dec;45(6):659-62,664-8)。这种细菌中的同源重组是基于,插入到腺病毒基因组中的正-负选择基因被含预期的基因突变(在我们的情况中为表位缺失)的供体片段取代。应用限制文库法来使免疫显性表位缺失。该系统涉及使用简并引物(寡核苷酸)来替代除原始的单个氨基酸或多个氨基酸,亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸和缬氨酸外的任何其他氨基酸的编码序列。排除原始的氨基酸以及亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸和缬氨酸是因为这些氨基酸能够结合HLA-A2.1位点。简并引物用某些不确定的核苷酸来合成,这样所合成的引物相当于引物文库。在简并引物中,将对应于待缺失的氨基酸的密码子的核苷酸合成为“NVN”,其中,N可以是A、T、C、G,而V可以是A、C、G。因此,文库中不存在密码子第二位含T的所有氨基酸(Phe、Leu、Ile、Met和Val)。这些氨基酸是通常在表位的锚定残基中发现的非极性脂肪族疏水性氨基酸。简并序列也可以以“NBN”位于反向引物中,其中,B是T、C或G。六邻体的PCR片段使用简并引物来合成,并在细菌的同源重组中用作供体片段。应用这种限制性文库方法使Hex713和Hex892表位缺失,获得了Hex713表位中缬氨酸被丙氨酸取代的突变体(V721A)和Hex892表位中丙氨酸被丝氨酸取代的突变体(A901S)。将这组突变与先前获得的

V925K一同命名为“TD”(三重缺失)并包括以下3种突变:(1)Hex713表位第9位的V721A突变,其中缬氨酸被丙氨酸取代;(2)Hex892表位第9位A900S突变,其中丙氨酸被丝氨酸取代;和(3)Hex917表位第9位的V925K突变,其中缬氨酸(V)被赖氨酸(K)取代。

[0188] 表2显示了与其野生型对应物相比,每个突变体区域的确切的氨基酸序列,同时显示了按照表1中列出的NetMHC预测方法,对其相应的HLA等位基因的预期亲和力。对于该预测,低的IC50值对应于良好的结合物,而突变形式显示出高的IC50预测值。

[0189] 表2

[0190] 对应于包含在TD中的三个突变表位的氨基酸序列及其对于人HLA-A*02.01的预测亲和力(按照NetMHC模拟器)

等位基因	肽长度	AA 序列	IC50(nM)	表位
HLA-A*02:01	9	YLNHTFKKV (SEQ ID NO: 11)	50.24	Hex713 (野生型)
HLA-A*02:01	9	YLNHTFKKA (SEQ ID NO: 13)	618.28	V721A (TD 中)
HLA-A*02:01	9	LLYANSAHA (SEQ ID NO: 15)	63.05	Hex892 (野生型)
HLA-A*02:01	9	LLYANSAHS (SEQ ID NO: 17)	1407.05	A900S (TD 中)
HLA-A*02:01	9	YVLFEVFDV (SEQ ID NO: 19)	18.97	Hex917 (野生型)
HLA-A*02:01	9	YVLFEVFDK (SEQ ID NO:21)	21734.48	V925K (TD 中)

[0192] 使用磷酸钙法将含有病毒基因组的质粒转染到真核293细胞中。使用分光计技术分析所产生的每种病毒的溶瘤能力,该分光计技术测量在组织培养中杀死50%细胞所必需的感染性颗粒的数量(IC50)。具有突变V721A、A901S和V925K的病毒在其溶瘤能力方面未显示出任何损失。

[0193] 如图1所示,为构建IC015K-TD-gp100-tyr,用黑素瘤表位gp100-280(gp100)和酪氨酸酶369(tyr)取代对应于六邻体第270~281位氨基酸的六邻体(HVR5)的高变区5(HVR5)。gp100和tyr表位序列分别对应于YLEPGPVTA(SEQ ID NO:31)和YMDGTMSQV(SEQ ID NO:32)。在对应于内源性酪氨酸酶第372位氨基酸的位置对tyr表位进行修饰,以引入N372D突变。tyr中的N372D突变引起翻译后修饰,使其易于被TCR识别(Skipper,J.C.,et al.,J Exp Med.1996Feb 1;183(2):527-34)。构建具有表位gp100和tyr的对照病毒IC015K-gp100-tyr,其不存在三重缺失。如图1所示,肿瘤表位的两侧是连接子GSGSR(SEQ ID NO:28)、AGSGSR(SEQ ID NO:29)和AGSGS(SEQ ID NO:30)。为了产生表位插入物的文库,将连接子插入到表位之间以具有可用于重叠PCR产物的同源性区域。由于其柔性,将连接子设计为含甘氨酸和丝氨酸(GS)的氨基酸(Vigne,E.,et al.,J Virol.1999Jun;73(6):5156-61;Taremi,S.S.,et al.,Protein Sci.1998Oct;7(10):2143-9;Kingston,R.L.,et al.,Proc Natl Acad Sci U S A.2004Jun 1;101(22):8301-6)。连接子中除了重复的GS内容之外,使用不同的密码子DNA序列以避免同源重组。此外,通过使用蛋白酶体切割预测网站NetChop3.1服务器(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetChop>),选择了丙氨酸(A)用于一些连接子,以提供在蛋白酶体加工期间的良好的C-ter切割位点;并且选择了精氨酸(R)用于一些连接子,以提供用于TAP(与抗原加工相关的转运蛋白)结合和使其进入内质网的良好氨基酸(Uebel,S.and Tampé,R.,Curr Opin Immunol.1999Apr;11(2):203-8)。将含

IC015K-TD-gp100-tyr和含IC015K-gp100-tyr病毒基因组的两种质粒转染到293细胞中,在A459中扩增并随后纯化。

[0194] 实施例2

[0195] 体外验证新构建体的存活性。

[0196] 病毒原液在人癌细胞A549中的连续传代以及产生细胞病变效应所需的时间

[0197] 为了评估三重缺失的稳定性,如图2所示,分析了每个三重缺失的病毒的10次连续传代的细胞病变效应(CPE)。这涉及用ICOVIR15K-TD-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD感染A549细胞单层。对于野生型腺病毒,通常在感染后72h观察到CPE。该时间范围在三重缺失的病毒的所有十次传代中也观察到。

[0198] 在A549细胞的空斑测定中,产生空斑的能力和空斑大小(单层整体)

[0199] 用三重缺失的病毒(ICOVIR15K-TD-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD)或不存在三重缺失的对照病毒(ICOVIR15K或ICOVIR15K-gp100-tyr)感染A549细胞单层7天,然后通过中性红染色对活细胞进行染色。如图3所示,与任一对照病毒相比,三重缺失的病毒的空斑大小都没有变化。这些发现表明,三重缺失的病毒继续表现得与亲代病毒一样,不会失去产生空斑的能力。

[0200] 体外细胞毒性实验来确定A549细胞中的IC50值

[0201] 使用ICOVIR15K、ICOVIR15K-TD、ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr以0.00001至200转导单位(TU)/细胞的感染复数(MOI)感染A549细胞,感染后5天评估细胞存活。具有三重缺失的每种病毒的IC50值表明,与亲代病毒相比,这些病毒没有丧失任何溶瘤活性或细胞毒性。这些发现表明,衣壳修饰不妨碍三重缺失的病毒的溶瘤能力。

[0202] 病毒产生实验

[0203] 用ICOVIR15K、ICOVIR15K-TD、ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr以25TU/细胞的MOI感染A549细胞4小时,然后用PBS洗涤。在感染后24、48、72和96小时分析总病毒产量(图5A,实线)和释放的病毒产量(图5B,间断线)。亲代病毒ICOVIR15K用作良好的溶瘤病毒的对照参考。感染后24小时,与ICOVIR15K对照病毒相比,具有三重缺失的病毒(ICOVIR15K-TD和ICOVIR15K-TD-gp100-tyr)在总产量上似乎减少约1个对数级;然而,使用曼-惠特尼(Mann-Whitney)U-检验比较病毒产量曲线的统计分析(Wang,G.P.and Bushman,F.D.,J Virol Methods.2006Jul;135(1):118-23)证明组间不存在差异。此外,三重缺失的病毒与对照病毒在病毒随时间释放的量的方面不存在显著差异。这些结果显示了三重缺失的病毒和对照病毒在总病毒产量和释放的病毒产量方面都表现出相似的病毒产量。这些发现还得到了图4所示的细胞毒性实验IC50中得到的结果的支持,在图4中,与在衣壳中缺少基因修饰的对照病毒相比,三重缺失的病毒未观察到差异。感染后5天获得IC50值,从而允许多轮病毒复制以正确评估溶瘤能力。

[0204] 实施例3

[0205] 存在于ICOVIR15K-TD-gp100-tyr中的突变的腺病毒表位和肿瘤表位与人HLA-A2.1的结合亲和力

[0206] 通过对Takiguchi等人(Takiguchi,M.,Tissue Antigens.2000Apr;55(4):296-302)(通过引用全部并入本文)进行小的修改,使用HLA-A2.1稳定性实验来评估突变肽的结合亲和力。将表达HLA-A2.1的鼠科细胞(RMA-S A2细胞)于26℃下孵育18h,以在不存在任何

肽的情况下允许HLA-A2的表面表达。从100 μ L体积中的300 μ M开始直到0.1 μ M,将肽以1:3系列稀释在具有U形底部的96孔板中。将2.5e5RMA-S A2细胞加入到每个孔中的100 μ L体积中。将混合物于26℃下孵育2小时,然后在37℃下孵育2小时,以允许未结合的HLA-A2.1被内化。将细胞以500g离心3分钟,并用PBS、5%FBS、0.5%BSA洗涤3次。将细胞与100 μ L的杂交瘤抗HLA-A2.1 (PA2.1)的上清液孵育,并在4℃孵育30分钟。将细胞洗涤三次,然后与1:500稀释的Alexa Fluor®488山羊抗小鼠IgG (Molecular Probes®) 在4℃下孵育30分钟。将细胞洗涤三次,然后用Gallios流式细胞仪(Beckman Coulter)分析。作为阴性对照,在相同实验条件下,将RMA-S A2细胞与对HLA-A2.1无亲和力的肽一起孵育。使用以下公式计算荧光指数:荧光素指数=(样品荧光-阴性对照的荧光)/阴性对照的荧光。

[0207] 使用GraphPad Prism v5,用非线性回归分析Kd值。获得每个肽的Kd值,其表示与最大可能的结合的一半平衡的结合常数。

[0208] 使用该实验,分析了ICOVIR15K-TD-gp100-tyr中的HLA-A2结合表位。如图6A所示,,表位Hex982和Hex713的突变形式与它们的未修饰对应物相比在与HLA-A2的结合方面保持了相同水平。因此,认为这些突变是“非功能性缺失”。如图6A所示,Hex917表位中的突变V925K与其未修饰的对应物相比显著降低了近600倍的HLA-A2结合。因此,认为该突变是“功能性缺失”。此外,如图6B所示,引入ICOVIR15K-TD-gp100-tyr中的所有肿瘤表位都与HLA-A2.1结合,并且是有功能的。如图6C中总结的,ICOVIR15K-TD-gp100-tyr含有导致免疫显性腺病毒表位和功能性gp100和tyr表位丢失的“功能性缺失”。

[0209] 实施例4

[0210] 由ICOVIR15K-TD-gp100-tyr产生的免疫应答的体外分析

[0211] 采用基于在第0天肌肉内注射灭活病毒进行初免(prime),并在第14天静脉内给药活性病毒进一步加强免疫的免疫方案,用ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr免疫HHD转基因小鼠,其中该HHD转基因小鼠是敲除了鼠科I类MHC H-2并设计以表达显著量的人类I类MHC Ag HLA-A2.1的C57BL/6小鼠品系(也称为HHD A2/Kb H-2b-;Firat,H.,et al.,Eur J Immunol.1999Oct;29(10):3112-21)。在第28天,分析针对多个六邻体表位的免疫应答,以确定哪些六邻体表位更具免疫原性,以及三重缺失的表位是否无法产生免疫应答。

[0212] 使用酶联免疫吸附斑点(ELISPOT)实验来评估在第28天的时间点针对不同表位的免疫应答,该实验能使各反应细胞在膜上的分泌产物(即IFN γ)可视化,由此提供定性(抗原的类型)和定量(应答细胞的数量)信息。为了进行这样的分析,在第28天处死小鼠,收获脾脏并分离脾细胞。每只动物的脾细胞以2,500,000个细胞/孔铺板。使用植物凝集素(15ng/mL的PHA)加离子霉素(250ng/mL)作为阳性对照,将仅培养基用作阴性对照。使用终浓度为1 μ M的肽和肽库。将抗原与脾细胞在37℃、5%CO₂下孵育至少18小时。洗涤孔,并与第二生物素化的抗IFN γ 抗体(Mabtech 3321-6-250)孵育2小时,洗涤,然后与链霉亲和素-ALP(Sigma E2636.2.2ML)孵育1小时。用PBS洗涤平板,使用BCIP/NBT溶液(Sigma B1911-100ML)显影斑点,直到出现明显斑点(15~30分钟)。用自来水洗涤平板,静置干燥过夜,并使用AID EliSpot reader classic(ELR071;AID GmbH,Strassberg,德国)对斑点进行计数。随着CD8含量从0.5%变化到3.5%,斑点的数量经脾细胞群中CD8淋巴细胞的含量来校正。

[0213] 在这个实验中,评估了针对六邻体表位组的反应性,该六邻体表位组包括三重缺失(Hex713、Hex892和Hex917)所靶向的那些表位,和根据表1所示的不同计算机方法预测的与HLA-A2.1以高亲和力结合的那些表位。包括以下人HLA-A2.1限制性腺病毒/肿瘤表位或多肽:E1A19(LLDQLIEEV)(SEQ ID NO:33);Hex63(RLTLRFIPV)(SEQ ID NO:34);Hex512(GLVDCYINL)(SEQ ID NO:23);Hex548(MLLGNGRYV)(SEQ ID NO:35);Hex652(MLYPIPANA)(SEQ ID NO:36);Hex713(YLNHTFKKV)(SEQ ID NO:11);Hex892(LLYANSAHA)(SEQ ID NO:15);Hex914(TLLYVLFEV)(SEQ ID NO:37);Hex917(YVLFEVFDV)(SEQ ID NO:19);Tyr369(3D)(YMDGTMSQV(SEQ ID NO:32));gp100-209(IMDQVPFSV)(SEQ ID NO:38)和gp100-280(YLEPGPVTA(SEQ ID NO:31))。此外,还包括六邻体多肽(与所有六邻体蛋白序列的9个氨基酸重叠的15种氨基酸多肽),和用ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr预感染24小时的初始脾细胞的库。

[0214] 结果示于图7中。六邻体表位组包括三重缺失(Hex713、Hex892和Hex917)所靶向的那些表位,和根据不同的预测模型预测的与HLA-A2.1以高亲和力结合的那些表位。尽管当用ICOVIR15K-gp100-tyr来免疫时,检测不到针对三重缺失的六邻体表位Hex713和Hex892的CD8T细胞应答,而看到针对Hex917的低应答,但是三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr不能够增强针对Hex917表位的应答,因此六邻体中的氨基酸取代V925K在体内是有功能的。还评估了针对经预测与HLA-A2.1以高亲和力结合的其它六邻体表位,如Hex63、Hex512、Hex548、Hex652和Hex914的免疫应答。在这些预测的表位中,只有Hex512能够诱导高免疫应答。有趣的是,与亲代对照病毒相比,经三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr处理的小鼠对Hex512具有更高的应答,这表明当存在三重缺失时,存在免疫优势向其他六邻体表位的转移。

[0215] 在ELISPOT实验中分析六邻体肽库(与所有六邻体蛋白序列的9个氨基酸重叠的15种氨基酸肽)时,ICOVIR15K-gp100-tyr和ICOVIR15K-TD-gp100-tyr病毒均产生对六邻体的高免疫应答,但是由三重缺失的病毒产生的对六邻体的免疫应答水平显著低于对照病毒。这一重要发现表明,即使未检测到针对三重缺失中的各靶向表位的高免疫应答,但是当这三个表位缺失时,总体抗六邻体的免疫原性降低(图7)。此外,为了测试针对所有腺病毒蛋白质的全身免疫是否由于三重缺失而改变,我们使用了感染病毒的初始脾细胞和抗原呈递细胞将全部腺病毒表位呈递给经免疫的动物的脾细胞。初始脾细胞经ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr离体感染24小时,然后在ELISPOT实验中,加入到来自经免疫的小鼠的脾细胞中(图7)。用ICOVIR15K-gp100-tyr免疫的小鼠对用ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr感染的初始脾细胞的应答非常好。然而,用三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr免疫的小鼠对用ICOVIR15K-gp100-tyr或ICOVIR15K-TD-gp100-tyr感染的初始脾细胞的应答活性较低。与非三重缺失的病毒ICOVIR15K-gp100-tyr相比,用三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr免疫的小鼠中总体抗腺病毒免疫应答显著降低。

[0216] 为了评估针对具有三重缺失表位的六邻体的免疫应答调节是否增加了存在于腺病毒衣壳内的肿瘤表位的免疫原性,在图7中还分析了针对肿瘤表位酪氨酸酶的免疫应答。令人惊讶的是,当在三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr的环境中展现肿瘤表位时,针对酪氨酸酶的免疫应答增加了50%。

[0217] 总体而言,这些数据显示三重缺失的病毒ICOVIR15K-TD-gp100-tyr能够部分地躲避免疫系统,从而使得酪氨酸酶肿瘤表位比它在对照病毒ICOVIR15K-gp100-tyr中呈递时具有更高的免疫原性。

[0218] 实施例5

[0219] 免疫转移对抗肿瘤活性的影响

[0220] 如上所述,在用ICOVIR15K-TD-gp100-tyr免疫的小鼠中检测到针对酪氨酸酶表位的强CD8⁺免疫活性(图7)。下面的实施例显示了与IC015K-gp100-tyr相比,IC015K-TD-gp100-tyr在携带鼠科肿瘤的动物中诱导更有效的抗肿瘤活性。具体而言,与用IC015K-gp100-tyr处理的动物相比,注射IC015K-TD-gp100-tyr的动物更难以形成肿瘤。

[0221] 用亲代溶瘤腺病毒ICOVIR15K,具有展示于HVR5中的黑色素瘤表位的溶瘤腺病毒(ICOVIR15K-gp100-tyr),以及具有黑色素瘤表位、但携带三重缺失的相同腺病毒(ICOVIR15K-TD-gp100-tyr)接种HHD转基因小鼠。如图8A所示的简图中所描述的那样来接种小鼠。随后,在皮下给予 10^6 个B16CAR-A2鼠科肿瘤细胞(酪氨酸酶阳性细胞)进行最后一次接种后7天,攻击(challenge)小鼠。B16CAR-A2细胞是先前用编码HLA-A2/Kb的cDNA序列的非复制型逆转录病毒载体MSCV-A2转导的B16CAR细胞的衍生物,其中,HLA-A2/Kb转基因表达在CMV启动子控制下的与鼠科 $\alpha 3$ 结构域Kb融合的人HLA-A2.1的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域。

[0222] 如在经典的肿瘤攻击形成实验(tumor challenge formation assay)中评估肿瘤形成,并监测肿瘤生长(图8B)。所有用亲代病毒ICOVIR15K接种的小鼠均发生肿瘤,而接种ICOVIR15K-gp100-tyr的小鼠中有90%发生肿瘤,用ICOVIR15K-TD-gp100-tyr接种时只有60%的小鼠发生肿瘤。表现出显著肿瘤生长抑制的唯一处理组是展示黑色素瘤表位且携带三重缺失的处理组(ICOVIR15K-TD-gp100-tyr)。

[0223] 为了进一步评估抗肿瘤效力,用数显卡尺测量肿瘤尺寸,并根据公式 $V(\text{mm}^3) = \pi/6 \times W \times L \times D$ 计算,其中,W、L和D分别为肿瘤的宽度、长度和深度(图8C)。用双尾学生t检验来成对比较不同处理组之间肿瘤体积差异的统计学显著性。结果表明,注射B16CAR-A2细胞后,用组合了三重缺失(TD)与肿瘤表位(gp100/tyr)展示的溶瘤病毒接种疫苗对肿瘤生长具有显著的影响。此外,对于每个组还绘制了卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)生存曲线,其终点设立在肿瘤体积 $\geq 500\text{mm}^3$ 处(图8D)。肿瘤大小从未达到阈值的动物列为右侧检查信息(right censored information)。使用对数秩检验来确定事件发生时间(time-to-event)上的差异的统计学显著性。再一次,相对于未处理组表现出显著增强的小鼠存活的处理组是展示黑色素瘤表位且携带三重缺失的处理组(ICOVIR15K-gp100-tyr)。

[0224] 总的来说,这些数据表明腺病毒的一个免疫显性六邻体表位的缺失连同肿瘤相关表位在腺病毒衣壳中的展示,能够增加溶瘤腺病毒的抗肿瘤功效。

[0225] 实施例6

[0226] 溶瘤腺病毒ICOVIR15K-QD的产生和表征

[0227] 使用ICOVIR15K-TD作为背景,产生新的溶瘤腺病毒ICOVIR15K-QD,其保持ICOVIR15K-TD的“TD”并且在六邻体中引入了新的突变。如图7所示,Hex512是在转基因HHD鼠科模型中产生最高免疫应答之一的腺病毒表位。引入这种新突变的方法与产生ICOVIR15K-TD所使用的方法相同,使用简并引物将Hex512氨基酸的编码序列取代为除原始序列外的任何其它序列。这套新病毒的六邻体表位缺失被称为四重缺失(Quadruple

Deletion,QD)。值得注意的是,在该病毒中未引入肿瘤抗原。ICOVIR15K-QD中包括以下六邻体表位缺失:(1)Hex713表位第9位的V721A突变,缬氨酸被丙氨酸取代;(2)Hex892表位第9位A900S突变,其中丙氨酸被丝氨酸取代;(3)Hex917表位第9位的V925K突变,其中缬氨酸(V)被赖氨酸(K)取代;和(4)Hex512表位第9位的L520P突变,其中亮氨酸(L)被脯氨酸(P)取代。

[0228] 表3显示了与其野生型对应物相比,每个突变体区域的确切的氨基酸序列。

[0229] 表3

[0230] 对应于包含于QD中的四个突变表位的氨基酸序列

等位基因	肽长度	AA 序列	表位
HLA-A*02:01	9	YLNHTFKKV (SEQ ID NO: 11)	Hex713 (野生型)
HLA-A*02:01	9	YLNHTFKKA (SEQ ID NO: 13)	V721A (QD 中)
HLA-A*02:01	9	LLYANSAHA (SEQ ID NO: 15)	Hex892 (野生型)
HLA-A*02:01	9	LLYANSAHS (SEQ ID NO: 17)	A900S (QD 中)
HLA-A*02:01	9	YVLFEVFDV (SEQ ID NO: 19)	Hex917 (野生型)
HLA-A*02:01	9	YVLFEVFDK (SEQ ID NO: 21)	V925K (QD 中)
HLA-A*02:01	9	GLVDCYINL (SEQ ID NO: 23)	Hex512 (野生型)
HLA-A*02:01	9	GLVDCYINP (SEQ ID NO: 25)	L520P (QD 中)

[0232] 通过基因组测序确认了六邻体中所有的QD缺失。经纯化的病毒ICOVIR15K-QD的物理和功能表征显示了功能性病毒比率 (vp/TU) 在正常标准内,并且通过未受影响的IC50值测量显示溶瘤复制能力未丢失(图9)。

[0233] 还使用先前描述的HLA-A2.1稳定性实验,测试了存在于ICOVIR15K-QD中的突变形式Hex512的结合亲和力。如图10所示,Hex512表位中的突变L520P使HLA-A2结合显著减少了10倍以上,这可以认为是功能性表位缺失。

[0234] 实施例7

[0235] 溶瘤腺病毒ICOVIR15K-QD的抗肿瘤活性

[0236] 使用其中未插入肿瘤抗原的ICOVIR15K-QD,进一步评估由免疫显性腺病毒表位缺失导致的免疫转移的治疗潜力。在两种不同的小鼠模型中评估它的抗肿瘤活性:HHD转基因小鼠和转基因C57BL/6A2/KbH-2+小鼠。C57BL/6A2/KbH-2+小鼠是也经设计以表达人I类MHC Ag HLA-A2.1,但未敲除鼠科I类MHC H-2的小鼠品系。

[0237] 溶瘤腺病毒ICOVIR15K-QD在转基因C57BL/6A2/K^bH-2⁺小鼠中的抗肿瘤活性

[0238] 将10⁶个B16CAR-A2细胞皮下注射到转基因C57BL/6A2/K^bH-2⁺小鼠的两侧腹中,并使其形成肿瘤(n=5只动物/组)。在接种后第8天,使用10¹⁰vp的以下项对肿瘤进行瘤内注射:1) ICOVIR15K溶瘤腺病毒、2) ICOVIR15K-QD或3) PBS。在PBS中将病毒原液稀释至5.10¹¹vp/ml,并使用0.3ml、30G的BD胰岛素注射器(Becton Dickinson 324826),以每个注射部位10μl的量对每个肿瘤注射两次。具体而言,向肿瘤施加第一次注射并用5μl外科胶(VetBond)密封。等第一次密封凝固30秒后,向同一肿瘤施加第二次注射并用VetBond密封。

用数显卡尺测量一直到81天的肿瘤尺寸,并根据公式 $V(\text{mm}^3) = \pi/6 \times W \times L \times D$ 计算肿瘤体积,其中,W、L和D分别为肿瘤的宽度、长度和深度。用双尾学生t检验来成对比较不同处理组之间肿瘤体积差异的统计学显著性。对于卡普兰-迈耶生存曲线,将终点设立在肿瘤体积 $\geq 500\text{mm}^3$ 处。肿瘤大小从未达到阈值的动物列为右侧检查信息。使用对数秩检验来确定事件发生时间上的差异的统计学显著性。结果示于图11中。

[0239] 注射PBS的肿瘤生长迅速。注射ICOVIR15K溶瘤腺病毒的肿瘤由于肿瘤内腺病毒复制引起的肿瘤细胞破坏而显著延迟了肿瘤生长。此外,七个注射ICOVIR15的肿瘤中的三个肿瘤消失。然而,在注射ICOVIR15K-QD的组中,肿瘤生长相对于ICOVIR15K显著地进一步降低,八个经注射的肿瘤中的四个消失(图11A)。用ICOVIR15K处理的动物的中位存活期(median survival)确定为24天(相比于PBS处理组的21天),而用ICOVIR15K-QD处理的动物的中位存活期是65天(图11B)。这些数据表明,不管来自病毒的肿瘤抗原的表达如何,缺失腺病毒的免疫显性T细胞表位(Hex917和Hex512突变)都引起溶瘤腺病毒的抗肿瘤活性增强,这表明在病毒复制和细胞毒性的影响下从肿瘤中释放出来的肿瘤抗原能够驱动有效的抗肿瘤免疫应答。

[0240] 溶瘤腺病毒ICOVIR15K-QD在HHD转基因小鼠中的抗肿瘤活性

[0241] 将 1×10^6 的B16CAR-A2细胞皮下注射到转基因HHD A2/Kb H-2b-小鼠的两侧腹中,并使其形成肿瘤($n=4$ 只动物/组)。使用 1×10^{10} vp的以下项对右侧腹肿瘤进行瘤内注射:1) ICOVIR15K溶瘤腺病毒、2) ICOVIR15K-QD或3) PBS。在这个实验中,所有组的左侧肿瘤未进行处理以评估全身抗肿瘤活性。如前所述稀释病毒原液并施用。测量了7天的肿瘤尺寸,并根据公式 $V(\text{mm}^3) = \pi/6 \times W \times L \times D$ 来计算它的体积。用双尾学生t检验来成对比较不同处理组之间肿瘤体积差异的统计学显著性。结果示于图12中。如下文实施例8中所述,在注射后7天将动物处死以收集脾细胞用于进一步的ELISPOT评估。

[0242] 注射PBS的肿瘤以及其对侧的未经注射的肿瘤生长迅速。与PBS组相比,注射ICOVIR15K的肿瘤生长缓慢,尽管在7天的监测期间相对于其它组无显著性差异,但经ICOVIR15K-QD处理的肿瘤的生长进一步降低(图12A)。值得注意的是,在ICOVIR15K处理组中,对侧肿瘤未经历任何的肿瘤生长抑制,而对于ICOVIR15K-QD处理的肿瘤,对侧肿瘤的生长显著降低(图12B)。该证据有力地支持了:仅对于用ICOVIR15K-QD处理的动物产生了对肿瘤的全身免疫应答。

[0243] 总的来说,这些数据令人惊讶地表明,在腺病毒衣壳中缺失免疫显性六邻体表位通过不需要展示来自腺病毒的肿瘤相关表位的全身性机制,增加了溶瘤腺病毒的抗肿瘤功效。

[0244] 实施例8

[0245] 在不存在肿瘤表位的情况下,通过缺失腺病毒免疫显性表位实现从抗腺病毒到抗肿瘤免疫应答的免疫转移。

[0246] 同样用实施例7的HHD转基因小鼠(在其两侧腹携带有B16CAR-A2肿瘤并在左侧腹肿瘤中注射了ICOVIR15K、ICOVIR15K-QD或PBS)来分析由ICOVIR15K-QD病毒在体内产生的免疫应答。如实施例7中所述,在注射后七天处死动物,收获脾脏,并从脾中分离出脾细胞。为了评估在这个时间点针对不同表位的免疫应答,根据实施例4中描述的方案,使用2,500,000个脾细胞/孔通过酶联免疫斑点(ELISPOT)实验来测定免疫反应性。

[0247] 在这个实验中,评估了针对以下人HLA-A2.1限制性腺病毒表位或多肽的反应性: E1A19 (LLDQLIEEV) (SEQ ID NO:33); Hex512 (GLVDCYINL) (SEQ ID NO:23); Hex713 (YLNHTFKKV) (SEQ ID NO:11); Hex892 (LLYANSAHA) (SEQ ID NO:15); 和Hex917 (YVLFEVFDV) (SEQ ID NO:19)。此外,还包括了六邻体肽的库,与所有六邻体蛋白序列的9个氨基酸重叠的15种氨基酸肽。由于未确定可增强抗肿瘤应答所针对的肿瘤表位,所以还包括了用IFN- γ 预孵育以增强其抗原呈递性质的肿瘤B16CAR-A2鼠科细胞。

[0248] ELISPOT实验的结果示于图13中。与用ICOVIR15K处理的小鼠形成鲜明对比,肿瘤内注射ICOVIR15K-QD的小鼠不能增加对Hex512和Hex917表位的应答,这确定了六邻体中的氨基酸取代L520P和V925K在体内是有功能的。

[0249] 此外,当将这些动物的脾细胞与完整的肿瘤B16CAR-A2鼠科细胞共培养以测试针对这些细胞的免疫力时,与用ICOVIR15K或PBS处理的小鼠相比,用ICOVIR15K-QD处理的小鼠显示出对B16CAR-A2肿瘤更高的免疫反应性。

[0250] 总体而言,这些数据显示,与未经修饰的腺病毒相比,用其中已缺失免疫显性腺病毒表位的溶瘤腺病毒处理能够产生对肿瘤的更有效的抗肿瘤免疫应答。

[0251] 本文引用的所有出版物、专利、专利申请、互联网网站和登录号/数据库序列(包括多核苷酸和多肽序列)出于所有目的通过引用的方式整体并入本文,如同具体地且单独地表明通过引用方式并入每个单独的出版物、专利、专利申请、互联网站点或登录号/数据库序列。

[0252] 序列

[0253] SEQ ID NO:1-ICOVIR15K

[0254] taattaccctgttatccctacatcatcaataatataaccttatttttgattgaagccaatatgataatg
agggggtggagtttgtgacgtggcgcgggcggtgggaacggggcggtgacgtagtagtgtggcggaagtgtgatg
ttgcaagtgtggcggaacacatgtaagcgacggatgtggcaaaagtgcgttttttggtgtgcgccggtgtacacag
gaagtgcacaattttcgcgcggttttaggcggatgttgtagtaaatgtggcgtaaccgagtaagatttgccattt
tcgcgggaaaactgaataagaggaaagtgaatctgaataattttgtgttactcatagcgcgtaatatgtcttagg
gccgcggggactttgaccgtttacgtggagactcgcccagggtgtttttctcagggtgttttcgcgtactcggcggc
tcgtggctcttttcgcggcaaaaaggatttggcgcgtaaaagtgggttcgaagtactcggcggtcgtggctctttcg
cggcaaaaaggatttggcgcgtaaaagtgggttcgaagtacgtcgaccacaaacccgcccagcgtcttgtcattgg
cgtcgacgctgtacgggggtcaaaagtggcggttttattattatagtcagctgacgtgtagtgattttataccgggtg
agttcctcaagaggccactcttgagtgcagcgagtagagttttctcctccgagccgctccgacaccgggactgaa
aatgagacatatattctgccacggaggtgttattaccgaagaaatggccgccagtcctttggaccagctgatcgaa
gaggtactggctgataatcttccacctcttagccattttgaaccacctacccttcacgaactgtatgatttagacg
tgacggccccgaagatcccaacgaggaggcggttttcgcagatttttcccgactctgtaatgttggcggtgcagga
agggattgacttactcacttttccgcggcgccccggtttctcggagccgcctcacctttccggcagcccagcagc
ccggagcagagagccttgggtccggtttctatgccaaaccttgtaccggaggtgatcgatccaccagtgacgacg
aggatgaagagggtgaggagtttgtgttagattatgtggagcaccgccgggttgacgttctgtcattatca
ccggaggaatacgggggaccagatatattatgtgttcgctttgctatatgaggacctgtggcatgtttgtctacagt
aagtgaataattatgggcagtggtgatagagtggtgggttttggtgtggtaatttttttttaatttttacagtttt
gtggttttaagaattttgtattgtgatttttttaaaaggtcctgtgtctgaacctgagcctgagcccagccagaa

ccggagcctgcaagacctacccgccgtcctaaaatggcgccctgctatcctgagacgcccacatcacctgtgtcca
gagaatgcaatagtagtacggatagctgtgactccggctccttctaacacacctcctgagatacaccgggtgggtccc
gctgtgccccattaaaccagttgccgtgagagttggtggcgctgccaggctgtggaatgtatcgaggacttgctt
aacgagcctgggcaacctttggacttgagctgtaaacgccccaggccataagggtgtaaacctgtgattgcgtgtgt
ggttaacgcctttgtttgctgaatgagttgatgtaaagtttaataaagggtgagataatgtttaacttgcatggcgt
gttaaagtgggcggggttaaagggtatataatgcgcccgtgggctaactttggttacatctgacctcatggaggct
tgaggagtgtttggaagatttttctgctgtgcgttaacttgctggaacagagctctaacagtacctcttggttttga
ggtttctgtggggctcatcccaggcaaagtttagtctgcagaattaaggaggattacaagtgggaatttgaagagct
tttgaaatcctgtggtgagctgtttgattctttgaatctgggtcaccaggcgcttttccaagagaaggctcatcaag
actttggatttttccacaccggggcgcgctgcggctgctgttgcttttttgagttttataaaggataaatggagcg
aagaaacccatctgagcgggggtacctgctggattttctggccatgcatctgtggagagcggttgtgagacacaa
gaatcgccctgctactgttgtcttccgtccgcccggcgataataaccgacggaggagcagcagcagcagcaggaggaa
gccaggcgggcgggcgaggagcagagcccatggaacccgagagccggcctggacctcggaatgaatgttgtaca
ggtggctgaactgtatccagaactgagacgcattttgacaattacagaggatgggcaggggctaaagggggtaaag
agggagcggggggcttgtaggctacagaggaggctaggaatctagcttttagcttaatgaccagacaccgtcctg
agtgtattacttttcaacagatcaaggataattgcgctaattgagcttgatctgctggcgagaagtattccataga
gcagctgaccacttactggctgcagccaggggatgattttgaggaggctattagggtatatgcaaagggtggcactt
aggccagattgcaagtacaagatcagcaaacttgtaaatatcaggaattgttgctacatttctgggaacggggccg
agggtggagatagatacggaggatagggtggccttttagatgtagcatgataaatatgtggccgggggtgcttgccat
ggacgggggtggttattatgaatgtaaggtttactggccccaatttttagcgggtacggttttcctggccaataccaac
cttatcctacacgggtgtaagcttctatgggtttaacaatacctgtgtggaagcctggaccgatgtaagggttcggg
gctgtgccttttactgctgctggaaggggtggtgtgtcgccccaaaagcagggttcaattaagaaatgcctctt
tgaaagggtgtaccttgggtatcctgtctgagggttaactccagggtgcgccacaatgtggcctccgactgtggttgc
ttcatgctagtgtaaaagcgtggctgtgattaagcataacatgggtatgtggcaactgcgaggacagggcctctcaga
tgctgacctgctcggacggcaactgtcacctgctgaagaccattcacgtagccagccactctcgcaaggcctggcc
agtgtttgagcataacatactgacctgctgttcccttgcatttgggtaacaggaggggggtgttccctaccttaccaa
tgcaatttgagtcacactaagatattgcttgagcccagagcatgtccaagggtgaacctgaacggggtgtttgaca
tgaccatgaagatctggaagggtgtgaggtacgatgagaccgcaccagggtgcagacctgcgagtgtggcggttaa
acatattaggaaccagcctgtgatgctggatgtgaccgaggagctgaggcccgatcacttgggtgctggcctgcacc
cgcgctgagtttggctctagcgatgaagatacagattgaggtactgaaatgtgtggcgctggcttaagggtgggaa
agaatatataagggtgggggtcttatgtagttttgtatctgttttgcagcagccgcccgcccatgagcaccaactc
gtttgatggaagcattgtgagctcataatttgacaacgcgcgatgccccatgggcccgggtgcgtcagaatgtgatg
ggctccagcattgatggtcgccccgtcctgcccgcaaactctactaccttgacctacgagacctgtctggaacgc
cgttggagactgcagcctccgccgcccgttcagccgctgcagccaccgcccgcgggattgtgactgacttttgcctt
cctgagcccgttgcagcagtgagcttcccgttccatccgcccgcgatgacaagttgacggctcttttggcaciaa
ttggattctttgaccgggaacttaatgtcgtttctcagcagctgtttggatctgcgccagcaggtttctgcctga
aggcttccctccctcccaatgcggtttaaaacataaataaaaaaccagactctgtttggatttggatcaagcaagt
gtcttgcgtgtctttatattaggggttttgcgcgcgcggtaggccccgggaccagcggtctcggtcgttgagggtcctg
tgtattttttccaggacgtggttaaagggtgactctggatgttcagatacatgggcataagcccgtctctgggggtgga

ggtagcaccactgcagagcttcatgctgcggggtggtgtttagatgatccagtcgtagcaggagcgctgggcgtg
gtgcctaaaaatgtctttcagtagcaagctgattgccaggggcaggcccttgggtgtaagtgtttacaaagcggtta
agctgggatgggtgcatacgtggggatatgagatgcatcttggactgtatTTTTtaggttggctatgttcccagcca
tatccctccggggattcatgttgtgcagaaccaccagcacagtgtatccggtgcacttgggaaatttgtcatgtag
cttagaaggaaatgcgtggaagaacttggagacgcccttgtgacctccaagattttccatgcattcgtccataatg
atggcaatggggccacgggcggcgccctgggcgaagataatttctgggatcactaacgtcatagtgtgttccagga
tgagatcgtcataggccatttttataaaagcgcgggcggagggtgccagactgcggtataatggttccatccggccc
aggggcgtagttaccctcacagatttgcatttcccacgctttagattcagatggggggatcatgtctacctgcggg
gcgatgaagaaaacgggtttccggggtaggggagatcagctgggaagaaagcaggttccctgagcagctgcgacttac
cgcagccggtgggcccgtaaatcacacctattaccggctgcaactggtagttaagagagctgcagctgccgtcatc
cctgagcaggggggcccacttcgttaagcatgtccctgactcgcatgttttccctgaccaaatccgccagaaggcgc
tcgccgccagcgatagcagttcttgaaggaagcaaagttttcaacggtttgagaccgtccgccgtaggcatgc
ttttgagcgtttgaccaagcagttccaggcggtcccacagctcggtcacctgctctacggcatctcgatccagcat
atctcctcgttttcggggttggggcggttttcgctgtacggcagtagtcggtgctcgtccagacggggccagggtca
tgtctttccacgggcgcagggtcctcgtcagcgtagctctgggtcacggtgaaggggtgcgctccgggctgcgcgt
ggccagggtgcgcttgaggctggtcctgctggtgctgaagcgctgccggtcttcgccctgcgctcggccaggtag
catttgaccatggtgtcatagtccagccccctccgcggcggtggcccttggcgcgagcttgcccttgaggaggcgc
cgcacgaggggcagtgacagacttttgaggcgtagagcttgggcgcgagaaataccgattccggggagtaggcatc
cgcgccgcaggccccgcagacggctctcgattccacgagccaggtgagctctggccgttcgggggtcaaaaaccagg
tttcccccatgctttttgatgcgtttcttacctctggtttccatgagccggtgtccacgctcggtgacgaaaaggc
tgtcctgttccccgtatacagacttgagaggcctgtcctcgagcgggtgttccgcggtcctcctcgatatagaaactc
ggaccactctgagacaaaggctcgcgtccaggccagcacgaaggaggctaagtgggaggggtagcggtcgttgtcc
actagggggtccactcgctccagggtgtgaagacacatgtcgccctcttcggcatcaaggaagggtgattggtttgt
agggttagggccacgtgaccgggtgttccctgaaggggggctataaaaggggggtgggggcgcgttcgtcctcactctc
ttccgcatecgtgtctgcgaggggccagctgttggggtgagtactccctctgaaaagcgggcatgacttctgcgcta
agattgtcagtttccaaaaacgaggaggatttgatattcacctggcccgcggtgatgcctttgagggtggccgcat
ccatctgggtcagaaaagacaatcttttgttgtcaagcttgggtggcaaacgaccgtagaggcggttgacagcaa
cttggcgatggagcgcagggtttggtttttgtcgcgatcggcgcgctccttggccgcatgttttagctgcacgtat
tcgcgcgcaacgcaccgccattcgggaaagacgggtggtgcgctcgtcgggcaccaggtgcacgcgccaaccgcggt
tgtgcagggtgacaaggtaacgctgggtggctacctctccgcgtaggcgctcgttgggtccagcagaggcgggccgc
cttgcgcgagcagaatggcggtaggggtctagctgcgtctcgtccgggggtctgcgtccacggtaaagacccccg
ggcagcaggcgcgctcgaagtagtctatcttgcacaccttgcaagctctagcgctgctgccatgcgcggggcgga
gcgcgcgctcgtatgggttgagtgggggaccccatggcatggggtgggtgagcgcggagggtacatgccgcaaat
gtcgtaaactgtagggggtctctctgagtattccaagatatgtagggttagcatcttccaccgcggatgctggcggc
acgtaatcgtatagttcgtgcgaggagcagaggaggtcgggaccgaggttgctacgggcgggctgctctgctcgga
agactatctgcctgaagatggcatgtgagttggatgatatggttggacgctggaagacgttgaagctggcgctctgt
gagacctaccgcgtcacgcacgaaggaggcgtaggagtcgcgcagcttgttgaccagctcggcggtgacctgcacg
tctagggcgtagtagtcagggtttccttgatgatgtcatacttatactgtccctttttttccacagctcgcggt
tgaggacaaactcttcgcggtctttccagtactcttggatcggaaccgcgtcgccctccgaacggtaagagcctag

45

tggaagtcacatcatgtccacaaagcgggtggtatgcgcccgtgttgatgggtgtaagtgcagttggccataacggacc
agttaacggtctggtgacccggctgcgagagctcgggtgacctgagacgcgagtaagccctcgagtcaaatacgt
gtcgttgcaagtccgcaccaggctactggtatcccacaaaaagtgcggcgccggtggcggtagaggggcccagcgt
agggtggccggggctccggggcgagatcttccaacataaggcgatgatatccgtagatgtacctggacatccagg
tgatgccggcgccggtgggtggaggcgcgcggaagtgcggacgcggttccagatgttgcgacggcaaaaagt
ctccatggctcgggacgctctggccggtcaggcgcgcgcaatcgttgacgctctagaccgtgcaaaggagagcctg
taagcgggcactcttccgtggtctggtggataaattcgcaagggtatcatggcggacgaccggggttcgagccccg
tatccggccgtccgccgtgatccatgcggttacgccccgcgtgtcgaaaccagggtgtgcgacgtcagacaacgggg
gagtgtctcttttggcttcttccaggcgcggcggtgctgcgctagcttttttggccactggccgcgcgacgct
aagcgggttaggctggaaagcgaaagcattaagtggctcgcctccctgtagccggagggttattttccaagggttgag
tcgcgggacccccggttcgagctctcgaccggccggactgcggcgaacgggggttgctccccgtcatgcaagac
cccgttgcaaattcctccgaaacagggacgagcccccttttttgcctttccagatgcatccggtgctgcggcag
atgcgccccctcctcagcagcggcaagagcaagagcagcggcagacatgcagggcacctccccctcctcctaccg
cgtcaggagggggcagatccgcggttgacgcggcagcagatgggtgattacgaacccccgcggcgccggggcccgga
ctacctggacttgaggagggcgagggcctggcgcggttaggagcgccctctcctgagcggcacccaagggtgcag
ctgaagcgtgatacgcgtgaggcgtacgtgccgcggcagaacctgtttcgcgaccgcgaggagaggagcccgagg
agatgcgggatcgaaagttccacgcagggcgcgagctgcggcatggcctgaatcgcgagcgggttgctgcgcgagga
ggactttgagcccgacgcgcgaaccgggattagtcccgcgcgcgcacacgtggcggcccgccacctggtaaccgca
tacgagcagacggtgaaccaggagattaactttcaaaaaagctttaacaaccacgtgcgtacgcttggtggcgcgcg
aggaggtggctataggactgatgcatctgtggactttgtaagcgcgctggagcaaaacccaaatagcaagccgct
catggcgagctgttccctatagtgcagcacagcagggacaacgaggcattcagggatgcgctgctaaacatagta
gagcccgaggggccgctggctgctcgatttgataaacatcctgcagagcatagtgggtgcaggagcgcagcttgagcc
tggctgacaaggtggccgcatcaactattccatgcttagcctgggcaagttttacgcccgaagatataccatac
cccttacgttcccatagacaaggaggtaaagatcgagggggttctacatgcgcatggcgctgaaggtgcttaccttg
agcgacgacctgggcgtttatcgcaacgagcgcacatccacaaggccgtgagcgtgagccggcgggcgagctcagcg
accgcgagctgatgcacagcctgcaaaggccctggctggcacgggcagcggcgatagagaggccgagtcctactt
tgacgcggggcgctgacctgcgctgggccccaaagccgacgcgccttgaggcgagctggggccggacctgggctggcg
gtggcacccgcgcgcgctggcaacgtcggcggtggaggaatatgacgaggacgatgagtacgagccagaggacg
gcgagtactaagcgggtgatgtttctgatcagatgatgcaagacgcaacggacccggcggtgcggggcgcgctgcag
agccagccgtccggccttaactccacggacgactggcgccaggctcatggaccgcatcatgtcgtgactgcgcgca
atcctgacgcgttccggcagcagccgcaggccaaccggctctccgcaattctggaagcgggtggtcccggcgcgcg
aaacccacgcacgagaaggtgctggcgatcgtaaacgcgctggccgaaaacagggccatccggcccgcagaggcc
ggcctgggtctacgacgcgctgcttcagcgctggctcggttacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccggc
tggtgggggatgtgcgcgaggccgtggcgacgctgagcgcgcgcgacgagggcaacctgggctccatgggttg
actaaacgccttccctgagtacacagcccgaacgtgccgcggggacaggaggactacaccaactttgtgagcgca
ctgcggctaattggtgactgagacaccgcaaagtgaggtgtaccagctctgggacagactatttttccagaccagta
gacaaggcctgcagaccgtaaacctgagccaggctttcaaaaacttgacggggctgtgggggtgcgggctccac
aggcgaccgcgcgaccgtgtctagcttgctgacgccaactcgcgcctgttgctgctgctaatagcgcccttcacg
gacagtggcagcgtgtcccgggacacatacctaggtcacttgctgacactgtaccgcgaggccataggtcaggcgc

atgtggacgagcatactttccaggagattacaagtgtcagccgcgcgtggggcaggaggacacgggcagcctgga
ggcaaccctaaactacctgctgaccaaccggcggcagaagatccccctcgttgcacagtttaaacagcgaggaggag
cgcatTTTTgcgtacgtgcagcagagcgtgagccttaacctgatgcgcgacggggtaacgcccagcgtggcgctgg
acatgaccgcgcgaacatggaaccgggcatgtatgcctcaaaccggccgtttatcaaccgcctaattggactactt
gcatcgcgcggccgcgtgaaccccgagtatttaccaatgccatcttgaacccgcactggctaccgccccctggt
ttctacaccgggggattcgaggtgcccagggtaacgatggattcctctgggacgacatagacgacagcgtgtttt
ccccgcaaccgcagaccctgctagagttgcaacagcgcgagcaggcagaggcggcgctgcgaaaggaaagcttccg
caggccaagcagcttgtccgatctaggcgtgcggccccgcggtcagatgctagtagccatttccaagcttgata
gggtctcttaccagcactcgcaccaccgccccgcgcctgctgggcgaggaggagtacctaacaactcgtcgtgc
agccgcagcgcgaaaaaaaaacctgcctccggcatttcccaacaacgggtagagagcctagtggacaagatgagtag
atggaagacgtacgcgcaggagcacaggagcgtgccaggccccgcgcgcgccaccctcgtcaaaggcacgaccgt
cagcgggggtctggtgtgggaggacgatgactcggcagacgacagcagcgtcctggatttgggaggagtggaacc
cgtttgcgcaccttcgccccaggttggggagaatgttttaaaaaaaaaaaaaagcatgatgcaaaataaaaaactca
ccaaggccatggcaccgagcgttggttttcttgtattcccccttagtatgcggcgcgcggcgatgtatgaggaaggt
cctcctccctcctacgagagtgtggtgagcgcggcgccagtggcgggcgcgctgggttctcccttcgatgtcccc
tggaaccgcgcgtttgtgcctccgcgtacctgcggcctaccggggggagaaacagcatccgttactctgagttggc
accctatttcgacaccaccgtgtgtacctggtggacaacaagtcaacggatgtggcatccctgaactaccagaac
gaccacagcaactttctgaccacggtcattcaaaacaatgactacagccccggggaggcaagcacacagaccatca
atcttgacgaccggctgcactggggcgggcagctgaaaaccatcctgcataccaacatgccaaatgtgaacgagtt
catgtttaccaataagtttaaggcgcgggtgatggtgtcgcgttgccactaaggacaatcaggtggagctgaaa
tacgagtgggtggagttcacgtgcccaggggcaactactccgagaccatgaccatagaccttatgaacaacgcga
tcgtggagcactacttgaaagtgggcagacagaacggggttctggaaagcgacatcggggtaaagtttgacaccg
caacttcagactgggggttgaccccgctactggtcttgtcatgcctgggggtatatacaaacgaagccttccatcca
gacatcattttgtgccaggatgcgggggtggacttcaccacagccgcctgagcaacttggtgggcatccgcaagc
ggcaacccttcaggagggttttaggatcacctacgatgatctggagggtggtaacattcccgcactgttggatgt
ggacgcctaccaggcgagcttgaaagatgacaccgaacagggcgggggtggcgcaggcggcagcaacagcagtggc
agcggcgcggaagagaactccaacgcggcagccgcggcaatgcagccggtggaggacatgaacgatcatgccattc
gcggcgacacctttgccacacgggctgaggagaagcgcgtgaggccgaagcagcggccgaagctgccgccccgc
tgcgcaacccgaggtcgagaagcctcagaagaaaccggtgatcaaacccctgacagaggacagcaagaaacgcagt
tacaacctataagcaatgacagcaccttaccaggtaccgcagctggtaccttgcatacaactacggcgaccctc
agaccggaatccgctcatggacctgctttgactcctgacgtaacctgcggctcggagcaggtctactggtcgtt
gccagacatgatgcaagaccccgtagcttccgctccacgcgccagatcagcaactttccggtggtgggcgcgcgag
ctgttgcccgtgcactccaagagcttctacaacgaccaggccgtctactcccaactcatccgcagtttacctctc
tgaccacgtgttcaatcgctttcccgagaaccagattttggcgcgcgccagccccaccatcaccaccgtcag
tgaaaacgttctgtctcacagatcacgggacgtaccgtgcgcaacagcatcgaggaggtccagcgagtgacc
attactgacgccagacgccgcacctgccccctacgtttacaaggccctgggcatagtctcgccgcgcgtcctatcga
gccgcactttttgagcaagcatgtccatccttatatcgcccagcaataacacaggctggggcctgcgcttcccaag
caagatgtttggcggggccaagaagcgtccgaccaacacccagtgcgctgcgcgggcactaccgcgcgccttg
ggcgcgcacaaacgcggccgcactgggcgcaccaccgtcgatgacgccatcgacgcggtggtggaggaggcgcgca

actacacgcccacgcccaccagtgtccacagtggacgcgccattcagaccgtggtgcgcggagccccggcgcta
tgctaaaatgaagagacggcgaggcgctagcacgtcgccaccgcccgcgacccggcactgcccaccaacgcgcg
gcggcgccctgtttaaccgcgcacgtcgccaccggccgacggcgcccatgcgggcccgtcgaaggctggccgcgg
gtattgtcactgtgccccccaggtccaggcgacgagcgccgcccgcagcagccgcggccattagtgtatgactca
gggtcgcaggggcaacgtgtattgggtgcgcgactcggttagcgccctgcgcgtgcccgtgcgcacccgcccccg
cgcaactagattgcaagaaaaactacttagactcgtactgttgtatgtatccagcgggcgggcgcgcaacgaag
ctatgtccaagcgcaaaatcaaagaagagatgctccaggtcatcgcccgagatctatggccccccgaagaagga
agagcaggattacaagccccgaaagctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgatgaacttgacgac
gaggtggaactgtgcacgctaccgcgcccaggcgacgggtacagtggaaaggctgcacgcgtaaaacgtgttttgc
gacccggcaccaccgtagtctttacgcccgggtgagcgctccaccgcacctacaagcgctgtatgatgaggtgta
cggcgacgaggacctgttgagcaggccaacgagcgccctcggggagtttgccacggaaagcggcataaggacatg
ctggcggttgccgtggacgagggcaaccaacacctagcctaaagccccgtaaacactgcagcaggtgctgcccgcgc
ttgcaccgtccgaagaaaagcgcgccctaaagcgcgagtctgggtgacttggcaccaccctgacgtgatggtaac
caagcgccagcgactggaagatgtcttggaaaaatgaccgtggaacctgggctggagcccaggtccgcgtgcgg
ccaatcaagcaggtggcgccgggactgggctgacagaccgtggacgttcagatacccactaccagtagcaccagta
ttgccaccgccacagaggcatggagacacaaacgtccccggttgccctcagcggtggcggtgccgcggtgcaggc
ggctcgctgcggccgcgtccaagacctctacggaggtgcaaaccgaccctggatgtttcgcttttcagcccccg
cgccccgcgcgttcgaggaagtacggcgccgcccagcgcgctactgcccgaatatgccctacatccttccattgcgc
ctacccccggctatcgtggctacacctaccgccccagaagacgagcaactaccgcagccgaaccaccactggaac
ccgcccgcgcgtcgccgtcgccagcccgtgctggccccgatttccgtgcgcaggggtggctcgcaaggaggcagg
acctggtgctgccaacagcgcgctaccaccccagcatcgtttaaagccggtctttgtggttcttgcagatatgg
ccctcacctgcccctccgtttcccggtgcccggattccgaggaagaatgcaccgtaggaggggcatggccggcca
cggcctgacggcgggcatgcgtcgctgcgcaccaccggcgggcgcgcgctgcaccgtcgcatgcgcggcggtatc
ctgccccctccttattccactgatcgccgcggcgattggcgccgtgcccgaattgcatccgtggccttgcaggcgc
agagacactgattaaaaacaagttgcatgtggaaaaaatcaaaataaaaagtctggactctcacgctcgcttggtcc
tgtaactatttttagaatggaagacatcaactttgcgtctctggccccgcgacacggctcgcgcccgttcatggg
aaactggcaagatatcggcaccagcaatatgagcgggtggcgcccttcagctggggctcgctgtggagcggcattaaa
aatttcggttccaccgttaagaactatggcagcaaggcctggaacagcagcacaggccagatgctgagggataagt
tgaaagagcaaaatttccaacaaaaggtggttagatggccttgccctctggcatttagcgggggtggtggacctggccaa
ccaggcagtgcaaaataagattaacagtaagcttgatccccgccctcccgtagaggagcctccaccggccgtggag
acagtgtctccagagggcggtggcgaaaagcgtccgcgccccgacagggaagaaactctggtgacgcaaatagacg
agcctccctcgtagaggaggcactaaagcaaggcctgccaccaccctcccatcgcgcccatggctaccggagt
gctgggcccagcacacaccgtaacgtggacctgcctccccccgcccagaccccagcagaaacctgtgctgccaggc
ccgaccgcggttggtgtaaccgtccttagccgcgcgtccctgcgcgcgcgcccagcggtccgcgatcggttgcggc
ccgtagccagtggcaactggcaaagcacactgaacagcatcggtgggtctgggggtgcaatccctgaagcgccgacg
atgcttctgatagctaactgtcgtatgtgtgtcatgtatgcgtccatgtcgccgcccagaggagctgctgagccgc
cgcgcgccccgctttccaagatggctaccccttcgatgatgcgcagtggtcttacatgcacatctcgggcccaggac
gcctcgaggtacctgagccccgggctggtgcagtttgcgcgcgccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagt
ttagaaaccccacggtggcgccctacgcacgacgtgaccacagaccggtcccagcgtttgacgctgcggttcatccc

tgtggaccgtgaggatactgcgtactcgtacaaggcgcggttcaccctagctgtgggtgataaccgtgtgctggac
atggcttccacgtactttgacatccgcggcgtgctggacagggggccctacttttaagccctactctggcactgcct
acaacgccttggtcccaagggtgccccaaatccttgcgaatgggatgaagctgctactgctcttgaaataaacct
agaagaagaggacgatgacaacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatttgggcag
gcgccttattctggtataaatattacaaaggagggtattcaaatagggtgtcgaaggtcaaacacctaaatatgccg
ataaaacatttcaacctgaacctcaaataggagaatctcagtggttacgaaacagaaattaatcatgcagctgggag
agtcctaaaaaagactaccccaatgaaacctggttacggttcatatgcaaaaccacaaatgaaaatggaggggcaa
ggcatttcttgtaaagcaacaaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatttttctcaactactgaggcag
ccgcaggcaatggtgataacttgactcctaaagtgtattgtacagtgaagatgtagatatagaaacccagacac
tcatatttcttacatgcccactattaaggaaggtaactcacgagaactaatgggccaacaatctatgcccacagg
cctaattacattgcttttagggacaattttattgggtctaattgtattacaacagcacgggtaatatgggtgttctgg
cgggccaagcatcgcagttgaatgctgtttgtagattttgcaagacagaaacacagagctttcataccagcttttgc
tgattccattggtgatagaaccaggtacttttctatgttggaatcaggctgttgacagctatgatccagatgttaga
attattgaaaatcatggaactgaagatgaacttccaaattactgctttccactgggaggtgtgattaatacagaga
ctcttaccaaggtaaaacctaaaacaggtcaggaaaatggatgggaaaaagatgctacagaattttcagataaaaa
tgaaataagagttggaaataattttgccatggaaatcaatctaaatgccaacctgtggagaaatttctgtactcc
aacatagcgtgtattttgcccagacaagctaaagtacagtccttccaacgtaaaaatttctgataacccaaacacct
acgactacatgaacaagcagtggtggctcccgggctagtggactgctacattaaccttgagcagcgtggtccct
tgactatatggacaacgtcaaccatttaaccaccaccgcaatgctggcctgcgctaccgctcaatgttgctgggc
aatggtcgtatgtgcccttccacatccaggtgcctcagaagttctttgccattaaaaacctccttctcctgccgg
gctcatacacctacgagtggaacttcaggaaggatgttaacatggttctgcagagctccctaggaaatgacctaa
ggttgacggagccagcattaagtttgatagcatttgcctttacgccaccttcttccccatggcccacaacaccgcc
tccacgcttgaggccatgcttagaaacgacaccaacgaccagtcctttaacgactatctctccgccgccaacatgc
tctaccctatacccgccaacgctaccaacgtgcccatatccatccccctcccgcaactgggcggctttccgcggctg
ggccttcacgcgccttaagactaaggaaaccccatcactgggctcgggctacgaccttattacacctactctggc
tctataccctacctagatggaaccttttacctcaaccacacctttaagaaggtggccattacctttgactcttctg
tcagctggcctggcaatgaccgctgcttaccaccaacgagtttgaaattaagcgtcagttgacggggagggtta
caacgttgcccagtgtaacatgaccaaagactggttcctggtacaaatgctagctaactataacattggctaccag
ggcttctatatcccagagagctacaaggaccgcatgtactccttctttagaaacttccagcccatgagccgtcagg
tggtggatgataactaaatacaaggactaccaacaggtgggcacacctacaccaacacaacactctggatttgttgg
ctaccttgccccaccatgcgcgaaggacaggcctacctgttaacttccccctatccgcttataggcaagaccgca
gttgacagcattaccagaaaaagtttctttgcgatcgaccctttggcgcatccattctccagtaactttatgt
ccatgggcgcactcacagacctgggcaaaaaccttctctacgccaaactccgcccacgcgctagacatgacttttga
ggtggatcccatggacgagcccaccttctttatgttttgtttgaagtctttgacgtggtccgtgtgcaccagcgc
caccgcggcgtcatcgaaaccgtgtacctgcgcacgccttctcggccggcaacgccacaacataaagaagcaagc
aacatcaacaacagctgccgccatgggctccagtgagcaggaactgaaagccattgtcaaagatcttggttgtggg
ccatattttttgggcacctatgacaagcgtttccaggctttgtttctccacacaagctcgctgcgccatagtc
atacggccggtcgcgagactgggggcgtacactggatggcctttgcctggaaccgcactcaaaaacatgctacct
ctttgagccctttggcttttctgaccagcgactcaagcaggtttaccagtttgagtacgagtcactcctgcgcct

agcgccattgcttcttccccgaccgctgtataacgctggaaaagtccacccaaagcgtacaggggcccactcgg
ccgcctgtggactattctgctgcatgtttctccacgcctttgccaaactggcccaaactcccatggatcacaaccc
caccatgaaccttattaccgggtacccaactccatgctcaacagtcgccaggtacagcccacctgcgtcgcaac
caggaacagctctacagcttctggagcgccactcgccctacttccgcagccacagtgcgcagattaggagcgcca
cttctttttgtcacttgaaaaacatgtaaaaataatgtactagagacactttcaataaaggcaaagtcttttattt
gtacactctcggtgattatttacccccacccttgccgtctgcgcgctttaaaaatcaaaggggttctgccgcgca
tcgctatgcgccactggcagggacacgttgcgatactgggtgtttagtgtccacttaaactcaggcacaaccatcc
gcggcagctcggtgaagttttactccacaggtgcgcaccatcaccaacgcgttttagcaggtcgggcgccgatat
cttgaagtcgcagttggggcctccgcctgcgcgcgcgagttgcgatacacagggttcagcactggaacactatc
agcgccgggtggtgcacgctggccagcagctcttgtcggagatcagatccgcgtccaggtcctccgcgttgctca
ggcggaacggagtcacatttggtagctgccttccaaaaaggcgcggtgccaggtttgagttgcactcgcaaccg
tagtggcatcaaaagggtgaccgtgcccggctctgggcttaggatacagcgctgcataaaagccttgatctgctta
aaagccacctgagcctttgcgccttcagagaagaacatgccgcaagacttgccggaaaactgattggccggacagg
ccgcgtcgtgcacgcagcaccttgcgtcggtgttgagatctgcaccacatttcggccccaccggttcttcacgat
cttggccttgctagactgtccttcagcgcgcgctgcccgttttcgctcgtcacatccatttcaatcacgtgtcc
ttattttatcataatgcttccgtgtagacacttaagctcgcttcgatctcagcgagcggtgcagccacaacgcgc
agcccggtgggctcgtgatgctttaggtcacctctgcaaacgactgcaggtacgcctgcaggaatcgccccatcat
cgtcacaaaggctcttgttgcgtggtgaaggtcagctgcaaccgcgggtgctcctcgttcagccaggtcttgcatacg
gccgccagagcttccacttggtcaggcagtagttgaagttcgctttagatcgttatccacgtggtacttgtcca
tcagcgcgcgcgagcctccatgcccttctcccacgcagacacgatcggcacactcagcgggttcataccgtaat
ttactttccgcttcgctgggctcttctcttctcttgcgtccgcataccacgcgccactgggtcgtcttcatcc
agccgcgcactgtgcgcttacctcctttgccatgcttgattagcaccggtgggtgctgaaaccaccatttgta
gcgccacatcttctcttcttctcgtgtccacgattacctctggtgatggcgggcgctcgggcttgggagaagg
gcgcttctttttcttcttgggcgcaatggccaaatccgcgcgcgaggtcgatggccgcgggctgggtgtgcgcggc
accagcgctcttgtgatgagcttctcctcgtcctcgactcgatacgccgcctcatccgcttttttgggggcgccc
ggggaggcgggcgacggggacggggacgacacgtcctccatgggtgggggacgtcgcgcgcacccgcgtccgcg
ctcgggggtggtttcgcgctgctcctcttcccactggccatttcttctctctataggcagaaaaagatcatggag
tcagtcgagaagaaggacagcctaaccgccccctctgagttcgccaccaccgcctccaccgatgcgccaacgcgc
ctaccaccttccccgtcgaggacccccgcttgaggaggaggaagtgattatcgagcaggaccaggttttgtaag
cgaagacgacgaggaccgctcagtaaccaacagaggataaaaaagcaagaccaggacaacgcagaggcaaacgaggaa
caagtcgggcggggggacgaaaaggcatggcgactacctagatgtgggagacgacgtgctgttgaagcatctgcagc
gccagtgcgccattatctgcgacgcgttgcaagagcgacgatgtgcccctcgccatagcggatgtcagccttgc
ctacgaacgccacctattctcaccgcgctacccccaaacgccaagaaaacggcacatgcgagcccaaccgcgc
ctcaacttctaccccgatatttgccgtgccagaggtgcttgccacctatcacatcttttccaaaactgcaagatac
ccctatcctgcggtgccaaaccgagccgagcggacaagcagctggccttgccgagggcgctgtcatacctgatata
cgctcgtcacaacgaagtgccaaaaatctttgagggtcttggacgcgacgagaagcgcgcggaacgcctctgcaa
caggaaaacagcgaaaatgaaagtcactctggagtgttgggtggaactcgagggtgacaacgcgcgcttagccgtac
taaaacgcgacatcgaggtcaccactttgcctaccggcacttaacctacccccaaaggtcatgagcacagtcata
gagtgcgctgatcgtgcgcggtgcgcagccccctggagaggggatgcaaatgtgcaagaacaaacagaggaggccta

cccgagttggcgacgagcagctagcgcgctggcttcaaacgcgcgagcctgccgacttgaggagcgacgcaaac
taatgatggccgagtgctcggtaccgtggagcttgagtgcattgcagcggttctttgctgacccggagatgcagcg
caagctagaggaaacattgcactacacctttgcacagggtacgtacgccaggcctgcaagatctccaacgtggag
ctctgcaacctgggtctcctaccttggaattttgacgaaaaccgccttgggcaaaacgtgcttcattccacgtca
aggcgagggcgcgccgagctacgtccgagctgcgtttacttatttctatgctacacctggcagacggccatggg
cgtttggcagcagtgcttgaggagtgaacctcaaggagctgcagaaactgctaaagcaaaactgaaggaccta
tggaaggccttcaacgagcgctccgtggccgagcactggcgagacatcattttccccgaacgcctgcttaaaacc
tgcaacagggtctgccgagacttcaccagtcaaagcatgttgacagaacttttaggaactttatcctagagcgctcagg
aatcttggccgccacctgctgtgcaacttcttagcgactttgtgcccattaagtaccgcgaatgccttccgcccgtt
tggggccactgctaccttctgagctagccaactaccttgccctaccactctgacataatggaagacgtgagcggtg
acggtctactggagtgtcactgtcgtgcaacctatgcaccccgacccgtccctggtttgcaattcgcagctgct
taacgaaagtcaaattatcggtacctttgagctgcagggtccctcgctgacgaaaagtccgcggtccgggggttg
aaactcactccggggctgtggagctcggttaccttcgcaaatgtgacctgaggactaccacgcccacgagatta
ggttctacgaagaccaatccccggcgccctaatgcggagcttaccgctgcgtcattaccaggggccacattcttgg
ccaattgcaagccatcaacaaagccccgccaagagtttctgctacgaaaggagcggggggtttacttggacccccag
tccggcgaggagctcaaccaatcccccgccgcccagccctatcagcagcagccgcgggcccttgcttcccagg
atggcaccccaaaaagaagctgcagctgcgcccgcacccacggacgaggaggaatactgggacagtcaggcagagg
aggtttggacgaggaggaggagacatgatggaagactgggagagcctagacgaggaagcttccgaggtcgaaga
ggtgtcagacgaaacaccgtcacctcggtcgcttccctcgccggcgccccagaaatcggaacgggttccagc
atggctacaacctccgctcctcaggcgccgcccggcactgcccgttcgcccacccaaccgtagatgggacaccactg
gaaccaggggccggttaagtccaagcagccgcccggcttagcccaagagcaacaacagcgccaaggctaccgctcatg
gcgcgggcacaagaacgccaatagttgcttgcttgcaagactgtgggggcaacatctccttcgcccgcgctttctt
ctctaccatcacggcggtggccttccccgtaacatcctgcattactaccgtcatctctacagcccatactgcaccg
gcggcagcggcagcaacagcagcgggccacacagaagcaaaggcgaccggatagcaagactctgacaaagcccaaga
aatccacagcgggcgagcagcagcaggaggagcgctgcgtctggcgcccaacgaaccgtatcgacccgcgagct
tagaaacaggatttttcccactctgtatgctatatttcaacagagcaggggccaagaacaagagctgaaaaataaa
aacaggctctctgcgatccctcacccgcagctgcctgtatcacaaaagcgaagatcagcttcggcgacgctggaag
acgcgagggtctctctcagtaaatactgcgcgctgactcttaaggactagtttcgcgccctttctcaaatttaagc
gcgaaaactacgtcatctccagcgggccacacccggcgccagcacctgttgtcagcgccattatgagcaaggaaatt
cccacgccctacatgtggagttaccagccacaaatgggacttgcggttgagctgccaagactactcaacccgaa
taaaactacatgagcgcgggacccacatgatatccccgggtcaacggaatacgcgcccaccgaaaccgaattctcct
ggaacaggcggtattaccaccacacctcgtaataaccttaatccccgtagttggcccgctgcctgggtgtaccag
gaaagtcccgtcccaccactgtggtacttcccagagacgcccaggccgaagttcagatgactaactcagggggcg
agcttgcggggcggtttctgtcacagggtgcggtgcgcccggcaggggtataactcacctgacaatcagagggcgagg
tattcagctcaacgacgagtcggtgagctcctcgcttggctctccgtccggacgggacatttcagatcgggcgcgcc
ggcgctcttctcattcacgcctcgctcaggcaatcctaactctgcagacctcgctcctctgagccgcgctctggaggca
ttggaactctgcaatttattgaggagtttgtgccatcggtctactttaaccccttctcgggacctcccggccacta
tccgatcaatttattcctaactttgacgcggtaaaggactcgggcgacggctacgactgaatgttaagtggagag
gcagagcaactgcgcctgaaacacctggtccactgtcgccgccacaagtgtttgcccgcgactccggtgagtttt

gctactttgaattgccccgaggatcatatcgaggggcccgcgacggcgctccggcttaccgcccaggagagcttgc
ccgtagcctgattcgaggagttaccagcgccccctgctagttgagcgggacaggggacctgtgttctcactgtg
atttgcaactgtcctaaccttggattacatcaagatctttgttgccatctctgtgctgagtataataaacagaa
attaaaatatactggggctcctatcgccatcctgtaaacgccaccgtcttcacccgcccagcaaaccaaggcgaa
ccttacctgggtacttttaacatctctccctctgtgatttacaacagtttcaaccagacggagtgagtctacgaga
gaacctctccgagctcagctactccatcagaaaaaacaccacctccttacctgccgggaacgtacgagtgcgtca
ccggccgctgcaccacacctaccgctgaccgtaaaccagactttttccggacagacctcaataactctgtttacc
agaacaggaggtgagcttagaaaaccttaggggtattaggccaaaggcgagctactgtggggtttatgaacaatt
caagcaactctacgggctatttctaattcaggtttctctagaatcggggttggggttattctctgtcttgtgattct
ctttattcttataactaacgcttctctgcctaaggctcgccgctgctgtgtgcacatttgcatttattgtcagctt
tttaaacgctggggctgccacccaagatgattaggtacataatcctaggtttactcacccttgcgtcagcccaggg
taccacccaaaagggtgatttttaaggagccagcctgtaattgttacattcgagctgaagctaataagtgaccact
cttataaaatgcaccacagaacatgaaaagctgcttattcgccacaaaaacaaaattggcaagtatgctgtttatg
ctatttggcagccaggtgacactacagagtataatgttacagttttccagggtaaaagtcataaaacttttatgta
tacttttccattttatgaaatgtgagacattaccatgtacatgagcaaacagtataagttgtggccccacaaaat
tgtgtggaaaacactggcactttctgtgctgctatgctaattacagtgtctgctttggctctgtaccctactct
atattaaatacaaaaagcagacgcagctttattaggaaaagaaaatgccttaatttactaagttacaaagctaagt
tcaccactaactgctttactcgctgcttgcaaaacaaattcaaaaagttagcattataattagaataggatttaa
cccccggtcatttctgctcaataaccattcccctgaacaattgactctatgtgggatatgctccagcgctacaac
cttgaagtcaggcttcttgatgtcagcatctgactttggccagcacctgtcccgggatttgttccagtcacact
acagcgacccaccctaacagagatgaccaacacaaccaacgcggcgccgctaccggacttacatctaccacaaat
acaccccaagtttctgccttgtcaataactgggataacttgggcatgtggtgggtctccatagcgcttatgtttg
tatgccttattattatgtggctcatctgtgcttaaaagcgcaaacgcgcccgaccaccatctatagtcccatcat
tgtgtacacccaaacaatgatggaatccatagattggacggactgaaacacatgttcttttctcttacagtatga
ttaaatgagacatgattcctcaggtttttatattactgaccttgttgcgctttttgtgctgctccacattggc
tgcggtttctcacatcgaagtagactgcattccagccttcacagtctatttgcctttacggatttgtcacccctcacg
ctcatctgcagcctcatcactgtggctcatcgctttatccagtgcattgactgggtctgtgtgcgctttgcatatc
tcagacaccatccccagtcagggacaggactatagctgagcttcttagaattctttaattatgaaatttactgtg
acttttctgctgattatttgcacctatctgcgttttgttccccgacctccaagcctcaaagacatatatcatgca
gattcactcgtatatggaatattccaagttgctacaatgaaaaaagcgatctttccgaagcctgggttatatgcaat
catctctgttatgggtgttctgcagtaccatcttagccctagctatatatccctaccttgacattggctggaaacga
atagatgccatgaaccaccaactttccccgcgcccgtatgcttccactgcaacaagttgttgcggcggtttg
tcccagccaatcagcctcgccccacttctccccccccactgaaatcagctactttaatctaacaggaggagatga
ctgacaccttagatctagaaatggacggaattattacagagcagcgctgctagaaagacgcagggcagcgccga
gcaacagcgcatgaatcaagagctccaagacatggttaacttgcaccagtgcaaaaggggtatcttttgtctggta
aagcaggccaaagtcacctacgacagtaataaccacggacaccgccttagctacaagttgccaaccaagcgtcaga
aattgggtggctcatgggtgggagaaaagccattaccataactcagcactcggtagaaaccgaaggctgcattcactc
accttgtcaaggacctgaggatctctgcaccttattaagacctgtgcgggtctcaaagatcttattccctttaac
taataaaaaaaaaataataaagcatcacttacttaaaatcagtttagcaaatttctgtccagtttattcagcagcacc

tccttgccctcctcccagctctggtattgcagcttctccttggtgcaaactttctccacaatctaaatggaatgt
cagtttctcctgttctgtccatccgcacccactatcttcatgttgttgcagatgaagcgcgcaagaccgtctga
agataccttcaaccccggtgtatccatatgacacggaaaccggctcctccaactgtgccttttcttactcctcccttt
gtatcccccaatgggtttcaagagagtccccctgggggtactctcttttgcgcctatccgaacctctagttacctcca
atggcatgcttgcgctcaaaatgggcaacggcctctctcttgagcaggccggcaaccttacctcccaaaatgtaac
cactgtgagcccacctctccgaggagacaagtcaaacataaacctggaaatatctgcacccctcacagttacctca
gaagccctaactgttggtgccgcccacctctaattggtcgcgggcaacacactcaccatgcaatcacaggccccgc
taaccgtgcacgactccaaacttagcattgccacccaaggacccctcacagtgtcagaaggaaagctagccctgca
aacatcaggccccctcaccaccaccgatagcagtagaccttactatactgcctcaccctcttaactactgccact
ggtagcttgggcattgacttgaaagagcccatttatacacaaaatggaaaactaggactaaagtacggggctcctt
tgcatgtaacagacgacctaaacactttgacgtagcaactgggtccaggtgtgactattaataacttcttgc
aactaaagttactggagccttgggttttgattcacaaggcaatatgcaacttaattgtagcaggaggactaaggatt
gattctcaaaacagacgccttatacttgatgttagttatccgtttgatgtcaaaaccaactaaatctaagactag
gacagggccctctttttataaactcagcccacaacttggaatattaactacaacaaggcctttacttgtttacagc
ttcaacaattccaaaaagcttgaggttaacctaaagcactgccaaggggttgatgtttgacgtacagccatagcc
attaatgcaggagatgggcttgaatttggttcacctaatgcaccaaacacaaatcccccaaaacaaaattggcc
atggcctagaatttgattcaaacaaggctatggttcctaaactaggaactggccttagttttgacagcacaggtgc
cattacagtaggaacaaaaataatgataagctaactttgtggaccacaccagctccatctcctaactgtagacta
aatgcagagaaagatgctaaactcactttggtcttaacaaaatgtggcagtcataacttgctacagtttcagttt
tggtgtttaaggcagtttggtccaatatctggaacagttcaaagtgtcatcttattataagatttgacgaaaa
tgagtgctactaaacaattccttcttggaaccagaatatgtgaactttagaaatggagatcttactgaaggcaca
gcctatacaaacgctgttggatttatgcctaacctatcagcttatccaaaatctcacggtaaaactgccaaaagta
acattgtcagtcagtttacttaaacggagacaaaactaaacctgtaacactaacattacactaaacgggtacaca
ggaaacaggagacacaactccatctgcatactctatgtcattttcatgggactgggtctggccacaactacattaat
gaaatatttgccacatcctcttacactttttcatacattgcccagaataaagaatcgtttgtgttatgtttcaac
gtgtttatttttcaattgcagaaaatttcaagtcatttttcattcagtagtatagccccaccaccacatagcttat
acagatcacgctaccttaatacaactcacagaacctagtagttcaacctgccacctccctcccaacacacagagta
cacagtcctttctccccggctggccttaaaaagcatcatatcatgggtaacagacatatctttaggtgttatattc
cacacggtttctgtcgagccaaacgctcatcagtgatattaataaactccccgggcagctcacttaagttcatgt
cgctgtccagctgctgagccacaggtgctgtccaacttgcggttgcttaacgggcggcgaaggagaagtccacgc
ctacatgggggtagagtcataatcgtgcacaggtagggcggtggtgctgcagcagcgcggaataaactgctgc
cgccgcgctccgtcctgcaggaatacaacatggcagtggtctcctcagcgatgattcgcaccccccgcagcataa
ggcgcttgtcctccgggcacagcagcgcacctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccac
aatattgttcaaaatcccacagtgaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaacctcacgtggcca
tcataccacaagcgcaggtagattaagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattacctcttttgga
tgtttgtaattcaccacctcccggtaccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatcctaaacca
gctggccaaaacctgcccgcggctatacactgcagggaaccgggactggaacaatgacagtggagagcccaggac
tcgtaaccttgatcatcatgctcgtcatgatataatgttggcacaacacaggcacagtgcatacacttctca
ggattacaagctcctcccgcttagaacatatccagggaacaaccttctgaatcagcgtaaatccacact

gcagggaagacctcgacgtaactcacgttgtgcattgtcaaagtgttacattcgggcagcagcggatgatcctcc
agtatggtagcgcggtttctgtctcaaaaggaggtagacgatccctactgtacggagtgcgccgagacaaccgag
atcgtgttggtcgtagtgcacgcaaatggaacgccggacgtagtcataatttcctgaagcaaaaccaggtgcggg
cgtgacaaacagatctgcgtctccggtctcgccgcttagatcgctctgtgtagtagttgtagtatatccactctct
caaagcatccaggcgccccctggcttcgggttctatgtaaactccttcacgcccgtgccttgataacatccacc
accgcagaataagccacacccagccaacctacacattcggttctgcgagtcacacacgggaggagcgggaagagctg
gaagaacatgtttttttttttattccaaaagattatccaaaacctcaaaatgaagatctattaagtgaacgcgt
cccctccggtggcgtggtcaaaactctacagccaaagaacagataatggcatttgtaagatgttgacaaatggcttc
caaaaggcaaacggccctcacgtccaagtggacgtaaaggctaaaccttcagggtgaatctcctctataaacatt
ccagcaccttcaacctatgccccaaataattctcatctcgccaccttctcaatatactcttaagcaaatcccgaatat
taagtcgggccattgtaaaaatctgctccagagcgccctccaccttcagcctcaagcagcaatcatgattgcaaa
aattcaggttccctcacagacctgtataagattcaaaagcgggaacattaacaaaaataccgcgatcccgtaggtccc
ttcgaggccagctgaacataatcgctgcaggtctgcacggaccagcgcgccacttccccgccaggaacctatgac
aaaagaacccacactgattatgacacgcatactcggagctatgctaaccagcgtagccccgatgtaagcttgttgc
atgggcggcgatataaaatgcaaggtgctgctcaaaaaatcaggcaaaagcctcgcgcaaaaaagaaagcacatcgt
agtcatgctcatgcagataaaggcaggtgaagctccggaaccaccacagaaaaagacaccatttttctctcaaacat
gtctgcgggtttctgcataaacacaaaataaaataacaaaaaacatttaaacattagaagcctgtcttacaacag
gaaaaacaaccttataagcataagacggactacggccatgccggcgtgaccgtaaaaaaactggtcaccgtgatt
aaaaagcaccaccgacagctcctcggtcatgtccggagtcataatgtaagactcggtaaacacatcaggttgattc
acatcggtcagtgctaaaaagcgaccgaaatagcccgggggaatacatacccgaggcgtagagacaacattacag
cccccataggagggtataacaaaattaataggagagaaaaacacataaacacctgaaaaacctcctgcctaggcaa
aatagcacctcccgtccagaacaacatacagcgcttccacagcggcagccataacagtcagccttaccagtaaa
aaagaaaacctattaaaaaacaccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccaaagt
cagagcgagtatatataggactaaaaatgacgtaacggttaaagtcacaaaaaacaccagaaaaccgcacgcg
aacctacgcccagaaacgaaagccaaaaaacccacaacttctcaaatcgtcacttccgttttccacgttacgtc
acttcccattttaagaaaactacaattcccaacacatacaagttactccgccctaaaacctacgtcaccgccccg
ttcccacgcccccgccacgtcacaaactccacccccctcattatcatattggcttcaatccaaaataaggtatatt
attgatgatgtagggataacagggttaattaat

[0255] SEQ ID NO:2-ICOVIR15K-gp100-tyr

[0256] catcatcaataatataaccttattttggattgaagccaatatgataatgagggggtggagtttgtgacg
tggcgcggggcggtgggaacggggcggtgacgtagtagtgtggcggaagtgtgatgttgcaagtgtggcggaacac
atgtaagcgacggatgtggcaaaagtacgtttttgggtgtgcgccggtgtacacaggaagtgacaattttcgcgcg
gttttaggcggatgtttagtaaatggggcgtaaccgagtaagatttgccattttcgcgggaaaactgaataag
aggaagtgaatctgaataattttgtgttactcatagcgcgtaatatgtgttagggcgcggggactttgacgt
ttacgtggagactcgccaggtgttttctcaggtgttttccgcgtacgtcgcggtctgtggctctttcgcgga
aaaaggattttggcgcgtaaaagtgggttcaggtacgtcgcggtctgtggctctttcgcgga
cgtaaaagtgggttcgaagtacgtcgaccacaaacccgcccagcgtcttgcattggcgctgcacgtgtacgggt
caaagtggcggttttattattatagtcagctgacgtgtagtgtatttataccggtagttcctcaagaggccact
cttgagtgccagcgagtagagttttctcctccgagccgctccgacaccgggactgaaaatgagacatattatctgc

55

tcttatgtagttttgtatctgttttgcagcagccgccgcccatgagcaccaactcgtttgatggaagcattgtg
agctcatattttgacaacgcgcgatgcccccatgggcccgggtgcgtcagaatgtgatgggctccagcattgatggtc
gccccgtcctgccccgaaactctactaccttgacctacgagaccgtgtctggaacgccgttgagactgcagcctc
cgccgccgttcagccgctgcagccaccgccgccgggattgtgactgactttgctttcctgagcccgcttgcaagc
agtgcagcttcccgttcatccgccgcgatgacaagttgacggctcttttggcacaattggattctttgaccggg
aacttaatgtcgtttctcagcagctgttggatctgcgccagcaggtttctgccctgaaggcttccctccctccaa
tgccggtttaaaacataaaataaaaaaccagactctgtttggatttggatcaagcaagtgtcttctgtctttattta
ggggttttgcgcgcgcggtaggccccgggaccagcggctctcggtcgttgagggtcctgtgtatttttccaggacgt
ggtaaaggtgactctggatgttcagatacatgggcataagcccgctctctggggtggaggttagcaccactgcagagc
ttcatgctgcgggggtggtgtttagatgatccagtcgtagcaggagcgcctgggctggtgcctaaaaatgtctttc
agtagcaagctgattgccaggggcaggcccttgggtgtaagtgtttacaaagcggtaagctgggatgggtgcatac
gtggggatatgagatgcatcttggactgtattttttaggttggctatgttcccagccatatccctccggggattcat
gttgtgcagaaccaccagcacagtgtatccggtgcacttgggaaatttgtcatgtagcttagaaggaaatgcgtgg
aagaacttggagacgcccttgtgacctccaagattttccatgcattcgtccataatgatggcaatgggcccacggg
cgccggcctgggcgaagatatcttgggatcactaacgtcatagtgtgttccaggatgagatcgatagggccat
ttttacaaagcgcgggagggtgccagactgcggtataatggttccatccggcccaggggcgtagttaccctca
cagatttgcatttcccacgctttgagttcagatggggggatcatgtctacctgcggggcgatgaagaaaacggttt
ccggggtaggggagatcagctgggaagaaagcaggttccctgagcagctgcgacttaccgcagccggtgggcccgt
aatcacacctattaccgggtgcaactggtagttaagagagctgcagctgccgtcatccctgagcaggggggcccact
tcgttaagcatgtccctgactcgcatgttttccctgaccaaattccgccagaaggcgtcgccgccagcगतtagca
gttcttgcagaaggaagcaaagtttttcaacggtttgagaccgtccgccgtaggcatgcttttgagcgtttgaccaag
cagttccaggcgggtcccacagctcggtcacctgctctacggcatctcgatccagcatatctctcgttttcgcggt
tggggcggttttcgtgtacggcagtagtcggtgctcgctccagacggggccagggtcatgttttccacgggcgag
ggctctcgctcagcगतtagctgggtcacgggtgaagggtgcgctccgggctgcgcgctggccagggtgcgcttgagg
ctggctctgctggtgctgaagcgctgccggtcttcgccctgcgcgctcgccaggtagcatttgaccatggtgtcat
agtccagccctccgcggcgtggcccttggcgcgcagcttgcccttggaggaggcgccgcagaggggcagtgcag
acttttgaggcgtagagcttgggcgcgagaaataccgattccggggagtaggcatccgcgccgagggccccgcag
acggctctcgcatccacgagccaggtgagctctggccgttcgggggtcaaaaaccaggtttcccccattgctttttga
tgcgtttcttacctctggtttccatgagccggtgtccacgctcggtgacgaaaaggctgtccgtgtccccgtatac
agacttgagaggcctgtcctcgagcgggtgttcgcgggtcctcctcgatatagaaactcggaccactctgagacaaag
gctcgcgctccaggccagcacgaaggaggctaagtgggaggggtagcggctggttccactaggggggtccactcgct
ccagggtgtgaagacacatgtcgccctcttcggcatcaaggaagggtgattggtttgtaggtgtagggcacgtgacc
gggtgttccctgaaggggggctataaaaggggtggggggcggttcgtcctcactctcttccgcacgctgtctgcg
agggccagctgttggggtagtactccctctgaaaagcgggcatgacttctgcgctaagattgtcagtttccaaaa
acgaggaggatttgatatccactggccccgcggtgatgcctttgagggtggccgcacatccatctggtcagaaaagac
aatctttttgttgtcaagcttgggtggcaaacgaccgtagaggcggttgacagcaacttggcgatggagcgcagg
gtttgggttttgcgcgatcggcgcgctccttggccgcgatgttttagctgcacgtattcgcgcgcaacgcaccgcc
attcgggaaagacgggtggtgcgctcgctcgggcaccaggtgcacgcgccaaaccggttgtgcagggtgacaaggtc
aacgctggtggctacctctccgcgtaggcgctcggttgggtccagcagaggcgccgcccttgcgcgagcagaatggc

ggtagggggtctagctgcgtctcgtccggggggtctgcgtccacggtaaagacccccgggcagcaggcgcgctcga
agtagtctatcttgcacaccttgcaagtctagcgccctgctgccatgcgcggcggaagcgcgctcgtatgggtt
gagtgggggaccccatggcatggggtgggtgagcgcgaggcggtacatgccgcaaatgtcgtaaacgtagaggggc
tctctgagtattccaagatatgtagggtagcatcttccaccgcggatgctggcgcgacgtaatcgtatagtctgt
gcgaggagcgaggaggtcgggaccgaggttgctacggcgggctgctctgctcgaagactatctgcctgaagat
ggcatgtgagttggatgatatggttgacgctggaagacgttgaagctggcgctctgtgagacctaccgctcacgc
acgaaggaggcgtaggagtcgcgcagcttgttgaccagctcggcggtgacctgcacgtctaggcgcgagtagtcca
gggtttccttgatgatgtcatacttacctgtccctttttttccacagctcgcggttgaggacaaactcttcgcg
gtctttccagtactcttgatcggaacccgctcgccctccgaacggtaagagcctagcatgtagaactggttgacg
gcctggtaggcgcagcatcccttttctacgggtagcgcgatgacctgcgcggccttccggagcgaggtgtgggtga
gcgcaaaaggtgtccctgaccatgactttgaggtactggtatttgaagtcagtgtcgtcgcacccctgtccca
gagcaaaaagtcctgctgcgttttttgaacgcggatttggcaggggcgaaggtgacatcgttgaagagtatctttccc
gcgcgaggcataaagttgcgtgtgatgcggaagggtcccgccacctcggaacggttggttaattacctgggcgggcga
gcacgatctcgtcaaagccgttgatgttgtggcccaaatgtaaagttccaagaagcgcgggatgcccttgatgga
aggcaattttttaagttcctcgtaggtgagctcttcaggggagctgagcccgctcgtctgaaagggcccagctctgca
agatgagggttggaagcgacgaatgagctccacaggtcacgggccattagcatttgcaggtggtcgcgaaaggtcc
taaactggcgacctatggccattttttctggggtgatgcagtagaaggtaagcgggtcttgttcccagcggtccca
tccaaggttcgcggctaggtctcgcgcggcagtcactagaggctcatctccgccgaacttcatgaccagcatgaag
ggcacgagctgcttcccaaaggcccccatccaagtataggtctctacatcgtaggtgacaaagagacgctcggtgc
gaggatgcgagccgatcgggaagaactggatctcccgccaccaattggaggagtggctattgatgtggtgaaagta
gaagtccttgcgacggggccgaacactcgtgctggcttttgtaaaaacgtgcgcagctactggcagcggtgcacgggc
tgtacatcctgcacgaggttgacctgacgaccgcgcacaaggaagcagagtgggaatttgagccccctgcctggcg
ggtttggctggtggtcttctacttcggctgcttgtccttgaccgtctggctgctcgaggggagttacggtggatcg
gaccaccacgccgcgcgagcccaaagtccagatgtccgcgcgcggcggtcggagcttgatgacaacatcgcgcaga
tgggagctgtccatggctctggagctcccgcgggcgtcaggtcaggcgggagctcctgcaggtttacctcgcatagac
gggtcagggcgcgggctagatccaggtgatacctaatttccaggggctggttggtggcggtcgatggcttgcaa
gaggccgcatccccgcggcgcgactacggtaccgcgcggcgggcggtgggcccgcgggggtgtccttgatgatgca
tctaaaagcggtgacgcgggcgagccccggaggtagggggggctccggaccgccgggagagggggcaggggcac
gtcggcgccgcgcgcgggcaggagctggtgctgcgcgcgtaggttgctggcgaacgcgacgacggcggttgatc
tctgaatctggcgctctcgtgtaagacgacgggcccgtgagcttgagcctgaaagagagttcgacagaatcaa
tttcgggtgtcgttgacggcggttggtggcgaatactctcctgcacgtctcctgagttgtcttgataggcgatctcggc
catgaactgctcgatctcttctcctggagatctccgcgtccggctcgctccacggtggcggcgaggtcgttgga
atgcgggccatgagctgcgagaaggcgttgaggcctccctcgttccagacgcggctgtagaccacgcccccttcgg
catecggggcgcgcgatgaccacctgcgcgagattgagctccacgtgccggcggaagacggcgtagtttcgcaggcg
ctgaaagaggtagttgagggtggtggcggtgtgttctgccacgaagaagtacataaccacgctcgcaacgtggat
tcgttgatatacccccaaggcctcaaggcgtccatggcctcgtagaagtcacggcggaagttgaaaaactgggagt
tgcgcgccgacacggttaactcctcctccagaagacggatgagctcggcgacagtgctgcgcacctcgcgctcaaa
ggctacaggggctcttcttcttcttcaatctcctcttccataagggctcccttcttcttcttcttggcggggt
gggggaggggggacacggcggcgacgacggcgccaggcggtcgacaaagcgctcgatcatctccccgcggc

