

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第6865736号  
(P6865736)**

(45) 発行日 令和3年4月28日(2021.4.28)

(24) 登録日 令和3年4月8日(2021.4.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C 12 N	15/869	(2006.01)	C 12 N	15/869	Z N A Z
C 12 N	7/01	(2006.01)	C 12 N	7/01	
C 12 N	5/09	(2010.01)	C 12 N	5/09	
C 12 N	5/095	(2010.01)	C 12 N	5/095	
A 61 K	35/763	(2015.01)	A 61 K	35/763	

請求項の数 19 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-510313 (P2018-510313)
(86) (22) 出願日	平成28年5月4日(2016.5.4)
(65) 公表番号	特表2018-518986 (P2018-518986A)
(43) 公表日	平成30年7月19日(2018.7.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/030681
(87) 國際公開番号	W02016/179226
(87) 國際公開日	平成28年11月10日(2016.11.10)
審査請求日	平成31年1月8日(2019.1.8)
(31) 優先権主張番号	62/156,447
(32) 優先日	平成27年5月4日(2015.5.4)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	503146324 ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホスピタル インコーポレイテッド The Brigham and Women's Hospital, Inc. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2115 ボストン フランシス ストリート 75
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕季

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腫瘍溶解性HSV1ベクターおよび使用法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

- (a) 34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；および
- (b) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および
- (c) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現しない、腫瘍選択性の腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクターであって、
- (d) ICP6-GFP発現カセットを欠く、

前記ベクター。

10

## 【請求項2】

UL39核酸調節配列を含まない、請求項1に記載の腫瘍選択性の腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクター。

## 【請求項3】

ネスチンプロモーターの転写制御下の前記 34.5遺伝子の少なくとも1コピーが、ICP6をコードするUL39遺伝子に挿入されている、請求項1または2に記載の腫瘍選択性の腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクター。

## 【請求項4】

前記ネスチンプロモーターがSEQ ID NO: 2を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の腫瘍選択性の腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクター。

20

**【請求項 5】**

SEQ ID NO: 1の配列を含む、請求項1に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクター。

**【請求項 6】**

請求項1～5のいずれか一項に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクターを含む、対象における頭蓋内腫瘍細胞を選択的に死滅させるための薬学的組成物。

**【請求項 7】**

シクロホスファミド (CPA) と組み合わせて使用される、請求項6に記載の薬学的組成物。

**【請求項 8】**

前記CPAが、前記腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクターの2日前に投与される、請求項7に記載の薬学的組成物。 10

**【請求項 9】**

腫瘍選択的腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクターを含む、対象における頭蓋内腫瘍細胞の処置における使用のための薬学的組成物であって、該腫瘍選択的腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型ベクターが、

- (a) 34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；および
- (b) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および
- (c) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現せず；かつ
- (d) ICP6-GFP発現力セットを欠く、

前記薬学的組成物。

**【請求項 10】**

前記ベクターがUL39核酸調節配列を含まない、請求項9に記載の使用のための薬学的組成物。 20

**【請求項 11】**

ネスチンプロモーターの転写制御下の前記 34.5遺伝子の少なくとも1コピーが、ICP6をコードするUL39遺伝子に挿入されている、請求項9または10に記載の使用のための薬学的組成物。 30

**【請求項 12】**

前記ネスチンプロモーターがSEQ ID NO: 2を含む、請求項9～11のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

**【請求項 13】**

前記ベクターがSEQ ID NO: 1の配列を含む、請求項9～12のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

**【請求項 14】**

前記腫瘍細胞が神経膠芽腫細胞を含む、請求項6～13のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

**【請求項 15】**

前記腫瘍細胞ががん幹細胞を含む、請求項6～13のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。 40

**【請求項 16】**

前記対象が哺乳動物である、請求項6～15のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

**【請求項 17】**

前記対象がヒトである、請求項6～16のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

**【請求項 18】**

対象における前記頭蓋内腫瘍細胞の処置が頭蓋内腫瘍細胞の選択的死滅を含む、請求項 50

9~17のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【請求項 19】

前記対象がCPAで処置されているか、または処置される、請求項9~18のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、35 U.S.C. §119(e)の下で、2015年5月04日に出願された米国仮特許出願第62/156,447号の恩典を主張するものであり、その内容は全体として参考により本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出され、全体として参考により本明細書に組み入れられる配列表を含む。2016年4月21日に作成された該ASCIIコピーは、043214-084 831-PCT\_SL.txtと命名され、221,995バイトの大きさである。