58

gcagccgcaggccaaccggctctccgcaattctggaagcgggtggtcccgccgcgcgcaaaccacgcacgagaag
gtgctggcgatcgtaaaccgcgctggccgaaaacagggccatccggccccgacgaggccggcctggtctacgacgcgc
tgcttcagcgcgtggctcggtacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccggctggtgggggatgtgcgcga
ggccgtggcgagcgtgagcgcgcgcagcagcagggaacctgggctccatggttgactaaacgccttctgagt
acacagccccccaacgtgccgcggggacaggaggactacaccaactttgtgagcgcactgaggctaattggtgactg
agacaccgcaaagtgaggtgtaccagtctggggcagactatTTTTTccagaccagtagacaaggcctgcagaccgt
aaacctgagccaggctttcaaaaacttgaggggctgtggggggtgcgggctcccacaggcgaccgcgcgaccgtg
tctagcttgctgacgccaactcgcgcctgttgctgctgctaatagcgcccttcacggacagtggcagcgtgtccc
gggacacatacctaggtcacttgctgacactgtaccgcgaggccataggtcaggcgcatgtggacgagcatacttt
ccaggagattacaagtgtcagccgcgcgctggggcaggaggacacgggcagcctggaggcaacctaaactacctg
ctgaccaaccggcggcagaagatccccctcgttgacagtttaaacagcgaggaggagcgcatTTTTgcgtactgtgc
agcagagcgtgagccttaacctgatgcgcgacgggtaacgccacgcgtggcgctggacatgaccgcgcgcaacat
ggaaccgggcatgtatgcctcaaaccggcgtttatcaaccgcctaattggactacttgcatcgcgcggccgcgctg
aaccgagtatTTTccaatgccatcttgaaccgcactggctaccgccccctggtttctacaccgggggattcg
aggtgccccgagggtaacgatggattcctctgggacgacatagacgacagcgtgtttccccgcaaccgcagacct
gctagagttgcaacagcgcgagcaggcagaggcggcgtgcgaaaggaaagcttccgcaggccaagcagcttgtcc
gatctaggcgctgcggccccgcggtcagatgctagtagccatttccaagcttgatagggtctcttaccagcactc
gcaccacccgccccgcgcctgctgggcgaggaggagtacctaaacaactcgtgctgcagccgcagcgcgaaaaaa
cctgcctccggcatTTTccaacaacgggatagagagcctagtggacaagatgagtagatggaagacgtacgcgcag
gagcacagggacgtgccaggccccgcgccccccaccgtcgtcaaaggcacgaccgtcagcggggtctggtgtggg
aggacgatgactcggcagacgacagcagcgtcctggatttgggaggggagtggcaaccggtttgcgcaccttcgcc
caggctgggggagaatgttttaaaaaaaaaaagcatgatgcaaaataaaaaactaccaaggccatggcaccgagc
gttggttttcttgattcccccttagtatgcggcgcgcgcgatgtatgaggaaggctcctcctcctcctacgagag
tgtggtgagcgcggcgccagtggcgggcggcgtgggttctcccttcgatgctccccctggaccgcgctttgtgcct
ccgcggtacctgcggcctaccggggggagaaacagcatccgttactctgagttggcacccttatcgcacaccacc
gtgtgtacctggtggacaacaagtcaacggatgtggcatccctgaactaccagaacgaccacagcaactttctgac
cacggtcattcaaaacaatgactacagccccggggaggcaagcacacagaccatcaatcttgacgaccggtcgcac
tggggcggcgacctgaaaaccatcctgcataccaacatgccaaatgtgaacgagttcatgtttaccaataagttta
aggcgcgggtgatggtgtcgcgcttgccactaaggacaatcaggtggagctgaaatacagtggtggagtccac
gctgcccagggaactactccgagaccatgaccatagaccttatgaacaacgcgatcgtggagcactacttgaaa
gtgggcagacagaacggggttctggaaagcgacatcggggtaaagtttgacaccgcaacttcagactgggggttg
acccgctcactggtcttgcctgctgggtatatacaaacgaagccttccatccagacatcattttgctgccagg
atgcggggtggacttcacccacagccgctgagcaacttggtggcatccgcaagcggcaacccttcaggagggc
tttaggatcacctacgatgatctggagggtggtaacattccgcactgttggtggtgacgctaccaggcgagct
tgaaagatgacaccgaacaggcgggggtggcgagggcgagcaacagcagtggtgagcgcgcggaagagaactc
caacgcggcagccgcggcaatgcagccggtggaggacatgaacgatcatgccattcgcggcgacacctttgccaca
cgggctgaggagaagcgcgctgaggccgaagcagcgccgaagctgccgccccgctgcgcaaccgaggtcgaga
agcctcagaagaaaccggtgatcaaaccttgacagaggacagcaagaaacgcagttacaacctaaataagcaatga
cagcaccttcaccagtagccgagctggtaccttgatacaactacggcgaccctcagaccggaatccgctcatgg

accctgcttttgactcctgacgtaacctgcggtcgcggagcaggtctactggctcgttgccagacatgatgcaagacc
ccgtgaccttccgctccacgcgccagatcagcaactttccggtgggtggcgccgagctgttgcccgctgactccaa
gagcttctacaacgaccaggccgtctactcccaactcatccgccagtttacctctctgaccacgtgttcaatcgc
tttcccgagaaccagattttggcgcgcccgccagccccaccatcaccaccgtcagtgaacacgttccgtctctca
cagatcacgggacgctaccgctgcgcaacagcatcggaggagtccagcgagtgaccattactgacgccagacgccg
cacctgccccctacgtttacaaggccctgggcatagtctcgccgcgcgtcctatcgagccgcactttttgagcaagc
atgtccatccttatatcgcccagcaataacacaggctggggcctgcgcttcccaagcaagatgtttggcggggcca
agaagcgctccgaccaacacccagtgcgcggtgcgcgggcactaccgcgcgccttggggcgcgcacaaacgcggccg
cactggggcgccaccacgctcgatgacgccatcgacgcggtgggtggaggaggcgcgcaactacacgccacgccgcca
ccagtgctccacagtggacgcggccattcagaccgtgggtgcgcggagcccggcgtatgctaaaatgaagagacggc
ggaggcgcgtagcacgtcgccaccgcccgcgcgaccggcactgcgcgccaacgcgcggcgggcgccctgcttaaccg
cgcacgtcgccaccggccgacggggcgccatgcggggcgctcgaaggctggccgcgggtattgtcactgtgcccccc
aggctccaggcgacgagcgggccgcgcagcagccgcggccattagtgtatgactcagggtcgaggggcaacgtgt
attgggtgcgcgactcggttagcggcctgcgcgtgcccgtgcgcacccgccccccgcgcaactagattgcaagaaa
aaactacttagactcgtactgttgtatgtatccagcgggcgggcgcgcaacgaagctatgtccaagcgcaaaatc
aaagaagagatgctccaggatcgcgcgcggagatctatggccccccgaagaaggaagagcaggattacaagcccc
gaaagctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgatgaacttgacgacgaggtggaactgctgcacgc
taccgcgccaggcgacgggtacagtggaaaggctgacgcgtaaaacgtgttttgacccggcaccaccgtagtc
tttacgcccggtagcgctccaccgcacctacaagcgctgtatgatgaggtgtacggcgacgaggacctgttg
agcaggccaacgagcgccctcgggagtttgccctacggaaagcggcataaggacatgctggcggttgcgctggacga
gggcaacccaacacctagcctaaagcccgtaacactgcagcaggtgctgcccgcgcttgacacgtccgaagaaaag
cgcgccctaaagcgcgagctctgggtgacttggcaccacacgtgcagctgatggtacccaagcgccagcgactggaag
atgtcttggaaaaaatgaccgtggaacctgggctggagcccaggtccgcgtgcggccaatcaagcaggtggcgcc
gggactgggcgtgcagaccgtggacgttcagataccactaccagtagcaccagtattgccaccgccacagagggc
atggagacacaaacgtccccggttgccctcagcggtggcggtatgcgcggtgcaggcggtcgtgcggccgcgtcca
agacctctacggaggtgcaaacggaccgtggatgtttcgcgtttcagccccccggcgcccgcgcggttcgaggaa
gtacggcgcccgccagcgcgctactgcccgaatatgccctacatccttccattgcgcctacccccggctatcgtggc
tacacctaccgccccagaagacgagcaactaccgacgcgcgaaccaccactggaacccgcccgcgcgctgcgcgtc
gccagcccgtgctggccccgatttccgtgcgcagggtggctcgcgaaggaggcaggacctgggtgctgccaacagc
gcgctaccaccccagcatcgtttaaagccggtctttgtggttcttgacagatatggccctcacctgccgcctccgt
ttcccgggtgccgggattccgaggaagaatgcaccgtaggaggggcatggccggccacggcctgacggggcgcatgc
gtcgtgcgcaccaccggcgggcgcgctgcacacgtcgcatgcgcggcggtatcctgccccctcttattccact
gategcgcggcgattggcgccgtgcccgaattgcatccgtggccttgacaggcgacagacactgattaaaaaca
agttgcatgtggaaaaatcaaaaataaaaagtctggactctcacgctcgcttggtcctgtaactatttttagaatg
gaagacatcaactttgcgtctctggccccgcgacacggctcgcgcgccgttcatgggaaactggcaagatatcgga
ccagcaatatgagcggtggcgccctcagctggggctcgtgtggagcggcattaaaaatttcggttccaccgttaa
gaactatggcagcaaggcctggaacagcagcacaggccagatgctgagggataagttgaaagagcaaaatttccaa
caaaagggtggtagatggcctggcctctggcattagcggggtgggtggacctggccaaccaggcagtgcaaaataaga
ttaacagtaagcttgatccccgccctcccgtagaggagcctccaccggccgtggagacagtgctctccagagggcg

tggcgaaaagcgtccgcgccccgacaggggaagaaactcttggtgacgcaaatagacgagcctccctcgtagaggag
gcactaaagcaaggcctgcccaccacccgtcccatcgcgcccatggctaccggagtgtctgggccagcacacacccg
taacgctggacctgcctccccccgcccacaccagcagaaacctgtgtgccaggccccgaccgccgttggtgtaac
ccgtcctagccgcgctccctgcgcccgcgcccagcggtccgcgatcgttgcgccccgtagccagtggcaactgg
caaagcacactgaacagcatcgtgggtctgggggtgcaatccctgaagcgccgacgatgcttctgaatagctaacg
tgtcgtatgtgtgtcatgtatgcgtccatgtcgccgcccagaggagctgtgtgagccgccgcgccccgctttccaag
atggctaccccttcgatgatgccgcagtgggtcttacatgcacatctcgggccaggacgcctcggagtacctgagcc
ccgggctgggtgcagtttgcccgcgccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagtttagaaaccccacgggtggc
gcctacgcacgacgtgaccacagaccgggtcccagcgtttgacgctgcggttcacccctgtggaccgtgaggatact
gcgtactcgtacaaggcgcggttcaccctagctgtgggtgataaccgtgtgttgacatggcttccacgtactttg
acatccgcggcggtgtgtgacaggggccctacttttaagccctactctggcactgcctacaacgccctggctcccaa
gggtgccccaaatccttgcaatgggatgaagctgctactgctcttgaaataaacctagaagaaggagcagatgac
aacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatgtggcgaggcgcttattctggtataa
atattacaaaggagggtattcaaataggtgtcgaaggtcaaacacctaaatatgccgataaaacatttcaacctga
acctcaaataggagaatctcagtgggtacgaaactgaaattaatcatgcagctgggagagtccttaaaaagactacc
ccaatgaaacctatgttacggttcatatgcaaaaccacaaaatgaaaatggaggggcaaggcattcttgtaaagcaac
aaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatttttctcaactggaagcggttctcgctacctggagcctgg
cccagtgactgccgctgggtccggaagcagatacatggacggaacaatgtcccagggtgccggttctggctccct
aaagtggattgtacagtgaagatgtagatatagaaccccagacactcatatttcttacatgccactattaagg
aaggtaactcacgagaactaatgggccaacaatctatgcccacaggcctaattacattgcttttagggacaattt
tattgggtctaatgtattacaacagcacgggtaatatgggtgttctggcgggccaagcatcgcagttgaatgctgtt
gtagatttgcaagacagaaacacagagctttcataccagcttttgcttgattccattgggtgatagaaccaggtact
tttctatgtggaatcaggctgttgacagctatgatccagatgttagaattattgaaaatcatggaactgaagatga
acttccaaattactgctttccactgggaggtgtgattaatacagagactcttaccaaggtaaaacctaaaacaggt
caggaaaatggatgggaaaaagatgctacagaattttcagataaaaaatgaaataagagttggaaataattttgcca
tggaatcaatctaaatgccaacctgtggagaaatttctgtactccaacatagcgctgtatttgcccgacaagct
aaagtacagtccttccaacgtaaaaatcttgataacccaaacacctacgactacatgaacaagcgagtggtggct
cccgggttagtgactgctacattaaccttgagcacgctgggtcccttgactatatggacaacgtcaaccattta
accaccaccgcaatgctggcctgcgtaccgctcaatgttgctgggcaatggctcgctatgtgcccttccacatcca
gggtgcctcagaagtcttttgccattaaaaacctccttctcctgcgggctcatacacctacgagtggaaacttcagg
aaggatgttaacatgggtctgcagagctccctaggaaatgacctaaagggttgacggagccagcattaagtttgata
gcatttgccctttacgccaccttcttccccatggcccacaacaccgctccacgcttgaggccatgcttagaaacga
caccaacgaccagtcctttaacgactatctctccgcgcgaacatgctctacctataaccgccaacgctaccaac
gtgcccataatccatccccctcccgaactggcgggctttccgcggctgggccttcacgcgcttaagactaaggaaa
ccccatcactgggctcgggctacgaccttattacacctactctggctctataacctacctagatggaacctttta
cctcaaccacacctttaagaagtggtgacattacctttgactcttctgtcagctggcctggcaatgaccgctgctt
acccccaacgagtttgaaattaagcgctcagttgacggggagggttacaacgcttgcccagtgtaacatgaccaag
actggttccctggtacaaatgctagctaactacaacattggctaccagggtcttatatcccagagagctacaagga
ccgcatgtactccttcttttagaaacttccagcccatgagccgtcaggtgggtggatgatactaaatacaaggactac

caacaggtgggcatcctacaccaacacaacaactctggatttgttggctaccttgccccaccatgcgcggaaggac
aggcctaccctgctaacttcccctatccgcttataggcaagaccgcagttgacagcattaccagaaaaagtttct
ttgcgategcaccctttggcgcatcccatctccagtaactttatgtccatgggcgcactcacagacctgggcaa
aaccttctctacgccaactccgcccacgcgctagacatgacttttgaggtggatcccatggacgagcccacccttc
tttatgttttgtttgaagtctttgacgtggtccgtgtgcaccagccgcaccgcggcgtcatcgaaaccgtgtacct
gcgcacgccccttctcgccgggaacgccacaacataaagaagcaagcaacatcaacaacagctgcccgcctatgggct
ccagtgagcaggaactgaaagccattgtcaaagatcttggttgtgggccaatatttttgggcacctatgacaagcg
ctttccaggctttgtttctccacacaagctcgccctgcgccatagtcaatacggccggctcgcgagactgggggcgta
cactggatggcctttgcctggaacccgcactcaaaaacatgctacctctttgagccctttggcttttctgaccagc
gactcaagcaggtttaccagtttgagtacgagtcactcctgcgccgtagcgccattgtcttctccccgaccgctg
tataacgctggaaaagtccacccaaagcgtacaggggcccactcgcccgctgtggactattctgctgcatgttt
ctccacgccccttgccaactggcccaaactcccattggatcacaaccccaccatgaacctattaccgggggtacca
actccatgctcaacagtcctccaggtacagcccaccctgcgtcgcaaccaggaacagctctacagcttcttgagcg
ccactcgccctacttccgcagccacagtgccgcagattaggagcgccacttcttttgtcacttgaaaaacatgtaa
aaataatgtactagagacactttcaataaaggcaaatgcttttatttgtacactctcggggtgattatttaccceca
cccttgccgtctgcgccgtttaaaaatcaaaggggttctgcccgcgcatcgctatgcgccactggcagggacacgtt
gcgatactgggtgttttagtgctccacttaaaactcaggcacaaccatccgcggcagctcggtgaagttttcactccac
aggctgcgcaccatcaccaacgcgttttagcaggtcgggcgccgatattctgaagtcgcagttggggcctccgcct
gcgcgcgcgagttgcgatacacaggttgacagcactggaacactatcagcgccgggtggtgcacgctggccagcac
gctcttgtcggagatcagatccgcgtccaggtcctccgcgttgctcagggcgaacggagtcaactttggtagctgc
cttcccaaaaaggcgcgctgcccaggctttgagttgcactcgaccgtagtgcatcaaaaggtgaccgtgcccg
tctgggcgttaggatacagcgccctgcataaaagccttgatctgcttaaaagccacctgagcctttgcgccttcaga
gaagaacatgccgcaagacttgccggaaaactgattggccggacaggccgcgtcgtgcacgcagcaccttgctgc
gtgttgagatctgcaccacatttcggccccaccggttcttcacgatcttggccttgctagactgctccttcagcg
cgcgctgcccgttttcgctcgtcacatccatttcaatcacgtgctccttatttatcataatgcttccgtgtagaca
cttaagctcgcccttcgatctcagcgagcgggtgcagccacaacgcgcagcccgtgggctcgtgatgcttgttaggtc
acctctgcaaacgactgcaggtacgctgcaggaatcgccccatcatcgctcacaaggtcttgttgcgtggtgaagg
tcagctgcaacccgcgggtgctcctcgcttcagccaggtcttgcatacggccgcccagagcttccacttggtcagcgag
tagtttgaagttcgcccttagatcgttatccacgtggtacttgtccatcagcgcgcgcgagcctccatgcccttc
tccacgcgagacagatcgccacactcagcgggttcataccgtaatttcaacttccgcttcgctgggctcttctc
cttctcttgcgtccgcataaccacgcgccactgggtcgctcttcattcagccgccgcaactgtgcgttacctccttt
gccatgcttgattagcaccggtgggttgctgaaaccaccattttagtagccacatcttctcttcttctcctcgctg
tccacgattacctctggtgatggcgggcgctcgggcttgggagaaggcgcttctttttcttcttgggcgcaatgg
ccaaatccgccgcgaggtcgatggccgcgggctgggtgtgcgcggcaccagcgctcttgtgatgagtcttctc
gtcctcggactcgatacgccgctcatccgcttttttgggggcgcccggggaggcgggcgacggggacggggac
gacagctcctccatgggtgggggacgtcgcgccgcaccgcgtccgcgctcggggggtggttttcgctgctcctctt
cccactggccatttcttctcttataggcagaaaaagatcatggagtcagtcgagaagaaggacagcctaaccgc
ccccctgtgagttcgccaccaccgctccaccgatgccgccaacgcgcctaccaccttccccgtcgaggcaccctcg
cttgaggaggaggaagtgattatcgagcaggaccaggttttgaagcgaagacgacgaggaccgctcagtacaa

cagaggataaaaagcaagaccaggacaacgcagaggcaaacgaggaacaagtcgggcggggggacgaaaggcatgg
cgactacctagatgtgggagacgacgtgctgttgaagcatctgcagcgccagtgcgccattatctgcgacgcgttg
caagagcgcagcgatgtgcccctcgccatagcggatgtcagccttgccctacgaacgccacctattctcaccgcgcg
tccccccaaacgccaagaaaacggcacatgcgagcccaacccgcgcctcaacttctaccccgatatttgccgtgcc
agaggtgcttgccacctatcacatctttttccaaaactgcaagataccccctatcctgccgtgccaaccgcagccga
gcggacaagcagctggccttgcggcagggcgctgtcatacctgatatcgccctcgctcaacgaagtgccaaaaatct
ttgagggtcttggacgcgacgagaagcgcgcggcaaacgctctgcaacaggaaaacagcgaaaatgaaagtcactc
tggagtgttggagggaactcgagggtgacaacgcgcgccttagccgtactaaaacgcgacatcgaggtcacccacttt
gcctacccggcacttaacctaccccccaaggctcatgagcacagtcattgagtgagctgatcgctgcgcgctgagcgc
ccctggagaggggatgcaaatgtgcaagaacaaacagaggagggcctacccgcagttggcgacgagcagctagcgcg
ctggcttcaaacgcgcgagcctgcccacttggaggagcgcgcaaacactaatgatggccgcagtgctcgttaccgtg
gagcttgagtgcatgcagcggttctttgctgacccggagatgcagcgcaagctagaggaaacattgcactacacct
ttcgacagggctacgtacgccaggcctgcaagatctccaacgtggagctctgcaacctggctctctaccttggaa
tttgcaacgaaaaccgccttgggcaaacgtgcttccacgcctcaagggcgaggcgcgcgcgactacgtccgc
gactgcgtttacttatttctatgtacacctggcagacggccatggggcgttggcagcagtgcttggaggagtgc
acctcaaggagctgcagaaactgctaaagcaaaacttgaaggacctatggacggccttcaacgagcgtccgtggc
cgcgcacctggcgacatcattttccccgaacgcctgtttaaaccctgcaacagggtctgccagacttcaccagt
caaagcatgttgcaaaccttaggaactttatcctagagcgtcaggaatcttggccgacacctgctgtgcacttc
ctagcgactttgtgcccattaagtaccgcgaatgccctccgcgcttggggccactgtaccttctgcagctagc
caactaccttgccctaccactctgacataatggaagacgtgagcggtagcggcttactggagtgtcactgtcgtgc
aacctatgcaccccgacccgtccctgggttgcgaattcgcagctgttcaacgaaagtcaaattatcggtacctttg
agctgcagggtccctcgccctgacgaaaagtccgcggctccggggttgaaactcactccggggctgtggacgtcggc
ttaccttcgcaaatgtgtacctgaggactaccacgcccacgagattaggttctacgaagaccaatcccgcccgcca
aatgcggagcttaccgcctgcgtcattaccaggggccacattcttggccaattgcaagccatcaaaaagcccgc
aagagtcttctgtctacgaaaggacggggggttacttggacccccagtcggcgaggagctcaacccaatcccc
gccgcgcgagccctatcagcagcagccgcgggccccttgcttcccaggatggcacccaaaaagaagctgcagctgcc
gccgccacccacggacgaggaggaatactgggacagtcaggcagaggaggttttggacgaggaggaggagcatg
atggaagactgggagagcctagacgaggaagcttccgaggtcgaagaggtgtcagacgaaacaccgtcacctcgg
tcgcatccccctcgccggcgccccagaaatcggaacccggttccagcatggctacaacctccgctcctcaggcgcc
gccggcactgcccgttcgcccaccaaccgtagatgggacaccactggaaccaggggccggttaagtccaagcagccg
ccgcccgttagcccaagagcaacaacagcgccaaggctaccgctcatggcgcgggcacaagaacgccatagttgctt
gcttgcaagactgtgggggcaacatctcttccgcccgcgcttcttctctaccatcacggcgtggccttccccg
taacatcctgcattactaccgtcatctctacagcccatactgcacccggcgagcggcagcggcagcaacagcagc
ggccacacagaagcaaggcgaccggatagcaagactctgacaaaagcccaagaaatccacagcggcggcagcagca
ggaggaggagcgtcgtctggcgcccaacgaaccgctatcgacccgcgagcttagaaacaggatttttcccactc
tgtatgctatatttcaacagagcaggggccaagaacaagagctgaaaataaaaaacaggtctctgcgacccctcac
ccgcagctgacctgtatcacaaaagcgaagatcagcttcggcgccacgctggaagacgcggaggctctcttcagtaaa
tactgcgcgctgactcttaaggactagtttcgcgccttcttcaaatttaagcgcgaaaactacgtcatctccagc
ggccacacccggcgccagcacctgtcgtcagcgccattatgagcaaggaaattcccacgcctacatgtggagtta

ccagccacaaatgggacttgcggtggagctgcccagactactcaacccgaataaactacatgagcgcgggaccc
cacatgatatcccgggtcaacggaatccgcgccaccgaaacgaattctcttggaacaggcggctattaccacca
cacctcgtaataaccttaatccccgtagttggcccgctgccttgggtgtaccaggaaagtcccgctcccaccactgt
ggacttcccagagacgcccaggccgaagttcagatgactaactcaggggcgagcttgcgggcggtttcgtcac
agggtgcggtcgcccgggcagggtataactcacctgacaatcagagggcgaggtattcagctcaacgacgagtcgg
tgagctcctcgcttgggtctccgtccggacgggacatttcagatcggcgcgccggccgtccttcattcacgcctcg
tcaggcaatcctaactctgcagacctcgctcctctgagccgcgctctggaggcattggaactctgcaattttattgag
gagtttgtgccatcggtctacttttaaccccttctcgggacctcccggccactatccggatcaattttattcctaact
ttgacgcggttaaaggactcggcggacggctacgactgaatgttaagtggagaggcagagcaactgcgcctgaaaca
cctgggtccactgtcgccgccacaagtgtttgcccgcgactccgggtgagttttgctactttgaattgcccagggat
catatcgagggcccgcgacggcgtccggcttacgcccaggagagcttgcccgtagctgattcgggagttta
cccagcgcacctgtgtagttgagcgggacaggggacctgtgttctcactgtgatttgcaactgtcctaaccttgg
attacatcaagatctttgttgccatctctgtgctgagtataataataacagaaattaaaatatactggggctccta
tcgccatcctgtaaacgccaccgtcttcacccgcccagcaaaccaaggcgaaccttacctgggtacttttaacatc
tctccctctgtgatttacaacagtttcaaccagacggagtgagctctacgagagaacctctccgagctcagctact
ccatcagaaaaaacaccacctccttacctgccgggaacgtacgagtgcgtcaccggccgctgcaccacacctacc
gcctgaccgtaaaccagactttttccggacagacctcaataactctgtttaccagaacaggaggtgagcttagaaa
accttaggggtattaggccaaaggcgcagctactgtggggtttatgaacaattcaagcaactctacgggctattct
aattcaggtttctctagaatcggggttggggttattctctgtcttctgtgattctctttattcttataactaacgttc
tctgcctaaggctcgccgctgtgtgtgcacatttgcatttattgtcagctttttaaacgctggggtcgccaccc
aagatgattaggtacataatcctaggtttactcacccttgcgtcagccacgggtaccacccaaaagggtggatttta
aggagccagcctgtaatgttacattcgcagctgaagctaattgagtgaccactcttataaaatgcaccacagaaca
tgaaaagctgcttattcgccacaaaaacaaaattggcaagtatgctgtttatgctatttggcagccaggtgacact
acagagtataatgttacagttttccagggtaaaagtcataaaacttttatgtatacttttcattttatgaaatgt
gcgacattaccatgtacatgagcaaacagtataagttgtggccccacaaaattgtgtggaaaacactggcacttt
ctgctgcactgctatgctaattacagtgcctcgtttggctgtgtaccctactctatattaaatacaaaaagcagacgc
agctttattgaggaaaagaaaatgccttaattttactaagttacaaagctaattgtcaccactaactgctttactcgc
tgcttgcaaaacaaattcaaaaagttagcattataattagaataggatttaaaccctccgggtcatttcctgctcaa
taccattcccctgaacaattgactctatgtgggatatgctccagcgctacaaccttgaaagtcaggcttccctggatg
tcagcatctgactttggccagcacctgtcccgcgattttgttccagtcctaactacagcgaccacccctaacagaga
tgaccaacacaaccaacgcggccgctaccggacttacatctaccacaaatacaccccaagtttctgcctttgt
caataactgggataacttgggcatgtggtggttctccatagcgcttatgtttgtatgccttattattatgtggctc
atctgctgcctaaagcgcaaacgcgcccaccacctctatagtcctcatctgtgtacacccaaacaatgatg
gaatccatagattggacggactgaaacacatgttcttttctcttacagtatgatataatgagacatgattcctega
gtttttatattactgaccttgttgcgctttttgtgctgtcctcacattggctgcggtttctcacatcgaagtag
actgcattccagccttcacagcttatttgcctttacggattttgtcaccctcacgctcatctgcagcctcatcactgt
ggctcatcgctttatccagtgcattgactgggtctgtgtgcgctttgcatactctcagacaccatccccagtacagg
gacaggactatagctgagcttcttagaattctttaattatgaaatctactgtgacttttctgctgatttttgcac
cctatctgcgttttgttccccgacctccaagcctcaaagacatatatcatgcagattcactcgtatatggaatatt

ccaagttgctacaatgaaaaagcgatctttccgaagcctggttatatgcaatcatctctgttatgggtgttctgca
gtaccatcttagccctagctatatatccctaccttgacattggctggaaacgaatagatgccatgaaccaccaac
tttccccgcgcccgtatgcttccactgcaacaagttgttgccggcggtttgtcccagccaatcagcctcgcccc
acttctccccccccactgaaatcagctactttaatctaacaggaggagatgactgacaccctagatctagaaatg
gacggaattattacagagcagcgctgtagaaagacgcagggcagcgccgagcaacagcgcatgaatcaagagc
tccaagacatgggttaacttgaccagtgcaaaaggggtatcttttgtctggtaaagcaggccaaagtcacctacga
cagtaataccaccggacaccgccttagctacaagttgccaaccaagcgtcagaaattgggtggcatgggtgggagaa
aagccattaccataactcagcactcggtagaaaccgaagcgtgcattcactcaccttgtaaggacctgaggatc
tctgcacccttattaagacctgtgcggtctcaaagatcttattccctttaactaataaaaaaaaaataataagca
tcacttacttaaaatcagttagcaaatttctgtccagtttattcagcagcacctccttgccctcctcccagctctg
gtattgcagcttccctcctggctgcaaactttctccacaatctaaatggaatgtcagtttctcctgttctctgtcca
tccgcacccactatcttcatgttgttgagatgaagcgcgcaagaccgtctgaagataccttcaaccccggtgtatc
catatgacacggaaaccggtcctccaactgtgccttttcttactcctcctttgtatcccccaatgggtttcaaga
gagtccccctgggggtactctctttgcccctatccgaacctctagttacctccaatggcatgcttgcgctcaaaatg
ggcaacggcctctctctggacgaggccggcaaccttacctcccaaaatgtaaccactgtgagcccacctctccgag
gagacaagtcaaacataaacctggaaatatctgcacccctcacagttacctcagaagccctaactgtggctgccgc
cgcacctctaattggctcggggcaacacactcaccatgcaatcacaggccccgctaaccgtgcacgactccaaactt
agcattgccaccaaggacccctcacagtgtcagaaggaaagctagccctgcaaacatcaggccccctcaccacca
ccgatagcagtaccttactatcactgcctcaccctcctaactactgccactggtagcttgggcattgacttgaa
agagcccatttatacacaaaaatggaaaactaggactaaagtacggggctcctttgcatgtaacagacgacctaac
actttgaccgtagcaactgggtccaggtgtgactattaataatacttcccttgcaaacataaagttactggagccttgg
gttttgattcacaaggcaatatgcaacttaatgtagcaggaggactaaggattgattctcaaacagacgccttat
acttgatgttagttatccgtttgatgtctaaaaccaactaaatctaagactaggacaggggcctctttttataaac
tcagcccacaacttggatattaactacaacaaaggcctttacttgtttacagcttcaacaattccaaaaagcttg
aggttaacctaaagcactgccaaggggttgatgtttgacgtacagccatagccattaatgcaggagatgggcttga
atgttggttacctaatagcaccaaacacaaatccccctcaaaacaaaaattggccatggcctagaatttgattcaaac
aaggctatgggttcctaaactaggaactggccttagttttgacagcacaggtgccattacagtaggaacaaaaata
atgataagctaaactttgtggaccacaccagctccatctcctaactgtagactaaatgcagagaaagatgctaaact
cactttgggtcttaacaaaatgtggcagtc aaatacttgctacagtttcagttttggctgttaaaggcagtttggct
ccaatatctggaacagttcaaaagtgtcatcttattataagatttgacgaaaatggagtgtactaaacaattcct
tcttggaaccagaatattggaactttagaatggagatcttactgaaggcacagcctatacaaacgctgttggatt
tatgcctaacctatcagcttatccaaaatctcacggtaaaactgccaaaagtaacattgtcagtcagtttactta
aacggagacaaaactaaacctgtaacactaaccattacactaaacgggtacacaggaaacaggagacacaactccaa
gtgcatactctatgtcattttcatgggactggctctggccacaactacattaatgaaatatttgccacatcctctta
cactttttcatacattgccaagaataaagaatcgtttgtgttatgtttcaacgtgtttatttttcaattgcagaa
aatttcaagtcatttttcatcagtagtatagccccaccaccacatagcttatacagatcacggtaccttaatcaa
actcacagaacctagtatccaacctgccacctcctcccaacacacagagtacacagtcctttctccccggctgg
ccttaaaaagcatcatatcatgggtaacagacataattcttaggtgttatattccacacggtttcctgtcgagccaa
acgctcatcagtgatattaataaaactccccgggcagctcacttaagttcatgtcgtgtccagctgtgagccaca

ggctgctgtccaacttgcggttgcttaacgggcggcgaaggagaagtcacgcctacatgggggtagagtcataat
cgtgcatcaggatagggcggtggtgctgcagcagcgcggaataaactgctgccgcccgcgtccgtcctgcagga
atacaacatggcagtggtctcctcagcgatgattcgaccgcccgcagcataaggcgcttgcctccgggcacag
cagcgcacccctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccacaatatgtttcaaaatcccacagt
gcaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaaccacagtgcccatcataccacaagcgaggtagat
taagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattacctcttttgcatgttgtaattcaccacctcccg
taccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatcctaaaccagctggccaaaacctgcccgcgg
ctatacactgcaggaaccgggactggaacaatgacagtgagagcccaggactcgtaacctggatcatcatgct
cgtcatgatataatgttggcacaacacaggcacagctgcatacacttctcaggattacaagctcctcccgctt
agaaccatatcccaggaacaaccttctgaatcagcgtaaatcccacactgcaggggaagacctgcacgtaac
tcacgttgtgcattgtcaaagtgttacattcgggcagcagcgatgatcctccagtatggtagcgcggtttctgt
ctcaaaaggaggtagacgatccctactgtacggagtgcgcgagacaaccgagatcgtgttggtcgtagtgtcatg
ccaaatggaacgcggacgtagtcatatttctgaagcaaaaccaggtgcgggcgtgacaaacagatctgcgtctc
cggtctcgccgcttagatcgctctgtgtagtagttgtagtatatccactctctcaaagcatccaggcgccccctgg
cttcgggttctatgtaaactccttcatgcgcgctgccttgataacatccaccaccgagaataagccacaccag
ccaacctacacattcgttctgcgagtcacacacgggaggagcggggaagagctggaagaacctgtttttttttta
ttccaaaagattatccaaaacctcaaaatgaagatctattaagtgaacgcgtccctccggtggcggtgtcaaac
tctacagccaaagaacagataatggcatttgaagatgttgcacaatggcttccaaaaggcaaaccgacctcacgt
ccaagtggacgtaaaaggctaaaccttcagggtgaatctcctctataaacattccagcaccttcaacctgccc
ataattctcatctcgccaccttctcaatatatctctaagcaaatcccgaatattaagtccggccattgtaaaaatc
tgctccagagcgccctccaccttcagcctcaagcagcgaatcatgattgcaaaaattcaggttctcagagacctg
tataagattcaaaagcggaacattaacaaaaataccgcgatcccgtaggtcccttcgcagggccagctgaacataa
tcgtgcaggtctgcacggaccagcgcgggcacttccccgcaggaacctgacaaaagaaccacactgattatga
cacgcatactcggagctatgctaaccagcgtagccccgatgtaagcttgttgcatggcgggcgatataaaatgcaa
ggtgctgctcaaaaaatcaggcaaagcctcgcgcaaaaaagaaagcacatcgtagtcatgctcatgcagataaagg
caggtaaagctccggaaccaccacagaaaaagacaccatttttctctcaaacatgtctgcgggtttctgcataaaca
caaaataaaataacaaaaaaacatttaaacattagaagcctgtcttacaacaggaaaaacaaccttataagcata
agacggactacggccatgccggcgtgaccgtaaaaaactggtcaccgtgattaaaaagcaccaccgacagctcct
cggtcatgtccggagtcataatgtaagactcggtaaacacatcaggttgattcacatcggtcagtgctaaaaagcg
accgaaatagccccgggggaatacatacccgaggcgtagagacaacattacagcccccataggaggtataacaaaa
ttaataggagagaaaaaacataaacacctgaaaaacctcctgcctaggcaaaatagcacctcccgtccagaa
caacatacagcgcttccacagcggcagccataacagtcagccttaccagtaaaaaagaaaacctattaaaaaaaca
ccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccaagtgcagagcgagtatatataggacta
aaaaatgacgtaacgggttaaagtccacaaaaaacaccagaaaaccgcacgcaacctacgccagaaacgaaagc
caaaaaaccacaacttctcaaatcgctcacttccgttttccacgttacgtcacttccattttaagaaaactac
aattcccaacacatactagttaactccgcctaaaacctacgtcaccgcgccggttccacgccccgcgccacgtca
caactccacccccctcattatcatattggcttcaatccaaaataaggtatattattgatgatgt

[0257] SEQ ID NO:3-ICOVIR15K-TD

[0258] catcatcaataataaccttattttggattgaagccaatatgataatgagggggtggagtttgtgacg

tggcgcgggcggtgggaacggggcggtgacgtagtagtggtggcggaagtgtgatgttgcaagtgtggcggaacac
atgtaagcgacggatgtggcaaaagtacgttttttggtgtgcgcgggtgtacacaggaagtacaattttcgcgcg
gttttaggcgatgtttagtaaaatttggcgtaaccgagtaagatttggccattttcgcgggaaaactgaataag
aggaagtgaatctgaataattttgtgttactcatagcgcgtaataatttgtctagggccgcggggactttgaccgt
ttacgtggagactcgcccaggtgtttttctcaggtgttttccgcgtacgtcggcggctcgtggctctttcgcgga
aaaaggatttggcgcgtaaaagtgggtcgagtacgtcggcggctcgtggctctttcgcggaaaaaggatttggcg
cgtaaaagtgggtcgaagtacgtcgaccacaaaccccgccagcgtcttgtcattggcgtcgacgtgtacgggt
caaagttagcggtttattattatagtcagctgacgtgtagtgattttatacccggtgagttcctcaagaggccact
cttgagtgcagcgagtagagttttctcctccgagccgctccgacaccgggactgaaaatgagacataattatctgc
cacggaggtgttattaccgaagaaatggccgcccagtccttttgaccagctgatcgaagaggtactggctgataatc
ttccacctcctagccattttgaaccacctacctttcacgaactgtatgatttagacgtgacggccccgaagatcc
caacgaggaggcggtttcgagatttttccgactctgtaatgttggcggtgcaggaagggtgacttacttact
tttccgcggcgcccgggtctccggagccgctcacctttccggcagcccgagcagccggagcagagagccttgg
gtccgggtttctatgccaaaccttgtaccggaggtgatcgatccaccagtgacgacgaggatgaagagggtgagga
gtttgtgttagattatgtggagcaccggcgacggttgcaggtcttgtcattatcacggaggaatacgggggac
ccagatattatgtgttcgctttgctatatgaggacctgtggcatgtttgtctacagtaagtgaatattatgggcag
tgggtgatagagtgggtgggtttggtgtggttaatttttttaatttttacagttttgtggttttaagaattttgt
attgtgatttttttaaaaggctcctgtgtctgaacctgagcctgagcccgagccagaaccggagcctgcaagacct
cccgcgctcctaaaatggcgctgtatcctgagacgcccgcacatcacctgtgtccagagaatgcaatagtagtac
ggatagctgtgactccggtccttctaacacacctcctgagatacacccgggtgggtcccgctgtgccccattaaacca
gttgccgtgagagttgggtggcgctcgccaggctgtggaatgtatcgaggacttgcttaacgagcctgggcaacctt
tggacttgagctgtaaacgccccaggccataaggtgtaaacctgtgattgcgtgtgtggttaacgcctttgtttgc
tgaatgagttgatgtaagttaataaagggtgagataatgtttaacttgcatggcgtgttaaatggggcggggctt
aaagggtatataatgcgccgtgggctaattcttggttacatctgacctcatggaggcttgggagtgtttggaagatt
tttctgtgtgcgtaacttgctggaacagagctctaacagtacctcttggttttggagggttctgtggggctcatc
ccaggcaaagttagctctgcagaattaaggaggattacaagtgggaatttgaagagcttttgaaatcctgtggtgag
ctgtttgattctttgaatctgggtcaccaggcgcttttccaagagaaggctcatcaagactttggatttttccacac
cggggcgcgctcgcgctgtgttctttttgagttttataaaggataaatggagcgaagaaacccatctgagcgg
gggttacctgctggattttctggccatgcatctgtggagagcggttgtgagacacaagaatcgctgctactgttg
tcttccgtccgcccggcgataataccgacggaggagcagcagcagcagcaggaggaagccaggcgggcggcgag
agcagagcccatggaacccgagagccggcctggaccctcggaatgaatgttgtagaggtggctgaactgtatcca
gaactgagacgcattttgacaattacagaggatgggcaggggctaaaggggttaaagaggagcggggggcttgtg
aggctacagaggaggctaggaatctagcttttagcttaatgaccagacaccgtcctgagtgtattacttttcaaca
gatcaaggataattgcgctaattgagcttgatctgctggcgagaagtattccatagagcagctgaccacttactgg
ctgcagccaggggatgattttgaggaggctattagggtatatgcaaagggtggcacttaggccagattgcaagtaca
agatcagcaaaccttgtaaatatcaggaattgttgctacatttctgggaacggggccgaggtggagatagatacga
ggatagggtggccttttagatgtagcatgataaatatgtggccgggggtgcttggcatggacgggtggttattatg
aatgtaagggttactggcccaatttttagcggtacggttttctggccaataccaaccttatcctacacggtgtaa
gcttctatgggtttaacaataacctgtgtggaagcctggaccgatgtaagggttcggggctgtgccttttactgctg

ctggaaggggtggtgtgtcgcccaaaagcagggttcaattaagaaatgcctctttgaaaggtgtaccttggt
atcctgtctgagggttaactccagggtgcgccacaatgtggcctccgactgtggttgcttcatgctagtgaagcg
tggtgtgattaagcataacatggtatgtggcaactgcgaggacagggcctctcagatgctgacctgctcgacgg
caactgtcacctgctgaagaccattcacgtagccagccactctcgcaaggcctggccagtgtttgagcataacata
ctgaccgcgtgttcccttgcatgttggttaacaggaggggggtgttccctaccttaccatgcaatttgagtcacacta
agatattgcttgagccccgagagcatgtccaaggtgaacctgaacgggggtgtttgacatgacctgaagatctggaa
ggtgctgaggtacgatgagaccgcaccaggtgcagaccctgcgagtgtggcggtaaacatattaggaaccagcct
gtgatgctggatgtgaccgaggagctgaggccgatcacttggtgctggcctgcaccgcgctgagtttggtctta
gcgatgaagatacagattgaggtactgaaatgtgtggcggtggcttaagggtgggaagaatatataagggtggggg
tcttatgtagttttgtatctgttttgagcagccgcccgcgcctatgagcaccaactcgtttgatggaagcattgtg
agctcatatttgacaacgcgcatgccccatgggcccgggtgcgtcagaatgtgatgggtccagcattgatggtc
gccccgtcctgcccgaactctactaccttgacctacgagaccgtgtctggaacgccgttgagactgcagcctc
cgccgcgcttcagccgctgcagccaccgcccgcgggattgtgactgactttgctttcctgagcccgcttgcaagc
agtgcagcttcccgttcatccgcccgcgatgacaagttgacggctcttttggcacaattggattctttgaccggg
aacttaatgtcgtttctcagcagctgttggtatctgcgccagcaggtttctgccctgaaggcttctccctcccaa
tgcggttttaaacataaataaaaaaccagactctgtttggatttgatcaagcaagtgtcttgctgtctttattta
ggggttttgcgcgcgcggtaggcccgaccagcggtctcggtcgttgagggtcctgtgtatttttccaggacgt
ggtaaaggtgactctggatgttcagatacatgggcataagcccgctctctgggggtggaggtagcaccactgcagagc
ttcatgctgcgggggtggtgtttagatgatccagtcgtagcaggagcgctgggcgtggtgcctaaaaatgtctttc
agtagcaagctgattgccaggggcaggcccttggtgtaagtgtttacaaagcggttaagctgggatgggtgcatac
gtggggatatgagatgcatcttgactgtattttttaggttggtatgttcccagccatatccctccggggattcat
gttgtgcagaaccaccagcacagtgatccggtgcacttgggaaatttgtcatgtagcttagaaggaaatgcgtgg
aagaacttgagacgcccttgtagctccaagattttccatgcattcgtccataatgatggcaatgggcccacggg
cggcggcctgggcgaagataatttctgggatcactaacgtcatagtgtgttccaggatgagatcgcataggccat
ttttacaaagcgcgggcgagggtgccagactgcggtataatggttccatccggcccagggcgtagttacctca
cagatttgcatttcccacgctttgagttcagatggggggatcatgtctacctgcggggcgatgaagaaaacggttt
ccggggtaggggagatcagctgggaagaaagcaggttccctgagcagctgcgacttaccgcagccggtgggcccgt
aatcacacctattaccgggtgcaactggtagttaagagagctgcagctgccgtcatccctgagcaggggggcccact
tcgttaagcatgtccctgactcgcatgttttccctgaccaaataccgccagaaggcgctcgccgccagcgatagca
gttcttgcaaggaagcaaagtttttcaacggtttgagaccgtccgccgtaggcatgttttgagcgtttgaccaag
cagttccaggcggtcccacagctcggtcacctgctctacggcatctcgatccagcatatctctcgttttcgcggt
tgggcggtcttctcgtgtacggcagtagtcggtgctcgctccagacggggccagggtcatgtctttccacgggcgcag
ggtcctcgtcagcgtagtctgggtcacggtgaaggggtgcgctccgggctgcgcgtggccagggtgcgcttgagg
ctggctcctgctggtgctgaagcgctgccggtcttcgccctgcgcgtcgccaggtagcatttgacctggtgtcat
agtccagccccctccgcggtggcccttggcgcgcagcttgcccttgaggaggcgccgcacgaggggcagtgacg
acttttgaggcgtagagcttgggcgcgagaataaccgattccggggagtaggcatccgcgcgcagggccccgcag
acggtctcgcattccacgagccaggtgagctctggccgttcgggggtcaaaaaccaggtttcccccatgctttttga
tgcggtttcttacctctggtttccatgagccggtgtccacgctcggtgacgaaaaggctgtccgtgtccccgtatac
agacttgagaggcctgtcctcgagcggtgttccgcggtcctcctcgtatagaaactcgaccactctgagacaaag

gctcgcgtccaggccagcacgaaggaggctaagtgggaggggtagcggtcgttgtccactaggggggtccactcgc
ccagggtgtgaagacacatgtcgcctcttcggcatcaaggaagggtgattggtttgtaggtgtaggccacgtgacc
gggtgttctgaaggggggctataaaaggggtgggggcgcgttcgtcctcactctcttccgcatcgctgtctgcg
agggccagctgttggggtgagtactccctctgaaaagcgggcatgacttctgcgctaagattgtcagtttccaaaa
acgaggaggatttgatattcacctggcccgcggtgatgcctttgagggtggccgcatccatctggtcagaaaagac
aatctttttgttgtcaagcttgggtggcaaacgacccgtagagggcggttgacagcaacttggcgatggagcgcagg
gtttgggttttgcgcgatcggcgcgtccttggccgcgatgttttagctgcacgtattcgcgcgaacgcaccgcc
attcgggaaagacggtgggtgcgtcgtcgggcaccagggtgcacgcgccaaccgcggttgtgcagggtgacaaggtc
aacgctgggtggctacctctccgcgtaggcgctcgttgggtccagcagaggcgccgcccttgcgcgagcagaatggc
ggtagggggtctagctgcgtctcgtccggggggtctgcgtccacggtaaagacccccgggcagcaggcgcgcgtcga
agtagtctatcttgcacaccttgcaagtctagcgctcgtgccatgcgcggcggaagcgcgcgtcgtatgggtt
gagtgggggaccccatggcatggggtgggtgagcgcggaggcgtagcatgccgcaaatgtcgtaaacgtagaggggc
tctctgagtattccaagatatgtagggtagcatcttccaccgcggatgctggcgcgcacgtaatcgtatagtctgt
gcgagggagcagaggaggtcgggaccgaggttgctacgggcgggctgctctgctcgaagactatctgcctgaagat
ggcatgtgagttggatgatatggttggacgctggaagacggttgaagctggcgtctgtgagacctaccgcgtcacgc
acgaaggaggcgtaggagtcgcgcagcttgttgaccagctcggcggtgacctgcacgtctagggcgcagtagtcca
gggtttccttgatgatgtcatacttatacctgtccctttttttccacagctcgcggttgaggacaaactcttcgcg
gtctttccagtactcttggatcggaacccgctcggcctccgaacggtaagagcctagcatgtagaactggttgacg
gcctggtaggcgcagcatcccttttctacgggtagcgcgtatgcctgcgcggccttccggagcgaggtgtgggtga
gcgcaaagggtgtccctgacctgactttgaggtactggtatgtgaagtcagtgctcgtcgcacccgctgtccca
gagcaaaaagtcgctgcgttttttgaacgcggatgttgacgggcgaagggtgacatcgttgaagagtatctttccc
gcgcgaggcataaagttgcgtgtgatgcggaagggtcccgccacctcggaacgggtgttaattacctgggcggcga
gcacgatctcgtcaaagccgttgatgttgtggccacaatgtaaagttccaagaagcgcgggatgcccttgatgga
aggcaattttttaagttcctcgtaggtgagctcttcaggggagctgagcccgctgctctgaaagggccagcttgca
agatgagggttggaagcgacgaatgagctccacaggtcacgggccattagcatgtgcaggtggtcgcgaaaggtcc
taaactggcgacctatggccattttttctggggtgatgcagtagaaggtaagcgggtcttgttcccagcggtccca
tccaagggttcgcggctaggtctcgcgcggcagtcactagaggctcatctccgccgaacttcatgaccagcatgaag
ggcacgagctgcttcccaaaggcccccatccaagtataggtctctacatcgtaggtgacaaagagacgctcgggtgc
gaggatgcgagccgatcgggaagaactggatctcccgccaccaattggaggagtggctattgatgtgggtgaaagta
gaagtccttgcgacgggcccgaacactcgtgctggcttttgtaaaaacgtgcgcagctactggcagcggtgcacgggc
tgtacatcctgcacgaggttgacctgacgaccgcgcacaaggaagcagagtgggaatttgagccccctgcctggcg
ggtttggctgggtggtcttctacttcggctgcttgtccttgaccgtctggctgctcagggggagttacggtggatcg
gaccaccacgccgcgcgagcccaaagtccagatgtccgcgcgcggcggtcggagcttgatgacaacatcgcgcaga
tgggagctgtccatggctctggagctcccgcggcgctcaggtcaggcgggagctcctgcaggtttacctcgcatagac
gggtcagggcgcgggctagatccaggtgatacctaatttccaggggctgggtgggtggcggtcgatggcttgcaa
gagggcgcatccccgcggcgcgactacgggtaccgcgcggcgggcggtggggccgcgggggtgtccttggatgatgca
tctaaaagcggtgacgcgggcgagccccggaggtagggggggctccggacccgccgggagagggggcaggggcac
gtcggcgccgcgcgcgggcaggagctggtgctgcgcgcgttaggttgcgtggcgaacgcgacgacgcggcggttgatc
tctgaatctggcgccctctgcgtgaagacgacgggcccgggtgagcttgagcctgaaagagagttcgacagaatcaa

70

tgctcgatttgataaacatcctgcagagcatagtgggtgcaggagcgcagcttgagcctggctgacaaggtggccgc
catcaactattccatgcttagcctgggcaagttttacgcccgaagatataccataccccttacgttcccatagac
aaggaggtaaagatcgaggggttctacatgcgcatggcgctgaaggtgcttaccttgagcgacgacctgggcgttt
atcgcaacgagcgcacatccacaaggccgtgagcgtgagccggcgggcgagctcagcgaccgcgagctgatgcacag
cctgcaaagggccctggctggcacgggcagcggcgatagagaggccgagtcctactttgacgcgggcgctgacctg
cgctggggcccaagccgacgcgcctggaggcagctggggccggacctgggctggcggtggcaccgcgcgcgctg
gcaacgtcggcggtggaggaatatgacgaggacgatgagtacgagccagaggacggcgagtactaagcgggtgat
gtttctgatcagatgatgcaagacgcaacggaccggcggtgcggggcgcgctgcagagccagccgtccggcctta
actccacggacgactggcgccaggtcatggaccgcatcatgtcgctgactgcgcgcaatcctgacgcgttccggca
gcagccgcaggccaaccggctctccgcaattctggaagcgggtggccccgcgcgcaaacccacgcacgagaag
gtgctggcgatcgtaaacgcgctggccgaaaacaggggccatccggccccgacgaggccggcctgggtctacgacgcg
tgcttcagcgctggctcggttacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccggctgggtgggggatgtgcgcga
ggcgtggcgacgctgagcgcgcgacgagcagggaacctgggctccatgggtgactaaacgccttccctgagt
acacagccccgcaacgtgccgcggggacaggaggactacaccaactttgtgagcgactgcggctaattggtgactg
agacaccgcaaagtgaggtgtaccagtctgggcccagactatttttccagaccagtagacaaggcctgcagaccgt
aaacctgagccaggtttcaaaaacttgcaggggctgtggggggtgcgggctccacagggcaccgcgcgacctg
tctagcttgctgacgcccactcgcgctgttgctgctgctaatagcgcccttcacggacagtggcagcgtgtccc
gggacacatacctaggtcacttgctgacactgtaccgcgaggccataggtcaggcgcatgtggacgagcactttt
ccaggagattacaagtgtcagccgcgcgctggggcaggaggacacgggcagcctggaggcaaccctaaactacctg
ctgaccaaccggcggcagaagatccccctcggtgcacagtttaaacagcgaggaggagcgcattttgcgtacgtgc
agcagagcgtgagccttaacctgatgcgcgacgggtaacgcccagcgtggcgctggacatgaccgcgcgcaacat
ggaaccgggcatgtatgcctcaaaccggccgtttatcaaccgcctaattggactacttgcatcgcgcgccgcgctg
aaccccgagtatttcaccaatgccatcttgaaccgcactggctaccgccccctggtttctacaccgggggattcg
aggtgcccgagggtaacgatggattcctctgggacgacatagacgacagcgtgttttccccgcaaccgcagacct
gctagagttgcaacagcgcgagcaggcagaggcgcgctgcgaaaggaaagcttccgcaggccaagcagcttgctc
gatctaggcgctgcggccccgcggtcagatgctagtagccatttccaagcttgatagggtctcttaccagcactc
gcaccaccgccccgcgcctgctgggagaggaggagtacctaaacaactcgctgctgcagccgcagcgcaaaaaa
cctgcctccggcattttccaacaacgggatagagagcctagtggacaagatgagtagatggaagacgtacgcgcag
gagcacagggacgtgccaggccccgcgccccaccgctcgtcaaaggcacgaccgtcagcggggtctgggtgtggg
aggacgatgactcggcagacgacagcagcgtcctggatttgggaggagtggaaccctttgcgcaccttcgccc
caggctgggggagaatgttttaaaaaaaaaaagcatgatgcaaaaataaaaaactcaccaaggccatggcaccgagc
gttggttttcttgattcccccttagtatgcggcgcgcgcgatgtatgaggaaggtcctcctcctcctacgagag
tgtggtgagcgcgccagtgggcgcgcgctgggttctcccttcgatgctccccctggaccgcgctttgtgcct
cccggtacctgcggcctaccggggggagaaacagcactcggttactctgagttggcaccctattcgacaccaccc
gtgtgtacctgggtggacaacaagtcaacggatgtggcactccctgaactaccagaacgaccacagcaactttctgac
cacggtcattcaaaaacaatgactacagccccggggaggcaagcacacagaccatcaatcttgacgaccggctgcac
tggggcggcgacctgaaaaccatcctgcataccaacatgccaaatgtgaacgagttcatgtttaccaataagttta
aggcgcggtgatggtgtcgcttgcttactaaggacaatcaggtggagctgaaatacagtggtggagtacac
gctgcccaggggcaactactccgagaccatgaccatagaccttatgaacaacgcgatcgtggagcactacttgaaa

gtgggcagacagaacggggttctggaaagcgacatcggggtaaagtttgacacccgcaacttcagactgggggttg
accccgctcactggtcttgtcatgcctggggtatatacaaacgaagccttccatccagacatcattttgtgccagg
atgcggggttgacttcacccacagccgctgagcaacttgttgggcatccgcaagcggcaacccttcaggagggc
tttaggatcacctacgatgatctggagggtggtaacattcccgcactgttgatgtggacgcctaccaggcgagct
tgaaagatgacaccgaacagggcgggggtggcgagggcgagcaacagcagtggcagcggcgcggaagagaactc
caacgcggcagccgcggcaatgcagccggtggaggacatgaacgatcatgccattcgcgcgacacctttgccaca
cgggctgaggagaagcgcgctgaggccgaagcagcggccgaagctgccgccccgctgcgcaaccgaggtcgaga
agcctcagaagaaaccggtgatcaaacccctgacagaggacagcaagaaacgcagttacaacctaataagcaatga
cagcaccttcacccagtagccgagctggtaccttgcatataactacggcgacctcagaccggaatccgctcatgg
accctgctttgcactcctgacgtaacctgcggtcgggagcaggtctactggctcgttgccagacatgatgcaagacc
ccgtgaccttccgctccacgcgccagatcagcaactttccggtgggtggcgccgagctgttgcccgtgactccaa
gagctttctacaacgaccaggccgtctactcccactcactccgagtttacctctctgacccacgtgttcaatcgc
tttcccgagaaccagattttggcgcgcccgccagccccaccatcaccacgtcagtgaaaacgttctgtctctca
cagatcacgggacgctaccgctgcgcaacagcatcggaggagtcagcgagtgaccattactgacgccagacgcgc
cacctgccccctacgtttacaaggccctgggcatagtctcgccgcgctcctatcgagccgcactttttgagcaagc
atgtccatccttatatcgcccagcaataacacaggctggggcctgcgcttccaagcaagatgtttggcggggcca
agaagcgtccgaccaacacccagtgcgctgcgcgggcactaccgcgcgccctggggcgcgcacaaacgcggccg
cactgggcgcaccacgctcgatgacgccatcgacgcggtgggtggaggaggcgcgcaactacagccccacgcgccca
ccagtgctccacagtggacgcggccattcagaccgtggtgcgcgagcccgcgctatgctaaaatgaagagacggc
ggaggcgcgtagcacgtcgccaccgcccgcgacccggcactgccgccccacgcgcggcgggccctgcttaaccg
cgcacgtcgcacggccgacggcgccatgcgggccgctcgaaggctggccgcgggtattgtcactgtgcccccc
aggtccaggcgacgagcggccgcccagcagccgcggccattagtgtatgactcagggtcgaggggcaacgtgt
attgggtgcgcgactcggttagcgccctgcgctgcccgtgcgcacccgcccccccgcgcaactagattgcaagaaa
aaactacttagactcgtactgttgatgtatccagcggcgggcgcgcaacgaagctatgtccaagcgcaaaatc
aaagaagagatgtccagggtcatcgcgccggagatctatggccccccgaagaaggaagagcaggattacaagcccc
gaaagctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgatgaacttgacgacgaggtggaactgctgcacgc
taccgcgcccaggcgacgggtacagtggaaaggtcgacgcgtaaaacgtgttttgacccggcaccacgtagtc
tttacgcccgtgagcgctccaccgcacctacaagcgctgtatgatgaggtgtacggcgacgaggacctgcttg
agcaggccaacgagcgcctcggggagtttgccctacggaaagcggcataaggacatgctggcgttccgctggacga
gggcaacccaacacctagcctaaagcccgtaacactgcagcaggtgctgcccgcgcttgaccgtccgaagaaaag
cgcgccctaaagcgcgagctctggtgacttggcacccaccgtgcagctgatggtacccaagcgccagcgactggaag
atgtcttggaaaaaatgaccgtggaacctgggctggagcccgaggtccgcgtgcggccaatcaagcaggtggcgcc
gggactgggcgtgcagaccgtggacgttcagatacccaactaccagtagcaccagtattgccaccgccacagagggc
atggagacacaaacgtccccggttgccctcagcggtggcggtatgccgcggtgcaggcggtcgtgcggccgcgtcca
agacctctacggaggtgcaaacggaccgctggatgttttcgctttcagcccccgcgccccgcggttcgaggaa
gtacggcgcccgccagcgctactgcccgaatatgcccctacatccttccattgcgctacccccggctatcgtggc
tacacctaccgccccagaagacgagcaactaccgcagccgaaccaccactggaacccgcccgcgctcgccgtc
gccagcccgtgctggccccgatttccgtgcgcagggtggctcgcgaaggaggcaggacctggtgctgccaacagc
gcgctaccaccccagcatcgtttaaagccggtctttgtggttcttgacagatatggccctcacctgccgcctccgt

ttccccgtgccgggattccgaggaagaatgcaccgtaggaggggcatggccggccacggcctgacggggcgcatgc
gtcgtgcgcaccaccggcgggcgcgcgctgcaccgtcgcatgcgcggcggtatcctgcccctccttattccact
gatcgccgcggcgattggcgccgtgcccggaattgcatccgtggccttgacaggcgagagacactgattaaaaaca
agttgcatgttgaaaaatcaaaaataaaaagtctggactctcacgctcgcttggctcctgtaactatttttagaatg
gaagacatcaactttgcgtctctggccccgcgacacggctcgcgcccgttcatgggaaactggcaagatatcgga
ccagcaatatgagcgggtggcgcccttcagctggggctcgctgtggagcggcattaaaaatttcggttccaccgttaa
gaactatggcagcaaggcctggaacagcagcacaggccagatgctgagggataagttgaaagagcaaaaatttccaa
caaaaggtggttagatggcctggcctctggcattagcggggtggtggacctggccaaccaggcagtgcaaaaataaga
ttaacagtaagcttgatccccgccctcccgtagaggagcctccaccggccgtggagacagtgtctccagaggggcg
tgggcaaaagcgtccgcgccccgacagggaagaaactctgggtgacgcaaatagacgagcctccctcgtagaggag
gcaactaaagcaaggcctgccaccaccgctcccatcgcgcccatggctaccggagtgtctgggccagcacacaccg
taacgctggacctgcctccccccgcccagacaccagcagaaaacctgtgctgccaggccccaccgcccgttgttgtaac
ccgtcctagccgcgctccctgcgcgcgcccagcgggtccgcgatcgttgcgccccgtagccagtggcaactgg
caaagcacactgaacagcatcgtgggtctgggggtgcaatccctgaagcgccgacgatgttctgaatagctaacg
tgtcgtatgtgtgtcatgtatgcgtccatgtcgccgcccagaggagctgctgagccgcccgcgcgcccgtttccaag
atggctaccccttcgatgatgccgcagtggctttacatgcacatctcgggccaggacgcctcggagtacctgagcc
ccgggctggtgcagtttgcccgcgccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagtttagaaaacccacggtggc
gcctacgcacgacgtgaccacagaccggtcccagcgtttgacgctgcggttcacccctgtggacctgaggatact
gcgtactcgtacaaggcgcggttcaccctagctgtgggtgataaccgtgtgctggacatggcttccacgtactttg
acatccgcggcgtgctggacaggggccctacttttaagccctactctggcactgcctacaacgccctggctcccaa
gggtgccccaaatccttgcaatgggatgaagctgtactgtcttgaataaacctagaagaagaggacgatgac
aacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatttgggcaggcgcccttattctggtataa
atattacaaaggagggtattcaaataggtgtcgaaggtcaaacacctaaatatgccgataaaacatttcaacctga
acctcaaataggagaatctcagtggtagaaactgaaattaatcatgcagctgggagagtccttaaaaagactacc
ccaatgaaacctatgttacgggttcatatgcaaaaccacaaatgaaaatggagggcaaggcattcttgtaaagcaac
aaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatttttctcaactactgaggcgaccgcaggcaatggtgataa
cttgactcctaaagtggattgtacagtgaagatgtagatatagaaacccagacactcatatttcttacatgccc
actattaaggaaggttaactcacgagaactaatgggccaacaatctatgcccacaggcctaattacattgctttta
gggacaattttattgggtctaattgtattacaacagcagggtaatatgggtgttctggcgggccaagcatcgagtt
gaatgctgtttagatttgcaagacagaaacacagagctttcataccagcttttgccttgattccattggtgataga
accaggtacttttctatgtggaatcaggctgttgacagctatgatccagatgttagaattattgaaaatcatggaa
ctgaagatgaacttccaaattactgctttccactgggaggtgtgattaatacagagactcttaccaggtaaaacc
taaaacaggctcaggaaaatggatgggaaaaagatgtacagaattttcagataaaaatgaaataagagttggaaat
aattttgccatggaaatcaatctaaatgccaacctgtggagaaatttcctgtactccaacatagcgtgtatttgc
ccgacaagctaaagtacagtccttccaacgtaaaaatttctgataacccaaacacctacgactacatgaacaagcg
agtgggtggctcccgggttagtgactgtacattaaccttgagcacgctggcccttgactatatggacaacgtc
aaccatttaaccaccaccgcaatgctggcctgcgctaccgctcaatgttgcctgggcaatggctcgctatgtgcct
tccacatccagggtgcctcagaagttctttgccattaaaaacctccttctcctgcggggtcatacacctacgagt
gaacttcaggaaggatgttaacatggttctgcagagctccctaggaaatgacctaaagggttgacggagccagcatt

aagtttgatagcatttgcctttacgccaccttcttccccatggcccacacaccgcctccacgcttgaggccatgc
ttagaaacgacaccaacgaccagtcctttaacgactatctctccgccgccaacatgctctaccctataaccgcca
cgctaccaacgtgcccataatccatccccctcccgaactggggcggtttccgcggctgggccttcacgcgccttaag
actaaggaaaccccatcactgggctcgggctacgaccttattacacctactctggctctataccctacctagatg
gaacctttttacctcaaccacacctttaagaaggctgccattacctttgactcttctgtcagctggcctggcaatga
ccgcctgcttaccaccaacgagtttgaaattaagcgctcagttgacggggagggttacaacgttgcccagtgtaac
atgaccaaagactggttcctgggtacaaatgctagctaactataacattggctaccagggtctctatatcccagaga
gctacaaggaccgcatgtactccttcttttagaaacttccagcccatgagccgtcaggtgggtggatgataactaata
caaggactaccaacaggtgggcacacctacaccaacacaacactctggatttgttggctaccttgccccaccatg
cggaaggacaggcctaccctgctaacttcccctatccgcttataggcaagaccgcagttgacagcattaccaga
aaaagtttctttgcatcgccctttggcgcatccattctccagtaactttatgtccatggggcgactcacaga
cctgggcccacaccttctctacgccaactccgcccactccctagacatgacttttgaggtggatcccatggacgag
cccaccttctttatgttttgtttgaagtctttgacaaggctccgtgtgcaccagccgcaccgcggtcatcgaaa
ccgtgtacctgcgacgccccttctcgccggcaacgccacacataaagaagcaagcaacatcaacaacagctgcc
gccatgggctccagtgagcaggaactgaaagccattgtcaaagatcttggttgtgggccatattttttgggcacct
atgacaagcgctttccaggctttgtttctccacacaagctcgccctgcgccatagtcaatacggccggtcgcgagac
tgggggcgctacactggatggcctttgcttgaacccgcactcaaaaacatgctacctctttgagccctttggcttt
tctgaccagcgactcaagcaggtttaccagtttgagtacgagtcactcctgcgccgtagcgccattgcttcttccc
ccgaccgctgtataacgctggaaaagtccacccaaagcgctacaggggcccacactcgccgcctgtggactattctg
ctgcatgtttctccacgcctttgccaactggccccaaactcccatggatcacaaccccaccatgaaccttattacc
ggggtacccaactccatgctcaacagtccccaggtacagcccacctgcgtcgcaaccaggaacagctctacagct
tccctggagcgccactcgccctacttccgcagccacagtgcgcagattaggagcgccacttctttttgtcacttgaa
aaacatgtaaaaataatgtactagagacactttcaataaaggcaaatgcttttatttgtacactctcggggtgatta
tttacccccacccttgccgtctgcgcggtttaaaaatcaaaggggttctgccgcgcatcgctatgcgccactggca
gggacacgttgcgatactgggtgttttagtgctccacttaaaactcaggcacaaccatccgcggcagctcggtgaagtt
ttcactccacaggtgcgcaccatcaccaacgcgttttagcaggtcgggcgccgatatcttgaagtcgcagttgggg
cctccgcctgcgcgcgcgagttgcgatacacagggttgccagcactggaacactatcagcgccgggtgggtgcacgc
tgccagcacgctcttgtcggagatcagatccgcgtccaggtcctccgcgttgctcaggcggaacggagtcaactt
tggtagctgccttcccaaaaaggcgcggtgccaggtttgagttgcactcgccagctagtgccatcaaaagggtga
ccgtgcccggcttgggcggttaggatacagcgctgcataaaagccttgatctgcttaaaagccacctgagcctttg
cgcttcagagaagaacatgccgcaagacttgccgaaaaactgattggccggacaggccgcgtcgtgcacgcagca
ccttgcgctgggtgttgagatctgcaccacatttcggccccaccggttcttcacgatcttgcccttgctagactgc
tcttcagcgcgcgctgcccgttttcgctcgctacatccatttcaatcacgtgctccttatttatcataatgcttc
cgtgtagacacttaagctcgcttcgatctcagcgagcggtgcagccacaacgcgcagcccggtgggctcgatg
cttgttaggtcacctctgcaaacgactgcaggtacgctgcaggaatgccccatcatcgtcacaaaggtcttgttg
ctgggtgaaggctcagctgcaacccgcggtgctcctcgcttcagccaggtcttgcatacggccgcccagagcttccactt
ggtcaggcagtagtttgaagttcgcttttagatcgttatccacgtgggtacttgtccatcagcgcgcgcgagcctc
catgcccttctcccacgcagacagatcggcacactcagcgggttcataccgtaatttcactttccgcttcgctg
ggctcttctcttctcttgcgtccgcataaccacgcgccactgggtcgcttctcattcagccgcccgcactgtgcgt

tacctccttttgccatgcttgattagcacccggtgggttgctgaaacccaccattttagtagcgccacatcttctctttc
ttcctcgctgtccacgattacctctggtgatggcgggcgctcgggcttgggagaagggcgcttctttttcttcttg
ggcgcaatggccaaatccgccgccgaggtcgatggccgcgggctgggtgtgcgcggcaccagcgctcttgtgatg
agtcttctctgctcctcggaactcgatacgccgcctcatccgcttttttggggcgccccggggaggcgggcggcgacgg
ggacgggggacgacacgtcctccatgggttgggggacgtcgccgcgcaccgcgtccgcgctcgggggtggtttcgcg
tgctcctcttccccgactggccatttcttctcctataggcagaaaaagatcatggagtcagtcgagaagaaggaca
gcctaaccgccccctctgagttcgccaccaccgcctccaccgatgccgccaacgcgcctaccaccttccccgtcga
ggcacccccgcttgaggaggaggaagtgattatcgagcaggaccaggttttgtaagcgaagacgacgaggaccgc
tcagtaccaacagaggataaaaaagcaagaccaggacaacgcagaggcaaacgaggaacaagtggggcggggggacg
aaaggcatggcgactacctagatgtgggagacgacgtgctgttgaaagcatctgcagcgccagtgcgccattatctg
cgacgcgttgcaagagcgcgagcgatgtgccctcgccatagcggatgtcagccttgccctacgaacgccacctatct
tcaccgcgcttccccccaaacgccaagaaaacggcacatgcgagcccaacccgcgcctcaacttctaccccgat
ttgcgctgccagaggtgcttgccacctatcacatctttttccaaaactgcaagataccctctctgcccgtgcca
ccgcagccgagcggacaagcagctggccttgccgagggcgctgtcataacctgatatcgctcgctcaacgaagt
ccaaaaatctttgagggcttggacgcgacgagaagcgcgcgccaaacgctctgcaacaggaaaacagcgaaaatg
aaagtcactctggagtggttggaactcgaggtgacaacgcgcgcctagccgtactaaaacgcagcatcgaggt
caccacctttgcctaccggcacttaacctacccccaaaggtcatgagcacagtcagtgagtgatcgctgcgc
cgtgcgcagccccctggagagggatgcaaatttgcaagaacaaacagaggaggccctacccgcagttggcgacgagc
agctagcgcgctggcttcaaacgcgcgagcctgccgacttgaggagcgacgcaaaactaatgatggccgcagtgct
cgttaccgtggagcttgagtgatgcagcggttcttttgctgacccggagatgcagcgcaagctagaggaaacattg
cactacacctttcgacagggctacgtacgccaggcctgcaagatctccaacgtggagctctgcaacctggctctct
accttggaaattttgcacgaaaaccgccttgggcaaaacgtgcttcatccacgctcaaggcgaggcgccgcgga
ctacgtccgcgactgcgtttacttatttctatgtacacctggcagacggccatgggcgtttggcagcagtgcttg
gaggagtgaacctcaaggagctgcagaaactgctaaagcaaaactgaaggacctatggacggccttcaacgagc
gctccgtggccgcgcacctggcggacatcattttccccgaacgcctgcttaaaacctgcaacagggtctgccaga
cttcaccagtc aaagcatgttgcaaaacttttaggaactttatcttagagcgctcaggaatcttggccgccacctgc
tgtgcacttcttagcgactttgtgcccattaagtaccgcgaatgccctccgcttggggccactgctaccttc
tgcagctagccaactaccttgccctaccactctgacataatggaagacgtgagcggtgacggtctactggagtgtca
ctgtcgctgcaacctatgcaccccgccacgctccctgggttgcaattcgagctgcttaacgaaagtcaaattatc
ggtagctttgagctgcagggtccctcgccctgacgaaaagtccgcggctccggggtgaaactcactccggggctgt
ggacgtcggttaccttcgcaaatttgtagctgaggactaccacgcccacgagattaggttctacgaagaccaatc
ccgcccgcgaatgcggagcttaccgctgcgtcattaccaggggccacattcttggccaattgcaagccatcaac
aaagccccgccaagagtttctgtctacgaaaggacggggggtttacttggacccccagtcggcgaggagctcaacc
caatccccccgcccgcgagccctatcagcagcagccgcgggccccttgcttcccaggatggcacccaaaaagaagc
tgcagctgccgcgccaccacggacgaggaggaatactgggacagtcaggcagaggaggttttggacgaggagga
ggaggacatgatggaagactgggagagcctagacgaggaagcttccgaggtcgaagaggtgtcagacgaaacaccg
tcacctcggtcgcatccccctcgccggcgccccagaaatcggaaccgggtccagcatggctacaacctccgctc
ctcaggcgccgcccgcgactgccgttcgccgacccaaccgtagatgggacaccactggaaccaggggccggttaagtc
caagcagccgcccgcgttagcccaagagcaacaacagcgccaaggctaccgctcatggcgcgggcacaagaacgcc

atagttgcttgcttgcaagactgtgggggcaacatctccttcgcccgcgctttcttctctaccatcacggcgtgg
ccttcccccgtaacatcctgcattactaccgtcatctctacagcccatactgcaccggcggcagcggcagcggcag
caacagcagcggccacacagaagcaaaggcgaccgtagcaagactctgacaaagcccaagaaatccacagcggc
ggcagcagcaggaggaggagcgctgctgttgccgcccacgaaccgctatcgacccgcgagcttagaaacaggatt
tttccactctgtatgctatatttcaacagagcagggggccaagaacaagagctgaaaataaaaaacaggctctctgc
gatccctcacccgcagctgcctgtatcacaaaagcgaagatcagcttcggcgccacgctggaagacgcgagggtct
cttcagtaaaatactgcgcgctgactcttaaggactagtttcgcgcctttctcaaatttaagcgcgaaaactacgt
catctccagcggccacacccggcgccagcacctgtcgtcagcgccattatgagcaaggaaattcccacgccttaca
tgtggagttaccagccacaaatgggacttgcggtggagctgcccagactactcaaccggaataaactacatgag
cgcggggacccacatgatatcccggtcaacggaatccgcgcccaccgaaaccgaattctcttggacaggcggct
attaccaccacacctcgtaataaccttaatccccgtagttggcccgtgcccgtgtaccaggaaagtcccgctc
ccaccactgtggtacttcccagagacgcccaggccgaagttcagatgactaactcagggggcgagcttgcgggcgg
ctttcgctacagggtgcggtcgcccgggcaggggtataactcacctgacaatcagagggcgaggtattcagctcaac
gacgagtcggtgagctcctcgcttggtctccgtccggacgggacatttcagatcgcgggcgccggccgctccttcat
tcacgcctcgctcaggcaatcctaactctgcagacctcgctcctctgagccgcgctctggaggcattggaactctgca
atattattgaggagtttggtccatcggtctacttttaaccccttctcgggacctcccggccactatccggatcaattt
attcctaactttgacgcggttaaaggactcggcgggacggctacgactgaatgtaagtggagaggcagagcaactgc
gcctgaaacacctggtccactgtcgcgcccacaagtgtttgcccgcgactccggtgagttttgctactttgaatt
gcccaggatcatatcgaggggccggcgccacggcgctccggcttaccgcccaggagagcttgcccgtagcctgatt
cgggagttttaccagcgccccctgctagttgagcgggacaggggacctgtgttctcactgtgatttgcaactgtc
ctaaccttggtattacatcaagatctttgttgccatctctgtgctgagtataataaatacagaaattaaaatatact
ggggctcctatcgccatcctgtaaaccgacacctcttcacccgcccagcaaaccaaggcgaaccttacctggtac
ttttaacatctctccctctgtgatttacaacagtttcaaccagacggagtgagctacagagaaacctctccgag
ctcagctactccatcagaaaaaacaccacctccttacctgcgggaacgtacgagtgcgtcaccggccgctgcac
cacacctaccgcctgaccgtaaaccagactttttccggacagacctcaataactctgtttaccagaacaggaggtg
agcttagaaaacccttagggatttaggccaaggcgagctactgtggggttatgaacaattcaagcaactctac
gggctatttctaattcaggtttctctagaatcggggttggggttattctctgtcttggtattctttattcttata
ctaacgcttctctgcctaaggctcgccgctgctgtgtgcacatttgcatattattgtcagctttttaacgctggg
gtcgccaccaagatgattaggtacataatcctaggtttactcaccttgcgtcagcccaggtaccacccaaaag
gtggatttttaaggagccagcctgtaattgttacattcgcagctgaagctaatagtgacacctcttataaaatgca
ccacagaacatgaaaagctgcttattcgccacaaaaacaaaattggcaagtatgctgtttatgctattttggcagcc
aggtagactacagagtataatgttacagttttccagggtaaaagtcataaaacttttatgtatacttttccattt
tatgaaatgtgcgacattaccatgtacatgagcaaacagtataagttgtggccccacaaaattgtgtggaaaaca
ctggcactttctgctgcactgctatgctaattacagtgtctcgcttggtctgtaccctactctatattaaatacaa
aagcagacgcagctttattgaggaaaagaaaatgccttaatttactaagttacaaagctaattgtcaccactaactg
ctttactcgctgcttgcaaaaacaaattcaaaaagttagcattataattagaataggattttaaccccccggtcatt
tcttgcctcaataccattccccgaacaattgactctatgtgggatatgctccagcgctacaaccttgaaagtcaggc
ttcctggatgtcagcatctgactttggccagcacctgtcccgcggattttgttccagtcctaactacagcgaccacc
ctaacagagatgaccaacacaaccaacgcggccgctaccggacttacatctaccacaaatacaccccaagttt

ctgcctttgtcaataactgggataacttgggcatgtggtggttctccatagcgcttatgtttgtatgccttattat
tatgtggctcatctgctgcctaaagcgcaaacgcgcccaccacccatctatagtcccatcattgtgctacacca
aacaatgatggaatccatagattggacggactgaaacacatgttcttttctcttacagtatgattaaatgagacat
gattcctcgagtttttatattactgacccttggtgcgcttttttgtgcgctgctccacattggctgcggtttctcac
atcgaagtagactgcattccagccttcacagtctatgttgccttacggatttgtcaccctcacgctcatctgcagcc
tcatcactgtggctcatcgctttatccagtgcattgactgggtctgtgtgcgcttgcatactcagacaccatcc
ccagtacaggacaggactatagctgagcttcttagaattctttaattatgaaatttactgtgacttttctgctga
ttatttgcaccctatctgcttttgttccccgacctccaagcctcaaagacatatatcatgcagattcactcgtat
atggaatattccaagttgctacaatgaaaaagcgatctttccgaagcctggttatatgcaatcatctctgttatg
gtgttctgcagtaccatcttagccctagctatataatccctaccttgacattggctggaaacgaatagatgccatga
accaccaactttccccgcgcccgtatgcttccactgcaacaagttgttgcggcggtttgtcccagccaatca
gcctcgccccacttctcccacccccactgaaatcagctactttaatctaacaggaggagatgactgacaccctaga
tctagaaatggacggaattattacagagcagcgctgctagaaagacgcagggcagcgccgagcaacagcgcatg
aatcaagagctccaagacatggttaacttgcaccagtgcaaaaggggtatcttttgtctggtaaagcaggccaaag
tcacctacgacagtaataaccacggacaccgccttagctacaagttgccaccaagcgtcagaaattggtggtcat
ggtgggagaaaagccattaccataactcagcactcggtagaaaccgaaggctgcattcactcaccttgtcaagga
cctgaggatctctgcacccttattaagacctgtgcggtctcaaagatcttattccctttaactaataaaaaaaaa
taataaagcatcacttacttaaaatcagttagcaaatttctgtccagtttattcagcagcacctccttgcctcct
cccagctctggtattgcagcttctcctggtgctgcaaactttctccacaatctaaatggaatgtcagtttctcctg
ttcctgtccatccgcaccactatcttcatgttgttgcagatgaagcgcgcaagaccgtctgaagataccttcaac
ccgctgtatccatagacacggaaaccggtcctccaactgtgccttttcttactcctcctttgtatccccaatg
ggtttcaagagagtcaccttgggtactctcttgcgcctatccgaacctctagttacctccaatggcatgcttgc
gctcaaatgggcaacggcctctcttggacgaggccggcaaccttacctcccaaatgtaaccactgtgagccca
cctctccgaggagacaagtcaaacataaacctggaaatatctgcaccctcacagttacctcagaagccctaactg
tggctgcccgcacctctaattggtcggggcaacacactcaccatgcaatcacaggccccgctaaccgtgcacga
ctccaaacttagcattgccaccaaggacccctcacagtgtcagaaggaaagctagccctgcaaacatcaggcccc
ctcaccaccaccgatagcagtaccttactatcactgcctcaccctcctaactactgccactggtagcttgggca
ttgacttgaaagagcccatttatacacaataatggaaaacttaggactaaagtacggggctcctttgcatgtaacaga
cgacctaaacactttgaccgtagcaactgggtccaggtgtgactattaataataacttcttgcaactaaagtact
ggagccttgggttttgattcacaaggcaatatgcaacttaatgtagcaggaggactaaggattgattctcaaaaca
gacgccttatacttgatgttagttatccgtttgatgtctaaaaccaactaaatctaagactaggacagggccctct
ttttataaactcagcccacaacttggatattaactacaacaaaggcctttacttgtttacagcttcaacaattcc
aaaaagcttgaggtaacctaaagcactgccaaaggggttgatgtttgacgctacagccatagccattaatgcaggag
atgggcttgaatttgggttcacctaatgcaccaaacacaaatccccctcaaaacaaaaattggccatggcctagaatt
tgattcaacaaggctatggttcctaaactaggaactggccttagttttgacagcacaggtgccattacagtagga
aacaaaaataatgataagctaactttgtggaccacaccagctccatctcctaactgtagactaaatgcagagaaag
atgctaaactcactttggctttaacaaaatgtggcagtcataacttgcctacagtttcagttttggctgttaaagg
cagtttggctccaatatctggaacagttcaaagtgtcatcttattataagatttgacgaaaatggagtgctacta
aacaattccttcttgaccacagaatattggaactttagaaatggagatcttactgaaggcacagcctatacaaacg

ctgttggatttatgcctaacctatcagcttatccaaaatctcacggtaaaactgccaaaagtaacattgtcagtc
agtttactttaacggagacaaaactaaacctgtaacactaaccattacactaaacgggtacacaggaacaggagac
acaactccaagtgcatactctatgtcattttcatgggactggctctggccacaactacattaatgaaatatttgcca
catcctcttacactttttcatacattgcccagaataaagaatcgtttgtgttatgtttcaacgtgtttatttttc
aattgcagaaaatttcaagtcatttttcattcagtagtatagccccaccaccacatagcttatacagatcaccgta
ccttaatacaactcacagaaccctaggtattcaacctgccacctccctcccaacacacagagtacacagtcctttct
ccccggctggccttaaaaagcatcatatcatgggtaacagacatattcttaggtgttatattccacacggtttctt
gtcgagccaaacgctcatcagtgatattaataaaactccccgggcagctcacttaagttcatgtcgctgtccagctg
ctgagccacaggctgctgtccaacttgcggttgcttaacggggcggaaggagaagtcacgcctacatgggggta
gagtcataatcgtgcatcaggatagggcggtggtgctgcagcagcgcggaataaaactgctgcccgcgcgctccg
tctgcaggaatacaacatggcagtggtctctcagcgatgattcgaccgcccgcagcataaggcgcttgtctc
ccgggcacagcagcgccacctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccacaatatgtttcaaa
atcccacagtgcaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaaccacagtgggccatcataccacaagc
gcaggtagattaagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattacctcttttggcatgttgtaattcac
cacctcccgggtaccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatcctaaccagctggccaaaacc
tgcccgcgcgctatacactgcagggaaccgggactggaacaatgacagtgagagcccaggactcgtaaccttgga
tcatcatgctcgtcatgatatcaatgttggcacaacacaggcacacgtgcatacacttctcaggattacaagctc
ctcccgcgttagaaccatatcccagggaacaaccattctctgaatcagcgtaaatcccacactgcagggaagacct
cgcacgtaactcacgttgtgcattgtcaaagtgttacattcgggcagcagcggtgatcctccagtatggtagcgc
gggtttctgtctcaaaaggaggtagacgatccctactgtacggagtgcgccgagacaaccgagatcgtgttggtcg
tagtgtcatgccaatggaacgccggacgtagtcataatttctgaagcaaaaccaggtgcgggcgtgacaaacaga
tctgcgtctccggtctcgccgcttagatcgctctgtgtagtagttgtagtatatccactctctcaaagcatccagg
cgccccctggcttcgggttctatgtaaacctcttcatgcgcgcgtgccctgataacatccaccaccgcagaataag
ccacaccagccaacctacacattcgttctgcgagtcacacacgggaggagcggggaagagctggaagaacctgtt
tttttttttattccaaaagattatccaaaacctcaaaatgaagatctattaagtgaacgcgctcccctccgggtggc
gtggtcaaactctacagccaaagaacagataatggcatttgaagatgttgcacaatggcttccaaaaggcaaacg
gccctcacgtccaagtggacgtaaaggctaaacccttcagggtgaatctcctctataaacattccagcaccttcaa
ccatgcccaataattctcatctcgccaccttctcaatatatctctaagcaaatcccgaatattaagtccggccat
tgtaaaaatctgctccagagcgccctccaccttcagcctcaagcagcgaatcatgattgcaaaaattcaggttctt
cacagacctgtataagattcaaaagcggaacattaacaaaaataccgcgatcccgtaggtcccttcgcagggccag
ctgaacataatcgtgcaggtctgcacggaccagcgcgggccacttccccgccaggaacctgacaaaagaaccaca
ctgattatgacacgcatactcgagctatgctaaccagcgtagccccgatgtaagcttgttgcatgggcgggcgata
taaaatgcaagggtgctgctcaaaaaatcaggcaaagcctcgcgcaaaaaagaaagcacatcgtagtcatgctcatg
cagataaaggcaggtgaagctccggaaccaccacagaaaaagacaccatttttctctcaaacatgtctgcgggttct
tgcataaacacaaaaataaaaatacaaaaaaacatttaaacattagaagcctgtcttacaacaggaaaaacaacct
tataagcataagacggactacggccatgccggcgtagccgtaaaaaaactggtcaccgtgattaaaaagcaccacc
gacagctcctcggtcatgtccggagtcataatgtaagactcggtaaacacatcaggttgattcacatcggtcagtg
ctaaaaagcgaccgaaatagccccgggggaatacatacccgaggcgtagagacaacattacagcccccataggagg
tataacaaaattaataggagagaaaaacacataaacacctgaaaaacctcctgcctaggcaaaatagcacctcc

cgctccagaacaacatacagcgcttccacagcggcagccataacagtcagccttaccagtaaaaaagaaaacctat
taaaaaaacaccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccaagtgcagagcgagtata
tataggactaaaaaatgacgtaacggttaaagtccacaaaaaacaccagaaaaccgcacgcgaacctacgcccag
aaacgaaagccaaaaaacccacaacttcctcaaatcgctcacttccgttttccacggttacgtcacttcccatttta
agaaaactacaattcccaacacatactagttactccgcctaaaacctacgtcacccgccccgttccacgccccg
cgccacgtcacaaactccacccccctcattatcatattggcttcaatccaaaataaggtatattattgatgatgt

[0259] SEQ ID NO:4-ICOVIR15K-TD-gp100-tyr

[0260] catcatcaataatataccttattttggattgaagccaatatgataatgagggggtggagtttgtgacg
tggcgcggggctgggaacggggcggtgacgtagtagtggtggcggaagtgtgatgttgcaagtgtggcggaacac
atgtaagcgacggatgtggcaaaagtacgtttttgggtgtgcgcgggtgtacacaggaagtgacaattttcgcgcg
gttttagcggtatgttgtagtaattttgggcgtaaccgagtaagatttgccattttcgcgggaaaactgaataag
aggaagtgaatctgaataattttgtgttactcatagcgcgtaatatgttctagggcgcggggactttgaccgt
ttacgtggagactcgcccaggtgttttctcaggtgttttccgcgtacgtcgcggtctgtggctctttcgcgga
aaaaggattttggcgcgtaaaagtggttcgagtacgtcgcggtctgtggctctttcgcggaaaaaggattttggcg
cgtaaaagtggttcgagtagctcgaccacaaaccccgccagcgtcttgtcattggcgctcgacgtgtacggggt
caaagtggcggtttattattatagtcagctgacgtgtagtgatttatacccggtgagttcctcaagaggccact
cttgagtgcacgagtagagttttctcctccgagccgctccgacaccgggactgaaaatgagacatattatctgc
cacggaggtgttattaccgaagaaatggccgccagtcctttggaccagctgatcgaagaggtactggctgataatc
ttccacctcctagccattttgaaccacctacccttcacgaactgtatgatttagacgtgacggccccgaagatcc
caacgaggaggcggtttcgagatttttccgactctgtaatgttggcggtgcaggaagggtgacttactcact
tttccgcggcgccccggttctccggagccgcctcacctttccggcagcccgagcagccggagcagagagccttgg
gtccggtttctatgccaaacctgtaccggaggtgatcgatccaccagtgacgacgaggatgaagagggtgagga
gtttgtgttagattatgtggagcaccgggacgggtgcaggtcttgtcattatcacggaggaatacgggggac
ccagatattatgtgttcgctttgctatatgaggacctgtggcatgtttgtctacagtaagtgaatattatgggcag
tgggtgatagagtgggtgggtttgggtgtgtaatttttttttaatttttacagttttgtggttttaagaattttgt
attgtgatttttttaaaaggctcctgtgtctgaacctgagcctgagcccgagccagaaccggagcctgcaagacct
cccgcgctcctaaaatggcgctgtatcctgagacgcccgcacatcacctgtgtccagagaatgcaatagtagtac
ggatagctgtgactccggtccttctaacacacctcctgagatacacccgggtgggtcccgtgtgccccattaaacca
gttgccgtgagagttgggtgggctcgccaggctgtggaatgtatcgaggacttgcttaacgagcctgggcaacctt
tggaacttgagctgtaaacgccccaggccataaggtgtaaacctgtgattgcgtgtgtggttaacgcctttgtttgc
tgaatgagttgatgtaagttaataaagggtgagataatgtttaacttgcatggcggtgttaaatggggcggggctt
aaagggtatataatgcgccgtgggctaatacttgggttacatctgacctcatggaggcttgggagtggttggaagatt
tttctgctgtgcgtaacttgtggaacagagctctaacagtacctcttgggttttgagggtttctgtggggctcatc
ccaggcaaagttagctctgcagaattaaggaggattacaagtgggaatttgaaagacttttgaaatcctgtgggtgag
ctgtttgattctttgaatctgggtcaccaggcgcttttccaagagaaggatcatcaagacttttgatttttccacac
cggggcgcgctcgcggtgtgttggcttttttgagttttataaaggataaatggagcgaagaaacccatctgagcgg
ggggtacctgctggattttctggccatgcatctgtggagagcggttgtgagacacaagaatcgctgctactgttg
tcttccgtccgccccggcgataataccgacggaggagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc
agcagagcccatggaacccgagagccggcctggaccctcggaatgaatgtgttacaggtggctgaactgtatcca

gaactgagacgcattttgacaattacagaggatgggcaggggctaaaggggtaaagaggagcgggggccttgtag
aggctacagaggaggctaggaatctagcttttagcttaatgaccagacaccgtcctgagtgtattacttttcaaca
gatcaaggataattgcgctaattgagcttgatctgctggcgagaaagtattccatagagcagctgaccacttactgg
ctgcagccaggggatgattttgaggaggctattagggtatatgcaaaggtggcacttaggccagattgcaagtaca
agatcagcaaacttgtaaataatcaggaattgttgctacatttctgggaacggggccgaggtggagatagatacgga
ggatagggtggccttttagatgtagcatgataaataatgtggccgggggtgcttggcatggacggggtggttattatg
aatgtaaggtttactggccccaatttttagcggtagcgttttctggccaataccaaccttatcctacacggtgtaa
gcttctatgggtttaacaatacctgtgtggaagcctggaccgatgtaagggttcggggctgtgccttttactgctg
ctggaagggggtggtgtgtcgcccaaaagcagggcttcaattaagaaatgcctctttgaaaggtgtaccttgggt
atcctgtctgagggttaactccaggggtgcgccacaatgtggcctccgactgtggttgcttcatgctagtgaagcgc
tggtgtgtgattaagcataacatggtatgtggcaactgcgaggacagggcctctcagatgctgacctgctcggaagg
caactgtcacctgctgaagaccattcacgtagccagccactctcgcaaggcctggccagtgtttgagcataacata
ctgacccgctgttcccttgatttgggtaacaggaggggggtgttccctaccttaccaatgcaatttgagtcaacta
agatatgtcttgagcccgagagcatgtccaaggtgaacctgaacgggggtgtttgacatgaccatgaagatctggaa
ggtgtctgaggtagcatgagacccgcaccaggtgcagaccctgcgagtgtggcggttaaacaatattaggaaccagcct
gtgatgtctggatgtgaccgaggagctgaggcccgatcacttgggtgtctggcctgcacccgcgctgagtttggctcta
gcgatgaagatacagattgaggtactgaaatgtgtggcggtggccttaagggtgggaaagaatatataaggtggggg
tcttatgtagttttgtatctgttttgcagcagccgcccgcgcatgagcaccactcgtttgatggaagcattgtg
agctcatattttgacaacgcgcatgccccatgggcccgggtgcgtcagaatgtgatgggctccagcattgatggctc
gccccgtcctgcccgaactctactaccttgacctacgagaccgtgtctggaacgccgttgagactgcagcctc
cgccgcccgttcagccgctgcagccaccgcccgcgggattgtgactgactttgctttcctgagcccgcttgcaagc
agtgcagcttcccgttcatccgcccgcgatgacaagttgacggctcttttggcacaattggattctttgaccggg
aacttaattgtcgtttctcagcagctgttggatctgcgccagcaggtttctgccctgaaggcttctccctcccaa
tgcggttttaaacataaataaaaaaccagactctgtttggatttggatcaagcaagtgtcttgctgtctttattta
ggggttttgcgcgcgcggtaggcccgggaccagcggctctcggtcgttgagggtcctgtgtatttttccaggacgt
ggtaaaggtgactctggatgttcagatacatgggcataagcccgctctctgggggtggaggtagcaccactgcagagc
ttcatgctgcgggggtggtgtttagatgatccagtcgtagcaggagcgctgggcgtggtgcctaaaaatgtctttc
agtagcaagctgattgccaggggcaggcccttgggtgtaagtgtttacaaagcggttaagctgggatgggtgcatac
gtgggggatatgagatgcatcttggactgtatttttaggttggctatgttcccagccatatccctccggggattcat
gttgtgcagaaccaccagcacagtgatccggtgcacttgggaaatttgtcatgtagcttagaaggaaatgcgtgg
aagaacttgagacgcccttgtgacctccaagattttccatgcattcgtccataatgatggcaatgggcccacggg
cggcggcctgggcgaagataatttctgggatcactaacgtcatagtgtgttccaggatgagatcgatagggccat
ttttacaaagcgcggcgagggtgccagactgcggtataatggttccatccggcccagggcgtagttaccctca
cagatttgcatttcccacgctttgagttcagatggggggatcatgtctacctgcggggcgatgaagaaaacggttt
ccggggtaggggagatcagctgggaagaaagcaggttccctgagcagctgcgacttaccgcagccggtgggcccgt
aatcacacctattaccgggtgcaactggtagttaagagagctgcagctgcgctcatccctgagcagggggggccact
tcgttaagcatgtccctgactcgcatgttttccctgaccaaataccgccagaaggcgtcgcgcccagcgaatagca
gttcttgcaaggaagcaagtttttcaacggtttgagaccgtccgccgtaggcatgcttttgagcgtttgaccaag
cagttccaggcggtccacagctcggtcacctgctctacggcatctcgatccagcatatctctcgttttcgcgggt

tggggcggttttcgctgtacggcagtagtcggtgctcgtccagacggggccagggtcatgtctttccacgggcgcag
ggtcctcgtcagcgtagctctgggtcacgggtgaaggggtgcgctccgggctgcgcgtggccagggtgcgcttgagg
ctggctcctgctgggtgctgaagcgtgccggtcttcgccctgcgcgtcggccaggtagcatttgaccatggtgtcat
agtccagccccctccgcggtggcccttggcgcgagcttgcccttggaggaggcgccgcacgaggggcagtgacg
acttttgagggcgtagagcttggcgcgagaaataccgattccggggagtaggcatccgcgccgaggccccgcag
acggtctcgcattccacgagccaggtagctctggccgttcgggggtcaaaaaccaggtttcccccatgctttttga
tgcgtttcttacctctggtttccatgagccggtgtccacgctcgggtgacgaaaaggctgtccgtgtccccgtatac
agacttgagaggcctgtcctcgagcgggtgttcgcggtcctcctcgtatagaaactcggaccactctgagacaaag
gctcgcgtccaggccagcacgaaggaggctaagtgggaggggtagcggctggtgtccactaggggggtccactcgt
ccagggtgtgaagacacatgtcgccctcttcggcatcaaggaaggtagattggtttgtaggtgtagggcacgtgacc
gggtgttccctgaaggggggctataaaaggggtggggggcggttcgtcctcactctcttcgcacgtcgtgtctgcg
agggccagctgttgggtgagtactccctctgaaaagcgggcatgacttctgcgctaagattgtcagtttccaaaa
acgaggaggatttgatatccactggccccgcggtgatgcctttgaggggtggccgcatccatctggtcagaaaagac
aatctttttgttgtcaagcttgggtggcaaacgaccgtagagggcggttgacagcaacttggcgatggagcgcagg
gtttgggtttttgtcgcgatcggcgcgctccttggccgcgatgttttagctgcacgtattcgcgcgaacgcaccgcc
attcgggaaagacggtggtgcgctcgtcgggcaccagggtgcacgcgccaaccgcggttgtgcagggtgacaaggtc
aacgctggtggctacctctccgctaggcgctcgttgggtccagcagaggcgccgcccttgcgcgagcagaatggc
ggtagggggtctagctgcgtctcgtccgggggtctgcgtccacggtaaagacccccgggcagcaggcgcgctcga
agtagtctatcttgcacaccttgcaagtctagcgctcgtgccatgcgcggcggaagcgcgcgctcgtatgggtt
gagtgggggaccccatggcatgggtgggtgagcgcggaggcgtagcatgccgcaaatgtcgtaaactgtagaggggc
tctctgagtattccaagatatgtaggtagcatcttccaccgcggatgctggcgcgacgtaatcgatatagtctgt
gcgaggggagcagggaggctcgggaccgaggttgctacggggcggtgctctgctcgggaagactatctgcctgaagat
ggcatgtgagttggatgatatggttggacgctggaagacggtgaagctggcgctctgtgagacctaccgcgtcacgc
acgaaggaggcgtaggagtcgcgcagcttgttgaccagctcggcggtgacctgcacgtctagggcgcagtagtcca
gggtttccttgatgatgtcatacttatectgtccctttttttccacagctcgcggttgaggacaaactcttcgcg
gtctttccagtactcttggatcggaaacccgtcggcctccgaacggtaagagcctagcatgtagaactggttgacg
gcctggtaggcgcagcatcccttttctacgggtagcgcgtatgcctgcgcggccttccggagcgaggtgtgggtga
gcgcaaagggtgtccctgacctgactttgaggtactggtatttgaagtcagtgtcgtcgcacatccgccctgtccca
gagcaaaaagtcggtgcgctttttggaacgcggatttggcagggcggaaggtgacatcgttgaagagtatctttccc
gcgcgaggcataaagttgcgtgtgatgcggaagggtcccgccacctcggaacggttgtaattacctggggcgga
gcacgatctcgtcaaagccgttgatgttgtggccacaatgtaaagttccaagaagcgcgggatgcccttgatgga
aggcaattttttaagttcctcgtaggtgagctcttcaggggagctgagccgtgctctgaaagggccagctctgca
agatgaggggttggaagcgacgaatgagctccacaggtcacgggccattagcatttgaggtggtcgcgaaagggtcc
taaactggcgacctatggccattttttctgggggtgatgcagtagaaggtaagcgggtcttgttccagcggtccca
tccaaggttcgcggctaggtctcgcgcggcagtcactagaggctcatctccgccgaacttcatgaccagcatgaag
ggcacgagctgcttcccaaaggcccccatccaagtataggtctctacatcgtaggtgacaaagagacgctcgggtgc
gaggatgcgagccgatcgggaagaactggatctcccgccaccaattggaggagtggctattgatgtggtgaaagta
gaagtcctctgcgacggggccgaacactcgtgctggcttttgtaaaaacgtgcgcagtagtggcagcggtgcacgggc
tgtacatcctgcacgaggttgacctgacgaccgcgcacaaggaagcagagtggaatttgagccccctgcctggcg

82

cgcggttgacgcggcagcagatggtgattacgaacccccgcggcgccggggcccggcactacctggacttgaggag
ggcgagggcctggcgcggttaggagcgccctctcctgagcggtagccaagggtagcagctgaagcgtgatacgcgtg
aggcgtacgtgccgcggcagaacctgtttcgcgaccgcgagggagaggagcccgaggagatgcgggatcgaaagtt
ccacgcagggcgcgagctgcggcatggcctgaatcgcgagcggttgctgcgcgaggaggactttgagcccgacgcg
cgaaccgggattagtagtcccgcgcgcgcacacgtggcgggccgcgacctggtaaccgcatacagcagacgggtgaacc
aggagattaactttcaaaaaagctttaacaaccacgtgcgtacgcttggtggcgcgaggagggtggctataggact
gatgcatctgtgggactttgtaagcgcgctggagcaaaacccaaatagcaagccgctcatggcgagctgttcctt
atagtgcagcacagcagggacaacgaggcattcagggatgcgctgctaaacatagtagagccccgagggccgctggc
tgctcgatttgataaacatcctgcagagcatagtgggtgcaggagcgcagcttgagcctggctgacaaggtggccgc
catcaactattccatgcttagcctgggcaagttttacgcccgaagatataccataccctttacgttcccatagac
aaggaggtaaagatcgaggggttctacatgcgcatggcgctgaaggtgcttaccttgagcgacgacctgggcgttt
atcgcaacgagcgcacccacaaggccgtgagcgtgagccggcgccgagctcagcgaccgcgagctgatgcacag
cctgcaaagggccctggctggcacgggcagcgcgatagagagggccgagtcctactttgacgcgggcgctgacctg
cgctgggccccaaagccgacgcgcccctggaggcagctggggccggacctgggctggcggtggcaccgcgcgcgctg
gcaacgtcgggcgctggaggaaatagcagaggacgatgagtacgagccagaggacggcgagtactaagcgggtgat
gtttctgatcagatgatgcaagacgcaacggaccggcggtgcgggcggcgctgcagagccagccgtccggcctta
actccacggacgactggcgccaggtcatggaccgcatcatgtcgctgactgcgcgcaatcctgacgcgttccggca
gcagccgcaggccaaccggctctccgcaattctggaagcgggtggtcccggcgcgcaaacccacgcacgagaag
gtgctggcgatcgtaaacgcgctggccgaaaacagggccatccggccccgacgaggccggcctggtctacgacgcgc
tgcttcagcgcgtggctcggtacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccggctggtgggggatgtgcgcga
ggcgtggcgagcgtgagcgcgcgagcagcagggcaacctgggctccatggttgactaaacgccttcttgagt
acacagcccgccaacgtgccgcggggacaggaggactacaccaactttgtgagcgactgcggctaattggtgactg
agacaccgcaaagttaggtgtaccagtctggggcagactatttttccagaccagtagacaaggcctgcagaccgt
aaacctgagccaggtttcaaaaacttgcaagggtgtgggggtgcgggctccacaggcgaccgcgcgaccgtg
tctagcttgctgacgccccaaactcgcgctgttgctgctgctaatagcgcccttcacggacagtggcagcgtgtccc
gggacacatacctaggtcacttgctgacactgtaccgcgaggccataggtcaggcgcatgtggacgagcatacttt
ccaggagattacaagtgtcagccgcgcgctggggcaggaggacacgggcagcctggaggcaaccctaaactacctg
ctgaccaaccggcgcgagaagatccccctggtgcacagtttaaacagcgaggaggagcgcattttgcgctacgtgc
agcagagcgtgagccttaacctgatgcgcgacgggtaacgcccagcgtggcgctggacatgaccgcgcgcaacat
ggaaccgggcatgtatgcctcaaaccggcgtttatcaaccgcctaattggactacttgcatcgcgggccgcccgtg
aaccccgagtatttcaccaatgccatcttgaaccgcactggctaccgccccctggtttctacaccgggggattcg
agggtcccaggggtaacgatggattcctctgggacgacatagacgacagcgtgttttccccgcaaccgcagacct
gctagagttgcaacagcgcgagcaggcagaggcgcgctgcgaaaggaaagcttccgcaggccaagcagcttgctc
gatctaggcgctgcggccccgcggtcagatgctagtagccatttccaagcttgatagggtctcttaccagcactc
gcaccacccgcccgcgcctgctgggcgaggaggagtacctaaacaactcgctgctgcagccgcagcgcgaaaaaaa
cctgcctccggcattttcccaacaacgggatagagagcctagtggacaagatgagtagatggaagacgtacgcgcag
gagcacagggacgtgccaggccccgcgccccccaccgctcgtcaaaggcacgaccgtcagcggggtctggtgtggg
aggacgatgactcggcagacgacagcagcgtcctggatttgggagggagtggaaccggtttgcgcaccttcgccc
caggctgggggagaatgttttaaaaaaaaaaagcatgatgcaaaataaaaaactcaccaaggccatggcaccgagc

gttggttttcttgtattcccccttagtatgcggcgcgcggcgatgtatgaggaaggctcctcctcctacgagag
tgtggtgagcgcggcgccagtgggcggcggcgctgggttctcccttcgatgctccccctggaccgcgcgtttgtgcct
ccgcggtacctgcgccctaccggggggagaaacagcatccgttactctgagttggcaccctattcgacaccaccc
gtgtgtacctgggtggacaacaagtcaacggatgtggcatccctgaactaccagaacgaccacagcaactttctgac
cacggtcattcaaaacaatgactacagccccgggggaggcaagcacacagaccatcaatcttgacgaccgggtcgac
tggggcggcgacctgaaaaccatcctgcataccaacatgccaaatgtgaacgagttcatggtttaccaataagttta
aggcgcggtgatgggtgctgcgcttgccactaaggacaatcaggtggagctgaaatacagtggtggagttcac
gctgcccagaggcaactactccgagaccatgaccatagaccttatgaacaacgcgatcgtggagcactacttga
gtgggcagacagaacgggggttctggaaagcgacatcggggtaaagtttgacaccgcgaacttcagactgggggttg
acccgctcactgggtcttgtcatgctgggggtatatacaaacgaagccttccatccagacatcattttgctgccagg
atgcgggggtggacttcaccacagccgctgagcaacttgttgggcatccgaagcggaaccccttcaggagggc
tttaggatcacctacgatgatctggagggtggtaacattcccgcactgttggatgtggacgcctaccaggcgagct
tgaaagatgacaccgaacaggcgggggtggcgcgaggcggcagcaacagcagtggcagcggcggaagagaactc
caacgcggcagccgcggcaatgcagccggtggaggacatgaacgatcatgccattcgcggcgacacctttgccaca
cgggctgaggagaagcgcgctgaggccgaagcagcgccgaagctgccgccccgctgcgcaaccgcaggtcgaga
agcctcagaagaaaccggtgatcaaaccctgacagaggacagcaagaaacgcagttacaacctataagcaatga
cagcaccttcaccagtagccgagctggtaccttgcatataactacggcgacctcagaccggaatccgctcatgg
accctgctttgcaactcctgacgtaacctgcggctcggagcaggtctactggctcgttgccagacatgatgcaagacc
ccgtgaccttccgctccacgcgccagatcagcaactttccggtgggtgggcgcccagctgttgcccgtgcaactcaa
gagcttctacaacgaccaggccgtctactcccaactcatccgccagtttacctctctgaccacgtgttcaatcgc
tttcccgagaaccagattttggcgcgcccgccagccccaccatcaccaccgtcagtgaaaacgttccctgctctca
cagatcacgggacgctaccgctgcgcaacagcatcggaggagtccagcgagtgaccattactgacgccagacgcgc
cacctgccccctacgtttacaaggccctgggcatagtctcgccgcgcgtcctatcgagccgcactttttgagcaagc
atgtccatccttatatcgcccagcaataacacaggctggggcctgcgcttcccaagcaagatgtttggcggggcca
agaagcgctccgaccaacaccagtgcgcggtgcgcgggcactaccgcgcgccttggggcgcgcacaaacgcggccg
cactgggcgcaccaccgtcgatgacgccatcgacgcggtgggtggaggaggcgcgcaactacagcccacgcgcga
ccagtggtccacagtggacgcggccattcagaccgtgggtgcgcggagcccggcgctatgctaaaatgaagagacggc
ggaggcgcgtagcacgtcgccaccgcccgcgaccggcactgccgcccacgcgcggcgggcgccctgcttaaccg
cgcacgtcgcacccggccgacggggccatgcgggccgctcgaaggctggccgcgggtattgtcactgtgcccccc
aggctccaggcgacgagcgccgcccgcagcagccgcccattagtgctatgactcagggtcgaggggcaacgtgt
attgggtgcgcgactcggttagcggcctgcgcgtgcccgtgcgcacccgcccccgcgcaactagattgcaagaaa
aaactacttagactcgtactgttgtatgtatccagcggcggcggcgcgcaacgaagctatgtccaagcgcaaaatc
aaagaagagatgctccaggtcatcgcgccggagatctatggcccccggaagaaggaagagcaggattacaagcccc
gaaagctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgatgaacttgacgacgaggtggaactgctgcaagc
taccgcgcccaggcgacgggtacagtggaaaggtcgacgcgtaaaacgtgttttgacaccggcaccaccgtagtc
tttacgcccggtagcgctccaccgcacctacaagcgctgtatgatgaggtgtacggcgacgaggacctgcttg
agcaggccaacgagcgccctcggggagtttgctacggaaagcggcataaggacatgctggcggttccgctggacga
gggcaacccaacacctagcctaaagcccgtaacactgcagcaggtgctgcccgcgcttgacaccgtccgaagaaaag
cgcgccctaaagcgcgagctctggtgacttggcaccaccgtgcagctgatggtacccaagcgccagcagctggaag

atgtcttggaaaaaatgaccgtggaacctgggctggagcccgaggtccgcgtgcgccaatcaagcaggtggcgcc
gggactggcgctgcagaccgtggacgttcagataccactaccagtagcaccagtattgccaccgccacagagggc
atggagacacaaacgtccccggttgccctcagcgggtggcggtatgccgcggtgcaggcggtcgctgcgggccgctcca
agacctctacggaggtgcaaacggaccgtggatgttttcgctttcagccccccggcgccccgcgcggttcgaggaa
gtacggcgccgcccagcgcgctactgcccgaatatgccctacatccttccattgcgcctacccccggctatcgtggc
tacacctaccgccccagaagacgagcaactaccgacgcccgaaccaccactggaacccgcccgcgcgctcgccgtc
gccagcccgtgctggccccgatttccgtgcgccagggtggctcgcgaaggaggcaggaccctgggtgctgccaacagc
gcgctaccaccccagcatcggttaaaagccggtctttgtggttcttgacagatatggccctcacctgcccgcctccgt
ttcccgggtgccgggattccgaggaagaatgcaccgttaggaggggcatggccggccacggcctgacggggcgcatgc
gtcgtgcgccaccaccggcgggcgcgctcgccacgtcgcatgcgcggcggtatcctgcccctccttattccact
gatecgccggcgatttggcgccgtgcccgaattgcatccgtggccttgacaggcgagagacactgattaaaaaca
agttgcatgtggaaaaatcaaaaataaaaagtctggactctcacgctcgcttggctcctgtaactatttttagaatg
gaagacatcaactttgctctctggccccgcgacacggctcgcgcccggttcattgggaaactggcaagatatcgga
ccagcaatatgagcgggtggcgccctcagctggggctcgctgtggagcggcattaaaaatttcggttccaccgttaa
gaactatggcagcaaggcctggaacagcagcacaggccagatgctgagggataagttgaaagagcaaaatttccaa
caaaagggtggttagatggcctggcctctggcattagcggggtggtggacctggccaaccaggcagtgcaaaataaga
ttaacagtaagcttgatccccgccctcccgtagaggagcctccaccggccgtggagacagtgtctccagaggggcg
tggcgaaaagcgtccgcgccccgacagggaagaaactctggtgacgcaaatagacgagcctccctcgtacgaggag
gcactaaagcaaggcctgcccaccaccgctcccatcgcgcccatggctaccggagtgtgtggccagcacacaccgc
taacgctggacctgcctccccccgcccacaccagcagaaacctgtgctgccaggccccgaccgcccgttgttgtaac
ccgtcctagccgcgctccctgcgcccgcgcgcccagcgggtccgcgatcggttgcgggccgtagccagtggcaactgg
caaagcacactgaacagcatcgtgggtctgggggtgcaatccctgaagcgccgacgatgcttctgaatagctaacg
tgtcgtatgtgtgtcatgtatgcgtccatgtcgccgcccagaggagctgctgagccgcccgcgcgccccgctttccaag
atggctaccccttcgatgatgccgcagtggtcttacatgcacatctcgggccaggacgcctcggagtacctgagcc
ccgggctggtgcagtttgcccgcgccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagtttagaaaccccacggtggc
gcctacgcacgacgtgaccacagaccggtcccagcggttgacgctgcggttcacccctgtggaccgtgaggatact
gcgtactcgtacaaggcgcggttcaccctagctgtgggtgataaccgtgtgctggacatggcttccacgtactttg
acatccgcggcggtgctggacaggggcccctacttttaagccctactctggcactgcctacaacgccctggctccaa
gggtgccccaaatccttgcaatgggatgaagctgctactgctcttgaaataaacctagaagaaggagcagatgac
aacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatttgggcaggcgcttattcttggtataa
atattacaaaggagggtattcaaatagggtgtcgaaggtcaaacacctaaatatgccgataaaacatttcaacctga
acctcaaataggagaatctcagtggtacgaaactgaaattaatcatgcagctgggagagtccctaaaaagactacc
ccaatgaaacctggttacggttcatatgcaaaaccacaaaatgaaaatggagggcaaggcattcttgtaaagcaac
aaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatttttctcaactggaagcggttctcgctacctggagcctgg
cccagtgactgccgctggttccggaagcagatacatggacggaacaatgtcccagggttgcgggttctggctccct
aaagtggattgttacagtgaagatgtagatatagaaccccagacactcatatttcttacatgccactattaagg
aaggttaactcacgagaactaatggccaacaatctatgcccacaggcctaattacattgcttttagggacaattt
tattggtctaatgtattacaacagcagggtaatatgggtgttctggcgggccaagcatcgcagttgaatgctgtt
gtagatttgcaagacagaaacacagagctttcataccagcttttgccttgattccattggtgatagaaccaggtact

tttctatgtggaatcaggctgttgacagctatgatccagatgttagaattattgaaaatcatggaactgaagatga
acttccaaattactgctttccactgggaggtgtgattaatacagagactcttaccaaggtaaaacctaaaacaggt
caggaaaatggatgggaaaaagatgctacagaattttcagataaaaatgaaataagagttggaaataattttgcca
tggaatcaatctaaatgccaacctgtggagaaatttcctgtactccaacatagcgtgtatttgcccgacaagct
aaagtacagtccttccaacgtaaaaatttctgataacccaaacacctacgactacatgaacaagcgagtggtggct
ccgggttagtgactgctacattaaccttgagcagcgtggtcccttgactatatggacaacgtcaaccattta
accaccaccgcaatgctggcctgcgctaccgctcaatgttgctgggcaatggtcgctatgtgcccttccacatcca
ggtgcctcagaagttctttgccattaaaaacctccttctcctgcccgggtcctacacctacgagtggaacttcagg
aaggatgttaacatgggtctgcagagctccctaggaaatgacctaaagggttgacggagccagcattaagtttgata
gcatttgcccttacgccaccttcttccccatggcccacaacaccgacctccacgcttgaggccatgcttagaaacga
caccaacgaccagtcctttaacgactatctctccgcgcgaacatgctctacctataaccgccaacgctaccaac
gtgcccataatccatccccctcccgcaactgggcggttttccgcggctgggccttcacgcgcttaagactaaggaaa
ccccatcactgggctcggtctacgaccttattacacctactctggctctataacctacctagatggaacctttta
cctcaaccacacctttaagaaggctgccattacctttgactcttctgtcagctggcctggcaatgaccgctgctt
acccccaacgagtttgaaattaagcgctcagttgacggggaggttacaacgcttgcccagtgtacatgaccaaag
actggttctctggtacaaatgctagctaactataacattggctaccagggttctatatcccagagagctacaagga
ccgcatgtactccttcttagaaacttccagcccatgagccgtcaggtggatgatactaaatacaaggactac
caacaggtgggcatcctacaccaacacaacaactctggatttggttggtaccttgccccaccatgcgcgaaggac
aggcctacctgtacttccctatccgcttataggcaagaccgcagttgacagcattaccagaaaaagtttct
ttgcgatcgccctttggcgcatccattctccagtaactttatgtccatgggcgactcacagacctgggcca
aaccttctctacgccaaactccgcccactccctagacatgacttttgaggtggatcccatggacgagcccaccttc
tttatgttttggttgaaagtctttgacaaggctcgtgtgcaccagccgcaccgcggtcatcgaaacctgtacct
gcgcacgccccttctcgccgggaacgccacaacataaagaagcaagcaacatcaacaacagctgccgcatgggt
ccagtgagcaggaactgaaagccattgtcaaagatcttggttggtggccatatttttgggcacctatgacaagcg
ctttccaggtttgtttctccacacaagctcgctgcgcatagtcatacggccggtcgcgagactggggcgta
cactggatggcctttgcctggaaccgcactcaaaaacatgtacctctttgagccctttggcttttctgaccagc
gactcaagcaggtttaccagtttgagtacgagtcactcctgcgcgtagcgccattgcttcttccccgaccgctg
tataacgctggaaaagtccacccaaagcgtacaggggcccactcgccgctgtggactattctgctgcatgttt
ctccacgcttttgccaaactggcccaaactcccatggatcacaaccccaccatgaaccttattaccggggtacca
actccatgtcaacagtcctccaggtacagcccacctgcgtcgcaaccaggaacagctctacagcttctggagcg
ccactcgccctacttccgcagccacagtgcgagattaggagcgccacttcttttgtcacttgaaaaacatgtaa
aaataatgtactagagacactttcaataaaggcaaatgcttttatttgtaactctcggtgattatttaccceca
cccttgccgtctgcgccgtttaaaaatcaaaggggttctgcccgcgcatcgctatgcgccactggcagggacacgtt
gcgatactgggtgttttagtgctccacttaaaactcaggcacaaccatccgcggcagctcggtgaagttttcactccac
aggctgcgcacccatcaccaacgcgttttagcaggtcgggcgccgatatcttgaaagtcgcagttggggcctccgcct
gcgcgcgcgagttgcgatacacaggttgacgactggaacactatcagcgccgggtggtgcacgctggccagcac
gctcttgctcgagatcagatccgcgtccaggtcctccgcgttgctcagggcgaaacggagtcaactttggtagctgc
cttcccaaaaaggcgcggtgccaggtttgagttgcactcgccagctagtgcatcaaaaggtgacctgcccgg
tctgggcgttaggatacagcgctgcataaaagccttgatctgcttaaaagccacctgagcctttgcgccttcaga

gaagaacatgccgcaagacttgccgaaaactgattggccggacaggccgcgtcgtgcacgcagcaccttgcgtcg
gtgttgagatctgcaccacatttcggccccaccggttcttcacgatcttggccttgctagactgctccttcagcg
cgcgctgcccgttttcgctcgtcacatccatttcaatcacgtgctccttatttatcataatgcttccgtgtagaca
cttaagctcgccttcgatctcagcgcagcgggtgcagccacaacgcgcagccccgtgggctcgtgatgcttgtaggtc
acctctgcaaacgactgcaggtacgcctgcaggaatcgccccatcatcgtcacaaaggcttctgttgctgggtgaagg
tcagctgcaacccgcggtgctcctcgttcagccaggtcttgcatacggccgcagagcttccacttgggtcaggcag
tagtttgaagttcgcctttagatcgttatccacgtgggtacttgtccatcagcgcgcgcgcagcctccatgcccttc
tcccacgcagacacgatcggcacactcagcgggttcacaccgtaatttactttccgcttcgctgggctcttccct
cttccctcttgctccgcataccacgcgccactgggtcgtcttccattcagccgccgcactgtgcgcttacctccttt
gccatgcttgattagcacccggtgggttgctgaaaccaccattttagtagcgcacacatcttctcttcttctcctcgtg
tccacgattacctctggtgatggcgggcgtcgggcttgggagaaggcgcttcttttcttcttggggcgaatgg
ccaaatccgcgccgaggtcgatggccgcgggctgggtgtgcgcggcaccagcgcgtcttgtgatgagtcttctc
gtcctcggactcgatacgcgcctcatccgcttttttgggggcgcgccggggaggcggcgacggggacggggac
gacacgtcctccatggttgggggacgtcgcgcgcacccgcgtccgcgctcgggggtggtttcgcgctgctcctctt
cccactggccatttcttctcctataggcagaaaaagatcatggagtcagtcgagaagaaggacagcctaaccgc
ccccctctgagttcgccaccaccgcctccaccgatgccgccaacgcgcctaccacctccccgtcgaggcacccccg
cttgaggaggaggaagtgattatcgagcaggaccaggttttgaagcgaagacgacgaggaccgctcagtaccaa
cagaggataaaaagcaagaccaggacaacgcagaggcaaacgaggaacaagtccggcggggggacgaaaggcatgg
cgactacctagatgtgggagacgacgtgctgttgaagcatctgcagcgcagtgccattatctgcgacgcgttg
caagagcgcagcgatgtgccccctgccatagcggatgtcagccttgccacgaacgccacctattctcaccgcgcg
tcccccccaaacgccaaagaaaacggcacatgcgagcccaacccgcgcctcaacttctaccccgatatttgccgtgcc
agaggtgcttgccacctatcacatctttttccaaaactgcaagatacccctatcctgccgtgccaaaccgcagccga
gcggacaagcagctggccttgccgagggcgctgtcatacctgatatcgccctcgctcaacgaagtgccaaaaatct
ttgagggtcttggacgcgacgagaagcgcgcggcaaacgctctgcaacaggaaaacagcgaaaatgaaagtcactc
tgaggtgttggtggaactcgagggtgacaacgcgcgccttagccgtactaaaacgcgacatcgaggtcaccacttt
gcctaccgcgcacttaacctaccccccaaggctcatgagcacagtcattgagtgagctgatcgtgcgccgtgcgcagc
ccctggagagggatgcaaatttgcaagaacaaacagaggagggcctaccgcagttggcgacgagcagctagcgcg
ctggcttcaaacgcgcgagcctgccgacttggaggagcgacgcaactaatgatggccgcagtgctcgttaccttg
gagcttgagtgcatgcagcggttctttgctgacccggagatgcagcgcgaagctagaggaaacattgcactacacct
ttcgacagggctacgtacgccaggcctgcaagatctccaacgtggagctctgcaacctggctcctaccttggaa
tttgacgaaaaccgccttgggcaaacgtgcttccattccacgctcaaggcgaggcgccgcgactacgtccgc
gactgcgtttacttatttctatgtacacctggcagacggccatgggcttggcagcagtgcttggaggagtgc
acctcaaggagctgcagaaaactgctaaagcaaaacttgaaggacctatggacggccttcaacgagcgtccgtggc
cgcgcacctggcggacatcattttccccgaacgcctgttaaaaccctgcaacagggtctgccagacttccaccgt
caaagcatgttgcaaaccttaggaactttatcctagagcgtcaggaatcttgcccgccacctgctgtgcacttc
ctagcgactttgtgcccattaagtaccgcgaatgccctccgcgcttggggccactgtaccttctgcagctagc
caactaccttgccctaccactctgacataatggaagacgtgagcgggtgacgggtctactggagtgctactgtcgtgc
aacctatgcaccccgaccgctccctgggttgcatttcgagctgcttaacgaaagtcaaattatcggtacctttg
agctgcagggtccctcgctgacgaaaagtccgcggctccggggttgaaactcactccggggctgtggacgtcggc

ttaccttcgcaaatttgtacctgaggactaccacgcccacgagattaggttctacgaagaccaatccccgcccgcca
aatgcgagcttaccgcctgcgtcattaccagggccacattcttggccaattgcaagccatcaacaaagccccgc
aagagtttctgctacgaaaggacgggggtttacttggacccccagtcgaggcagagctcaaccaatcccccc
gcccgcgagccctatcagcagcagccgcgggccttgccttcccaggatggcaccacaaaagaagctgcagctgcc
gcccaccccacggacgaggaggaatactgggacagtcaggcagaggaggttttggacgaggaggaggagcatg
atggaagactgggagagcctagacgaggaagcttccgaggtcgaagaggtgtcagacgaaacaccgctcacctcgg
tcgcattccccctgcgcgcccccagaaatcggaaccggttccagcatggctacaacctccgctcctcaggcgcc
gcccgcactgcccgttcgcccacccaaccgtagatgggacaccactggaaccagggccggttaagtccaagcagccg
ccgcccgttagcccaagagcaacaacagcgccaaggctaccgctcatggcgcgggcacaagaacgccatagttgctt
gcttgcaagactgtgggggcaacatctccttcgccccgcgctttcttcttaccatcacggcggtggccttccccg
taacatcctgcattactaccgtcatctctacagcccatactgcaccggcgagcggcagcggcagcaacagcagc
ggccacacagaagcaaaggcgaccgtagcaagactctgacaaagcccaagaaatccacagcggcgagcagcagca
ggaggaggagcgtgcgtctggcgcccaacgaaccgtagtcgacccgcgagcttagaaacaggatttttcccactc
tgtatgctatatttcaacagagcaggggccaagaacaagagctgaaaataaaaaacaggtctctgcgatccctcac
ccgcagctgcctgtatcacaaaagcgaagatcagcttcggcgccacgctggaagacgaggaggtctcttccagtaaa
tactgcgcgtgactcttaaggactagtttcgcgccctttctcaaatttaagcgcgaaaactacgtcatctccagc
ggccacacccggcgccagcacctgtcgtcagcgccattatgagcaaggaaattcccacgcccctacatgtggagtta
ccagccacaaatgggacttgcggttgagctgccaagactactcaaccggaataaaactacatgagcgcgggaccc
cacatgatatccccgggtcaacggaatccgcgcccaccgaaaccgaattctcttggaacaggcggtattaccacca
cacctcgtaataaccttaatccccgtagttggccccgtgccttggtgtaccaggaaagtcccgtccccaccactgt
ggtacttcccagagacgcccaggccgaagttcagatgactaactcagggggcgagcttgcgggcggttttcgtcac
agggtgcggtcgcccgggcaggtataactcacctgacaatcagagggcgaggtattcagctcaacgacgagtcgg
tgagctcctcgcttggtctccgtccggacgggacatttcagatcgggcgccggccgctccttcattcacgcctcg
tcaggcaatcctaactctgcagacctcgtcctctgagccgcgctctggaggcattggaactctgcaatttattgag
gagtttgtgccatcggtctactttaaccccttctcgggacctcccggccactatccggatcaattttattcctaact
ttgacgcggtaaaggactcggcggacggctacgactgaatgttaagtggagaggcagagcaactgcgcctgaaaca
cctggtccactgtcgccgccacaagtgtttgcccgcgactccggtgagttttgctactttgaattgcccgaggat
catatcgaggggccggcgacggcgtccggcttacgcccaggagagcttgcccgtagcctgattcgggagttta
cccagcgcccccctgctagttgagcgggacaggggacctgtgttctcactgtgatttgcaactgtcctaaccttg
attacatcaagatctttgttgccatctctgtgctgagtataataataacagaaattaaaatatactggggctccta
tcgccatcctgtaaacgccaccgtcttcaccgcccgaagcaaaccaaggcgaaccttacctgggtacttttaacatc
tctccctctgtgatttacaacagtttcaaccagacggagttagtctacgagagaacctctccgagctcagctact
ccatcagaaaaaacaccacctccttacctgccgggaacgtacgagtgcgtcaccggccgctgcaccacacctacc
gctgaccgtaaacagactttttccggacagacctcaataactctgtttaccagaacaggaggtgagcttagaaa
accttaggggtattaggccaaaggcgagctactgtggggtttatgaacaattcaagcaactctacgggctattct
aattcaggtttctctagaatcggggttgggggttattctctgtcttctgtgattctctttattcttataactaacgttc
tctgcctaaggctcgccgctgtgtgtgcacatttgcatttattgtcagctttttaaacgctggggtcgccccc
aagatgattaggtacataatcctaggtttactcaccttgcgtcagcccacggtaccacccaaaaggtggatttta
aggagccagcctgtaatgttacattcgcagctgaagctaattgagtgaccactcttataaaatgcaccacagaaca

tgaaaagctgcttattcgccacaaaaacaaaattggcaagtatgctgtttatgctatttggcagccaggtgacact
acagagtataatgttacagttttccagggtaaaagtcataaaacttttatgtatacttttccattttatgaaatgt
gcgacattaccatgtacatgagcaaacagtataagttgtggccccacaaaattgtgtggaaaacactggcacttt
ctgctgcactgctatgctaattacagtgcctcgcttggctgtaccctactctatattaaatacaaaaagcagacgc
agctttattgaggaaaagaaaatgccttaatttactaagttacaaagctaattgtcaccactaactgctttactcgc
tgcttgcaaaacaaaattcaaaaagttagcattataattagaataggatttaaaccctccggtcatttctgctcaa
taccattccccgaacaattgactctatgtgggatatgctccagcgctacaaccttgaagtcaggcttctggatg
tcagcatctgactttggccagcacctgtcccgcgatttgttccagtcacactacagcgacccaccctaacagaga
tgaccaacacaaccaacgcggccgctaccggacttacatctaccacaaaatacaccccaagtttctgcctttgt
caataactgggataacttgggcatgtggtggttctccatagcgcttatgtttgtatgccttatttattatgtggctc
atctgctgcctaaagcgcaaacgcgcccaccaccatctatagtcctcatctgtgtacaccaacaatgatg
gaatccatagattggacggactgaaacacatgttcttttctcttacagtatgattaaatgagacatgattcctega
gtttttatattactgaccttgttgcgctttttgtgctgtctccacattggctgcggtttctcacatcgaagtag
actgcattccagccttcacagtctatttgccttacggatttgtcaccctcacgctcatctgcagcctcatcactgt
ggctcatcgcctttatccagtgcattgactgggtctgtgtgcgctttgcatactcagacaccatccccagtacagg
gacaggactatagctgagcttcttagaattctttaattatgaaatttactgtgacttttctgctgattatttgcac
cctatctgcgctttgttccccgacctccaagcctcaaagacatatatcatgcagattcactcgtatatggaatatt
ccaagttgctacaatgaaaaaagcgatctttccgaagcctgggttatatgcaatcatctctgttatgggtgttctgca
gtaccatcttagccctagctatatatccctaccttgacattggctggaaacgaatagatgccatgaaccaccaac
tttccccgcgcccgtatgcttccactgcaacaagttgttgcggcggtttgtcccagccaatcagcctcgcccc
acttctcccacccccactgaaatcagctactttaatctaacaggaggagatgactgacaccctagatctagaatg
gacggaattattacagagcagcgctgctagaaagacgcagggcagcgccgagcaacagcgcatgaatcaagagc
tccaagacatgggttaacttgcaccagtgcaaaaggggtatcttttgtctggtaaagcaggccaaagtcacctacga
cagtaataccaccggacaccgccttagctacaagttgccaaccaagcgtcagaaattgggtggctatgggtgggagaa
aagccattaccataactcagcactcggtagaaaccgaaggctgcattcactcaccttgtcaaggacctgaggatc
tctgcacccttattaagacctgtgcggtctcaaagatcttattccctttaactaataaaaaaaaaataataaagca
tcacttacttaaaatcagttagcaaatttctgtccagtttattcagcagcacctccttgcctcctcccagctctg
gtattgcagcttctcctggctgcaaactttctccacaatctaaatggaatgtcagtttctcctgttctgtcca
tccgcaccactatcttcatgttgttgcagatgaagcgcgcaagaccgtctgaagataccttcaaccccggtgtatc
catatgacacggaaaccggtcctccaactgtgccttttcttactcctcctttgtatcccccaatgggtttcaaga
gagtccccctggggtactctcttttgcgctatccgaacctctagttacctccaatggcatgcttgcgctcaaaatg
ggcaacggcctctctcttgacgaggccggcaaccttacctccaaaatgtaaccactgtgagcccacctctccgag
gagacaagtcaaacataaacctggaaatatctgcacccctcacagttacctcagaagccctaactgtggctgcgc
cgcaacctctaattggctcggggcaacacactcaccatgcaatcacaggccccgctaaccgtgcacgactccaaactt
agcattgccaccaaggacccctcacagtgtcagaaggaaagctagccctgcaaacatcaggccccctcaccacca
ccgatagcagtagcccttactatcactgcctcaccctcttaactactgccactggtagcttgggcattgacttgaa
agagcccatttatacacaaaaatggaaaactaggactaaagtacggggctcctttgcatgtaacagacgacctaac
actttgaccgtagcaactgggtccaggtgtgactattaataataacttcttgcaaaactaaagttactggagccttgg
gttttgattcacaaggcaatatgcaacttaatgtagcaggaggactaaggattgattctcaaacagacgccttat

acttgatgttagttatccgtttgatgctcaaaaccaactaaatctaagactaggacagggcctctttttataaac
tcagcccacaacttgatattaactacaacaaaggcctttacttgtttacagcttcaaacaattccaaaaagcttg
aggttaacctaaagcactgccaaaggggttgatgtttgacgctacagccatagccattaatgcaggagatgggcttga
at ttggttcacctaataatgcaccaaacacaaatccccctcaaaacaaaaattggccatggcctagaatttgattcaaac
aaggctatgggttcctaaactaggaactggccttagttttgacagcacaggtgccattacagtaggaaacaaaaata
atgataagctaactttgtggaccacaccagctccatctcctaactgtagactaaatgcagagaaagatgctaaact
cactttgggtccttaacaaaatgtggcagtcacaaatacttgctacagtttcagttttggctgttaaaggcagtttggt
ccaatatctggaacagttcaaagtgtcatcttattataagatttgacgaaaatggagtgtactaaacaattcct
tcctggaccagaatattggaactttagaatggagatcttactgaaggcacagcctatacaaacgctgttgatt
tatgcctaacctatcagcttatccaaaatctcacggtaaaactgccaaaagtaacattgtcagtcagtttactta
aacggagacaaaactaaacctgtaacactaaccattacactaaacgggtacacaggaaacaggagacacaactccaa
gtgcatactctatgtcattttcatgggactggctctggccacaactacattaatgaaatatttgccacatcctctta
cactttttcatacattgcccaagaataaagaatcgtttgtgttatgtttcaacgtgtttatttttcaattgcagaa
aatttcaagtcatttttcatcagtagtatagccccaccaccacatagcttatacagatcacgtaccttaatcaa
actcacagaaccttagtattcaacctgccacctcccccccaacacacagagtacacagtcctttctccccggctgg
ccttaaaaagcatcatatcatgggtaacagacataattcttaggtgttatattccacacggtttcctgtcgagccaa
acgtctcatcagtgatattaataaaactccccgggcagctcacttaagttcatgtcgtgtccagctgtcgagccaca
ggctgtgttccaacttgcggttgcttaacgggcggcgaaggagaagtcacgcctacatgggggtagagtcataat
cgtgcatcaggatagggcggtgggtgtcgcagcagcgcggaataaactgtgccgcggcgctccgtcctgcagga
atacaacatggcagtggtctcctcagcgatgattcgcaccgcccgcagcataaggcgcttgtcctccgggcacag
cagcgcaccctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccacaatatgtttcaaaatcccacagt
gcaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaaccacagtgcccatcataccacaagcgcaggtagat
taagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattacctcttttgcatgttgtaattcaccacctcccg
taccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatcctaaaccagctggccaaaacctgcccgcgg
ctatacactgcaggaaccgggactggaacaatgacagtggagagcccaggactcgtaacctggatcatcatgct
cgtcatgatataatgttggcacaacacaggcacacgtgcatacacttctcaggattacaagctcctcccgctt
agaaccatatcccaggaacaaccattcctgaatcagcgtaaatcccacactgcagggaagacctcgcacgtaac
tcacgttgtgcattgtcaaagtgttacattcgggcagcagcgatgatcctccagtatggtagcggggtttctgt
ctcaaaaggaggtagacgatccctactgtacggagtgcgccgagacaaccgagatcgtgttggtcgtagtgatg
ccaaatggaacgccggacgtagtcataatttctgaagcaaaaccaggtgcggcggtgacaaacagatctgcgtctc
cggtctcgccgcttagatcgctctgtgttagtagttgttagtatatccactctctcaaagcatccaggcgccccctgg
cttcgggttctatgtaaactccttcatgcgcgctgccttgataacatccaccaccgagaataagccacaccag
ccaacctacacattcgttctgcgagtcacacacgggaggagcgggaagagctggaagaacctgtttttttttta
ttccaaaagattatccaaaacctcaaaatgaagatctattaagtgaacgcgtccccctccggtggcggtggtcaaac
tctacagccaaagaacagataatggcatttgtgaagatgttgcacaatggcttccaaaaggcaaacggccctcacgt
ccaagtggacgtaaggctaaaccttcagggtgaatctcctctataaacattccagcaccttcaacctgccccaa
ataattctcatctcgccaccttctcaatatatctctaagcaaatcccgaatattaagtccggccattgtaaaaatc
tgctccagagcgccctccaccttcagcctcaagcagcgaatcatgattgcaaaaattcaggttctcagagacctg
tataagattcaaaagcgggaacattaacaaaaataccgcgatcccgtaggtcccttcgcagggccagctgaacataa

tcgtgcaggtctgcacggaccagcgcggccacttccccgccaggaacctatgacaaaagaacccacactgattatga
cacgcatactcggagctatgctaaccagcgtagccccgatgtaagcttgttgcatgggcggcgatataaaatgcaa
ggtgctgctcaaaaaatcaggcaaagcctcgcgcaaaaaagaaagcacatcgtagtcatgctcatgcagataaagg
caggtaaagctccggaaccaccacagaaaaagacaccatttttctctcaaacatgtctgcgggtttctgcataaaca
caaaataaaataacaaaaaacatttaaacatttagaagcctgtcttacaacaggaaaaacaacccttataagcata
agacggactacggccatgccggcgtgaccgtaaaaaaactggtcaccgtgattaaaaagcaccaccgacagctcct
cgggtcatgtccggagtcataatgtaagactcggtaaacacatcaggttgattcacatcggtcagtgcataaaaagcg
accgaaatagccccgggggaatacatacccgaggcgtagagacaacattacagcccccataggaggtataacaaaa
ttaataggagagaaaaaacataaacacctgaaaaaccctcctgcctaggcaaaatagcaccctcccgtccagaa
caacatacagcgttccacagcggcagccataacagtcagccttaccagtaaaaaagaaaacctattaaaaaaaca
ccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccaagtgcagagcgagtatatataggacta
aaaaatgacgtaacggttaaagtccacaaaaaacaccagaaaaccgcacgcgaacctacgccagaaacgaaagc
caaaaaaccacaacttctcaaatcgtcacttccgttttccacgttacgtcacttcccattttaagaaaactac
aattcccaacacatactagttactccgcctaaaacctacgtcaccgcgccgttcccacgccccgcgccacgtca
caaactccacccccctcattatcatatttggttcaatccaaaataaggtatattattgatgatgt

[0261] SEQ ID NO:5-ICOVIR15K-QD

[0262] catcatcaataataaccttattttggattgaagccaatatgataatgagggggtggagtttgtgacg
tggcgcggggcgtgggaacggggcgggtgacgtagtagtgtggcggaagtgtgatgttgcaagtgtggcggaacac
atgtaagcgacggatgtggcaaaagtacgttttttggtgtgcgccggtgtacacaggaagtacaattttcgcgcg
gttttaggcgatgtttagtaaaatttgggcgtaaccgagtaagatttgccattttcgcgggaaaactgaataag
aggaagtgaatctgaataattttgtgttactcatagcgcgtaatatattgtctagggccgcggggactttgaccgt
ttacgtggagactcgcccagggtgtttttctcaggtgttttccgcgtacgtcggcggctcgtggctctttcgcggca
aaaaggattttggcgcgtaaaagtgggttcgagtacgtcggcggctcgtggctctttcgcggcaaaaaggattttggcg
cgtaaaagtgggttcgaagtacgtcgaccacaaacccgcgcagcgtcttgtcattggcgtcgacgctgtacgggt
caaagttagcggttttattattatagtcagctgacgtgtatgtattatatacccggtgagttcctcaagaggccact
cttgagtgcacgcgagtagagttttctcctccgagccgctccgacaccgggactgaaaatgagacatattatctgc
cacggaggtgttattaccgaagaaatggccgccagtccttttgaccagctgatcgaagaggtactggctgataatc
ttccacctcctagccattttgaaccacctacccttcacgaactgtatgatttagacgtgacggccccgaagatcc
caacgaggaggcggtttcgcagatttttccgactctgtaatgttgcggtgcaggaagggattgacttactcact
tttccgcgcgccccggttctccggagccgcctcacctttccggcagcccagcagccggagcagagagccttgg
gtccggtttctatgccaaaccttgtaccggaggtgatcgatccaccagtgacgacgaggatgaagaggggtgagga
gtttgtgttagattatgtggagacccccgggcacggttgacaggtcttgtcattatcacggaggaatacgggggac
ccagatattatgtgttcgctttgtatatgaggacctgtggcatgtttgtctacagtaagtgaatattatgggcag
tggtgatagagtggtgggtttggtgtggttaatttttttttaatttttacagttttgtggttttaagaattttgt
attgtgatttttttaaaaggctcctgtgtctgaacctgagcctgagcccgagccagaaccggagcctgcaagacct
cccgcgctcctaaaatggcgctgtatcctgagacgcccagacatcacctgtgtccagagaatgcaatagtagtac
ggatagctgtgactccggtccttctaacacacctcctgagatacacccggtgggtcccgtgtgccccattaaacca
gttgccgtgagagttggtgggctcgccaggctgtggaatgtatcgaggacttgcttaacgagcctgggcaacctt
tggaacttgagctgtaaaccgcccaggccataaggtgtaaacctgtgattgcgtgtgtggttaacgcctttgtttgc

tgaatgagttgatgtaagtttaataaagggtgagataatgtttaacttgcattggcgtgttaaattggggcggggcctt
aaagggtatataatgcgccgtgggctaattcttggttacatctgacctcatggaggccttgggagtggttggaagatt
tttctgctgtgcgtaacttgcaggacagagctctaacagtacctcttggttttgagggtttctgtggggctcatc
ccaggcaaagtttagtctgcagaattaaggaggattacaagtgggaatttgaagagcctttgaaatcctgtggtgag
ctgttttgattctttgaatctgggtcaccaggcgcttttccaagagaaggctcatcaagacttttgatttttccacac
cggggcgcgctgcggctgctgtttgcttttttgagttttataaaggataaatggagcgaagaaacccatctgagcgg
ggggtacctgctggattttctggccatgcatctgtggagagcggttgtgagacacaagaatcgctgctactgttg
tcttccgtccgcccggcgataataccgacggaggagcagcagcagcagcaggaggaagccaggcggcgggcggcagg
agcagagcccatggaacccgagagccggcctggaccctcggaatgaatgttgtacaggtggctgaactgtatcca
gaactgagacgcattttgacaattacagaggatgggcaggggctaaaggggttaaagaggagcggggggccttggtg
aggctacagaggaggctaggaatctagcttttagcttaatgaccagacaccgtcctgagtgtattacttttcaaca
gatcaaggataattgcgctaattgagcttgatctgctggcgagaaagtattccatagagcagctgaccacttactgg
ctgcagccaggggatgattttgaggaggctattagggtatatgcaaagggtggcacttaggccagattgcaagtaca
agatcagcaaacttgtaaatatcaggaattgttgctacatttctgggaacggggccgaggtggagatagatacggga
ggatagggtggccttttagatgtagcatgataaatatgtggccgggggtgcttggcatggacggggtggttattatg
aatgtaaggtttactggccccaatttttagcggtacggttttctggccaataccaaccttatcctacacggtgtaa
gcttctatgggtttaacaataacctgtgtggaagcctggaccgatgtaagggttcggggctgtgccttttactgctg
ctggaagggggtggtgtgtcgccccaaaagcagggttcaattaagaaatgcctctttgaaaggtgtaccttgggt
atcctgtctgagggttaactccagggtgcgccacaatgtggcctccgactgtggttgcttcatgctagtgaagagcg
tggtgtgtgattaagcataacatggtatgtggcaactgcgaggacaggccctctcagatgctgacctgctcgacgg
caactgtcacctgctgaagaccattcacgtagccagccactctcgcaaggcctggccagtggttgagcataacata
ctgacccgctgttcccttgcatttgggtaacaggaggggggtgttccctaccttaccaatgcaatttgagtcacacta
agatatgtcttgagcccagagcatgtccaagggtgaacctgaacgggggtgtttgacatgacctgaagatctggaa
ggtgctgaggtacgatgagaccgcaccagggtgcagaccctgcgagtgtggcggtaaacaatattaggaaccagcct
gtgatgctggatgtgaccgaggagctgaggccgatcacttgggtgctggcctgcacccgcgctgagtttggctcta
gcgatgaagatacagattgaggtactgaaatgtgtggcgctggccttaagggtgggaagaatatataagggtggggg
tcttatgtagttttgtatctgttttgagcagccgccgcccgcctatgagcaccaactcgtttgatggaagcattgtg
agctcatattttgacaacgcgcatgcccccatgggcccggggtgcgtcagaatgtgatgggctccagcattgatggctc
gccccgtcctgcccgaactctactaccttgacctacgagaccgtgtctggaacgccgttgagactgcagcctc
cgccgcccgttcagccgctgcagccaccgcccgggattgtgactgactttgctttcctgagcccgttgcaagc
agtgcagcttcccgttcatccgcccgcgatgacaagttgacggctcttttggcacaattggattctttgacccggg
aacttaatgtcgtttctcagcagctgttggatctgcgccagcaggtttctgccctgaaggcttctccctcccaa
tgcggttttaaaacataaaataaaaaaccagactctgttttgatttgatcaagcaagtgtcttctgtcttttattta
ggggttttgcgcgcgcggtaggcccgggaccagcggtctcggtcggtgagggctcctgtgtattttttccaggacgt
ggtaaagggtgactctggatgttcagatacatgggcataagcccgctctctgggggtggaggtagcaccactgcagagc
ttcatgctgcgggggtggtgtttagatgatccagtcgtagcaggagcgctgggcgtggtgcctaaaaatgtctttc
agtagcaagctgattgccaggggcaggcccttggtgtaagtgtttacaaagcggttaagctgggatgggtgcatac
gtggggatattgagatgcatcttgactgtatttttaggttggctatgttcccagccatatccctccggggattcat
gttgtgcagaaccaccagcacagtgtatccggtgcacttgggaaatttgtcatgtagcttagaaggaaatgcgtgg

aagaacttggagacgcccttgtgacctccaagattttccatgcattcgtccataatgatggcaatgggcccacggg
cggcggcctgggcgaagataatttctgggatcactaacgtcatagtgtgttccaggatgagatcgatagggccat
ttttacaaagcgcgggcggagggtgccagactgcggtataatggttccatccggcccaggggctagttaccctca
cagatttgcatttcccacgcctttgagttcagatggggggatcatgtctacctgcggggcgatgaagaaaacggttt
ccggggtaggggagatcagctgggaagaaagcaggttcctgagcagctgcgacttaccgcagccggtgggcccgt
aatcacacctattaccgggtgcaactggtagttaagagagctgcagctgccgtcatccctgagcaggggggcccact
tcgttaagcatgtccctgactcgcatgttttccctgaccaaataccgccagaaggcgctcgccgcccagcgatagca
gttcttgaaggaagcaagtttttcaacgggttgagaccgtccgccgtaggcatgttttgagcgtttgaccaag
cagttccaggcggtcccacagctcggtcacctgctctacggcatctcgatccagcatatctctcgttttcgcggt
tggggcggttttcgtgtacggcagtagtcggtgctcgtccagacgggcccagggtcatgttttccacgggcgag
ggctctcgtcagcgtagcttggtcacgggtgaaggggtgcgctccgggctgcgcgtggccagggtgcgcttgagg
ctggctctcgtggtgctgaagcgtgccggtcttcgccctgcgcgtccggcaggtagcatttgaccatggtgtcat
agtcagccccctccgcggcgtggcccttggcgcgagcttgccttggaggaggcgccgcagaggggcagtgag
acttttgaggcgtagagcttggcgcgagaaataccgattccggggagtaggcatccgcgccgcaggccccgcag
acggtctcgcattccacgagccaggtgagctctggccgttcgggggtcaaaaaccaggtttcccccatgtttttga
tgcgtttcttacctctggtttccatgagccggtgtccacgctcgggtgacgaaaaggctgtccgtgtccccgtatac
agacttgagaggcctgtcctcgagcgggtgttcgcggctcctcctcgatatagaaactcggaccactctgagacaaag
gctcgcgtccaggccagcacgaaggaggctaagtgggaggggtagcggtcgttgtccactaggggggtccactcgt
ccagggtgtgaagacacatgtcgccctcttcggcatcaaggaaggtgattggtttgtaggtgtaggccacgtgacc
gggtgttctgaaggggggctataaaaggggtgggggcgcgttcgtcctcactctcttccgcacgtgtctgcg
agggccagctgttgggggtgagtactcctctgaaaagcgggcatgacttctgcgctaagattgtcagtttcaaaa
acgaggaggatttgatattcacctggccccgcggtgatgcctttgagggtggccgcatccatctggtcagaaaagac
aatctttttgttgtcaagcttgggtggcaaacgaccgtagaggcggttgacagcaacttgcgatggagcgcagg
gtttgggttttgcgcgatcggcgcgctccttggccgcgatgttttagctgcacgtattcgcgcgaacgcaccgcc
attcgggaaagacggtgggtgcgctcgtcgggcaccaggtgcacgcgccaaaccggttgtgcagggtgacaaggtc
aacgctgggtggctacctctccgcgtaggcgctcgttgggtccagcagaggcgccgcccttgcgcgagcagaatggc
ggtagggggtctagctgcgtctcgtccggggggtctgcgtccacggtaaagacccccgggcagcaggcgcgctcga
agtagtctatcttgcacaccttgcaagtctagcgctgctgccatgcgcggcggaagcgcgcgctcgtatgggtt
gagtgggggaccccatggcatgggggtgggtgagcgcggaggcgtacatgccgcaaatgtcgtaaacgtagaggggc
tctctgagtattccaagatatgtagggtagcatcttccaccgcggatgctggcgcgacgtaatcgtatagttcgt
gcgaggggagcaggaggtcgggaccgaggttgctacgggcgggctgctctgctcgggaagactatctgcctgaagat
ggcatgtgagttggatgatattggttgacgctggaagacgttgaagctggcgtctgtgagacctaccgctcacgc
acgaaggaggcgtaggagtcgcgcagcttgttgaccagctcggcggtgacctgcacgtctagggcgcagtagtcca
gggtttccttgatgatgtcatacttattcctgtccctttttttccacagctcgcggttagggacaaactcttcgcg
gtctttccagtactcttggatcggaacccgctcgccctccgaacggtaagagcctagcatgtagaactggttgacg
gcctggtaggcgcagcatcccttttctacgggtagcgcgtatgcctgcgcggccttccggagcgaggtgtgggtga
gcgcaaagggtgccttgaccatgactttgaggtactggtatttgaagtcagtgctcgtcgcacccctgctccca
gagcaaaaagtcggtgcgctttttggaacgcggtttggcagggcggaaggtgacatcgttgaagagtatctttccc
gcgcgaggcataaagttgcgtgtgatgcggaagggtcccggcacctcggaacggttgtaattacctgggcggcga

94

ggaggcgcgcggaaagtgcggacgcggttccagatgttgcgcagcggcaaaaagtgtccatggtcgggacgctc
tggccggtcaggcgcgcgcaatcggttagcgtctagaccgtgcaaaaggagagcctgtaagcgggcactcttccgt
ggtctggtggataaatcgcaagggtatcatggcggacgaccggggttcgagccccgtatccggccgtccgccgtg
atccatgcggttaccgcccgcgtgtcgaaccaggtgtgcgacgtcagacaacgggggagtgctccttttggcttc
cttccaggcgcggcggtgctgcgctagcttttttggccactggccgcgcgcagcgttaagcgggttaggctggaaag
cgaaagcattaagtggctcgtccctgtagccggagggttattttccaagggttgagtcgcgggacccccggttcg
agtctcggaaccggccggactgcggcgaacgggggtttgcctccccgtcatgcaagaccgcgttgcaaatcctcc
ggaaacagggacgagcccccttttttgcctttccagatgcatccggtgctgcggcagatgcgccccctcctcagc
agcggcaagagcaagagcagcggcagacatgcagggcaccctccccctcctaccgcgtcaggaggggagacatc
cgcggttgacgcggcagcagatggtgattacgaacccccgcggcgccgggccccggcactacctggacttgaggag
ggcgagggcctggcgcggctaggagcgccctctcctgagcggtacccaagggtgcagctgaagcgtgatacgcgtg
aggcgtacgtgccgcggcagaacctgtttcgcgaccgcgaggagaggagccccgaggagatgcgggatcgaaagtt
ccacgcaggggcgcgagctgcggcatggcctgaatcgcgagcggttgctgcgcgaggaggactttgagccccgacgcg
cgaaccgggattagtcgccgcgcgcacacgtggcggccgcgcacctggtaaccgcatacagcagacgggtgaacc
aggagattaactttcaaaaaagctttaacaaccacgtgcgtacgcttggtggcgcgcgaggaggtggctataggact
gatgcatctgtgggactttgtaagcgcgtggagcaaaacccaaatagcaagccgctcatggcgcagctgttcctt
atagtgcagcacagcagggacaacgaggcattcagggatgcgctgctaaacatagtagagccccgagggccgtggc
tgctcgatttgataaacatcctgcagagcatagtgtgagcagcgcagcttgagcctggctgacaaggtggccgc
catcaactattccatgcttagcctgggcaagttttacgcccgaagatataccatacccccttacgttcccatagac
aaggaggtaaagatcgagggttctacatgcgcgtggcgcgtgaaggtgcttaccttgagcgacgacctgggcgttt
atcgcaacgagcgcacatccacaaggccgtgagcgtgagccggcgggcgagctcagcgaccgcgagctgatgcacag
cctgcaaagggccctggctggcacgggcagcggcgatagagaggccgagtcctactttgacgcgggcgtgacctg
cgctgggcccccaagccgacgcgccttgaggcagctggggccggacctgggctggcggtggcaccgcgcgcgtg
gcaacgtcggcggcggtggaggaatatgacgaggacgatgagtacgagccagaggacggcgagtactaagcgggtgat
gtttctgatcagatgatgcaagacgcaacggacccggcggtgcggggcgcgctgcagagccagccgtccggcctta
actccacggacgactggcgccaggctcatggaccgcatcatgtcgctgactgcgcgcaatcctgacgcgttccggca
gcagccgcaggccaaccggctctccgcaattctggaagcgggtggtcccgcgcgcgcaaacccacgcacgagaag
gtgctggcgatcgtaaacgcgctggccgaaaacagggccatccggcccagcaggccggcctggtctacgacgcgc
tgcttcagcgcgtggctcggtacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccggctggtgggggatgtgcgcga
ggccgtggcgcagcgtgagcgcgcgcagcagcagggaacctgggctccatggttgactaaacgccttctgagt
acacagccccccaacgtgccgcggggacaggaggactacaccaactttgtgagcgactgcggcctaatggtgactg
agacaccgcaaagtgaggtgtaccagtctgggcccagactatttttccagaccagtagacaaggcctgcagaccgt
aaacctgagccaggctttcaaaaacttgcaagggtgtggggggtgcgggctcccacaggcgaccgcgcgacctg
tctagcttgctgacgcccactcgcgctgttgctgctgctaatagcgcccttcacggacagtggcagcgtgtccc
gggacacatacctaggtcacttgctgacactgtaccgcgaggccataggtcaggcgcatgtggacgagcatacttt
ccaggagattacaagtgtcagccgcgcgtggggcaggaggacacgggcagcctggaggcaaccctaaactacctg
ctgaccaaccggcggcagaagatccccctcggtgcacagtttaaacagcagaggaggagcgcattttgcgtacgtgc
agcagagcgtgagccttaacctgatgcgcgacgggtaacgccagcgtggcgctggacatgaccgcgcgcaacat
ggaaccgggcatgtatgcctcaaaccggccgtttatcaaccgcctaattggactacttgcatcgcgcggccgcgtg

aaccccgagtatttcaccaatgccatcttgaacccgcactggctaccgccccctggtttctacaccgggggattcg
aggtgcccaggggtaacgatggattcctctgaggacgacatagacgacagcgtgttttccccgcaaccgcagaccct
gctagagttgcaacagcgcgagcaggcagaggcggcgctgcgaaaggaaagcttccgcaggccaagcagcttgcc
gatctaggcgctgcggccccgcggtcagatgctagtagccatttccaagcttgatagggtctcttaccagcactc
gcaccacccgcccgcgcctgctgggagaggaggtacctaacaactcgctgctgcagccgcagcgcgaaaaaaa
cctgcctccggcatttcccaacaacgggatagagagcctagtggacaagatgagtagatggaagacgtacgcgcag
gagcacagggacgtgccaggccccgcgccccccaccgtcgtcaaaggcacgaccgtcagcgggggtctgggtgtggg
aggacgatgactcggcagacgacagcagcgtcctggatttgggagggagtggaacccgtttgcgcaccttcgccc
caggctgggggagaatgttttaaaaaaaaaaagcatgatgcaaaataaaaaactcaccaaggccatggcaccgagc
gttggttttcttgattcccttagtatgcggcgcgcgcgatgtatgaggaaggtcctcctcctcctacgagag
tgtgtgtagcgcgcgccagtggcgggcgcgctgggttctccttcgatgctccccggaccgcggtttgtgcct
ccgcggtacctgcggcctaccggggggagaaacagcatccgttactctgagttggcacccctattcgacaccaccc
gtgtgtacctgggtggacaacaagtcaacggatgtggcactccctgaactaccagaacgaccacagcaactttctgac
cacggtcattcaaaacaatgactacagccccgggggaggcaagcacacagaccatcaatcttgacgaccggtcgac
tggggcgcgacctgaaaaccatcctgcataccaacatgccaaatgtgaacgagttcatgtttaccaataagttta
aggcgcggtgatgggtgtcgcttgccactaaggacaatcagggtggagctgaaatacagtggtggagttcac
gctgcccagagggaactactccgagaccatgaccatagaccttatgaacaacgcgatcgtggagcactacttgaaa
gtgggcagacagaacggggttctggaaagcgacatcggggtaaagtttgacacccgcaacttcagactggggtttg
accccgctactggtcttgatgcctggggtatatacaaacgaagccttccatccagacatcattttgtgccagg
atgcggggtggacttcacccacagccgctgagcaacttggtggcactccgcaagcggcaacccttcaggagggc
tttaggatcacctacgatgatctggagggtggtaacattcccgcactgttggtgagtggtgacgacctaccaggcgagct
tgaaagatgacaccgaacaggcgggggtggcgagggcgagcaacagcagtggtgagcgcggaagagaactc
caacgcggcagccgcggcaatgcagccggtggaggacatgaacgatcatgccattcgcgcgacacctttgccaca
cgggctgaggagaagcgcgctgaggccgaagcagcgccgaagctgccgcccccgctgcgcaaccgaggtcgaga
agcctcagaagaaaccggtgatcaaacccctgacagaggacagcaagaaacgcagttacaacctataagcaatga
cagcaccttcacccagtaccgcagctggtaccttgatacaactacggcgacctcagaccggaatccgctcatgg
accctgctttgcaactcctgacgtaacctgcggctcggagcaggtctactggctggtgccagacatgatgcaagacc
ccgtgaccttcgctccacgcgccagatcagcaactttccggtgggtggcgccgagctgttgccgctgcaactcaa
gagcttctacaacgaccaggccgtctactcccaactcatccgacgtttacctctctgacccacgtgttcaatcgc
tttcccgagaaccagattttggcgcgccccgagccccaccatcaccacgctcagtgaaaacgttctgtctca
cagatcacgggacgctaccgctgcgcaacagcatcggaggagtccagcgagtgaccattactgacgccagacgcgcg
cacctgccccctacgtttacaaggccctgggcatagtctcgccgcgctcctatcgagccgcactttttgagcaagc
atgtccatccttatatcgcccagcaataacacaggctggggcctgcgcttccaagcaagatgtttggcggggcca
agaagcgctccgaccaacaccagtgcgctgcgagggaactaccgcgcgccctggggcgcgcacaaacgcggcgcg
cactgggcgcaaccacgctcgatgacgccatcgacgcggtgggtggaggaggcgcgcaactacacgcccacgcgcga
ccagtgtccacagtggacgcggccattcagaccgtgggtgcgaggagccggcgctatgctaaaatgaagagacggc
ggaggcgcgtagcacgtcgccaccgcccgcgacccggcactgccgcccacgcgcggcgggcgccctgcttaaccg
cgcacgtcgcaaccggccgacggcgcccatgcgggccgctcgaaggctggccgcggtattgtcactgtgcccccc
aggtccaggcgacgagcggccgcccgcagcagccgcggccattagtgtatgactcagggtcgaggggcaacgtgt

attgggtgcgcgactcggtagcggcctgcgcgtgcccgtgcgcacccgcccccgcgcaactagattgcaagaaa
aaactacttagactcgtactgttgatgtatccagcggcgggcgcgcaacgaagctatgtccaagcgaaaatc
aaagaagagatgctccaggatcatcgcgcggagatctatggcccccgagaaggaagagcaggattacaagcccc
gaaagctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgatgaacttgacgacgaggtggaactgctgcacgc
taccgcgcccaggcgacgggtacagtggaaaggtcgacgcgtaaaacgtgttttgcgacccggcaccaccgtagtc
tttacgcccggtagcgctccacccgcacctacaagcgcgtgtatgatgaggtgtacggcgacgaggacctgcttg
agcaggccaacgagcgcctcggggagtttgcttacggaaagcggcataaggacatgctggcggtgccgctggacga
gggcaacccaacacctagcctaaagcccgtaacactgcagcaggtgctgcccgcgttgccacgtccgaagaaaag
cgcggcctaaagcgcgagtcgtgtgacttggcaccacccgtgcagctgatggtaccaagcgccagcgactggaag
atgtcttggaaaaaatgacctggaacctgggctggagcccaggtccgcgtcgggccaatcaagcaggtggcgcc
gggactggcgctgcagacctggacgttcagatacccaactaccagtagcaccagtattgccaccgccacagagggc
atggagacacaaacgtccccggttgctcagcgggtggcggtatgccgcggtgcaggcggtcgctgcggccgcgtcca
agacctctacggaggtgcaaacggacctggtatgtttcgctttcagcccccgcgccccgcggttcgaggaa
gtacggcgcccgccagcgctactgcccgaatatgcccacatccttccattgcgcctacccccggctatcgtggc
tacacctaccgccccagaagacgagcaactaccgcagccgaaccaccactggaacccgcgcgcgcgtcgccgtc
gccagcccgtgctggccccgatttccgtgcgcagggtggctcgcgaaggaggcaggacctggtgctgccaacagc
gcgctaccaccccagcatcggttaaaagccggtctttgtggttcttgagatatggccctcacctgccgcctccgt
ttcccgtgcccggattccgaggaagaatgcaccgtaggaggggcatggccggccacggcctgacggcgggcatgc
gtcgtgcgcaccacccggcgggcgcgctcgacccgtcgcatgcgcggcggtatcctgcccctccttattccact
gatcgccgcggcgattggcgccgtgcccgaattgcatccgtggccttgacggcgagagacactgattaaaaaca
agttgcatgtggaaaaatcaaaaataaaaagtctggactctcacgctcgcttggtcctgtaactatttttagaatg
gaagacatcaactttgcgtctctggccccgcgacacggctcgcgcccggttcatgggaaactggcaagatatcgga
ccagcaatatgagcgggtggcgccctcagctggggctcgctgtggagcggcattaaaaatttcggttccaccgttaa
gaactatggcagcaaggcctggaacagcagcacaggccagatgctgagggataagttgaaagagcaaaatttccaa
caaaaggtggttagatggcctggcctctggcatttagcgggtggtggacctggccaaccaggcagtgcaaaaataaga
ttaacagtaagcttgatccccgccctccgtagaggagcctccaccggccgtggagacagtgtctccagagggcg
tggcgaaaagcgctccgcgccccgacagggaagaaactctggtgacgcaaatagacgagcctccctcgtagaggag
gcactaaagcaaggcctgcccaccaccgtcccatcgcgcccatggctaccggagtgtgggcccagcacacaccgc
taacgctggacctgcctcccccgccgacaccagcagaaacctgtgctgccaggccccaccgcccgttgttgtaac
ccgtcctagccgcgctccctgcgcgcgcccagcgggtccgcgatcggttgcgccccgtagccagtggaactgg
caaagcacactgaacagcatcggtgggtctgggggtgcaatccctgaagcggcgacgatgcttctgaatagctaacg
tgtcgatgtgtgtcatgtatgcgtccatgtcgccgcccagaggagctgctgagccgcccgcgccccgctttccaag
atggctaccccttcgatgatgccgcagtgttctacatgcacatctcgggccaggacgcctcggagtacctgagcc
ccgggctggtgcagtttgcgcgcccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagtttagaaacccacgggtggc
gcctacgcacgacgtgaccacagaccggtcccagcgtttgacgctgcggttcacccgttggaacctgaggatact
gcgtactcgtaacaggcgcggttaccctagctgtgggtgataaccgtgtgctggacatggcttccacgtactttg
acatccgcggcggtgctggacaggggccctacttttaagccctactctggcactgcctacaacgccctggctcccaa
gggtgccccaaatccttgcaatgggatgaagctgctactgctcttgaaataaacctagaagaagaggacgatgac
aacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatttgggcaggcgcccttattctggtataa

atattacaaaggagggtattcaaataagggtgtcgaaggtcaaacacctaataatgccgataaaacattttcaacctga
acctcaaataaggagaatctcagtggtacgaaactgaaattaatcatgcagctgggagagtccttaaaaagactacc
ccaatgaaacctatgttacggttcatatgcaaaaccacaaatgaaaatggagggaaggcatttctgtaaagcaac
aaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatTTTTTctcaactactgaggcgaccgcaggcaatggtgataa
cttgactcctaaagtgggtattgtacagtgaagatgtagatatagaacccccagacactcatatttcttacatgcc
actattaaggaaggtaactcacgagaactaatgggccaacaatctatgcccaacaggcctaattacattgctttta
gggacaatTTTTtattgggtctaagtattacaacagcacgggtaatatgggtgttctggcgggccaagcatcgagtt
gaatgctgtttagatttgcaagacagaaacacagagctttcataccagcttttgcttgattccattggtgataga
accaggtacttttctatgtggaatcaggctgttgacagctatgatccagatgttagaattattgaaaatcatggaa
ctgaagatgaacttccaaattactgctttccactgggaggtgtgattaatacagagactcttaccaggtaaaacc
taaacagggtcaggaaaaatggatgggaaaaagatgtacagaattttcagataaaaaatgaaataagagttggaaat
aattttgccatggaaatcaatctaaatgccaacctgtggagaaatttctgtactccaacatagcgctgtatttgc
ccgacaagctaaagtacagtccttccaacgtaaaaatttctgataacccaaacacctacgactacatgaacaagcg
agtgggtggctcccgggttagtggtactgtacattaaccccgagcacgctgggtcccttgactatatggacaacgtc
aacccatttaaccaccaccgcaatgttggtctgcgtacccgtcaatgttgctgggcaatgggtcgctatgtgcct
tccacatccagggtgcctcagaagtctttgccattaaaaacctccttctcctgccgggtcatacacctacgagt
gaacttcaggaaggatgttaacatggttctgcagagctccctaggaaatgacctaaagggttgacggagccagcatt
aagtttgatagcatttgctttacgccaccttcttccccatggcccacaacaccgcctccacgcttgaggccatgc
ttagaaacgacaccaacgaccagtcctttaacgactatctctccgccccaacatgctctacctataaccgcca
cgctaccaacgtgcccatatccatccctcccgaactgggcggctttccgcggctgggccttcacgcgccttaag
actaaggaaaccccatcactgggctcgggtacgaccttattacacctactctggctctataccctacctagatg
gaaccttttacctcaaccacacctttaagaaggctgccattacctttgactcttctgtcagctggcctggcaatga
ccgctgtcttaccaccaacgagtttgaaattaagcgctcagttgacggggaggggtacaacgttgccagtgtaac
atgaccaaagactggttcttggtacaaatgctagctaactataacattggctaccagggttctatatcccagaga
gtacaaggaccgcatgtactccttctttagaaacttcagcccatgagccgtcagggtggtggatgatactaaata
caaggactaccaacagggtgggcatcctacaccaacacaacactctggatttgttggtaccttgccccaccatg
cggaaggacaggcctaccctgctaacttcccctatccgcttataggcaagaccgcagttgacagcattaccaga
aaaagtttcttgcgatcgccctttggcgcatccattctccagtaactttatgtccatgggcgcactcacaga
cctgggccaacaccttctctacgccaactccgcccactccctagacatgacttttgaggtggatcccatggacgag
cccaccttctttatgttttgttgaaagtctttgacaagggtccgtgtgcaccagccgcaccgcccgtcatcgaaa
ccgtgtacctgcgcacgcccttctcgccggcaacgccacaacataaagaagcaagcaacatcaacaacagctgcc
gccatgggctccagtgagcaggaactgaaagccattgtcaaagatcttggtgtgggcatattttttgggcacct
atgacaagcgctttccaggctttgtttctccacacaagctcgctgcgcatagtcaatacggccggtcgcgagac
tgggggcgctacactggatggcctttgctggaacccgcaactcaaaaacatgctaccttttgagccctttggttt
tctgaccagegactcaagcaggtttaccagtttgagtacgagtcactcctgcgccgtagcgccattgcttcttccc
ccgaccgctgtataacgctggaaaagtccacccaagcgctacaggggccaactcgccgcctgtggactattctg
ctgcatgtttctccacgcctttgccaactggccccaactcccatggatcacaaccccaccatgaaccttattacc
ggggtaccaactccatgtcaacagtccccaggtacagcccacctgcgtcgcaaccaggaacagctctacagct
tcttgagcgcacctcgccctacttccgcagccacagtgcgcagattaggagcgccacttctttttgtcacttgaa

aaacatgtaaaaataatgtactagagacacttttcaataaaggcaaatgctttttatttgtacactctcgggtgatta
tttacccccacccttgccgtctgcgcgcttttaaaatcaaaggggttctgccgcgcatcgctatgcgccactggca
gggacacgttgcgatactgggtgtttagtgtccacttaaaactcaggcacaacccatccgcggcagctcgggtgaagtt
ttcactccacaggtgcgcacccatcaccaacgcgttttagcaggtcggggcgccgatatcttgaagtcgcagttgggg
cctccgcctgcgcgcgcgagttgcgatacacagggttgccagcactggaacactatcagcgccgggtgggtgcacgc
tgccagcagcgtcttgcgcgagatcagatccgcgtccaggtcctccgcgttgctcagggcgaacggagtcaactt
tggtagctgccttcccaaaaaggcgctgccaggctttgagttgcactcgcaccgtagtggcatcaaaagggtga
ccgtgcccgggtctgggcgttaggatacagcgccgtgcataaaagccttgatctgcttaaaagccacctgagcctttg
cgccttcagagaagaacatgccgcaagacttgccgaaaactgattggccggacaggccgcgtcgtgcacgcagca
ccttgcgctcgggtgttgagatctgcaccacatttcggccccaccgggtcttccacgatcttggccttgctagactgc
tccttcagcgcgcgtgccggttttcgctcgtcacatccatttcaatcacgtgctccttatttatcataatgcttc
cgtgtagacacttaagctcgccttcgatctcagcgcagcgggtgcagccacaacgcgcagcccgtgggctcgtgatg
cttgtaggtcacctctgcaaacgactgcaggtacgcctgcaggaaatgccccatcatcgtcacaaggtcttgttg
ctgggtgaaggtcagctgcaaccgcgggtgctcctcgttcagccaggtcttgcatacggccgcccagagcttccactt
ggtcaggcagtagttgaagttcgcttttagatcgttatccacgtgggtacttgccatcagcgcgcgcgcagcctc
catgcccttctcccacgcagacacgatcggcacactcagcgggttcacaccgtaatttcactttccgcttcgctg
ggctcttctcttctcttgcgtccgcataccacgcgcactgggtcgtcttcatcagccgcccgcactgtgcgt
tacctcctttgccatgcttgattagcaccggtgggttgctgaaaccaccattttagcgcacacatcttctctttc
ttcctcgtctgtccacgattacctctgggtgatggcgggcgctcgggcttgggagaaggcgcttcttttcttcttg
ggcgcaatggccaaatccgccgcccaggtcagtgccgcgggctgggtgtgcgcggcaccagcgcgtcttgtgatg
agtcttctcgtcctcggactcgatacgcgcctcatccgcttttttggggcgcccggggaggcgggcggcgacgg
ggacggggacgacacgtcctccatgggtgggggacgtcgcgcgcaccgcgtccgcgtcgggggtggtttcgcgc
tgctcctcttcccactggccatttcttctcctataggcagaaaaagatcatggagtcagtcgagaagaaggaca
gcctaaccgccccctctgagttcgccaccaccgcctccaccgatgccgccaacgcgcctaccaccttcccgtcga
ggcacccccgttgaggaggaggaaagtgattatcgagcaggaccaggttttgtaagcgaagacgacgaggaccgc
tcagtaaccaacagaggataaaaagcaagaccaggacaacgcagaggcaaacgaggaacaagtccggcggggggacg
aaaggcatggcgactacctagatgtgggagacgacgtgctgttgaaagcatctgcagcgccagtgccgcatctg
cgacgcgttgcaagagcgcagcgatgtgcccccgccatagcggatgtcagccttgccacgaacgccacctattc
tcaccgcgcgtacccccaaacgccaagaaaacggcacatgcgagcccaacccgcgcctcaacttctacccgctat
ttgccgtgccagaggtgcttgccacctatcacatctttttccaaaactgcaagataccctatcctgccgtgccaa
ccgcagccgagcggacaagcagctggccttgccgagggcgctgtcatacctgatatcgctcgtcgaacgaagt
ccaaaaatctttgagggtcttgacgcgacgagaagcgcgcggcaaacgctctgcaacaggaaaacagcgaaaatg
aaagtcactctggagtggttggaactcgagggtgacaacgcgcgcctagccgtactaaaacgcagcatcgaggt
caccactttgcctaccggcacttaacctaccccccaaggtcatgagcacagtcagtgagtgatcgtgcgc
cgtgcgcagccccggagagggtgcaaatttgcaagaacaaacagaggaggccctaccgcagttggcgacgagc
agctagcgcgtggcttcaaacgcgcgagcctgccgacttgaggaggcagcgaactaatgatggccgcagtgct
cgttaccgtggagcttgagtgatgcagcggttctttgctgacccggagatgcagcgcaagctagaggaaacattg
cactacacctttgcagagggtacgtacgccaggcctgcaagatctccaacgtggagctctgcaacctgggtctct
accttggaattttgcacgaaaaccgccttgggcaaacgtgcttcatccacgctcaaggcgaggcgccgcgca