【0003】

発明の分野

本発明は、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) を用いて患者の脳のがんを処置する組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

多くの悪性腫瘍、例えば、悪性神経膠腫、および肺がんなどの再発性全身性固形腫瘍は、従来の治療法に対して本質的に抵抗性であり、重要な治療課題を提示している。悪性神経膠腫は最も多く見られる原発性脳腫瘍であり、年間発生率は100,000人に6.4症例である。これらの神経学的に壊滅的な腫瘍は、原発性脳腫瘍の最も一般的な亜型であり、最も致死的なヒトがんの一つである。侵襲性の最も高いがん徵候である多形性膠芽腫 (GBM) においては、最大限の治療努力にもかかわらず、患者の平均生存期間は14ヶ月である。最悪性型の脳腫瘍（悪性神経膠腫 / 多形性膠芽腫、GBM）に対する処置は、長期にわたる管理を提供することができず、手術、放射線照射、および化学療法などの種々の処置にもかかわらず、罹患患者の50%が診断から15ヶ月以内に死亡する。種々の実験的処置が試行されてきた。これらの難治性腫瘍の多くに対して使用可能な優れた治療選択肢はわずかしかないため、新規でかつ革新的な治療アプローチの探索が重要である。

【0005】

実験的治療の1つの領域は、腫瘍細胞へのその感染および複製が腫瘍選択性となるように操作された腫瘍溶解性（腫瘍殺傷）ウイルスの使用を伴った。複製選択性の腫瘍溶解性ウイルスは、固形腫瘍に対する抗腫瘍剤として大いに有望視されている。これらのウイルスは、腫瘍細胞内で優先的に複製することができ、正常細胞ではその複製能が少なくともいくらかは制限されるように、遺伝的に構築されている。腫瘍溶解性ウイルスの主要な抗腫瘍機序は、それらが増殖して最初に感染した腫瘍細胞から周囲の腫瘍細胞に伝播することで、より大きな分布容積および抗がん効果をもたらす際の、直接的な細胞変性効果によるものである。

【0006】

腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス (HSV) は、最初は脳腫瘍を処置するために設計され構築された。その後、これらのウイルスは、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、結腸がん、および肝がんを含む、種々の他のヒト固形腫瘍においても有効であることが見出された。腫瘍溶解性HSVの安全性も、HSVに対する感受性が極めて高いマウスおよび靈長類で詳細に試験された。神経膠腫特異的療法として研究された1つの腫瘍溶解性HSV-1変異体は、rQNestin34.5 (Kambara et al. An oncolytic HSV-1 mutant expression ICP34.5 un

10

20

30

40

50

der control of a Nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor, (2005) Cancer Res. 65(7): 2832-2839(非特許文献1))である。

#### 【0007】

有望な前臨床研究にもかかわらず、初期の臨床試験の結果から、現行の腫瘍溶解性ウイルスの大部分は、容認できる程度に安全ではあるものの、単独では限られた抗腫瘍活性しか持ち得ないことが示唆された。

#### 【0008】

ある特定の型の脳がんを含むある特定の型のがんに使用可能な、有効な治療選択肢が限られていることを考慮すると、改良型腫瘍溶解性ウイルスの必要性が当技術分野において依然として存在する。 10

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献1】Kambara et al. An oncolytic HSV-1 mutant expression ICP34.5 under control of a Nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor, (2005) Cancer Res. 65(7): 2832-2839

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

本発明者らは、改良型腫瘍溶解性rQNestin34.5 HSVウイルスである、rQNestin34.5.v2と称される第2世代ウイルスを作製した。遺伝子改変HSV1 rQNestin34.5.v2は、以下の手技によって神経膠腫選択的となった：(1) ウィルスタンパク質 (ICP6) をコードするウイルス遺伝子の1つを除去した。この遺伝子がないと、HSV1は、効率的に増殖し複製するために感染細胞内の因子を用いなければならず、本発明者らは、そのような因子が、有糸分裂が活発である細胞、または大部分の神経膠腫において欠損している細胞遺伝子 (p16) に欠陥のある細胞内に存在することを示した；および(2) 感染細胞での強力なウイルス増殖に必要なタンパク質 (ICP34.5) をコードするウイルス遺伝子の2コピーもまた除去し、1コピーを、成人脳において選択的に神経膠腫にも存在するネスチンプロモーターの制御下に再挿入した。これら2つの手技を、第1世代rQNestin34.5 (Kambara et al. An oncolytic HSV-1 mutant expression ICP34.5 under control of a Nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor, (2005) Cancer Res. 65(7): 2832-2839) に存在するICP6-EGFP融合タンパク質の欠如に起因する毒性低下と組み合わせることで、この新規HSV1 (rQNestin34.5.v.2と命名される) は、神経膠腫を破壊し正常脳細胞は破壊しないという点で比較的選択的となり得る。本発明者らは、これを培養細胞および動物モデルにおいて確認した。 20 30