ctacgtccgcgactgcgtttacttattttctatgctacacctggcagacggccatgggcggtttggcagcagtgccttg
gaggagtgaacctcaaggagctgcagaaactgctaaagcaaaacttgaaggacctatggacggccttcaacgagc
gctccgtggccgcgcacctggcggacatcattttccccgaacgcctgcttaaaacctgcaacagggtctgccaga
cttcaccagtcaaagcatgttgcaaaccttttaggaactttatcctagagcgctcaggaatcttgccccgcacctgc
tgtgcacttccctagcgactttgtgccattaagtaccgcgaatgccctccgcgctttggggccactgctaccttc
tgcagctagccaactaccttgccctaccactctgacataatggaagacgtgagcggtagcggttactggagtgtca
ctgtcgtgcaacctatgcaccccgcccgctccctgggtttgcaattcgcagctgcttaacgaaagtcaaattatc
ggtaccttttagctgcagggtccctcgccctgacgaaaagtccgcggctccggggttgaactcactccggggctgt
ggacgtcggttaccttcgcaaatttgctacctgaggactaccacgcccacgagattaggttctacgaagaccaatc
ccgccccgcaaagtgcggagcttaccgctgcgtcattaccaggggccacattcttgccaattgcaagccatcaac
aaagccccgcaaagagtttctgctacgaaaggagcgggggtttacttggacccccagtcgggcgaggagctcaacc
caatccccccgcccgcgcagccctatcagcagcagccgcgggccccttgcttcccaggatggcacccaaaaagaagc
tgcagctgccgcgccaccacggacgaggaggaatactgggacagtcaggcagaggaggttttggacgaggagga
ggaggacatgatggaagactgggagagcctagacgaggaagcttccgaggtcgaagaggtgtcagacgaaacaccg
tcacctcggtcgcatccccctcgccggcgccccagaaatcggaaccgggtccagcatggctacaacctccgctc
ctcaggcgccgcggcactgcccgttcgccgaccaaccgtagatgggacaccactggaaccaggggccggttaagtc
caagcagccgcgcgcttagcccaagagcaacaacagcgccaaggctaccgctcatggcgcgggcacaagaacgcc
atagttgcttgcttgcaagactgtggggcaacatctccttcgcccgcgctttcttctctaccatcacggcgtgg
ccttcccccgtaacatcctgcattactaccgtcatctctacagcccatactgcaccggcggcagcggcgagcggcag
caacagcagcggccacacagaagcaaaggcgaccgtagcaagactctgacaaagcccaagaaatccacagcggc
ggcagcagcaggaggaggagcgctgcgtctggcgcccaacgaaccgctatcgaccgcgagcttagaaacaggatt
tttccactctgtatgctatatttcaacagagcagggggccaagaacaagagctgaaaaataaaaaacaggtctctgc
gatccctcaccgcgagctgcctgtatcacaaaagcgaagatcagcttcggcgcacgctggaagacgcggaggctct
cttcagtaataactgcgcgctgactcttaaggactagtttcgcgccctttctcaaatttaagcgcgaaaactacgt
catctccagcggccacacccggcgccagcacctgtcgtcagcgccattatgagcaaggaaattcccacgcccata
tgtggagttaccagccacaaatgggacttgcggttgagctgccaagactactcaaccgaaataaactacatgag
cgcgggacccccacatgatatccgggtcaacggaatccgcgcccaccgaaaccgaattctcttggaacaggcggct
attaccaccacacctcgtaataaccttaatccccgtagttggcccgtgccttggtgtaccaggaaagtccgctc
ccaccactgtggtacttcccagagacgcccaggccgaagttcagatgactaactcagggggcgagcttgcgggcg
ctttcgctacagggtgcggtcgccgggcagggtataactcactgacaatcagaggggcgaggtattcagctcaac
gacgagtcggtgagctcctcgcttggtctccgtccggacgggacatttcagatcgcgggcgccggcgtccttcat
tcacgcctcgctcaggcaatcctaactctgcagacctcgctcctctgagccgcgctctggaggcattggaactctgca
atttattgaggagtttggtccatcggtctactttaaccccttctcgggacctcccggccactatccggatcaattt
attcctaactttgacgcggttaaaggactcgcgggacggctacgactgaatgttaagtggagaggcagagcaactgc
gctgaaacacctggtccactgtcgccgccacaagtgtttgcccgcgactccggtgagttttgctactttgaatt
gcccaggatcatatcgaggggccggcgacggcgctccggcttaccgccaggagagcttgcccgtagcctgatt
cgggagtttaccagcgccccctgctagttgagcgggacaggggacctgtgttctcactgtgatttgcaactgtc
ctaaccttggtattacatcaagatctttgttgccatctctgtgctgagtataataaatacagaaattaaaataact
ggggctcctatcgccatcctgtaaagccaccgtcttcacccgcccagcaaaccaaggcgaaccttacctggtac

ttttaacatctctccctctgtgatttacaacagtttcaaccagacggagtgagctctacgagagaacctctccgag
ctcagctactccatcagaaaaaacaccacctctcttacctgccgggaacgtacgagtgcgctaccggccgctgcac
cacacctaccgctgaccgtaaaccagactttttccggacagacctcaataactctgtttaccagaacaggaggtg
agcttagaaaaccttaggggtattaggccaaaggcgagctactgtgggggttatgaacaattcaagcaactctac
gggctatttctaattcaggtttctctagaatcgggggttgggggtattctctgtcttgtgattctctttattcttata
ctaacgcttctctgcctaaggctcgccgctgctgtgtgcacatttgcatttattgtcagctttttaacgctggg
gtcgccaccaagatgattaggtacataatcctaggtttactcacccttgcgtcagcccaggtaccacccaaaag
gtggattttaaggagccagcctgtaatgttacattcgcagctgaagctaatagtgtgcaccactcttataaaatgca
ccacagaacatgaaaagctgcttattcgccacaaaaacaaaattggcaagtatgctgtttatgctatttggcagcc
agggtgacactacagagtataatgttacagttttccagggtaaaagtcataaaacttttatgtatacttttccattt
tatgaaatgtgagacattaccatgtacatgagcaaacagtataagttgtggccccacaaaattgtgtggaaaaca
ctggcactttctgctgcactgctatgctaattacagtgtctgcttgggtctgtaccctactctatattaaatacaa
aagcagacgcagctttattgaggaaaagaaaatgccttaatttactaagttacaaaagctaatagtcaccactaactg
ctttactcgtctgcttgcaaaacaaattcaaaaagttagcattataattagaataggatttaaaccccccggtcatt
tctgtctcaataccattccccgaacaattgactctatgtgggatatgctccagcgctacaaccttgaagtcagge
ttcttggatgtcagcatctgactttggccagcacctgtcccgcggatttgttccagtccaactacagcgaccacc
ctaacagagatgaccaacacaaccaacgcggccgctaccggacttacatctaccacaaatacaccccaagttt
ctgcctttgtcaataactgggataacttgggcatgtggtggttctccatagcgcttatgtttgtatgccttattat
tatgtggctcatctgctgcctaaagcgcaaacgcgcccgaaccaccatctatagttccatcattgtgtacacca
aacaatgatggaatccatagattggacggactgaaacacatgttctttctcttacagtatgattaaatgagacat
gattcctcgagttttatattactgaccttgttgcgcttttttgtgcgtgctccacattggctgcgggtttctcac
atcgaagtagactgcattccagccttcacagtctatttgccttacggatttgtcaccctcacgctcatctgcagcc
tcatcactgtggctcatcgctttatccagtgcattgactgggtctgtgtgcgcttgcatactcagacaccatcc
ccagtacagggacaggactatagctgagcttcttagaattctttaattatgaaattactgtgacttttctgctga
ttatttgcacctatctgcgttttgttccccgacctccaagcctcaaagacatatatcatgcagattcactcgtat
atggaatattccaagttgttacaatgaaaaagcgatctttccgaagcctgggttatatgcaatcatctctgttatg
gtgttctgcagtaccatcttagccctagctatataccctaccttgacattggctggaacgaatagatgccatga
accaccaactttccccgcgcccgtatgcttccactgcaacaagttgttgcggcggtttgtcccagccaatca
gcctcgccccacttctcccacccccactgaaatcagctactttaatctaacaggaggagatgactgacaccctaga
tctagaaatggacggaattattacagagcagcgctgttagaaagacgcagggcagcgccgagcaacagcgcatg
aatcaagagctccaagacatggttaacttgcaccagtgcaaaaggggtatcttttgtctggttaaagcaggccaaag
tcacctacgacagtaataaccacggacaccgccttagctacaagttgccaaccaagcgtcagaaattgggtggctcat
gggtgggagaaaagccattaccataactcagcactcggtagaaaccgaaggtgcattcactcaccttgtcaagga
cctgaggatctctgcaccttatttaagacctgtgcggtctcaaagatcttattccctttaactaataaaaaaaaa
taataaagcatcacttacttaaaatcagttagcaatttctgtccagtttattcagcagcacctccttgcctcct
cccagctctggtattgcagcttctcctggtgctgcaaaccttctccacaatctaaatggaatgtcagtttctcctg
ttctgtccatccgcacccactatcttcatgttgttgcagatgaagcgcgcaagaccgtctgaagataccttcaac
cccgtgtatccatatgacacggaaaccggtcctccaactgtgccttttcttactcctcccttgtatcccccaatg
ggtttcaagagagtcaccttgggtactctcttttgcgcctatccgaacctctagttacctccaatggcatgcttgc

gctcaaaatgggcaacggcctctctcttgacgaggccggcaaccttacctcccaaaatgtaaccactgtgagccca
cctctccgaggagacaagtcaaacataaacctggaaatatctgcacccctcacagttacctcagaagccctaactg
tggtgcgcgcgcacctctaattggtcgcgggcaacacactcacatgcaatcacaggccccgctaaccgtgcacga
ctccaaacttagcattgccaccaaggacccctcacagtgtcagaaggaaagctagccctgcaaacatcaggcccc
ctcaccaccaccgatagcagtacccttactatcactgcctcacccctctaactactgccactggtagcttgggca
ttgacttgaaagagcccattttatacacaaaatggaaaactaggactaaagtacggggctcctttgcatgtaacaga
cgacctaaacactttgaccgtagcaactgggtccaggtgtgactattaataataacttccttgcaaactaaagttact
ggagccttgggttttgattcacaaggcaatatgcaacttaattgtagcaggaggactaaggattgattctcaaaaca
gagccttatacttgatgttagttatccgtttgatgtctaaaaccaactaaatctaagactaggacagggccctct
ttttataaactcagcccacaacttggatattaactacaacaaaggcctttacttgtttacagcttcaacaattcc
aaaaagcttgaggtaacctaaagcactgccaaagggttgatgtttgacgtacagccatagccattaatgcaggag
atgggcttgaatttggttcacctaatgcacaaacacaaatcccccaaaaattggccatggcctagaatt
tgattcaacaaggctatggttcctaaactaggaactggccttagttttgacagcacaggtgccattacagtagga
aacaataatgataagctaactttgtggaccacaccagctccatctcctaactgtagactaaatgcagagaaag
atgctaaactcactttggtcttaacaaaatgtggcagtcacatacttgctacagtttcagttttggctgttaaagg
cagtttggtccaatatctggaacagttcaaagtgtcatcttattataagatttgacgaaaatggagtgtacta
aacaattccttctggaccagaatatggaactttagaaatggagatcttactgaaggcacagcctatacaaacg
ctgttggtttatgcctaacctatcagcttatccaaaatctcacggtaaaactgccaaaagtaacattgtcagtc
agtttactttaaacggagacaaaactaaacctgtaacactaaccattacactaaacggtacacaggaaacaggagac
acaactccaagtgatactctatgtcattttcatgggactggcttgccacaactacattaatgaaatatttgcca
catcctcttacactttttcatacattgcccagaataaagaatcggtttgtgttatgtttcaacgtgtttatttttc
aattgcagaaaatttcaagtcatttttcattcagtagtatagccccaccaccacatagcttatacagatcacgta
ccttaatcaaacctcacagaacctagttatcaacctgccacctccctcccaacacacagagtacacagtcctttct
ccccggctggccttaaaaagcatcatatcatgggtaacagacatattcttaggtgttatattccacacggttctct
gtcagccaaacgctcatcagtgtatattaataaacctccccgggcagctcacttaagttcatgtcgtgtccagctg
ctgagccacaggctgtgtccaacttgcggttgcttaacgggcggcgaaggagaagtccacgcctacatgggggta
gagtcataatcgtgcatcaggataggcggttggtgtgcagcagcgcggaataaactgctgccgcccgcgtccg
tcctgcaggaataacaatggcagtggtctcctcagcgatgattgcacccgcccgcagcataaggcgcttgtcct
ccgggcacagcagcgccctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccacaatattgtttcaaa
atcccacagtgaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaacctcacgtggccatcataccacaagc
gcaggtagattaagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattaccttttggcatgttgtaattcac
cacctcccgggtaccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatctaaaccagctggccaaaacc
tgccccgcggctatacactgcaggaaccgggactggaacaatgacagtgagagcccaggactcgtaacctatgga
tcatcatgtcgtcatgatataatgttgccacaacacaggcacacgtgcatacacttcctcaggattacaagctc
ctcccgcgttagaaccataatcccagggaacaaccttctgaatcagcgtaaatcccacactgcaggaagacct
cgcaagtaactcacgttgtgcattgtcaaagtgttacattcgggcagcagcgatgatcctccagtatggtagcgc
gggtttctgtctcaaaaggaggtagacgatccctactgtacggagtgcgccgagacaaccgagatcgtgttggtcg
tagtgtcatgccaatggaacgccggacgtagtcataatttctgaagcaaaaccaggtgcgggcgtgacaaacaga
tctgcgtctccggtctcgccgcttagatcgctctgtgttagtagttgttagtatatccactctctcaaagcatccagg

cgccccctggcttcgggttctatgtaaactccttcatgcgccgctgccctgataacatccaccaccgcagaataag
ccacacccagccaacctacacattcggttctgcgagtcacacacgggaggagcggggaagagctggaagaacctgtt
tttttttttattccaaaagattatccaaaacctcaaaatgaagatctattaagtgaacgcgctccccctccggtggc
gtggtcaaactctacagccaaagaacagataatggcatttgtgaagatgttgacaaatggcttccaaaaggcaaacg
gccctcacgtccaagtggacgtaaaggctaaacccttcagggtgaatctcctctataaacattccagcaccttcaa
ccatgcccaataattctcatctcgccaccttctcaatatatctctaagcaaatcccgaatattaagtccggccat
tgtaaaaatctgctccagagcgccctccaccttcagcctcaagcagcgaatcatgattgcaaaaattcaggttctt
cacagacctgtataagattcaaaagcggaacattaacaaaaataccgcgatcccgtaggtcccttcgcagggccag
ctgaacataatcgctgcaggtctgcacggaccagcgcgggccacttccccgccaggaacctgacaaaagaaccaca
ctgattatgacacgcatactcggagctatgctaaccagcgtagccccgatgtaagcttgttgcatgggcgcgata
taaaatgcaaggtgctgctcaaaaaatcaggcaaagcctcgcgcaaaaaagaaagcacatcgtagtcatgctcatg
cagataaaggcaggttaagctccggaaccaccacagaaaaagacaccatttttctctcaaacatgtctgcgggttct
tgcataaacacaaaaataaaaatacaaaaaaacatttaaacattagaagcctgtcttacaacaggaaaaacaacct
tataagcataagacggactacggccatgccggcgctgaccgtaaaaaaactggtcaccgtgattaaaaagcaccacc
gacagctcctcggtcatgtccggagtcataatgtaagactcggtaaacacatcaggttgattcacatcggtcagtg
ctaaaaagcgaccgaaatagccccgggggaatacataccgcagcgtagagacaacattacagcccccataggagg
tataacaaaattaataggagagaaaaacacataaacacctgaaaaacctcctgcctaggcaaaatagcacctcc
cgctccagaacaacatacagcgcttccacagcggcagccataacagtcagccttaccagtaaaaaagaaaacctat
taaaaaaacaccactcgacacggcaccagctcaatcagtcacagtgtaaaaaagggccaaagtgcagagcgagtata
tataggactaaaaaatgacgtaacggttaaagtcacaaaaaacaccagaaaaccgcacgcgaacctacgcccag
aaacgaaagccaaaaaacccacaacttctcctcaaatcgctcacttccgttttccacggttacgtcacttccatttta
agaaaactacaattcccaacacatactagttactccgccctaaaacctacgtcacccgccccgttccacgccccg
cgccacgtcacaaactccacccccctcattatcatattggcttcaatccaaaataaggtatattattgatgatgt

[0263] SEQ ID NO:6-具有连接子的gp100-tyr插入序列

[0264] ggaagcggttctcgtacctggagcctggcccagtgactgccgctggttccggaagcagatacatgga
cggaacaatgtcccaggttgccggttcttggtcc

[0265] SEQ ID NO:7-具有连接子的gp100-tyr插入序列

[0266] GSGSRYLEPGPVTAAGSGSRYMDGTMSQVAGSGS

[0267] SEQ ID NO:8-wt六邻体

[0268] atggctaccccttcgatgatgccgcagtggtctttacatgcacatctcgggccaggacgcctcggagta
cctgagccccgggctggtgcagtttggccgcgccaccgagacgtacttcagcctgaataacaagtttagaaacccc
acggttgccgctacgcacgacgtgaccacagaccggtcccagcgtttgacgctgcggttcatcctgtggaccgtg
aggatactgcgtactcgtacaaggcgcggttaccctagctgtgggtgataaccgtgtgctggacatggcttccac
gtactttgacatccgcggcgtgctggacaggggccctacttttaagccctactctggcactgcctacaacgcctg
gctcccaagggtgccccaaatccttgcaatgggatgaagctgctactgctcttgaaataaacctagaagaagagg
acgatgacaacgaagacgaagtagacgagcaagctgagcagcaaaaaactcacgtatttgggcaggcgcccttatcc
tggtataaatattacaaaggagggtattcaaataggtgtcgaaggtcaaacacctaaatatgccgataaaacattt
caacctgaacctcaaataggagaatctcagtggtacgaaactgaaattaatcatgcagctgggagagtccttaaaa
agactaccccaatgaaacctgttacggttcatatgcaaaaccacaaaatgaaaatggagggaaggcattcttgt

aaagcaacaaaatggaaagctagaaagtcaagtggaaatgcaatTTTTCTCAACTACTGAGGCGACCGCAGGCAAT
GGTGATAACTTGACTCCTAAAGTGGTATTGTACAGTGAAGATGTAGATATAGAAACCCAGACACTCATATTTCTT
ACATGCCCACTATTAAGGAAGGTAACCTCACGAGAAGTAATGGGCCAACAACTCTATGCCCAACAGGCCTAATTACAT
TGCTTTTAGGGACAATTTTATTGGTCTAATGTATTACAACAGCACGGGTAATATGGGTGTTCTGGCGGGCCAAGCA
TCGCAGTTGAATGCTGTTGTAGATTTGCAAGACAGAAACACAGAGCTTTCATACCAGCTTTTGCTTGATTCCATTG
GTGATAGAACCAGGTACTTTTCTATGTGGAATCAGGCTGTTGACAGCTATGATCCAGATGTTAGAATTATTGAAAA
TCATGGAAGTGAAGATGAAGTCCAAATTACTGCTTTCCTAGGAGGTGTGATTAATACAGAGACTCTTACCAAG
GTAAACCTAAACAGGTCAGGAAATGGATGGGAAAAAGATGTACAGAATTTTCAGATAAAATGAAATAAGAG
TTGGAAATAATTTTGCCATGGAAATCAATCTAAATGCCAACCTGTGGAGAAATTTCTGTACTCCAACATAGCGCT
GTATTTGCCCGACAAGCTAAAGTACAGTCTTCCAACGTAAAAATTTCTGATAACCCAAACACCTACGACTACATG
AACAAGCGAGTGGTGGCTCCCGGGTGTAGTGACTGTACATTAACCTTGGAGCACGCTGGTCCCTTGACTATATGG
ACAAGTCAACCCATTTAACCACCACGCAATGCTGGCCTGCGCTACCCTCAATGTTGCTGGGCAATGGTCTGCTA
TGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCTCAGAAGTTCTTTGCCATTAAAAACCTCCTTCTCTGCGGGGCTCATAACCC
TACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTTAACATGGTTCTGCAGAGCTCCCTAGGAAATGACCTAAGGGTTGACGGAG
CCAGCATTAAAGTTTGATAGCATTGCTTTTACGCCACTTCTTCCCCATGGCCACAACACCGCCTCCACGCTTGA
GGCCATGCTTAGAAACGACACCAACGACCAGTCTTTAAGACTATCTCTCCGCCCAACATGCTCTACCCTATA
CCGCCAACGCTACCAACGTGCCATATCCATCCCCCTCCCGCAACTGGGCGGCTTTCGCGGCTGGGCCTTCAAGC
GCCTTAAGACTAAGGAAACCCCATCACTGGGCTCGGGCTACGACCCTTATTACACCTACTCTGGCTCTATACCCTA
CCTAGATGGAACCTTTTACCTCAACCACACCTTTAAGAAGGTGGCCATTACCTTTGACTCTTCTGTGAGCTGGCCT
GGCAATGACCGCCTGCTTACCCCAACGAGTTTGAAATTAAGCGCTCAGTTGACGGGGAGGGTTACAACGTTGCC
AGTGTAACATGACCAAAGACTGGTTCTGTGTACAAATGCTAGCTAACTACAACATTGGCTACCAGGGCTTCTATAT
CCAGAGAGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTTAGAACTTCCAGCCCATGAGCCGTCAGGTGGTGGATGAT
ACTAAATACAAGGACTACCAACAGGTGGGCATCTACACCAACACAACAACCTCTGGATTTGTTGGCTACCTTGCC
CCACCATGCGCGAAGGACAGGCCTACCCTGCTAACTTCCCCTATCCGCTTATAGGCAAGACCGCAGTTGACAGCAT
TACCAGAAAAAGTTTCTTTGCGATCGCACCCCTTTGGCGCATCCATTCTCCAGTAACCTTATGTCCATGGGCGCA
CTCACAGACCTGGGCCAAAACCTTCTCTACGCCAAGTCCGCCACGCGCTAGACATGACTTTTGAGGTGGATCCCA
TGGACGAGCCCACCCTTCTTTATGTTTTGTTGAAGTCTTTGACGTGGTCCGTGTGCACCAGCCGACCGCGGCGT
CATCGAAACCGTGTACCTGCGCACGCCCTTCTCGGCCGCAACGCCACAACATAA

[0269] SEQ ID NO:9-wt六邻体

[0270] MATPSMMPQWSYMHISGQDASEYLSPLVQFARATETYFSLNNKFRNPTVAPTHDVTTRDSQRLTLRF
IPVDREDTAYSYKARFTLAVGDNRLDMASTYFDIRGVLDRGPTFKPYSGTAYNALAPKGAPNPCEWDEAATALEI
NLEEEEDDNEDEVDEQAEQQKTHVFGQAPYSGINITKEGIQIGVEGQTPKYADKTFQPEPQIGESQWYETEINHAA
GRVLKKTTPMKPCYGSYAKPTNENGGQILVKQNGKLESQVEMQFFSTTEATAGNGDNLTPKVVLYSEDVDIETP
DTHISYPTIKEGNSRELMGQQSMPNRPNYIAFRDNFIFGLMYNSTGNMGVLAGQASQLNAVVDLQDRNTELSYQL
LLDSIGDRTRYFSMWNQAVDSYDPDVRIIENHGTEDELPNYCFPLGGVINTETLTKVKPKTGQENGWEKDATEFSD
KNEIRVGNNFAMEINLNANLWRNFLYSNIALYLPDKLKYSNSVKISDNPNTYDYMNKRVVAPGLVDCYINLGARW
SLDYMDNVNPFNHHRNAGLRYRSMMLGNRGYVPFHIQVPQKFFAIKNLLLLPGSYTYEWNFRKDVNMVLQSSLGND
LRVDGASIKFDSICLYATFFPMAHNTASTLEAMLRNDTNDQSFNDYLSAANMLYPIPANATNPISIPSRNWAFFR
GWAFTRLKTKETPSLGSGYDPYYTSGSIPYLDGTFYLNHTFKKVAITFDSSVSWPGNDRLLTPNEFEIKRSVDGE

GYNVAQCNMTKDWFLVQMLANYNIGYQGFYIPESYKDRMYSFFRNFPMSRQVVDDTKYKDYQQVGILHQHNNSGF
VGYLAPTMREGQAYPANFPYPLIGKTAVDSITQKKFLCDRTLWRIPFSSNFMSMGALTDLGQNLLYANSAHALDMT
FEVDPMDEPTLLYVLFEVFDVVRVHQPHRGVIETVYL RTPFSAGNATT-

- [0271] SEQ ID NO:10-Hex713表位
[0272] tacctcaaccacacctttaagaaggtg
[0273] SEQ ID NO:11-Hex713表位
[0274] YLNHTFKKV
[0275] SEQ ID NO:12-V721A表位
[0276] tacctcaaccacacctttaagaaggct
[0277] SEQ ID NO:13-V721A表位
[0278] YLNHTFKKA
[0279] SEQ ID NO:14-Hex892表位
[0280] cttctctacgccaactccgcccacgcg
[0281] SEQ ID NO:15-Hex892表位
[0282] LLYANSAHA
[0283] SEQ ID NO:16-A901S表位
[0284] cttctctacgccaactccgcccactcc
[0285] SEQ ID NO:17-A901S表位
[0286] LLYANSAHS
[0287] SEQ ID NO:18-Hex917表位
[0288] tatgttttggttggaagtctttgacgtg
[0289] SEQ ID NO:19-Hex917表位
[0290] YVLFEVFDV
[0291] SEQ ID NO:20-V925K表位
[0292] tatgttttggttggaagtctttgacaag
[0293] SEQ ID NO:21-V925K表位
[0294] YVLFEVFDK
[0295] SEQ ID NO:22-Hex512表位
[0296] gggtagtgactgctacattaacctt
[0297] SEQ ID NO:23-Hex512表位
[0298] GLVDCYINL
[0299] SEQ ID NO:24-L520P表位
[0300] gggtagtgactgctacattaacccc
[0301] SEQ ID NO:25-L520P表位
[0302] GLVDCYINP
[0303] SEQ ID NO:26-肝素硫酸盐糖胺聚糖 (HSG) 结合位点
[0304] KKTK
[0305] SEQ ID NO:27-整合素结合基序
[0306] RGDK

- [0307] SEQ ID NO:28-柔性连接子
- [0308] GSGSR
- [0309] SEQ ID NO:29-柔性连接子
- [0310] AGSGSR
- [0311] SEQ ID NO:30-柔性连接子
- [0312] AGSGS
- [0313] SEQ ID NO:31-gp100-280表位
- [0314] YLEPGPVTA
- [0315] SEQ ID NO:32-Tyr369 (3D) 表位
- [0316] YMDGTMSQV
- [0317] SEQ ID NO:33-E1A19表位
- [0318] LLDQLIEEV
- [0319] SEQ ID NO:34-Hex63表位
- [0320] RLTLRFIPV
- [0321] SEQ ID NO:35-Hex548表位
- [0322] MLLGNTRYV
- [0323] SEQ ID NO:36-Hex652表位
- [0324] MLYPIPANA
- [0325] SEQ ID NO:37-Hex914表位
- [0326] TLLYVLFEV
- [0327] SEQ ID NO:38-gp100-209表位
- [0328] IMDQVPFSV

- [0001] 序列表
- [0002] <110> VCN生物科学有限公司 (VCN Biosciences SL)
- [0003] 莱蒙·阿莱马尼 (ALEMANY, RAMON)
- [0004] 拉鲁·吉尔 (GIL, Raul)
- [0005] 米里阿姆·巴赞 (BAZAN, Miriam)
- [0006] <120> 在免疫显性腺病毒抗原表位中具有缺失的溶瘤腺病毒及它们在癌症治疗中的用途
- [0007] <130> P15365PC00
- [0008] <140> PCT/IB2016/052554
- [0009] <141> 2016-05-04
- [0010] <150> US 62/156,748
- [0011] <151> 2015-05-04
- [0012] <160> 38
- [0013] <170> PatentIn version 3.5
- [0014] <210> 1
- [0015] <211> 36124
- [0016] <212> DNA
- [0017] <213> 人工序列
- [0018] <220>
- [0019] <223> ICOVIR15K (nt1-36124)
- [0020] <400> 1
- [0021] taattaccct gttatcccta catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata 60
- [0022] tgataatgag ggggtggagt ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg 120
- [0023] tagtagtggt gcggaagtgt gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg 180
- [0024] tggcaaaagt gacgtttttg gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg 240
- [0025] gttttaggcg gatgtttag taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc 300
- [0026] gggaaaactg aataagagga agtgaaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa 360
- [0027] tattttgtcta gggccgcggg gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt 420
- [0028] ctcaggtgtt ttccgcgtac tcggcggtc gtggctcttt cgcggcaaaa aggatttggc 480
- [0029] gcgtaaaaagt gtttcgaagt actcgcggtc tcgtggctct ttcgcggcaa aaaggatttg 540
- [0030] gcgcgtaaaa gtggttcgaa gtacgtcgac cacaaacccc gccagcgtc ttgtcattgg 600
- [0031] cgtcgacgct gtacggggc aaagttggcg ttttattatt atagtcagct gacgtgtagt 660
- [0032] gtatttatac ccggtgagtt cctcaagagg cactcttga gtgccagcga gtagagtttt 720
- [0033] ctctccgag ccgctccgac accgggactg aaaatgagac atattatctg ccacggaggt 780
- [0034] gttattaccg aagaaatggc cgccagtctt ttggaccagc tgatcgaaga ggtactggct 840
- [0035] gataatcttc cacctcctag ccattttgaa ccacctacc ttcacgaact gtatgattta 900
- [0036] gacgtgacgg cccccgaaga tccaacgag gaggcggtt cgcagatttt tcccgactct 960
- [0037] gtaatgttgg cggtgcagga agggattgac ttactcactt ttccgccggc gcccggttct 1020
- [0038] ccggagccgc ctacatttc ccggcagccc gagcagccgg agcagagagc cttgggtccg 1080
- [0039] gtttctatgc caaaccttgt accggaggtg atcgatccac ccagtgcga cgaggatgaa 1140
- [0040] gaggtgagg agtttgtgtt agattatgtg gagcaccg ggcacggtg caggtcttgt 1200
- [0041] cattatcacc ggaggaatac gggggacca gatattatgt gttcgcttgc ctatatgagg 1260

[0042]	acctgtggca	tgtttgtcta	cagtaagtga	aaattatggg	cagtgggtga	tagagtgggtg	1320
[0043]	ggtttgggtgt	ggtaattttt	tttttaattt	ttacagtttt	gtggttttaa	gaattttgtga	1380
[0044]	tttgtatttt	tttaaaaggt	cctgtgtctg	aacctgagcc	tgagccccgag	ccagaaccgg	1440
[0045]	agcctgcaag	acctacccgc	cgctcctaaa	tggcgccctgc	tatcctgaga	cgccccacat	1500
[0046]	cacctgtgtc	cagagaatgc	aatagtagta	cggatagctg	tgactccggt	ccttctaaca	1560
[0047]	cacctcctga	gatacacccg	gtgggtcccg	tgtgccccat	taaaccagtt	gccgtgagag	1620
[0048]	ttgggtggcg	tcgccaggct	gtggaatgta	tcgaggactt	gcttaacgag	cctgggcaac	1680
[0049]	ctttggactt	gagctgtaaa	cgccccaggc	cataaggtgt	aaacctgtga	ttgcgtgtgt	1740
[0050]	ggttaacgcc	tttgtttgct	gaatgagttg	atgtaagttt	aataaagggt	gagataatgt	1800
[0051]	ttaacttgca	tggcgtgtta	aatggggcgg	ggcttaaagg	gtatataatg	cgccgtgggc	1860
[0052]	taatcttggt	tacatctgac	ctcatggagg	cttgggagtg	tttggaagat	ttttctgctg	1920
[0053]	tgcgtaactt	gctggaacag	agctctaaca	gtacctcttg	gttttggagg	tttctgtggg	1980
[0054]	gctcatccca	ggcaaagtta	gtctgcagaa	ttaaggagga	ttacaagtgg	gaatttgaag	2040
[0055]	agcttttgaa	atcctgtggt	gagctgtttg	attctttgaa	tctgggtcac	caggcgcttt	2100
[0056]	tccaagagaa	ggcatcaag	actttggatt	tttccacacc	ggggcgcgct	gcggctgctg	2160
[0057]	ttgctttttt	gagttttata	aaggataaat	ggagcgaaga	aacctatctg	agcggggggt	2220
[0058]	acctgctgga	ttttctggcc	atgcatctgt	ggagagcggt	tgtgagacac	aagaatcgcc	2280
[0059]	tgctactgtt	gtcttccgtc	cgcccgccga	taataccgac	ggaggagcag	cagcagcagc	2340
[0060]	aggaggaagc	caggcgccgg	cggcaggagc	agagcccatg	gaacccgaga	gccggcctgg	2400
[0061]	acctcggga	atgaatgttg	tacaggttgc	tgaactgtat	ccagaactga	gacgcatttt	2460
[0062]	gacaattaca	gaggatgggc	aggggctaaa	gggggttaaag	aggagcgagg	gggcttgtga	2520
[0063]	ggctacagag	gaggctagga	atctagcttt	tagcttaatg	accagacacc	gtcctgagtg	2580
[0064]	tattactttt	caacagatca	aggataattg	cgctaattgag	cttgatctgc	tggcgagaa	2640
[0065]	gtattccata	gagcagctga	ccacttactg	gctgcagcca	ggggatgatt	ttgaggaggc	2700
[0066]	tattagggtg	tatgcaaagg	tggcacttag	gccagattgc	aagtacaaga	tcagcaaact	2760
[0067]	tgtaaaatc	aggaattgtt	gctacatttc	tgggaacggg	gccgaggtgg	agatagatac	2820
[0068]	ggaggatagg	gtggccttta	gatgtagcat	gataaatatg	tggccggggg	tgcttggcat	2880
[0069]	ggacggggtg	gttattatga	atgtaagggt	tactggcccc	aatttttagcg	gtacggtttt	2940
[0070]	cctggccaat	accaacctta	tctacacgg	tgtaagcttc	tatgggttta	acaataacctg	3000
[0071]	tgtggaagcc	tggaccgatg	taagggttcg	gggctgtgcc	ttttactgct	gctggaaggg	3060
[0072]	ggtggtgtgt	cgccccaaaa	gcagggttc	aattaagaaa	tgcctctttg	aaaggtgtac	3120
[0073]	cttgggtatc	ctgtctgagg	gtaactccag	ggtgcgccac	aatgtggcct	ccgactgtgg	3180
[0074]	ttgcttcacg	ctagtgaata	gcgtggctgt	gattaagcat	aacatgggat	gtggcaactg	3240
[0075]	cgaggacagg	gcctctcaga	tgctgacctg	ctcgacggc	aactgtcacc	tgctgaagac	3300
[0076]	cattcacgta	gccagccact	ctcgcaaggc	ctggccagtg	tttgagcata	acatactgac	3360
[0077]	ccgctgttcc	ttgcatattg	gtaacaggag	gggggtgttc	ctaccttacc	aatgcaattt	3420
[0078]	gagtcacact	aagatattgc	ttgagccga	gagcatgtcc	aaggtgaacc	tgaacggggt	3480
[0079]	gtttgacatg	accatgaaga	tctggaagg	gctgaggtac	gatgagacc	gcaccaggtg	3540
[0080]	cagaccctgc	gagtgtggcg	gtaaacatat	taggaaccag	cctgtgatgc	tggatgtgac	3600
[0081]	cgaggagctg	aggcccgatc	acttgggtct	ggcctgcacc	cgcgctgagt	ttggctctag	3660
[0082]	cgatgaagat	acagattgag	gtactgaaat	gtgtgggcgt	ggcttaaggg	tgggaaagaa	3720
[0083]	tatataaggt	gggggtctta	tgtagttttg	tatctgtttt	gcagcagccg	ccgccgcat	3780

[0084]	gagcaccaac tcgtttgatg gaagcattgt gagctcatat ttgacaacgc gcatgcccc	3840
[0085]	atgggccggg gtgcgtcaga atgtgatggg ctccagcatt gatggtcgcc ccgtcctgcc	3900
[0086]	cgcaaaactct actacctga cctacgagac cgtgtctgga acgccgttgg agactgcagc	3960
[0087]	ctccgccgcc gcttcagccg ctgcagccac cgcccgcggg attgtgactg actttgcttt	4020
[0088]	cctgagcccg cttgcaagca gtgcagcttc ccgttcatcc gcccgcgatg acaagttgac	4080
[0089]	ggctcttttg gcacaattgg attccttgac cggggaactt aatgtcgttt ctgagcagct	4140
[0090]	gttgatctg cgccagcagg tttctgccct gaaggttcc tccctccca atgcggttta	4200
[0091]	aaacataaat aaaaaaccag actctgtttg gatttggatc aagcaagtgt cttgctgtct	4260
[0092]	ttatttaggg gttttgcgcg cgcggtaggc ccgggaccag cggctctcgg cgttgagggt	4320
[0093]	cctgtgtatt tttccagga cgtggtaaag gtgactctgg atgttcagat acatgggcat	4380
[0094]	aagcccgctc ctgggggtga ggtagacca ctgcagagct tcatgctcgc gggtaggtgtt	4440
[0095]	gtagatgac cagtcgtagc aggagcgtg ggcgtggtgc ctaaaaatgt ctttcagtag	4500
[0096]	caagctgatt gccaggggca ggcccttggg gtaagtgtt acaaagcgg taagctggga	4560
[0097]	tgggtgcata cgtggggata tgagatgcat cttggactgt attttttaggt tggctatgtt	4620
[0098]	cccagccata tccctccggg gattcatgtt gtgcagaacc accagcacag tgtatccggt	4680
[0099]	gcacttggga aatttgtcat gtagcttaga aggaaatcgc tggaagaact tggagacgcc	4740
[0100]	cttgtgacct ccaagatttt ccatgcattc gtccataatg atggcaatgg gccacgggc	4800
[0101]	ggcggcctgg gcgaagatat ttctgggac actaacgtca tagttgtgtt ccaggatgag	4860
[0102]	atcgtcatag gccattttta caaagcgcgg gcggagggtg ccagactcgc gtataatggt	4920
[0103]	tccatccggc ccaggggctg agttaccctc acagatttgc atttcccacg ctttgagttc	4980
[0104]	agatggggg atcatgtcta cctgcggggc gatgaagaaa acggtttccg gggtagggga	5040
[0105]	gatcagctgg gaagaaagca ggttcctgag cagctgcgac ttaccgcagc cggtagggcc	5100
[0106]	gtaaatcaca cctattaccg gctgcaactg gtagttaaga gagctgcagc tgccgtcatc	5160
[0107]	cctgagcagg ggggccactt cgttaagcat gtccctgact cgcatgtttt ccctgaccaa	5220
[0108]	atccgccaga aggcgctcgc cgcccagcga tagcagttct tgcaaggaag caaagttttt	5280
[0109]	caacggtttg agaccgtccg ccgtaggcat gcttttgagc gtttgaccaa gcagttccag	5340
[0110]	gcggtccac agctcggta cctgctctac ggcatctcga tccagcatat ctctcgttt	5400
[0111]	cgcgggttgg ggcggcttcc gctgtacggc agtagtcggt gctcgtccag acgggccagg	5460
[0112]	gtcatgtctt tccacggcg cagggtcctc gtcagcgtag tctgggtcac ggtgaagggg	5520
[0113]	tgcgtccgg gctgcgcgt ggccagggtg cgcttgaggc tggctctgct ggtgctgaag	5580
[0114]	cgctgccggt cttgcacctg cgctcggcc aggtagcatt tgaccatggt gtcatagtcc	5640
[0115]	agccctccg cggcgtggcc cttggcgcgc agcttgccct tggaggaggc gccgcacgag	5700
[0116]	gggcagtgca gacttttgag ggcgtagagc ttgggcgcga gaaataccga ttccggggag	5760
[0117]	taggcacccg cgccgcaggc ccgcagacg gtctcgcatt ccacgagcca ggtgagctct	5820
[0118]	ggccgttcgg ggtcaaaaac caggtttccc ccatgctttt tgatgcgttt cttacctctg	5880
[0119]	gtttccatga gccggtgtcc acgctcgggt acgaaaaggc tgtccgtgtc ccgtataca	5940
[0120]	gacttgagag gcctgtcctc gagcgggtgt ccgcggtcct cctcgtatag aaactcggac	6000
[0121]	cactctgaga caaaggctcg cgtccaggcc agcacgaagg aggctaagt ggagggtag	6060
[0122]	cggctcgtgt ccactagggg gtccactcgc tccagggtgt gaagacacat gtcgccctct	6120
[0123]	tcggcatcaa ggaaggtgat tggttttag gtgtaggcca cgtgaccggg tgttcctgaa	6180
[0124]	gggggctat aaaaggggt gggggcgcgt tcgtcctcac tctctccgc atcgtgtct	6240
[0125]	gcgagggcca gctgttggg tgagtactcc ctctgaaaag cgggcatgac ttctgcgcta	6300

[0126]	agattgtcag tttccaaaa cgaggaggat ttgatattca cctggcccgc ggtgatgcct	6360
[0127]	ttgagggtgg ccgcatccat ctggtcagaa aagacaatct ttttgttgc aagcttgggtg	6420
[0128]	gcaaacgacc cgtagagggc gttggacagc aacttggcga tggagcgag ggttttggtt	6480
[0129]	ttgtcgcgat cggcgcgctc cttggccgcg atgttttagct gcacgtattc gcgcgcaacg	6540
[0130]	caccgccatt cgggaaagac ggtggtgcgc tcgtcgggca ccaggtgcac gcgccaaccg	6600
[0131]	cggttgtgca gggtgacaag gtcaacgctg gtggctacct ctccgcgtag gcgctcgtt	6660
[0132]	gtccagcaga ggcgccgcc cttgcgcgag cagaatggcg gtagggggtc tagctgcgtc	6720
[0133]	tcgtccgggg ggtctgcgtc cacggtaaag accccgggca gcaggcgcgc gtcgaagtag	6780
[0134]	tctatcttgc atccttgcga gtctagcgcc tgctgccatg cgcgggcggc aagcgcgcgc	6840
[0135]	tcgtatgggt tgagtggggg acccatggc atgggggtgg tgagcgcgga ggcgtacatg	6900
[0136]	ccgcaaagt cgtaaacgta gaggggctct ctgagtattc caagatatgt agggtagcat	6960
[0137]	cttccaccgc ggatgctggc gcgcacgtaa tcgtatagtt cgtgcgagg agcgaggagg	7020
[0138]	tcgggaccga ggttgctacg ggcgggctgc tctgctcgga agactatctg cctgaagatg	7080
[0139]	gcatgtgagt tggatgatat ggttgacgc tggaagacgt tgaagctggc gtctgtgaga	7140
[0140]	cctaccgcgt cacgcacgaa ggaggcgtag gagtcgcgca gcttgttgac cagctcggcg	7200
[0141]	gtgacctgca cgtctagggc gcagtagtcc agggtttctt tgatgatgtc ataactatcc	7260
[0142]	tgtccctttt tttccacag ctgcggttg aggacaaact ctgcgcgtc tttccagtac	7320
[0143]	tcttgatcg gaaaccgtc ggcctccgaa cggtaagagc ctagcatgta gaactggtt	7380
[0144]	acggcctggt aggcgcagca tcccttttct acgggtagcg cgtatgcctg cgcggccttc	7440
[0145]	cggagcgagg tgtgggtgag cgcaaagggtg tccctgacca tgactttgag gtactggtat	7500
[0146]	ttgaagtcag tgcgtcgca tccgccctgc tccagagca aaaagtccgt gcgctttttg	7560
[0147]	gaacgcggat ttggcagggc gaaggtgaca tcgttgaaga gtatctttcc cgcgcgaggc	7620
[0148]	ataaagttgc gtgtgatgcg gaagggtccc ggcacctcg aacggttgtt aattacctgg	7680
[0149]	gcggcgagca cgatctcgtc aaagccgttg atgttggtgc ccacaatgta aagttccaag	7740
[0150]	aagcgcggga tgcccttgat ggaaggcaat tttttaagtt cctcgtaggt gagctcttca	7800
[0151]	ggggagctga gcccgctgc tgaagggcc cagtctgcaa gatgagggtt ggaagcgacg	7860
[0152]	aatgagctcc acaggtcacg ggccattagc atttgcaggt ggtcgcgaaa ggtcctaaac	7920
[0153]	tggcgacctg tggccatttt ttctgggggtg atgcagtaga aggtaaagcg gtcttgttcc	7980
[0154]	cagcggtccc atccaaggt cgcggttagg tctcgcgcgg cagtcactag aggtcatct	8040
[0155]	ccgccgaact tcatgaccag catgaagggc acgagctgct tcccaaaggc ccccatccaa	8100
[0156]	gtataggtct ctacatcgta ggtgacaaag agacgctcgg tgcgaggatg cgagccgatc	8160
[0157]	gggaagaact ggatctcccg ccaccaattg gaggagtggc tattgatgtg gtgaaagtag	8220
[0158]	aagtccctgc gacgggccga aactcgtgc tggcttttgt aaaaacgtgc gcagtactgg	8280
[0159]	cagcggtgca cgggctgtac atcctgcacg aggttgacct gacgaccgc cacaaggaag	8340
[0160]	cagagtggga atttgagccc ctgcctggc gggtttgct ggtggtcttc tacttcggct	8400
[0161]	gcttgcctt gaccgtctgg ctgctcagg ggagttacgg tggatcggac caccacgccg	8460
[0162]	cgcgagccca aagtccagat gtccgcgcgc ggcggtcgga gcttgatgac aacatcgcgc	8520
[0163]	agatgggagc tgtccatggt ctggagctcc cgcggcgtca ggtcaggcgg gagctcctgc	8580
[0164]	aggtttacct cgcatagacg ggtcaggcg cgggctagat ccaggtgata cctaatttcc	8640
[0165]	aggggctggt tgggtggcgc gtcgatggct tgcaagaggc cgcaccccg cggcgcgact	8700
[0166]	acggtaaccg gcggcgggcg gtgggccgcg ggggtgtcct tggatgatgc atctaaaagc	8760
[0167]	ggtgacgcgg gcgagcccc ggaggtaggg ggggtcccg acccgccggg agagggggca	8820

[0168]	ggggcacgtc	ggcgccgcgc	gcgggcagga	gctggtgctg	cgcgcgtagg	ttgctggcga	8880
[0169]	acgcgacgac	gcggcggttg	atctcctgaa	tctggcgccct	ctgcgtgaag	acgacgggcc	8940
[0170]	cggtagctt	gaacctgaaa	gagagttcga	cagaatcaat	ttcggtgtcg	ttgacggcgg	9000
[0171]	cctggcgcaa	aatctcctgc	acgtctcctg	agttgtcttg	ataggcgatc	tcggccatga	9060
[0172]	actgctcgat	ctcttcctcc	tggagatctc	cgcgctccggc	tcgctccacg	gtggcggcga	9120
[0173]	ggtcgttga	aatgcgggcc	atgagctgcg	agaaggcggt	gaggcctccc	tcgttccaga	9180
[0174]	cgcggtgta	gaccacgccc	ccttcggcat	cgcgggcgcg	catgaccacc	tgcgcgagat	9240
[0175]	tgagctccac	gtgccgggcg	aagacggcgt	agtttcgcag	gcgctgaaag	aggtagttga	9300
[0176]	gggtggtggc	ggtgtgttct	gccacgaaga	agtacataac	ccagcgctgc	aacgtggatt	9360
[0177]	cgttgatata	ccccaaggcc	tcaaggcgct	ccatggcctc	gtagaagtcc	acggcgaagt	9420
[0178]	tgaaaaactg	ggagttgcgc	gccgacacgg	ttaactcctc	ctccagaaga	cggatgagct	9480
[0179]	cggcgacagt	gtcgcgacc	tcgcgtcaa	aggctacagg	ggcctcttct	tcttcttcaa	9540
[0180]	tctcctcttc	cataagggcc	tccccttctt	cttcttcttg	cggcggtggg	ggagggggga	9600
[0181]	cacggcggcg	acgacggcgc	accgggaggc	ggtcgacaaa	gcgctcgatc	atctccccgc	9660
[0182]	ggcgacggcg	catggtctcg	gtgacggcgc	ggccgttctc	gcggggcgcg	agttggaaga	9720
[0183]	cggcgcccg	catgtcccgg	ttatgggttg	gcggggggct	gccatgcggc	agggatacgg	9780
[0184]	cgctaacgat	gcattctaac	aattgtttgt	taggtactcc	gccgccgagg	gacctgagcg	9840
[0185]	agtcgcgac	gaccggatcg	gaaaacctct	cgagaaaggc	gtctaaccag	tcacagtcgc	9900
[0186]	aaggtaggct	gagcaccgtg	gcgggcggca	gcgggcggcg	gtcgggggtg	tttctggcgg	9960
[0187]	aggtgctgct	gatgatgtaa	ttaaagtagg	cggctcttag	acggcggatg	gtcgacagaa	10020
[0188]	gcaccatgtc	cttgggtccg	gcctgtgtaa	tgcgcaggcg	gtcggccatg	ccccaggctt	10080
[0189]	cgttttgaca	tcggcgagg	tctttgtagt	agtcttgcat	gagcctttct	accggcactt	10140
[0190]	cttctctctc	ttcctcttgt	cctgcattct	ttgcatctat	cgctgcggcg	gcggcgagg	10200
[0191]	ttggccgtag	gtggcgccct	cttctcccca	tgcgtgtgac	cccgaagccc	ctcatcggt	10260
[0192]	gaagcagggc	taggtcgggc	acaacgcgct	cggctaatat	ggcctgctgc	acctgcgtga	10320
[0193]	gggtagactg	gaagtcattc	atgtccacaa	agcggttgta	tgcgcccgtg	ttgatggtgt	10380
[0194]	aagtgcagtt	ggccataacg	gaccagttaa	cggctctggt	acccggctgc	gagagctcgg	10440
[0195]	tgtacctgag	acgcgagtaa	gccctcgagt	caaatacgtg	gtcgttgcaa	gtccgcacca	10500
[0196]	ggtactggta	tcccacaaaa	aagtgcggcg	gcggctggcg	gtagaggggc	cagcgtagg	10560
[0197]	tggccggggc	tccgggggcg	agatcttcca	acataaggcg	atgatatccg	tagatgtacc	10620
[0198]	tggacatcca	ggtgatcccg	gcggcggttg	tggaggcgcg	cggaaagtgc	cggacgcggt	10680
[0199]	tccagatggt	gcgcagcggc	aaaaagtgtc	ccatggctcg	gacgctctgg	ccggtcaggc	10740
[0200]	gcgcgcaatc	gttgacgctc	tagaccgtgc	aaaaggagag	cctgtaagcg	ggcactcttc	10800
[0201]	cgtggtctgg	tggataaatt	cgcaagggtg	tcatggcgga	cgaccggggt	tcgagccccg	10860
[0202]	tatccggccg	tccgccgtga	tccatgcggt	taccgcccgc	gtgtcgaacc	caggtgtgcg	10920
[0203]	acgtcagaca	acgggggag	gtcctctttg	gcttccttcc	aggcgcgggc	gctgctgcgc	10980
[0204]	tagctttttt	ggccactggc	cgcgcgacgc	gtaagcggtt	aggctggaaa	gcgaaagcat	11040
[0205]	taagtggctc	gtccctgtga	gccggagggt	tattttccaa	gggttgagtc	gcgggacccc	11100
[0206]	cggttcgagt	ctcgaccggg	ccggactgcg	gcgaacgggg	gtttgcctcc	ccgtcatgca	11160
[0207]	agaccccgct	tgcaaatcc	tccggaaaca	gggacgagcc	ccttttttgc	ttttccaga	11220
[0208]	tgcatccggt	gctgcggcag	atgcgcccc	ctcctcagca	gcggcaagag	caagagcagc	11280
[0209]	ggcagacatg	cagggcaccc	tcccctcctc	ctaccgcgtc	aggagggggc	acatccgcgg	11340

[0210]	ttgacgcggc agcagatggt gattacgaac ccccgcgggc cggggcccgg cactacctgg	11400
[0211]	acttgagga gggcgaggc ctggcgggc taggagcgcc ctctcctgag cggcacccaa	11460
[0212]	gggtgcagct gaagcgtgat acgcgtgagg cgtacgtgcc gcggcagaac ctgtttcgcg	11520
[0213]	accgcgaggg agaggagccc gaggagatgc gggatcgaaa gttccacgca gggcgcgagc	11580
[0214]	tgcggcatgg cctgaatgc gagcggttgc tgcgcgagga ggactttgag cccgacgcgc	11640
[0215]	gaaccgggat tagtcccgcg cgcgcacacg tggcgggcgc cgacctggta accgcatacg	11700
[0216]	agcagacggt gaaccaggag attaaccttc aaaaaagctt taacaaccac gtgcgtacgc	11760
[0217]	ttgtggcgcg cgaggagggt gctataggac tgatgcatct gtgggacttt gtaagcgcgc	11820
[0218]	tggagcaaaa cccaaatagc aagccgctca tggcgagct gttccttata gtgcagcaca	11880
[0219]	gcagggacaa cgaggcattc agggatgcgc tgctaaacat agtagagccc gagggccgct	11940
[0220]	ggctgctcga tttgataaac atcctgcaga gcatagtgtt gcaggagcgc agcttgagcc	12000
[0221]	tggctgacaa ggtggccgcc atcaactatt ccatgcttag cctgggcaag ttttacgccc	12060
[0222]	gcaagatata ccataccctc tacgttccca tagacaagga ggtaaagatc gaggggttct	12120
[0223]	acatgcgcat ggcgctgaag gtgcttacct tgagcgacga cctgggcgtt tatcgcaacg	12180
[0224]	agcgcatcca caaggccgtg agcgtgagcc ggcgcgcgca gctcagcgac cgcgagctga	12240
[0225]	tgcacagcct gcaaagggcc ctggctggca cgggcagcgg cgatagagag gccgagtcct	12300
[0226]	actttgacgc gggcgctgac ctgcgctggg cccaagccg acgcgccctg gaggcagctg	12360
[0227]	gggccggacc tgggctggcg gtggcaccg cgcgcgctgg caacgtcggc ggcgtggagg	12420
[0228]	aatatgacga ggacgatgag tacgagccag aggacggcga gtactaagcg gtgatgtttc	12480
[0229]	tgatcagatg atgcaagacg caacggaccc ggcggtgcgg gcggcgctgc agagccagcc	12540
[0230]	gtccggcctt aactccacgg acgactggcg ccaggctcatg gaccgcatca tgtcgtgac	12600
[0231]	tgcgcgaat cctgacgcgt tccggcagca gccgcaggcc aaccggctct ccgcaattct	12660
[0232]	ggaagcgggtg gtcccggcgc gcgcaaacc cagcgacgag aaggtgctgg cgatcgtaaa	12720
[0233]	cgcgctggcc gaaaacaggg ccatccggcc cgacgaggcc ggcctggtct acgacgcgt	12780
[0234]	gcttcagcgc gtggctcgtt acaacagcgg caacgtgcag accaacctgg accggctggt	12840
[0235]	gggggatgtg cgcgaggccg tggcgagcg tgagcgcgcg cagcagcagg gcaacctggg	12900
[0236]	ctccatggtt gactaaacg cttcctgag tacacagccc gccaacgtgc cgcggggaca	12960
[0237]	ggaggactac accaactttg tgagcgact gcggctaata gtgactgaga caccgcaaag	13020
[0238]	tgagggtgac cagtctgggc cagactatct tttccagacc agtagacaag gcctgcagac	13080
[0239]	cgtaaacctg agccaggtt tcaaaaactt gcaggggctg tggggggtgc gggctccac	13140
[0240]	aggcgaccgc gcgaccgtgt ctagcttgcg gacgcccac tcgcgcctgt tgctgctgct	13200
[0241]	aatagcgcgc ttcacggaca gtggcagcgt gtcccgggac acatacctag gtcacttgct	13260
[0242]	gacactgtac cgcgaggcca taggtcaggc gcatgtggac gagcatactt tccaggagat	13320
[0243]	tacaagtgtc agccgcgcgc tggggcagga ggacacgggc agcctggagg caaccctaaa	13380
[0244]	ctacctgctg accaaccggc ggcagaagat cccctcgttg cacagttaa acagcgagga	13440
[0245]	ggagcgcat ttcgctacg tgcagcagag cgtgagcctt aacctgatgc gcgacgggt	13500
[0246]	aacgcccagc gtggcgctgg acatgaccgc gcgcaacatg gaaccgggca tgtatgcctc	13560
[0247]	aaaccggccg tttatcaacc gcctaattga ctacttgcac cgcgcgccg ccgtgaacct	13620
[0248]	cgagtatttc accaatgcca tcttgaacct gactggcta ccgccccctg gtttctacac	13680
[0249]	cgggggattc gaggtgcccg agggtaacga tggattcctc tgggacgaca tagacgacag	13740
[0250]	cgtgttttcc ccgcaaccgc agacctgct agagttgcaa cagcgcgagc aggcagaggc	13800
[0251]	ggcgtgcga aaggaaagct tccgcaggcc aagcagcttg tccgatctag gcgctgcggc	13860

[0252]	cccgcggtca gatgctagta gccatttcc aagcttgata gggctctcta ccagcactcg	13920
[0253]	caccacccgc ccgcgcctgc tgggcgagga ggagtaccta aacaactcgc tgctgcagcc	13980
[0254]	gcagcgcgaa aaaaacctgc ctccggcatt tcccaacaac gggatagaga gcctagtgga	14040
[0255]	caagatgagt agatggaaga cgtacgcgca ggagcacagg gacgtgccag gcccgcgccc	14100
[0256]	gccaccccg tgcctaaaggc acgaccgtca gcgggggtctg gtgtgggagg acgatgactc	14160
[0257]	ggcagacgac agcagcgtcc tggatttggg agggagtggc aaccggttg cgcaccttcg	14220
[0258]	ccccaggtg gggagaatgt tttaaaaaaa aaaaaagcat gatgcaaaat aaaaaactca	14280
[0259]	ccaaggccat ggcaccgagc gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcggc	14340
[0260]	gatgtatgag gaaggtcctc ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgccagtggc	14400
[0261]	ggcggcgctg ggttctccct tcgatgtcc cctggaccg ccgtttgtgc ctccgcggta	14460
[0262]	cctgcggcct accgggggga gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga	14520
[0263]	caccacccgt gtgtacctgg tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca	14580
[0264]	gaacgaccac agcaactttc tgaccacggt cattcaaaac aatgactaca gcccggggga	14640
[0265]	ggcaagcaca cagaccatca atcttgacga ccggtcgac tggggcggcg acctgaaaac	14700
[0266]	catcctgcat accaactatgc caaatgtgaa cgagttcatg tttaccaata agtttaaggc	14760
[0267]	gcgggtgatg gtgtcgcgt tgcctactaa ggacaatcag gtggagtga aatacagtg	14820
[0268]	ggtggagttc acgtgcccg agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa	14880
[0269]	caacgcgac gtggagcact acttgaaagt gggcagacag aacggggttc tggaaagcga	14940
[0270]	catcggggta aagtttgaca cccgcaactt cagactgggg ttgaccccgc tcaactgtct	15000
[0271]	tgtcatgcct ggggtatata caaacgaagc ctccatcca gacatcattt tgctgccagg	15060
[0272]	atgcggggtg gacttcaccc acagccgct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca	15120
[0273]	accttccag gagggcttta ggatcaccta cgatgatctg gaggttgga acattcccgc	15180
[0274]	actgttgat gtggacgcct accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg	15240
[0275]	tggcgcaggc ggcagcaaca gcagtggcag cggcgcggaa gagaactcca acgcggcagc	15300
[0276]	cgcggcaatg cagccggtg aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acacctttgc	15360
[0277]	cacacgggct gaggagaagc gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc	15420
[0278]	tgcgcaaccg gaggtcgaga agcctcagaa gaaaccggtg atcaaaccg tgacagagga	15480
[0279]	cagcaagaaa cgcagttaca acctataaag caatgacagc accttcaccc agtaccgcag	15540
[0280]	ctggtacctt gcatacaact acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggacctgtct	15600
[0281]	ttgcaactct gacgtaacct gcggctcgga gcaggtctac tggctggtgc cagacatgat	15660
[0282]	gcaagacccc gtgaccttc gctccacgc ccagatcagc aactttccgg tgggtggcgc	15720
[0283]	cgagctgttg cccgtgact ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact	15780
[0284]	catccgccag tttacctctc tgaccacgt gttcaatcgc tttcccgaga accagatttt	15840
[0285]	ggcgcgccc ccagccccc ccatcaccac cgtcagtga aacgttccg ctctcacaga	15900
[0286]	tcacgggacg ctaccgtgc gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga	15960
[0287]	cgcagacgc cgcacctgcc cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgccgcgcgt	16020
[0288]	cctatcgagc cgcacttttt gagcaagcat gtccatcctt atatcgccca gcaataacac	16080
[0289]	aggctggggc ctgcgttcc caagcaagat gtttggcggg gccagaagc gctccgacca	16140
[0290]	acaccagtg cgcgtgcgc ggcactaccg cgcgccctgg ggcgcgcaca aacgcggccg	16200
[0291]	actgggcgc accaccgtcg atgacgcat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta	16260
[0292]	cacgcccacg ccgccaccag tgtccacagt ggacgcggcc attcagaccg tgggtgcgcg	16320
[0293]	agcccggcgc tatgctaaaa tgaagagacg gcggaggcgc gtagcacgtc gccaccgccg	16380

[0294]	ccgacccggc	actgccgccc	aacgcgcggc	ggcggccctg	cttaaccgcg	cacgtcgcac	16440
[0295]	cggccgacgg	gcgccatgc	ggccgcctcg	aaggctggcc	gcgggtattg	tactgtgcc	16500
[0296]	ccccaggtcc	aggcgacgag	cggccgccgc	agcagccgcg	gccattagtg	ctatgactca	16560
[0297]	gggtcgcagg	ggcaacgtgt	attgggtgcg	cgactcggtt	agcggcctgc	gcgtgcccgt	16620
[0298]	gcgcacccgc	ccccgcgca	actagattgc	aagaaaaaac	tacttagact	cgtactgttg	16680
[0299]	tatgtatcca	gcggcggcgg	cgcgcaacga	agctatgtcc	aagcgcaaaa	tcaaagaaga	16740
[0300]	gatgetccag	gtcatcgcg	cggagatcta	tggccccccg	aagaaggaag	agcaggatta	16800
[0301]	caagccccga	aagctaaagc	gggtcaaaaa	gaaaaagaaa	gatgatgatg	atgaacttga	16860
[0302]	cgacgaggtg	gaactgctgc	acgctaccgc	gcccaggcga	cgggtacagt	ggaaaggtcg	16920
[0303]	acgcgtaaaa	cgtgttttgc	gacccggcac	caccgtagtc	tttacgcccg	gtgagcgctc	16980
[0304]	caccgcaccc	tacaagcgcg	tgtatgatga	ggtgtacggc	gacgaggacc	tgcttgagca	17040
[0305]	ggccaacgag	cgcctcgggg	agtttgccta	cggaaagcgg	cataaggaca	tgctggcggt	17100
[0306]	gccgctggac	gagggcaacc	caacacctag	cctaaagccc	gtaacactgc	agcaggtgct	17160
[0307]	gcccgcgctt	gcaccgtccg	aagaaaagcg	cggcctaaag	cgcgagtctg	gtgacttggc	17220
[0308]	acccaccgtg	cagctgatgg	tacccaagcg	ccagcgactg	gaagatgtct	tggaaaaaat	17280
[0309]	gaccgtggaa	cctgggctgg	agcccagagt	ccgcgtgcgg	ccaatcaagc	aggtggcgcc	17340
[0310]	gggactgggc	gtgcagaccg	tggacgttca	gatacccact	accagtagca	ccagtattgc	17400
[0311]	caccgccaca	gagggcatgg	agacacaaac	gtccccggtt	gcctcagcgg	tggcggatgc	17460
[0312]	cgcggtgcag	gcggtcgtgc	cggccgcgtc	caagacctct	acggaggtgc	aaacggaccc	17520
[0313]	gtggatgttt	cggttttcag	ccccccggcg	cccgcgccgt	tcgaggaagt	acggcgccgc	17580
[0314]	cagcgcgcta	ctgcccgaat	atgccctaca	tccttccatt	gcgcctaccc	ccggctatcg	17640
[0315]	tggctacacc	taccgcccc	gaagacgagc	aactaccgca	cgccgaacca	ccactggaac	17700
[0316]	ccgccgccgc	cgtcgcgctc	gccagcccgt	gctggccccg	atttccgtgc	gcagggtggc	17760
[0317]	tcgcgaagga	ggcaggaccc	tgggtctgcc	aacagcgcg	taccacccca	gcatcgttta	17820
[0318]	aaagccggtc	tttgtggttc	ttgcagatat	ggccctcacc	tgcgcctcc	gtttcccgg	17880
[0319]	gccgggattc	cgaggaagaa	tgcaccgtag	gaggggcatg	gccggccacg	gcctgacggg	17940
[0320]	cggcatgcgt	cgtgcgcacc	accggcggcg	gcgcgcgtcg	caccgtcgca	tgcgcgcgcg	18000
[0321]	tatcctgccc	ctccttattc	cactgatcgc	cgcggcgatt	ggcgccgtgc	ccggaattgc	18060
[0322]	atccgtggcc	ttgcaggcgc	agagacactg	attaaaaaca	agttgcatgt	ggaaaaatca	18120
[0323]	aaataaaaag	tctggactct	cacgtcgcgt	tggctctgta	actattttgt	agaatggaag	18180
[0324]	acatcaactt	tgctctctgc	gccccgcgac	acggctcgcg	cccgttcatt	ggaaactggc	18240
[0325]	aagatatacg	caccagcaat	atgagcgttg	gcgccttcag	ctggggctcg	ctgtggagcg	18300
[0326]	gcattaaaaa	tttcggttcc	accgttaaga	actatggcag	caaggcctgg	aacagcagca	18360
[0327]	caggccagat	gctgagggat	aagttgaaag	agcaaaattt	ccaacaaaag	gtggtagatg	18420
[0328]	gcctggcctc	tggcattagc	ggggtggtgg	acctggccaa	ccaggcagtg	caaaataaga	18480
[0329]	ttaacagtaa	gcttgatccc	cgccctcccg	tagaggagcc	tccaccggcc	gtggagacag	18540
[0330]	tgtctccaga	ggggcgtggc	gaaaagcgtc	cgcgccccga	cagggaagaa	actctggtga	18600
[0331]	cgcaaataga	cgagcctccc	tcgtacgagg	aggcactaaa	gcaaggcctg	cccaccaccc	18660
[0332]	gtcccacgc	gcccattggt	accggagtgc	tgggccagca	cacaccgta	acgttgacc	18720
[0333]	tgctccccc	cgccgacacc	cagcagaaac	ctgtgctgcc	aggcccgacc	gccgttggtg	18780
[0334]	taaccgcgtc	tagccgcgcg	tccctgcgcc	gcgcgccag	cggctccgca	tcgttgccgc	18840
[0335]	ccgtagccag	tggcaactgg	caaagcacac	tgaacagcat	cgtgggtctg	ggggtgcaat	18900

[0336]	ccctgaagcg cgcacgatgc ttctgatagc taacgtgtcg tatgtgtgtc atgtatgcgt	18960
[0337]	ccatgtcgcc gccagaggag ctgctgagcc gccgcgcgcc cgctttccaa gatggctacc	19020
[0338]	ccttcgatga tgccgcagtg gtcttacatg cacatctcgg gccaggacgc ctcgaggtac	19080
[0339]	ctgagccccg ggctgggtgca gtttgccccg gccaccgaga cgtacttcag cctgaataac	19140
[0340]	aagtttagaa accccacggt ggcgccctacg cagcagtgta ccacagaccg gtcccagcgt	19200
[0341]	ttgacgctgc ggttcatccc tgtggaccgt gaggatactg cgtactcgta caaggcgcgg	19260
[0342]	ttcacccctag ctgtgggtga taaccgtgtg ctggacatgg cttccacgta ctttgacatc	19320
[0343]	cgcggcgtgc tggacagggg ccctactttt aagccctact ctggcactgc ctacaacgcc	19380
[0344]	ctggctccca aggggtgcccc aaatccttgc gaatgggatg aagctgtctac tgctcttgaa	19440
[0345]	ataaacctag aagaagagga cgatgacaac gaagacgaag tagacgagca agctgagcag	19500
[0346]	caaaaaactc acgtatttgg gcaggcgccct tattctggta taaatattac aaaggagggt	19560
[0347]	attcaaatag gtgtcgaagg tcaaacacct aaatatgccg ataaaacatt tcaacctgaa	19620
[0348]	cctcaaatag gagaatctca gtggtacgaa acagaaatta atcatgcagc tgggagagtc	19680
[0349]	ctaaaaaga ctacccaat gaaaccatgt tacggttcat atgcaaaacc cacaaatgaa	19740
[0350]	aatggagggc aaggcattct tgtaaagcaa caaatggaa agctagaaag tcaagtggaa	19800
[0351]	atgcaatttt tctcaactac tgaggcagcc gcaggcaatg gtgataactt gactcctaaa	19860
[0352]	gtggtattgt acagtgaaga tgtagatata gaaacccag acactcatat ttcttacatg	19920
[0353]	cccactatta aggaaggtaa ctcacgagaa ctaatgggcc aacaatctat gcccaacagg	19980
[0354]	cctaattaca ttgcttttag ggacaatttt attggtctaa tgtattacaa cagcacgggt	20040
[0355]	aatatgggtg ttctggcggg ccaagcatcg cagttgaatg ctgttgtaga tttgcaagac	20100
[0356]	agaaacacag agctttcata ccagcttttg cttgattcca ttggtgatag aaccaggtac	20160
[0357]	ttttctatgt ggaatcaggc tgttgacagc tatgatccag atgttagaat tattgaaaat	20220
[0358]	catggaactg aagatgaact tccaaattac tgctttccac tgggagggtg gattaatata	20280
[0359]	gagactctta ccaaggtaaa acctaaaaca ggtcaggaaa atggatggga aaaagatgct	20340
[0360]	acagaatttt cagataaaaa tgaaataaga gttggaaata attttgccat ggaaatcaat	20400
[0361]	ctaaatgcca acctgtggag aaatttctcg tactccaaca tagcgtgta tttgcccagc	20460
[0362]	aagctaaagt acagtccttc caacgtaaaa atttctgata acccaaacac ctacgactac	20520
[0363]	atgaacaagc gagtgttggc tcccgggcta gtggactgct acattaacct tggagcacgc	20580
[0364]	tggtcccttg actatatgga caacgtcaac ccatttaacc accaccgcaa tgctggcctg	20640
[0365]	cgctaccgct caatgttget gggcaatggt cgctatgtgc cttccacat ccagggtgct	20700
[0366]	cagaagttct ttgccattaa aaacctcctt ctctgcccgg gctcatacac ctacgagtgg	20760
[0367]	aacttcagga aggatgttaa catggttctg cagagctccc taggaaatga cctaagggtt	20820
[0368]	gacggagcca gcattaagtt tgatagcatt tgcctttacg ccaccttctt ccccatggcc	20880
[0369]	cacaacaccg cctccacgct tgaggccatg cttagaaacg acaccaacga ccagtccttt	20940
[0370]	aacgactatc tctccgccgc caacatgctc taccctatac ccgccaacgc taccaacgtg	21000
[0371]	cccatatcca tcccctcccg caactgggcg gctttccgcg gctgggcctt cacgcgcctt	21060
[0372]	aagactaagg aaaccccatc actgggctcg ggctacgacc cttattacac ctactctggc	21120
[0373]	tctataccct acctagatgg aaccttttac ctcaaccaca cctttaagaa ggtggccatt	21180
[0374]	acctttgact cttctgtcag ctggcctggc aatgaccgcc tgcttacctt caacgagttt	21240
[0375]	gaaattaagc gctcagttga cggggagggt tacaacgttg ccagtgtaa catgacaaa	21300
[0376]	gactggttcc tggtaaaaat gctagctaac tataacattg gctaccaggg cttctatatc	21360
[0377]	ccagagagct acaaggaccg catgtactcc ttcttttagaa acttcacgcc catgagccgt	21420

[0378]	caggtggtgg atgatactaa atacaaggac taccaacagg tgggcatcct acaccaacac	21480
[0379]	aacaactctg gatttgttgg ctaccttgcc cccaccatgc gcgaaggaca ggcctaccct	21540
[0380]	gctaacttcc cctatccgct tataggcaag accgcagttg acagcattac ccagaaaaag	21600
[0381]	tttctttgcg atcgcaccct ttggcgcacg ccattctcca gtaactttat gtccatgggc	21660
[0382]	gcactcacag acctgggcca aaaccttctc tacgccaact cgcgccacgc gctagacatg	21720
[0383]	acttttgagg tggatcccat ggacgagccc acccttcttt atgttttggt tgaagtcttt	21780
[0384]	gacgtggtcc gtgtgcacca gccgcaccgc ggcgatcgc aaaccgtgta cctgcgcacg	21840
[0385]	cccttctcgg ccggcaacgc cacaacataa agaagcaagc aacatcaaca acagctgccg	21900
[0386]	ccatgggctc cagtgcagc gaactgaaag ccattgtcaa agatcttggg tgtgggcat	21960
[0387]	atTTTTTggg cacctatgac aagcgcttcc caggctttgt ttctccacac aagctcgcct	22020
[0388]	gcgccatagt caatacggcc ggtcgcgaga ctggggggcg acactggatg gcctttgcct	22080
[0389]	ggaacccgca ctcaaaaaca tgctacctct ttgagccctt tggcttttct gaccagcgac	22140
[0390]	tcaagcaggt ttaccagttt gactacgagt cactcctcgc ccgtagcgcc attgcttctt	22200
[0391]	cccccgaccg ctgtataacg ctggaaaagt ccacccaaag cgtacagggg cccaactcgg	22260
[0392]	ccgctgttgg actattctgc tgcatgttcc tccacgcctt tgccaactgg cccaaactc	22320
[0393]	ccatggatca caaccccacc atgaacctta ttaccggggg acccaactcc atgtctcaaca	22380
[0394]	gtccccaggt acagcccacc ctgcgtcgca accaggaaca gctctacagc ttcttgagc	22440
[0395]	gccactcgcc ctacttccgc agccacagtg cgcagattag gagcgccact tctttttgtc	22500
[0396]	acttgaaaaa catgtaaaaa taatgtacta gagacacttt caataaaggc aaatgctttt	22560
[0397]	atttgtacac tctcgggtga ttatttacc ccaccttgc cgtctgcgcc gtttaaaaat	22620
[0398]	caaaggggtt ctgccgcgca tcgctatcgc cactggcag ggacacgttgc gatactggt	22680
[0399]	gttttagtgct ccacttaaac tcaggcaca ccatccgagg cagctcgggt aagttttcac	22740
[0400]	tccacaggct gcgcaccatc accaacgcgt ttagcaggtc gggcgccgat atcttgaagt	22800
[0401]	cgcagttggg gcctccgccc tgcgcgcgcg agttgcgata cacagggttg cagcactgga	22860
[0402]	acactatcag cgcgggttgg tgcacgctgg ccagcacgct cttgtcggag atcagatccg	22920
[0403]	cgtccaggtc ctccgcttgc ctacggcgca acggagtcaa ctttggtagc tgccttccca	22980
[0404]	aaaaggcgcc gtgcccaggc tttgagttgc actcgcaccg tagtggtatc aaaagggtgac	23040
[0405]	cgtgcccggg ctgggcgtta ggatacagcg cctgcataaa agccttgatc tgcttaaaag	23100
[0406]	ccacctgagc ctttgcgcct tcagagaaga acatgccgca agacttgccg gaaaactgat	23160
[0407]	tggccggaca ggccgcgtcg tgcacgcagc accttgctgc ggtgttgag atctgcacca	23220
[0408]	catttcggcc ccaccggttc ttcacgatct tggccttgct agactgctcc ttcagcgcgc	23280
[0409]	gctgcccgtt ttgcgtcgtc acatccattt caatcacgtg ctccttattt atcataatgc	23340
[0410]	ttccgtgtag acacttaagc tcgccttcga tctcagcgca gcggtgcagc cacaacgcgc	23400
[0411]	agcccgtggg ctctgtatgc ttgtaggtca cctctgcaaa cgactgcagg tacgcctgca	23460
[0412]	ggaatcgccc catcatcgtc acaaaggctt tgttgctggt gaaggtcagc tgcaaccgcgc	23520
[0413]	ggtgctcctc gttcagccag gtcttgcata cggccgccag agcttccact tggtcaggca	23580
[0414]	gtagtttgaa gttcgctttt agatcgttat ccacgtggta cttgtccatc agcgcgcgcg	23640
[0415]	cagcctccat gcccttctcc cagcgagaca cgatcggcac actcagcggg ttcacaccg	23700
[0416]	taatttact ttccgcttcg ctgggctctt cctcttctc ttgcgtccgc ataccacgcg	23760
[0417]	ccactgggtc gtcttcattc agccgccgca ctgtgcgctt acctccttg ccatgcttga	23820
[0418]	ttagcacagg tgggttgctg aaaccacca tttgtagcgc cacatcttct ctttcttctt	23880
[0419]	cgtgtccac gattacctct ggtgatggcg ggcgtcggg cttgggagaa gggcgcttct	23940

[0420]	ttttcttctt	gggcgcaatg	gccaaatccg	ccgccgaggt	cgatggccgc	gggctgggtg	24000
[0421]	tgcgcggcac	cagcgcgtct	tgtgatgagt	cttcctcgtc	ctcggactcg	atacgccgcc	24060
[0422]	tcatccgett	ttttgggggc	gcccggggag	gcggcggcga	cggggacggg	gacgacacgt	24120
[0423]	cctccatggt	tgggggacgt	cgcgccgcac	cgcgctccgc	ctcgggggtg	gtttcgcgct	24180
[0424]	gctcctcttc	ccgactggcc	atttccttct	cctataggca	gaaaaagatc	atggagtcag	24240
[0425]	tcgagaagaa	ggacagccta	accgccccct	ctgagttcgc	caccaccgcc	tccaccgatg	24300
[0426]	ccgccaacgc	gcctaccacc	ttccccgtcg	aggcaccccc	gcttgaggag	gaggaagtga	24360
[0427]	ttatcgagca	ggaccaggt	tttgtaagcg	aagacgacga	ggaccgctca	gtaccaacag	24420
[0428]	aggataaaaa	gcaagaccag	gacaacgcag	aggcaaacga	ggaacaagtc	gggcgggggg	24480
[0429]	acgaaaggca	tggcgactac	ctagatgtgg	gagacgacgt	gctgttgaag	catctgcagc	24540
[0430]	gccagtgcgc	cattatctgc	gacgcgttgc	aagagcgagc	cgatgtgccc	ctcgccatag	24600
[0431]	cggatgtcag	cettgcctac	gaacgccacc	tattctcacc	gcgcgtaccc	cccaaacgcc	24660
[0432]	aagaaaacgg	cacatgcgag	cccaaccgcg	gcctcaactt	ctaccccgta	tttgccgtgc	24720
[0433]	cagaggtgct	tgccacctat	cacatctttt	tccaaaactg	caagataccc	ctatcctgcc	24780
[0434]	gtgccaaccg	cagccgagcg	gacaagcagc	tggccttgcg	gcagggcgct	gtcatacctg	24840
[0435]	atatcgctc	gctcaacgaa	gtgcaaaaa	tctttgaggg	tcttgacgc	gacgagaagc	24900
[0436]	gcgcggcaaa	cgctctgcaa	caggaaaaca	gcgaaaatga	aagtcactct	ggagtgttgg	24960
[0437]	tggaactcga	gggtgacaac	gcgcgcctag	ccgtactaaa	acgcagcatc	gaggtcaccc	25020
[0438]	actttgccta	cccggcactt	aacctacccc	ccaaggtcat	gagcacagtc	atgagtgagc	25080
[0439]	tgatcgtgcg	ccgtgcgcag	cccctggaga	gggatgcaaa	tttgcaagaa	caaacagagg	25140
[0440]	agggcctacc	cgcagttggc	gacgagcagc	tagcgcgctg	gcttcaaacg	cgcgagcctg	25200
[0441]	ccgacttggg	ggagcgacgc	aaactaatga	tggccgcagt	gctcgttacc	gtggagcttg	25260
[0442]	agtgcatgca	gcggttcttt	gctgaccggg	agatgcagcg	caagctagag	gaaacattgc	25320
[0443]	actacacctt	tcgacagggc	tacgtacgcc	aggcctgcaa	gatctccaac	gtggagctct	25380
[0444]	gcaacctggt	ctctacctt	ggaattttgc	acgaaaaccg	ccttgggcaa	aacgtgcttc	25440
[0445]	attccacgct	caagggcgag	gcgcgccgcg	actacgtccg	cgactgcgtt	tactttatttc	25500
[0446]	tatgctacac	ctggcagacg	gccatgggcg	tttggcagca	gtgcttggag	gagtgaacc	25560
[0447]	tcaaggagct	gcagaaactg	ctaaagcaaa	acttgaagga	cctatggacg	gccttcaacg	25620
[0448]	agcgtccgt	ggccgcgcac	ctggcggaca	tcattttccc	cgaacgctg	cttaaaaccc	25680
[0449]	tgcaacaggg	tctgccagac	ttcaccagtc	aaagcatgtt	gcagaacttt	aggaacttta	25740
[0450]	tcctagagcg	ctcaggaatc	ttgcccgcga	cctgctgtgc	acttcctagc	gactttgtgc	25800
[0451]	ccattaagta	ccgcgaatgc	cctccgccgc	tttggggcca	ctgctacctt	ctgcagctag	25860
[0452]	ccaactacct	tgctaccac	tctgacataa	tggaagacgt	gagcgggtgac	ggtctactgg	25920
[0453]	agtgctactg	tcgctgcaac	ctatgcaccc	cgcaccgctc	cctggtttgc	aattcgcagc	25980
[0454]	tgcttaacga	aagtcaaatt	atcggtacct	ttgagctgca	gggtccctcg	cctgacgaaa	26040
[0455]	agtcgcgggc	tccgggggtg	aaactcactc	cggggctgtg	gacgtcggct	taccttcgca	26100
[0456]	aatttgtacc	tgaggactac	cacgcccacg	agattaggtt	ctacgaagac	caatcccgcc	26160
[0457]	cgcctaatgc	ggagcttacc	gcctgcgtca	ttaccagggg	ccacattctt	ggccaattgc	26220
[0458]	aagccatcaa	caaagccgcg	caagagtttc	tgctacgaaa	gggacggggg	gtttacttgg	26280
[0459]	acccccagtc	cggcgaggag	ctcaacccaa	tccccccgcc	gccgcagccc	tatcagcagc	26340
[0460]	agccgcgggc	ccttgcttcc	caggatggca	cccaaaaaga	agctgcagct	gccgccgcca	26400
[0461]	cccacggacg	aggaggaata	ctgggacagt	caggcagagg	aggttttggg	cgaggaggag	26460

[0462]	gaggacatga tggaagactg ggagagccta gacgaggaag cttccgaggt cgaagaggtg	26520
[0463]	tcagacgaaa caccgtcacc ctcggtcgca ttccccctcg cggcgccccca gaaatcggca	26580
[0464]	accggttcca gcatggctac aacctccgct cctcaggcgc cgccggcact gcccgttcgc	26640
[0465]	cgaccaacc gtagatggga caccactgga accagggccg gtaagtccaa gcagccgccg	26700
[0466]	ccgttagccc aagagcaaca acagcgccaa ggctaccgct catggcgcg gcaacaagaac	26760
[0467]	gccatagtgt cttgcttgca agactgtggg ggcaacatct ccttcgcccc cgcttttctt	26820
[0468]	ctctaccatc acggcgtggc cttccccctg aacatcctgc attactaccg tcatctctac	26880
[0469]	agcccatact gcaccggcgg cagcggcagc aacagcagcg gccacacaga agcaaaggcg	26940
[0470]	accggatagc aagactctga caaagcccaa gaaatccaca gcggcgccag cagcaggagg	27000
[0471]	aggagcgctg cgtctggcgc ccaacgaacc cgtatcgacc cgcgagctta gaaacaggat	27060
[0472]	ttttcccaact ctgtatgcta tatttcaaca gagcaggggc caagaacaag agctgaaaat	27120
[0473]	aaaaaacagg tctctcgat cctcaccgc cagctgcctg tatcacaaaa gcgaagatca	27180
[0474]	gcttcggcgc acgctggaag acgcggaggc tctcttcagt aaatactgcg cgctgactct	27240
[0475]	taaggactag tttcgcccc tttctcaaat ttaagcgca aaactacgtc atctccagcg	27300
[0476]	gccacaccgc gcgccagcac ctgttgcag cgccattatg agcaaggaaa ttcccacgcc	27360
[0477]	ctacatgtgg agttaccagc cacaatggg acttgcggt ggagctgccc aagactactc	27420
[0478]	aaccgaata aactacatga gcgcgggacc ccacatgata tcccgggtca acggaatacg	27480
[0479]	cgcccaccga aaccgaattc tcctggaaca ggcggtctatt accaccacac ctcgtaataa	27540
[0480]	ccttaatccc cgtagttggc ccgctgccct ggtgtaccag gaaagtcccg ctcccaccac	27600
[0481]	tgtggtactt cccagagacg cccaggccga agttcagatg actaactcag gggcgagct	27660
[0482]	tgcgggcggc tttcgtcaca ggggtcggtc gcccgggcag ggtataactc acctgacaat	27720
[0483]	cagagggcga ggtattcagc tcaacgacga gtcggtgagc tcctcgcttg gtctccgtcc	27780
[0484]	ggacgggaca tttcagatcg gcggcgccgg ccgctcttca ttcacgcctc gtcaggcaat	27840
[0485]	cctaactctg cagacctcgt cctctgagcc gcgctctgga ggcattggaa ctctgcaatt	27900
[0486]	tattgaggag tttgtgcat cgggtctact taacccttc tcgggacctc ccggccacta	27960
[0487]	tccggatcaa tttattccta actttgacgc ggtaaaggac tcggcgagc gctacgactg	28020
[0488]	aatgttaagt ggagaggcag agcaactgcg cctgaaacac ctggtccact gtcgccgcca	28080
[0489]	caagtgttt gcccgcgact ccggtgagtt ttgctacttt gaattgcccg aggatcatat	28140
[0490]	cgagggcccg gcgcacggcg tccggttac cgcccaggga gagcttgccc gtagcctgat	28200
[0491]	tcgggagttt acccagcgcc cctgctagt tgagcgggac aggggacct gtgttctcac	28260
[0492]	tgtgatttgc aactgtccta accttggtat acatcaagat ctttgttgcc atctctgtgc	28320
[0493]	tgagtataat aaatacagaa attaaaatat actggggctc ctatcgccat cctgtaaacg	28380
[0494]	ccaccgtctt caccgcccc agcaaaccaa ggccaacctt acctggtact tttaacatct	28440
[0495]	ctccctctgt gatttacaac agtttcaacc cagacggagt gagtctacga gagaacctct	28500
[0496]	ccgagctcag ctactccatc agaaaaaaca ccacctcct tacctgccgg gaacgtacga	28560
[0497]	gtgcgtcacc ggccgtgca ccacacctac cgcctgaccg taaaccagac tttttccgga	28620
[0498]	cagacctcaa taactctgtt taccagaaca ggaggtgagc ttagaaaacc cttagggtat	28680
[0499]	taggcaaag gcgcagctac tgtggggttt atgaacaatt caagcaactc tacgggctat	28740
[0500]	tctaattcag gtttctctag aatcggggtt ggggttatc tctgtcttgt gattctcttt	28800
[0501]	attcttatac taacgttct ctgcctaagg ctgccgcct gctgtgtgca catttgcat	28860
[0502]	tattgtcagc tttttaaacg ctggggtcgc caccgaagat gattaggtac ataatcctag	28920
[0503]	gtttactcac ctttgcgtca gccacggta ccaccaaaaa ggtggatttt aaggagccag	28980

[0504]	cctgtaatgt tacattcgca gctgaagcta atgagtgcac cactcttata aaatgcacca	29040
[0505]	cagaacatga aaagctgctt attcgccaca aaaacaaaat tggcaagtat gctgtttatg	29100
[0506]	ctatttggca gccagtgac actacagagt ataatgttac agttttccag ggtaaaagtc	29160
[0507]	ataaaacttt tatgtatact tttccatttt atgaaatgtg cgacattacc atgtacatga	29220
[0508]	gcaaacagta taagttgtgg cccccacaaa attgtgtgga aaacactggc actttctgct	29280
[0509]	gcactgctat gctaattaca gtgctcgctt tggctgttac cctactctat attaaataca	29340
[0510]	aaagcagacg cagctttatt gaggaaaaga aaatgcctta atttactaag ttacaaagct	29400
[0511]	aatgtcacca ctaactgctt tactcgctgc ttgcaaaaaca aattcaaaaa gttagcatta	29460
[0512]	taattagaat aggatttaaa cccccggtc atttcctgct caataccatt cccctgaaca	29520
[0513]	attgactcta tgtgggatat gctccagcgc tacaacctg aagtcaggct tcctggatgt	29580
[0514]	cagcatctga ctttggccag cacctgtccc gcgatttgt tccagtccaa ctacagcgac	29640
[0515]	ccaccctaac agagatgacc aacacaacca acgcggccgc cgctaccgga cttacatcta	29700
[0516]	ccacaaatac accccaagtt tctgcctttg tcaataactg ggataactg ggcatgtggt	29760
[0517]	ggttctccat agcgcttatg tttgtatgcc ttattattat gtggctcatc tgctgcctaa	29820
[0518]	agcgaaacg cgcccgacca cccatctata gtcccatcat tgtgctacac ccaacaatg	29880
[0519]	atggaatcca tagattggac ggactgaaac acatgttctt ttctcttaca gtatgattaa	29940
[0520]	atgagacatg attcctcgag tttttatatt actgaccctt gttgcgctt tttgtgcgtg	30000
[0521]	ctccacattg gctgcggttt ctacatcga agtagactgc attccagcct tcacagtcta	30060
[0522]	tttgctttac ggatttgtca ccctcacgct catctgcagc ctcatcactg tggcatcgc	30120
[0523]	ctttatccag tgcatgact gggctctgtg gcgctttgca tatctcagac accatcccca	30180
[0524]	gtacagggac aggactatag ctgagcttct tagaattctt taattatgaa atttactgtg	30240
[0525]	actttctgc tgattatttg caccctatct gcgttttgtt ccccgacctc caagcctcaa	30300
[0526]	agacatatat catgcagatt cactcgtata tggaatatc caagttgcta caatgaaaaa	30360
[0527]	agcgatcttt ccgaagcctg gttatatgca atcatctctg ttatgggtgt ctgcagtacc	30420
[0528]	atcttagccc tagctatata tccctacctt gacattggct ggaaacgaat agatgccatg	30480
[0529]	aaccacccaa ctttccccgc gcccgctatg cttccactgc aacaagttgt tgccggcggc	30540
[0530]	tttgtcccag ccaatcagcc tcgccccact tctcccaccc cactgaaat cagctacttt	30600
[0531]	aatctaacag gaggagatga ctgacaccct agatctagaa atggacggaa ttattacaga	30660
[0532]	gcagcgctg ctagaaagac gcagggcagc ggccgagcaa cagcgcatga atcaagagct	30720
[0533]	ccaagacatg gttaacttgc accagtgcaa aaggggtatc ttttgtctgg taaagcaggc	30780
[0534]	caaagtcacc tacgacagta ataccaccgg acaccgcctt agctacaagt tgccaaccaa	30840
[0535]	gcgtcagaaa ttggtggtca tgggtgggaga aaagcccatt accataactc agcactcggt	30900
[0536]	agaaaccgaa ggctgcatc actcaccttg tcaaggacct gaggatctct gcacccttat	30960
[0537]	taagaccctg tgcggtctca aagatcttat tccctttaac taataaaaaa aaataataaa	31020
[0538]	gcatacctta cttaaaatca gttagcaaat ttctgtccag ttatttcagc agcacctcct	31080
[0539]	tgccctctc ccagctctgg tattgcagct tcctcctggc tgcaaacctt ctccacaatc	31140
[0540]	taaatggaat gtcagtttcc tcctgttctt gtccatccgc acccactatc ttcatgttgt	31200
[0541]	tgcagatgaa gcgcgcaaga ccgtctgaag ataccttcaa ccccggtgat ccatatgaca	31260
[0542]	cggaaccggc tcctccaact gtgccttttc ttactcctcc ctttgtatcc cccaatgggt	31320
[0543]	ttcaagagag tccccctggg gtactctctt tgcgctatc cgaacctcta gttacctcca	31380
[0544]	atggcatgct tgcgctcaaa atgggcaacg gcctctctct ggacgaggcc ggcaacctta	31440
[0545]	cctcccaaaa tgtaaccact gtgagccac ctctccgagg agacaagtca aacataaacc	31500

[0546]	tggaatatc	tgacccctc	acagttacct	cagaagccct	aactgtggct	gccgccgcac	31560
[0547]	ctctaattggt	cgcgggcaac	acactcacca	tgcaatcaca	ggccccgcta	accgtgcacg	31620
[0548]	actccaaact	tagcattgcc	acccaaggac	ccctcacagt	gtcagaagga	aagctagccc	31680
[0549]	tgcaaacatc	aggccccctc	accaccaccg	atagcagtac	ccttactatc	actgcctcac	31740
[0550]	ccccctaac	tactgccact	ggtagcttgg	gcattgactt	gaaagagccc	atttatacac	31800
[0551]	aaaatggaaa	actaggacta	aagtacgggg	ctcctttgca	tgtaacagac	gacctaaaca	31860
[0552]	ctttgaccgt	agcaactggt	ccaggtgtga	ctattaataa	tacttccttg	caaaactaaag	31920
[0553]	ttactggagc	cttgggtttt	gattcacaaag	gcaatatgca	acttaatgta	gcaggaggac	31980
[0554]	taaggattga	ttctcaaaac	agacgcctta	tacttgatgt	tagttatccg	tttgatgctc	32040
[0555]	aaaaccaact	aaatctaaga	ctaggacagg	gccctctttt	tataaactca	gccacaact	32100
[0556]	tggaatttaa	ctacaacaaa	ggcctttact	tgtttacagc	ttcaaacaat	tccaaaaagc	32160
[0557]	ttgaggttaa	cctaagcact	gccaaagggt	tgatgtttga	cgctacagcc	atagccatta	32220
[0558]	atgcaggaga	tgggcttgaa	tttggttcac	ctaattgcacc	aaacacaaat	cccccaaaa	32280
[0559]	caaaaattgg	ccatggccta	gaatttgatt	caaacaaggc	tatggttcct	aaactaggaa	32340
[0560]	ctggccttag	ttttgacagc	acaggtgcca	ttacagtagg	aaacaaaaat	aatgataagc	32400
[0561]	taactttgtg	gaccacacca	gtccatctc	ctaactgtag	actaaatgca	gagaaagatg	32460
[0562]	ctaaactcac	tttggcttta	acaaaatgtg	gcagtcaaat	acttgctaca	gtttcagttt	32520
[0563]	tggtctgttaa	aggcagtttg	gtcctaatat	ctggaacagt	tcaaagtgtc	catcttatta	32580
[0564]	taagatttga	cgaaaatgga	gtgctactaa	acaattcctt	cctggaccca	gaatattgga	32640
[0565]	actttagaaa	tggaatctt	actgaaggca	cagcctatac	aaacgctgtt	ggattttatgc	32700
[0566]	ctaacctatc	agcttatcca	aaatctcacg	gtaaaactgc	caaaagtaac	attgtcagtc	32760
[0567]	aagtttactt	aaacggagac	aaaactaaac	ctgtaacact	aaccattaca	ctaaacggta	32820
[0568]	cacaggaaac	aggagacaca	actccatctg	catactctat	gtcattttca	tgggactggt	32880
[0569]	ctggccacaa	ctacattaat	gaaatatttg	ccacatctc	ttacactttt	tcatacattg	32940
[0570]	cccaagaata	aagaatcggt	tgtgttatgt	ttcaacgtgt	ttatttttca	attgcagaaa	33000
[0571]	atttcaagtc	atttttcatt	cagtagtata	gccccaccac	cacatagctt	atacagatca	33060
[0572]	ccgtacctta	atcaaaactca	cagaacccta	gtattcaacc	tgccacctcc	ctcccaacac	33120
[0573]	acagagtaca	cagtcctttc	tccccggctg	gccttaaaaa	gcatcatatc	atgggtaaca	33180
[0574]	gacatatctt	taggtgttat	attccacacg	gtttcctgtc	gagccaaacg	ctcatcagtg	33240
[0575]	atattaataa	actccccggg	cagctcactt	aagttcatgt	cgctgtccag	ctgctgagcc	33300
[0576]	acaggctgct	gtccaacttg	cggttgctta	acgggcggcg	aaggagaagt	ccacgcctac	33360
[0577]	atgggggtag	agtcataatc	gtgcatcagg	ataggcggtg	ggtgctgcag	cagcgcgca	33420
[0578]	ataaactgct	gccgccgccc	ctccgtcctg	caggaataca	acatggcagt	ggtctcctca	33480
[0579]	gcgatgattc	gcaccgccc	cagcataaag	cgcttgttcc	tccgggcaca	gcagcgcacc	33540
[0580]	ctgatctcac	ttaaatcagc	acagtaactg	cagcacagca	ccacaatatt	gttcaaaatc	33600
[0581]	ccacagtgca	aggcgtgtga	tccaaagctc	atggcgggga	ccacagaacc	cacgtggcca	33660
[0582]	tcataccaca	agcgcaggta	gattaagtgg	cgacccctca	taaacacgt	ggacataaac	33720
[0583]	attacctctt	ttggcatgtt	gtaattcacc	acctccccgt	accatataaa	cctctgatta	33780
[0584]	aacatggcgc	catccaccac	catcctaaac	cagctggcca	aaacctgccc	gccggctata	33840
[0585]	cactgcaggg	aaccgggact	ggaacaatga	cagtggagag	cccaggactc	gtaaccatgg	33900
[0586]	atcatcatgc	tcgtcatgat	atcaatgttg	gcacaacaca	ggcacacgtg	catacacttc	33960
[0587]	ctcaggatta	caagctcctc	ccgcgttaga	accatatccc	agggaacaac	ccattcctga	34020

[0588]	atcagcgtaa atcccacact gcaggggaaga cctcgcacgt aactcacgtt gtgcattgtc	34080
[0589]	aaagtgttac attcgggcag cagcggatga tcctccagta tggtagcgcg ggtttctgtc	34140
[0590]	tcaaaaggag gtagacgac cctactgtac ggagtgcgcc gagacaaccg agatcgtgtt	34200
[0591]	ggtcgtagtg tcatgccaaa tggaacgccg gacgtagtca tatttcctga agcaaaacca	34260
[0592]	ggtcgggcg tgacaaacag atctgcgtct cgggtctcgc cgcttagatc gctctgtgta	34320
[0593]	gtagttgtag tatatccact ctctcaaagc atccaggcgc cccctggctt cgggttctat	34380
[0594]	gtaaaactcct tcatgcgccg ctgccctgat aacatccacc accgcagaat aagccacacc	34440
[0595]	cagccaacct acacattcgt tctgcgagtc acacacggga ggagcgggaa gagctggaag	34500
[0596]	aaccatgttt ttttttttat tccaaaagat tatccaaaac ctcaaaatga agatctatta	34560
[0597]	agtgaacgcg ctccccctcg gtggcgtggt caaactctac agccaaagaa cagataatgg	34620
[0598]	catttgtaag atgttgacaca atggcttcca aaaggcaaac ggccctcacg tccaagtgga	34680
[0599]	cgtaaaggct aaacccttca ggggtgaatct cctctataaa cattccagca ctttcaacca	34740
[0600]	tgcccaata attctcatct cgccaccttc tcaatatatc tctaagcaaa tcccgaatat	34800
[0601]	taagtccggc cattgtaaaa atctgctcca gagcgccctc caccttcagc ctcaagcagc	34860
[0602]	gaatcatgat tgcaaaaatt caggttcttc acagacctgt ataagattca aaagcggaac	34920
[0603]	attaacaaaa ataccgcgat cccgtaggtc ctttcgcagg gccagctgaa cataatcgtg	34980
[0604]	caggtctgca cggaccagcg cggccacttc cccgccagga accatgacaa aagaaccac	35040
[0605]	actgattatg acacgcatac tcggagctat gctaaccagc gtagccccga tgtaagcttg	35100
[0606]	ttgcatgggc ggcatataa aatgcaaggt gctgctcaaa aaatcaggca aagcctcgcg	35160
[0607]	caaaaaagaa agcacatcgt agtcatgctc atgcagataa aggcaggtaa gctccggaac	35220
[0608]	caccacagaa aaagacacca tttttctctc aaacatgtct gcgggtttct gcataaacac	35280
[0609]	aaaataaaat acaaaaaaaa catttaacaa ttagaagcct gtcttacaac aggaaaaaca	35340
[0610]	acccttataa gcataagacg gactacggcc atgccggcgt gaccgtaaaa aaactggtca	35400
[0611]	ccgtgattaa aaagcaccac cgacagctcc tcggtcatgt ccggagtcac aatgtaagac	35460
[0612]	tcggtaaaca catcaggttg attcacatcg gtcagtgcta aaaagcgacc gaaatagccc	35520
[0613]	gggggaatac ataccgcgag gcgtagagac aacattacag ccccatagg aggtataaca	35580
[0614]	aaattaatag gagagaaaaa cacataaaca cctgaaaaac cctcctgcct aggcaaaata	35640
[0615]	gcacctccc gctccagaac aacatacagc gcttccacag cggcagccat aacagtcagc	35700
[0616]	cttaccagta aaaaagaaaa cctattaaaa aaacaccact cgacacggca ccagctcaat	35760
[0617]	cagtcacagt gtaaaaaagg gccaaagtca gagcgagtat atataggact aaaaaatgac	35820
[0618]	gtaacggtta aagtccacaa aaaacacca gaaaaccgca cgcgaaaccta cgcccagaaa	35880
[0619]	cgaaagccaa aaaaccaca acttctctca atcgtcactt ccgttttccc acgttacgtc	35940
[0620]	acttcccatt ttaagaaaaa tacaattccc aacacataca agttactccg ccctaaaacc	36000
[0621]	tacgtacccc gcccggttc cagccccgc gccacgtcac aaactccacc cctcattat	36060
[0622]	catattggct tcaatccaaa ataaggtata ttattgatga tgtagggata acagggtaat	36120
[0623]	taat	36124
[0624]	<210>	2
[0625]	<211>	36156
[0626]	<212>	DNA
[0627]	<213>	人工序列
[0628]	<220>	
[0629]	<223>	ICOVIR15K-gp100-tyr

[0630]	<400> 2	
[0631]	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
[0632]	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
[0633]	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
[0634]	gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
[0635]	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
[0636]	agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
[0637]	gactttgacc gtttacgtgg agactcgcgc aggtgttttt ctacaggtgtt ttccgcgtac	420
[0638]	gtcggcggtc cgtggctctt tcgcggcaaa aaggatttgg cgcgtaaaag tggttcgagt	480
[0639]	acgtcggcgg ctctgtgctc tttcgcggca aaaaggattt ggcgcgtaaa agtggttcga	540
[0640]	agtacgtcga ccacaaaccc cgcccagcgt cttgtcattg gcgtcgacgc tgtacggggt	600
[0641]	caaagtggc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata cccggtgagt	660
[0642]	tcctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga gccgtccga	720
[0643]	caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc gaagaaatgg	780
[0644]	ccgccagtct tttggaccag ctgatcgaag aggtactggc tgataatctt ccacctcta	840
[0645]	gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg gccccgaag	900
[0646]	atcccaacga ggagcggtt tcgcagattt ttcccgactc tgtaatgttg gcggtgcagg	960
[0647]	aagggttga ctactcact tttccgccgg cgcccggttc tccggagccg cctcaccttt	1020
[0648]	cccgccagcc cgagcagccg gagcagagag ctttgggtcc ggtttctatg ccaaacctg	1080
[0649]	taccggaggt gatcgatcca cccagtacg acgaggatga agagggtgag gaggtttgt	1140
[0650]	tagattatgt ggagcacccc gggcacggtt gcaggtcttg tcattatcac cggaggaata	1200
[0651]	cgggggaccc agatattatg tgttcgcttt gctatatgag gacctgtggc atgtttgtct	1260
[0652]	acagtaagtg aaaattatgg gcagtggtg atagagtgtt gggtttggtg tggtaatttt	1320
[0653]	ttttttaatt ttacagttt tgtggtttaa agaattttgt attgtgattt ttttaaagg	1380
[0654]	tcctgtgtct gaacctgagc ctgagcccg gccagaaccg gagcctgcaa gacctaccg	1440
[0655]	ccgtcctaaa atggcgctg ctatcctgag acgcccga tcacctgtgt ccagagaatg	1500
[0656]	caatagtagt acgtagct gtgactccgg tccttctaac acacctctg agatacacc	1560
[0657]	ggtggtcccg ctgtgcccc ttaaaccagt tgccgtgaga gttggtggc gtcgccaggc	1620
[0658]	tgtggaatgt atcaggact tgcttaacga gcctgggcaa ctttggact tgagctgtaa	1680
[0659]	acgccccagg ccataagggtg taaacctgtg attgcgtgtg tggttaacgc ctttgtttgc	1740
[0660]	tgaatgagtt gatgtaagtt taataaagg tgagataatg ttttaactgc atggcgtgtt	1800
[0661]	aaatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgccgtgg ctaatcttgg ttacatctga	1860
[0662]	cctcatggag gcttgggagt gtttgaaga ttttctgct gtgcgtaact tgctggaaca	1920
[0663]	gagctctaac agtacctctt gtttttgag gtttctgtgg ggctcatccc aggcaaagt	1980
[0664]	agtctgcaga attaaggagg attacaagt ggaatttgaa gagcttttga aatcctgtg	2040
[0665]	tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgctt ttccaagaga aggtcatca	2100
[0666]	gactttgat tttccacac cggggcgcg tgcggtgct gttgctttt tgagttttat	2160
[0667]	aaaggataaa tggagcgaag aaacctct gagcggggg tacctgctg attttctggc	2220
[0668]	catgcactg tggagagcg ttgtgagaca caagaatcg ctgctactgt tgtcttccgt	2280
[0669]	ccgcccggcg ataataccga cggaggagca gcagcagcag caggaggaag ccaggcgcg	2340
[0670]	gcggcaggag cagagcccat ggaaccgag agccggcctg gaccctcgg aatgaatgtt	2400
[0671]	gtacaggtgg ctgaactgta tccagaactg agacgcattt tgacaattac agaggatggg	2460

[0672]	caggggctaa agggggtaaa gagggagcgg ggggcttggt aggctacaga ggaggctagg	2520
[0673]	aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt tcaacagatc	2580
[0674]	aaggataatt gcgctaata gcttgatctg ctggcgacaga agtattccat agagcagctg	2640
[0675]	accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttagaggag ctattagggt atatgcaaag	2700
[0676]	gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat caggaattgt	2760
[0677]	tgctacattt ctgggaacgg ggccgaggtg gagatagata cggaggatag ggtggccttt	2820
[0678]	agatgtagca tgataaatat gtggccgggg gtgcttggca tggacggggt ggttattatg	2880
[0679]	aatgtaaggt ttactggccc caatttttagc ggtacggttt tcctggccaa taccaacctt	2940
[0680]	atcctacacg gtgtaagctt ctatgggttt aacaatacct gtgtggaagc ctggaccgat	3000
[0681]	gtaagggttc ggggctgtgc cttttactgc tgctggaagg ggggtggtgtg tcgccccaaa	3060
[0682]	agcagggctt caattaagaa atgcctcttt gaaagggtga ccttgggtat cctgtctgag	3120
[0683]	ggtaactcca ggggtgcgca caatgtggcc tccgactgtg gttgcttcat gctagtgaag	3180
[0684]	agcgtggctg tgattaagca taacatggtg tgtggcaact gcgaggacag ggcctctcag	3240
[0685]	atgctgacct gctcggacgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt agccagccac	3300
[0686]	tctcgaagg cctggccagt gtttgagcat aacatactga cccgctgttc cttgcatttg	3360
[0687]	ggtaacagga ggggggtgtt cctaccttac caatgcaatt tgagtcacac taagatattg	3420
[0688]	cttgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat gaccatgaag	3480
[0689]	atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccaggt gcagaccctg cgagtgtggc	3540
[0690]	ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct gaggcccgat	3600
[0691]	cacttggtgc tggcctgcac ccgcgctgag ttggctcta gcgatgaaga tacagattga	3660
[0692]	ggtactgaaa tgtgtgggcg tggcttaagg gtgggaaaga atatataagg tgggggtctt	3720
[0693]	atgtagtttt gtatctgttt tgcagcagcc gccgccgcca tgagcaccaa ctcgtttgat	3780
[0694]	ggaagcattg tgagctcata tttgacaacg cgcatgcccc catgggcccgg ggtgcgtcag	3840
[0695]	aatgtgatgg gctccagcat tgatggtcgc cccgtcctgc ccgcaaactc tactacctg	3900
[0696]	acctacgaga ccgtgtctgg aacgccgttg gagactgcag cctccgccgc cgttcagcc	3960
[0697]	gctgcagcca ccgccgcgg gatttgtact gactttgctt tcctgagccc gcttgcaagc	4020
[0698]	agtgcagctt cccgttcac cgcgccgat gacaagttga cggctctttt ggcacaattg	4080
[0699]	gattctttga cccgggaact taatgtcgtt tctcagcagc tgtttgatct gcgccagcag	4140
[0700]	gtttctgccc tgaagcttc ctccctccc aatgcggttt aaaacataaa taaaaacca	4200
[0701]	gactctgttt ggatttgat caagcaagtg tcttgctgtc tttatttagg ggttttgcgc	4260
[0702]	gcgcgtagg cccgggacca gcggtctcgg tcgttgaggg tcctgtgtat tttttccagg	4320
[0703]	acgtggtaaa ggtgactctg gatgttcaga tacatgggca taagcccgtc tctggggtgg	4380
[0704]	aggtagcacc actgcagagc ttcatgctgc ggggtggtgt tgtagatgat ccagtcgtag	4440
[0705]	caggagcgtt gggcgtggtg cctaaaaatg tctttcagta gcaagctgat tgccaggggc	4500
[0706]	aggcccttgg tgtaagtgtt taaaaagcgg ttaagctggg atgggtgcat acgtggggat	4560
[0707]	atgagatgca tcttgactg tatttttagg ttggctatgt tcccagccat atccctccgg	4620
[0708]	ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca gtgtatccgg tgcacttggg aaatttgtca	4680
[0709]	tgtagcttag aaggaaatgc gtggaagaac ttggagacgc ctttgtgacc tccaagattt	4740
[0710]	tccatgcatt cgtccataat gatggcaatg ggcccacggg cggcggcctg ggccaagata	4800
[0711]	tttctgggat cactaacgtc atagtgtgt tccaggatga gatcgtcata ggccattttt	4860
[0712]	acaaagcgcg ggcgagggt gccagactgc ggtataatgg ttccatccgg ccaggggcg	4920
[0713]	tagttacct cacagattg catttccac gctttgagtt cagatggggg gatcatgtct	4980

[0714]	acctgcgggg cgatgaagaa aacggtttcc ggggtagggg agatcagctg ggaagaaagc	5040
[0715]	aggttcctga gcagctgcga cttaccgcag ccggtgggcc cgtaaatac acctattacc	5100
[0716]	gggtgcaact ggtagttaag agagctgcag ctgccgtcat ccctgagcag gggggccact	5160
[0717]	tcgttaagca tgtccctgac tcgcatgttt tccctgacca aatccgccag aaggcgctcg	5220
[0718]	ccgcccagcg atagcagttc ttgcaaggaa gcaaagtttt tcaacggttt gagaccgtcc	5280
[0719]	gccgtaggca tgcttttgag cgtttgacca agcagttcca ggcggtccca cagctcggtc	5340
[0720]	acctgctcta cggcatctcg atccagcata tctcctcgtt tcgcggttg gggcggttt	5400
[0721]	cgctgtacgg cagtagtcgg tgctcgtcca gacgggccag ggtcatgtct ttccacgggc	5460
[0722]	gcagggtcct cgtcagcgta gtctgggtca cggatgaagg gtgcgctccg ggctgcgcgc	5520
[0723]	tggccagggt gcgcttgagg ctggtcctgc tgggtgctgaa gcgctgccgg tcttcgccct	5580
[0724]	gcgcgtcggc caggtagcat ttgaccatgg tgtcatagtc cagccctcc gcggcgtggc	5640
[0725]	ccttggcgcg cagcttgccc ttggaggagg cggcgacga ggggcagtgc agacttttga	5700
[0726]	ggcgtagag cttgggcgcg agaaataccg attccggga gtaggcatcc gcgccgagg	5760
[0727]	ccccgcagac ggtctcgcgt tccacgagcc aggtgagctc tggccgttcg gggtaaaaa	5820
[0728]	ccaggtttcc ccatgcttt ttgatgcgtt tcttacctct ggtttccatg agccggtgtc	5880
[0729]	cacgctcggg gacgaaaagg ctgtccgtgt cccgtatac agacttgaga ggctgtcct	5940
[0730]	cgagcgggtg tccgcggtcc tctcgtata gaaactcgga ccactctgag acaaaggctc	6000
[0731]	gcgtccaggc cagcacgaag gaggctaagt gggaggggta gcggtcgttg tccactaggg	6060
[0732]	ggtccactcg ctccagggtg tgaagacaca tgctgccctc ttcggcatca aggaaggta	6120
[0733]	ttggtttgta ggtgtaggcc acgtgaccgg gtgttctga aggggggcta taaaagggg	6180
[0734]	tgggggcgcg ttctcctca ctctcttcg catcgctgtc tgcgagggcc agctgttggg	6240
[0735]	gtgagtactc cctctgaaaa gcgggcatga cttctgcgt aagattgtca gtttcaaaa	6300
[0736]	acgaggagga tttgatattc acctggcccg cggtagtcc tttgagggtg gccgcatcca	6360
[0737]	tctggtcaga aaagacaatc tttttgtgt caagcttggg ggcaaacgac ccgtagaggg	6420
[0738]	cgttggacag caacttggcg atggagcgca gggtttgggt tttgtcgga tcggcgcgct	6480
[0739]	ccttggccgc gatgtttagc tgcacgtatt cgcgcgaac gcaccgcat tcgggaaaga	6540
[0740]	cgggtgtgcg ctctcgggc accaggtgca cgcgcaacc gcggttgtgc agggtgacaa	6600
[0741]	ggtcaacgct ggtggctacc tctccgcgt ggcgctcgtt ggtccagcag aggcggccgc	6660
[0742]	ccttgcgcga gcagaatggc ggtaggggt ctagctcgt ctcgtccgg ggtctcgt	6720
[0743]	ccacggtaaa gacccgggc agcaggcgcg cgtcgaagta gtctatcttg catccttgca	6780
[0744]	agtctagcgc ctgctccat gcgcgggcg caagcgcgcg ctctatggg ttgagtggg	6840
[0745]	gaccccatgg catggggtg gtgagcgcg aggcgtacat gccgaaatg tcgtaaactg	6900
[0746]	agaggggtc tctgagtatt ccaagatatg tagggtagca tcttcaccg cggatgctgg	6960
[0747]	cgcgcacgta atcgtatagt tcgtgcgagg gacgaggag gtcgggacc aggttgctac	7020
[0748]	ggcggggtc ctctgctcg aagactatct gcctgaagat ggcatgtgag ttggatgata	7080
[0749]	tggttggacg ctggaagacg ttgaagctgg cgtctgtgag acctaccgcg tcacgcacga	7140
[0750]	aggaggcgta ggagtcgcgc agcttgttga ccagctcggc ggtgacctgc acgtctagg	7200
[0751]	cgcagtagtc cagggtttcc ttgatgatgt catacttacc ctgtccctt ttttccaca	7260
[0752]	gtcgcgggtt gaggacaaac tcttcgcgt ctttcagta ctcttgatc ggaaaccgt	7320
[0753]	cggcctccga acgtaagag cctagcatgt agaactggtt gacggcctgg taggcgcagc	7380
[0754]	atcccttttc tacgggtagc gcgtatgcct gcgcggcctt ccgagcgag gtgtgggtga	7440
[0755]	gcgcaaagggt gtccctgacc atgactttga ggtactggta tttgaagtca gtgtcgtcgc	7500

[0756]	atccgccctg ctcccagagc aaaaagtccg tgcgcttttt ggaacgcgga tttggcaggg	7560
[0757]	cgaaggtgac atcgttgaag agtatctttc ccgcgcgagg cataaagttg cgtgtgatgc	7620
[0758]	ggaagggtcc cggcacctcg gaacggttgt taattacctg ggcggcgagc acgatctcgt	7680
[0759]	caaagccgtt gatgttgtgg ccacaaatgt aaagttccaa gaagcgcggg atgcccttga	7740
[0760]	tggaaggcaa ttttttaagt tcctcgtagg tgagctcttc aggggagctg agcccgtgct	7800
[0761]	ctgaaagggc ccagtctgca agatgagggt tggaagcgac gaatgagtc cacaggtcac	7860
[0762]	gggccattag catttgcagg tggtcgcgaa aggtcctaaa ctggcgacct atggccattt	7920
[0763]	tttctggggt gatgcagtag aaggtaaagc ggtcttgttc ccagcgggcc catccaaggt	7980
[0764]	tcgcggctag gtctcgcgcg gcagtcacta gaggtcatc tccgccgaac ttcattgacca	8040
[0765]	gcatgaaggg cacgagctgc ttcccaaagg ccccatcca agtataggtc tctacatcgt	8100
[0766]	aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat gcgagccgat cgggaagaac tggatctccc	8160
[0767]	gccaccaatt ggaggagtgg ctattgatgt ggtgaaagta gaagtcctcg cgacggggcg	8220
[0768]	aacactcgtg ctggcttttg taaaaacgtg cgcagtactg gcagcgggtc acgggctgta	8280
[0769]	catcctgcac gaggttgacc tgacgaccgc gcacaaggaa gcagagtggg aatttgagcc	8340
[0770]	cctcgcttgg cgggtttggc tgggtggtctt ctacttcggc tgcttgtcct tgaccgtctg	8400
[0771]	gctgctcgag gggagttacg gtggatcgga ccaccacgcc gcgcgagccc aaagtccaga	8460
[0772]	tgtccgcgcg cggcggtcgg agcttgatga caacatcgcg cagatgggag ctgtccatgg	8520
[0773]	tctggagctc ccgcggcgtc aggtcaggcg ggagctcctg caggtttacc tcgcatagac	8580
[0774]	gggtcagggc gcgggctaga tccaggatgat acctaatctc caggggctgg ttggtggcgg	8640
[0775]	cgtcgatggc ttgcaagagg ccgcaccccc gcggcgcgac tacggtaccg cgcggcgggc	8700
[0776]	ggtggggcgc gggggtgtcc ttggatgatg catctaaaag cggtagcgcg ggcgagcccc	8760
[0777]	cggaggtagg gggggctccg gacccgccgg gagagggggc aggggcacgt cggcgccgcg	8820
[0778]	cgcgggcagg agctggtgct gcgcgcgtag gttgctggcg aacgcgacga cgcggcggtt	8880
[0779]	gatctcctga atctggcgcc tctgcgtgaa gacgacgggc ccggtgagct tgagcctgaa	8940
[0780]	agagagttec acagaatcaa tttcggtgtc gttgacggcg gcctggcgca aaatctcctg	9000
[0781]	cacgtctcct gagttgtctt gataggcgat ctcggccatg aactgtctga tctcttcctc	9060
[0782]	ctggagatct ccgcgtccgg ctcgctccac ggtggcggcg aggtcgttgg aaatgcgggc	9120
[0783]	catgagctgc gagaaggcgt tgaggcctcc ctcgttccag acgcggctgt agaccacgcc	9180
[0784]	cccttcgga tcgcgggcgc gcatgaccac ctgcgcgaga ttgagctcca cgtgccgggc	9240
[0785]	gaagacggcg tagtttcgca ggcgctgaaa gaggtagtgt aggggtgtgtg cgggtgtgttc	9300
[0786]	tgccacgaag aagtacataa ccagcgtcg caacgtggat tcgttgatat ccccaaggc	9360
[0787]	ctcaaggcgc tccatggcct cgtagaagtc cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg	9420
[0788]	cgccgacacg gttaactcct cctccagaag acggatgagc tcggcgacag tgctcgcgac	9480
[0789]	ctcgcgctca aaggtacag gggcctcttc ttcttcttca atctctctt ccataagggc	9540
[0790]	ctcccccttct tcttctctg gcggcggttg gggagggggg acacggcggc gacgacggcg	9600
[0791]	caccgggagg cggtcgacaa agcgtcgtat catctccccg cggcgacggc gcatggtctc	9660
[0792]	ggtgacggcg cgccgttct cgcgggggcg cagttggaag acgccgccg tcatgtcccc	9720
[0793]	gttatgggtt ggcggggggc tgccatcgcg cagggatacg gcgctaacga tgcatctcaa	9780
[0794]	caattgttgt gtaggtactc cgccgccgag ggacctgagc gagtccgcat cgaccggtc	9840
[0795]	ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc tgagcaccgt	9900
[0796]	ggcgggcggc agcgggcggc ggtcgggggt gtttctggcg gaggtgctgc tgatgatgta	9960
[0797]	attaaagtag gcggtcttga gacggcggtat ggtcgacaga agcaccatgt ccttgggtcc	10020

[0798]	ggcctgctga atgcgcaggc ggtcggccat gcccaggct tcgttttgac atcggcgcag	10080
[0799]	gtctttgtag tagtcttgca tgagcctttc taccggcact tcttcttctc cttcctcttg	10140
[0800]	tcctgcatct cttgcatcta tcgctgcggc ggcgggcgag tttggccgta ggtggcgccc	10200
[0801]	tcttcctccc atgcgtgtga cccgaagcc cctcatcggc tgaagcaggc ctaggtcggc	10260
[0802]	gacaacgcgc tcggctaata tggcctgctg cacctgcgtg agggtagact ggaagtcac	10320
[0803]	catgtccaca aagcgggtgt atgcgcccgt gttgatggtg taagtgcagt tggccataac	10380
[0804]	ggaccagtta acggtctggt gaccggctg cgagagctcg gtgtacctga gacgcagta	10440
[0805]	agccctcgag tcaaatagc agtcgttgca agtcgcacc aggtactggt atcccacaa	10500
[0806]	aaagtgcggc ggcggtggc ggtagagggg ccagcgtagg gtggccgggg ctccgggggc	10560
[0807]	gagatcttcc aacataaggc gatgatatcc gtagatgtac ctggacatcc aggtgatgcc	10620
[0808]	ggcgcggtg gtggaggcgc gcggaagtc gcggacgcgg ttccagatgt tgcgcagcg	10680
[0809]	caaaaagtgc tccatggtcg ggacgtctg gccggtcagg cgcgcgaat cgttgacgt	10740
[0810]	ctagaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc gggcactctt ccgtggtctg gtggataaat	10800
[0811]	tcgcaagggt atcatggcgg acgaccgggg ttcgagcccc gtatccggcc gtccgccgtg	10860
[0812]	atccatgcgg ttaccgccc cgtgtcgaac ccaggtgtgc gacgtcagac aacgggggag	10920
[0813]	tgtctctttt ggcttccttc caggcgcggc ggctgctcg ctagcttttt tggccactgg	10980
[0814]	ccgcgcgcag cgtaagcgg taggctggaa agcgaaagca ttaagtggct cgctccctgt	11040
[0815]	agccggaggg ttattttcca agggttgagt cgcgggaccc ccggttcgag tctcggaccg	11100
[0816]	gccggactgc ggcgaaacgg gttttgcctc cccgtcatgc aagacccgc ttgcaaattc	11160
[0817]	ctccgaaac agggacgagc ccttttttg cttttcccag atgcatccgg tgctgcggca	11220
[0818]	gatgcgcccc cctcctcagc agcggcaaga gcaagagcag cggcagacat gcagggcacc	11280
[0819]	ctcccctcct cctaccgct caggaggggc gacatccgc gttgacgcgg cagcagatgg	11340
[0820]	tgattacgaa cccccgcgc gccgggccc gactacctg gacttgagg agggcgagg	11400
[0821]	cctggcgcg ctaggagcgc cctctcctga gcggtaccca aggggtgcagc tgaagcgtga	11460
[0822]	tacgcgtgag gcgtacgtgc cgcggcagaa cctgtttcgc gaccgcagg gagaggagcc	11520
[0823]	cgaggagatg cgggatcgaa agttccacgc agggcgcgag ctgcggcatg gcctgaatcg	11580
[0824]	cgagcggttg ctgcgcgagg aggacttga gcccagcgc cgaaccggga ttagtccgc	11640
[0825]	gcgcgcacac gtggcgcccg ccgacctggt aaccgcatac gagcagacgg tgaaccagga	11700
[0826]	gattaacttt caaaaaagc ttaacaacca cgtgcgtacg cttgtggcgc gcgaggaggt	11760
[0827]	ggctatagga ctgatgcac tgtgggactt tgtaagcgc ctggagcaaa acccaaata	11820
[0828]	caagccgctc atggcgcagc tgttccttat agtgcagcac agcagggaca acgaggcatt	11880
[0829]	cagggatgcg ctgctaaaca tagtagagcc cgagggccgc tggctgctcg atttgataaa	11940
[0830]	catcctgcag agcatagtgg tgcaggagcg cagcttgagc ctggctgaca aggtggccgc	12000
[0831]	catcaactat tccatgctta gcctgggcaa gttttacgcc cgcaagatat accatacccc	12060
[0832]	ttacgttccc atagacaagg aggtaaagat cgagggttc tacatgcga tggcgctgaa	12120
[0833]	ggtgcttacc ttgagcgacg acctgggcgt ttatcgcaac gagcgcatcc acaaggccgt	12180
[0834]	gagcgtgagc cggcggcgcg agctcagcga ccgcgagctg atgcacagcc tgcaaagggc	12240
[0835]	cctggctggc acgggcagcg gcgatataga ggccgagtcc tactttgacg cgggcgctga	12300
[0836]	cctgcgctgg gcccgaagc gacgcgccct ggaggcagct ggggcccggac ctgggctggc	12360
[0837]	ggtggcaccg gcgcgcgctg gcaacgtcgg cggcgtggag gaatatgacg aggacgatga	12420
[0838]	gtacgagcca gaggacggcg agtactaagc ggtgatgttt ctgatcagat gatgcaagac	12480
[0839]	gcaacggacc cggcgggtgc ggcggcgctg cagagccagc cgtccggcct taactccacg	12540

[0840]	gacgactggc gccaggtcat ggaccgcatc atgtcgtga ctgcgcgcaa tcctgacgcg	12600
[0841]	ttccggcagc agccgcaggc caaccggctc tccgcaattc tggaagcggg ggtcccggcg	12660
[0842]	cgcgcaaacc ccacgcacga gaaggtgtg gcgatcgtaa acgcgctggc cgaaaacagg	12720
[0843]	gccatccggc ccgacgaggc cggcctggtc tacgacgcgc tgcttcagcg cgtggctcgt	12780
[0844]	tacaacagcg gcaacgtgca gaccaacctg gaccggctgg tgggggatgt gcgcgaggcc	12840
[0845]	gtggcgcagc gtgagcgcgc gcagcagcag ggcaacctgg gctccatggt tgcactaaac	12900
[0846]	gccttcctga gtacacagcc cgccaacctg ccgcggggac aggaggacta caccaacttt	12960
[0847]	gtgagcgcac tgcggctaata ggtgactgag acaccgcaaa gtgaggtgta ccagtctggg	13020
[0848]	ccagactatt ttttcagac cagtagacaa ggcctgcaga ccgtaaacct gagccaggct	13080
[0849]	ttcaaaaact tgcaggggct gtgggggggtg cgggctccca caggcgaccg cgcgaccgtg	13140
[0850]	tctagcttgc tgacgcccga ctgcgcctg ttgctgctgc taatagcgcc cttcacggac	13200
[0851]	agtggcagcg tgtcccgga cacataccta ggtcacttgc tgacactgta ccgcgaggcc	13260
[0852]	ataggtcagg cgcatgtgga cgagcatact ttccaggaga ttacaagtgt cagccgcgcg	13320
[0853]	ctggggcagg aggacacggg cagcctggag gcaaccctaa actacctgct gaccaaccgg	13380
[0854]	cggcagaaga tcccctcggt gcacagtta aacagcgagg aggagcgcat tttgcgctac	13440
[0855]	gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg cgcgacggg taacgcccag cgtggcgtg	13500
[0856]	gacatgaccg cgcgcaacat ggaaccgggc atgtatgcct caaacggcc gtttatcaac	13560
[0857]	cgcctaattg actacttga tcgcgcggcc gccgtgaacc ccgagtattt caccaatgcc	13620
[0858]	atcttgaacc cgcactggct accgccccct ggtttctaca ccgggggatt cgaggtgccc	13680
[0859]	gagggtaacg atggattcct ctgggacgac atagacgaca gcgtgtttt cccgcaaccg	13740
[0860]	cagaccctgc tagagttgca acagcgcgag caggcagagg cggcgtgctg aaaggaaagc	13800
[0861]	ttccgcaggc caagcagctt gtccgatcta ggcgtgcgg ccccgcgctc agatgctagt	13860
[0862]	agccatttc caagcttgat agggctctct accagcactc gcaccaccg cccgcgcctg	13920
[0863]	ctgggcgagg aggagtacct aaacaactcg ctgctgcagc cgcagcgca aaaaaacctg	13980
[0864]	cctccggcat ttccaacaa cgggatatag agcctagtgg acaagatgag tagatggaag	14040
[0865]	acgtacgcgc aggagcacag ggacgtgcca ggcccgcgcc cgcccaccg tcgtcaaagg	14100
[0866]	cacgaccgtc agcggggtct ggtgtgggag gacgatgact cggcagacga cagcagctc	14160
[0867]	ctggatttgg gagggagtgg caaccggtt gcgcacctc gcccaggct ggggagaatg	14220
[0868]	ttttaaaaa aaaaaagcat gatgcaaaat aaaaaactca ccaaggccat ggcaccgagc	14280
[0869]	gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcggc gatgtatgag gaaggtcctc	14340
[0870]	ctccctcta cgagagtgtg gtgagcgcgg ccagctggc ggcggcgctg ggttctcct	14400
[0871]	tcgatgctcc cctggaccg ccgtttgtgc ctccgcgcta cctgcggcct accgggggga	14460
[0872]	gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga caccaccgt gtgtacctgg	14520
[0873]	tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac agcaactttc	14580
[0874]	tgaccacggt cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca cagaccatca	14640
[0875]	atcttgacga ccggtcgcac tggggcgcg acctgaaaac catcctgcat accaakatgc	14700
[0876]	caaatgtgaa cgagttcatg tttaccaata agtttaaggc gcgggtgatg gtgtcgcgt	14760
[0877]	tgctactaa ggacaatcag gtggagctga aatacagtg ggtggagtgc acgtgcccc	14820
[0878]	agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgac gtggagcact	14880
[0879]	acttgaaagt gggcagacag aacgggggtc tggaagcga catcggggta aagtttgaca	14940
[0880]	cccgaactt cagactgggg tttgacccg tctactgtct tgtcatgcct ggggtatata	15000
[0881]	caaacgaagc cttccatcca gacatcattt tgctgccagg atgcgggggtg gacttcaccc	15060

[0882]	acagccgcct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca acccttccag gagggcttta	15120
[0883]	ggatcaccta cgatgatctg gaggggtgta acattcccgc actgttggat gtggacgcct	15180
[0884]	accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgcaggc ggcagcaaca	15240
[0885]	gcagtggcag cggcgcggaa gagaactcca acgcggcagc cgcggcaatg cagccggtgg	15300
[0886]	aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acacctttgc cacacgggct gaggagaagc	15360
[0887]	gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc tgcgcaacc gaggtcgaga	15420
[0888]	agcctcagaa gaaaccggtg atcaaacc c tgacagagga cagcaagaaa cgcagttaca	15480
[0889]	acctaataag caatgacagc accttcaccc agtaccgcag ctggtacctt gcatacaact	15540
[0890]	acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggacctgct ttgcactcct gacgtaacct	15600
[0891]	gcggtcggga gcaggtctac tggctgttgc cagacatgat gcaagacccc gtgaccttcc	15660
[0892]	gctccacgcg ccagatcagc aactttccgg tggtagggcg cgagctgttg cccgtgcact	15720
[0893]	ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgccag tttacctctc	15780
[0894]	tgaccacagt gttcaatgc tttcccgaga accagatttt ggcgcgcccg ccagccccc	15840
[0895]	ccatcaccac cgtcagtga aacgttctg ctctcacaga tcacgggacg ctaccgctgc	15900
[0896]	gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga cgccagacgc cgcacctgcc	15960
[0897]	cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgcgcgcgt cctatcgagc cgcacttttt	16020
[0898]	gagcaagcat gtccatcctt atatcgcca gcaataacac aggctggggc ctgcgttcc	16080
[0899]	caagcaagat gtttggcggg gccaaagc gctccgacca acaccagtg cgcgtgcgcg	16140
[0900]	ggcactaccg cgcgccctgg ggcgcgcaca aacgcggccg cactgggcgc accaccgtcg	16200
[0901]	atgacgcat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta cagcccacg ccgccaccag	16260
[0902]	tgtccacagt ggacgcggcc attcagaccg tggtagcggg agcccggcg tatgctaaaa	16320
[0903]	tgaagagacg gcggaggcg gtagcacgtc gccaccgccg ccgaccggc actgccgcc	16380
[0904]	aacgcgcggc ggcgccctg cttaaccgcg cagctcgac cgcccgacgg gcggccatgc	16440
[0905]	gggcccgtcg aaggctggcc gcgggtattg tcaactgtgc cccaggtcc aggcgacgag	16500
[0906]	cggccgccgc agcagccgc gccattagtg ctatgactca gggtcgcagg ggcaacgtgt	16560
[0907]	attgggtgcg cgactcggtt agcggcctgc gcgtgcccg gcgcacccgc ccccgcgca	16620
[0908]	actagattgc aagaaaaaac tacttagact cgtactgttg tatgtatcca gcggcggcg	16680
[0909]	cgcgcaacga agctatgtcc aagcgcaaaa tcaaagaaga gatgctccag gtcacgcgc	16740
[0910]	cggagatcta tggcccccg aagaaggaag agcaggatta caagccccga aagctaaagc	16800
[0911]	gggtcaaaaa gaaaaagaaa gatgatgatg atgaacttga cgacgagtg gaactgtgc	16860
[0912]	acgtaccgc gccagcgga cgggtacagt ggaaaggtcg acgcgtaaaa cgtgttttgc	16920
[0913]	gaccggcac caccgtagtc tttacggccg gtgagcgtc caccgcacc tacaagcgcg	16980
[0914]	tgtatgatga ggtgtacggc gacgaggacc tgcttagca ggccaacgag cgcctcgggg	17040
[0915]	agtttgcta cggaagcgg cataaggaca tgctggcgtt gccgtggac gagggcaacc	17100
[0916]	caacacctag cctaaagccc gtaacactgc agcaggtgct gccgcgctt gcaccgtccg	17160
[0917]	aagaaaagcg cggcctaaag cgcgagctg gtgacttggc acccaccgtg cagctgatgg	17220
[0918]	taccaagcg ccagcgactg gaagatgtct tggaaaaaat gaccgtggaa cctgggctgg	17280
[0919]	agcccagggt ccgcgtgcgg ccaatcaagc aggtggcgcc gggactgggc gtgcagaccg	17340
[0920]	tggacgttca gataccact accagtagca ccagtattgc caccgccaca gagggcatgg	17400
[0921]	agacacaaac gtccccggtt gcctcagcgg tggcggatgc cgcggtgcag gcggtcgtg	17460
[0922]	cggccgcgtc caagacctct acggaggtgc aaacggaccc gtggatgttt cgcgtttcag	17520
[0923]	cccccgcg cccgcgcggt tcgaggaaat acggcgccgc cagcgcgcta ctgccgaat	17580

[0924]	atgccctaca tccttccatt gcgcctaccc ccggctatcg tggctacacc taccgccccca	17640
[0925]	gaagacgagc aactacccga cgccgaacca cactgggaac ccgcccgcgc cgtcgccgtc	17700
[0926]	gccagcccg tctggccccg atttccgtgc gcagggtggc tcgcgaagga ggcaggaccc	17760
[0927]	tgggtctgcc aacagcgcgc taccacccca gcatcgttta aaagccggtc tttgtggttc	17820
[0928]	ttgcagatat ggccctcacc tgccgcctcc gtttcccggg gccgggattc cgaggaagaa	17880
[0929]	tgcaccgtag gaggggcatg gccggccacg gcctgacggg cggcatgcgt cgtgcgccacc	17940
[0930]	accggcggcg gcgcgcgtcg caccgtcgca tgcgcggcgg tatectgccc ctcccttattc	18000
[0931]	cactgatcgc cgcggcgatt ggccgcgtgc ccggaattgc atccgtggcc ttgcaggcgc	18060
[0932]	agagacactg attaaaaaca agttgcatgt ggaaaaatca aaataaaaag tctggactct	18120
[0933]	cacgctcgct tggctctgta actattttgt agaattggaag acatcaactt tgcgtctctg	18180
[0934]	gccccgcgac agggctcgcg cccgttcatg ggaaactggc aagatatcgg caccagcaat	18240
[0935]	atgagcggtg gcgccttcag ctggggctcg ctgtggagcg gcattaaaaa ttctcggttc	18300
[0936]	accgttaaga actatggcag caaggcctgg aacagcagca caggccagat gctgagggat	18360
[0937]	aagttgaaag agcaaaattt ccaacaaaag gtggtagatg gcctggcctc tggcattagc	18420
[0938]	ggggtggtgg acctggccaa ccaggcagtg caaaataaga ttaacagtaa gcttgatccc	18480
[0939]	cgccctcccg tagaggagcc tccaccggcc gtggagacag tgtctccaga ggggcgtggc	18540
[0940]	gaaaagcgtc cgcgccccga cagggaagaa actctggtga cgcaaataga cgagcctccc	18600
[0941]	tcgtacgagg aggcactaaa gcaaggcctg cccaccaccc gtcccatcgc gcccatggct	18660
[0942]	accggagtgc tgggccagca cacaccgta acgctggacc tgcctcccc cgccgacacc	18720
[0943]	cagcagaaac ctgtgtgcc agggccgacc gccgttgttg taaccgctcc tagccgcgcg	18780
[0944]	tcctctgccc gcgcgccag cggctccgca tcgttgccgc ccgtagccag tggcaactgg	18840
[0945]	caaagcacac tgaacagcat cgtgggtctg ggggtgcaat ccctgaagcg ccgacgatgc	18900
[0946]	ttctgaatag ctaactgtc gtatgtgtgt catgtatcgc tccatgtcgc cgccagagga	18960
[0947]	gctgtgagc cgccgcgcgc ccgctttcca agatggctac cccttcgatg atgccgcagt	19020
[0948]	ggtcttacat gcacatctcg ggccaggacg cctcgagta cctgagcccc gggctggtgc	19080
[0949]	agtttgcgg cgccaccgag acgtacttca gcctgaataa caagtttaga aacccacgg	19140
[0950]	tggcgcttac gcacgacgtg accacagacc ggtcccagcg tttgacgtg cggttcatcc	19200
[0951]	ctgtggaccg tgaggatact gcgtactcgt acaaggcgcg gttcacccta gctgtgggtg	19260
[0952]	ataaccgtgt gctggacatg gcttcacgt actttgacat ccgcggcgtg ctggacaggg	19320
[0953]	gccctacttt taagccctac tctggcactg cctacaacgc cctggctccc aagggtgccc	19380
[0954]	caaatccttg cgaatgggat gaagctgcta ctgctcttga aataaaccta gaagaagagg	19440
[0955]	acgatgacaa cgaagacgaa gtagacgagc aagctgagca gcaaaaaact cacgtatttg	19500
[0956]	ggcaggcgcc ttattctggt ataaatatta caaaggaggg tattcaaata ggtgtcgaag	19560
[0957]	gtcaaacacc taaatatgcc gataaaacat ttcaacctga acctcaaata ggagaatctc	19620
[0958]	agtgttacga aactgaaatt aatcatgcag ctgggagagt ccttaaaaag actaccccaa	19680
[0959]	tgaaacatg ttacggttca tatgcaaac ccacaaatga aaatggaggg caaggcattc	19740
[0960]	ttgtaaagca acaaaatgga aagctagaaa gtcaagtga aatgcaattt ttctcaactg	19800
[0961]	gaagcggttc tcgtacctg gacgttgcc cagtactgc cgtggttcc ggaagcagat	19860
[0962]	acatggacgg aacaatgtcc caggttgccg gttctggctc ccctaaagt gtattgtaca	19920
[0963]	gtgaagatgt agatatagaa accccagaca ctcatatttc ttacatgccc actattaagg	19980
[0964]	aaggtaactc acgagaacta atgggccaac aatctatgcc caacaggcct aattacattg	20040
[0965]	cttttaggga caattttatt ggtctaattgt attacaacag cacgggtaat atgggtgttc	20100

[0966]	tggcgggcca agcatcgcag ttgaatgctg ttgtagattt gcaagacaga aacacagagc	20160
[0967]	tttcatacca gcttttgctt gattccattg gtgatagaac caggtacttt tctatgtgga	20220
[0968]	atcaggtgtg tgacagctat gatccagatg ttagaattat tgaaaatcat ggaactgaag	20280
[0969]	atgaacttcc aaattactgc tttccactgg gaggtgtgat taatacagag actctttacca	20340
[0970]	aggtaaaacc taaaacaggt caggaaaatg gatgggaaaa agatgctaca gaattttcag	20400
[0971]	ataaaaaatga aataagagtt ggaaataatt ttgccatgga aatcaatcta aatgccaaacc	20460
[0972]	tgtggagaaa tttcctgtac tccaacatag cgctgtattt gcccagacaag ctaaagtaca	20520
[0973]	gtccttccaa cgtaaaaatt tctgataacc caaacaccta cgactacatg aacaagcgag	20580
[0974]	tgggtggctcc cgggttagtg gactgctaca ttaaccttgg agcacgctgg tcccttgact	20640
[0975]	atatggacaa cgtcaacca tttaccacc accgcaatgc tggcctgcgc taccgctcaa	20700
[0976]	tgttgctggg caatggtcgc tatgtgccct tccacatcca ggtgcctcag aagttctttg	20760
[0977]	ccattaaaaa cctccttctc ctgccgggct catacaccta cgagtggaaac ttcaggaagg	20820
[0978]	atgttaacat ggttctgcag agctccctag gaaatgacct aagggttgac ggagccagca	20880
[0979]	ttaagtttga tagcatttgc ctttacgcca ctttcttccc catggccac aacaccgcct	20940
[0980]	ccacgttga ggccatgctt agaaacgaca ccaacgacca gtcctttaac gactatctct	21000
[0981]	ccgccgcaa catgtcttac cctatacccg ccaacgtac caacgtgccc atatccatcc	21060
[0982]	cctcccga cttggcggt ttcgcggct gggccttcac gcgccttaag actaaggaaa	21120
[0983]	ccccatcact gggctcgggc tacgaccctt attacaccta ctctggtctt atacctacc	21180
[0984]	tagatggaac cttttacctc aaccacacct ttaagaaggt ggccattacc tttgactctt	21240
[0985]	ctgtcagctg gcctggcaat gaccgcctgc ttaccccaa cgagtttgaa attaagcgt	21300
[0986]	cagttgacgg ggagggttac aacgttgccc agtghtaacat gaccaaagac tggttcctgg	21360
[0987]	tacaaatgct agctaactac aacattggct accagggtt ctatatcca gagagctaca	21420
[0988]	aggaccgat gtactccttc tttagaaact tccagcccat gagccgtcag gtggtggatg	21480
[0989]	atactaaata caaggactac caacaggtgg gcctcctaca ccaacacaa aactctggat	21540
[0990]	ttgttggeta ctttgcccc accatgcgcg aaggacaggc ctacctgct aacttcccc	21600
[0991]	atccgcttat aggcaagacc gcagttgaca gcattacca gaaaaagttt ctttgcgatc	21660
[0992]	gcaccctttg gcgcatccca ttctccagta actttatgtc catgggcgca ctcacagacc	21720
[0993]	tgggcaaaa ctttctctac gccaaactccg cccacgcgt agacatgact tttgaggtgg	21780
[0994]	atcccatgga cgagcccacc cttctttatg ttttgtttga agtctttgac gtggtccgtg	21840
[0995]	tgcaccagcc gcaccgcggc gtcacgaaa ccgtgtacct gcgcacgccc ttctcggccg	21900
[0996]	gcaacgccac aacataaaga agcaagcaac atcaacaaca gctgccgcca tgggctccag	21960
[0997]	tgagcaggaa ctgaaagcca ttgtcaaaga tcttggttgt gggccatatt ttttgggcac	22020
[0998]	ctatgacaag cgctttccag gctttgtttc tccacacaag ctgcctgcg ccatagtcaa	22080
[0999]	tacggccggt cgcgagactg ggggcgtaca ctggatggcc tttgcctgga acccgactc	22140
[1000]	aaaaacatgc tacctctttg agccctttgg cttttctgac cagcgactca agcaggttta	22200
[1001]	ccagtttgag tacgagtcac tcctgcgcg tagcgccatt gcttcttccc ccgaccgctg	22260
[1002]	tataacgctg gaaaagtcca cccaaagcgt acagggggccc aactcggccg cctgtggact	22320
[1003]	attctgctgc atgtttctcc acgcctttgc caactggccc caaactccca tggatcacia	22380
[1004]	ccccaccatg aaccttatta ccgggttacc caactccatg ctcaacagtc ccaggtaca	22440
[1005]	gccaccctg cgtcgcaacc aggaacagct ctacagcttc ctggagcgcc actcgcccta	22500
[1006]	cttccgcagc cacagtgcgc agattaggag cgccacttct ttttgtcact tgaaaaacat	22560
[1007]	gtaaaaataa tgtactagag acactttcaa taaaggcaaa tgctttttatt tgtacactct	22620

[1008]	cgggtgatta	tttaccceca	cccttgccgt	ctgcgccgtt	taaaaatcaa	aggggttctg	22680
[1009]	ccgcgcacg	ctatgcgcca	ctggcaggga	cacgttgcca	tactggtgtt	tagtgctcca	22740
[1010]	cttaaaactca	ggcacaacca	tccgcggcag	ctcgggtgaag	ttttcactcc	acaggctgcg	22800
[1011]	caccatcacc	aacgcgttta	gcaggtcggg	cgccgatata	ttgaagtcgc	agttggggcc	22860
[1012]	tccgccctgc	gcgcgcgagt	tgcgatacac	agggttgcag	cactggaaca	ctatcagcgc	22920
[1013]	cgggtggtgc	acgctggcca	gcacgctctt	gtcggagatc	agatccgcgt	ccaggctctc	22980
[1014]	cgcgttgctc	agggcgaacg	gagtcaactt	tggtagctgc	cttcccaaaa	agggcgcgtg	23040
[1015]	cccaggcttt	gagttgcaact	cgcaccgtag	tggcatcaaa	aggtgaccgt	gcccggctctg	23100
[1016]	ggcgtagga	tacagcgct	gcataaaagc	cttgatctgc	ttaaaagcca	cctgagcctt	23160
[1017]	tgcgccttca	gagaagaaca	tgccgcaaga	cttgccggaa	aactgattgg	ccggacaggc	23220
[1018]	cgcgtcgtgc	acgcagcacc	ttgcgtcgg	gttgagatc	tgcaccacat	ttcggcccca	23280
[1019]	ccggttcttc	acgatcttgg	ccttgctaga	ctgctccttc	agcgcgcgt	gcccgttttc	23340
[1020]	gctcgtcaca	tccatttcaa	tcacgtgctc	cttatttata	ataatgcttc	cgtgtagaca	23400
[1021]	cttaagctcg	ccttcgatct	cagcgcagcg	gtgcagccac	aacgcgcagc	ccgtgggctc	23460
[1022]	gtgatgcttg	taggtcacct	ctgcaaacga	ctgcaggtag	gcctgcagga	atcgccccat	23520
[1023]	catcgtcaca	aaggtcttgt	tgcgttgtaa	ggtagctgc	aaccgcgggt	gtcctcgtt	23580
[1024]	cagccaggtc	ttgcatacgg	ccgccagagc	ttccacttgg	tcaggcagta	gtttgaagtt	23640
[1025]	cgcctttaga	tcgttatcca	cgtggtactt	gtccatcagc	gcgcgcgcag	cctccatgcc	23700
[1026]	cttctccca	gcagacacga	tcggcacact	cagcgggttc	atcacgtaa	tttcaacttc	23760
[1027]	cgttcgctg	ggctcttct	cttctcttg	cgtccgcata	ccacgcgcca	ctgggtcgtc	23820
[1028]	ttcattcagc	cgccgcactg	tgcgttacc	tcctttgcca	tgtttgatta	gcaccggtgg	23880
[1029]	gttgctgaaa	cccaccattt	gtagcgccac	atcttctctt	tcttctcgc	tgtccacgat	23940
[1030]	tacctctggt	gatggcgggc	gctcgggctt	gggagaagg	cgttctttt	tcttcttggg	24000
[1031]	cgaatggcc	aaatccgccg	ccgaggtcga	tggccgcggg	ctgggtgtgc	gcggcaccag	24060
[1032]	cgcgtcttgt	gatgagctt	cctcgtcctc	ggactcgata	cgcgcctca	tccgtttttt	24120
[1033]	tgggggcgcc	cggggaggcg	gcggcgacgg	ggacggggac	gacacgtcct	ccatggttgg	24180
[1034]	gggacgtcgc	gccgcaccgc	gtccgcgctc	gggggtggtt	tcgcgctgct	cctcttccc	24240
[1035]	actggccatt	tccttctcct	ataggcagaa	aaagatcatg	gagtcagtcg	agaagaagga	24300
[1036]	cagcctaacc	gccccctctg	agttcgccac	caccgcctcc	accgatgccg	ccaacgcgcc	24360
[1037]	taccaccttc	ccgctcgagg	cacccccgt	tgaggaggag	gaagtgatta	tcgagcagga	24420
[1038]	cccaggtttt	gtaagcgaag	acgacgagga	ccgctcagta	ccaacagagg	ataaaaagca	24480
[1039]	agaccaggac	aacgcagagg	caaacgagga	acaagtccgg	cggggggacg	aaaggcatgg	24540
[1040]	cgactaccta	gatgtgggag	acgacgtgct	gttgaagcat	ctgcagcgcc	agtgcgccat	24600
[1041]	tatctgcgac	gcgttgcaag	agcgcagcga	tgtgccccct	gccatagcgg	atgtcagcct	24660
[1042]	tgcctacgaa	cgccacctat	tctcaccg	cgtaccccc	aaacgccaag	aaaacggcac	24720
[1043]	atgcgagccc	aaccgcgcc	tcaacttcta	ccccgtat	gccgtgccag	aggtgcttgc	24780
[1044]	cacctatcac	atctttttcc	aaaactgcaa	gataccccta	tcctgccgtg	ccaaccgcag	24840
[1045]	ccgagcggac	aagcagctgg	ccttgccgca	gggcgctgct	atacctgata	tcgcctcgt	24900
[1046]	caacgaagtg	caaaaaatct	ttgagggtct	tggacgcgac	gagaagcgcg	cggcaaacgc	24960
[1047]	tctgcaacag	gaaaacagcg	aaaatgaaag	tactctgga	gtgttggtgg	aactcgaggg	25020
[1048]	tgacaacgcg	cgcctagccg	tactaaaacg	cagcatcgag	gtcaccact	ttgcctaccc	25080
[1049]	ggcacttaac	ctacccccca	aggtcatgag	cacagtcag	agtgagctga	tcgtgcgccg	25140

[1050]	tgcgagcccc	ctggagaggg	atgcaaattt	gcaagaacaa	acagaggagg	gcctacccgc	25200
[1051]	agttggcgac	gagcagctag	cgcgctggct	tcaaacgcgc	gagcctgccg	acttggagga	25260
[1052]	gcgacgcaaa	ctaagtatgg	cgcagtgct	cgttaccgtg	gagcttgagt	gcatgcagcg	25320
[1053]	gttctttgct	gacccggaga	tgacgcgcaa	gctagaggaa	acattgcact	acacctttcg	25380
[1054]	acagggtctac	gtacgccagg	cctgcaagat	ctccaacgtg	gagctctgca	acctgggtctc	25440
[1055]	ctaccttgga	attttgcacg	aaaaccgcct	tgggcaaaac	gtgcttcatt	ccacgctcaa	25500
[1056]	gggagaggcg	cgccgcgact	acgtccgcga	ctgcgtttac	ttattttctat	gtacacctg	25560
[1057]	gcagacggcc	atgggcgttt	ggcagcagtg	cttggaggag	tgcaacctca	aggagctgca	25620
[1058]	gaaactgcta	aagcaaaact	tgaaggacct	atggacggcc	ttcaacgagc	gtcccggtggc	25680
[1059]	cgcgcacctg	gcggacatca	ttttccccga	acgcctgctt	aaaaccctgc	aacagggtct	25740
[1060]	gccagacttc	accagtcaaa	gcatgttgca	gaacttttag	aacttttatcc	tagagcgctc	25800
[1061]	aggaatcttg	cccgccacct	gctgtgcact	tcttagcgac	tttgtgccc	ttaagtaccg	25860
[1062]	cgaatgcct	ccgcgcgttt	ggggccactg	ctaccttctg	cagctagcca	actaccttgc	25920
[1063]	ctaccactct	gacataatgg	aagacgtgag	cggtagcggt	ctactggagt	gtcactgtcg	25980
[1064]	ctgcaacctta	tgacccccgc	accgctccct	ggtttgcaat	tcgcagctgc	ttaacgaaag	26040
[1065]	tcaaattatc	ggtacctttg	agctgcaggg	tccttcgcct	gacgaaaagt	ccgcggctcc	26100
[1066]	ggggttgaaa	ctcactccgg	ggctgtggac	gtcggttac	cttcgcaaat	ttgtacctga	26160
[1067]	ggactaccac	gcccacgaga	ttaggttcta	cgaagaccaa	tcccgcccgc	caaatgcgga	26220
[1068]	gcttaccgcc	tgctcatta	cccagggcc	cattcttggc	caattgcaag	ccatcaacaa	26280
[1069]	agcccgccaa	gagtttctgc	tacgaaagg	acgggggggt	tacttggacc	cccagtcgg	26340
[1070]	cgaggagctc	aacccaatcc	ccccgcgcgc	gcagccctat	cagcagcagc	cgcgggccct	26400
[1071]	tgcttcccag	gatggcaccc	aaaaagaagc	tgacgtgcc	gccgccaccc	acggacgagg	26460
[1072]	aggaatactg	ggacagtcag	gcagaggagg	ttttggacga	ggaggaggag	gacatgatgg	26520
[1073]	aagactggga	gagcctagac	gaggaagctt	ccgaggtcga	agaggtgtca	gacgaaacac	26580
[1074]	cgtcacctc	ggtcgcattc	ccctcgcgcg	cgcgccagaa	atcggaacc	ggttcacga	26640
[1075]	tggctacaac	ctccgtcct	caggcgccgc	cggcactgcc	cgttcgccga	cccaaccgta	26700
[1076]	gatgggacac	cactggaacc	agggccggt	agtccaagca	gccgccgcg	ttagcccaag	26760
[1077]	agcaacaaca	gcgccaaggc	taccgtcat	ggcgcgggca	caagaacgcc	atagttgctt	26820
[1078]	gcttgcaaga	ctgtgggggc	aacatctcct	tcgcccgcg	ctttcttctc	taccatcacg	26880
[1079]	gcgtggcctt	ccccgtaac	atctgcatt	actaccgtca	tctctacagc	ccatactgca	26940
[1080]	ccggcggcag	cggcagcggc	agcaacagca	gcggccacac	agaagcaaag	gcgaccggat	27000
[1081]	agcaagactc	tgacaaagcc	caagaaatcc	acagcggcgg	cagcagcagg	aggaggagcg	27060
[1082]	ctgcgtctgg	cgcccaacga	accggtatcg	accgcgagc	ttagaaacag	gatttttccc	27120
[1083]	actctgtatg	ctatatattca	acagagcagg	ggccaagaac	aagagctgaa	aataaaaaac	27180
[1084]	aggtctctgc	gatccctcac	ccgcagctgc	ctgtatcaca	aaagcgaaga	tcagcttcgg	27240
[1085]	cgcacgctgg	aagacgcgga	ggctctcttc	agtaaatact	gcgcgctgac	tcttaaggac	27300
[1086]	tagtttcgcg	ccctttctca	aatttaagcg	cgaaaactac	gtcatctcca	gcggccacac	27360
[1087]	ccggcgccag	cacctgtcgt	cagcgccatt	atgagcaagg	aaattccac	gccctacatg	27420
[1088]	tggagttacc	agccacaaat	gggacttgcg	gctggagctg	cccaagacta	ctcaaccgga	27480
[1089]	ataaactaca	tgagcgcggg	acccacatg	atatccggg	tcaacggaat	ccgcgcccac	27540
[1090]	cgaaccgaa	ttctcttgga	acaggcggt	attaccacca	cacctcgtaa	taaccttaat	27600
[1091]	ccccgtagtt	ggcccgtgc	cctggtgtac	caggaaagtc	ccgctccac	cactgtggta	27660

[1092]	cttcccagag acgcccaggc cgaagttcag atgactaact caggggcgca gcttgcgggc	27720
[1093]	ggcttttcgtc acaggggtgcg gtgcgccggg caggggtataa ctcacctgac aatcagaggg	27780
[1094]	cgaggtattc agctcaacga cgagtcggtg agctcctcgc ttgggtctccg tccggacggg	27840
[1095]	acatttcaga tcggcggcgc cggccgtcct tcattcacgc ctcgtcaggc aatcctaact	27900
[1096]	ctgcagacct cgtcctctga gccgcgctct ggaggcattg gaactctgca atttattgag	27960
[1097]	gagtttgtgc catcggtcta ctttaacccc ttctcgggac ctcccgcca ctatccggat	28020
[1098]	caatttattc ctaactttga cgcggtaaag gactcggcgg acggctacga ctgaatgtta	28080
[1099]	agtggagagg cagagcaact gcgcctgaaa cacctggtcc actgtcgcgc ccacaagtgc	28140
[1100]	tttgcccgcg actccggtga gttttgctac tttgaattgc ccgaggatca tatcgagggc	28200
[1101]	ccggcgcacg gcgtccggct taccgcccag ggagagcttg ccgtagcct gattcgggag	28260
[1102]	tttaccacgc gccccctgct agttgagcgg gacaggggac cctgtgttct cactgtgatt	28320
[1103]	tgcaactgtc ctaaccttgg attacatcaa gatctttgtt gccatctctg tgctgagtat	28380
[1104]	aataaataca gaaattaaaa tatactgggg ctctatcgc catcctgtaa acgccaccgt	28440
[1105]	cttcacccgc ccaagcaaac caaggcgaac cttacctggt acttttaaca tctctccctc	28500
[1106]	tgtgatttac aacagtttca acccagacgg agtgagtcta cgagagaacc tctccgagct	28560
[1107]	cagctactcc atcagaaaaa acaccacct cttacctgc cgggaacgta cgagtgcgtc	28620
[1108]	accggccgct gcaccacacc taccgcctga ccgtaaacca gactttttcc ggacagacct	28680
[1109]	caataactct gtttaccaga acaggagggt agcttagaaa acccttaggg tattaggcca	28740
[1110]	aaggcgcagc tactgtgggg tttatgaaca attcaagcaa ctctacgggc tattctaatt	28800
[1111]	caggtttctc tagaatcggg gttgggggta ttctctgtct tgtgattctc tttattctta	28860
[1112]	tactaacgct tctctgccta aggtcgcgcg cctgctgtgt gcacatttgc atttattgtc	28920
[1113]	agctttttaa acgctggggg cgccacccaa gatgattagg tacataatcc taggtttact	28980
[1114]	cacccttgcg tcagcccacg gtaccacca aaaggtggat tttaaggagc cagcctgtaa	29040
[1115]	tgttacattc gcagctgaag ctaatgagtg caccactctt ataaaatgca ccacagaaca	29100
[1116]	tgaaaagctg cttattcgcc acaaaaacaa aattggcaag tatgctgttt atgctatttg	29160
[1117]	gcagccagggt gacactacag agtataatgt tacagtttct cagggtaaaa gtcataaaac	29220
[1118]	ttttatgtat acttttccat tttatgaaat gtgcgacatt accatgtaca tgagcaaaca	29280
[1119]	gtataagttg tggcccccac aaaattgtgt ggaaaacact ggcactttct gctgcactgc	29340
[1120]	tatgetaatt acagtgetcg ctttggtctg taccctactc tatattaaat acaaaagcag	29400
[1121]	acgcagcttt attgaggaaa agaaaatgcc ttaatttact aagttacaaa gctaattgtca	29460
[1122]	ccactaactg ctttactcgc tgcttgcaaa acaaatcaa aaagttagca ttataattag	29520
[1123]	aataggattt aaaccccccg gtcatttcct gctcaatacc attcccctga acaattgact	29580
[1124]	ctatgtggga tatgtccag cgctacaacc ttgaagtcag gcttcctgga tgtcagcatc	29640
[1125]	tgactttggc cagcacctgt cccgcggatt tgttcagtc caactacagc gaccaccct	29700
[1126]	aacagagatg accaacacaa ccaacgcggc cgccgctacc ggacttacat ctaccacaaa	29760
[1127]	tacaccccaa gtttctgcct ttgtcaataa ctgggataac ttgggcatgt ggtggttctc	29820
[1128]	catagcgctt atgtttgtat gccttattat tatgtggctc atctgctgcc taaagcgcaa	29880
[1129]	acgcgcccga ccacctctct atagtcccat cattgtgcta caccacaaaca atgatggaat	29940
[1130]	ccatagattg gacggactga aacacatgtt cttttctctt acagtatgat taaatgagac	30000
[1131]	atgattcctc gagtttttat attactgacc cttgttgccg ttttttgtgc gtgctccaca	30060
[1132]	ttggctgcgg tttctcacat cgaagtagac tgcatccag ctttcacagt ctatttgctt	30120
[1133]	tacggatttg tcacctcac gctcatctgc agcctcatca ctgtggtcat cgcctttatc	30180

[1134]	cagtgcattg actgggtctg tgtgcgcttt gcatactca gacaccatcc ccagtacagg	30240
[1135]	gacaggacta tagctgagct tcttagaatt ctttaattat gaaatttact gtgacttttc	30300
[1136]	tgctgattat ttgcacccta tctgcgtttt gtccccgac ctccaagcct caaagacata	30360
[1137]	tatcatgcag attcactcgt atatggaata ttccaagttg ctacaatgaa aaaagcgatc	30420
[1138]	tttccgaagc ctggttatat gcaatcatct ctgttatggg gttctgcagt accatcttag	30480
[1139]	ccctagctat atatccctac cttgacattg gctggaaacg aatagatgcc atgaaccacc	30540
[1140]	caactttccc cgcgcccgt atgcttccac tgcaacaagt tgttgccggc ggctttgtcc	30600
[1141]	cagccaatca gctcgcgcc acttctccca cccccactga aatcagctac tttaatctaa	30660
[1142]	caggaggaga tgactgacac cctagatcta gaaatggacg gaattattac agagcagcgc	30720
[1143]	ctgctagaaa gacgcagggc agcggccgag caacagcgca tgaatcaaga gctccaagac	30780
[1144]	atggttaact tgcaccagtg caaaaggggt atcttttgc tggtaaagca ggccaaagtc	30840
[1145]	acctacgaca gtaataccac cggacaccgc cttagctaca agttgccaac caagcgtcag	30900
[1146]	aaattgggtg tcatggtgg agaaaagccc attaccataa ctcagcactc ggtagaaacc	30960
[1147]	gaaggctgca ttactcacc ttgtcaagga cctgaggatc tctgcaccct tattaagacc	31020
[1148]	ctgtgcggtc tcaaagatct tattcccttt aactaataaa aaaaaataat aaagcatcac	31080
[1149]	ttacttaaaa tcagtttagc aattttctgc cagtttatc agcagcacct ccttgccctc	31140
[1150]	ctcccagctc tggatttgc gcttctcct ggctgcaaac tttctccaca atctaaatgg	31200
[1151]	aatgtcagtt tcctcctgtt cctgtccatc cgcaccact atcttcatgt tgttgcat	31260
[1152]	gaagcgcgca agaccgtctg aagatacctt caaccccggt tatccatag acacggaaac	31320
[1153]	cggctctcca actgtgcctt ttcttactcc tccctttgta tccccaatg ggtttcaaga	31380
[1154]	gagtccccct ggggtactct ctttgcgct atccgaacct ctagttacct ccaatggcat	31440
[1155]	gcttgcgctc aaaatgggca acggcctctc tctggacgag gccggcaacc ttacctcca	31500
[1156]	aaatgtaacc actgtgagcc cacctctcgg aggagacaag tcaaacataa acctggaaat	31560
[1157]	atctgcaccc ctcacagtta cctcagaagc cctaactgtg gctgccggcg cacctcta	31620
[1158]	ggtcgcgggc aacacactca ccatgcaatc acaggccccg ctaaccgtgc acgactccaa	31680
[1159]	acttagcatt gccacccaag gacccctcac agtgtcagaa ggaaagctag ccctgcaaac	31740
[1160]	atcaggcccc ctcaccacca ccgatagcag tacccttact atcactgcct cccccctct	31800
[1161]	aactactgcc actggttagct tgggcattga cttgaaagag cccatttata cacaaaatgg	31860
[1162]	aaaactagga ctaaagtagc gggctccttt gcatgtaaca gacgacctaa acactttgac	31920
[1163]	cgtagcaact ggtccagggt tgactattaa taatacttcc ttgcaaacta aagttactgg	31980
[1164]	agccttgggt tttgattcac aaggcaatat gcaacttaat gtagcaggag gactaaggat	32040
[1165]	tgattctcaa aacagacgcc ttatacttga tgttagttat ccgtttgatg ctcaaaacca	32100
[1166]	actaaatcta agactaggac agggccctct ttttataaac tcagcccaca acttgatat	32160
[1167]	taactacaac aaaggccttt acttgtttac agcttcaaac aattccaaaa agcttgaggt	32220
[1168]	taacctaagc actgccaagg ggttgatgtt tgacgtaca gccatagcca ttaatgcagg	32280
[1169]	agatgggctt gaatttggtt cacctaagtc accaaacaca aatccccca aaacaaaaat	32340
[1170]	tggccatggc ctagaatttg attcaacaa ggctatgggt cctaaactag gaactggcct	32400
[1171]	tagttttgac agcacagggt ccattacagt aggaacaaaa aataatgata agctaacttt	32460
[1172]	gtggaccaca ccagctccat ctctaaactg tagactaaat gcagagaaag atgctaaact	32520
[1173]	cactttggtc ttaacaaaa gtggcagtc aatacttgct acagtttcag ttttggctgt	32580
[1174]	taaaggcagt ttggctccaa tatctggaac agttcaaagt gctcatctta ttataagatt	32640
[1175]	tgacgaaaaat ggagtgtctac taaacaattc cttcttgac ccagaatatt ggaactttag	32700

[1176]	aaatggagat	cttactgaag	gcacagccta	tacaaacgct	gttgattta	tgccctaacct	32760
[1177]	atcagcttat	ccaaaatctc	acggtaaaac	tgccaaaagt	aacattgtca	gtcaagttaa	32820
[1178]	cttaaacgga	gacaaaacta	aacctgtaac	actaacatt	acactaaacg	gtacacagga	32880
[1179]	aacaggagac	acaactccaa	gtgcatactc	tatgtcattt	tcatgggact	ggtctggcca	32940
[1180]	caactacatt	aatgaaatat	ttgccacatc	ctcttacact	ttttcataca	ttgcccaga	33000
[1181]	ataaagaatc	gtttgtgtta	tgtttcaacg	tgtttatitt	tcaattgcag	aaaatttcaa	33060
[1182]	gtcatttttc	attcagtagt	atagccccac	caccacatag	cttatacaga	tcaccgtacc	33120
[1183]	ttaatcaaac	tcacagaacc	ctagtattca	acctgccacc	tccctcccaa	cacacagagt	33180
[1184]	acacagtcct	ttctccccgg	ctggccttaa	aaagcatcat	atcatgggta	acagacatat	33240
[1185]	tcttaggtgt	tatatccac	acggtttcct	gtcgagccaa	acgctcatca	gtgatattaa	33300
[1186]	taaactcccc	gggcagctca	cttaagttca	tgctgctgtc	cagctgctga	gccacaggct	33360
[1187]	gctgtccaac	ttgcggttgc	ttaacgggcg	gcgaaggaga	agtccacgcc	tacatggggg	33420
[1188]	tagagtcata	atcgtgcac	aggataggcg	ggtggtgctg	cagcagcgcg	cgaataaact	33480
[1189]	gctgccgcgc	ccgctccgtc	ctgcaggaat	acaacatggc	agtggctctc	tcagcgatga	33540
[1190]	ttcgcacgcg	ccgcagcata	aggcgccctg	tcctccggcg	acagcagcg	accctgatct	33600
[1191]	cacttaaatc	agcacagtaa	ctgcagcaca	gcaccacaat	attgttcaaa	atcccacagt	33660
[1192]	gcaaggcgct	gtatccaaag	ctcatggcgg	ggaccacaga	accacgtgg	ccatcatacc	33720
[1193]	acaagcgag	gtagattaag	tggcgacccc	tcataaacac	gctggacata	aacattacct	33780
[1194]	cttttgcat	gttgtaattc	accacctccc	ggtaccatat	aaacctctga	ttaaactatg	33840
[1195]	cgccatccac	caccatccta	aaccagctgg	ccaaaacctg	cccgccggct	atacactgca	33900
[1196]	gggaaccggg	actggaacaa	tgacagtgga	gagcccagga	ctcgtaacca	tggatcatca	33960
[1197]	tgctcgtcat	gatatcaatg	ttggcacaac	acaggcacac	gtgcatacac	ttcctcagga	34020
[1198]	ttacaagctc	ctcccgcgtt	agaaccatat	cccagggaa	aacctattcc	tgaatcagcg	34080
[1199]	taaatccac	actgcaggga	agacctcgca	cgtaactcac	gttgtgcatt	gtcaaagtgt	34140
[1200]	tacattcggg	cagcagcgga	tgatcctcca	gtatggtagc	gcgggtttct	gtctcaaaag	34200
[1201]	gaggtagacg	atccctactg	tacggagtgc	gccgagacaa	ccgagatcgt	gttggtcgta	34260
[1202]	gtgtcatgcc	aaatggaacg	ccggacgtag	tcataattcc	tgaagcaaaa	ccaggtgcgg	34320
[1203]	gcgtgacaaa	cagatctgcg	tctccggtct	cgccgcttag	atcgctctgt	gtagtagttg	34380
[1204]	tagtatatcc	actctctcaa	agcatccagg	cgcaccttg	cttcgggttc	tatgtaaact	34440
[1205]	ccttcatgcg	ccgctgccct	gataacatcc	accaccgcag	aataagccac	accagccaa	34500
[1206]	cctacacatt	cgttctgcga	gtcacacacg	ggaggagcgg	gaagagctgg	aagaacctatg	34560
[1207]	tttttttttt	tattccaaaa	gattatccaa	aacctcaaaa	tgaagatcta	ttaagtgaac	34620
[1208]	gcgtccccc	ccggtggcgt	ggtcaaactc	tacagccaaa	gaacagataa	tggtatttgt	34680
[1209]	aagatgttgc	acaatggctt	ccaaaaggca	aacggccctc	acgtccaagt	ggacgtaaag	34740
[1210]	gctaaaccct	tcagggtgaa	tctcctctat	aaacattcca	gcaccttcaa	ccatgcccac	34800
[1211]	ataattctca	tctcgccacc	ttctcaatat	atctctaagc	aaatcccga	tattaagtcc	34860
[1212]	ggccattgta	aaaatctgct	ccagagcgcc	ctccaccttc	agcctcaagc	agcgaatcat	34920
[1213]	gattgcaaaa	attcaggttc	ctcacagacc	tgtataagat	tcaaaagcgg	aacattaaca	34980
[1214]	aaaataccgc	gatcccgtag	gtcccttcgc	agggccagct	gaacataatc	gtgcaggtct	35040
[1215]	gcacggacca	gcgcggccac	ttccccgcca	ggaacctga	caaaagaacc	cacactgatt	35100
[1216]	atgacacgca	tactcgagc	tatgttaacc	agcgtagccc	cgatgtaagc	ttgttgcatg	35160
[1217]	ggcggcgata	taaaatgcaa	ggtgctgctc	aaaaaatcag	gcaaagcctc	gcgcaaaaaa	35220

[1218]	gaaagcacat cgtagtcatg ctcatgcaga taaaggcagg taagctccgg aaccaccaca	35280
[1219]	gaaaaagaca ccatttttct ctcaaactatg tctgcggtt tctgcataaa cacaaaataa	35340
[1220]	aataacaaaa aaacatttaa acattagaag cctgtcttac aacaggaaaa acaaccetta	35400
[1221]	taagcataag acggactacg gccatgccgg cgtgaccgta aaaaaactgg tcaccgtgat	35460
[1222]	taaaaagcac caccgacagc tcctcgggtca tgtccggagt cataatgtaa gactcggtaa	35520
[1223]	acacatcagg ttgattcaca tcggtcagtg ctaaaaagcg accgaaatag cccgggggaa	35580
[1224]	tacatacccg caggcgtaga gacaacatta cagcccccat aggaggtata acaaaattaa	35640
[1225]	taggagagaa aaacacataa acacctgaaa aaccctcctg cctaggcaaa atagcacct	35700
[1226]	cccgctccag aacaacatac agcgcttcca cagcggcagc cataacagtc agccttacca	35760
[1227]	gtaaaaaaga aaacctatta aaaaaacacc actcgacagc gcaccagctc aatcagtcac	35820
[1228]	agtgtaaaaa agggccaagt gcagagcgag tatatatagg actaaaaaat gacgtaacgg	35880
[1229]	ttaaagtcca caaaaaacac ccagaaaacc gcacgcgaac ctacgccag aaacgaaagc	35940
[1230]	caaaaaaccc acaacttct caaatcgta cttccgtttt cccacgttac gtcacttccc	36000
[1231]	attttaagaa aactacaatt cccaacacat actagttact ccgccctaaa acctacgtca	36060
[1232]	cccgccccgt tcccacgccc cgcgccacgt cacaaactcc accccctcat tatcatattg	36120
[1233]	gcttcaatcc aaaataaggt atattattga tgatgt	36156
[1234]	<210> 3	
[1235]	<211> 36090	
[1236]	<212> DNA	
[1237]	<213> 人工序列	
[1238]	<220>	
[1239]	<223> IC0VIR15K-TD	
[1240]	<400> 3	
[1241]	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
[1242]	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
[1243]	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
[1244]	gtgtgcgcgg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
[1245]	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
[1246]	agtgaatct gaataattt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgteta gggcgcggg	360
[1247]	gactttgacc gtttacgtgg agactcggc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgtac	420
[1248]	gtcggcggtc cgtggctctt tcgcggcaaa aaggatttgg cgcgtaaaag tggttcgagt	480
[1249]	acgtcggcgg ctcgtggctc tttcgcggca aaaaggattt ggcgcgtaaa agtggttcga	540
[1250]	agtacgtcga ccacaaaccc cgcccagcgt cttgtcattg gcgtcgacgc tgtacggggt	600
[1251]	caaagtggc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata cccggtgagt	660
[1252]	tcctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga gccgctccga	720
[1253]	caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc gaagaaatgg	780
[1254]	ccgccagtct tttggaccag ctgatcgaag aggtactggc tgataatctt ccacctcta	840
[1255]	gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg gccccgaag	900
[1256]	atcccaacga ggaggcggtt tcgcagattt ttcccgaactc tgtaatgttg gcggtgcagg	960
[1257]	aagggttga cttactcact tttccgccgg cgcccggttc tccggagccg cctcaccttt	1020
[1258]	cccgccagcc cgagcagccg gagcagagag ctttgggtcc ggtttctatg ccaaaccttg	1080
[1259]	taccggagggt gatcgatcca ccagtgacg acgaggatga agagggtgag gagtttgtgt	1140

[1260]	tagattatgt ggagcacccc gggcacgggt gcaggtcttg tcattatcac cggaggaata	1200
[1261]	cgggggaccc agatattatg tgttcgcttt gctatatgag gacctgtggc atgtttgtct	1260
[1262]	acagtaagtg aaaattatgg gcagtgggtg atagagtggg gggtttggtg tggtaatttt	1320
[1263]	ttttttaatt ttacagttt tgtggtttaa agaattttgt attgtgattt ttttaaaagg	1380
[1264]	tcctgtgtct gaacctgagc ctgagcccgga gccagaaccg gaggctgcaa gacctaccg	1440
[1265]	ccgtcctaaa atggcgcttg ctatcctgag acgcccagaca tcacctgtgt ccagagaatg	1500
[1266]	caatagtagt acggatagct gtgactccgg tccttctaac acacctcctg agatacacc	1560
[1267]	ggtggtcccg ctgtgcccc ttaaaccagt tgccgtgaga gttggtgggc gtcgccaggc	1620
[1268]	tgtggaatgt atcgaggact tgcttaacga gcctgggcaa cctttggact tgagctgtaa	1680
[1269]	acgccccagg ccataagggtg taaacctgtg attgcgtgtg tggttaacgc ctttgtttgc	1740
[1270]	tgaatgagtt gatgtaagtt taataaaggg tgagataatg ttttaacttc atggcgtgtt	1800
[1271]	aaatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgccgtggg ctaatcttgg ttacatctga	1860
[1272]	cctcatggag gcttgggagt gtttgaaga ttttctgct gtgcgtaact tgctggaaca	1920
[1273]	gagctctaac agtacctctt ggttttgag gtttctgtgg ggctcatccc aggcaaagtt	1980
[1274]	agtcctcaga attaaggagg attacaagtg ggaatttgaa gagcttttga aatcctgtgg	2040
[1275]	tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgctt ttccaagaga aggtcatcaa	2100
[1276]	gactttgat tttccacac cggggcgcg tgccgctgct gttgcttttt tgagttttat	2160
[1277]	aaaggataaa tggagcgaag aaacccatct gagcgggggg tacctgctgg attttctggc	2220
[1278]	catgcatctg tggagagcgg ttgtgagaca caagaatcgc ctgctactgt tgtcttccgt	2280
[1279]	ccgcccggcg ataataccga cggaggagca gcagcagcag caggaggaag ccaggcggcg	2340
[1280]	gcggcaggag cagagcccat ggaacccgag agccggcctg gaccctcggg aatgaatgtt	2400
[1281]	gtacagggtg ctgaactgta tccagaactg agacgcattt tgacaattac agaggatggg	2460
[1282]	caggggctaa agggggtaaa gagggagcgg ggggcttgtg aggctacaga ggaggctagg	2520
[1283]	aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt tcaacagatc	2580
[1284]	aaggataatt gcgctaata gcttgatctg ctggcgaga agtattccat agagcagctg	2640
[1285]	accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttagaggagg ctattagggt atatgcaaag	2700
[1286]	gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat caggaattgt	2760
[1287]	tgctacattt ctgggaacgg ggccgagggt gagatagata cggaggatag ggtggccttt	2820
[1288]	agatgtagca tgataaatat gtggccgggg gtgcttgga tggacggggg ggttattatg	2880
[1289]	aatgtaagggt ttactggccc caatttttagc ggtacggttt tcctggccaa taccaacctt	2940
[1290]	atcctacacg gtgtaagctt ctatgggttt aacaatacct gtgtggaagc ctggaccgat	3000
[1291]	gtaagggttc ggggctgtgc cttttactgc tgctggaagg ggggtggtgtg tcgccccaaa	3060
[1292]	agcagggctt caattaagaa atgcctcttt gaaagggtga ccttgggtat cctgtctgag	3120
[1293]	ggtaactcca ggggtgcgcca caatgtggcc tccgactgtg gttgcttcat gctagtga	3180
[1294]	agcgtggctg tgattaagca taacatggta tgtggcaact gcgaggacag ggcctctcag	3240
[1295]	atgctgacct gctcgacgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt agccagccac	3300
[1296]	tctcgcaagg cctggccagt gtttgagcat aacatactga cccgctgttc cttgcatttg	3360
[1297]	ggtaacagga ggggggtgtt cctaccttac caatgcaatt tgagtcacac taagatattg	3420
[1298]	cttgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat gaccatgaag	3480
[1299]	atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccagggt gcagaccctg cgagtgtggc	3540
[1300]	ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct gaggcccgat	3600
[1301]	cacttgggtgc tggcctgcac ccgcgctgag tttggctcta gcgatgaaga tacagattga	3660