#### 【0011】

したがって、(a) 34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；(b) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および(c) HSVウィルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現しない腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターが、本明細書において提供される。1つの態様において、ベクターは、第1世代HSV-1ベクターrQNestin34.5に存在するICP6-EGFP融合タンパク質を発現しない。1つの態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターはSEQ ID NO: 7を含まない。1つの態様において、ベクターはUL39核酸調節配列（プロモーターおよびエンハンサーエレメント）を含まない。1つの態様において、ベクターはICP6の融合タンパク質を含まない。1つの態様において、ネスチンプロモーターの転写制御下の 34.5遺伝子の少なくとも1コピーは、リボヌクレオチド還元酵素の大サブユニットICP6（感染細胞タンパク質6）をコードするUL39遺伝子に挿入される。1つの態様において、ネスチンプロモーターはSEQ ID NO: 2またはその縮重変種を含む。1つの態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターはSEQ ID NO: 8を含む。 40 50

**【 0 0 1 2 】**

SEQ ID NO: 1の配列またはその縮重変種を含む腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターもまた提供される。

**【 0 0 1 3 】**

本発明の別の局面は、本発明の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの近傍に導入する段階を含む、対象における頭蓋内腫瘍細胞を選択的に死滅させる方法を提供する。本発明者らは、1つのさらなる手技により、rQNestin34.5v.2が、注射された神経膠腫において非常に効果的となり得ると判断した。哺乳動物は、その初期免疫応答により脳内のHSV1と迅速に対抗することができる。ミクログリアなどの脳細胞ならびにNK細胞およびマクロファージなどの全身性細胞は、鈍らせることができ、正常脳におけるウイルス複製およびその有害結果が起こらないことを効果的に保証し得る。本発明者らは、そのような生得的な初期宿主防御が、rQNestin34.5v.2を注射された神経膠腫の状況においても存在し、これが腫瘍内のウイルスの体内分布を抑制し、その治療有効性を限定することを発見した。動物モデルにおいて、本発明者らは、一般的に使用され免疫応答を調節する剤であるシクロホスファミドの単一用量をrQNestin34.5v.2の2日前に投与することで、ウイルスの体内分布、複製、および有効性が顕著に増強され、生存効果をもたらすために必要とされるウイルスの用量が2桁、効率的に減少することを発見した。10

**【 0 0 1 4 】**

したがって、1つの態様において、本方法はシクロホスファミド (CPA) の投与をさらに含む。ある特定の態様において、CPAはHSV腫瘍溶解性ベクターと同時に投与される。ある特定の態様において、CPAは、HSV-1腫瘍溶解性ベクターの投与の数時間、数日、または数週間前に投与される。1つの態様において、CPAは腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの2日前に投与される。20

**【 0 0 1 5 】**

いくつかの態様において、腫瘍細胞は神経膠芽腫細胞またはがん幹細胞を含む。いくつかの態様において、処置されるべき対象は哺乳動物である。ある特定の態様において、哺乳動物はヒトである。

**【 0 0 1 6 】**

対象における頭蓋内腫瘍細胞の処置に使用するための、本明細書に記載される本発明の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの薬学的組成物もまた提供される。様々な態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターは、(a) g34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；(b) ネスチングロモーターの転写制御下へのHSV-34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および(c) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現しない。1つの態様において、ベクターは、第1世代HSV-1ベクターrQNestin34.5に存在するICP6-EGFP融合タンパク質を発現しない。1つの態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターはSEQ ID NO: 7を含まない。1つの態様において、ベクターはUL39核酸調節配列（プロモーターおよびエンハンサー要素）を含まない。1つの態様において、ベクターはICP6の融合タンパク質を含まない。1つの態様において、ネスチングロモーターの転写制御下の34.5遺伝子の少なくとも1コピーは、リボヌクレオチド還元酵素の大サブユニットICP6（感染細胞タンパク質6）をコードするUL39遺伝子に挿入される。1つの態様において、ネスチングロモーターはSEQ ID NO: 2またはその縮重変種を含む。1つの態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターはSEQ ID NO: 8を含む。3040