[1302]	ggtactgaaa tgtgtgggcg tggcttaagg gtgggaaaga atatataagg tgggggtcctt	3720
[1303]	atgtagtttt gtatctgttt tgcagcagcc gccgccgcca tgagcaccaa ctcgtttgat	3780
[1304]	ggaagcattg tgagctcata tttgacaacg cgcattgcccc catggggccgg ggtgcgtcag	3840
[1305]	aatgtgatgg gctccagcat tgatggctgc cccgtcctgc ccgcaaactc tactaccttg	3900
[1306]	acctacgaga ccgtgtctgg aacgccgttg gagactgcag cctccgccgc cgcttcagcc	3960
[1307]	gctgcagcca ccgcccgcg gattgtgact gactttgctt tcctgagccc gcttgcaagc	4020
[1308]	agtgcagctt cccgttcacg cgcccgcgat gacaagttga cggctctttt ggcacaattg	4080
[1309]	gattctttga cccgggaact taatgtcgtt tctcagcagc tgttgatctt gcgccagcag	4140
[1310]	gtttctgccc tgaaggcttc ctccccctcc aatgcggttt aaaacataaa taaaaaacca	4200
[1311]	gactctgttt ggatttgat caagcaagtg tcttgctgctc tttatttagg ggttttgctc	4260
[1312]	gcgcggtagg cccgggacca gcggtctcgg tcgttgaggg tcctgtgtat tttttccagg	4320
[1313]	acgtggtaaa ggtgactctg gatgttcaga tacatgggca taagcccgtc tctggggtgg	4380
[1314]	aggtagcacc actgcagagc ttcatgctgc ggggtggtgt tgtagatgat ccagtcgtag	4440
[1315]	caggagcgct gggcgtgggt cctaaaaatg tctttcagta gcaagctgat tgccaggggc	4500
[1316]	aggcccttgg tgtaagtgtt taaaaagcgg ttaagctggg atgggtgcat acgtggggat	4560
[1317]	atgagatgca tcttgactg tatttttagg ttggctatgt tcccagccat atccctccgg	4620
[1318]	ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca gtgtatccgg tgcacttggg aaatttgc	4680
[1319]	tgtagcttag aaggaaatgc gtggaagaac ttggagacgc cttgtgacc tccaagattt	4740
[1320]	tccatgcatt cgtccataat gatggcaatg ggcccacggg cggcggcctg ggcgaagata	4800
[1321]	tttctgggat cactaacgtc atagttgtgt tccaggatga gatcgtcata ggccattttt	4860
[1322]	acaaagcgcg ggcggagggt gccagactgc ggtataatgg ttccatccgg ccaggggcg	4920
[1323]	tagttaccct cacagatttg catttccac gctttgagtt cagatggggg gatcatgtct	4980
[1324]	acctgcgggg cgatgaagaa aacggtttcc ggggtagggg agatcagctg ggaagaaagc	5040
[1325]	aggttcctga gcagctcga cttaccgcag ccggtgggcc cgtaaatac acctattacc	5100
[1326]	gggtgcaact ggtagttaag agagctgcag ctgccgtcat ccctgagcag gggggccact	5160
[1327]	tcgttaagca tgctccctgac tcgcatgttt tccctgacca aatccgccag aaggcgctcg	5220
[1328]	ccgccagcg atagcagttc ttgcaaggaa gcaaagtttt tcaacggttt gagaccgtcc	5280
[1329]	gccgtaggca tgcttttgag cgtttgacca agcagttcca ggcggtccca cagctcggtc	5340
[1330]	acctgctcta cggcatctcg atccagcata tctctcgtt tcgcgggttg gggcggtttt	5400
[1331]	cgctgtacgg cagtagtcgg tgctcgtcca gacgggccag ggtcatgtct ttccacgggc	5460
[1332]	gcagggtcct cgtcagcgta gtctgggtca cggatgaagg gtgcgctccg ggctgcgcgc	5520
[1333]	tggccagggt gcgcttgagg ctggtcctgc tgggtgctgaa gcgctgccgg tcttcgccct	5580
[1334]	gcgcgtcggc caggtagcat ttgacctggt tgctcatagc cagccctcc gcggcgtggc	5640
[1335]	ccttgccgcg cagcttgccc ttggaggagg cgccgcacga ggggcagtgc agacttttga	5700
[1336]	ggcgtagag cttgggcgcg agaaataccg attccgggga gtaggcatcc gcgccgagg	5760
[1337]	ccccgcagac ggtctcgcgt tccacgagcc aggtgagctc tggccgttcg ggggtcaaaa	5820
[1338]	ccagggttcc cccatgcttt ttgatgcgtt tcttacctct ggtttccatg agccggtgtc	5880
[1339]	cacgctcggg gacgaaaagg ctgtccgtgt ccccgatac agacttgaga ggctgtcct	5940
[1340]	cgagcgggtg tccgcggtec tctcgtata gaaactcgga ccactctgag acaaaggctc	6000
[1341]	gcgtccaggc cagcacgaag gaggctaagt gggaggggta gcggtcgtt tccactaggg	6060
[1342]	ggtccactcg ctccagggtg tgaagacaca tgctgccctc ttcggcatca aggaaggtga	6120
[1343]	ttggtttgta ggtgtaggcc acgtgaccgg gtgttctga aggggggcta taaaagggg	6180

[1344]	tgggggcgcg	ttcgtcctca	ctctcttccg	catcgctgtc	tgcgagggcc	agctgttggg	6240
[1345]	gtgagtactc	cctctgaaaa	gcgggcatga	cttctgcgct	aagattgtca	gtttccaaaa	6300
[1346]	acgaggagga	tttgatattc	acctggcccg	cggatgatcc	tttgagggtg	gccgcatcca	6360
[1347]	tctggtcaga	aaagacaatc	tttttgitgt	caagcttggg	ggcaaacgac	ccgtagaggg	6420
[1348]	cgttgacag	caacttgccg	atggagcgca	gggtttgggt	tttgtcgca	tcggcgcgct	6480
[1349]	ccttgccgc	gatgtttagc	tgcacgtatt	cgcgcgcaac	gcaccgcat	tcgggaaaga	6540
[1350]	cgggtggtcg	ctcgtcgggc	accaggtgca	cgcgccaacc	gcggttgtgc	agggtgacaa	6600
[1351]	ggtcaacgct	ggtggctacc	tctccgcgta	ggcgctcgtt	ggtccagcag	aggcgccgc	6660
[1352]	ccttgccgca	gcagaatggc	ggtagggggg	ctagctgcgt	ctcgtccggg	gggtctgcgt	6720
[1353]	ccacggtaaa	gaccccgggc	agcaggcgcg	cgtcgaagta	gtctatcttg	catccttgca	6780
[1354]	agtctagcgc	ctgctgccat	gcgcggcgcg	caagcgcgcg	ctcgtatggg	ttgagtgggg	6840
[1355]	gaccccatgg	catgggggtg	gtgagcgcg	aggcgtagat	gccgcaaatg	tcgtaaacgt	6900
[1356]	agaggggctc	tctgagtatt	ccaagatatg	tagggtagca	tcttccaccg	cggatgctgg	6960
[1357]	cgcgcacgta	atcgtatagt	tcgtgcgagg	gagcgaggag	gtcgggaccg	aggttgctac	7020
[1358]	ggcggggctg	ctctgctcgg	aagactatct	gcctgaagat	ggcatgtgag	ttgatgata	7080
[1359]	tggttgagcg	ctggaagacg	ttgaagctgg	cgtctgtgag	acctaccgcg	tcacgcacga	7140
[1360]	aggaggcgta	ggagtcgcgc	agcttgitga	ccagctcggc	ggtgacctgc	acgtctaggg	7200
[1361]	cgcagtagtc	cagggtttcc	ttgatgatgt	catacttata	ctgtcccttt	ttttccaca	7260
[1362]	gctcgcggtt	gaggacaaac	tcttcgcggt	ctttccagta	ctcttggaac	ggaaacccgt	7320
[1363]	cggcctccga	acggtaagag	cctagcatgt	agaactgggt	gacggcctgg	taggcgcagc	7380
[1364]	atcccttttc	tacgggtagc	gcgtatgcct	gcgcggcctt	ccggagcgag	gtgtgggtga	7440
[1365]	gcgcaaaggt	gtccctgacc	atgactttga	ggtactggta	tttgaagtca	gtgtcgtcgc	7500
[1366]	atccgccctg	ctcccagagc	aaaaagtccg	tgcgcttttt	ggaacgcgga	tttggcaggg	7560
[1367]	cgaaggtgac	atcgttgaag	agtatctttc	ccgcgcgagg	cataaagttg	cgtgtgatgc	7620
[1368]	ggaagggtcc	cggcacctcg	gaacggttgt	taattacctg	ggcggcgagc	acgatctcgt	7680
[1369]	caaagccgtt	gatgttgtgg	cccacaatgt	aaagttccaa	gaagcgcggg	atgcccttga	7740
[1370]	tggaaggcaa	ttttttaagt	tcctcgtagg	tgagctcttc	aggggagctg	agcccgtgct	7800
[1371]	ctgaaagggc	ccagcttgca	agatgagggt	tggaagcgac	gaatgagctc	cacaggtcac	7860
[1372]	gggccattag	catttgacag	tggtcgcgaa	aggctctaaa	ctggcgacct	atggccattt	7920
[1373]	tttctggggg	gatgcagtag	aaggtaagcg	ggtcttgttc	ccagcggtcc	catccaaggt	7980
[1374]	tcgcggctag	gtctcgcgcg	gcagtcacta	gaggtcctac	tccgccgaac	ttcatgacca	8040
[1375]	gcatgaaggg	cacgagctgc	ttcccaaagg	cccccatcca	agtataggtc	tctacatcgt	8100
[1376]	agggtgacaaa	gagacgctcg	gtgcgaggat	gcgagccgat	cgggaagaac	tgatctctcc	8160
[1377]	gccaccaatt	ggaggagtgg	ctattgatgt	ggtgaaagta	gaagtccctg	cgcggggccg	8220
[1378]	aacactcgtg	ctggcttttg	taaaaacgtg	cgcagtagctg	gcagcggtgc	acgggctgta	8280
[1379]	catcctgcac	gaggttgacc	tgacgaccgc	gcacaaggaa	gcagagtggg	aatttgagcc	8340
[1380]	cctcgcttgg	cgggtttggc	tggtggtcct	ctacttcggc	tgcttgcctt	tgaccgtctg	8400
[1381]	gctgctcgag	gggagttacg	gtggatcgga	ccaccagccc	gcgcgagccc	aaagtccaga	8460
[1382]	tgtccgcgcg	cggcggtcgg	agcttgatga	caacatcgcg	cagatgggag	ctgtccatgg	8520
[1383]	tctggagctc	ccgcggcgctc	aggtcaggcg	ggagctcctg	caggtttacc	tcgcatagac	8580
[1384]	gggtcagggc	gcgggctaga	tccaggtgat	acctaatttc	caggggctgg	ttggtggcgg	8640
[1385]	cgtcgatggc	ttgcaagagg	ccgcaccccc	gcggcgcgac	tacggtaccg	cgcggcgggc	8700

[1386]	ggtgggcccgc ggggggtgtcc ttgatgatg catctaaaag cggtagacgcg ggcgagcccc	8760
[1387]	cggaggtagg gggggctccg gacccgccgg gagagggggc aggggcacgt cggcgccgcg	8820
[1388]	cgcgggcagg agctggtgct gcgcgcgtag gttgctggcg aacgcgacga cgcggcggtt	8880
[1389]	gatctcctga atctggcgcc tctgcgtgaa gacgacgggc ccggtgagct tgagcctgaa	8940
[1390]	agagagttcg acagaatcaa tttcggtgtc gttgacggcg gcctggcgca aaatctcctg	9000
[1391]	cacgtctcct gagttgtctt gataggcgat ctcgcccatg aactgctcga tctcttcctc	9060
[1392]	ctggagatct ccgcgtccgg ctgcctccac ggtggcggcg aggtcgttgg aaatgcgggc	9120
[1393]	catgagctgc gagaaggcgt tgaggcctcc ctcggtccag acgcggctgt agaccacgcc	9180
[1394]	cccttcggca tcgcgggcgc gcatgaccac ctgcgcgaga ttgagctcca cgtgccgggc	9240
[1395]	gaagacggcg tagtttcgca ggcgctgaaa gaggtagtgt aggggtggtg cgggtgtgtc	9300
[1396]	tgccacgaag aagtacataa cccagcgtcg caacgtggat tcgttgatat ccccaaggc	9360
[1397]	ctcaaggcgc tccatggcct cgtagaagtc cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg	9420
[1398]	cgcgcacacg gttaactcct cctccagaag acggatgagc tcggcgacag tgtcgcgcac	9480
[1399]	ctcgcgtca aaggctacag gggcctcttc ttcttcttca atctcctctt ccataaggc	9540
[1400]	ctcccttct tcttctctg gcggcggtg gggagggggg acacggcggc gacgacggcg	9600
[1401]	caccgggagg cggtcgacaa agcgtcgat catctccccg cggcgacggc gcatggtctc	9660
[1402]	ggtgacggcg cggccgttct cgcgggggcg cagttggaag acgccgccg tcatgtcccg	9720
[1403]	gttatgggtt ggcggggggc tgccatgcgg cagggatacg gcgctaacga tgcattctca	9780
[1404]	caattgttgt gtaggtactc cgccgccgag ggacctgagc gagtccgcat cgaccggatc	9840
[1405]	ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtgc caaggtaggc tgagcacctg	9900
[1406]	ggcggcggc agcgggcggc ggtcggggtt gtttctggcg gaggtgctgc tgatgatgta	9960
[1407]	attaaagtag gcggtcttga gacggcggat ggtcgacaga agcaccatgt ccttgggtcc	10020
[1408]	ggcctgctga atgcgcaggc ggtcggccat gcccaggct tcgttttgac atcggcgag	10080
[1409]	gtctttgtag tagtcttgca tgagccttc taccggcact tcttcttctc ctctctctg	10140
[1410]	tcctgcatct cttgcatcta tcgtcgcggc ggcggcgag tttggccgta ggtggcgccc	10200
[1411]	tcttctccc atgcgtgtga cccgaagcc cctcatcggc tgaagcagg ctaggtcggc	10260
[1412]	gacaacgcgc tcggctaata tggcctgctg cacctgcgtg agggtagact ggaagtcac	10320
[1413]	catgtccaca aagcgttgtt atgcgcccgt gttgatgtg taagtgcagt tggccataac	10380
[1414]	ggaccagtta acggtcttgt gaccggctg cgagagctgc gtgtacctga gacgcagta	10440
[1415]	agccctcgag tcaaatcgt agtcgttga agtcgcacc aggtactggt atcccaccaa	10500
[1416]	aaagtgcggc ggcggctggc ggtagagggg ccagcgtagg gtggccgggg ctccgggggc	10560
[1417]	gagatcttcc aacataaggc gatgatatcc gtagatgtac ctggacatcc aggtgatgcc	10620
[1418]	ggcggcggtg gtggaggcgc gcggaaagtc gcggacgcgg ttccagatgt tgccgacgg	10680
[1419]	caaaaagtgc tccatggtcg ggacgtctg gccggtcagg cgcgcgcaat cgttgacgt	10740
[1420]	ctagaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc gggcactctt ccgtggtctg gtggataaat	10800
[1421]	tcgcaagggt atcatggcgg acgaccggg ttcgagcccc gtatccggcc gtccgccgtg	10860
[1422]	atccatgcgg ttaccgccg cgtgtcgaac ccagggtgtc gacgtcagac aacgggggag	10920
[1423]	tgtctctttt ggcttccttc caggcgcggc ggctgctgc ctagcttttt tggccactgg	10980
[1424]	ccgcgcgcag cgtaagcgg taggctggaa agcgaaagca ttaagtggct cgctccctgt	11040
[1425]	agccggaggg ttattttcca agggttgagt cgcgggaccc ccggttcgag tctcggaccg	11100
[1426]	gccggactgc ggcgaaagg ggtttgcctc cccgtcatgc aagacccgc ttgcaaattc	11160
[1427]	ctccggaaac agggacgagc ccttttttg cttttccag atgcatccgg tgctgcggca	11220

[1428]	gatgcgcccc cctcctcagc agcggcaaga gcaagagcag cggcagacat gcagggcacc	11280
[1429]	ctccccctct cctaccgcgt caggaggggc gacatccgcg gttgacgcgg cagcagatgg	11340
[1430]	tgattacgaa cccccgcggc gccggggccc gcactacctg gacttggagg agggcgaggg	11400
[1431]	cctggcgcgg ctaggagcgc cctctcctga gcggtacca aggggtgcagc tgaagcgtga	11460
[1432]	tacgcgtgag gcgtacgtgc cgcggcagaa cctgtttcgc gaccgcgagg gagaggagcc	11520
[1433]	cgaggagatg cgggatcgaa agttccacgc agggcgcgag ctgcggcatg gcctgaatcg	11580
[1434]	cgagcggttg ctgcgcgagg aggactttga gcccagcgcg cgaaccggga ttagtcccgc	11640
[1435]	gcgcgcacac gtggcgccgc ccgacctggt aaccgcatac gagcagacgg tgaaccagga	11700
[1436]	gattaacttt caaaaaagct ttaacaacca cgtgcgtacg cttgtggcgc gcgaggaggt	11760
[1437]	ggctatagga ctgatgcatac tgtgggactt tgtaagcgcg ctggagcaaa acccaaatag	11820
[1438]	caagccgctc atggcgcagc tgttccttat agtgcagcac agcagggaca acgaggcatt	11880
[1439]	cagggatgcg ctgctaaaca tagtagagcc cgaggccgcg tggctgctcg atttgataaa	11940
[1440]	catcctgcag agcatagtgg tgcaggagcg cagcttgagc ctggctgaca aggtggccgc	12000
[1441]	catcaactat tccatgctta gcctgggcaa gttttacgcc cgcaagatat accatacccc	12060
[1442]	ttacgttccc atagacaagg aggtaaagat cgagggggttc tacatgcgca tggcgcgtga	12120
[1443]	ggtgcttacc ttgagcgacg acctgggcgt ttatcgcaac gagcgcatcc acaaggccgt	12180
[1444]	gagcgtgagc cggcggcgcg agctcagcga ccgcgagctg atgcacagcc tgcaaagggc	12240
[1445]	cctggctggc acgggcagcg gcgatagaga ggccgagtcc tactttgacg cgggcgcgtga	12300
[1446]	cctgcgctgg gcccgaagcc gacgcgccct ggaggcagct ggggccggac ctgggctggc	12360
[1447]	ggtggcaccc gcgcgcgctg gcaacgtcgg cggcgtggag gaatatgacg aggacgatga	12420
[1448]	gtacgagcca gaggacggcg agtactaagc ggtgatgttt ctgatcagat gatgcaagac	12480
[1449]	gcaacggacc cggcggctgc ggcggcgctg cagagccagc cgtccggcct taactccacg	12540
[1450]	gacgactggc gccaggtcat ggaccgcatac atgtcgcgtga ctgcgcgcaa tcctgacgcg	12600
[1451]	ttccggcagc agccgcaggc caaccggctc tccgcaattc tggaagcggg ggtcccggcg	12660
[1452]	cgcgcaaac ccacgcacga gaaggtgctg gcgatcgtaa acgcgctggc cgaaaacagg	12720
[1453]	gccatccggc ccgacgaggc cggcctggtc tacgacgcgc tgcttcagcg cgtggctcgt	12780
[1454]	tacaacagcg gcaacgtgca gaccaacctg gaccggctgg tgggggatgt gcgcgaggcc	12840
[1455]	gtggcgcagc gtgagcgcgc gcagcagcag ggcaacctgg gctccatggt tgcactaaac	12900
[1456]	gccttctctga gtacacagcc cgccaacgtg ccgcggggac aggaggacta caccaacttt	12960
[1457]	gtgagcgcac tgcggctaata ggtgactgag acaccgcaaa gtgaggtgta ccagtctggg	13020
[1458]	ccagactatt ttttcagac cagtagacaa ggcctgcaga ccgtaaacct gagccaggct	13080
[1459]	ttcaaaaact tgcaggggct gtgggggggtg cgggctccca caggcgaccg cgcgaccgtg	13140
[1460]	tctagcttgc tgacgcccga ctgcgcctg ttgctgctgc taatagcgcc cttcacggac	13200
[1461]	agtggcagcg tgtcccggga cacataccta ggtcacttgc tgacactgta ccgcgaggcc	13260
[1462]	ataggtcagg cgcatgtgga cgagcatact ttccaggaga ttacaagtgt cagccgcgcg	13320
[1463]	ctggggcagg aggacacggg cagcctggag gcaaccctaa actacctgct gaccaaccgg	13380
[1464]	cggcagaaga tcccctcggt gcacagtta aacagcgagg aggagcgcat tttgcgctac	13440
[1465]	gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg cgcgacgggg taacgcccag cgtggcgctg	13500
[1466]	gacatgaccg cgcgcaacat ggaaccgggc atgtatgcct caaacggcc gtttatcaac	13560
[1467]	cgcctaattg actacttgca tcgcgcggcc gccgtgaacc ccgagtattt caccaatgcc	13620
[1468]	atcttgaacc cgcactggct accgccccct ggtttctaca ccgggggatt cgaggtgccc	13680
[1469]	gagggtaacg atggattcct ctgggacgac atagacgaca gcgtgttttc cccgcaaccg	13740

[1470]	cagaccctgc tagagttgca acagcgcgag caggcagagg cggcgcctgcg aaaggaaagc	13800
[1471]	ttccgcaggc caagcagctt gtccgatcta ggcgctgcgg ccccgcggtc agatgctagt	13860
[1472]	agcccatttc caagcttgat agggctctctt accagcactc gcaccacccg cccgcgcctg	13920
[1473]	ctgggcgagg aggagtacct aaacaactcg ctgctgcagc cgcagcgcga aaaaaacctg	13980
[1474]	cctccggcat ttccaacaa cgggatagag agcctagtgg acaagatgag tagatggaag	14040
[1475]	acgtacgcgc aggagcacag ggacgtgcca ggcccgcgcc cgcccacccg tcgtcaaagg	14100
[1476]	cacgaccgtc agcgggggtct ggtgtgggag gacgatgact cggcagacga cagcagcgtc	14160
[1477]	ctggatttgg gagggagtgg caaccggtt gcgcacctc gcccaggtt ggggagaatg	14220
[1478]	ttttaaaaa aaaaaagcat gatgcaaat aaaaaactca ccaaggccat ggcaccgagc	14280
[1479]	gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcggc gatgtatgag gaaggtcctc	14340
[1480]	ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgccagtggc ggcgcgctg ggttctccct	14400
[1481]	tcgatgtcc cctggaccgc ccgtttgtgc ctccgcggtc cctgcggcct accgggggga	14460
[1482]	gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga caccacccgt gtgtacctgg	14520
[1483]	tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac agcaacttct	14580
[1484]	tgaccacggt cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca cagaccatca	14640
[1485]	atcttgacga ccggtcgac tggggcgcg acctgaaaac catcctgcat accaacaatgc	14700
[1486]	caaatgtgaa cgagttcatg tttaaccaata agtttaaggc gcgggtgatg gtgtcgcgt	14760
[1487]	tgcctactaa ggacaatcag gtggagctga aatacgagtg ggtggagtgc acgctgccc	14820
[1488]	agggaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgac gtggagcact	14880
[1489]	acttgaaagt gggcagacag aacgggggtc tggaaagcga catcggggta aagtttgaca	14940
[1490]	cccgaactt cagactgggg tttagcccg tcaactgtct tgtcatgcct ggggtatata	15000
[1491]	caaacgaagc cttccatcca gacatcattt tgctgccagg atgcggggtg gacttcaccc	15060
[1492]	acagccgct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca acccttcag gagggcttta	15120
[1493]	ggatcaccta cgatgatctg gaggggtgta acattcccgc actgttggat gtggacgcct	15180
[1494]	accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgaggc ggcagcaaca	15240
[1495]	gcagtggcag cggcgcgga gagaactcca acgcggcagc cgcggcaatg cagccggtgg	15300
[1496]	aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acaccttgc cacacgggtg gaggagaagc	15360
[1497]	gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc tgcgcaacc gaggtcgaga	15420
[1498]	agcctcagaa gaaaccgtg atcaaaccct tgacagagga cagcaagaaa cgcagttaca	15480
[1499]	acctaataag caatgacagc accttcaccc agtaccgcag ctggtacct gcatacaact	15540
[1500]	acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggacctgct ttgcactcct gacgtaacct	15600
[1501]	gcggctcgga gcaggtctac tggctgttgc cagacatgat gcaagacccc gtgaccttc	15660
[1502]	gctccacgcg ccagatcagc aactttccgg tgggtggcg cgagctgtt cccgtgact	15720
[1503]	ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgccag ttacctctc	15780
[1504]	tgaccacgt gttcaatgc tttcccgaga accagatttt ggcgcgccc ccagcccca	15840
[1505]	ccatcaccac cgtcagtga aacgttctg ctctcacaga tcacgggacg ctaccgctgc	15900
[1506]	gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga cgccagacgc cgcacctgcc	15960
[1507]	cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgccgcgct cctatcgagc cgcacttttt	16020
[1508]	gagcaagcat gtccatcctt atatcgccca gcaataacac aggtctggggc ctgcgcttc	16080
[1509]	caagcaagat gtttggcggg gccaaagc gctccgacca acaccagtg cgcgtgcgcg	16140
[1510]	ggcactaccg cgcgccctgg ggcgcgaca aacgcggccg cactggggcg accaccgtcg	16200
[1511]	atgacgcat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta cagcccacg ccgccaccg	16260

[1512]	tgtccacagt	ggacgcggcc	attcagaccg	tggtgcgcgg	agcccggcgc	tatgctaaaa	16320
[1513]	tgaagagacg	gcgagggcgc	gtagcacgtc	gccaccgccg	ccgaccggcg	actgccgccc	16380
[1514]	aacgcgcggc	ggcgccctg	cttaaccgcg	cacgtcgcac	cggccgacgg	gcgcccatgc	16440
[1515]	gggccgctcg	aaggctggcc	gcgggtattg	tactgtgcc	ccccaggtcc	aggcgacgag	16500
[1516]	cggccgccgc	agcagccgcg	gccattagtg	ctatgactca	gggtcgcagg	ggcaacgtgt	16560
[1517]	attgggtgcg	cgactcggtt	agcggcctgc	gcgtgcccg	gcgcacccgc	ccccgcgcga	16620
[1518]	actagattgc	aagaaaaaac	tacttagact	cgtactgttg	tatgtatcca	gcgggggcgg	16680
[1519]	cgcgcaacga	agctatgtcc	aagcgcaaaa	tcaaagaaga	gatgctccag	gtcatcgcg	16740
[1520]	cggagatcta	tggccccccg	aagaaggaag	agcaggatta	caagccccga	aagctaaagc	16800
[1521]	gggtcaaaaa	gaaaaagaaa	gatgatgatg	atgaacttga	cgacgaggtg	gaactgctgc	16860
[1522]	acgtaccgcg	gcccaggcga	cgggtacagt	ggaaaggctg	acgcgtaaaa	cgtgttttgc	16920
[1523]	gaccggcac	caccgtagtc	tttacgcccg	gtgagcgctc	caccgcacc	tacaagcgcg	16980
[1524]	tgtatgatga	ggtgtacggc	gacgaggacc	tgcttagca	ggccaacgag	cgcctcgggg	17040
[1525]	agtttgccta	cggaaagcgg	cataaggaca	tgctggcggt	gccgctggac	gagggcaacc	17100
[1526]	caacacctag	cctaaagccc	gtaacactgc	agcagggtct	gcccgcgctt	gcaccgtccg	17160
[1527]	aagaaaagcg	cggcctaaag	cgcgagtctg	gtgacttggc	accaccgtg	cagctgatgg	17220
[1528]	taccaagcg	ccagcgactg	gaagatgtct	tggaaaaaat	gaccgtggaa	cctgggctgg	17280
[1529]	agcccaggt	ccgcgtgcgg	ccaatcaagc	aggtggcgcc	gggactgggc	gtgcagaccg	17340
[1530]	tggacgttca	gataccact	accagtagca	ccagtattgc	caccgccaca	gagggcatgg	17400
[1531]	agacacaaac	gtccccggtt	gcctcagcgg	tggcggatgc	cgcggtgcag	gcggtcgtg	17460
[1532]	cggccgcgtc	caagacctct	acggagggtg	aaacggaccc	gtggatgttt	cgcgtttcag	17520
[1533]	ccccccggcg	cccgcgcggt	tcgaggaagt	acggcgccgc	cagcgcgcta	ctgcccgaat	17580
[1534]	atgccctaca	tccttccatt	gcgcctaccc	ccggtatcg	tggctacacc	taccgcccc	17640
[1535]	gaagacgagc	aactaccgga	cgcgaacca	ccactggaac	ccgccgccgc	cgtcgccgtc	17700
[1536]	gccagcccgt	gctggccccg	atttccgtgc	gcagggtggc	tcgcgaagga	ggcaggaccc	17760
[1537]	tggtgctgcc	aacagcgcg	taccaccccc	gcacgttcta	aaagccggtc	tttgtgttgc	17820
[1538]	ttgcagatat	ggccctcacc	tgccgcctcc	gtttcccggt	gccgggattc	cgaggaagaa	17880
[1539]	tgcaccgtag	gaggggcatg	gccggccacg	gcctgacggg	cggcatgcgt	cgtgcgcacc	17940
[1540]	accggcggcg	gcgcgcgtcg	caccgtcgca	tgcgcggcgg	tatctgccc	ctccttattc	18000
[1541]	cactgategc	cgcgcggtat	ggcgccgtgc	ccggaattgc	atccgtggcc	ttgcaggcgc	18060
[1542]	agagacactg	attaaaaaca	agttgcatgt	ggaaaaatca	aaataaaaag	tctggactct	18120
[1543]	cacgtcgtct	tggtcctgta	actattttgt	agaatggaag	acatcaactt	tgcgtctctg	18180
[1544]	gccccgcgac	acggctcgcg	cccgttcatg	ggaaactggc	aagatatcgg	caccagcaat	18240
[1545]	atgagcgtg	gcgccttcag	ctggggctcg	ctgtggagcg	gcattaaaaa	tttcggttcc	18300
[1546]	accgttaaga	actatggcag	caaggcctgg	aacagcagca	caggccagat	gctgagggat	18360
[1547]	aagttgaaag	agcaaaat	ccaacaaaag	gtggtagatg	gcctggcctc	tggcattagc	18420
[1548]	ggggtgggtg	acctggccaa	ccaggcagtg	caaaataaga	ttaacagtaa	gcttgatccc	18480
[1549]	cgcctccc	tagaggagcc	tccaccggcc	gtggagacag	tgtctccaga	ggggcgtggc	18540
[1550]	gaaaagcgtc	cgcgccccga	cagggaagaa	actctggtga	cgcaaataga	cgagcctccc	18600
[1551]	tcgtacgagg	aggcactaaa	gcaaggcctg	cccaccaccc	gtcccatcgc	gcccattggc	18660
[1552]	accggagtgc	tgggccagca	cacaccgcta	acgtgggacc	tgccctcccc	cgccgacacc	18720
[1553]	cagcagaaac	ctgtgctgcc	aggcccgacc	gccgttgttg	taaccgctcc	tagccgcgcg	18780

[1554]	tccctgcgcc	gcgccgccag	cggtccgcga	tcgttgcggc	ccgtagccag	tggaactgg	18840
[1555]	caaagcacac	tgaacagcat	cgtgggtctg	ggggtgcaat	ccctgaagcg	ccgacgatgc	18900
[1556]	ttctgaatag	ctaactgttc	gtatgtgtgt	catgtatgcg	tccatgtcgc	cgccagagga	18960
[1557]	gctgctgagc	cgccgcgcgc	ccgctttcca	agatggctac	cccttcgatg	atgccgcagt	19020
[1558]	ggtcttacat	gcacatctcg	ggccaggacg	cctcgagta	cctgagcccc	gggctggtgc	19080
[1559]	agtttgcccg	cgccaccgag	acgtacttca	gcctgaataa	caagtttaga	aacccacgg	19140
[1560]	tggcgccctac	gcacgacgtg	accacagacc	ggccccagcg	tttgacgctg	cggttcatcc	19200
[1561]	ctgtggaccg	tgaggatact	gcgtactcgt	acaaggcgcg	gttcacccta	gctgtgggtg	19260
[1562]	ataaccgtgt	gctggacatg	gcttcacagt	actttgacat	ccgcggcggtg	ctggacaggg	19320
[1563]	gccctacttt	taagccctac	tctggcactg	cctacaacgc	cctggctccc	aagggtgccc	19380
[1564]	caaatccttg	cgaatgggat	gaagctgcta	ctgctcttga	aataaaccta	gaagaagagg	19440
[1565]	acgatgacaa	cgaagacgaa	gtagacgagc	aagctgagca	gcaaaaaact	cacgtatttg	19500
[1566]	ggcaggcgcc	ttattctggt	ataaatatta	caaaggaggg	tattcaaata	ggtgtcgaag	19560
[1567]	gtcaaacacc	taaatatgcc	gataaacat	ttcaacctga	acctcaaata	ggagaatctc	19620
[1568]	agtggtacga	aactgaaatt	aatcatgcag	ctgggagagt	ccttaaaaag	actaccccaa	19680
[1569]	tgaaccatg	ttacggttca	tatgcaaac	ccacaaatga	aaatggaggg	caaggcattc	19740
[1570]	ttgtaaagca	acaaaatgga	aagctagaaa	gtcaagtgga	aatgcaattt	ttctcaacta	19800
[1571]	ctgaggcgac	cgcaggcaat	ggtgataact	tgactcctaa	agtggtattg	tacagtgaag	19860
[1572]	atgtagatat	agaaacccca	gacactcata	tttcttacat	gccactatt	aaggaaggta	19920
[1573]	actcacgaga	actaatgggc	caacaatcta	tgcccaacag	gcctaattac	attgctttta	19980
[1574]	gggacaattt	tattggtcta	atgtattaca	acagcacggg	taatattgggt	gttctggcgg	20040
[1575]	gccaagcatc	gcagttgaat	gctgtttag	atttgcaaga	cagaaacaca	gagctttcat	20100
[1576]	accagctttt	gcttgattcc	attggtgata	gaaccaggta	cttttctatg	tggaatcagg	20160
[1577]	ctgttgacag	ctatgatcca	gatgttagaa	ttattgaaaa	tcatggaact	gaagatgaac	20220
[1578]	ttccaaatta	ctgctttcca	ctgggaggtg	tgattaatac	agagactctt	accaaggtaa	20280
[1579]	aacctaaaac	aggtcaggaa	aatggatggg	aaaaagatgc	tacagaattt	tcagataaaa	20340
[1580]	atgaaataag	agttggaaat	aattttgcca	tggaatcaa	tctaaatgcc	aacctgtgga	20400
[1581]	gaaatttcct	gtactccaac	atagcgctgt	atttgcccga	caagctaaag	tacagtcctt	20460
[1582]	ccaacgtaaa	aattttctgat	aacccaaaca	cctacgacta	catgaacaag	cgagtgggtg	20520
[1583]	ctcccgggtt	agtggactgc	tacattaacc	ttggagcacg	ctggtccctt	gactatatgg	20580
[1584]	acaacgtcaa	cccatttaac	caccaccgca	atgctggcct	gcgctaccgc	tcaatgttgc	20640
[1585]	tgggcaatgg	tcgctatgtg	cccttcacac	tccagggtcc	tcagaagtgc	tttgccatta	20700
[1586]	aaaacctcct	tctcctgccg	ggctcataca	cctacgagtg	gaacttcagg	aaggatgtta	20760
[1587]	acatggttct	gcagagctcc	ctaggaatg	acctaagggt	tgacggagcc	agcattaagt	20820
[1588]	ttgatagcat	ttgcctttac	gccaccttct	tcccatggc	ccacaacacc	gcctccacgc	20880
[1589]	ttgaggccat	gcttagaaac	gacaccaacg	accagtcctt	taacgactat	ctctccgccg	20940
[1590]	ccaacatgct	ctacctata	cccgccaacg	ctaccaacgt	gcccatatcc	atcccctccc	21000
[1591]	gcaactgggc	ggctttccgc	ggctgggcct	tcacgcgcct	taagactaag	gaaaccccat	21060
[1592]	cactgggctc	gggctacgac	ccttattaca	cctactctgg	ctctataccc	tacctagatg	21120
[1593]	gaacctttta	cctcaaccac	acctttaaga	aggctgcat	tacctttgac	tcttctgtca	21180
[1594]	gctggcctgg	caatgaccgc	ctgcttacc	ccaacgagtt	tgaaattaag	cgctcagttg	21240
[1595]	acggggaggg	ttacaacgtt	gcccagtgta	acatgaccaa	agactggttc	ctggtacaaa	21300

[1596]	tgctagctaa ctataacatt ggctaccagg gcttctatat cccagagagc tacaaggacc	21360
[1597]	gcatgtactc cttctttaga aacttccagc ccatgagccg tcaggtggtg gatgatacta	21420
[1598]	aatacaagga ctaccaacag gtgggcatcc tacaccaaca caacaactct ggatttgttg	21480
[1599]	gctaccttgc cccaccatg cgcgaaggac aggcctaccc tgctaacttc ccctatccgc	21540
[1600]	ttataggcaa gaccgcagtt gacagcatta cccagaaaaa gtttctttgc gatcgacacc	21600
[1601]	tttggcgcat cccattctcc agtaacttta tgtccatggg cgcactcaca gacctgggcc	21660
[1602]	aaaaccttct ctacgccaac tccgcccact ccctagacat gacttttgag gtggatccca	21720
[1603]	tggacgagcc cacccttctt tatgttttgt ttgaagtctt tgacaaggtc cgtgtgcacc	21780
[1604]	agccgcaccg cggcgtcatc gaaaccgtgt acctgcgcac gcccttctcg gccggcaacg	21840
[1605]	ccacaacata aagaagcaag caacatcaac aacagctgcc gccatgggct ccagttagca	21900
[1606]	ggaactgaaa gccattgtca aagatcttgg ttgtgggcca tatttttttg gcacctatga	21960
[1607]	caagcgcttt ccaggctttg tttctccaca caagctcgcc tgcgccatag tcaatacggc	22020
[1608]	cggtcgcgag actggggcg tacactggat ggcctttgcc tggaaccgc actcaaaaac	22080
[1609]	atgctacctc tttgagccct ttggcttttc tgaccagcga ctcaagcagg tttaccagtt	22140
[1610]	tgagtacgag tactcctgc gccgtagcgc cattgtctct tccccgacc gctgtataac	22200
[1611]	gctgaaaaag tccacccaaa gcgtacagg gcccactcg gccgcctgtg gactattctg	22260
[1612]	ctgcatgttt ctccacgcct ttgccaaact gcccacaaact cccatggatc acaacccac	22320
[1613]	catgaacctt attaccggg tacccaactc catgctcaac agtccccagg tacagccac	22380
[1614]	cctgcgtcgc aaccaggaac agctctacag cttcctggag cgcactcgc cctacttccg	22440
[1615]	cagccacagt gcgcagatta ggagcgccac ttctttttgt cacttgaaaa acatgtaaaa	22500
[1616]	ataatgtact agagacactt tcaataaagg caaatgcttt tatttgtaca ctctcgggtg	22560
[1617]	attatttacc cccacccttg ccgtctgcgc cgttttaaaa tcaaaggggt tctgccgcgc	22620
[1618]	atcgctatgc gccactggca gggacacgtt gcgatactgg tgtttagtgc tccacttaaa	22680
[1619]	ctcaggcaca accatccgcg gcagctcggg gaagttttca ctccacaggc tgcgcacat	22740
[1620]	caccaacgcg ttttagcagg cgggcgccga tatcttgaag tcgcagttgg ggccctccgc	22800
[1621]	ctgcgcgcgc gaggttcgat acacagggtt gcagcactgg aacactatca gcgccgggtg	22860
[1622]	gtgcacgctg gccagcacgc tcttgtcggg gatcagatcc gcgtccagg cctccgcgtt	22920
[1623]	gctcagggcg aacggagtca actttgtag ctgccttccc aaaaaggcg cgtgccagg	22980
[1624]	ctttgagttg cactcgcacc gtagtggcat caaaagggtga ccgtgcccgg tctgggcgtt	23040
[1625]	aggatacagc gcctgcataa aagccttgat ctgcttaaaa gccacctgag cctttgcgc	23100
[1626]	ttcagagaag aacatgccgc aagacttgc ggaacactga ttggccggac aggcgcgctc	23160
[1627]	gtgcacgcag caccttgcgt cgggtgttga gatctgcacc acatttcggc cccaccggtt	23220
[1628]	cttcacgatc ttggccttgc tagactgtc cttcagcgc cgctgcccgt tttcgctcgt	23280
[1629]	cacatccatt tcaatcacgt gctccttatt tatcataatg cttccgtgta gacacttaag	23340
[1630]	ctgccttcg atctcagcgc agcgggtcag ccacaacgc cagcccgtgg gctcgtgatg	23400
[1631]	ctttagagtc acctctgcaa acgactgcag gtacgcctgc aggaatcgcc ccatcatcgt	23460
[1632]	cacaaaggtc ttgttgctgg tgaaggctag ctgcaaccgc cgggtgctcct cgttcagcca	23520
[1633]	ggtcttgcac acggccgcca gagcttccac ttggtcaggc agtagtttga agttcgctt	23580
[1634]	tagatcgtaa tccacgtgg acttgtccat cagcgcgcgc gcagcctcca tgcccttctc	23640
[1635]	ccacgcagac acgatcggca cactcagcgg gttcatcacc gtaatttcac tttccgcttc	23700
[1636]	gctgggctct tcctcttcct cttgcgtccg cataccacgc gccactgggt cgtcttcatt	23760
[1637]	cagccgccgc actgtgcgct tacctcctt gccatgcttg attagcaccg gtgggttgc	23820

[1638]	gaaacccacc	atttgtagcg	ccacatcttc	tctttcttcc	tcgctgtcca	cgattacctc	23880
[1639]	tggtgatggc	gggcgcctcg	gcttgggaga	agggcgcttc	tttttcttct	tgggcgcaat	23940
[1640]	ggccaaatcc	gccgccgagg	tcgatggccg	cgggctgggt	gtgcgcggca	ccagcgcgtc	24000
[1641]	ttgtgatgag	tcttcctcgt	cctcggactc	gatacgccgc	ctcatccgct	tttttggggg	24060
[1642]	cgccccggga	ggcggcggcg	acggggacgg	ggacgacacg	tcctccatgg	ttggggggacg	24120
[1643]	tcgcgccgca	ccgcgtccgc	gctcgggggt	ggtttcgcgc	tgctcctctt	cccactggc	24180
[1644]	catttccttc	tcctatagge	agaaaaagat	catggagtca	gtcgagaaga	aggacagcct	24240
[1645]	aaccgcccc	tctgagttcg	ccaccaccgc	ctccaccgat	gccgccaacg	cgcctaccac	24300
[1646]	cttccccgtc	gaggcacccc	cgcttgagga	ggaggaagtg	attatcgagc	aggacccagg	24360
[1647]	ttttgtaagc	gaagacgacg	aggaccgctc	agtaccaaca	gaggataaaa	agcaagacca	24420
[1648]	ggacaacgca	gaggcaaacg	aggaacaagt	cgggcggggg	gacgaaagcg	atggcgacta	24480
[1649]	cctagatgtg	ggagacgacg	tgctgttgaa	gcattctgcag	cgccagtgcg	ccattatctg	24540
[1650]	cgacgcgttg	caagagcgca	gcgatgtgcc	cctcgccata	gcggatgtca	gccttgcccta	24600
[1651]	cgaacgccac	ctattctcac	cgcgctacc	ccccaaacgc	caagaaaacg	gcacatgcga	24660
[1652]	gccaaccccg	cgcctcaact	tctaccccgt	atttgccgtg	ccagaggtgc	ttgccaccta	24720
[1653]	tcacatcttt	ttccaaaact	gcaagatacc	cctatcctgc	cgtgccaaacc	gcagccgagc	24780
[1654]	ggacaagcag	ctggccttgc	ggcagggcgc	tgtcatacct	gatatgcct	cgtcaacga	24840
[1655]	agtgccaaaa	atctttgagg	gtcttgagcg	cgacgagaag	cgcgcggcaa	acgctctgca	24900
[1656]	acaggaaaac	agcgaaaatg	aaagtcactc	tggagtgttg	gtggaactcg	agggtgacaa	24960
[1657]	cgcgcgccta	gccgtactaa	aacgcagcat	cgaggtcacc	cactttgcct	acccggcact	25020
[1658]	taacctaccc	ccaaggtca	tgagcacagt	catgagttag	ctgatcgtgc	gccgtgcgca	25080
[1659]	gcccctggag	agggatgcaa	atttgcaaga	acaacagag	gagggcctac	ccgcagttgg	25140
[1660]	cgacgagcag	ctagcgcgct	ggcttcaaac	gcgcgagcct	gccgacttgg	aggagcgacg	25200
[1661]	caaactaatg	atggccgcag	tgctcgttac	cgtggagctt	gagtgcattg	agcggttctt	25260
[1662]	tgctgacccg	gagatgcagc	gcaagctaga	ggaaacattg	cactacacct	ttcgacaggg	25320
[1663]	ctacgtacgc	caggcctgca	agatctccaa	cgtggagctc	tgcaacctgg	tctcctacct	25380
[1664]	tggaattttg	cacgaaaacc	gccttgggca	aaacgtgctt	cattccacgc	tcaagggcga	25440
[1665]	ggcgcgcgcg	gactacgtcc	gcgactgcgt	ttacttattt	ctatgctaca	cctggcagac	25500
[1666]	ggccatgggc	gtttggcagc	agtgttggga	ggagtgcac	ctcaaggagc	tgcagaaact	25560
[1667]	gctaaagcaa	aacttgaagg	acctatggac	ggccttcaac	gagcgtccg	tggccgcgca	25620
[1668]	cctggcggac	atcattttcc	ccgaacgcct	gcttaaaacc	ctgcaacagg	gtctgccaga	25680
[1669]	cttcaccagt	caaagcatgt	tgcagaactt	taggaacttt	atcctagagc	gctcaggaat	25740
[1670]	cttccccgcc	acctgtctgt	cacttcttag	cgactttgtg	cccattaagt	accgcgaatg	25800
[1671]	ccctccgcgc	ctttggggcc	actgtacct	tctgcagcta	gccaaactacc	ttgcctacca	25860
[1672]	ctctgacata	atggaagacg	tgagcggtag	cggcttactg	gagtgtcact	gtcgtgcaa	25920
[1673]	cctatgcacc	ccgcaccgct	ccctggtttg	caattcgag	ctgcttaacg	aaagtcaaat	25980
[1674]	tatcggtacc	tttgagctgc	agggtccctc	gcctgacgaa	aagtccgcgg	ctccgggggtt	26040
[1675]	gaaactcaact	ccggggctgt	ggacgtcggc	ttaccttcgc	aaatttgtag	ctgaggacta	26100
[1676]	ccacgcccac	gagattaggt	tctacgaaga	ccaatcccgc	ccgccaatg	cggagcttac	26160
[1677]	cgcctgcgtc	attaccagg	gccacattct	tggccaattg	caagccatca	acaagccccg	26220
[1678]	ccaagagttt	ctgctacgaa	agggacgggg	ggtttacttg	gacccccagt	ccggcgagga	26280
[1679]	gctcaaccca	atccccccgc	cgccgcagcc	ctatcagcag	cagccgcggg	cccttgcttc	26340

[1680]	ccaggatggc	acccaaaaag	aagctgcagc	tgccgccgcc	accacaggac	gaggaggaat	26400
[1681]	actgggacag	tcaggcagag	gaggtttttg	acgaggagga	ggaggacatg	atggaagact	26460
[1682]	gggagagcct	agacaggagaa	gcttccgagg	tgaagaggt	gtcagacgaa	acaccgtcac	26520
[1683]	cctcggtcgc	attccccctc	ccggcgcccc	agaaatcggc	aaccggttcc	agcatggcta	26580
[1684]	caacctccgc	tcctcaggcg	ccgccggcac	tgcccgttcg	ccgacccaac	cgtagatggg	26640
[1685]	acaccactgg	aaccagggcc	ggtaagtcca	agcagccgcc	gccgttagcc	caagagcaac	26700
[1686]	aacagcgcca	aggctaccgc	tcatggcgcg	ggcacaagaa	cgccatagtt	gcttgcttgc	26760
[1687]	aagactgtgg	gggcaacatc	tccttcgccc	gccgttttct	tctctaccat	cacggcggtg	26820
[1688]	ccttcccccg	taacatcctg	cattactacc	gtcatctcta	cagcccatac	tgcaccggcg	26880
[1689]	gcagcggcag	cggcagcaac	agcagcggcc	acacagaagc	aaaggcgacc	ggatagcaag	26940
[1690]	actctgacaa	agcccaagaa	atccacagcg	gcggcagcag	caggaggagg	agcgctgcgt	27000
[1691]	ctggcgccca	acgaaccctg	atcgaccgcg	gagcttagaa	acaggatttt	tcccactctg	27060
[1692]	tatgtatat	ttcaacagag	caggggcca	gaacaagagc	tgaaaataaa	aaacaggtct	27120
[1693]	ctgcgatccc	tcaccgcgag	ctgcctgtat	cacaaaagcg	aagatcagct	tcggcgcacg	27180
[1694]	ctggaagacg	cggaggctct	cttcagtaaa	tactgcgcgc	tgactcttaa	ggactagttt	27240
[1695]	cgcgcccttt	ctcaaattta	agcgcgaaaa	ctacgtcatc	tccagcggcc	acaccggcg	27300
[1696]	ccagcacctg	tcgtcagcgc	cattatgagc	aaggaaattc	ccacgcccta	catgtggagt	27360
[1697]	taccagccac	aaatgggact	tgcggtgga	gctgcccag	actactcaac	ccgaataaac	27420
[1698]	tacatgagcg	cgggacccca	catgatatcc	cgggtcaacg	gaatccgcgc	ccaccgaaac	27480
[1699]	cgaattctct	tggaacagge	ggctattacc	accacacctc	gtaataacct	taatccccgt	27540
[1700]	agttggcccg	ctgccctggt	gtaccaggaa	agtcgccgtc	ccaccactgt	ggtacttccc	27600
[1701]	agagacgccc	aggccgaagt	tcagatgact	aactcagggg	cgcagcttgc	gggcggcttt	27660
[1702]	cgtcacaggg	tgcggtcgcc	cgggcagggt	ataactcacc	tgacaatcag	agggcgaggt	27720
[1703]	attcagctca	acgacgagtc	ggtgagctcc	tcgcttggtc	tccgtccgga	cgggacattt	27780
[1704]	cagatcggcg	gcgccggccg	tccttcattc	acgcctcgtc	aggcaatcct	aactctgcag	27840
[1705]	acctcgctct	ctgagccgcg	ctctggagge	attggaactc	tgcaatttat	tgaggagttt	27900
[1706]	gtgccatcgg	tctactttaa	ccccttctcg	ggacctccc	gccactatcc	ggatcaattt	27960
[1707]	attcctaact	ttgacgcggt	aaaggactcg	gcggacggct	acgactgaat	gttaagtgga	28020
[1708]	gaggcagagc	aactgcgcct	gaaacacctg	gtccactgtc	gccgccacaa	gtgctttgcc	28080
[1709]	cgcgactccg	gtgagttttg	ctactttgaa	ttgcccagag	atcatatcga	gggcccggcg	28140
[1710]	cacggcgctc	ggcttaccgc	ccaggagag	cttgcccgtg	gcctgattcg	ggagtttacc	28200
[1711]	cagcgcctcc	tgctagtgtg	gcgggacagg	ggacctgtg	ttctcactgt	gatttgcaac	28260
[1712]	tgtcctaacc	ttggattaca	tcaagatctt	tggtgccatc	tctgtgctga	gtataataaa	28320
[1713]	tacagaaatt	aaaatatact	ggggctccta	tcgccatcct	gtaaacgcca	ccgtcttcac	28380
[1714]	ccgcccagc	aaaccaaggc	gaaccttacc	tggtactttt	aacatctctc	cctctgtgat	28440
[1715]	ttacaacagt	ttcaaccag	acggagttag	tctacgagag	aacctctccg	agctcagcta	28500
[1716]	ctccatcaga	aaaaacacca	ccctccttac	ctgccgggaa	cgtacgagtg	cgtaaccggc	28560
[1717]	cgtgcacca	cacctaccgc	ctgaccgtaa	accagacttt	ttccggacag	acctcaataa	28620
[1718]	ctctgtttac	cagaacagga	ggtgagctta	gaaaaccctt	agggtattag	gccaaaggcg	28680
[1719]	cagctactgt	ggggtttatg	aacaattcaa	gcaactctac	gggctattct	aattcaggtt	28740
[1720]	tctctagaat	cgggggttggg	gttattctct	gtcttgtgat	tctctttatt	cttataactaa	28800
[1721]	cgttctctcg	cctaaggctc	gccgcctgct	gtgtgcacat	ttgcatttat	tgtaagcttt	28860

[1722]	ttaaacgctg	gggtcgccac	ccaagatgat	taggtacata	atcctagggt	tactcaccct	28920
[1723]	tgcgtcagcc	cacggtacca	cccaaaaggt	ggattttaag	gagccagcct	gtaatgttac	28980
[1724]	attcgcagct	gaagctaata	agtgccaccac	tcttataaaa	tgcaccacag	aacatgaaaa	29040
[1725]	gctgcttatt	cgccacaaaa	acaaaattgg	caagtatgct	gtttatgcta	tttggcagcc	29100
[1726]	aggtgacact	acagagtata	atgttacagt	tttccagggt	aaaagtcata	aaacttttat	29160
[1727]	gtatactttt	ccattttatg	aaatgtgcga	cattaccatg	tacatgagca	aacagtataa	29220
[1728]	gttgtggccc	ccacaaaatt	gtgtggaaaa	cactggcact	ttctgctgca	ctgctatgct	29280
[1729]	aattacagtg	ctcgttttgg	tctgtaccct	actctatatt	aaatacaaaa	gcagacgcag	29340
[1730]	ctttattgag	gaaaagaaaa	tgcttaatt	tactaagtta	caaagctaat	gtcaccacta	29400
[1731]	actgctttac	tcgctgcttg	caaaacaaat	tcaaaaaggt	agcattataa	ttagaatagg	29460
[1732]	atttaaacc	ccgggtcatt	tctgtctcaa	taccattccc	ctgaacaatt	gactctatgt	29520
[1733]	gggatatgct	ccagcgtac	aaccttgaag	tcaggcttcc	tggtatgcag	catctgactt	29580
[1734]	tggccagcac	ctgtcccgcg	gatttgitcc	agtccaacta	cagcgacca	ccctaacaga	29640
[1735]	gatgaccaac	acaaccaacg	cggccgccgc	taccggactt	acatctacca	caaatacacc	29700
[1736]	ccaagtttct	gcctttgtca	ataactggga	taacttgggc	atgtggtggt	tctccatagc	29760
[1737]	gcttatgttt	gtatgcctta	ttattatgtg	gtctatctgc	tgcctaaagc	gcaaacgcgc	29820
[1738]	ccgaccaccc	atctatagtc	ccatcattgt	gtacaccca	aacaatgatg	gaatccatag	29880
[1739]	attggacgga	ctgaaacaca	tgctcttttc	tcttacagta	tgattaaatg	agacatgatt	29940
[1740]	cctcgagttt	ttatattact	gaccttggtt	gcgctttttt	gtgcgtgctc	cacattggct	30000
[1741]	gcggtttctc	acatcgaagt	agactgcatt	ccagccttca	cagtctatit	gctttacgga	30060
[1742]	tttgcaccc	tcacgtcat	ctgcagctc	atcactgtgg	tcacgcctt	tatccagtgc	30120
[1743]	attgactggg	tctgtgtgcg	ctttgcatat	ctcagacacc	atccccagta	caggacaggg	30180
[1744]	actatagctg	agcttcttag	aattctttta	ttatgaaatt	tactgtgact	tttctgctga	30240
[1745]	ttatttgcac	cctatctgcg	ttttgttccc	cgacctcaa	gcctcaaaga	catatatcat	30300
[1746]	gcagattcac	tcgtatatgg	aatattccaa	gttgcataca	tgaaaaaagc	gatctttccg	30360
[1747]	aagcctgggt	atatgcaatc	atctctgtta	tggtgttctg	cagtaccatc	ttagccctag	30420
[1748]	ctatatatcc	ctacctgac	attggctgga	aacgaataga	tgccatgaac	cacccaactt	30480
[1749]	tccccgcgcc	cgctatgctt	ccactgcaac	aagttgttgc	cggcggcttt	gtcccagcca	30540
[1750]	atcagcctcg	ccccacttct	cccaccccca	ctgaaatcag	ctactttaat	ctaacaggag	30600
[1751]	gagatgactg	acaccctaga	tctagaaatg	gacggaatta	ttacagagca	gcgcctgcta	30660
[1752]	gaaagacgca	gggcagcggc	cgagcaacag	cgcatgaatc	aagagctcca	agacatgggt	30720
[1753]	aacttgcacc	agtgcaaaag	gggtatcttt	tgtctggtta	agcaggccaa	agtcacctac	30780
[1754]	gacagtaata	ccaccggaca	ccgccttagc	tacaagttgc	caaccaagcg	tcagaaattg	30840
[1755]	gtggtcatgg	tgggagaaaa	gccattacc	ataactcagc	actcggtaga	aaccgaaggc	30900
[1756]	tgcatcact	cacctgttca	aggacctgag	gatctctgca	cccttattaa	gacctgtgct	30960
[1757]	ggtctcaaag	atcttattcc	ctttaactaa	taaaaaaaaa	taataaagca	tcacttactt	31020
[1758]	aaaatcagtt	agcaaatttc	tgtccagttt	attcagcagc	acctccttgc	cctcctccca	31080
[1759]	gctctgggat	tgcagcttcc	tcttggctgc	aaactttctc	cacaatctaa	atggaatgtc	31140
[1760]	agtttctctc	tgttctctgc	catccgcacc	cactatcttc	atgttgttgc	agatgaagcg	31200
[1761]	cgcaagaccg	tctgaagata	ccttcaaccc	cgtgtatcca	tatgacacgg	aaaccggtcc	31260
[1762]	tccaactgtg	ccttttctta	ctcctccctt	tgtatccccc	aatgggtttc	aagagagtcc	31320
[1763]	ccctggggta	ctctctttgc	gcctatccga	acctctagtt	acctccaatg	gcattgcttg	31380

[1764]	gctcaaaatg ggcaacggcc tctctctgga cgaggccggc aaccttacct cccaaaatgt	31440
[1765]	aaccactgtg agcccacctc tccgaggaga caagtcaaac ataaacctgg aaatatctgc	31500
[1766]	accctcaca gttacctcag aagccctaac tgtggctgcc gccgcacctc taatggctgc	31560
[1767]	gggcaacaca ctcaccatgc aatcacaggc cccgctaacc gtgcacgact ccaaacttag	31620
[1768]	cattgccacc caaggacccc tcacagtgtc agaaggaaag ctagccctgc aaacatcagg	31680
[1769]	ccccctcacc accaccgata gcagtaccct tactatcact gcctcacccc ctctaactac	31740
[1770]	tgccactggg agcttgggca ttgacttgaa agagccatt tatacacaaa atggaaaact	31800
[1771]	aggactaaag tacggggctc ctttgcattg aacagacgac ctaaacactt tgaccgtagc	31860
[1772]	aactgggtcca ggtgtgacta ttaataatac ttccttgcaa actaaagtta ctggagcctt	31920
[1773]	gggttttgat tcacaaggca atatgcaact taatgtagca ggaggactaa ggattgattc	31980
[1774]	tcaaaacaga cgccttatac ttgatgttag ttatccgttt gatgctcaaa accaactaaa	32040
[1775]	tctaagacta ggacagggcc ctctttttat aaactcagcc cacaacttgg atattaacta	32100
[1776]	caacaaaggc ctttacttgt ttacagcttc aaacaattcc aaaaagcttg aggttaacct	32160
[1777]	aagcactgcc aaggggttga tgtttgacgc tacagccata gccattaatg caggagatgg	32220
[1778]	gcttgaatth ggttcaccta atgcacaaa cacaatccc ctcaaaacaa aaattggcca	32280
[1779]	tggcctagaa tttgattcaa acaaggtat ggttcctaaa ctaggaactg gccttagttt	32340
[1780]	tgacagcaca ggtgccatta cagtaggaaa caaaaataat gataagctaa ctttgtggac	32400
[1781]	cacaccagct ccatctccta actgtagact aaatgcagag aaagatgcta aactcacttt	32460
[1782]	ggtcttaaca aaatgtggca gtcaaatact tgctacagtt tcagttttgg ctgttaaagg	32520
[1783]	cagtttggtt ccaatatctg gaacagttca aagtgtcat cttattataa gatttgacga	32580
[1784]	aaatggagtg ctactaaaca attccttcct ggaccagaa tattggaact ttagaaatgg	32640
[1785]	agatcttact gaaggcacag cctatacaaa cgctgttggg tttatgccta acctatcagc	32700
[1786]	ttatccaaaa tctcacggtg aaactgccaa aagtaacatt gtcagtcaag tttacttaaa	32760
[1787]	cggagacaaa actaaacctg taacactaac cattacacta aacggtacac aggaaacagg	32820
[1788]	agacacaact ccaagtgcct actctatgtc attttcatgg gactggtctg gccacaacta	32880
[1789]	cattaatgaa atatttgcca catcctctta cactttttca tacattgccc aagaataaag	32940
[1790]	aatcgtttgt gttatgtttc aacgtgttta tttttcaatt gcagaaaatt tcaagtcatt	33000
[1791]	tttcattcag tagtatagcc ccaccaccac atagcttata cagatcaccg taccttaatc	33060
[1792]	aaactcacag aacctagta ttcaacctgc cactcctc ccaacacaca gactacacag	33120
[1793]	tcctttctcc ccggctggcc ttaaaaagca tcatatcatg ggtaacagac atattcttag	33180
[1794]	gtgttatatt ccacacggtt tcctgtcgag ccaaacgctc atcagtgata ttaataaact	33240
[1795]	ccccgggcag ctacttaag ttcatgtcgc tgtccagctg ctgagccaca ggctgctgtc	33300
[1796]	caacttgccg ttgcttaacg ggccggcgaag gagaagtcca cgcctacatg ggggtagagt	33360
[1797]	cataatcgtg catcaggata gggcggtggt gctgcagcag cgcgcgaata aactgctgcc	33420
[1798]	gccgccgctc cgtcctgcag gaatacaaca tggcagtggt ctctcagcg atgattcgca	33480
[1799]	ccgcccgcag cataaggcgc cttgtcctcc gggcacagca gcgcacctg atctcactta	33540
[1800]	aatcagcaca gtaactgcag cacagcacca caatattgtt caaaatccca cagtgcagg	33600
[1801]	cgctgtatcc aaagctcatg gcggggacca cagaaccac gtggccatca taccacaagc	33660
[1802]	gcaggtagat taagtggcga cccctcataa acacgtgga cataaacatt acctcttttg	33720
[1803]	gcatgttgta attcaccacc tcccgttacc atataaacct ctgattaaac atggcgccat	33780
[1804]	ccaccaccat cctaaaccag ctggccaaaa cctgcccgcc ggctatacac tgcagggaac	33840
[1805]	cgggactgga acaatgacag tggagagccc aggactcgta accatggatc atcatgctcg	33900

[1806]	tcatgatatc aatgttggca caacacaggc acacgtgcat acacttcctc aggattacaa	33960
[1807]	gctcctcccg cgtagaacc atatcccagg gaacaacca ttcctgaatc agcgtaaate	34020
[1808]	ccacactgca gggaagacct cgcacgtaac tcacgttgtg cattgtcaaa gtgttacatt	34080
[1809]	cgggcagcag cggatgatcc tccagtatgg tagcgcgggt ttctgtctca aaaggaggt	34140
[1810]	gacgatccct actgtacgga gtgcgccgag acaaccgaga tcgtgttggt cgtagtgtca	34200
[1811]	tgccaaatgg aacgccggac gtagtcatat ttcctgaagc aaaaccagggt gcgggcgtga	34260
[1812]	caaacagatc tgcgtctccg gtctcgccgc ttagatcgct ctgtgtagta gttgtagtat	34320
[1813]	atccactctc tcaaagcatc caggcgcccc ctggcttcgg gttctatgta aactccttca	34380
[1814]	tgcgccgctg ccctgataac atccaccacc gcagaataag ccacaccag ccaacctaca	34440
[1815]	cattcgttct gcgagtcaca cacgggagga gcgggaagag ctggaagaac catgtttttt	34500
[1816]	tttttatcc aaaagattat ccaaaacctc aaaatgaaga tctattaagt gaacgcgctc	34560
[1817]	ccctccggtg gcgtggtcaa actctacagc caaagaacag ataatggcat ttgtaagatg	34620
[1818]	ttgcacaatg gtttcaaaa ggcaaacggc cctcacgtcc aagtggacgt aaaggctaaa	34680
[1819]	cccttcaggg tgaatctcct ctataaacat tccagcacct tcaaccatgc ccaataatt	34740
[1820]	ctcatctcgc caccttctca atatatctct aagcaaatcc cgaatattaa gtccggccat	34800
[1821]	tgtaaaaatc tgctccagag cgccctccac cttcagctc aagcagcgaa tcatgattgc	34860
[1822]	aaaaattcag gttcctcaca gacctgtata agattcaaaa gcggaacatt aacaaaaata	34920
[1823]	ccgcgatccc gtaggtccct tcgcagggcc agctgaacat aatcgtgcag gtctgcacgg	34980
[1824]	accagcgcgg ccacttcccc gccaggaacc atgacaaaag aaccacact gattatgaca	35040
[1825]	cgcatactcg gagctatgct aaccagcgta gcccgatgt aagcttgttg catggcgggc	35100
[1826]	gatataaat gcaagtgct gtcacaaaaa tcaggcaaag cctcgcgcaa aaaagaaagc	35160
[1827]	acatcgtagt catgctcatg cagataaagg caggtaagct ccggaaccac cacagaaaaa	35220
[1828]	gacaccattt ttctctcaaa catgtctcgc ggtttctgca taaacacaaa ataaaaatac	35280
[1829]	aaaaaacat ttaaacatta gaagcctgtc ttacaacagg aaaaacaacc cttataagca	35340
[1830]	taagacggac tacggccatg ccggcgtgac cgtaaaaaaa ctggtcaccg tgattaaaaa	35400
[1831]	gcaccaccga cagctcctcg gtcatgtccg gagtcataat gtaagactcg gtaaacacat	35460
[1832]	caggttgatt cacatcggtc agtgctaaaa agcgaccgaa atagcccggg ggaatacata	35520
[1833]	cccgcaggcg tagagacaac attacagccc ccataggagg tataacaaaa ttaataggag	35580
[1834]	agaaaaacac ataaacacct gaaaaacct cctgcctagg caaaatagca ccctcccgt	35640
[1835]	ccagaacaac atacagcgt tccacagcgg cagccataac agtcagcctt accagtaaaa	35700
[1836]	aagaaaacct attaaaaaaa caccactcga cacggcacca gctcaatcag tcacagtgt	35760
[1837]	aaaaagggcc aagtgcagag cgagtatata taggactaaa aaatgacgta acggttaag	35820
[1838]	tccacaaaaa acaccagaa aaccgcacgc gaacctacgc ccagaaacga aagccaaaaa	35880
[1839]	accacaact tctcaaatc gtcacttccg ttttcccacg ttacgtcact tccattttta	35940
[1840]	agaaaactac aattccaac acatactagt tactccgccc taaaacctac gtcaccgcc	36000
[1841]	ccgttcccac gcccgcgcc acgtcacaaa ctccaccccc tcattatcat attggcttca	36060
[1842]	atccaaaata aggtatatta ttgatgatgt	36090
[1843]	<210> 4	
[1844]	<211> 36156	
[1845]	<212> DNA	
[1846]	<213> 人工序列	
[1847]	<220>	

[1848]	<223> ICOVIR15K-TD-gp100-tyr	
[1849]	<400> 4	
[1850]	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
[1851]	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
[1852]	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
[1853]	gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
[1854]	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
[1855]	agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
[1856]	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgtac	420
[1857]	gtcggcggt cgtggctctt tcgcggcaaa aaggatttgg cgcgtaaaag tggttcgagt	480
[1858]	acgtcggcg ctcgtggctc tttcgcggca aaaaggattt ggcgcgtaaa agtggttcga	540
[1859]	agtacgtcga ccacaaacc cgcccagcgt cttgtcattg gcgtcgacgc tgtacggggt	600
[1860]	caaagtggc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata cccggtgagt	660
[1861]	tcctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga gccgctccga	720
[1862]	caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc gaagaaatgg	780
[1863]	ccgccagtct tttggaccag ctgatcgaag aggtactggc tgataatctt ccacctcta	840
[1864]	gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg gccccgaag	900
[1865]	atccaacga ggaggcgggt tcgcagattt ttcccgaact tgtaatgttg gcggtgcagg	960
[1866]	aagggttga cttactcact tttccgccg cgcccggttc tccggagccg cctcaccttt	1020
[1867]	ccggcagcc cgagcagccg gacgagagag cttgggtcc ggtttctatg ccaaaccttg	1080
[1868]	taccggaggt gatcgatcca ccagtgacg acgaggatga agagggtgag gagtttgtgt	1140
[1869]	tagattatgt ggagaccccc gggcacgggt gcaggtcttg tcattatcac cggaggaata	1200
[1870]	cgggggaccc agatattatg tgttcgcttt gctatatgag gacctgtggc atgtttgtct	1260
[1871]	acagtaagtg aaaattatgg gcagtgggtg atagagtggg gggtttgggtg tggtaatttt	1320
[1872]	tttttaatt ttacagttt tgtgttttaa agaattttgt attgtgattt ttttaaagg	1380
[1873]	tcctgtgtct gaacctgac ctgagcccga gccagaaccg gacctgcaa gacctaccg	1440
[1874]	ccgtcctaaa atgggcctg ctatcctgag acgcccga tcacctgtgt ccagagaatg	1500
[1875]	caatagtagt acggatagct gtgactccg tccttctaac acacctctg agatacacc	1560
[1876]	ggtgttccg ctgtgcccc ttaaccagt tgccgtgaga gttggtggc gtcgccaggc	1620
[1877]	tgtggaatgt atcaggact tgcttaacga gcctgggcaa ctttggact tgagctgtaa	1680
[1878]	acgccccagg ccataagggtg taaacctgtg attgcgtgtg tggttaacgc ctttgtttgc	1740
[1879]	tgaatgagtt gatgtaagtt taataaagg tgagataatg ttttaactgc atggcgtgtt	1800
[1880]	aatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgccgtgg ctaatcttgg ttacatctga	1860
[1881]	cctcatggag gcttgggagt gtttgaaga ttttctgtct gtgcgtaact tgctggaaca	1920
[1882]	gagctctaac agtacctctt ggttttggag gtttctgtgg ggctcatccc aggcaaagt	1980
[1883]	agctcgcaga attaaggagg attacaagt ggaatttgaa gagcttttga aatcctgtgg	2040
[1884]	tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgctt ttccaagaga aggtcatcaa	2100
[1885]	gactttgat tttccacac cggggcgcg tgccgtgct gttgcttttt tgagttttat	2160
[1886]	aaaggataaa tggagcgaag aaaccatct gagcggggg tacctgctgg attttctggc	2220
[1887]	catgcatctg tggagagcgg ttgtgagaca caagaatcgc ctgctactgt tgtcttccgt	2280
[1888]	ccgcccggcg ataataccga cggaggagca gcagcagcag caggaggaag ccaggcggcg	2340
[1889]	gcggcaggag cagagcccat ggaaccgag agccggcctg gacctcggg aatgaatgtt	2400

[1890]	gtacaggtgg ctgaactgta tccagaactg agacgcattt tgacaattac agaggatggg	2460
[1891]	caggggctaa agggggtaaa gagggagcgg ggggcttgtg aggctacaga ggaggctagg	2520
[1892]	aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt tcaacagatc	2580
[1893]	aaggataatt gcgctaata gaactgatctg ctggcgcaga agtattccat agagcagctg	2640
[1894]	accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttgaggagg ctattagggt atatgcaaag	2700
[1895]	gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat caggaattgt	2760
[1896]	tgctacattt ctgggaacgg ggccgaggtg gagatagata cggaggatag ggtggccttt	2820
[1897]	agatgtagca tgataaatat gtggccgggg gtgcttggca tggacggggt ggttattatg	2880
[1898]	aatgtaaggt ttactggccc caatttttagc ggtacggttt tcctggccaa taccaacctt	2940
[1899]	atcctacacg gtgtaagctt ctatgggttt aacaatacct gtgtggaagc ctggaccgat	3000
[1900]	gtaagggttc ggggctgtgc cttttactgc tgctggaagg ggggtggtgtg tcgccccaaa	3060
[1901]	agcagggttc caattaagaa atgcctcttt gaaaggtgta ccttgggtat cctgtctgag	3120
[1902]	ggtaactcca ggggtgcgca caatgtggcc tccgactgtg gttgcttcat gctagtgaag	3180
[1903]	agcgtggctg tgattaagca taacatggta tgtggcaact gcgaggacag ggcctctcag	3240
[1904]	atgctgacct gctcggacgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt agccagccac	3300
[1905]	tctcgcaagg cctggccagt gtttgagcat aacatactga cccgctgttc cttgcatttg	3360
[1906]	ggtaacagga ggggggtgtt cctaccttac caatgcaatt tgagtcacac taagatattg	3420
[1907]	cttgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat gaccatgaag	3480
[1908]	atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccaggt gcagaccctg cgagtgtggc	3540
[1909]	ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct gaggcccgat	3600
[1910]	cacttgggtc tgccctgcac ccgcgctgag tttggctcta gcgatgaaga tacagattga	3660
[1911]	ggtactgaaa tgtgtgggcg tggcttaagg gtgggaaaga atatataagg tgggggtctt	3720
[1912]	atgtagtttt gtatctgttt tgcagcagcc gccgccgcca tgagcaccaa ctcgtttgat	3780
[1913]	ggaagcattg tgagctcata tttgacaacg cgcattcccc catgggccgg ggtgcgtcag	3840
[1914]	aatgtgatgg gctccagcat tgatggctgc cccgtcctgc ccgcaaactc tactacctg	3900
[1915]	acctacgaga ccgtgtctgg aacgccgttg gagactgcag cctccgccgc cgcttcagcc	3960
[1916]	gctgcagcca ccgcccgcg gattgtgact gactttgctt tcctgagccc gcttgcaagc	4020
[1917]	agtcgagctt cccgttcac cgcgccgat gacaagttga cggctctttt ggcacaattg	4080
[1918]	gattctttga cccgggaact taatgtcgtt tctcagcagc tgttggtatc gcgccagcag	4140
[1919]	gtttctgccc tgaaggttc ctccccctcc aatgcggttt aaaacataaa taaaaacca	4200
[1920]	gactctgttt ggatttgat caagcaagtg tcttgctgtc tttatttagg ggttttgcgc	4260
[1921]	gcgcggtagg cccgggacca gcggtctcgg tcgttgaggg tcctgtgtat tttttccagg	4320
[1922]	acgtggtaaa ggtgactctg gatgttcaga tacatgggca taagcccgtc tctggggtgg	4380
[1923]	aggtagcacc actgcagagc ttcatgtgc ggggtggtgt tgtagatgat ccagtcgtag	4440
[1924]	caggagcgtt gggcgtggtg cctaaaaatg tctttcagta gcaagctgat tgccaggggc	4500
[1925]	aggcccttgg tgtaagtgtt tacaaagcgg ttaagctggg atgggtgcat acgtggggat	4560
[1926]	atgagatgca tcttgactg tatttttagg ttggctatgt tccagccat atccctccgg	4620
[1927]	ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca gtgtatccgg tgcacttggg aaatttgtca	4680
[1928]	tgtagcttag aaggaaatgc gtggaagaac ttggagacgc cttgtgacc tccaagattt	4740
[1929]	tccatgcatt cgtccataat gatggcaatg ggcccacggg cggcggcctg ggccaagata	4800
[1930]	tttctgggat cactaacgtc atagtgtgtg tccaggatga gatcgtcata ggccattttt	4860
[1931]	acaaagcgcg ggcggagggt gccagactgc ggtataatgg ttccatccgg cccaggggcg	4920

[1932]	tagttaccct cacagatttg catttccac gctttgagtt cagatggggg gatcatgtct	4980
[1933]	acctgcgggg cgatgaagaa aacggtttcc ggggtagggg agatcagctg ggaagaaagc	5040
[1934]	aggttcctga gcagctgcga cttaccgcag cgggtgggcc cgtaaatac acctattacc	5100
[1935]	gggtgcaact ggtagttaag agagctgcag ctgccgtcat ccctgagcag gggggccact	5160
[1936]	tcgttaagca tgtccctgac tcgcatgttt tccctgacca aatccgccag aaggcgctcg	5220
[1937]	ccgcccagcg atagcagttc ttgcaaggaa gcaaagtttt tcaacggttt gagaccgtcc	5280
[1938]	gccgtaggca tgcttttgag cgtttgacca agcagttcca ggcggtccca cagctcggtc	5340
[1939]	acctgctcta cggcatctcg atccagcata tctctcgtt tcgcgggttg gggcggttt	5400
[1940]	cgctgtacgg cagtagtcgg tgctcgtcca gacgggccag ggtcatgtct ttccacgggc	5460
[1941]	gcagggtcct cgtcagcgta gtctgggtca cggatgaagg gtgcgctccg ggctgcgcgc	5520
[1942]	tggccagggt gcgcttgagg ctggctctgc tgggtgctga gcgctgccg tcttcgccct	5580
[1943]	gcgcgtccgc caggtagcat ttgaccatgg tgtcatagtc cagccctcc gcggcgtggc	5640
[1944]	ccttgccgcg cagcttgccc ttggaggagg cgccgcacga ggggcagtgc agacttttga	5700
[1945]	gggcgtagag cttgggcgcg agaaataccg attccgggga gtaggcatcc gcgccgcagg	5760
[1946]	ccccgcagac ggtctcgcgt tccacgagcc aggtgagctc tggccgttcg ggggtcaaaaa	5820
[1947]	ccaggtttcc ccatgcttt ttgatcggtt tcttacctct ggtttccatg agccggtgtc	5880
[1948]	cacgctcggg gacgaaaagg ctgtccgtgt ccccgatac agacttgaga ggcctgtcct	5940
[1949]	cgagcgggtg tccgcggtcc tctcgtata gaaactcgga cactctgag acaaaggctc	6000
[1950]	gcgtccaggc cagcacgaag gaggctaagt gggaggggta gcggtcgtt tccactaggg	6060
[1951]	ggtccactcg ctccagggtg tgaagacaca tgtcgccctc ttcggcatca aggaagggtg	6120
[1952]	ttggtttgta ggtgtaggcc acgtgaccgg gtgttcctga aggggggcta taaaagggg	6180
[1953]	tgggggcgcg ttcgtcctca ctctcttcg catcgtgtc tgcgagggcc agctgttggg	6240
[1954]	gtgagtactc cctctgaaaa gcgggcatga cttctgcgt aagattgtca gtttcaaaa	6300
[1955]	acgaggagga tttgatattc acctggcccg cggatgatcc tttgagggtg gccgcatcca	6360
[1956]	tctggtcaga aaagacaatc tttttgtgt caagcttggg ggcaaacgac ccgtagaggg	6420
[1957]	cgttggacag caacttgccg atggagcgca gggtttgggt tttgtcgcga tcggcgcgct	6480
[1958]	ccttgccgcg gatgtttagc tgcacgtatt cgcgcgcaac gcaccgcat tcgggaaaga	6540
[1959]	cgggtggtcg ctctgcgggc accaggtgca cgcgccaaac gcggttgtgc aggggtgaca	6600
[1960]	ggtcaacgct ggtggtacc tctccgcgta ggctcgtgt ggtccagcag aggcggccgc	6660
[1961]	ccttgccgca gcagaatggc ggtagggggt ctagctgcgt ctctccggg gggctctgcgt	6720
[1962]	ccacggtaaa gacccgggc agcaggcgcg cgtcgaagta gtctatcttg catccttgca	6780
[1963]	agtctagcgc ctgctgccat gcgcgggcgg caagcgcgcg ctctgatggg ttgagtgggg	6840
[1964]	gaccccatgg catggggtgg gtgagcgcg aggcgtacat gccgcaaatg tcgtaaacgt	6900
[1965]	agaggggctc tctgagtatt ccaagatatg tagggtagca tcttcaccg cggtatctgg	6960
[1966]	cgcgcacgta atcgtatagt tcgtgcgagg gagcgaggag gtcgggaccg aggttgctac	7020
[1967]	gggcgggctg ctctgctcgg aagactatct gcctgaagat ggcatgtgag ttggatgata	7080
[1968]	tggttggacg ctggaagacg ttgaagctgg cgtctgtgag acctaccgcg tcacgcacga	7140
[1969]	aggaggcgta ggagtcgcgc agcttgttga ccagctcggc ggtgacctgc acgtctaggg	7200
[1970]	cgcagtagtc cagggtttcc ttgatgatgt catacttata ctgtcccttt tttttccaca	7260
[1971]	gctcgcggtt gaggacaaac tcttcgcggt ctttcagta ctcttgatc ggaaaccgt	7320
[1972]	cggcctccga acggtaagag cctagcatgt agaactggtt gacggcctgg taggcgcagc	7380
[1973]	atcccttttc tacgggtagc gcgtatgcct gcgcggcctt ccggagcgag gtgtgggtga	7440

[1974]	gcgcaaaggt gtccctgacc atgactttga ggtactggta ttgaagtca gtgtcgtcgc	7500
[1975]	atccgccctg ctcccagagc aaaaagtccg tgcgcttttt ggaacgcgga ttggcaggg	7560
[1976]	cgaaggtgac atcgttgaag agtatctttc ccgcgcgagg cataaagttg cgtgtgatgc	7620
[1977]	ggaagggtcc cggcacctcg gaacggttgt taattacctg ggcggcgagc acgatctcgt	7680
[1978]	caaagccgtt gatgttgttg ccacaaatgt aaagttccaa gaagcgcggg atgcccttga	7740
[1979]	tggaaggcaa ttttttaagt tcctcgtagg tgagctcttc aggggagctg agcccgtgct	7800
[1980]	ctgaaagggc ccagtctgca agatgagggt tggaagcgac gaatgagctc cacaggtcac	7860
[1981]	gggccattag catttgacgg tggtcgcgaa aggtcctaaa ctggcgacct atggccattt	7920
[1982]	tttctgggggt gatgcagtag aaggtaaagc ggtcttgttc ccagcgttcc catccaaggt	7980
[1983]	tcgcggttag gtctcgcgcg gcagtcacta gaggctcctc tccgccgaac ttcatgacca	8040
[1984]	gcatgaaggc cagcagctgc ttcccaaagg ccccatcca agtataggtc tctacatcgt	8100
[1985]	aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat gcgagccgat cgggaagaac tggatctccc	8160
[1986]	gccaccaatt ggaggagtgg ctattgatgt ggtgaaagta gaagtccttg cgacgggccc	8220
[1987]	aacactcgtg ctggcttttg taaaaacgtg cgcagtactg gcagcgtgc acgggctgta	8280
[1988]	catcctgcac gaggttgacc tgacgaccgc gcacaaggaa gcagagtggg aatttgagcc	8340
[1989]	cctgccttg cgggtttggc tgggtgtctt ctacttcggc tgcttgtcct tgaccgtctg	8400
[1990]	gctgctcgag gggagttacg gtggatcgga ccaccacgcc gcgcgagccc aaagtccaga	8460
[1991]	tgtccgcgcg cggcggtcgg agcttgatga caacatcgcg cagatgggag ctgtccatgg	8520
[1992]	tctggagctc ccgcggcgtc aggtcaggcg ggagctcctg caggtttacc tcgcatagac	8580
[1993]	gggtcagggc gcgggctaga tccagtgat acctaatttc caggggctgg ttggtggcgg	8640
[1994]	cgctgatggc ttgcaagagg ccgcatcccc gcggcgcgac tacggtaccg cgcggcgggc	8700
[1995]	ggtgggccgc gggggtgtcc ttgatgatg catctaaaag cggtgacgcg ggcgagcccc	8760
[1996]	cggaggtagg gggggtcccg gaccgcccg gagagggggc aggggcacgt cggcgcgcg	8820
[1997]	cgcgggcagg agctggtgct gcgcgcgtag gttgctggcg aacgcgacga cgcggcggtt	8880
[1998]	gatctcctga atctggcgcc tctgcgtgaa gacgacggc ccggtgagct tgagcctgaa	8940
[1999]	agagagttcg acagaatcaa tttcgggtgc gttgacggcg gcctggcgca aaatctcctg	9000
[2000]	cacgtctcct gagttgtctt gataggcgat ctcgccatg aactgctcga tctcttcctc	9060
[2001]	ctggagatct ccgcgtcccg ctcgctccac ggtggcggcg aggtcgttgg aaatgcgggc	9120
[2002]	catgagctgc gagaaggcgt tgaggcctcc ctggttcag acgcggtgt agaccacgcc	9180
[2003]	cccttcggca tcgcgggcgc gcatgaccac ctgcgcgaga ttgagctcca cgtgccgggc	9240
[2004]	gaagacggcg tagtttcgca ggcgtgaaa gaggtagttg aggggtgttg cgggtgtgtc	9300
[2005]	tgccacgaag aagtacataa ccagcgtcg caacgtggat tcgttgatat ccccaaggc	9360
[2006]	ctcaaggcgc tccatggcct cgtagaagtc cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg	9420
[2007]	cgcgcacag gttaactcct cctccagaag acggatgagc tcggcgacag tgtcgcgcac	9480
[2008]	ctcgcgtca aaggctacag gggcctcttc ttcttcttca atctcctctt ccataaggc	9540
[2009]	ctcccccttct tcttctctg gcggcggttg gggagggggg acacggcggc gacgacggcg	9600
[2010]	caccgggagg cggtcgacaa agcgtcgat catctcccc cggcgacggc gcatggtctc	9660
[2011]	ggtgacggcg cggccgttct cgcgggggcg cagttggaag acgccgccg tcatgtcccc	9720
[2012]	gttatgggtt ggcggggggc tgccatgcg cagggatacg gcgctaacga tgcattctca	9780
[2013]	caattgttgt gtaggtactc gccgcggag ggacctgagc gagtccgcat cgaccgatc	9840
[2014]	ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc tgagcaccgt	9900
[2015]	ggcgggcggc agcgggcggc ggtcggggtt gtttctggcg gaggtgctgc tgatgatgta	9960

[2016]	attaaagtag	gcggtcttga	gacggcggat	ggtcgacaga	agcaccatgt	ccttgggtcc	10020
[2017]	ggcctgctga	atgcgcaggc	ggtcggccat	gccccaggct	tcgttttgac	atcggcgcag	10080
[2018]	gtctttgtag	tagtcttga	tgagccttc	taccggcaact	tcttcttctc	cttctcttgc	10140
[2019]	tcctgcatct	cttgcatcta	tcgctgcggc	ggcggcggag	tttggccgta	ggtggcgccc	10200
[2020]	tcttctccc	atgcgtgtga	ccccgaagcc	cctcatcggc	tgaagcaggg	ctaggtcggc	10260
[2021]	gacaacgcgc	tcggctaata	tggcctgctg	cacctgcgtg	agggtagact	ggaagtcatc	10320
[2022]	catgtccaca	aagcgggtgt	atgcgcccgt	gttgatggtg	taagtgcagt	tggccataac	10380
[2023]	ggaccagtta	acggtctggt	gacccggctg	cgagagctcg	gtgtacctga	gacgcgagta	10440
[2024]	agccctcgag	tcaaatacgt	agtcgttgca	agtccgcacc	aggtagtgg	atcccaccaa	10500
[2025]	aaagtgcggc	ggcggctggc	ggtagagggg	ccagcgtagg	gtggccgggg	ctccgggggc	10560
[2026]	gagatcttcc	aacataaggc	gatgatatcc	gtagatgtac	ctggacatcc	aggtagtggc	10620
[2027]	ggcggcgggt	gtggaggcgc	gcggaaagtc	gcggacgcgg	ttccagatgt	tgcgcagcgg	10680
[2028]	caaaaagtgc	tccatggctg	ggacgctctg	gccggtcagg	cgcgcgcaat	cgttgacgct	10740
[2029]	ctagaccgtg	caaaaggaga	gcctgtaagc	gggcactctt	ccgtggctctg	gtggataaat	10800
[2030]	tcgcaagggt	atcatggcgg	acgaccgggg	ttcgagcccc	gtatccggcc	gtccgccgtg	10860
[2031]	atccatgcgg	ttaccgccc	cgtgtcgaac	ccaggtgtgc	gacgtcagac	aacgggggag	10920
[2032]	tgctcctttt	ggcttccttc	caggcgcggc	ggctgctgcg	ctagcttttt	tggccactgg	10980
[2033]	ccgcgcgcag	cgtaagcgg	taggctggaa	agcgaaagca	ttaagtggct	cgctccctgt	11040
[2034]	agccggaggg	ttattttcca	agggttgagt	cgcgggaccc	ccggttcgag	tctcggaccg	11100
[2035]	gccggactgc	ggcgaaacgg	ggtttgcttc	ccggtcatgc	aagacccgc	ttgcaaattc	11160
[2036]	ctccggaaac	agggacgagc	cccttttttg	cttttcccag	atgcatccgg	tgctgcggca	11220
[2037]	gatgcgcccc	cctcctcagc	agcggcaaga	gcaagagcag	cggcagacat	gcagggcacc	11280
[2038]	ctccccctct	cctaccgcgt	caggaggggc	gacatccgcg	gttgacgcgg	cagcagatgg	11340
[2039]	tgattacgaa	ccccgcggc	gccgggcccc	gactacctg	gacttgagg	agggcgaggg	11400
[2040]	cctggcgcgg	ctaggagcgc	cctctcctga	gcggtaccca	agggtgcagc	tgaagcgtga	11460
[2041]	tacgcgtgag	gcgtacgtgc	cgcggcagaa	cctgtttcgc	gaccgcgagg	gagaggagcc	11520
[2042]	cgaggagatg	cgggatcgaa	agttccacgc	agggcgcgag	ctgcggcatg	gcctgaatcg	11580
[2043]	cgagcggttg	ctgcgcgagg	aggactttga	gcccgcgcg	cgaaccggga	ttagtcccgc	11640
[2044]	gcgcgcacac	gtggcgccg	ccgacctggt	aaccgcatac	gagcagacgg	tgaaccagga	11700
[2045]	gattaacttt	caaaaaagct	ttaacaacca	cgtgcgtacg	cttgtggcgc	gcgaggaggt	11760
[2046]	ggctatagga	ctgatgcata	tgtgggactt	tgtaagcgcg	ctggagcaaa	acccaaatag	11820
[2047]	caagccgctc	atggcgcagc	tgttccttat	agtgcagcac	agcagggaca	acgaggcatt	11880
[2048]	cagggatgcg	ctgctaaaca	tagtagagcc	cgagggccgc	tggtgctcgc	atttgataaa	11940
[2049]	catcctgcag	agcatagtgg	tgcaggagcg	cagcttgagc	ctggctgaca	aggtagccgc	12000
[2050]	catcaactat	tccatgctta	gcctgggcaa	gttttacgcc	cgcaagatat	accatacccc	12060
[2051]	ttacgttccc	atagacaagg	aggtaaagat	cgagggggtc	tacatgcgca	tggcgctgaa	12120
[2052]	ggtgcttacc	ttgagcgacg	acctgggcgt	ttatcgcaac	gagcgcatcc	acaaggccgt	12180
[2053]	gagcgtgagc	cggcggcgcg	agctcagcga	ccgcgagctg	atgcacagcc	tgcaaagggc	12240
[2054]	cctggctggc	acgggcagcg	gcgatataga	ggccgagtcc	tactttgacg	cgggcgctga	12300
[2055]	cctgcgctgg	gccccaaagc	gacgcgccct	ggaggcagct	ggggccggac	ctgggctggc	12360
[2056]	ggtggcaccc	gcgcgcgctg	gcaacgtcgg	cggcgtggag	gaatatgacg	aggacgatga	12420
[2057]	gtacgagcca	gaggacggcg	agtactaagc	ggtgatgttt	ctgatcagat	gatgcaagac	12480

[2058]	gcaacggacc cggcgggtgcg ggcggcgctg cagagccagc cgtccggcct taactccacg	12540
[2059]	gacgactggc gccaggtcat ggaccgcatc atgtcgctga ctgcgcgcaa tcctgacgcg	12600
[2060]	ttccggcagc agccgcaggc caaccggctc tccgcaattc tggaagcggg ggtcccggcg	12660
[2061]	cgcgcaaacc ccacgcacga gaaggtgctg gcgatcgtaa acgcgctggc cgaaaacagg	12720
[2062]	gccatccggc ccgacgaggc cggcctggtc tacgacgcgc tgcttcagcg cgtggctcgt	12780
[2063]	tacaacagcg gcaacgtgca gaccaacctg gaccggctgg tgggggatgt gcgcgaggcc	12840
[2064]	gtggcgcagc gtgagcgcgc gcagcagcag ggcaacctgg gctccatggg tgcactaaac	12900
[2065]	gccttcctga gtacacagcc cgccaacgtg ccgcggggac aggaggacta caccaacttt	12960
[2066]	gtgagcgcac tgcggctaata ggtgactgag acaccgcaaa gtgaggtgta ccagtctggg	13020
[2067]	ccagactatt ttttccagac cagtagacaa ggcctgcaga ccgtaaacct gagccaggct	13080
[2068]	ttcaaaaact tgcaggggct gtgggggggtg cgggctccca caggcgaccg cgcgaccgtg	13140
[2069]	tctagcttgc tgacgcccga ctcgcgcctg ttgctgctgc taatagcgcc cttcacggac	13200
[2070]	agtggcagcg tgtcccgga cacataccta ggtcacttgc tgacactgta ccgcgaggcc	13260
[2071]	ataggtcagg cgcatgtgga cgagcactt ttccaggaga ttacaagtgt cagccgcgcg	13320
[2072]	ctggggcagg aggacacggg cagcctggag gcaaccctaa actacctgct gaccaaccgg	13380
[2073]	cggcagaaga tccctcgtt gcacagtta aacagcgagg aggagcgcat tttgcgtac	13440
[2074]	gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg cgcgacggg taacgcccag cgtggcgtg	13500
[2075]	gacatgaccg cgcgcaacat ggaaccgggc atgtatgcct caaacggcc gtttatcaac	13560
[2076]	cgcctaattg actacttgca tcgcgcggcc gccgtgaacc ccgagtattt caccaatgcc	13620
[2077]	atcttgaacc cgcactggct accgccccct ggtttctaca ccgggggatt cgaggtgccc	13680
[2078]	gaggtaacg atggattcct ctgggacgac atagacgaca gcgtgttttc cccgcaaccg	13740
[2079]	cagaccctgc tagagttgca acagcgcgag caggcagagg cggcgtgctg aaaggaaagc	13800
[2080]	ttccgcaggc caagcagctt gtccgatcta ggcgctgcgg ccccgcggtc agatgctagt	13860
[2081]	agccatttc caagcttgat aggtctctt accagcactc gcaccaccg cccgcgcctg	13920
[2082]	ctgggcgagg aggagtacct aaacaactcg ctgctgcagc cgcagcgcga aaaaaactg	13980
[2083]	cctccggcat ttcccaacaa cgggtagag agcctagtgg acaagatgag tagatggaag	14040
[2084]	acgtacgcgc aggagcacag ggacgtgcca ggcccgcgc cgcaccaccg tcgtcaaagg	14100
[2085]	cacgaccgtc agcgggggtct ggtgtgggag gacgatgact cggcagacga cagcagctc	14160
[2086]	ctggatttgg gagggagtgg caaccggtt gcgcacctc gcccaggt ggggagaatg	14220
[2087]	ttttaaaaa aaaaaagcat gatgcaaat aaaaaactca ccaaggccat ggcaccgagc	14280
[2088]	gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcgcc gatgtatgag gaaggtcctc	14340
[2089]	ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgcagtggc ggcgcgctg ggttctccct	14400
[2090]	tcgatgctcc cctggaccgg ccgtttgtgc ctccgcggtc cctgcggcct accgggggga	14460
[2091]	gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga caccaccgt gtgtacctgg	14520
[2092]	tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac agcaacttcc	14580
[2093]	tgaccacggc cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca cagaccatca	14640
[2094]	atcttgacga ccggtcgcac tggggcgcg acctgaaaac catcctgcat accaactatg	14700
[2095]	caaatgtgaa cgagttcatg tttaccaata agtttaaggc gcgggtgatg gtgtcgcgt	14760
[2096]	tgctactaa ggacaatcag gtggagctga aatacagtg ggtggagtcc acgctgccc	14820
[2097]	agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgatc gtggagcact	14880
[2098]	acttgaaagt gggcagacag aacggggttc tggaaagcga catcggggta aagtttgaca	14940
[2099]	cccgaactt cagactgggg tttgaccccg tcaactgtct tgtcatgcct ggggtatata	15000

[2100]	caaacgaagc cttccatcca gacatcattt tgctgccagg atgcgggggtg gacttcaccc	15060
[2101]	acagccgcct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca acccttccag gagggcttta	15120
[2102]	ggatcaccta cgatgatctg gaggttggtg acattcccgc actgttggat gtggacgcct	15180
[2103]	accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgcaggc ggcagcaaca	15240
[2104]	gcagtggcag cggcgcggaa gagaactcca acgcggcagc cgcggcaatg cagccggttg	15300
[2105]	aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acacctttgc cacacgggct gaggagaagc	15360
[2106]	gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc tgcgcaaccc gaggtcgaga	15420
[2107]	agcctcagaa gaaaccggtg atcaaaccct tgacagagga cagcaagaaa cgcagttaca	15480
[2108]	acctaataag caatgacagc accttcaccc agtaccgcag ctggtacctt gcatacaact	15540
[2109]	acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggacctgct ttgcactcct gacgtaacct	15600
[2110]	gcggctcgga gcaggtctac tggctgttgc cagacatgat gcaagacccc gtgaccttcc	15660
[2111]	gctccacgcg ccagatcagc aactttccgg tgggtggcgc cgagctgttg cccgtgcact	15720
[2112]	ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgccag tttacctctc	15780
[2113]	tgaccacagt gttcaatcgc tttcccgaga accagatttt ggcgcgcccg ccagcccca	15840
[2114]	ccatcaccac cgtcagtga aacgttctct ctctcacaga tcacgggacg ctaccgctgc	15900
[2115]	gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga cgccagacgc cgcacctgcc	15960
[2116]	cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgccgcgct cctatcgagc cgcacttttt	16020
[2117]	gagcaagcat gtccatcctt atatcgcca gcaataacac aggctggggc ctgcgcttcc	16080
[2118]	caagcaagat gtttggcggg gccaaagaag gctccgacca acaccagtg cgcgtgcgcg	16140
[2119]	ggcactaccg cgcgccttg ggcgcgaca aacgcggccg cactggggcg accaccgtcg	16200
[2120]	atgacgccat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta cagccccag ccgccaccag	16260
[2121]	tgtccacagt ggacgcggcc attcagaccg tgggtgcgcg agcccggcg tatgctaaaa	16320
[2122]	tgaagagacg gcggaggcgc gtagcacgtc gccaccgcg ccgaccggc actgccgccc	16380
[2123]	aacgcgcggc ggcgccctg cttaccgcg cagctcgac cggccgacgg gcggccatgc	16440
[2124]	gggcccctcg aaggctggcc gcgggtattg tcaactgtcc cccaggtcc aggcgacgag	16500
[2125]	cggccgcgc agcagcccg gccattagt ctatgactca gggctgcagg ggcaacgtgt	16560
[2126]	attgggtgcg cgactcggtt agcggcctgc gcgtgcccg gcgcaccgc ccccgcgca	16620
[2127]	actagattgc aagaaaaaac tacttagact cgtactgttg tatgtatcca gcggcggcgg	16680
[2128]	cgcgcaacga agctatgtcc aagcgcaaaa tcaagaaga gatgctccag gtcacgcgc	16740
[2129]	cggagatcta tggcccccg aagaaggaag agcaggatta caagccccga aagctaaagc	16800
[2130]	gggtcaaaaa gaaaaagaaa gatgatgatg atgaacttga cgacgagtg gaactgtgc	16860
[2131]	acgctaccgc gcccgagcga cgggtacagt ggaaaggctc acgcgtaaaa cgtgttttgc	16920
[2132]	gaccggcac caccgtagtc ttacgcccgt gtgagcgtc caccgcacc tacaagcgcg	16980
[2133]	tgtatgatga ggtgtacggc gacgaggacc tgcttagca ggccaacgag cgcctcgggg	17040
[2134]	agtttgcta cgaaaagcgg cataaggaca tgctggcggt gccgctggac gagggcaacc	17100
[2135]	caacacctag cctaaagccc gtaacactgc agcagggtct gcccgcgctt gcaccgtccg	17160
[2136]	aagaaaagcg cggcctaaag cgcgagctg gtgacttggc accaccgtg cagctgatgg	17220
[2137]	taccaagcg ccagcgactg gaagatgtct tggaaaaaat gaccgtggaa cctgggctgg	17280
[2138]	agcccaggt ccgctgcgg ccaatcaagc aggtggcgcc gggactgggc gtgcagaccg	17340
[2139]	tggacgttca gataccact accagtagca ccagtattgc caccgccaca gagggcatgg	17400
[2140]	agacacaaac gtccccggtt gcctcagcgg tggcggtgc cgcggtgcag gcggtcgctg	17460
[2141]	cggccgcgtc caagacctct acggagggtgc aaacggaccc gtggatgttt cgcgtttcag	17520

[2142]	ccccccggcg	cccgcgcggt	tcgaggaagt	acggcgccgc	cagcgcgcta	ctgcccgaat	17580
[2143]	atgccctaca	tccttccatt	gcgcctaccc	ccggctatcg	tggctacacc	taccgcccc	17640
[2144]	gaagacgagc	aactaccgga	cgcgaacca	ccactggaac	ccgccgccgc	cgtegccgtc	17700
[2145]	gccagcccgt	gctggccccg	atttccgtgc	gcagggtggc	tcgcgaagga	ggcaggaccc	17760
[2146]	tgggtgctgc	aacagcgcgc	taccacccca	gcatcgttta	aaagccggtc	tttgtggttc	17820
[2147]	ttgcagatat	ggccctcacc	tgccgcctcc	gtttcccggg	gccgggattc	cgaggaagaa	17880
[2148]	tgcaccgtag	gaggggcatg	gccggccacg	gcctgacggg	cggcatgcgt	cgtgcgcacc	17940
[2149]	accggcgggc	gcgcgcgtcg	caccgtcgca	tgcgcggcgg	tatcctgccc	ctccttattc	18000
[2150]	cactgatcgc	cgcggcgatt	ggcgccgtgc	ccggaattgc	atccgtggcc	ttgcaggcgc	18060
[2151]	agagacactg	attaaaaaca	agttgcatgt	ggaaaaatca	aaataaaaag	tctggactct	18120
[2152]	cacgtctgct	tggctctgta	actattttgt	agaatggaag	acatcaactt	tgcgtctctg	18180
[2153]	gccccgcgac	acggctcgcg	cccgttcatt	ggaaactggc	aagatatcgg	caccagcaat	18240
[2154]	atgagcggtg	gcgccttcag	ctggggctcg	ctgtggagcg	gcattaaaaa	tttcggttcc	18300
[2155]	accgttaaga	actatggcag	caaggcctgg	aacagcagca	caggccagat	gctgagggat	18360
[2156]	aagttagaag	agcaaaatth	ccaacaaaag	gtggtagatg	gcctggcctc	tggcattagc	18420
[2157]	ggggtggtgg	acctggccaa	ccaggcagtg	caaaataaga	ttaacagtaa	gcttgatccc	18480
[2158]	cgcctcccg	tagaggagcc	tccaccggcc	gtggagacag	tgtctccaga	ggggcgtggc	18540
[2159]	gaaaagcgtc	cgcgccccga	cagggaagaa	actctggtga	cgcaaataga	cgagcctccc	18600
[2160]	tcgtacgagg	aggcactaaa	gcaaggcctg	cccaccaccc	gtcccatcgc	gcccatggct	18660
[2161]	accggagtgc	tgggccagca	cacaccgta	acgtgggacc	tgccctcccc	cgcgcacacc	18720
[2162]	cagcagaaac	ctgtgctgcc	aggcccgacc	gccgttgttg	taaccctgcc	tagccgcgcg	18780
[2163]	tccttcgccc	gcgcgccag	cggctccgca	tcgttgccgg	ccgtagccag	tggcaactgg	18840
[2164]	caaagcacac	tgaacagcat	cgtgggtctg	ggggtgcaat	ccctgaagcg	ccgacgatgc	18900
[2165]	ttctgaatag	ctaactgtgc	gtatgtgtgt	catgtatgcg	tccatgtcgc	cgcagagga	18960
[2166]	gctgctgagc	cgcgcgcgc	ccgtttcca	agatggctac	cccttcgatg	atgccgcagt	19020
[2167]	ggtcttacat	gcacatctcg	ggccaggacg	cctcgagta	cctgagcccc	gggctggtgc	19080
[2168]	agtttgcccc	cgcaccgag	acgtacttca	gcctgaataa	caagtttaga	aacccacagg	19140
[2169]	tggcgccctac	gcacgacgtg	accacagacc	ggtcccagcg	tttgacgtcg	cggttcatcc	19200
[2170]	ctgtggaccg	taggatact	gcgtactcgt	acaaggcgcg	gttcacccta	gctgtgggtg	19260
[2171]	ataaccgtgt	gctggacatg	gcttcacagt	actttgacat	ccgcggcgtg	ctggacaggg	19320
[2172]	gccctacttt	taagccctac	tctggcactg	cctacaacgc	cctggctccc	aagggtgccc	19380
[2173]	caaatccttg	cgaatgggat	gaagctgcta	ctgctcttga	aataaaccta	gaagaagagg	19440
[2174]	acgatgacaa	cgaagacgaa	gtagacgagc	aagctgagca	gcaaaaaact	cacgtatttg	19500
[2175]	ggcaggcgcc	ttattctggt	ataaatatta	caaaggaggg	tattcaaata	ggtgtcgaag	19560
[2176]	gtcaaacacc	taaatatgcc	gataaaacat	ttcaacctga	acctcaaata	ggagaatctc	19620
[2177]	agtgttacga	aactgaaatt	aatcatgcag	ctgggagagt	ccttaaaaag	actaccccaa	19680
[2178]	tgaaccatg	ttacggttca	tatgcaaaac	ccacaaatga	aaatggaggg	caaggcattc	19740
[2179]	ttgtaaagca	acaaaaatga	aagctagaaa	gtcaagtgga	aatgcaattt	ttctcaactg	19800
[2180]	gaagcggttc	tcgtacctg	gagcctggcc	cagtactgcg	cgtgtgttcc	ggaagcagat	19860
[2181]	acatggacgg	aacaatgtcc	caggttgccg	gttctggctc	ccctaaagtg	gtattgtaca	19920
[2182]	gtgaagatgt	agatatagaa	acccagaca	ctcatatttc	ttacatgccc	actattaagg	19980
[2183]	aaggtaaactc	acgagaacta	atgggccaac	aatctatgcc	caacaggcct	aattacattg	20040

[2184]	cttttaggga caattttatt ggtctaattgt attacaacag cacgggtaat atgggtgttc	20100
[2185]	tggcgggcca agcatcgcag ttgaatgctg ttgtagattt gcaagacaga aacacagagc	20160
[2186]	tttcatacca gcttttgctt gattccattg gtgatagaac cagggtacttt tctatgtgga	20220
[2187]	atcaggtctgt tgacagctat gatccagatg ttagaattat tgaaaatcat ggaactgaag	20280
[2188]	atgaacttcc aaattactgc tttccactgg gaggtgtgat taatacagag actctttacca	20340
[2189]	aggtaaaacc taaaacaggt caggaaaatg gatgggaaaa agatgctaca gaattttcag	20400
[2190]	ataaaaatga aataagagtt ggaaataatt ttgccatgga aatcaatcta aatgcccaacc	20460
[2191]	tgtggagaaa tttcctgtac tccaacatag cgctgtattt gcccgacaag ctaaagtaca	20520
[2192]	gtccttccaa cgtaaaaatt tctgataacc caaacaccta cgactacatg aacaagcgag	20580
[2193]	tgggtgctcc cgggttagtg gactgctaca ttaaccttgg agcacgctgg tcccttgact	20640
[2194]	atatggacaa cgtcaaccca tttaaccacc accgcaatgc tggcctgcgc taccgctcaa	20700
[2195]	tgttgctggg caatggctgc tatgtgccct tccacatcca ggtgcctcag aagttctttg	20760
[2196]	ccattaaaaa cctccttctc ctgccgggct catacaccta cgagtggaaac ttcaggaagg	20820
[2197]	atgttaacat ggttctgcag agctccctag gaaatgacct aagggttgac ggagccagca	20880
[2198]	ttaagtttga tagcatttgc ctttacgcca ctttcttccc catggcccaac aacaccgcct	20940
[2199]	ccacgttga ggccatgctt agaaacgaca ccaacgacca gtcttttaac gactatctct	21000
[2200]	ccgccgcaa catgctctac cctatacccg ccaacgctac caacgtgccc atatccatcc	21060
[2201]	cctcccga ctagggcggt ttcgcggct gggccttcac gcgccttaag actaaggaaa	21120
[2202]	ccccatcact gggctcgggc tacgaccctt attacaccta ctctggctct ataccctacc	21180
[2203]	tagatggaa cttttacctc aaccacacct ttaagaaggc tgccattacc tttgactctt	21240
[2204]	ctgtcagctg gcttggaat gaccgcctgc ttaccccaa cgagtttgaa attaagcgt	21300
[2205]	cagttgacgg ggagggttac aacgttgccc agtghtaacat gaccaaagac tggttcctgg	21360
[2206]	tacaaatgct agctaactat aacattggct accagggtt ctatatccca gagagctaca	21420
[2207]	aggaccgat gtactccttc tttagaaact tccagcccat gagccgtcag gtggtggatg	21480
[2208]	atactaaata caaggactac caacaggtgg gcactctaca ccaacacaac aactctggat	21540
[2209]	ttgttgcta ccttgcccc accatgcgcg aaggacaggc ctaccctgct aacttcccc	21600
[2210]	atccgcttat aggcaagacc gcagttgaca gcattaccca gaaaaagttt ctttgcgatc	21660
[2211]	gcaccctttg gcgcaccca ttctccagta actttatgtc catgggcgca ctcacagacc	21720
[2212]	tgggcaaaa cttctctac gccaaactcg cccactccct agacatgact tttgaggtgg	21780
[2213]	atcccatgga cgagcccacc cttctttatg ttttgtttga agtctttgac aaggtccgtg	21840
[2214]	tgcaccagcc gcaccgcggc gtcacgaaa ccgtgtacct gcgcacgccc ttctcggccg	21900
[2215]	gcaacgccac aacataaaga agcaagcaac atcaacaaca gctgccgcca tgggctccag	21960
[2216]	tgagcaggaa ctgaaagcca ttgtcaaaga tcttggttgt gggccatatt ttttgggcac	22020
[2217]	ctatgacaag cgctttccag gctttgttcc tccacacaag ctgcctgcg ccatagtcaa	22080
[2218]	tacggccggt cgcgagactg ggggcgtaca ctggatggcc tttgcctgga acccgactc	22140
[2219]	aaaaacatgc tacctctttg agccctttgg cttttctgac cagcgactca agcaggttta	22200
[2220]	ccagtttgag tacgagtcac tctgcgccg tagcgccatt gcttcttccc ccgaccgtg	22260
[2221]	tataacgtg gaaaagtcca cccaaagcgt acaggggccc aactcggccg cctgtggact	22320
[2222]	attctgctgc atgtttctcc acgcctttgc caactggccc caaactccca tggatcacia	22380
[2223]	ccccaccatg aaccttatta ccggggtacc caactccatg ctcaacagtc cccaggtaca	22440
[2224]	gccaccctg cgtcgcaacc aggaacagct ctacagcttc ctggagcgcc actcgcccta	22500
[2225]	cttccgcagc cacagtgcgc agattaggag cgccacttct ttttgtcact tgaaaaacat	22560

[2226]	gtaaaaataa	tgtactagag	acactttcaa	taaaggcaaa	tgctttttatt	tgtacactct	22620
[2227]	cgggtgatta	tttaccceca	cccttgccgt	ctgcgccgtt	taaaaatcaa	aggggttctg	22680
[2228]	ccgcgcacg	ctatgcgcca	ctggcaggga	cacgttgcca	tactggtgtt	tagtgctcca	22740
[2229]	cttaaaactca	ggcacaacca	tccgcggcag	ctcggtgaa	ttttcactcc	acaggctgcg	22800
[2230]	caccatcacc	aacgcgttta	gcaggctggg	cgccgatatc	ttgaagtcgc	agttggggcc	22860
[2231]	tccgccctgc	gcgcgcgagt	tgcgatacac	agggttgag	cactggaaca	ctatcagcgc	22920
[2232]	cgggtggtgc	acgtggcca	gcacgtctt	gtcggagatc	agatccgcgt	ccaggctctc	22980
[2233]	cgcttgctc	agggcgaaag	gagtcacatt	tggtagctgc	cttcccaaaa	agggcgcgctg	23040
[2234]	cccaggcttt	gagttgcact	cgcaccgtag	tgccatcaaa	aggtgaccgt	gcccggctctg	23100
[2235]	ggcgtagga	tacagcgct	gcataaaagc	cttgatctgc	ttaaaagcca	cctgagcctt	23160
[2236]	tgcccttca	gagaagaaca	tgccgcaaga	cttgccgga	aactgattgg	ccggacaggc	23220
[2237]	cgctcgtgc	acgcagcacc	ttgcgtcggt	gttgagatc	tgaccacat	ttcggcccca	23280
[2238]	ccgttcttc	acgatcttgg	ccttgctaga	ctgctcctc	agcgcgcgt	gcccgttttc	23340
[2239]	gctcgcaca	tccatttcaa	tcacgtgctc	cttatttata	ataatgcttc	cgtgtagaca	23400
[2240]	cttaagctcg	ccttcgatct	cagcgcagcg	gtgcagccac	aacgcgcagc	ccgtgggctc	23460
[2241]	gtgatgcttg	taggtcacct	ctgcaaacga	ctgcaggtac	gcctgcagga	atcgcccat	23520
[2242]	catcgcaca	aaggtcttgt	tgctggtgaa	ggtcagctgc	aaccgcggt	gctcctcgtt	23580
[2243]	cagccaggtc	ttgcatacgg	ccgccagagc	ttccacttgg	tcaggcagta	gtttgaagtt	23640
[2244]	cgcttttaga	tcgttatcca	cgtggtactt	gtccatcagc	gcgcgcgcag	cctccatgcc	23700
[2245]	cttctccac	gcagacacga	tcggcacact	cagcgggttc	atcacgtaa	tttactttc	23760
[2246]	cgcttcgtg	ggctcttct	cttctcttg	cgctccgata	ccacgcgcca	ctgggtcgtc	23820
[2247]	ttcattcagc	cgccgcactg	tgcgcttacc	tcctttgcca	tgcttgatta	gcaccggtgg	23880
[2248]	gttgctgaaa	cccaccattt	gtagcgccac	atcttctctt	tcttctcgc	tgtccacgat	23940
[2249]	tacctctggt	gatggcgggc	gctcgggctt	gggagaagg	cgcttctttt	tcttcttggg	24000
[2250]	cgcaatggcc	aaatccgccg	ccgaggtcga	tgccgcggg	ctgggtgtgc	gcggcaccag	24060
[2251]	cgctcttgt	gatgagctt	cctcgtctc	ggactcgata	cgccgcctca	tccgtttttt	24120
[2252]	tggggcgcc	cggggaggcg	gcggcgacgg	ggacggggac	gacacgtcct	ccatggttgg	24180
[2253]	gggacgtgc	gccgcaccgc	gtccgcgtc	gggggtggtt	tcgcgtgct	cctcttccc	24240
[2254]	actggccatt	tccttctct	ataggcagaa	aaagatcatg	gagtcagtcg	agaagaagga	24300
[2255]	cagcctaacc	gccccctctg	agttcgccac	caccgcctcc	accgatgccg	ccaacgcgc	24360
[2256]	taccaccttc	ccgctcagg	caccccgct	tgaggaggag	gaagtgatta	tcgagcagga	24420
[2257]	cccaggtttt	gtaagcgaag	acgacgagga	ccgctcagta	ccaacagagg	ataaaaagca	24480
[2258]	agaccaggac	aacgcagagg	caaacgagga	acaagtcggg	cggggggacg	aaaggcatgg	24540
[2259]	cgactaccta	gatgtgggag	acgacgtgct	gttgaaagcat	ctgcagcgcc	agtgcgcat	24600
[2260]	tatctgcgac	gcgttgcaag	agcgcagcga	tgtgcccctc	gccatagcgg	atgtcagcct	24660
[2261]	tgctacgaa	cgccacctat	tctcaccgcg	cgtaccccc	aaacgccaa	aaaacggcac	24720
[2262]	atgcgagccc	aaccgcgcc	tcaacttcta	ccccgtattt	gccgtgccag	aggtgcttgc	24780
[2263]	cacctatcac	atctttttcc	aaaactgcaa	gataccccta	tcctgccgtg	ccaaccgcag	24840
[2264]	ccgagcggac	aagcagctgg	ccttgccgga	gggcgctgtc	atacctgata	tcgcctcgtc	24900
[2265]	caacgaagtg	caaaaaatct	ttgagggtct	tgacgcgac	gagaagcgcg	cggcaaacgc	24960
[2266]	tctgcaacag	gaaaacagcg	aaaatgaaag	tcactctgga	gtgttggtgg	aactcgaggg	25020
[2267]	tgacaacgcg	cgctagccg	tactaaaacg	cagcatcgag	gtcaccact	ttgcctaccc	25080

[2268]	ggcacttaac ctacccccca aggtcatgag cacagtcag agtgagctga tcgtgcgccg	25140
[2269]	tgcgacagccc ctggagaggg atgcaaattt gcaagaacaa acagaggagg gcctacccgc	25200
[2270]	agttggcgac gagcagctag cgcgctggct tcaaacgcgc gagcctgccg acttgaggga	25260
[2271]	gcgacgcaaa ctaatgatgg ccgcagtgtc cgttaccgtg gagcttgagt gcatgcagcg	25320
[2272]	gttctttgct gacccggaga tgcagcgcaa gctagaggaa acattgcact acacctttcg	25380
[2273]	acagggtctac gtacgccagg cctgcaagat ctccaacgtg gagctctgca acctggtctc	25440
[2274]	ctaccttga attttgcacg aaaaccgcct tgggcaaaac gtgcttcatt ccacgctcaa	25500
[2275]	ggcgaggcg cgccgcgact acgtccgcga ctgcgtttac ttatttctat gctacacctg	25560
[2276]	gcagacggcc atgggcgttt ggcagcagtg cttggaggag tgcaacctca aggagctgca	25620
[2277]	gaaactgcta aagcaaaact tgaaggacct atggacggcc ttcaacgagc gctccgtggc	25680
[2278]	cgcgcacctg gcggacatca ttttccccga acgctgtctt aaaaccctgc aacagggtct	25740
[2279]	gccagacttc accagtcaaa gcatgttgca gaactttagg aactttatcc tagagcgctc	25800
[2280]	aggaatcttg cccgccacct gctgtgcact tcctagcgac tttgtgccc ttaagtaccg	25860
[2281]	cgaatgccct ccgccgcttt ggggccactg ctacctctg cagctagcca actacctgc	25920
[2282]	ctaccactct gacataatgg aagacgtgag cggtagcggc ctactggagt gtcactgtcg	25980
[2283]	ctgcaacctc tgcacccgc accgctccct ggtttgcaat tcgcagctgc ttaacgaaag	26040
[2284]	tcaaattatc ggtacctttg agctgcaggg tccctcgctt gacgaaaagt ccgcggctcc	26100
[2285]	ggggttgaaa ctactccgg ggctgtggac gtgcggttac cttcgcaaat ttgtacctga	26160
[2286]	ggactaccac gccacgaga ttaggttcta cgaagaccaa tccgcccgc caaatgcgga	26220
[2287]	gcttaccgcc tgcgtcatc cccaggcca cattcttggc caattgcaag ccatcaacaa	26280
[2288]	agcccgccaa gattttctgc tacgaaagg acggggggtt tacttggacc ccagtcagg	26340
[2289]	cgaggagctc aacccaatcc ccccgccgc gcagccctat cagcagcagc cgcgggcct	26400
[2290]	tgcttcccag gatggcacc aaaaagaagc tgcagctgcc gccgccacc acggacgagg	26460
[2291]	aggaatactg ggacagtcag gcagaggagg ttttgacga ggaggaggag gacatgatgg	26520
[2292]	aagactggga gacctagac gaggaagctt ccgaggtcga agaggtgtca gacgaaacac	26580
[2293]	cgtcaccctc ggtcgcatt ccctcgccg cgccccagaa atcggaacc ggttcagca	26640
[2294]	tggtacaac ctccgtcct caggcgccgc cggcactgcc cgttcgcca cccaaccgta	26700
[2295]	gatgggacac cactggaacc agggccggt agtccaagca gccgccgcc ttagcccaag	26760
[2296]	agcaacaaca gcgcaaggc taccgtcat ggcgcgggca caagaacgcc atagtgtctt	26820
[2297]	gcttgcaaga ctgtgggggc aacatctcct tcgcccgcg ctttcttctc taccatcacg	26880
[2298]	gcgtggcctt cccccgtaac atcctgcatt actaccgtca tctctacag ccatactgca	26940
[2299]	ccggcggcag cggcagcggc agcaacagca gcggccacac agaagcaaag gcgaccggat	27000
[2300]	agcaagactc tgacaaagcc caagaaatcc acagcggcgg cagcagcagg aggaggagcg	27060
[2301]	ctgcgtctgg cgcccaacga acccgatcg acccgcgagc ttagaaacag gatttttccc	27120
[2302]	actctgtatg ctatatctca acagagcagg ggccaagaac aagagctgaa aataaaaaac	27180
[2303]	aggtctctgc gatccctcac ccgcagctgc ctgtatcaca aaagcgaaga tcagcttcgg	27240
[2304]	cgcacgctgg aagacgcgga ggctctctc agtaaatact gcgcgctgac tcttaaggac	27300
[2305]	tagtttcgcg cctttctca aatttaagcg cgaaaactac gtcattctca gcggccacac	27360
[2306]	ccggcgccag cacctgtcgt cagcgccatt atgagcaagg aaattcccac gccctacatg	27420
[2307]	tggagttacc agccacaaat gggacttgcg gctggagctg cccaagacta ctcaaccgga	27480
[2308]	ataaactaca tgagcgcggg accccacatg atatccggg tcaacggaat ccgcgcccac	27540
[2309]	cgaaaccgaa ttctcttga acaggcggt attaccacca cacctcgtaa taaccttaat	27600

[2310]	ccccgtagtt	ggcccgtgc	cctggtgtac	caggaaagtc	ccgctccac	cactgtggta	27660
[2311]	cttcccagag	acgcccaggc	cgaagttcag	atgactaact	caggggcgca	gcttgccggc	27720
[2312]	ggctttcgtc	acagggtgcg	gtcgcccggg	cagggtataa	ctcacctgac	aatcagaggg	27780
[2313]	cgaggtattc	agctcaacga	cgagtcggtg	agctcctcgc	ttggtctccg	tccggacggg	27840
[2314]	acatttcaga	tcggcggcgc	cggccgtcct	tcattcacgc	ctcgtcaggc	aatcctaact	27900
[2315]	ctgcagacct	cgtcctctga	gccgcgctct	ggaggcattg	gaactctgca	atttatttag	27960
[2316]	gagtttgtgc	catcggtcta	ctttaacccc	ttctcgggac	ctcccggcca	ctatccggat	28020
[2317]	caatttattc	ctaactttga	cgcggtaaag	gactcggcgg	acggctacga	ctgaatgtta	28080
[2318]	agtggagagg	cagagcaact	gcgcctgaaa	cacctggtcc	actgtcgccg	ccacaagtgc	28140
[2319]	tttccccgcg	actccggtga	gttttgctac	tttgaaattgc	ccgaggatca	tatcgagggc	28200
[2320]	ccggcgcacg	gcgtccggct	taccgcccag	ggagagcttg	cccgtagcct	gattcgggag	28260
[2321]	tttaccacgc	gccccctgct	agttgagcgg	gacaggggac	cctgtgttct	cactgtgatt	28320
[2322]	tgcaactgtc	ctaaccttgg	attacatcaa	gatctttgtt	gccatctctg	tgctgagtat	28380
[2323]	aataaataca	gaaattaaaa	tatactgggg	ctcctatcgc	catcctgtaa	acgccaccgt	28440
[2324]	cttcacccgc	ccaagcaaac	caaggcgaac	cttacctggt	acttttaaca	tctctccctc	28500
[2325]	tgtgatttac	aacagtttca	accagacgg	agtgagtcta	cgagagaacc	tctccgagct	28560
[2326]	cagctactcc	atcagaaaaa	acaccaccct	ccttacctgc	cgggaacgta	cgagtgcgtc	28620
[2327]	accggccgct	gcaccacacc	taccgcctga	ccgtaaacca	gactttttcc	ggacagacct	28680
[2328]	caataactct	gtttaccaga	acaggaggtg	agcttagaaa	acccttaggg	tattaggcca	28740
[2329]	aaggcgcagc	tactgtgggg	tttatgaaca	attcaagcaa	ctctacgggc	tattctaatt	28800
[2330]	caggtttctc	tagaatcggg	gttgggggta	ttctctgtct	tgtgattctc	tttattctta	28860
[2331]	tactaacgct	tctctgccta	aggctcgccg	cctgctgtgt	gcacatttgc	atttattgtc	28920
[2332]	agctttttaa	acgctggggg	cgccacccaa	gatgattagg	tacataatcc	taggtttact	28980
[2333]	cacccttgcg	tcagcccacg	gtaccaccca	aaagggtgat	tttaaggagc	cagcctgtaa	29040
[2334]	tgttacattc	gcagctgaag	ctaatgagtg	caccactctt	ataaaatgca	ccacagaaca	29100
[2335]	tgaaaagctg	cttattcgcc	acaaaaacaa	aattggcaag	tatgctgttt	atgctatttg	29160
[2336]	gcagccagg	gacactacag	agtataatgt	tacagtttct	cagggtaaaa	gtcataaaac	29220
[2337]	ttttatgtat	acttttccat	tttatgaaat	gtgcgacatt	accatgtaca	tgagcaaaca	29280
[2338]	gtataagttg	tgccccccac	aaaattgtgt	ggaaaacact	ggcactttct	gctgcactgc	29340
[2339]	tatgctaatt	acagtgetcg	ctttggtctg	taccctactc	tatattaaat	acaaaagcag	29400
[2340]	acgcagcttt	attgaggaaa	agaaaaatgcc	ttaatttact	aagttacaaa	gctaattgtca	29460
[2341]	ccactaactg	ctttactcgc	tgcttgcaaa	acaaattcaa	aaagttagca	ttataattag	29520
[2342]	aataggattt	aaaccccccg	gtcatttcct	gctcaatacc	attccctga	acaattgact	29580
[2343]	ctatgtggga	tatgtccag	cgctacaacc	ttgaagtcag	gcttcttgga	tgtcagcatc	29640
[2344]	tgactttggc	cagcacctgt	cccgcggatt	tgttccagtc	caactacagc	gaccacccct	29700
[2345]	aacagagatg	accaacacaa	ccaacgcggc	cgccgctacc	ggacttacat	ctaccacaaa	29760
[2346]	tacaccccaa	gtttctgcct	ttgtcaataa	ctgggataac	ttgggcatgt	ggtggttctc	29820
[2347]	catagcgctt	atgtttgtat	gccttattat	tatgtggctc	atctgtgcc	taaagcgcaa	29880
[2348]	acgcgccga	ccaccatct	atagtcctcat	cattgtgcta	cacccaaaca	atgatggaat	29940
[2349]	ccatagattg	gacggactga	aacacatgtt	cttttctctt	acagtatgat	taaatgagac	30000
[2350]	atgattcctc	gagtttttat	attactgacc	cttgttgcgc	ttttttgtgc	gtgctccaca	30060
[2351]	ttggetgcgg	tttctcacat	cgaagtagac	tgcatccag	ccttcacagt	ctatttgctt	30120

[2352]	tacggatttg	tcaccctcac	gctcatctgc	agcctcatca	ctgtgggtcat	cgcctttatc	30180
[2353]	cagtgcattg	actgggtctg	tgtgcgcttt	gcatactca	gacaccatcc	ccagtacagg	30240
[2354]	gacaggacta	tagctgagct	tcttagaatt	ctttaattat	gaaatttact	gtgacttttc	30300
[2355]	tgctgattat	ttgcacceta	tctgcgtttt	gttccccgac	ctccaagcct	caaagacata	30360
[2356]	tatcatgcag	attcactcgt	atatggaata	ttccaagttg	ctacaatgaa	aaaagcgatc	30420
[2357]	tttccgaagc	ctggttatat	gcaatcatct	ctgttatggg	gttctgcagt	accatcttag	30480
[2358]	ccctagctat	atatccctac	cttgacattg	gctggaaacg	aatagatgcc	atgaaccacc	30540
[2359]	caactttccc	cgcgcccgt	atgcttccac	tgcaacaagt	tgttgccggc	ggctttgtcc	30600
[2360]	cagccaatca	gcctcgcccc	acttctccca	ccccactga	aatcagctac	tttaatctaa	30660
[2361]	caggaggaga	tgactgacac	cctagatcta	gaaatggacg	gaattattac	agagcagcgc	30720
[2362]	ctgctagaaa	gacgcagggc	agcggccgag	caacagcgca	tgaatcaaga	gctccaagac	30780
[2363]	atggttaact	tgcaccagtg	caaaaggggt	atcttttgtc	tggtaaagca	ggccaaagtc	30840
[2364]	acctacgaca	gtaataccac	cggacaccgc	cttagctaca	agttgccaac	caagcgtcag	30900
[2365]	aaattgggtg	tcatgggtgg	agaaaagccc	attaccataa	ctcagcactc	ggtagaaacc	30960
[2366]	gaaggtgca	ttcactcacc	ttgtcaagga	cctgaggatc	tctgcaccct	tattaagacc	31020
[2367]	ctgtgcggtc	tcaaagatct	tattcccttt	aactaataaa	aaaaaataat	aaagcatcac	31080
[2368]	ttacttaaaa	tcagttagca	aatttctgtc	cagtttattc	agcagcacct	ccttgccctc	31140
[2369]	ctcccagctc	tggtattgca	gcttctctct	ggctgcaaac	tttctccaca	atctaaatgg	31200
[2370]	aatgtcagtt	tctctctgtt	cctgtccatc	cgcacccact	atcttcatgt	tgttgcagat	31260
[2371]	gaagcgcgca	agaccgtctg	aagatacctt	caaccccgtg	tatccatatg	acacggaaac	31320
[2372]	cggctctcca	actgtgcctt	ttcttactcc	tccctttgta	tcccccaatg	ggtttcaaga	31380
[2373]	gagtccccct	gggttactct	ctttgcgcct	atccgaacct	ctagttacct	ccaatggcat	31440
[2374]	gcttgcgctc	aaaatgggca	acggcctctc	tctggacgag	gccggcaacc	ttacctccca	31500
[2375]	aaatgtaacc	actgtgagcc	cacctctccg	aggagacaag	tcaaacataa	acctggaaat	31560
[2376]	atctgcaccc	ctcacagtta	cctcagaagc	cctaactgtg	gctgccgccc	cacctctaat	31620
[2377]	ggtcgcgggc	aacacactca	ccatgcaatc	acaggccccg	ctaaccgtgc	acgactccaa	31680
[2378]	acttagcatt	gccacccaag	gacccctcac	agtgtcagaa	ggaaagctag	ccctgcaaac	31740
[2379]	atcaggcccc	ctcaccacca	ccgatagcag	tacccttact	atcactgcct	cacccctctt	31800
[2380]	aactactgcc	actggtagct	tgggcattga	cttgaaagag	cccatttata	cacaaaatgg	31860
[2381]	aaaactagga	ctaaagtaag	gggtctcttt	gcatgtaaca	gacgacctaa	acactttgac	31920
[2382]	cgtagcaact	ggtccagggt	tgactattaa	taatacttcc	ttgcaaaacta	aagttactgg	31980
[2383]	agccttgggg	tttgattcac	aaggcaatat	gcaacttaat	gtagcaggag	gactaaggat	32040
[2384]	tgattctcaa	aacagacgcc	ttatacttga	tgttagtatt	ccgtttgatg	ctcaaaacca	32100
[2385]	actaaatcta	agactaggac	agggccctct	ttttataaac	tcagcccaca	acttgatat	32160
[2386]	taactacaac	aaaggccttt	acttgtttac	agcttcaaac	aattccaaaa	agcttgaggt	32220
[2387]	taacctaagc	actgccaagg	ggttgatggt	tgacgttaca	gccatagcca	ttaatgcagg	32280
[2388]	agatgggctt	gaatttggtt	cacctaatgc	accaaacaca	aatccctca	aaacaaaaat	32340
[2389]	tggccatggc	ctagaatttg	attcaaacaa	ggctatgggt	cctaaactag	gaactggcct	32400
[2390]	tagttttgac	agcacagggt	ccattacagt	aggaaacaaa	aataatgata	agctaacttt	32460
[2391]	gtggaccaca	ccagctccat	ctcctaactg	tagactaaat	gcagagaaag	atgctaaact	32520
[2392]	cactttggtc	ttacaaaaat	gtggcagtc	aatacttgct	acagtttcag	ttttggctgt	32580
[2393]	taaaggcagt	ttggctccaa	tatctggaac	agttcaaagt	gctcatctta	ttataagatt	32640

[2394]	tgacgaaaat ggagtgtctac taaacaattc cttcctggac ccagaatatt ggaacttttag	32700
[2395]	aaatggagat cttactgaag gcacagccta taaaaacgct gttggattta tgcctaacct	32760
[2396]	atcagcttat ccaaaatctc acggtaaaac tgccaaaagt aacattgtca gtcaagttta	32820
[2397]	cttaaacgga gacaaaacta aacctgtaac actaaccatt aactaaacg gtacacagga	32880
[2398]	aacaggagac acaactccaa gtgcatactc tatgtcattt tcatgggact ggtctggcca	32940
[2399]	caactacatt aatgaaatat ttgccacatc ctcttacact ttttcataca ttgcccaaga	33000
[2400]	ataaagaatc gtttgtgtta tgtttcaacg tgtttatitt tcaattgcag aaaatttcaa	33060
[2401]	gtcatttttc attcagtagt atagccccac caccacatag cttatacaga tcaccgtacc	33120
[2402]	ttaatcaaac tcacagaacc ctagtattca acctgccacc tccctcccaa cacacagagt	33180
[2403]	acacagtcct ttctccccgg ctggccttaa aaagcatcat atcatgggta acagacatat	33240
[2404]	tcttaggtgt tatattccac acggtttcct gtgcagccaa acgtcatca gtgatattaa	33300
[2405]	taaactcccc gggcagctca cttaagtcca tgctgctgtc cagctgctga gccacaggct	33360
[2406]	gctgtccaac ttgcggttgc ttaacggcgc gcgaaggaga agtccacgcc tacatggggg	33420
[2407]	tagagtcata atcgtgcac aggatagggc ggtggtgctg cagcagcgcg cgaataaact	33480
[2408]	gctgccgcgc ccgctccgtc ctgcaggaat acaacatggc agtggtctcc tcagcgatga	33540
[2409]	ttcgcaccgc ccgcagcata aggcgccttg tctccgggc acagcagcgc acctgatct	33600
[2410]	cacttaaadc agcacagtaa ctgcagcaca gcaccacaat attgttcaaa atcccacagt	33660
[2411]	gcaaggcgct gtatccaaag ctcatggcgg ggaccacaga acccacgtgg ccatcatacc	33720
[2412]	acaagcgcag gtagattaag tggcgacccc tcataaacac gctggacata aacattacct	33780
[2413]	cttttgcat gttgtaattc accacctccc ggtaccatat aaacctctga ttaaaccatgg	33840
[2414]	cgccatccac caccatccta aaccagctgg ccaaaacctg cccgccggct atacactgca	33900
[2415]	gggaaccggg actggaacaa tgacagtga gagccagga ctcgtaacca tggatcatca	33960
[2416]	tgctcgtcat gatatcaatg ttggcacaac acaggcacac gtgcatacac ttcctcagga	34020
[2417]	ttacaagctc ctcccgcgtt agaaccatat cccagggaac aacctattcc tgaatcagcg	34080
[2418]	taaatcccac actgcaggga agacctcga cgtaactcac gttgtgcatt gtcaaagtgt	34140
[2419]	tacattcggg cagcagcgga tgatcctcca gtatggtagc gcgggtttct gtctcaaaag	34200
[2420]	gaggtagacg atccctactg tacggagtgc gccgagacaa ccgagatcgt gttggtcgt	34260
[2421]	gtgtcatgcc aaatggaacg ccggacgtag tcatatttcc tgaagcaaaa ccagggtcgg	34320
[2422]	gcgtgacaaa cagatctgcg tctccggtct cgcgccttag atcgctctgt gtagtagttg	34380
[2423]	tagtatatcc actctctcaa agcatccagg cgcaccttg cttcgggttc tatgtaaact	34440
[2424]	ccttcatcgc ccgctgcctt gataacatcc accaccgcag aataagccac acccagccaa	34500
[2425]	cctacacatt cgttctgcga gtcacacacg ggaggagcgg gaagagctgg aagaaccatg	34560
[2426]	tttttttttt tattccaaaa gattatccaa aacctcaaaa tgaagatcta ttaagtgaac	34620
[2427]	gcgtccctcc cgggtggcgt ggtcaaacctc tacagccaaa gaacagataa tggcatttgt	34680
[2428]	aagatgttgc acaatggctt ccaaaaggca aacggccctc acgtccaagt ggacgtaaag	34740
[2429]	gctaaccctc tcagggtgaa tctcctctat aaacattcca gcaccttcaa ccatgcccaa	34800
[2430]	ataattctca tctcgccacc ttctcaatat atctctaagc aaatcccga tattaagtcc	34860
[2431]	ggccattgta aaaatctgct ccagagcgcc ctccacctc agcctcaagc agcgaatcat	34920
[2432]	gattgcaaaa attcaggctc ctacacagacc tgtataagat tcaaaagcgg aacattaaca	34980
[2433]	aaaataccgc gatcccgtag gtcccttcgc agggccagct gaacataatc gtgcaggctc	35040
[2434]	gcacggacca gcgcggccac ttccccgcca ggaacatga caaaagaacc cactactgatt	35100
[2435]	atgacacgca tactcggagc tatgctaacc agcgtagccc cgatgtaagc ttgttgcatt	35160

[2436] ggcggcgata taaaatgcaa ggtgctgctc aaaaaatcag gcaaagcctc gcgcaaaaaa 35220
 [2437] gaaagcacat cgtagtcatg ctcatgcaga taaaggcagg taagctccgg aaccaccaca 35280
 [2438] gaaaaagaca ccatttttct ctcaaactatg tctgcgggtt tctgcataaa caaaaataa 35340
 [2439] aataacaaaa aaacatttaa acattagaag cctgtcttac aacaggaaaa acaaccctta 35400
 [2440] taagcataag acggactacg gccatgccgg cgtgaccgta aaaaaactgg tcaccgtgat 35460
 [2441] taaaaagcac caccgacagc tcctcgggtc tgtccggagt cataatgtaa gactcggtaa 35520
 [2442] acacatcagg ttgattcaca tcggtcagtg ctaaaaagcg accgaaatag cccgggggaa 35580
 [2443] tacatacccg caggcgtaga gacaacatta cagcccccatt aggaggtata acaaaattaa 35640
 [2444] taggagagaa aaacacataa acacctgaaa aaccctcctg cctaggcaaa atagcacctt 35700
 [2445] cccgctccag aacaacatac agcgcctcca cagcggcagc cataacagtc agccttacca 35760
 [2446] gtaaaaaaga aaacctatta aaaaaacacc actcgacacg gcaccagctc aatcagtcac 35820
 [2447] agtgtaaaaa agggccaagt gcagagcgag tatatatagg actaaaaaat gacgtaacgg 35880
 [2448] ttaaagtcca caaaaaacac ccagaaaacc gcacgcgaac ctacgccag aaacgaaagc 35940
 [2449] caaaaaaccc acaacttcct caaatcgta cttccgtttt cccacgttac gtcacttccc 36000
 [2450] attttaagaa aactacaatt cccaacacat actagtact cgcacctaaa acctacgtca 36060
 [2451] cccgcccggt tcccacgcc cgcgccacgt caaaaactcc accccctcat tatcatattg 36120
 [2452] gcttcaatcc aaaataaggt atattattga tgatgt 36156
 [2453] <210> 5
 [2454] <211> 36090
 [2455] <212> DNA
 [2456] <213> 人工序列
 [2457] <220>
 [2458] <223> ICovIR15K-QD
 [2459] <400> 5
 [2460] catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt 60
 [2461] ttgtgacgtg gcgcgggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt 120
 [2462] gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg 180
 [2463] gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag 240
 [2464] taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga 300
 [2465] agtgaaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg 360
 [2466] gactttgacc gtttacgtgg agactcgcgc aggtgttttt ctcagggtgt ttccgcgtac 420
 [2467] gtcgcgcggt cgtggctctt tcgcggaac aaaggatttg cgcgtaaaag tggttcgagt 480
 [2468] acgtcgcgcg ctcgtggctc tttcgcgga aaaaggattt ggcgcgtaaa agtggttcga 540
 [2469] agtacgtcga ccacaaaccc cgccagcgt cttgtcattg gcgtcgacgc tgtacggggt 600
 [2470] caaagttagc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata cccggtgagt 660
 [2471] tcctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga gccgctccga 720
 [2472] caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc gaagaaatgg 780
 [2473] ccgccagtct tttggaccag ctgatcgaag aggtactggc tgataatctt ccacctcta 840
 [2474] gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg gccccgaag 900
 [2475] atccaacga ggaggcggtt tcgcagattt ttcccgactc tgtaatgttg gcggtgcagg 960
 [2476] aagggttga cttactcact tttccgccgg cgcccggttc tccggagccg cctcaccttt 1020
 [2477] cccggcagcc cgagcagccg gagcagagag ctttgggtcc ggtttctatg ccaaaccttg 1080

[2478]	taccggaggt gatcgatcca cccagtgcgc acgaggatga agagggtgag gagtttgtgt	1140
[2479]	tagattatgt ggagcacccc gggcacggtt gcaggtcttg tcattatcac cggaggaata	1200
[2480]	cgggggaccc agatattatg tgttcgcttt gctatatgag gacctgtggc atgtttgtct	1260
[2481]	acagtaagtg aaaattatgg gcagtgggtg atagagtggg gggtttggtg tggtaatttt	1320
[2482]	ttttttaatt ttacagttt tgtggtttaa agaattttgt attgtgattt ttttaaaagg	1380
[2483]	tcctgtgtct gaacctgagc ctgagcccg gccagaaccg gaggctgcaa gacctaccg	1440
[2484]	ccgtcctaaa atggcgctg ctatcctgag acgcccagaca tcacctgtgt ccagagaatg	1500
[2485]	caatagtagt acggaatgct gtgactccgg tccttctaac acacctcctg agatacacc	1560
[2486]	ggtggtcccg ctgtgcccc ttaaaccagt tgccgtgaga gttggtggc gtcgccaggc	1620
[2487]	tgtggaatgt atcgaggact tgcttaacga gcctgggcaa ctttggaact tgagctgtaa	1680
[2488]	acgcccagg ccataagtg taaacctgtg attgcgtgtg tggtaacgc ctttgtttgc	1740
[2489]	tgaatgagtt gatgtaagtt taataaagg tgagataatg tttaacttgc atggcgtgtt	1800
[2490]	aaatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgccgtggg ctaactcttg ttacatctga	1860
[2491]	cctcatggag gcttgggagt gtttgaaga ttttctgct gtgcgtaact tgctggaaca	1920
[2492]	gagctctaac agtacctctt ggttttgag gtttctgtg ggctcatccc aggcaaagt	1980
[2493]	agtctgcaga attaaggagg attacaagt ggaatttgaa gagcttttga aatcctgtg	2040
[2494]	tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgctt ttccaagaga aggtcatcaa	2100
[2495]	gactttgat tttccacac cggggcgcg tgccgctgct gttgctttt tgagttttat	2160
[2496]	aaaggataaa tggagcgaag aaacccatct gagcggggg tacctgctgg attttctggc	2220
[2497]	catgcatctg tggagagcgg ttgtgagaca caagaatcgc ctgctactgt tgtcttccgt	2280
[2498]	ccgcccggcg ataataccga cggaggagca gcagcagcag caggaggaag ccaggcggcg	2340
[2499]	gcggcaggag cagagcccat ggaacccgag agccggcctg gacctcggg aatgaatgtt	2400
[2500]	gtacaggtgg ctgaactgta tccagaactg agacgcattt tgacaattac agaggatggg	2460
[2501]	caggggctaa agggggtaaa gagggagcgg ggggcttgtg aggctacaga ggaggctagg	2520
[2502]	aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt tcaacagatc	2580
[2503]	aaggataatt gcgctaata gcttgatctg ctggcgagca agtattccat agagcagctg	2640
[2504]	accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttgaggagg ctattagggt atatgcaaag	2700
[2505]	gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat caggaattgt	2760
[2506]	tgtacattt ctgggaacgg ggccgaggtg gagatagata cggaggatag ggtggccttt	2820
[2507]	agatgtagca tgataaata gtggccgggg gtgcttgga tggacgggt ggttattatg	2880
[2508]	aatgtaaggt ttactggccc caattttagc ggtacggtt tcctggccaa taccaacctt	2940
[2509]	atcctacacg gtgtaagctt ctatgggtt aacaatacct gtgtggaagc ctggaccgat	3000
[2510]	gtaagggttc ggggctgtgc cttttactgc tgctggaagg ggtggtgtg tcgccccaaa	3060
[2511]	agcagggtt caattaagaa atgcctctt gaaaggtgta ccttgggtat cctgtctgag	3120
[2512]	ggtaactcca ggtgcgcca caatgtggc tccgactgtg gttgcttcat gctagtgaag	3180
[2513]	agcgtggctg tgattaagca taacatggtg tgtggcaact gcgaggacag ggcctctcag	3240
[2514]	atgctgacct gctcgagcgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt agccagccac	3300
[2515]	tctcgcaagg cctggccagt gtttgagcat aacatactga cccgctgttc cttgcatttg	3360
[2516]	ggtaacagga ggggggtgtt cctaccttac caatgcaatt tgagtcacac taagatatg	3420
[2517]	cttgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat gaccatgaag	3480
[2518]	atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccaggt gcagaccctg cgagtgtggc	3540
[2519]	ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct gaggcccgat	3600

[2520]	cacttgggtgc	tggcctgcac	ccgcgctgag	tttggctcta	gcgatgaaga	tacagattga	3660
[2521]	ggtactgaaa	tgtgtgggcg	tggcttaagg	gtgggaaaga	atatataagg	tggggggtctt	3720
[2522]	atgtagtttt	gtatctgttt	tgcagcagcc	gccgccgcca	tgagcaccaa	ctcgtttgat	3780
[2523]	ggaagcattg	tgagctcata	tttgacaacg	cgcatgcccc	catgggccgg	ggtgcgtcag	3840
[2524]	aatgtgatgg	gctccagcat	tgatggtcgc	cccgtcctgc	ccgcaaactc	tactaccttg	3900
[2525]	acctacgaga	ccgtgtctgg	aacgccgttg	gagactgcag	cctccgccgc	cgcttcagcc	3960
[2526]	gctgcagcca	ccgcccgcgg	gatttgtact	gactttgtct	tcttgagccc	gcttgcaagc	4020
[2527]	agtgcagctt	cccgttcctc	cgccccgcgt	gacaagttga	cggtctcttt	ggcacaattg	4080
[2528]	gattctttga	cccgggaact	taatgtcgtt	tctcagcagc	tggttgatct	gcgccagcag	4140
[2529]	gtttctgccc	tgaaggcttc	ctccccctcc	aatgcggttt	aaaacataaa	taaaaaacca	4200
[2530]	gactctgttt	ggatttgatg	caagcaagtg	tcttgctgtc	tttatttagg	ggttttgcgc	4260
[2531]	gcgcggtagg	cccgggacca	gcggtctcgg	tcgttgaggg	tctgtgtgat	tttttccagg	4320
[2532]	acgtggtaaa	ggtgactctg	gatgttcaga	tacatgggca	taagcccgtc	tctgggggtg	4380
[2533]	aggtagcacc	actgcagagc	ttcatgctgc	ggggtggtgt	tgtagatgat	ccagtcgtag	4440
[2534]	caggagcgct	gggcgtgggtg	cctaaaaatg	tctttcagta	gcaagctgat	tgccaggggc	4500
[2535]	aggcccttgg	tgtaagtgtt	tacaaagcgg	ttaagctggg	atgggtgcat	acgtggggat	4560
[2536]	atgagatgca	tcttgacttg	tatttttagg	ttggctatgt	tcccagccat	atccctccgg	4620
[2537]	ggattcatgt	tgtgcagaac	caccagcaca	gtgtatccgg	tgcacttggg	aaatttgtca	4680
[2538]	tgtagcttag	aaggaaatgc	gtggaagaac	ttggagacgc	ccttgtgacc	tccaagattt	4740
[2539]	tccatgcatt	cgtccataat	gatggcaatg	ggcccacggg	cggcggcctg	ggcgaagata	4800
[2540]	tttctgggat	cactaacgtc	atagtgtgtg	tccaggatga	gatcgtcata	ggccattttt	4860
[2541]	acaaagcgcg	ggcggagggt	gccagactgc	ggtataatgg	ttccatccgg	cccaggggcg	4920
[2542]	tagttaccct	cacagatttg	catttccac	gctttgagtt	cagatggggg	gatcatgtct	4980
[2543]	acctgcgggg	cgatgaagaa	aacggtttcc	ggggtagggg	agatcagctg	ggaagaaagc	5040
[2544]	aggttccctga	gcagctgcga	cttaccgcag	ccggtgggcc	cgtaaatac	acctattacc	5100
[2545]	gggtgcaact	ggtagttaag	agagctgcag	ctgccgtcat	ccctgagcag	ggggggcact	5160
[2546]	tcgttaagca	tgtccctgac	tcgcatgttt	tccctgacca	aatccgccag	aaggcgctcg	5220
[2547]	ccgccagcgc	atagcagttc	ttgcaaggaa	gcaaagtgtt	tcaacggttt	gagaccgtcc	5280
[2548]	gccgtaggca	tgcttttagg	cgtttgacca	agcagttcca	ggcggtccca	cagctcggtc	5340
[2549]	acctgctcta	cgcatctctg	atccagcata	tctctcgtt	tcgcgggttg	gggcggcttt	5400
[2550]	cgctgtacgg	cagtagtcgg	tgctcgtcca	gacgggccag	ggtcatgtct	ttccacgggc	5460
[2551]	gcagggtcct	cgtcagcgta	gtctgggtca	cggtgaaggg	gtgcgctccg	ggctgcgcgc	5520
[2552]	tgccagggtg	gcgcttgagg	ctggctcctgc	tggtgctgaa	gcgctgccgg	tcttcgccct	5580
[2553]	gcgcgtcggc	caggtagcat	ttgaccatgg	tgctcatagc	cagcccctcc	gcggcgtggc	5640
[2554]	ccttggcgcg	cagcttgccc	ttggaggagg	cgccgcacga	ggggcagtcg	agacttttga	5700
[2555]	ggcgtagtag	cttgggcgcg	agaaataccg	attccgggga	gtaggcatcc	gcgccgcagg	5760
[2556]	ccccgcagac	ggtctcgcgt	tccacgagcc	aggtgagctc	tgcccgttcg	gggtcaaaaa	5820
[2557]	ccaggtttcc	cccatgcttt	ttgatgcgtt	tcttacctct	ggtttccatg	agccggtgtc	5880
[2558]	cacgctcggt	gacgaaaagg	ctgtccgtgt	ccccgtatac	agacttgaga	ggcctgtcct	5940
[2559]	cgagcgggtg	tccgcgggtc	tctctgtata	gaaactcgga	ccactctgag	acaaaggctc	6000
[2560]	gcgtccaggc	cagcacgaag	gaggctaagt	gggaggggta	gcggtcgttg	tccactaggg	6060
[2561]	ggtccactcg	ctccagggtg	tgaagacaca	tgctgccctc	ttcgccatca	aggaaggtga	6120

[2562]	ttggtttgta ggtgtaggcc acgtgaccgg gtgttcctga aggggggcta taaaaggggg	6180
[2563]	tgggggcgcg ttctgcctca ctctcttcg catcgctgtc tgcgagggcc agctgttggg	6240
[2564]	gtgagtactc cctctgaaaa gcgggcatga cttctgcgt aagattgtca gtttccaaaa	6300
[2565]	acgaggagga tttgatattc acctggcccc cggtgatgcc tttgagggtg gccgcatcca	6360
[2566]	tctggtcaga aaagacaatc tttttgttgt caagcttggg ggcaaacgac ccgtagaggg	6420
[2567]	cgttggacag caacttggcg atggagcgca gggtttgggt tttgtcgcga tcggcgcgct	6480
[2568]	ccttggccgc gatgtttagc tgcacgtatt cgcgcgcaac gcaccgcat tcgggaaaga	6540
[2569]	cggtggtgcg ctctgcgggc accaggtgca cgcgccaacc gcggttgtgc aggggtgaca	6600
[2570]	ggtcaacgct ggtggctacc tctccgcgta ggcgtcgtt ggtccagcag aggcggccgc	6660
[2571]	ccttgcgcga gcagaatggc ggtagggggg ctagctgcgt ctctccggg gggctctgct	6720
[2572]	ccacggtaaa gaccccgggc agcaggcgcg cgtcgaagta gtctatcttg catccttgca	6780
[2573]	agtctagcgc ctgctgcat gcgcgggcgg caagcgcgcg ctctatggg ttgagtggg	6840
[2574]	gaccccatgg catggggtgg gtgagcgcg aggcgtacat gccgcaaatg tcgtaaactg	6900
[2575]	agaggggctc tctgagtatt ccaagatatg tagggtagca tcttcaccg cggatgctgg	6960
[2576]	cgcgcacgta atcgtatagt tcgtgcgagg gagcgaggag gtcgggaccg aggttgctac	7020
[2577]	ggcggggctg ctctgctcgg aagactatct gcctgaagat ggcatgtgag ttggatgata	7080
[2578]	tggttgacg ctggaagacg ttgaagctgg cgtctgtgag acctaccgcg tcacgcacga	7140
[2579]	aggaggcgta ggagtcgcgc agcttgttga ccagctcggc ggtgacctgc acgtctaggg	7200
[2580]	cgcagtagtc cagggtttcc ttgatgatgt catacttacc ctgtcccttt tttttccaca	7260
[2581]	gctcgcggtt gaggacaaac tcttcgcggt ctttccagta ctcttgatc ggaaacctgt	7320
[2582]	cggcctccga acggtgaagag cctagcatgt agaactggtt gacggcctgg taggcgcagc	7380
[2583]	atcccttttc tacgggtagc gcgtatgcct gcgcggcctt ccggagcgag gtgtgggtga	7440
[2584]	gcgcaaaggt gtccctgacc atgactttga ggtactggta tttgaagtca gtgtcgtcgc	7500
[2585]	atccgccctg ctcccagagc aaaaagtcg tgcgcttttt ggaacgcgga tttggcaggg	7560
[2586]	cgaaggtgac atcgttgaag agtatcttcc ccgcgcgagg cataaagttg cgtgtgatgc	7620
[2587]	ggaagggtcc cggcacctcg gaacggttgt taattacctg ggcggcgagc acgatctcgt	7680
[2588]	caaagccgtt gatgttgtgg ccacaaatgt aaagttccaa gaagcgcggg atgcccttga	7740
[2589]	tggaaggcaa ttttttaagt tcctcgtagg tgagctcttc aggggagctg agcccgtgct	7800
[2590]	ctgaaagggc ccagctgca agatgagggt tggaagcgac gaatgagtc cacaggtcac	7860
[2591]	gggccattag catttgacgg tggtcgcgaa aggtcctaaa ctggcgacct atggccattt	7920
[2592]	tttctggggg gatgcagtag aaggtgaagc ggtcttgttc ccagcggctc catccaaggt	7980
[2593]	tcgcggctag gtctcgcgcg gcagtcacta gaggtcatc tccgccgaac ttcatgacca	8040
[2594]	gcatgaaggc cagagctgc ttcccaaagg ccccatcca agtataggtc tctacatcgt	8100
[2595]	aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat gcgagccgat cgggaagaac tggatctccc	8160
[2596]	gccaccaatt ggaggagtgg ctattgatgt ggtgaaagta gaagtccttg cgacgggccg	8220
[2597]	aacactcgtg ctggcttttg taaaaactg cgcagtactg gcagcgggtc acgggctgta	8280
[2598]	catcctgcac gaggttgacc tgacgaccgc gcacaaggaa gcagagtggg aatttgagcc	8340
[2599]	cctcgccctg cgggtttggc tgggtggtct ctacttcggc tgcttgtcct tgaccgtctg	8400
[2600]	gctgctcgag gggagttagc gtggatcgga ccaccacgcc gcgcgagccc aaagtccaga	8460
[2601]	tgtccgcgcg cggcggtcgg agcttgatga caacatcgcg cagatgggag ctgtccatgg	8520
[2602]	tctggagctc ccgcggcgtc aggtcaggcg ggagctcctg caggtttacc tcgcatagac	8580
[2603]	gggtcagggc gcgggctaga tccaggtgat acctaatctc caggggctgg ttggtggcgg	8640

[2604]	cgctcgatggc ttgcaagagg ccgcatcccc gcggcgcgac tacggtaccg cgcggcgggc	8700
[2605]	ggtgggcccgc gggggtgtcc ttggatgatg catctaaaag cggtagacgc ggcgagcccc	8760
[2606]	cggaggtagg gggggctccg gacccgccgg gagagggggc aggggcacgt cggcgccgcg	8820
[2607]	cgcgggcagg agctggtgct gcgcgcgtag gttgctggcg aacgcgacga cgcggcgggt	8880
[2608]	gatctcctga atctggcgcc tctgcgtgaa gacgacgggc ccggtgagct tgagcctgaa	8940
[2609]	agagagttcg acagaatcaa tttcgggtgc gttgacggcg gcctggcgca aaatctcctg	9000
[2610]	cacgtctcct gagttgtctt gataggcgat ctgggccatg aactgctcga tctcttctc	9060
[2611]	ctggagatct ccgcgtccgg ctgcgtccac ggtggcggcg aggtcgttgg aaatgcgggc	9120
[2612]	catgagctgc gagaaggcgt tgaggcctcc ctggttccag acgcggctgt agaccacgcc	9180
[2613]	cccttcggca tcgcgggcgc gcatgaccac ctgcgcgaga ttgagctcca cgtgccgggc	9240
[2614]	gaagacggcg tagtttcgca ggcgctgaaa gaggtagtgt aggggtggtg cgggtgtgtc	9300
[2615]	tgccacgaag aagtacataa cccagcgtcg caacgtggat tcgttgatat ccccaaggc	9360
[2616]	ctcaaggcgc tccatggcct cgtagaagtc cacggcgaag ttgaaaaact gggagttgcg	9420
[2617]	cgccgacacg gttaactcct cctccagaag acggatgagc tcggcgacag tgtcgcgcac	9480
[2618]	ctcgcgtca aaggctacag ggcctcttc ttcttcttca atctcctctt ccataagggc	9540
[2619]	ctcccccttct tcttctctg gcggcggtg gggagggggg acacggcggc gacgacggcg	9600
[2620]	caccgggagg cggtcgacaa agcgtcgtat catctccccg cggcgacggc gcatggtctc	9660
[2621]	ggtgacggcg cggccgttct cgcgggggcg cagttggaag acgccgccg tcatgtcccg	9720
[2622]	gttatgggtt ggcggggggc tgccatgcgg cagggatacg gcgctaacga tgcattctca	9780
[2623]	caattgttgt gtaggtactc cgccgccgag ggacctgagc gagtccgcat cgaccggatc	9840
[2624]	ggaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtcg caaggtaggc tgagcaccgt	9900
[2625]	ggcgggcggc agcgggcggc ggtcggggtt gtttctggcg gagtgctgc tgatgatgta	9960
[2626]	attaaagtag gcggtcttga gacggcggtat ggtcgacaga agcaccatgt ctttgggtcc	10020
[2627]	ggcctgctga atgcgcaggc ggtcggccat gcccaggct tcgttttgac atcggcgcag	10080
[2628]	gtctttgtag tagtcttga tgagccttc taccggcaact tcttcttctc ctctctcttg	10140
[2629]	tcctgcatct cttgcatcta tcgctgcggc ggcggcggag tttggccgta ggtggcgccc	10200
[2630]	tcttctccc atgcgtgtga cccgaagcc cctcatcggc tgaagcaggc ctaggtcggc	10260
[2631]	gacaacgcgc tcggctaata tggcctgctg cacctgcgtg agggtagact ggaagtcatc	10320
[2632]	catgtccaca aagcgttgtt atgcgcccgt gttgatggtg taagtgcagt tggccataac	10380
[2633]	ggaccagtta acggtctggt gacccggctg cgagagctcg gtgtacctga gacgcagta	10440
[2634]	agccctcgag tcaaatcgt agtcgttgca agtccgcacc aggtactggt atcccacaa	10500
[2635]	aaagtgcggc ggcggtggc ggtagagggg ccagcgtagg gtggccgggg ctccgggggc	10560
[2636]	gagatcttcc aacataagge gatgatatcc gtagatgtac ctggacatcc aggtgatgcc	10620
[2637]	ggcggcggtg gtggaggcgc gcgaaagtc gcggacgcgg ttccagatgt tgcgcagcg	10680
[2638]	caaaaagtgc tccatggtcg ggacgctctg gccggtcagg cgcgcgcaat cgttgacgct	10740
[2639]	ctagaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc gggcactctt ccgtggtctg gtggataaat	10800
[2640]	tcgcaagggt atcatggcgg acgaccggg ttcgagcccc gtatccggcc gtccgccgtg	10860
[2641]	atccatgcgg ttaccgccc cgtgtcgaac ccaggtgtgc gacgtcagac aacgggggag	10920
[2642]	tgtctctttt ggcttcttc caggcgcggc ggctgctgc ctagcttttt tggccactgg	10980
[2643]	ccgcgcgcag cgtaagcggg taggctggaa agcgaaagca ttaagtggct cgctccctgt	11040
[2644]	agccggaggg ttattttcca agggttgagt cgcgggaccc ccggttcgag tctcgaccg	11100
[2645]	gccggactgc ggcaacggg ggtttgcctc cccgtcatgc aagacccgc ttgcaaatc	11160

[2646]	ctccggaac agggacgagc cccttttttg cttttccag atgcatccgg tgctgcgga 11220
[2647]	gatgcgcccc cctcctcagc agcggcaaga gcaagagcag cggcagacat gcagggcacc 11280
[2648]	ctccccctct cctaccggt caggaggggc gacatccgcg gttgacgcgg cagcagatgg 11340
[2649]	tgattacgaa cccccgcggc gccgggcccc gactacctg gacttgagg agggcgaggg 11400
[2650]	cctggcgcgg ctaggagcgc cctctctga gcggtacca aggggtgcagc tgaagcgtga 11460
[2651]	tacgcgtgag gcgtacgtgc cgcggcagaa cctgtttcgc gaccgcgagg gagaggagcc 11520
[2652]	cgaggagatg cgggatcgaa agttccacgc agggcgcgag ctgcggcatg gcctgaatcg 11580
[2653]	cgagcggttg ctgcgcgagg aggactttga gcccgacgcg cgaaccggga ttagtccccg 11640
[2654]	gcgcgcacac gtggcgggccg ccgacctggt aaccgcatac gagcagacgg tgaaccagga 11700
[2655]	gattaacttt caaaaaagct ttaacaacca cgtgcgtacg cttgtggcgc gcgaggaggt 11760
[2656]	ggctatagga ctgatgcac tgtgggactt tgtaagcgcg ctggagcaaa acccaaatag 11820
[2657]	caagccgctc atggcgacgc tgttccttat agtgcagcac agcagggaca acgaggcatt 11880
[2658]	cagggatgcg ctgctaaaca tagtagagcc cgagggccgc tggctgctcg atttgataaa 11940
[2659]	catcctgcag agcatagtgg tgcaggagcg cagcttgagc ctggctgaca aggtggccgc 12000
[2660]	catcaactat tccatgctta gcctgggcaa gttttacgcc cgcaagatat accatacccc 12060
[2661]	ttacgttccc atagacaagg aggtaaagat cgagggggtt tacatgcgca tggcgctgaa 12120
[2662]	ggtgcttacc ttgagcgacg acctgggcgt ttatcgcaac gagcgcatcc acaaggccgt 12180
[2663]	gagcgtgagc cggcggcgcg agctcagcga ccgcgagctg atgcacagcc tgcaaagggc 12240
[2664]	cctggctggc acgggcagcg gcgatagaga ggccgagtcc tactttgacg cggcgctga 12300
[2665]	cctgcgctgg gcccgaagcc gacgcgccct ggaggcagct ggggccggac ctgggctggc 12360
[2666]	ggtggcaccg gcgcgcgctg gcaacgtcgg cggcgctggag gaatatgacg aggacgatga 12420
[2667]	gtacgagcca gaggacggcg agtactaagc ggtgatgttt ctgatcagat gatgcaagac 12480
[2668]	gcaacggacc cggcggtgcg ggcggcgctg cagagccagc cgtccggcct taactccacg 12540
[2669]	gacgactggc gccaggtcat ggaccgcac atgtcgtga ctgcgcgcaa tcctgacgcg 12600
[2670]	ttccggcagc agccgcaggc caaccgctc tccgcaattc tggaagcggg ggtcccggcg 12660
[2671]	cgcgcaaac ccacgcacga gaaggtgctg gcgatcgtaa acgcgctggc cgaaaacagg 12720
[2672]	gccatccggc ccgacgaggc cggcctggtc tacgacgcgc tgcttcagcg cgtggctcgt 12780
[2673]	tacaacagcg gcaacgtgca gaccaacctg gaccggctgg tgggggatgt gcgcgaggcc 12840
[2674]	gtggcgacgc gtgagcgcg gcagcagcag ggcaacctgg gctccatggt tgactaaac 12900
[2675]	gccttctga gtacacagcc cgccaacgtg ccgcggggac aggaggacta caccaacttt 12960
[2676]	gtgagcgcac tgcggctaata ggtgactgag acaccgcaaa gtgaggtgta ccagtctggg 13020
[2677]	ccagactatt ttttcagac cagtagacaa ggcctgcaga ccgtaaacct gagccaggct 13080
[2678]	ttcaaaaact tgcaggggct gtggggggtg cgggctccca caggcgaccg cgcgaccgtg 13140
[2679]	tctagcttgc tgacgcccc ctcgcgcctg ttgctgctgc taatagcgcc cttcacggac 13200
[2680]	agtggcagcg tgtcccggga cacataccta ggtcacttgc tgacactgta ccgcgaggcc 13260
[2681]	ataggtcagg cgcatgtgga cgagcactt ttccaggaga ttacaagtgt cagccgcgcg 13320
[2682]	ctggggcagg aggacacggg cagcctggag gcaacctaa actacctgct gaccaaccgg 13380
[2683]	cggcagaaga tccccctgtt gcacagtta aacagcgagg aggagcgcat tttgcgtac 13440
[2684]	gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg cgcgacgggg taacgcccag cgtggcgctg 13500
[2685]	gacatgaccg cgcgcaacat ggaaccgggc atgtatgcct caaacggcc gtttatcaac 13560
[2686]	cgctaataag actacttgca tcgcgcggcc gccgtgaacc ccgagtattt caccaatgcc 13620
[2687]	atcttgaacc cgcactggct accgccccct ggtttctaca ccgggggatt cgagggtgcc 13680

[2688]	gagggtaacg atggattcct ctgggacgac atagacgaca gcgtgttttc cccgcaaccg	13740
[2689]	cagaccctgc tagagttgca acagcgcgag caggcagagg cggcgcctgc aaaggaaagc	13800
[2690]	ttccgcaggc caagcagctt gtccgatcta ggcgctgcgg ccccgcggtc agatgctagt	13860
[2691]	agcccatttc caagcttgat agggctctct accagcactc gcaccaccg cccgcgcctg	13920
[2692]	ctgggcgagg aggagtacct aaacaactcg ctgctgcagc cgcagcgcga aaaaaacctg	13980
[2693]	cctccggcat ttccaacaa cgggatatag agcctagtgg acaagatgag tagatggaag	14040
[2694]	acgtacgcgc aggagcacag ggacgtgcca ggcccgcgcc cgcccaccg tcgtcaaagg	14100
[2695]	cacgaccgtc agcggggtct ggtgtgggag gacgatgact cggcagacga cagcagcgtc	14160
[2696]	ctggatttgg gagggagtgg caaccggtt gcgcacctc gcccaggct ggggagaatg	14220
[2697]	ttttaaaaa aaaaaagcat gatgcaaat aaaaaactca ccaaggccat ggcaccgagc	14280
[2698]	gttggttttc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcgcc gatgtatgag gaaggtcctc	14340
[2699]	ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgccagtggc ggcggcgctg ggttctccct	14400
[2700]	tcgatgtccc cctggaccg ccgtttgtgc ctccgcggtc cctgcggcct accgggggga	14460
[2701]	gaaacagcat ccgttactct gagttggcac ccctattcga caccaccgt gtgtacctgg	14520
[2702]	tggacaacaa gtcaacgat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac agcaactttc	14580
[2703]	tgaccacggt cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca cagaccatca	14640
[2704]	atcttgacga ccggtcgac tggggcgcg acctgaaaac catcctgcat accaacaatgc	14700
[2705]	caaatgtgaa cgagttcatg tttaaccaata agtttaaggc gcgggtgatg gtgtcgcgct	14760
[2706]	tgcctactaa ggacaatcag gtggagctga aatacagtg ggtggagtgc acgctgccc	14820
[2707]	agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgac gtggagcact	14880
[2708]	acttgaagtg gggcagacag aacggggttc tggaaagcga catcggggta aagtttgaca	14940
[2709]	cccgcaactt cagactgggg tttagcccc tcaactggtct tgtcatgcct ggggtatata	15000
[2710]	caaacgaagc cttccatcca gacatcattt tgctgccagg atgcggggtg gacttcaccc	15060
[2711]	acagccgcct gagcaacttg ttgggcatcc gcaagcggca acccttcag gagggcttta	15120
[2712]	ggatcaccta cgatgatctg gaggttggtg acattcccgc actgttggtg gtggacgcct	15180
[2713]	accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgaggc ggcagcaaca	15240
[2714]	gcagtggcag cggcgcgga gagaactcca acgcggcagc cgcggcaatg cagccggtgg	15300
[2715]	aggacatgaa cgatcatgcc attcgcgcg acaccttgc cacacgggct gaggagaagc	15360
[2716]	gcgtgaggc cgaagcagc gccgaagctg cgccccgc tgcgcaacc gaggtcgaga	15420
[2717]	agcctcagaa gaaaccggtg atcaaaccct tgacagagga cagcaagaaa cgcagttaca	15480
[2718]	acctaataag caatgacgc accttcaccc agtaccgcag ctggtacct gcatacaact	15540
[2719]	acggcgaccc tcagaccgga atccgctcat ggaccctgct ttgcactcct gacgtaacct	15600
[2720]	gcggtcgga gcaggtctac tggctgttgc cagacatgat gcaagacccc gtgaccttc	15660
[2721]	gtccacgcg ccagatcagc aactttccgg tgggtggcgc cgagctgttg cccgtgact	15720
[2722]	ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgcag ttacactctc	15780
[2723]	tgaccacagt gttcaatgc tttcccgaga accagatttt ggcgcgccc ccagccccc	15840
[2724]	ccatcaccac cgtcagtga aacgttctg ctctcacaga tcacgggacg ctaccgctgc	15900
[2725]	gcaacagcat cggaggagtc cagcagtgga ccattactga cgccagacgc cgcacctgcc	15960
[2726]	cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgccgcgct cctatcgagc cgcacttttt	16020
[2727]	gagcaagcat gtccatcctt atatcgcca gcaataacac aggctggggc ctgcgcttcc	16080
[2728]	caagcaagat gtttgcggg gccaaagagc gtcggacca acaccagtg cgcgtgcgcg	16140
[2729]	ggcactaccg cgcgcctgg ggcgcgaca aacgcggccg cactgggcgc accaccgtcg	16200

[2730]	atgacgccat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta cagccccacg ccgccaccag	16260
[2731]	tgtccacagt ggacgcggcc attcagaccg tggtagcgcg agccccggcg tatgctaaaa	16320
[2732]	tgaagagacg gcggaggcgc gtagcacgtc gccaccgccc ccgaccggcg actgccgccc	16380
[2733]	aacgcgcggc ggcgggccctg cttaaccgcg cacgtcgcac cggccgacgg gcggccatgc	16440
[2734]	gggcccctcg aaggctggcc gcgggtattg tcaactgtcc ccccaggctc aggcgacgag	16500
[2735]	cggccgcccgc agcagccgcg gccattagtg ctatgactca gggtagcagg ggcaacgtgt	16560
[2736]	attgggtgcg cgactcggtt agcggcctgc gcgtgcccgt gcgcacccgc cccccgcga	16620
[2737]	actagattgc aagaaaaaac tacttagact cgtactgttg tatgtatcca gcggcggcgg	16680
[2738]	cgcgcaacga agctatgtcc aagcgcaaaa tcaaagaaga gatgtccag gtcacgcgc	16740
[2739]	cggagatcta tggcccccg aagaaggaag agcaggatta caagccccga aagctaaagc	16800
[2740]	gggtcaaaaa gaaaaagaaa gatgatgatg atgaacttga cgacgaggtg gaactgctgc	16860
[2741]	acgtaccgc gccaggcga cgggtacagt ggaaaggtag acgcgtaaaa cgtgttttgc	16920
[2742]	gaccggcac caccgtagtc tttagcccg gtgagcgtc caccgcacc tacaagcgcg	16980
[2743]	tgtatgatga ggtgtacggc gacgaggacc tgcttgagca ggccaacgag cgcctcgggg	17040
[2744]	agtttgcta cggaagcgg cataaggaca tgctggcgtt gccgctggac gagggcaacc	17100
[2745]	caacacctag cctaaagccc gtaacactgc agcaggtagt gccgcgctt gcaccgtccg	17160
[2746]	aagaaaagcg cggcctaaag cgcgagctg gtgacttggc acccaccgtg cagctgatgg	17220
[2747]	taccaagcg ccagcgactg gaagatgtct tggaaaaaat gaccgtggaa cctgggctgg	17280
[2748]	agcccagggt ccgctgtagc ccaatcaagc aggtggcgcc gggactgggc gtgcagaccg	17340
[2749]	tggacgttca gataccact accagtagca ccagtattgc caccgccaca gagggcatgg	17400
[2750]	agacacaaac gtccccggtt gcctcagcgg tggcggatgc cgcggtgcag gcggtcgtg	17460
[2751]	cggccgcgtc caagacctct acggaggtag aaacggaccg gtggatgttt cgcgtttcag	17520
[2752]	cccccgcg cccgcgcggt tcgaggaagt acggcgcccgc cagcgcgcta ctgccgaat	17580
[2753]	atgccctaca tccttcatt gcgcctaccc ccgctatcg tggctacacc taccgcccc	17640
[2754]	gaagacgagc aactaccga cgcgaacca ccaactggaac ccgcccccgc cgtgccgctc	17700
[2755]	gccagcccgt gctggccccg atttccgtgc gcagggtggc tcgcgaagga ggcaggacc	17760
[2756]	tggtagctgc aacagcgcgc taccaccca gcatcgttta aaagccggtc tttgtggttc	17820
[2757]	ttgcagatat ggccctcacc tgccgcctcc gtttcccgtt gccgggattc cgaggaagaa	17880
[2758]	tgcaccgtag gagggcatg gccggccacg gcctgacggg cggcatgcgt cgtgcgcacc	17940
[2759]	accggcggcg gcgcgcgtc caccgtcga tgcgcggcgg tatcctgccc ctcttattc	18000
[2760]	cactgatcgc cgcggcgatt ggcccgctgc ccggaattgc atccgtggcc ttgcaggcgc	18060
[2761]	agagacactg attaaaaaca agttgcatgt ggaaaaatca aaataaaaag tctggactct	18120
[2762]	cacgtcgtc tggctctgta actattttgt agaattggaag acatcaactt tgcgtctctg	18180
[2763]	gccccgcgac agggtcgcg cccgttcatt ggaaactggc aagatatcgg caccagcaat	18240
[2764]	atgagcggtag gcgccttcag ctggggctcg ctgtggagcg gcattaaaaa tttcgtttcc	18300
[2765]	accgttaaga actatggcag caaggcctgg aacagcagca caggccagat gctgagggat	18360
[2766]	aagttgaaag agcaaaattt ccaacaaaag gtggttagat gcctggcctc tggcattagc	18420
[2767]	ggggtggtgg acctggccaa ccaggcagtg caaaataaga ttaacagtaa gcttgatccc	18480
[2768]	cgcctccc tagaggagcc tccaccggcc gtggagacag tgtctccaga ggggcgtggc	18540
[2769]	gaaaagcgtc cgcgccccga cagggaagaa actctggtga cgcaaataga cgagcctccc	18600
[2770]	tcgtacgagg aggcactaaa gcaaggcctg cccaccaccc gtcccatcgc gcccatggct	18660
[2771]	accggagtgc tgggccagca cacaccgta acgtggacc tgctccccc cgccgacacc	18720

[2772]	cagcagaaac	ctgtgctgcc	aggccccgacc	gccgttgttg	taaccctgcc	tagccgcgcg	18780
[2773]	tccctgcgcc	gcgcccccag	cggctccgca	tcgttgccgc	ccgtagccag	tggcaactgg	18840
[2774]	caaagcacac	tgaacagcat	cgtgggtctg	ggggtgcaat	ccctgaagcg	ccgacgatgc	18900
[2775]	ttctgaatag	ctaactgtgc	gtatgtgtgt	catgtatgcg	tccatgtcgc	cgccagagga	18960
[2776]	gctgctgagc	cgccgcgcgc	ccgctttcca	agatggctac	cccttcgatg	atgccgcagt	19020
[2777]	ggtcttacat	gcacatctcg	ggccaggacg	cctcggagta	cctgagcccc	gggctggtgc	19080
[2778]	agtttgcccg	cgccaccgag	acgtacttca	gcctgaataa	caagttttaga	aacccacagg	19140
[2779]	tggcgccctac	gcacgacgtg	accacagacc	ggctccagcg	tttgacgctg	cggttcatcc	19200
[2780]	ctgtggaccg	tgaggatact	gcgtactcgt	acaaggcgcg	gttcacccta	gctgtgggtg	19260
[2781]	ataaccgtgt	gctggacatg	gcttccacgt	actttgacat	ccgcggcgtg	ctggacaggg	19320
[2782]	gccctacttt	taagccctac	tctggcactg	cctacaacgc	cctggctccc	aagggtgccc	19380
[2783]	caaatccttg	cgaatgggat	gaagctgcta	ctgctcttga	aataaaccta	gaagaagagg	19440
[2784]	acgatgacaa	cgaagacgaa	gtagacgagc	aagctgagca	gcaaaaaact	cacgtatttg	19500
[2785]	ggcaggcgcc	ttattctggt	ataaatatta	caaaggaggg	tattcaaata	ggtgtcgaag	19560
[2786]	gtcaaacacc	taaatatgcc	gataaaacat	ttcaacctga	acctcaaata	ggagaatctc	19620
[2787]	agtgttacga	aactgaaatt	aatcatgcag	ctgggagagt	ccttaaaaag	actaccccaa	19680
[2788]	tgaaccatg	ttacggttca	tatgcaaaac	ccacaaatga	aaatggaggg	caaggcattc	19740
[2789]	ttgtaaagca	acaaaatgga	aagctagaaa	gtcaagtgga	aatgcaattt	ttctcaacta	19800
[2790]	ctgaggcgac	cgcaggcaat	ggtgataact	tgactcctaa	agtgttattg	tacagtgaag	19860
[2791]	atgtagatat	agaaacccca	gacactcata	tttcttacat	gccactatt	aaggaaggta	19920
[2792]	actcacgaga	actaatgggc	caacaatcta	tgcccaacag	gcctaattac	attgctttta	19980
[2793]	gggacaattt	tatttgtcta	atgtattaca	acagcacggg	taatatgggt	gttctggcgg	20040
[2794]	gccaaagcatc	gcagttgaat	gctgtttag	atttgcaaga	cagaaacaca	gagctttcat	20100
[2795]	accagctttt	gcttgattcc	attggtgata	gaaccaggta	cttttctatg	tggaatcagg	20160
[2796]	ctgttgacag	ctatgatcca	gatgttagaa	ttattgaaaa	tcatggaact	gaagatgaac	20220
[2797]	ttccaaatta	ctgctttcca	ctgggagggtg	tgattaatac	agagactctt	accaaggtaa	20280
[2798]	aacctaaaac	aggtcaggaa	aatggatggg	aaaaagatgc	tacagaattt	tcagataaaa	20340
[2799]	atgaaataag	agttggaaat	aattttgcc	tggaaatcaa	tctaaatgcc	aacctgtgga	20400
[2800]	gaaatttct	gtactccaac	atagcgtgt	atttgcccga	caagctaaag	tacagtctt	20460
[2801]	ccaacgtaaa	aatttctgat	aacccaaaca	cctacgacta	catgaacaag	cgagtgtgtg	20520
[2802]	ctccgggtt	agtggactgc	tacattaacc	ccggagcagc	ctggtccctt	gactatatgg	20580
[2803]	acaacgtcaa	ccattttaac	caccaccgca	atgctggcct	gcgctaccgc	tcaatgttgc	20640
[2804]	tgggcaatgg	tcgtatgtg	cccttcaca	tccagggtcc	tcagaagtgc	tttgccatta	20700
[2805]	aaaacctct	tctcctgccg	ggctcataca	cctacgagtg	gaacttcagg	aaggatgtta	20760
[2806]	acatggttct	gcagagctcc	ctaggaaatg	acctaagggt	tgacggagcc	agcattaagt	20820
[2807]	ttgatagcat	ttgcctttac	gccaccttct	tccccatggc	ccacaacacc	gcctccacgc	20880
[2808]	ttgaggccat	gcttagaaac	gacaccaacg	accagtctt	taacgactat	ctctccgccg	20940
[2809]	ccaacatgct	ctacctata	cccgccaacg	ctaccaacgt	gcccataatcc	atccccctcc	21000
[2810]	gcaactgggc	ggctttccgc	ggctgggcct	tcacgcgcct	taagactaag	gaaaccccat	21060
[2811]	cactgggctc	gggctacgac	ccttattaca	cctactctgg	ctctataccc	tacctagatg	21120
[2812]	gaacctttta	cctcaaccac	accttaaga	aggctgccat	tacctttgac	tcttctgtca	21180
[2813]	gctggcctgg	caatgaccgc	ctgcttacc	ccaacgagtt	tgaaattaag	cgctcagttg	21240