**【 図面の簡単な説明 】****【 0 0 1 7 】**

例示的な態様を参照図において説明する。本明細書において開示される態様および図は、限定的ではなく例示的と見なされるべきであることが意図される。

【 図 1 】 rQNestin34v.2の模式図である。HSV F株（野生型）、rHsvQ1（二重UL39-34.5変異体）、およびrQNestin34.5の模式的マップ。いずれの株も、それぞれ逆方向反復エレ  
50

メント（それぞれabおよびca）と隣接しているその2つの特有セグメント（それぞれULおよびUS）を有する典型的なHSV-1ゲノムを含む。野生型F株HSVを表す最上部の構築物中に、二倍体 34.5遺伝子およびチミジンキナーゼ遺伝子（tk）の位置を示す。中央の構築物では、UL39 (ICP6) のコード配列が欠失しており、 1 34.5内の欠失がrHsvQ1について示される。これらは、コード領域において約1,000 bpの欠失からなる。最下部の構築物は、ハイブリッドプロモーター（ネスチンエンハンサーおよびhsp68最小プロモーター） 1  
34.5発現カセットのICP6喪失部への組換え部位を示し、これにより新規変異体腫瘍溶解性ウイルスrQNestin34.5v.2が生じる。rQNestin34.5からのHindIII断片のおよそのサイズが提供される（Kambara et al., Cancer Res., 2005より）。rQNestin34.5v.2の全体を配列決定して、その同一性を確認した（SEQ ID NO: 1）。 10

【図2】rQNestin34.5 v.2もしくは親のrQNestin34.5 (v.1)、対照rQ1ウイルス、野生型F株に感染させた、または非感染（細胞）の、いくつかの神経膠腫細胞（U87dEGFR、U251、U138、およびG1i36dEGFR）、および新たに外植された神経膠腫「幹様」細胞（GBM 02）、ならびに正常ヒトアストロサイト（HA）および内皮細胞（HUVEC）のウェスタンプロットである。次いで溶解物を回収し、ウェスタンプロットを行って、全eIF2aおよびホスホ-eiF2a (eIF2a-Pser51) を可視化した。X12（別のGSC）は含めていないが、OG02と同じ結果を示した。

【図3】内因性のHSV1 ICP34.5およびICP6欠失、ならびにネスチン / hsp68プロモーター / エンハンサー配列などの外因性配列（Xと表示）の移行のために用いられる大きな配列の挿入を有するHSV1ゲノム全体を含む、fHSVQ2-X系の細菌人工染色体（BAC）の構築の模式図である。 20

【図4】rQNestin34.5 v.2 (ICP6GFPを欠いているrQNestin34.5) の操作の模式図である。ウイルスタンパク質ICP34.5をコードするHSV1遺伝子 134.5の両コピーを欠き、かつICP6のウイルス遺伝子の大きな欠失（いくらかの3'配列のみが残っている）を有するHSV1ゲノムを含む細菌人工染色体（BAC）を得た（fHSVQuick-2と命名される）。次に、 1 34.5導入遺伝子の上流にネスチン-プロモーターエンハンサー要素を有するプラスミド（pT-Nestin34.5）を、FLPを用いて部位特異的組換えによりFRT遺伝子座に組み込む。次いで、BAC鎖状体（fHSVQ2-Nestin34.5 v.2）を細菌から精製し、Creリコンビナーゼの存在下で哺乳動物ベロ細胞にエレクトロポレーションして、内部の抗生物質耐性部位、DSRed1などの蛍光タンパク質部位、FRT部位、およびFプラスミド複製開始点を除去する。ウイルスゲノムはベロ細胞内で複製し、rQNestin34.5 v.2ビリオンを生じる（例えば、Terada et al. Development of a rapid method to generate multiple oncolytic HSV vectors and their in vivo evaluation using syngenic mouse tumor models. Gene Ther. 13: 705-714, 2006を参照されたい）。 30