[2814]	acggggaggg ttacaacgtt gcccagtgtg acatgaccaa agactggttc ctggtacaaa	21300
[2815]	tgctagctaa ctataacatt ggctaccagg gcttctatat cccagagagc tacaaggacc	21360
[2816]	gcatgtactc cttctttaga aacttccagc ccatgagccg tcagggtggtg gatgatacta	21420
[2817]	aatacaagga ctaccaacag gtgggcatcc tacaccaaca caacaactct ggatttgttg	21480
[2818]	gctaccttgc cccaccatg cggaaggac aggcctaccc tgctaacttc ccctatccgc	21540
[2819]	ttataggcaa gaccgcagtt gacagcatta cccagaaaaa gtttctttgc gatcgaccc	21600
[2820]	tttggcgat cccattctcc agtaacttta tgtccatggg cgcactcaca gacctgggcc	21660
[2821]	aaaaccttct ctacgccaac tccgccact ccctagacat gactttttag gtggatccca	21720
[2822]	tggacgagcc cacccttctt tatgttttgt ttgaagtctt tgacaaggtc cgtgtgcacc	21780
[2823]	agccgcaccg cggcgctatc gaaaccgtgt acctgcgcac gcccttctcg gccggcaacg	21840
[2824]	ccacaacata aagaagcaag caacatcaac aacagctgcc gccatgggct ccagttagca	21900
[2825]	ggaactgaaa gccattgtca aagatcttgg ttgtgggcca tatttttttg gcacctatga	21960
[2826]	caagcgcttt ccaggctttg tttctccaca caagctcgcc tgcgccatag tcaatacggc	22020
[2827]	cggtcgcgag actgggggcg tactctggat ggcctttgcc tggaaccgc actcaaaaac	22080
[2828]	atgctacctc tttgagccct ttggcttttc tgaccagcga ctcaagcagg tttaccagtt	22140
[2829]	tgagtacgag tactcctgc gccgtagcgc cattgttctt tccccgacc gctgtataac	22200
[2830]	gctgaaaaag tccacccaaa gcgtacaggg gcccaactcg gccgcctgtg gactattctg	22260
[2831]	ctgcatgttt ctccacgcct ttgccaaact gcccacaaact cccatggatc acaacccac	22320
[2832]	catgaacctt attaccgggg tacccaactc catgctcaac agtccccagg tacagccac	22380
[2833]	cctgcgtcgc aaccaggaaac agctctacag ctctctggag cgcactcgc cctacttccg	22440
[2834]	cagccacagt gcgcagatta ggagcgccac ttctttttgt cacttgaaaa acatgtaaaa	22500
[2835]	ataatgtact agagacactt tcaataaagg caaatgcttt tatttgtaca ctctcgggtg	22560
[2836]	attatttacc cccacccttg ccgtctgcgc cgtttaaaaa tcaaaggggt tctgccgcgc	22620
[2837]	atcgctatgc gccactggca gggacacgtt gcgatactgg tgtttagtgc tccacttaaa	22680
[2838]	ctcaggcaca accatccgcg gcagctcggg gaagttttca ctccacaggc tgcgcacat	22740
[2839]	caccaacgcg tttagcaggt cgggcgccga tatcttgaag tcgcagttgg ggcctccgc	22800
[2840]	ctgcgcgcgc gagttgcgat acacagggtt gcagcactgg aacactatca gcgccgggtg	22860
[2841]	gtgcacgctg gccagcacgc tcttgtcgga gatcagatcc gcgtccaggt cctccgcgtt	22920
[2842]	gctcaggcg aacggagtca actttgtag ctgccttccc aaaaaggcg cgtgccagg	22980
[2843]	ctttgagttg cactcgcacc gtagtggcat caaaaggtag ccgtgcccgg tctgggcgtt	23040
[2844]	aggatacagc gcctgcataa aagccttgat ctgcttaaaa gccacctgag cttttgcgc	23100
[2845]	ttcagagaag aacatgccgc aagacttgcc ggaaaactga ttggccggac aggccgcgtc	23160
[2846]	gtgcacgcag caccttgcgt cgggtgttga gatctgcacc acatttcggc cccaccggtt	23220
[2847]	cttcacgatc ttggccttgc tagactgctc cttcagcgc cgtgcccgt tttcgtcgt	23280
[2848]	cacatccatt tcaatcacgt gctccttatt tatcataatg cttccgtgta gacacttaag	23340
[2849]	ctcgcttcg atctcagcgc agcgggtcag ccacaacgc cagcccgtgg gctcgtgatg	23400
[2850]	ctttaggtc acctctgcaa acgactgcag gtacgcctgc aggaatcgcc ccatcatcgt	23460
[2851]	cacaaaggtc ttgttgctgg tgaaggtag ctgcaaccg cgggtgctct cgttcagcca	23520
[2852]	ggtcttgcac acggccgcca gagcttccac ttggtcaggc agtagtttga agttcgcctt	23580
[2853]	tagatcgtaa tccacgtggc acttgtccat cagcgcgcgc gcagcctcca tgcccttctc	23640
[2854]	ccacgcagac acgatcggca cactcagcgg gtcatcacc gtaatttcac tttccgcttc	23700
[2855]	gctgggctct tcctcttctt cttgcgtccg cataccacgc gccactgggt cgtcttcatt	23760

[2856]	cagccgccgc actgtgcgct tacctccttt gccatgcttg attagcaccg gtgggttgct	23820
[2857]	gaaacccacc atttgtagcg ccacatcttc tctttcttcc tcgctgtcca cgattacctc	23880
[2858]	tggtgatggc gggcgctcgg gcttgggaga agggcgcttc tttttcttct tgggcgcaat	23940
[2859]	ggccaaatcc gccgccgagg tcgatggccg cgggctgggt gtgcgcggca ccagcgcgtc	24000
[2860]	ttgtgatgag tcttctcgt cctcggactc gatacgccgc ctcatccgct tttttggggg	24060
[2861]	cgccccggga ggcggcggcg acggggacgg ggacgacacg tcctccatgg ttgggggacg	24120
[2862]	tcgcgccgca ccgcgtccgc gctcgggggt ggtttcgcgc tgctcctctt cccgactggc	24180
[2863]	catttccttc tcctatagga agaaaaagat catggagtca gtcgagaaga aggacagcct	24240
[2864]	aaccgcccc tctgagttcg ccaccaccgc ctccaccgat gccgccaacg cgcctaccac	24300
[2865]	cttccccgtc gaggcaccac cgcttgagga ggaggaagtg attatcgagc aggaccagc	24360
[2866]	ttttgtaagc gaagacgacg aggaccgtc agtaccaaca gaggataaaa agcaagacca	24420
[2867]	ggacaacgca gaggcaaacg aggaacaagt cgggcggggg gacgaaaggc atggcgacta	24480
[2868]	cctagatgtg ggagacgacg tgctgttgaa gcatctgcag cgccagtgcg ccattatctg	24540
[2869]	cgacgcgttg caagagcgca gcgatgtgcc cctcgccata gcggatgtca gccttgccct	24600
[2870]	cgaacgccac ctattctcac cgcgctacc ccccaaacgc caagaaaacg gcacatgcga	24660
[2871]	gcccaccccg cgctcaact tctacccgt atttgccgtg ccagaggtgc ttgccaccta	24720
[2872]	tcacatcttt ttccaaaact gcaagatacc cctatcctgc cgtgccaaacc gcagccgagc	24780
[2873]	ggacaagcag ctggccttgc ggcagggcgc tgtcatacct gatatcgctt cgctcaacga	24840
[2874]	agtgcacaaa atctttgagg gtcttgacg cgacgagaag cgcgcggaac acgctctgca	24900
[2875]	acaggaaaac agcgaaaatg aaagtcactc tggagtgttg gtggaactcg aggggtgaca	24960
[2876]	cgcgcgcta gccgtactaa aacgcagcat cgaggtcacc cactttgcct acccggcact	25020
[2877]	taacctacc cccaaggtca tgagcacagt catgagttag ctgatcgtgc gccgtgcga	25080
[2878]	gcccctggag agggatgcaa atttgcaaga acaaacagag gagggcctac ccgcatgtg	25140
[2879]	cgacgagcag ctagcgcgt ggcttcaaac gcgcgagcct gccgacttgg aggagcgacg	25200
[2880]	caaactaatg atggccgag tgctcgttac cgtggagctt gagtgcacgc agcggttctt	25260
[2881]	tgctgaccg gagatgcagc gcaagctaga ggaaacattg cactacacct ttcgacagg	25320
[2882]	ctacgtacgc caggcctgca agatctccaa cgtggagctc tgcaacctgg tctctacct	25380
[2883]	tggaattttg cacgaaaacc gccttgggca aaacgtgctt cattccacgc tcaaggcgca	25440
[2884]	ggcgcgccgc gactacgtcc ggcactgcgt ttacttattt ctatgtaca cctggcgac	25500
[2885]	ggccatgggc gtttggcagc agtgcttga ggagtgaac ctcaaggagc tgcagaaact	25560
[2886]	gctaaagcaa aacttgaagg acctatggac ggccttcaac gacgctccg tggccgcga	25620
[2887]	cctggcgac atcattttcc ccgaacgctt gcttaaaacc ctgcaacagg gtctgccaga	25680
[2888]	cttcaccagt caaagcatgt tgcagaactt taggaacttt atcctagagc gctcaggaat	25740
[2889]	cttgcccgcc acctgctgtg cacttcttag cgactttgtg ccattaagt accgcgaatg	25800
[2890]	ccctccgccc ctttggggcc actgctacct tctgcagcta gccaaactacc ttgcctacca	25860
[2891]	ctctgacata atggaagacg tgagcggtag cgggtctactg gagtgtcact gtcgtgcaa	25920
[2892]	cctatgcacc ccgcaccgct ccctggttg caattcgag ctgcttaacg aaagtcaaat	25980
[2893]	tatcggtacc tttgagctgc aggtccctc gcctgacgaa aagtccgcgg ctccggggtt	26040
[2894]	gaaactcact ccggggctgt ggacgtcggc ttaccttcgc aaatttgtac ctgaggacta	26100
[2895]	ccacgccac gagattaggt tctacgaaga ccaatccgc ccgccaatg cggagcttac	26160
[2896]	cgctcgcgtc attaccagg gccacattct tggccaattg caagccatca acaaagccc	26220
[2897]	ccaagagttt ctgctacgaa agggacgggg ggtttacttg gacccccagt ccggcgagga	26280

[2898]	gctcaaccca atccccccgc cgccgcagcc ctatcagcag cagccgcggg cccttgcttc	26340
[2899]	ccaggatggc acccaaaaag aagctgcagc tgccgccgcc acccacggac gaggaggaat	26400
[2900]	actgggacag tcaggcagag gaggttttgg acgaggagga ggaggacatg atggaagact	26460
[2901]	gggagagcct agacgaggaa gcttccgagg tcgaagaggt gtcagacgaa acaccgtcac	26520
[2902]	cctcggtcgc attcccctcg ccggcgcccc agaaatcggc aaccggttcc agcatggcta	26580
[2903]	caacctccgc tcctcaggcg ccgccggcac tgcccgttcg ccgaccaac cgtagatggg	26640
[2904]	acaccactgg aaccagggcc ggtaagtcca agcagccgcc gccgttagcc caagagcaac	26700
[2905]	aacagcgcca aggtaccgc tcatggcgcg ggcacaagaa cgccatagtt gcttgcttgc	26760
[2906]	aagactgtgg gggcaacatc tccttcgccc gccgttttct tctctaccat cacggcgtgg	26820
[2907]	ccttcccccg taacatcctg cattactacc gtcattctta cagcccatac tgcaccggcg	26880
[2908]	gcagcggcag cggcagcaac agcagcggcc acacagaagc aaaggcgacc ggatagcaag	26940
[2909]	actctgacaa agcccaagaa atccacagcg gcggcagcag caggaggagg agcgctgcgt	27000
[2910]	ctggcgccca acgaaccgt atcgaccgc gagcttagaa acaggatttt tccactctg	27060
[2911]	tatgctatat ttcaacagag caggggcca gaacaagagc tgaaaataaa aaacaggtct	27120
[2912]	ctgcgatccc tcaccgcag ctgcctgtat cacaaaagcg aagatcagct tcggcgcacg	27180
[2913]	ctggaagacg cggaggtct cttcagtaaa tactgcgcgc tgactcttaa ggactagttt	27240
[2914]	cgcgcccttt ctcaaattta agcgcgaaaa ctacgtcatc tccagcggcc acaccggcg	27300
[2915]	ccagcacctg tcgtcagcgc cattatgagc aaggaaatc ccacgcccta catgtggagt	27360
[2916]	taccagccac aaatgggact tgcggctgga gctgccaag actactcaac ccgaataaac	27420
[2917]	tacatgagcg cgggaccca catgatatcc cgggtcaacg gaatccgcgc ccaccgaaac	27480
[2918]	cgaattctct tggaacagcg ggctattacc accacacctc gtaataacct taatccccgt	27540
[2919]	agttggcccg ctgccctggt gtaccaggaa agtcccgctc ccaccactgt ggtacttccc	27600
[2920]	agagacgccc aggccgaagt tcagatgact aactcagggg cgcagcttgc gggcggcttt	27660
[2921]	cgtcacaggg tgcggtcgcc cgggcagggt ataactcacc tgacaatcag agggcgagggt	27720
[2922]	attcagctca acgacgagtc ggtgagctcc tcgcttggtc tccgtccgga cgggacattt	27780
[2923]	cagatcggcg gcgccggccg tccttcattc acgcctcgtc aggcaatcct aactctgcag	27840
[2924]	acctcgtcct ctgagccgcg ctctggaggc attggaactc tgcaatttat tgaggagttt	27900
[2925]	gtgccatcgg tctactttaa ccccttctcg ggacctccg gccactatcc ggatcaattt	27960
[2926]	attcctaact ttgacgcggt aaaggactcg gcggacggt acgactgaat gttaagtgga	28020
[2927]	gaggcagagc aactgcgcct gaaacacctg gtccactgtc gccgccacaa gtgctttgcc	28080
[2928]	cgcgactccg gtgagttttg ctactttgaa ttgcccagg atcatatcga gggcccggcg	28140
[2929]	cacggcgtcc ggcttaccgc ccaggagag cttgcccgta gcctgattcg ggagtttacc	28200
[2930]	cagcgccttc tgctagttag gcgggacagg ggacctgtg ttctcactgt gatttgcaac	28260
[2931]	tgctctaacc ttggattaca tcaagatctt tgttgccatc tctgtgctga gtataataaa	28320
[2932]	tacagaaatt aaaatatact ggggctccta tcgccatcct gtaaagcca ccgtcttcac	28380
[2933]	ccgccaagc aaaccaagcg gaaccttacc tggctacttt aacatctctc cctctgtgat	28440
[2934]	ttacaacagt ttcaaccag acggagttag tctacgagag aacctctccg agctcagcta	28500
[2935]	ctccatcaga aaaaacacca cctccttac ctgccgggaa cgtacgagtg cgtcaccggc	28560
[2936]	cgtgcacca cacctaccgc ctgaccgtaa accagacttt ttccggacag acctcaataa	28620
[2937]	ctctgtttac cagaacagga ggtgagctta gaaaaccctt aggggtattag gccaaaggcg	28680
[2938]	cagctactgt ggggtttatg aacaattcaa gcaactctac gggctattct aattcaggtt	28740
[2939]	tctctagaat cggggttggg gttattctct gtcttgtgat tctctttatt cttatactaa	28800

[2940]	cgcttctctg cctaaggctc gccgcctgct gtgtgcacat ttgcatttat tgtcagcttt	28860
[2941]	ttaaacgctg gggtcgccac ccaagatgat taggtacata atcctagggt tactcaccct	28920
[2942]	tgcgtcagcc cacggtacca cccaaaaggt ggattttaag gagccagcct gtaatgttac	28980
[2943]	attcgcagct gaagctaata agtgcaccac tcttataaaa tgcaccacag aacatgaaaa	29040
[2944]	gctgcttatt cgccacaaaa acaaaattgg caagtatgct gtttatgcta tttggcagcc	29100
[2945]	aggtagacct acagagtata atgttacagt tttccagggt aaaagtcata aaacttttat	29160
[2946]	gtatactttt ccattttatg aaatgtgcga cattaccatg tacatgagca aacagtataa	29220
[2947]	gttgtgcccc ccacaaaatt gtgtggaaaa cactggcact ttctgctgca ctgctatgct	29280
[2948]	aattacagtg ctgcctttgg tctgtaccct actctatatt aaatacaaaa gcagacgcag	29340
[2949]	ctttattgag gaaaagaaaa tgccttaatt tactaagtta caaagctaata gtcaccacta	29400
[2950]	actgctttac tcgtgcttg caaaacaaat tcaaaaaggt agcattataa ttagaatagg	29460
[2951]	atttaaacc cccggtcatt tctgtctcaa taccattccc ctgaacaatt gactctatgt	29520
[2952]	gggatatgct ccagcgtac aacctgaag tcaggcttcc tggatgtcag catctgactt	29580
[2953]	tggccagcac ctgtcccgcg gatttgttcc agtccaacta cagcgacca ccctaacaga	29640
[2954]	gatgaccaac acaaccaacg cggccgccgc taccggactt acatctacca caaatacacc	29700
[2955]	ccaagtttct gcctttgtca ataactggga taacttgggc atgtggtggt tctccatagc	29760
[2956]	gcttatgttt gtatgcctta ttattatgtg gctcatctgc tgcctaaagc gcaaacgcgc	29820
[2957]	ccgaccaccc atctatagtc ccatcattgt gctacacca aacaatgatg gaatccatag	29880
[2958]	attggacgga ctgaaacaca tgttcttttc tcttacagta tgattaaatg agacatgatt	29940
[2959]	cctcgagttt ttatattact gaccttgtt gcgctttttt gtgcgtgctc cacattggct	30000
[2960]	gcggtttctc acatcgaagt agactgcatt ccagccttca cagtctattt gctttacgga	30060
[2961]	tttgcaccc tcacgtcat ctgcagcctc atcactgtgg tcatcgcctt tatccagtgc	30120
[2962]	attgactggg tctgtgtgcg ctttgcataat ctacagacacc atccccagta caggacag	30180
[2963]	actatagctg agcttcttag aattctttaa ttatgaaatt tactgtgact tttctgctga	30240
[2964]	ttatttgca cctatctgcg ttttgttccc cgacctcaa gcctcaaaga catatatcat	30300
[2965]	gcagattcac tcgtatatgg aatattccaa gttgtacaa tgaaaaaagc gatctttccg	30360
[2966]	aagcctggtt atatgcaatc atctctgtta tgggtgtctg cagtaccatc ttagccctag	30420
[2967]	ctatatatcc ctacctgac attggctgga aacgaataga tgccatgaac cacccaactt	30480
[2968]	tccccgcgcc cgctatgctt ccaactgcaac aagttgttgc cggcggttt gtcccagcca	30540
[2969]	atcagcctcg cccacttct cccaccccca ctgaaatcag ctactttaat ctaacaggag	30600
[2970]	gagatgactg acaccctaga tctagaaatg gacggaatta ttacagagca gcgcctgcta	30660
[2971]	gaaagacgca gggcagcggc cgagcaacag cgcatgaatc aagagctcca agacatggtt	30720
[2972]	aacttgcacc agtcaaaaag gggatatctt tgtctggtaa agcaggccaa agtcacctac	30780
[2973]	gacagtaata ccaccggaca ccgccttagc tacaagttgc caaccaagcg tcagaaattg	30840
[2974]	gtggtcatgg tgggagaaaa gccattacc ataactcagc actcggtaga aaccgaaggc	30900
[2975]	tgcattcact cacctgtca aggacctgag gatctctgca cccttattaa gacctgtgc	30960
[2976]	ggtctcaaag atcttatcc ctttaactaa taataaagca tcaattactt	31020
[2977]	aaaatcagtt agcaaatctc tgtccagttt attcagcagc acctccttgc cctctccca	31080
[2978]	gctctggtat tgcagcttcc tcttggtgc aaactttctc cacaatctaa atggaatgtc	31140
[2979]	agtttctcc tgttctgtc catccgcacc cactatcttc atgttgttgc agatgaagcg	31200
[2980]	cgcaagaccg tctgaagata cttcaaccc cgtgtatcca tatgacacgg aaaccggtcc	31260
[2981]	tccaactgtg cttttctta ctctccctt tgtatcccc aatgggtttc aagagagtcc	31320

[2982]	ccctggggta	ctctctttgc	gcctatccga	acctctagtt	acctccaatg	gcatgcttgc	31380
[2983]	gctcaaaatg	ggcaacggcc	tctctctgga	cgaggccggc	aaccttacct	cccaaaatgt	31440
[2984]	aaccactgtg	agccccctc	tccgaggaga	caagtcaaac	ataaacctgg	aaatatctgc	31500
[2985]	accctcaca	gttacctcag	aagccctaac	tgtggctgcc	gccgcacctc	taatggctgc	31560
[2986]	gggcaacaca	ctcaccatgc	aatcacaggc	cccgctaacc	gtgcacgact	ccaaacttag	31620
[2987]	cattgccacc	caaggacccc	tcacagtgtc	agaaggaaag	ctagccctgc	aaacatcagg	31680
[2988]	ccccctacc	accaccgata	gcagtaccct	tactatcact	gcctcacccc	ctctaactac	31740
[2989]	tgccactggt	agcttgggca	ttgacttgaa	agagcccatt	tatacacaaa	atggaaaact	31800
[2990]	aggactaaag	tacggggctc	ctttgcatgt	aacagacgac	ctaaacactt	tgaccgtagc	31860
[2991]	aactggtcca	ggtgtgacta	ttaataatac	ttccttgcaa	actaaagtta	ctggagcctt	31920
[2992]	gggttttgat	tcacaaggca	atatgcaact	taatgtagca	ggaggactaa	ggattgattc	31980
[2993]	tcaaaacaga	cgccttatac	ttgatgttag	ttatccgttt	gatgctcaaa	accaactaaa	32040
[2994]	tctaagacta	ggacagggcc	ctctttttat	aaactcagcc	cacaacttgg	atattaacta	32100
[2995]	caacaaaggc	ctttacttgt	ttacagcttc	aaacaattcc	aaaaagcttg	aggttaacct	32160
[2996]	aagcactgcc	aaggggttga	tgtttgacgc	tacagccata	gccattaatg	caggagatgg	32220
[2997]	gcttgaatth	ggttcaccta	atgcacaaaa	cacaaatccc	ctcaaaacaa	aaattggcca	32280
[2998]	tggcctagaa	tttgattcaa	acaaggctat	ggttcctaaa	ctaggaactg	gccttagttt	32340
[2999]	tgacagcaca	ggtgccatta	cagtaggaaa	caaaaataat	gataagctaa	ctttgtggac	32400
[3000]	cacaccagct	ccatctccta	actgtagact	aaatgcagag	aaagatgcta	aactcacttt	32460
[3001]	ggtcttaaca	aaatgtggca	gtcaaatact	tgctacagtt	tcagttttgg	ctgttaaagg	32520
[3002]	cagtttggtc	ccaatatctg	gaacagttca	aagtgtcat	cttattataa	gatttgacga	32580
[3003]	aaatggagtg	ctactaaaca	attccttcct	ggaccagaa	tattggaact	ttagaaatgg	32640
[3004]	agatcttact	gaaggcacag	cctatacaaa	cgctgttgga	tttatgccta	acctatcagc	32700
[3005]	ttatccaaaa	tctcacggta	aaactgcaa	aagtaacatt	gtcagtcaag	tttacttaaa	32760
[3006]	cggagacaaa	actaaacctg	taacactaac	cattacacta	aacggtacac	aggaaacagg	32820
[3007]	agacacaact	ccaagtgcac	actctatgtc	atcttcatgg	gactggtctg	gccacaacta	32880
[3008]	cattaatgaa	atatttgcca	catcctctta	cactttttca	tacattgccc	aagaataaag	32940
[3009]	aatcgtttgt	ggtatgtttc	aacgtgttta	tttttcaatt	gcagaaaatt	tcaagtcatt	33000
[3010]	tttcattcag	tagtatagcc	ccaccaccac	atagcttata	cagatcaccc	taccttaatc	33060
[3011]	aaactcacag	aaccctagta	ttcaacctgc	cacctccctc	ccaacacaca	gagtacacag	33120
[3012]	tcctttctcc	ccggctggcc	ttaaaaagca	tcatatcatg	ggtaacagac	atattcttag	33180
[3013]	gtgttatatt	ccacacggtt	tcctgtcgag	caaacgctc	atcagtgata	ttaataaact	33240
[3014]	ccccgggcag	ctcacttaag	ttcatgtcgc	tgtccagctg	ctgagccaca	ggctgctgtc	33300
[3015]	caacttgagg	ttgcttaacg	ggcggcgaag	gagaagtcca	cgcctacatg	ggggtagagt	33360
[3016]	cataatcgtg	catcaggata	ggcggtggtg	gctgcagcag	cgcgcaataa	aactgctgcc	33420
[3017]	gccgccgctc	cgctctgcag	gaatacaaca	tggcagtggg	ctcctcagcg	atgattcgca	33480
[3018]	ccgcccgcag	cataaggcgc	cttgtcctcc	gggcacagca	gcgcacctg	atctcactta	33540
[3019]	aatcagcaca	gtaactgcag	cacagcacca	caatattgtt	caaaatccca	cagtgcagg	33600
[3020]	cgctgtatcc	aaagctcatg	gcggggacca	cagaaccac	gtggccatca	taccacaagc	33660
[3021]	gcaggtagat	taagtggcga	cccctcataa	acacgctgga	cataaacatt	acctcttttg	33720
[3022]	gcatgttgta	attcaccacc	tcccgttacc	atataaacct	ctgattaaac	atggcgccat	33780
[3023]	ccaccaccat	cctaaaccag	ctggccaaaa	cctgcccgcc	ggctatacac	tgcagggaac	33840

[3024]	cgggactgga acaatgacag tggagagccc aggactcgta accatggatc atcatgctcg	33900
[3025]	tcatgatatac aatgtttggca caacacaggc acacgtgcat acacttctc aggattacaa	33960
[3026]	gtcctcccg cgttagaacc atatcccagg gaacaaccca ttctgaatc agcgtaaatac	34020
[3027]	ccacactgca gggaagacct cgcacgtaac tcacgttggt cattgtcaaa gtgttacatt	34080
[3028]	cgggcagcag cggatgatcc tccagtatgg tagcgcgggt ttctgtctca aaaggaggta	34140
[3029]	gacgatccct actgtacgga gtgcgccgag acaaccgaga tcgtgttggt cgtagtgtca	34200
[3030]	tgccaaatgg aacgccggac gtagtcatat ttctgaagc aaaaccagggt gcgggcgtga	34260
[3031]	caaacagatc tgcgtctccg gtctcgccgc ttagatcgct ctgtgtagta gttgtagtat	34320
[3032]	atccactctc tcaaagcatc caggcgcccc ctggcttcgg gttctatgta aactccttca	34380
[3033]	tgccgcgtg ccctgataac atccaccacc gcagaataag ccacaccag ccaacctaca	34440
[3034]	cattcgttct gcgagtcaca caggggagga gcgggaagag ctggaagaac catgtttttt	34500
[3035]	tttttatcc aaaagattat ccaaaacctc aaaatgaaga tctattaagt gaacgcgtc	34560
[3036]	ccctccggtg gcgtgtcaa actctacagc caaagaacag ataatggcat ttgtaagatg	34620
[3037]	ttgcacaatg gttccaaaa ggcaaaggc cctcacgtcc aagtggacgt aaaggctaaa	34680
[3038]	cccttcaggg tgaatctcct ctataaacat tccagcacct tcaaccatgc ccaataatt	34740
[3039]	ctcatctcgc cactttctca atatatctct aagcaaatcc cgaatattaa gtccggccat	34800
[3040]	tgtaaaaatc tgctccagag cgccctccac cttcagcctc aagcagcgaa tcatgattgc	34860
[3041]	aaaaattcag gttcctcaca gacctgtata agattcaaaa gcggaacatt aacaaaaata	34920
[3042]	ccgcgatccc gtaggtccct tcgcagggcc agctgaacat aatcgtgcag gtctgcacgg	34980
[3043]	accagcggc ccacttcccc gccaggaacc atgacaaaag aaccacact gattatgaca	35040
[3044]	cgcatactcg gagctatgct aaccagcgta gcccgatgt aagcttgttg catggcggc	35100
[3045]	gatataaaat gcaagggtgct gctcaaaaaa tcaggcaaag cctcgcgcaa aaaagaaagc	35160
[3046]	acatcgtagt catgctcatg cagataaagg caggtaaagt ccggaaccac cacagaaaaa	35220
[3047]	gacaccattt ttctctcaaa catgtctcgc ggtttctgca taaacacaaa ataaaaatac	35280
[3048]	aaaaaacat ttaaacatta gaagcctgtc ttacaacagg aaaaacaacc cttataagca	35340
[3049]	taagacggac tacggccatg ccggcgtgac cgtaaaaaaa ctggtcaccg tgattaaaaa	35400
[3050]	gcaccaccga cagctcctcg gtcatgtccg gagtcataat gtaagactcg gtaaacacat	35460
[3051]	caggttgatt cacatcggtc agtgctaaaa agcgaccgaa atagcccggg ggaatacata	35520
[3052]	ccgcaggcg tagagacaac attacagccc ccataggagg tataacaaaa ttaataggag	35580
[3053]	agaaaaacac ataaacacct gaaaaacct cctgcctagg caaaatagca ccctcccgt	35640
[3054]	ccagaacaac atacagcgtc tccacagcgg cagccataac agtcagcctt accagtaaaa	35700
[3055]	aagaaaacct attaaaaaaa caccactcga caggcacca gctcaatcag tcacagtgt	35760
[3056]	aaaaagggcc aagtgcagag cgagtatata taggactaaa aaatgacgta acggttaaag	35820
[3057]	tccacaaaaa acaccagaa aaccgcagc gaacctacgc ccagaaacga aagccaaaaa	35880
[3058]	accacaact tcctcaaata gtcacttccg ttttcccacg ttacgtcact tcccatttta	35940
[3059]	agaaaactac aattcccaac acatactagt tactccgccc taaaacctac gtcaccgcc	36000
[3060]	ccgttccac gccccgcgc acgtcacaaa ctccacccc tcattatcat attggcttca	36060
[3061]	atccaaaata aggtatatta ttgatgatgt	36090
[3062]	<210> 6	
[3063]	<211> 102	
[3064]	<212> DNA	
[3065]	<213> 人工序列	

[3066]	<220>	
[3067]	<223> gp100-tyr 插入有连接子	
[3068]	<400> 6	
[3069]	ggaagcggtt ctcgctacct ggagcctggc ccagtgactg ccgctggttc cggaagcaga	60
[3070]	tacatggacg gaacaatgtc ccaggttgcc ggttctggct cc	102
[3071]	<210> 7	
[3072]	<211> 34	
[3073]	<212> PRT	
[3074]	<213> 人工序列	
[3075]	<220>	
[3076]	<223> gp100-tyr 插入有连接子	
[3077]	<400> 7	
[3078]	Gly Ser Gly Ser Arg Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala Ala Gly	
[3079]	1 5 10 15	
[3080]	Ser Gly Ser Arg Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val Ala Gly Ser	
[3081]	20 25 30	
[3082]	Gly Ser	
[3083]	<210> 8	
[3084]	<211> 2859	
[3085]	<212> DNA	
[3086]	<213> 人工序列	
[3087]	<220>	
[3088]	<223> wt 六邻体	
[3089]	<400> 8	
[3090]	atggctaccc cttcgatgat gccgcagtgg tcttacatgc acatctcggg ccaggacgcc	60
[3091]	tcggagtacc tgagccccgg gctggtgcag tttgcccgcg ccaccgagac gtacttcage	120
[3092]	ctgaataaca agtttagaaa cccacaggtg gcgcctacgc acgacgtgac cacagaccgg	180
[3093]	tcccagcggt tgacgtgcg gttcatccct gtggaccgtg aggatactgc gtactcgtac	240
[3094]	aaggcgcggt tcaccctage tgtgggtgat aaccgtgtgc tggacatggc ttccacgtac	300
[3095]	tttgacatcc gcggcgtgct ggacaggggc cctactttta agccctactc tggcactgcc	360
[3096]	tacaacgccc tggtcctcaa ggggtgcccc aatccttgcg aatgggatga agctgctact	420
[3097]	gctcttgaaa taaacctaga agaagaggac gatgacaacg aagacgaagt agacgagcaa	480
[3098]	gctgagcagc aaaaaactca cgtatttggg caggcgcctt attctggtat aaatattaca	540
[3099]	aaggagggtt ttcaaatagg tgtcgaaggt caaacaccta aatatgccga taaaacattt	600
[3100]	caacctgaac ctcaaatagg agaatctcag tggtacgaaa ctgaaattaa tcatgcagct	660
[3101]	gggagagtcc ttaaaaagac taccccaatg aaacctgtt acggttcata tgcaaaaccc	720
[3102]	acaaatgaaa atggagggca aggcatctt gtaaagcaac aaaatggaaa gctagaaagt	780
[3103]	caagtggaaa tgcaattttt ctcaactact gaggcgaccg caggcaatgg tgataacttg	840
[3104]	actcctaaag tggtattgta cagtgaagat gtagatatag aaaccccaga cactcatatt	900
[3105]	tcttacatgc ccactattaa ggaaggtaac tcacgagaac taatgggcca acaatctatg	960
[3106]	cccaacaggc ctaattacat tgcttttagg gacaatttta ttggtctaatt gtattacaac	1020
[3107]	agcacgggta atatgggtgt tctggcgggc caagcatcgc agttgaatgc tgttgtagat	1080

[3108]	ttgcaagaca gaaacacaga gctttcatac cagcttttgc ttgattccat tggatgata	1140
[3109]	accaggtact tttctatgtg gaatcaggct gttgacagct atgatccaga tgtagaatt	1200
[3110]	attgaaaatc atggaactga agatgaactt ccaaattact gctttccact gggaggtgtg	1260
[3111]	attaatacag agactcttac caaggtaaaa cctaaaacag gtcaggaaaa tggatgggaa	1320
[3112]	aaagatgcta cagaattttc agataaaaat gaaataagag ttggaaataa ttttgccatg	1380
[3113]	gaaatcaatc taaatgcca cctgtggaga aatttctgt actccaacat agcgctgtat	1440
[3114]	ttgcccagaca agctaaagta cagtccctcc aacgtaaaaa tttctgataa cccaaacacc	1500
[3115]	tacgactaca tgaacaagcg agtgggtgct cccgggttag tggactgcta cattaacctt	1560
[3116]	ggagcacgct ggtcccttga ctatatggac aacgtcaacc catttaacca ccaccgaat	1620
[3117]	gctggcctgc gctaccgctc aatgttgctg ggcaatggtc gctatgtgcc cttccacatc	1680
[3118]	caggtgcctc agaagtctt tgccattaaa aacctcctc tcctgccggg ctcatacacc	1740
[3119]	tacgagtgga acttcaggaa ggatgttaac atggttctgc agagctccct aggaaatgac	1800
[3120]	ctaagggttg acggagccag cattaagttt gatagcattt gcctttacgc caccttcttc	1860
[3121]	cccatggccc acaacaccgc ctccacgctt gaggccatgc ttagaaacga caccaacgac	1920
[3122]	cagtcttcta acgactatct ctccgccgcc aacatgctct accctatacc cgccaacgct	1980
[3123]	accaacgtgc ccatatccat cccctcccgc aactgggcgg ctttccgcgg ctgggccttc	2040
[3124]	acgcgcctta agactaagga aaccccatca ctgggctcgg gctacgacc ttattacacc	2100
[3125]	tactctggct ctatacccta cctagatgga accttttacc tcaaccacac ctttaagaag	2160
[3126]	gtggccatta ctttgactc ttctgtcagc tggcctggca atgaccgcct gcttaccccc	2220
[3127]	aacgagtttg aaattaagcg ctcagttgac ggggagggtt acaacgttgc ccagtgtaac	2280
[3128]	atgaccaaag actggttctt ggtacaaatg ctagctaaact acaacattgg ctaccagggc	2340
[3129]	ttctatatcc cagagagcta caaggaccgc atgtactcct tctttagaaa cttccagccc	2400
[3130]	atgagccgtc aggtggtgga tgatactaaa tacaaggact accaacaggt gggcatccta	2460
[3131]	caccaacaca acaactctgg atttgttggc taccttgccc ccaccatgcg cgaaggacag	2520
[3132]	gcctaccctg ctaacttccc ctatccgctt ataggcaaga ccgcagttga cagcattacc	2580
[3133]	cagaaaaagt ttctttgcga tcgcaccctt tggcgcatcc cattctccag taactttatg	2640
[3134]	tccatgggcg cactcacaga cctgggcca aaccttctct acgccaactc cgcccacgcg	2700
[3135]	ctagacatga cttttgaggt ggatcccatg gacgagccca cccttcttta tgttttgttt	2760
[3136]	gaagtctttg acgtgttccg tgtgcaccag ccgcaccgcg gcgatcatga aaccgtgtac	2820
[3137]	ctgcgcacgc ctttctcggc cggcaacgcc acaacataa	2859
[3138]	<210>	9
[3139]	<211>	952
[3140]	<212>	PRT
[3141]	<213>	人工序列
[3142]	<220>	
[3143]	<223>	wt 六邻体
[3144]	<400>	9
[3145]	Met Ala Thr Pro Ser Met Met Pro Gln Trp Ser Tyr Met His Ile Ser	
[3146]	1 5 10 15	
[3147]	Gly Gln Asp Ala Ser Glu Tyr Leu Ser Pro Gly Leu Val Gln Phe Ala	
[3148]	20 25 30	
[3149]	Arg Ala Thr Glu Thr Tyr Phe Ser Leu Asn Asn Lys Phe Arg Asn Pro	

[3150]	35	40	45
[3151]	Thr Val Ala Pro Thr His Asp Val Thr Thr Asp Arg Ser Gln Arg Leu		
[3152]	50	55	60
[3153]	Thr Leu Arg Phe Ile Pro Val Asp Arg Glu Asp Thr Ala Tyr Ser Tyr		
[3154]	65	70	75
[3155]	Lys Ala Arg Phe Thr Leu Ala Val Gly Asp Asn Arg Val Leu Asp Met		
[3156]	85	90	95
[3157]	Ala Ser Thr Tyr Phe Asp Ile Arg Gly Val Leu Asp Arg Gly Pro Thr		
[3158]	100	105	110
[3159]	Phe Lys Pro Tyr Ser Gly Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Ala Pro Lys Gly		
[3160]	115	120	125
[3161]	Ala Pro Asn Pro Cys Glu Trp Asp Glu Ala Ala Thr Ala Leu Glu Ile		
[3162]	130	135	140
[3163]	Asn Leu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Asn Glu Asp Glu Val Asp Glu Gln		
[3164]	145	150	155
[3165]	Ala Glu Gln Gln Lys Thr His Val Phe Gly Gln Ala Pro Tyr Ser Gly		
[3166]	165	170	175
[3167]	Ile Asn Ile Thr Lys Glu Gly Ile Gln Ile Gly Val Glu Gly Gln Thr		
[3168]	180	185	190
[3169]	Pro Lys Tyr Ala Asp Lys Thr Phe Gln Pro Glu Pro Gln Ile Gly Glu		
[3170]	195	200	205
[3171]	Ser Gln Trp Tyr Glu Thr Glu Ile Asn His Ala Ala Gly Arg Val Leu		
[3172]	210	215	220
[3173]	Lys Lys Thr Thr Pro Met Lys Pro Cys Tyr Gly Ser Tyr Ala Lys Pro		
[3174]	225	230	235
[3175]	Thr Asn Glu Asn Gly Gly Gln Gly Ile Leu Val Lys Gln Gln Asn Gly		
[3176]	245	250	255
[3177]	Lys Leu Glu Ser Gln Val Glu Met Gln Phe Phe Ser Thr Thr Glu Ala		
[3178]	260	265	270
[3179]	Thr Ala Gly Asn Gly Asp Asn Leu Thr Pro Lys Val Val Leu Tyr Ser		
[3180]	275	280	285
[3181]	Glu Asp Val Asp Ile Glu Thr Pro Asp Thr His Ile Ser Tyr Met Pro		
[3182]	290	295	300
[3183]	Thr Ile Lys Glu Gly Asn Ser Arg Glu Leu Met Gly Gln Gln Ser Met		
[3184]	305	310	315
[3185]	Pro Asn Arg Pro Asn Tyr Ile Ala Phe Arg Asp Asn Phe Ile Gly Leu		
[3186]	325	330	335
[3187]	Met Tyr Tyr Asn Ser Thr Gly Asn Met Gly Val Leu Ala Gly Gln Ala		
[3188]	340	345	350
[3189]	Ser Gln Leu Asn Ala Val Val Asp Leu Gln Asp Arg Asn Thr Glu Leu		
[3190]	355	360	365
[3191]	Ser Tyr Gln Leu Leu Leu Asp Ser Ile Gly Asp Arg Thr Arg Tyr Phe		

[3192]	370	375	380
[3193]	Ser Met Trp Asn Gln Ala Val Asp Ser Tyr Asp Pro Asp Val Arg Ile		
[3194]	385	390	395
[3195]	Ile Glu Asn His Gly Thr Glu Asp Glu Leu Pro Asn Tyr Cys Phe Pro		
[3196]		405	410
[3197]	Leu Gly Gly Val Ile Asn Thr Glu Thr Leu Thr Lys Val Lys Pro Lys		
[3198]		420	425
[3199]	Thr Gly Gln Glu Asn Gly Trp Glu Lys Asp Ala Thr Glu Phe Ser Asp		
[3200]		435	440
[3201]	Lys Asn Glu Ile Arg Val Gly Asn Asn Phe Ala Met Glu Ile Asn Leu		
[3202]		450	455
[3203]	Asn Ala Asn Leu Trp Arg Asn Phe Leu Tyr Ser Asn Ile Ala Leu Tyr		
[3204]		465	470
[3205]	Leu Pro Asp Lys Leu Lys Tyr Ser Pro Ser Asn Val Lys Ile Ser Asp		
[3206]		485	490
[3207]	Asn Pro Asn Thr Tyr Asp Tyr Met Asn Lys Arg Val Val Ala Pro Gly		
[3208]		500	505
[3209]	Leu Val Asp Cys Tyr Ile Asn Leu Gly Ala Arg Trp Ser Leu Asp Tyr		
[3210]		515	520
[3211]	Met Asp Asn Val Asn Pro Phe Asn His His Arg Asn Ala Gly Leu Arg		
[3212]		530	535
[3213]	Tyr Arg Ser Met Leu Leu Gly Asn Gly Arg Tyr Val Pro Phe His Ile		
[3214]		545	550
[3215]	Gln Val Pro Gln Lys Phe Phe Ala Ile Lys Asn Leu Leu Leu Leu Pro		
[3216]		565	570
[3217]	Gly Ser Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Phe Arg Lys Asp Val Asn Met Val		
[3218]		580	585
[3219]	Leu Gln Ser Ser Leu Gly Asn Asp Leu Arg Val Asp Gly Ala Ser Ile		
[3220]		595	600
[3221]	Lys Phe Asp Ser Ile Cys Leu Tyr Ala Thr Phe Phe Pro Met Ala His		
[3222]		610	615
[3223]	Asn Thr Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Leu Arg Asn Asp Thr Asn Asp		
[3224]		625	630
[3225]	Gln Ser Phe Asn Asp Tyr Leu Ser Ala Ala Asn Met Leu Tyr Pro Ile		
[3226]		645	650
[3227]	Pro Ala Asn Ala Thr Asn Val Pro Ile Ser Ile Pro Ser Arg Asn Trp		
[3228]		660	665
[3229]	Ala Ala Phe Arg Gly Trp Ala Phe Thr Arg Leu Lys Thr Lys Glu Thr		
[3230]		675	680
[3231]	Pro Ser Leu Gly Ser Gly Tyr Asp Pro Tyr Tyr Thr Tyr Ser Gly Ser		
[3232]		690	700
[3233]	Ile Pro Tyr Leu Asp Gly Thr Phe Tyr Leu Asn His Thr Phe Lys Lys		

[3234]	705	710	715	720
[3235]	Val Ala Ile Thr Phe Asp Ser Ser Val Ser Trp Pro Gly Asn Asp Arg			
[3236]		725	730	735
[3237]	Leu Leu Thr Pro Asn Glu Phe Glu Ile Lys Arg Ser Val Asp Gly Glu			
[3238]		740	745	750
[3239]	Gly Tyr Asn Val Ala Gln Cys Asn Met Thr Lys Asp Trp Phe Leu Val			
[3240]		755	760	765
[3241]	Gln Met Leu Ala Asn Tyr Asn Ile Gly Tyr Gln Gly Phe Tyr Ile Pro			
[3242]		770	775	780
[3243]	Glu Ser Tyr Lys Asp Arg Met Tyr Ser Phe Phe Arg Asn Phe Gln Pro			
[3244]	785	790	795	800
[3245]	Met Ser Arg Gln Val Val Asp Asp Thr Lys Tyr Lys Asp Tyr Gln Gln			
[3246]		805	810	815
[3247]	Val Gly Ile Leu His Gln His Asn Asn Ser Gly Phe Val Gly Tyr Leu			
[3248]		820	825	830
[3249]	Ala Pro Thr Met Arg Glu Gly Gln Ala Tyr Pro Ala Asn Phe Pro Tyr			
[3250]		835	840	845
[3251]	Pro Leu Ile Gly Lys Thr Ala Val Asp Ser Ile Thr Gln Lys Lys Phe			
[3252]		850	855	860
[3253]	Leu Cys Asp Arg Thr Leu Trp Arg Ile Pro Phe Ser Ser Asn Phe Met			
[3254]	865	870	875	880
[3255]	Ser Met Gly Ala Leu Thr Asp Leu Gly Gln Asn Leu Leu Tyr Ala Asn			
[3256]		885	890	895
[3257]	Ser Ala His Ala Leu Asp Met Thr Phe Glu Val Asp Pro Met Asp Glu			
[3258]		900	905	910
[3259]	Pro Thr Leu Leu Tyr Val Leu Phe Glu Val Phe Asp Val Val Arg Val			
[3260]		915	920	925
[3261]	His Gln Pro His Arg Gly Val Ile Glu Thr Val Tyr Leu Arg Thr Pro			
[3262]		930	935	940
[3263]	Phe Ser Ala Gly Asn Ala Thr Thr			
[3264]	945	950		
[3265]	<210> 10			
[3266]	<211> 27			
[3267]	<212> DNA			
[3268]	<213> 人工序列			
[3269]	<220>			
[3270]	<223> Hex713 表位			
[3271]	<400> 10			
[3272]	tacctcaacc acacctttaa gaaggtg 27			
[3273]	<210> 11			
[3274]	<211> 9			
[3275]	<212> PRT			

[3276]	<213> 人工序列
[3277]	<220>
[3278]	<223> Hex713 表位
[3279]	<400> 11
[3280]	Tyr Leu Asn His Thr Phe Lys Lys Val
[3281]	1 5
[3282]	<210> 12
[3283]	<211> 27
[3284]	<212> DNA
[3285]	<213> 人工序列
[3286]	<220>
[3287]	<223> V721A 表位
[3288]	<400> 12
[3289]	tacctcaacc acacctttaa gaaggct 27
[3290]	<210> 13
[3291]	<211> 9
[3292]	<212> PRT
[3293]	<213> 人工序列
[3294]	<220>
[3295]	<223> V721A 表位
[3296]	<400> 13
[3297]	Tyr Leu Asn His Thr Phe Lys Lys Ala
[3298]	1 5
[3299]	<210> 14
[3300]	<211> 27
[3301]	<212> DNA
[3302]	<213> 人工序列
[3303]	<220>
[3304]	<223> Hex892 表位
[3305]	<400> 14
[3306]	cttctctacg ccaactccgc ccacgcg 27
[3307]	<210> 15
[3308]	<211> 9
[3309]	<212> PRT
[3310]	<213> 人工序列
[3311]	<220>
[3312]	<223> Hex892 表位
[3313]	<400> 15
[3314]	Leu Leu Tyr Ala Asn Ser Ala His Ala
[3315]	1 5
[3316]	<210> 16
[3317]	<211> 27

- [3318] <212> DNA
[3319] <213> 人工序列
[3320] <220>
[3321] <223> A901S 表位
[3322] <400> 16
[3323] cttctctacg ccaactccgc ccactcc 27
[3324] <210> 17
[3325] <211> 9
[3326] <212> PRT
[3327] <213> 人工序列
[3328] <220>
[3329] <223> A901S 表位
[3330] <400> 17
[3331] Leu Leu Tyr Ala Asn Ser Ala His Ser
[3332] 1 5
[3333] <210> 18
[3334] <211> 27
[3335] <212> DNA
[3336] <213> 人工序列
[3337] <220>
[3338] <223> Hex917 表位
[3339] <400> 18
[3340] tatgttttgt ttgaagtctt tgacgtg 27
[3341] <210> 19
[3342] <211> 9
[3343] <212> PRT
[3344] <213> 人工序列
[3345] <220>
[3346] <223> Hex917 表位
[3347] <400> 19
[3348] Tyr Val Leu Phe Glu Val Phe Asp Val
[3349] 1 5
[3350] <210> 20
[3351] <211> 27
[3352] <212> DNA
[3353] <213> 人工序列
[3354] <220>
[3355] <223> V925K 表位
[3356] <400> 20
[3357] tatgttttgt ttgaagtctt tgacaag 27
[3358] <210> 21
[3359] <211> 9

[3360] <212> PRT
[3361] <213> 人工序列
[3362] <220>
[3363] <223> V925K 表位
[3364] <400> 21
[3365] Tyr Val Leu Phe Glu Val Phe Asp Lys
[3366] 1 5
[3367] <210> 22
[3368] <211> 27
[3369] <212> DNA
[3370] <213> 人工序列
[3371] <220>
[3372] <223> Hex512 表位
[3373] <400> 22
[3374] gggtagtg actgctacat taacctt 27
[3375] <210> 23
[3376] <211> 9
[3377] <212> PRT
[3378] <213> 人工序列
[3379] <220>
[3380] <223> Hex512 表位
[3381] <400> 23
[3382] Gly Leu Val Asp Cys Tyr Ile Asn Leu
[3383] 1 5
[3384] <210> 24
[3385] <211> 27
[3386] <212> DNA
[3387] <213> 人工序列
[3388] <220>
[3389] <223> L520P 表位
[3390] <400> 24
[3391] gggtagtg actgctacat taacccc 27
[3392] <210> 25
[3393] <211> 9
[3394] <212> PRT
[3395] <213> 人工序列
[3396] <220>
[3397] <223> L520P 表位
[3398] <400> 25
[3399] Gly Leu Val Asp Cys Tyr Ile Asn Pro
[3400] 1 5
[3401] <210> 26

[3402]	<211> 4
[3403]	<212> PRT
[3404]	<213> 人工序列
[3405]	<220>
[3406]	<223> 肝素硫酸盐糖胺聚糖 (HSG) 结合位点
[3407]	<400> 26
[3408]	Lys Lys Thr Lys
[3409]	1
[3410]	<210> 27
[3411]	<211> 4
[3412]	<212> PRT
[3413]	<213> 人工序列
[3414]	<220>
[3415]	<223> 整合素结合基序
[3416]	<400> 27
[3417]	Arg Gly Asp Lys
[3418]	1
[3419]	<210> 28
[3420]	<211> 5
[3421]	<212> PRT
[3422]	<213> 人工序列
[3423]	<220>
[3424]	<223> 柔性连接子
[3425]	<400> 28
[3426]	Gly Ser Gly Ser Arg
[3427]	1 5
[3428]	<210> 29
[3429]	<211> 6
[3430]	<212> PRT
[3431]	<213> 人工序列
[3432]	<220>
[3433]	<223> 柔性连接子
[3434]	<400> 29
[3435]	Ala Gly Ser Gly Ser Arg
[3436]	1 5
[3437]	<210> 30
[3438]	<211> 5
[3439]	<212> PRT
[3440]	<213> 人工序列
[3441]	<220>
[3442]	<223> 柔性连接子
[3443]	<400> 30

[3444] Ala Gly Ser Gly Ser
[3445] 1 5
[3446] <210> 31
[3447] <211> 9
[3448] <212> PRT
[3449] <213> 人工序列
[3450] <220>
[3451] <223> gp100-280
[3452] <400> 31
[3453] Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
[3454] 1 5
[3455] <210> 32
[3456] <211> 9
[3457] <212> PRT
[3458] <213> 人工序列
[3459] <220>
[3460] <223> Tyr369 (3D)
[3461] <400> 32
[3462] Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
[3463] 1 5
[3464] <210> 33
[3465] <211> 9
[3466] <212> PRT
[3467] <213> 人工序列
[3468] <220>
[3469] <223> E1A19
[3470] <400> 33
[3471] Leu Leu Asp Gln Leu Ile Glu Glu Val
[3472] 1 5
[3473] <210> 34
[3474] <211> 9
[3475] <212> PRT
[3476] <213> 人工序列
[3477] <220>
[3478] <223> Hex63
[3479] <400> 34
[3480] Arg Leu Thr Leu Arg Phe Ile Pro Val
[3481] 1 5
[3482] <210> 35
[3483] <211> 9
[3484] <212> PRT
[3485] <213> 人工序列

[3486]	<220>
[3487]	<223> Hex548
[3488]	<400> 35
[3489]	Met Leu Leu Gly Asn Gly Arg Tyr Val
[3490]	1 5
[3491]	<210> 36
[3492]	<211> 9
[3493]	<212> PRT
[3494]	<213> 人工序列
[3495]	<220>
[3496]	<223> Hex652
[3497]	<400> 36
[3498]	Met Leu Tyr Pro Ile Pro Ala Asn Ala
[3499]	1 5
[3500]	<210> 37
[3501]	<211> 9
[3502]	<212> PRT
[3503]	<213> 人工序列
[3504]	<220>
[3505]	<223> Hex914
[3506]	<400> 37
[3507]	Thr Leu Leu Tyr Val Leu Phe Glu Val
[3508]	1 5
[3509]	<210> 38
[3510]	<211> 9
[3511]	<212> PRT
[3512]	<213> 人工序列
[3513]	<220>
[3514]	<223> gp100-209
[3515]	<400> 38
[3516]	Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
[3517]	1 5

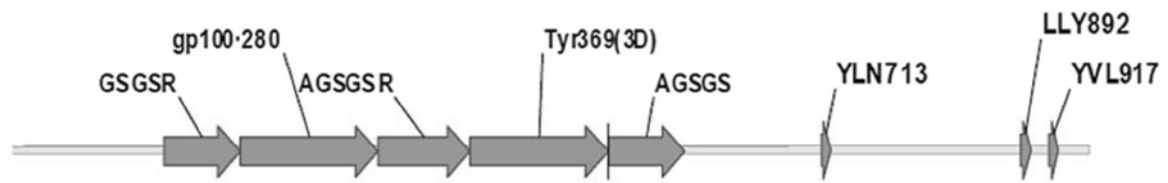


图1

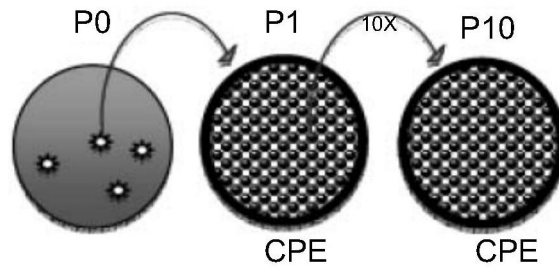


图2

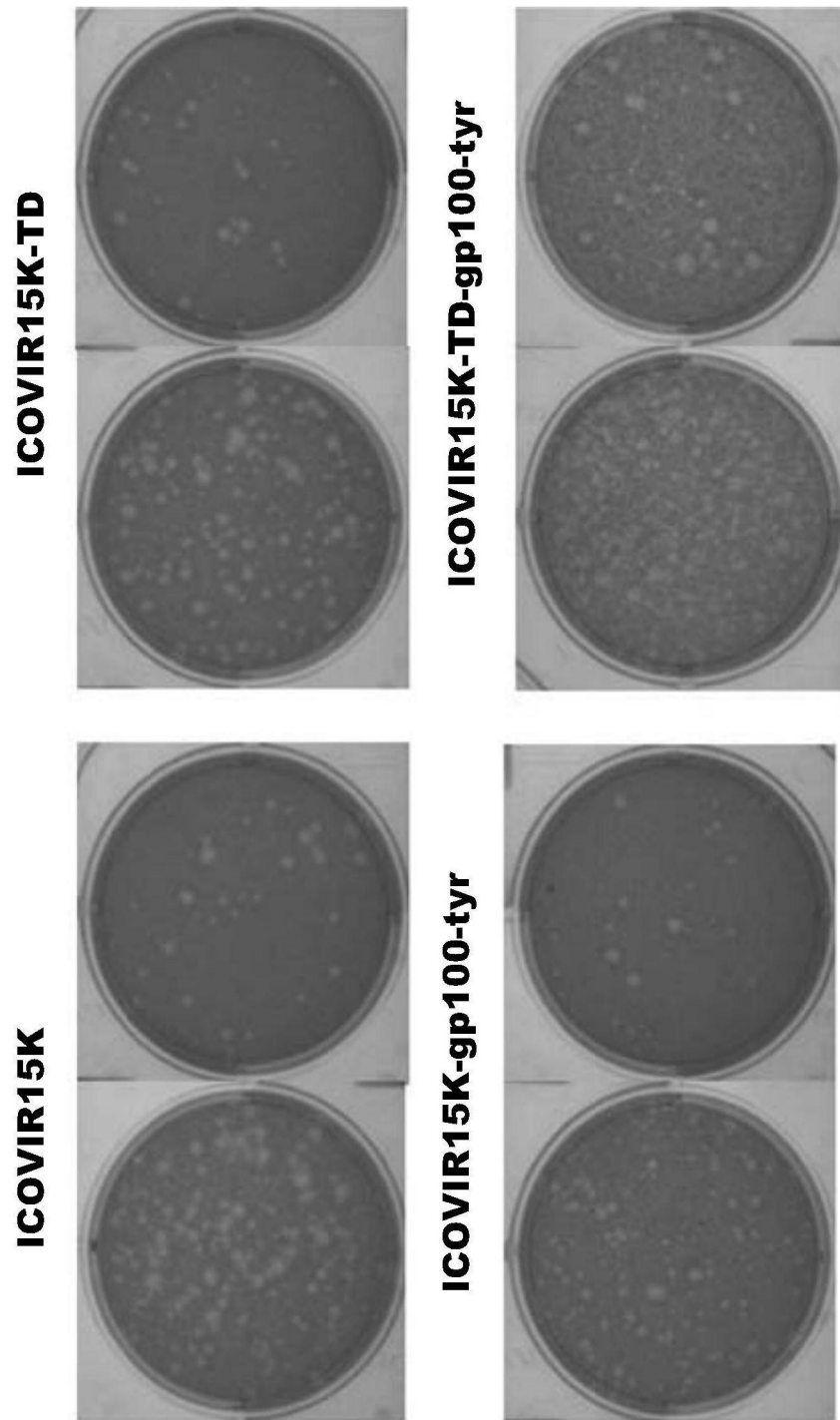


图3

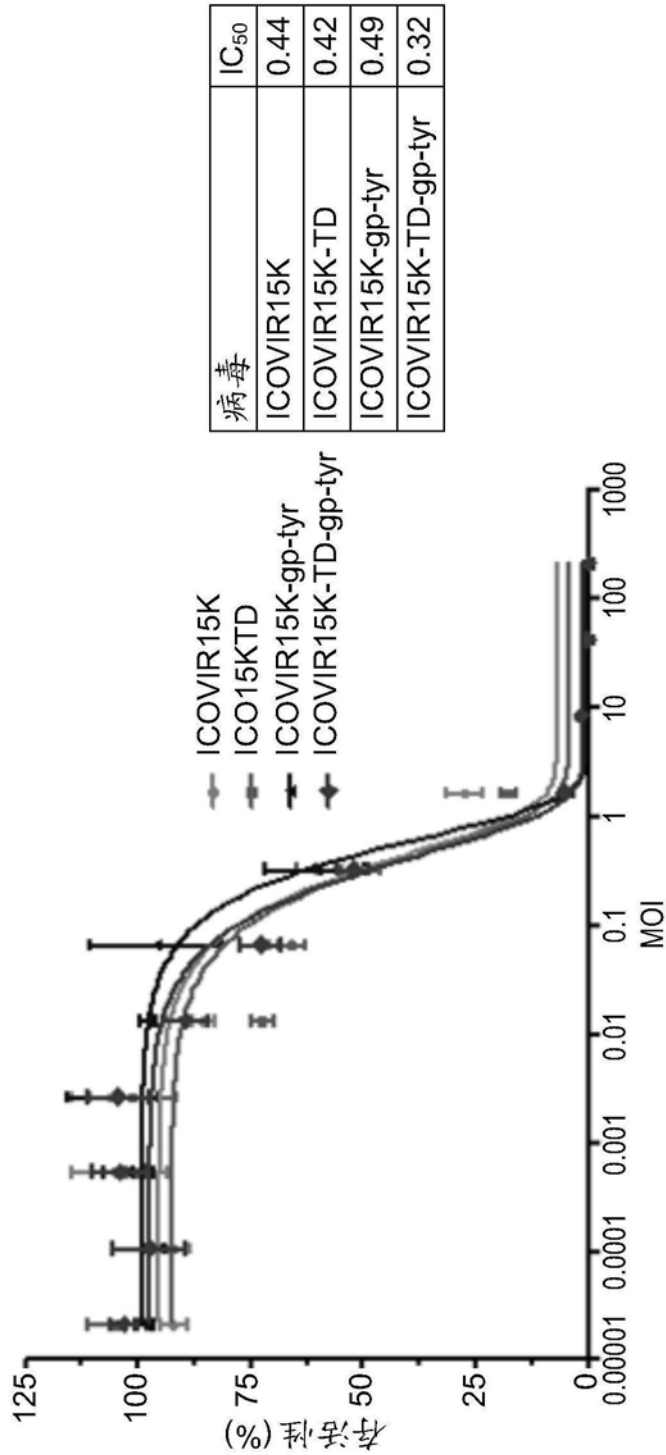


图4

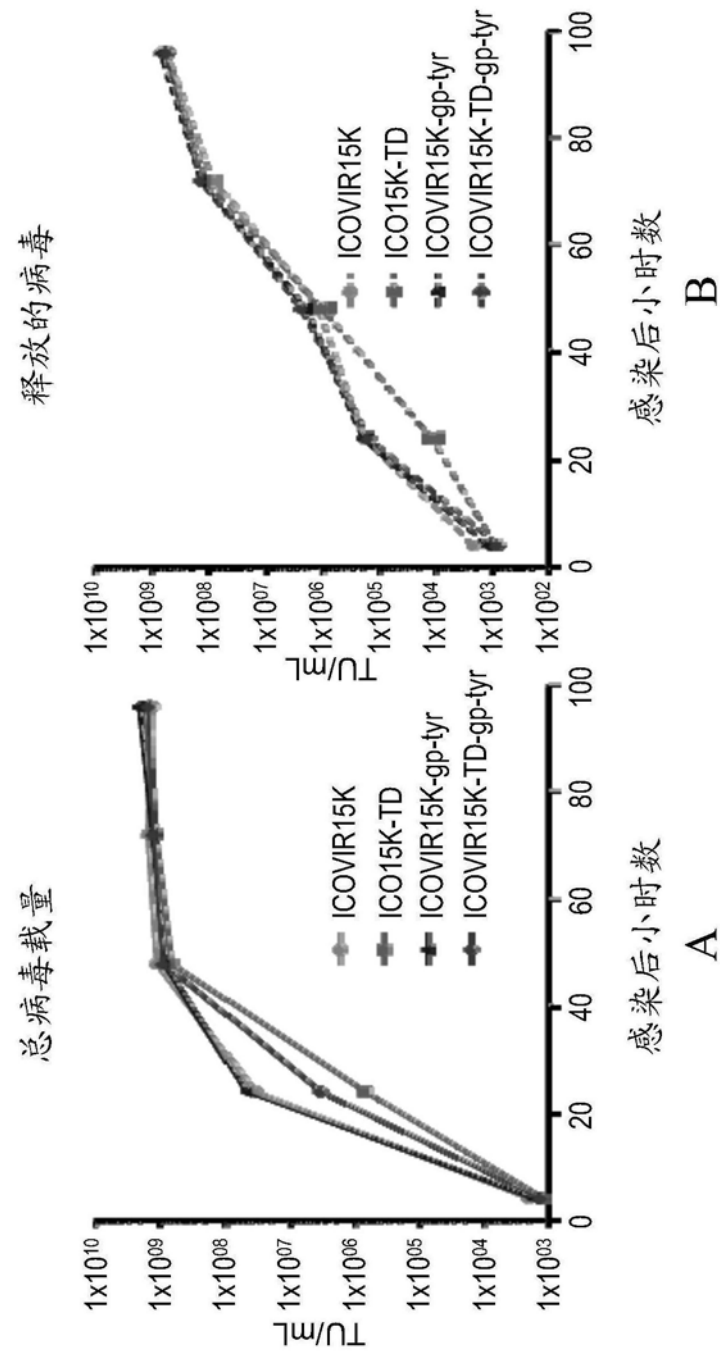


图5

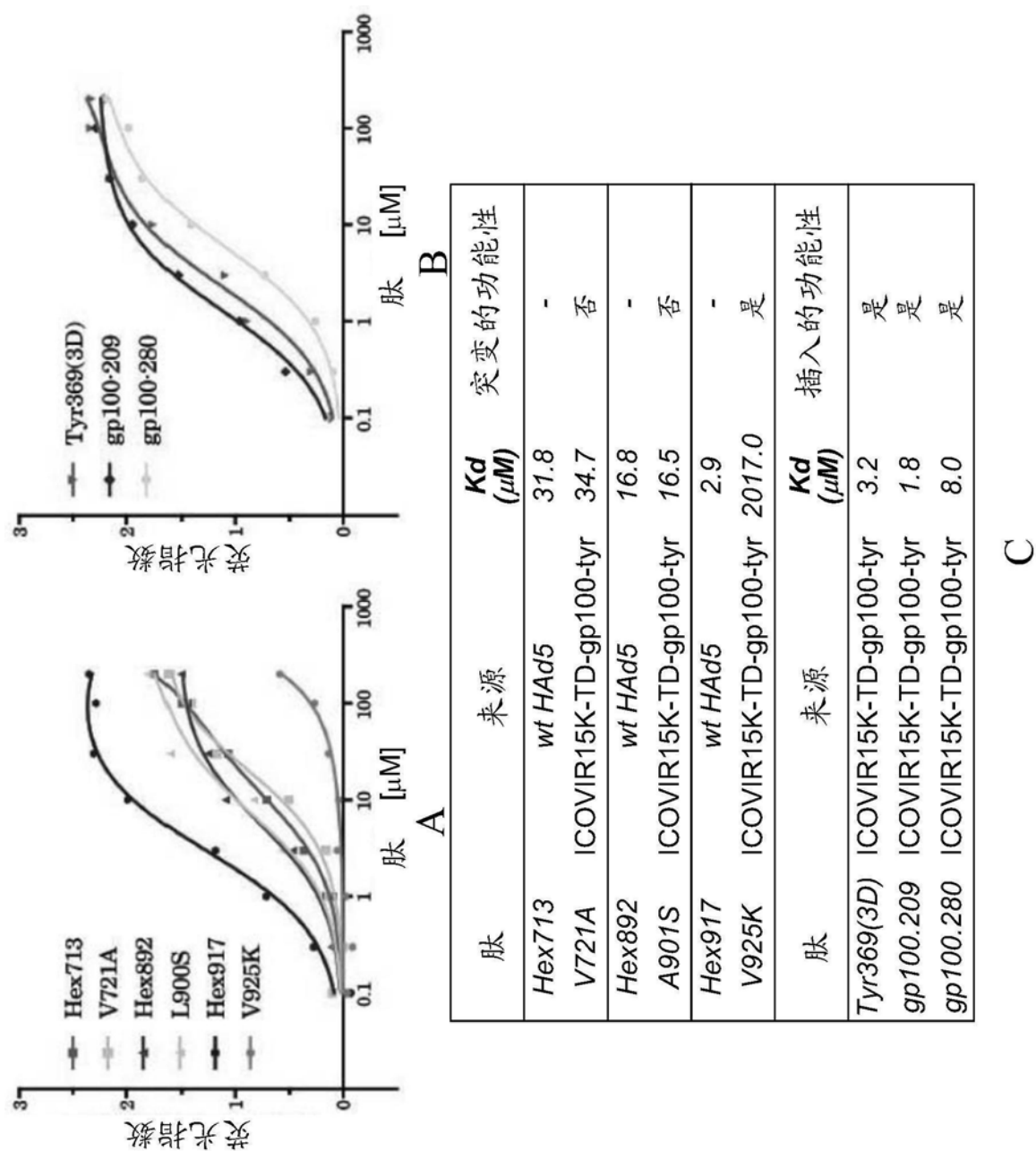


图6

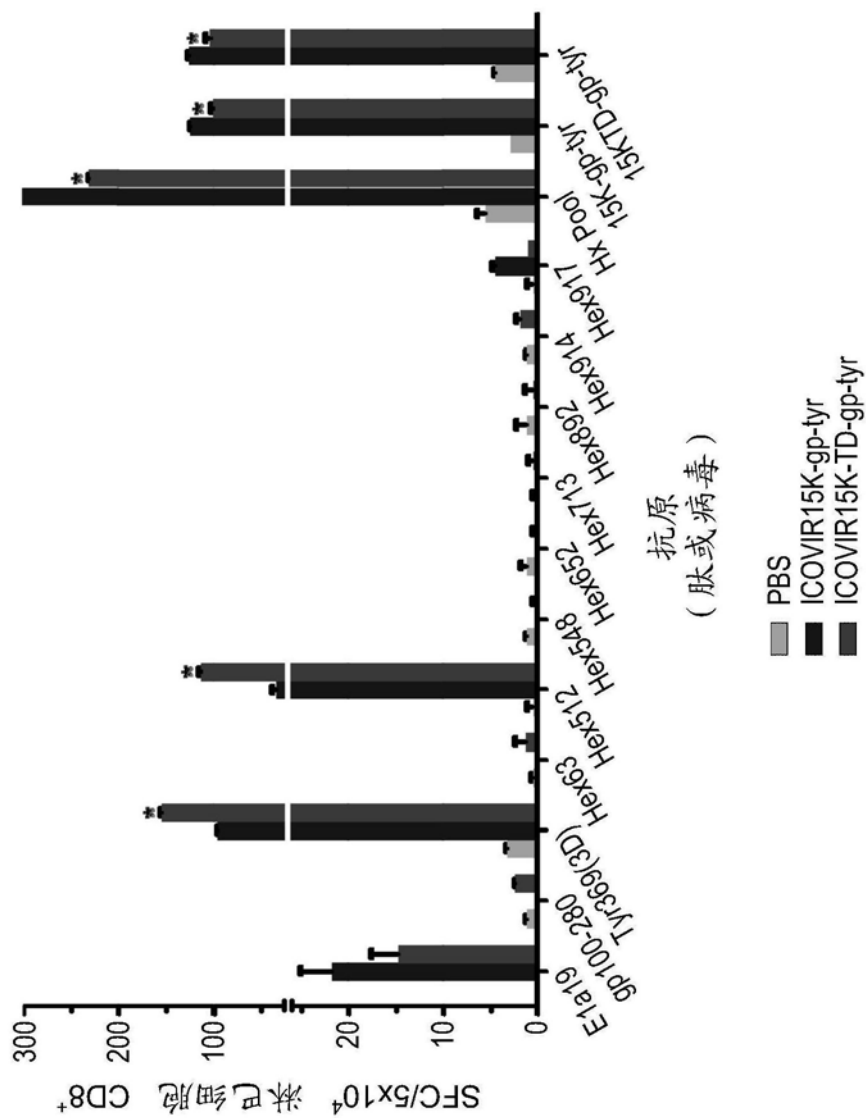


图7

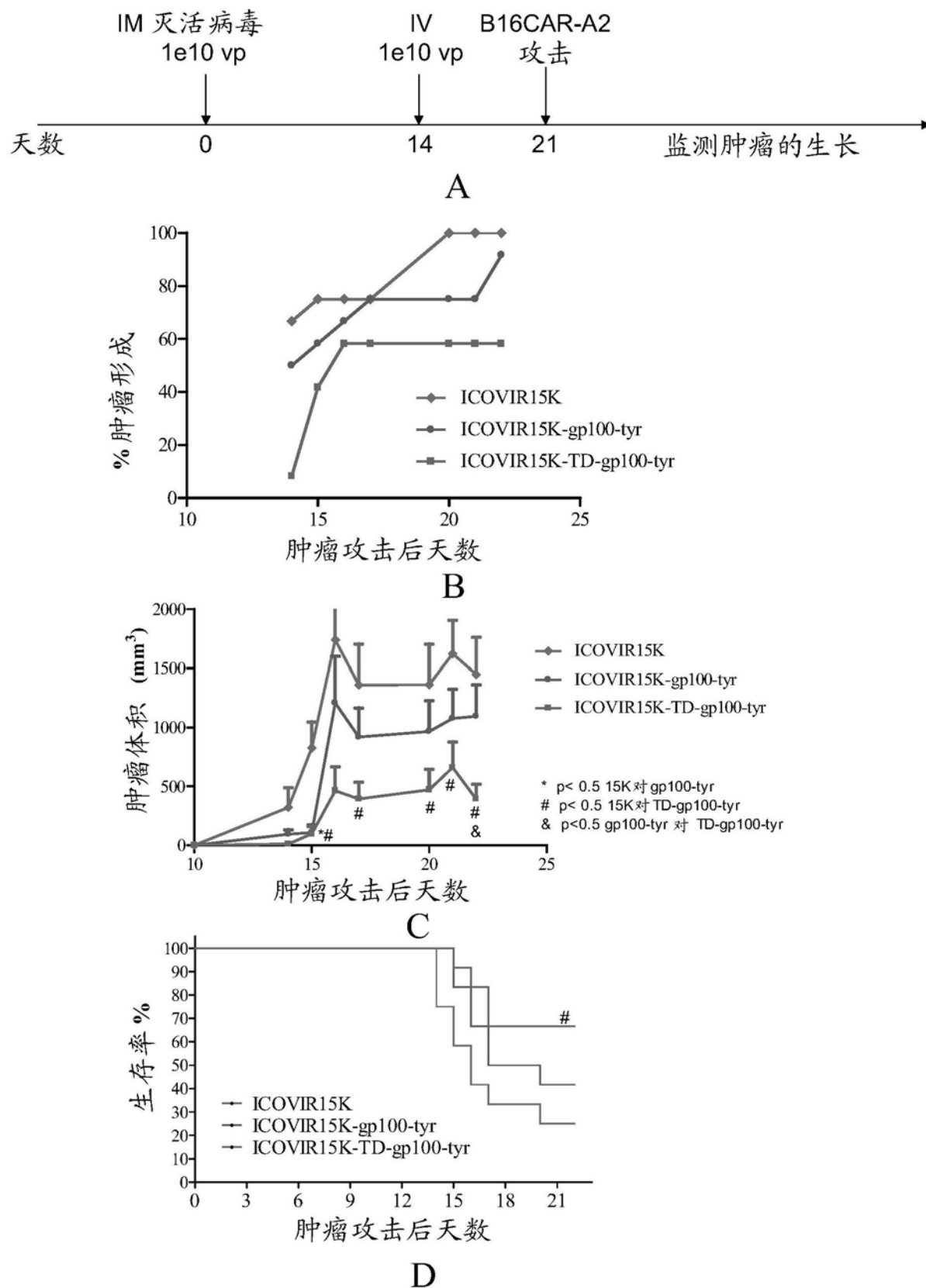
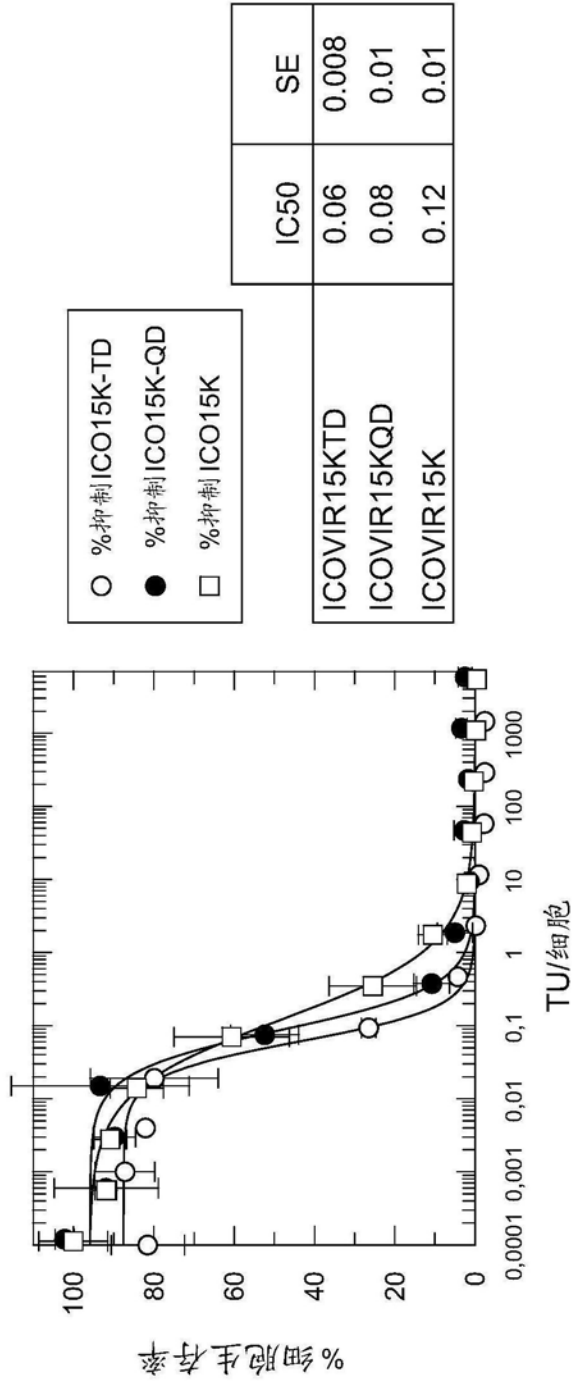
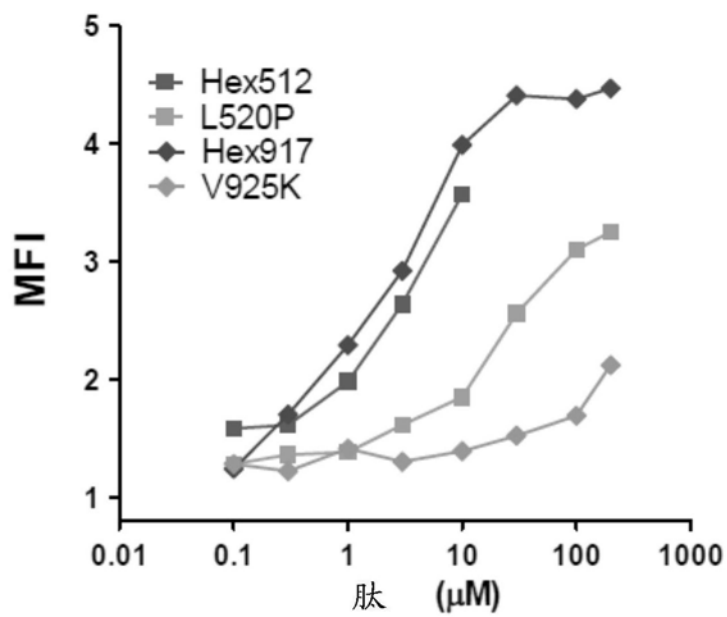


图8



	IC50	SE
ICOVIR15KTD	0.06	0.008
ICOVIR15KQD	0.08	0.01
ICOVIR15K	0.12	0.01

图9



A

肽	来源	K_d (μM)	突变的功能性
Hex512	wt HAd5	4.5	-
L520P	ICOVIR15K-QD	47.4	是
Hex917	wt HAd5	3.7	-
V925K	ICOVIR15K-QD	2150	是

B

图10

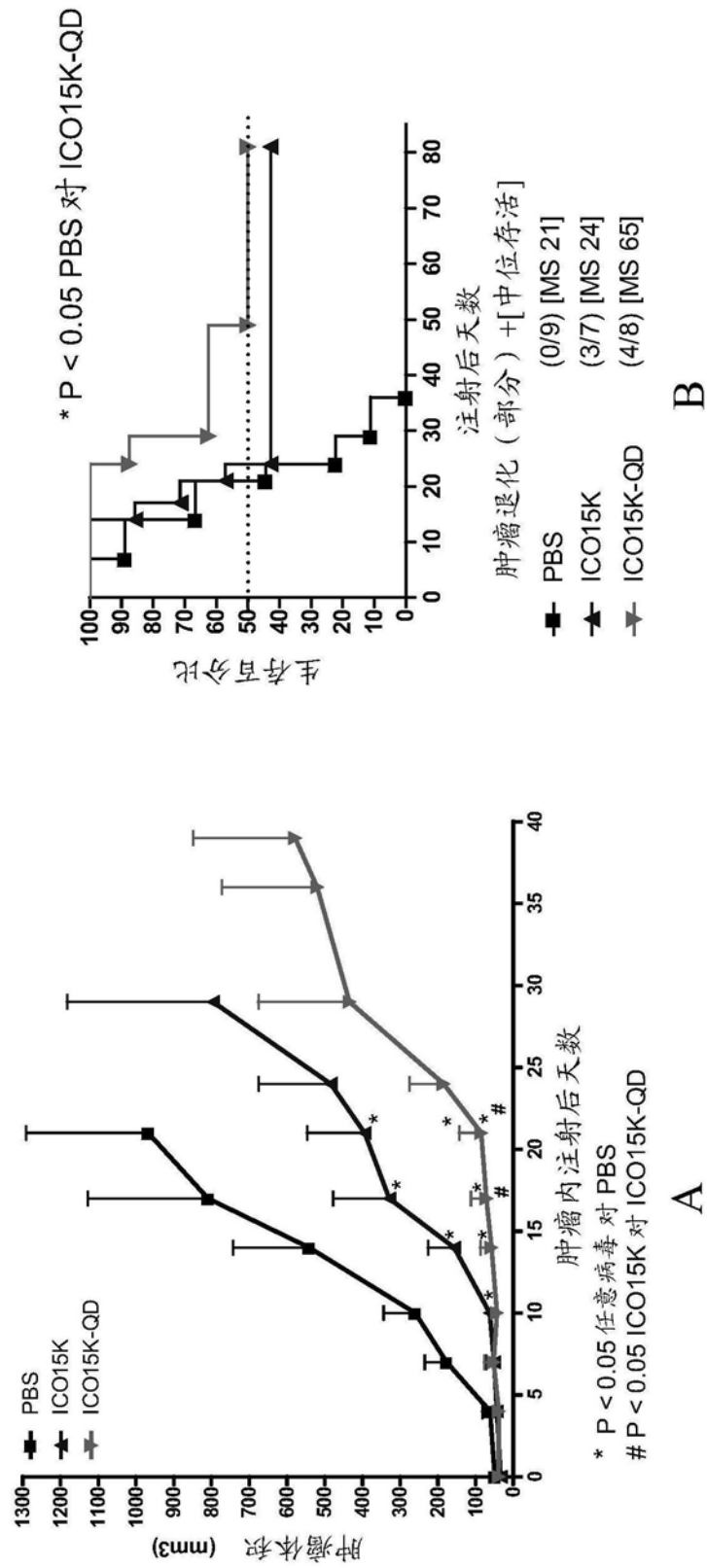


图11

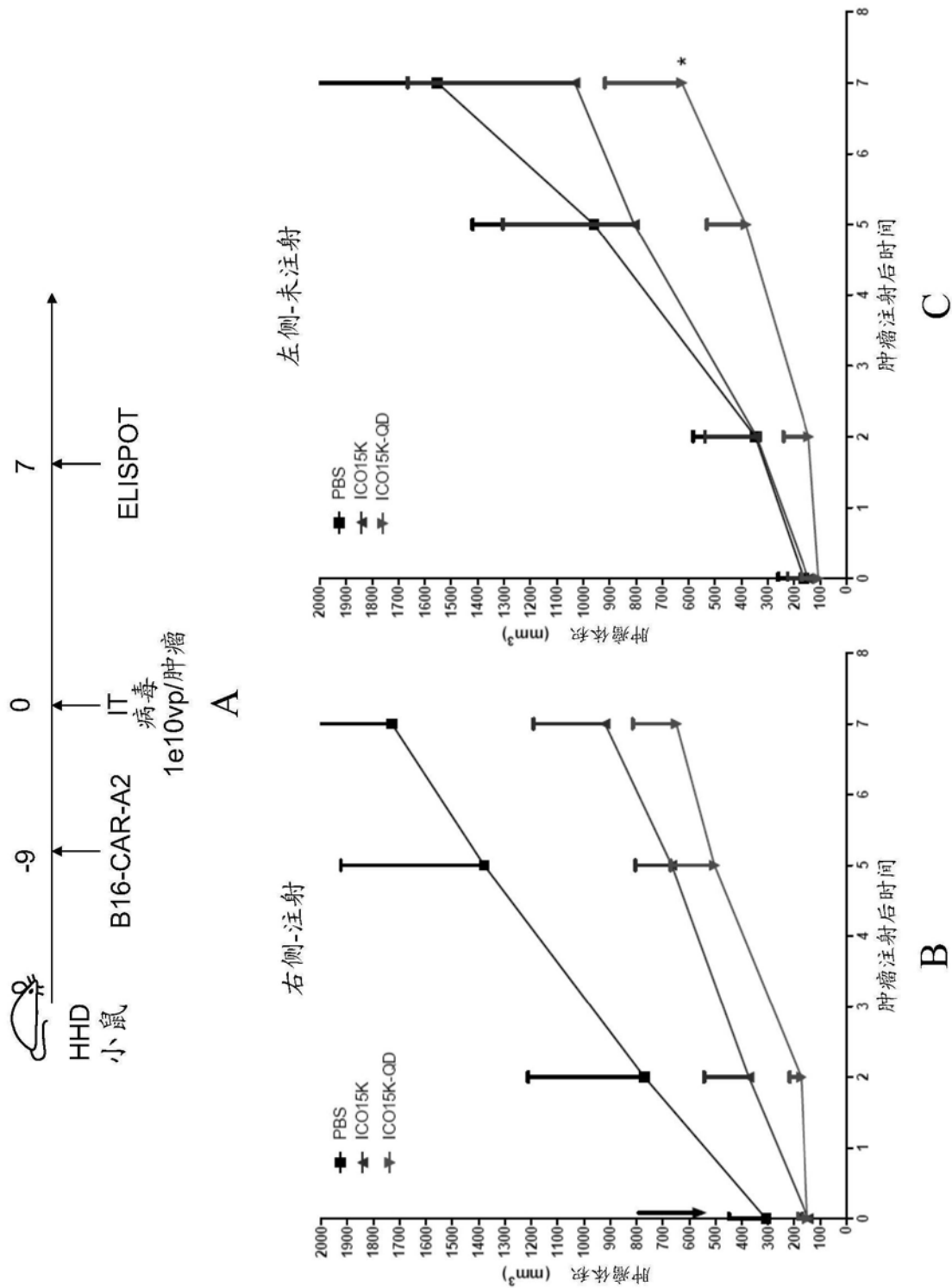


图12

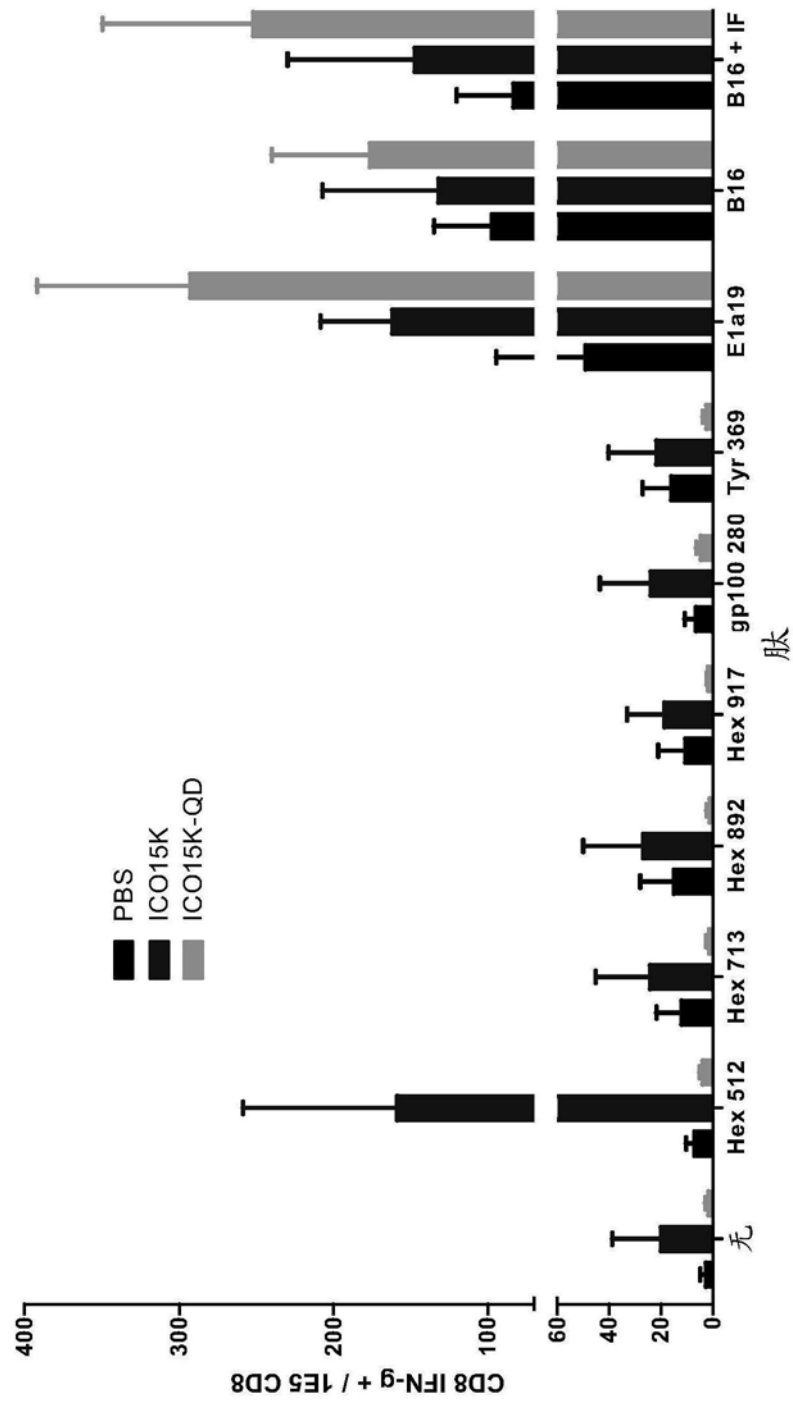


图13