【図5】ヒト神経膠腫細胞および正常ヒトアストロサイトにおけるウイルス収量を示すグラフである。正常ヒトアストロサイト（HA）、ならびにヒト神経膠腫細胞、U87dEGFR（U87dE）およびU251を、rQNestin34.5v.2 (v2)、親のrHSVQ1 (Q1)、野生型F株 (F)、およびまた本プロジェクトと無関係の別の腫瘍溶解性ウイルス構築物 (34C) の存在下で培養した。次いで、3日後にウイルス収量をアッセイした。

【図6】様々な細胞における細胞生存を示すグラフである。rQNestin34.5v.2を、一連の神経膠腫細胞、U87dEGFR (U87dEGFR)、U87、U251、およびOG02、ならびに一連の正常細胞、ヒトアストロサイト（HA）、ヒト線維芽細胞（Fibro.）、ヒト平滑筋（SM）、ヒト骨格筋細胞（SkM）、およびマウスアストロサイト（MA）に添加した。次いで、5日後にコールターカウンター計数により生存細胞を計数した。 40

【図7 A】時間（x）に伴うマウスの生存（y）を示すグラフである。U87dEGFR神経膠腫細胞（ $2 \times 10^5$ 個）を8週齢無胸腺マウスの脳内に移植した。1週間後、PBS、rHSVQ1、rQNestin34.5v.1、およびrQNestin34.5v.2（5 uL中に $3 \times 10^5$  pfu）を同じ位置に注射した。次いで生存をモニターした。

【図7 B】時間（x）に伴うマウスの生存（y）を示すグラフである。U87dEGFR神経膠腫細胞（ $2 \times 10^5$ 個）を8週齢無胸腺マウスの脳内に移植した。2週間後、PBS、rHSVQ1、rQNestin34.5v.1、およびrQNestin34.5v.2（5 uL中に $3 \times 10^5$  pfu）を同じ位置に注射した。次いで生存をモニターした。 50

n34.5v.1、およびrQNestin34.5v.2 (5 uL中に $3 \times 10^5$  pfu) を同じ位置に注射した。次いで生存をモニターした。

【図8】Balb/cマウスを用いた今日までの全実験の結果を要約する表である。8週齢または6カ月齢いずれかのマウスにおける107 pfuの脳内注射は、十分に許容された (32/33、注射後3日目に原因不明で1匹が死亡)。

【図9】ヒトから新たに作製された5種類の神経膠腫幹細胞 (脳腫瘍始原細胞 BITC) (G35、G68、G97、OG02、X12) において解析された、rQNestin34.5v.2 (v2) の複製を示すグラフである。ICP34.5欠失ウイルスであるHSVQ1 (Q1) は、複製を示さないかまたは最小限の複製を示した。F (野生型HSV) は、最も多くの複製を示した。34Cは、非関連のHSV組換えHSVである。

【図10】rQNestin34.5v.2またはFで処置したマウスにおけるLAT転写物に関するRT-PCRを示す。前者は、 $10^7$  pfuの用量でi.c.、i.t.、またはi.v. 注射した。60日後、LAT転写物について、6件の異なる脳および6件の異なる三叉神経節においてRT-PCRを行った (35サイクル)。反応の陽性対照は、rQNestin34.5v.2を感染させた神経膠腫細胞からなった。F株ウイルスはi.c.注射し、30日後または60日後にマウスを安楽死させて、LATを検出した。

【図11】rQNestin34.5v.2またはFで処置したマウスにおけるDNA pol転写物に関するPCRを示す。前者は、 $10^7$  pfuの用量でi.c.、i.t.、またはi.v. 注射した。60日後、LAT転写物について、異なる脳および5件の異なる三叉神経節においてPCRを行った (35サイクル)。反応の陽性対照は、rQNestin34.5v.2を感染させた神経膠腫細胞からなった。F株ウイルスはi.c.注射し、30日後または60日後にマウスを安楽死させて、DNA polを検出した。

【図12】図12Aおよび12Bは、模式図およびグラフを示す。図12A、マウスにおける毒性研究の模式図。図12B、rQNestin34.5v.2 (v2  $1 \times 10^7$ ) および野生型HSV1 F株の注射後の時間に対する生存率を示すグラフ。

【図13】図13Aおよび13Bは、模式図およびグラフを示す。図13A、CPAを用いたマウスにおける前臨床研究の模式図。図13B、rQNestin34.5v.2 (v2  $1 \times 10^7$ ) および野生型HSV1 F株の注射後の時間に対する生存率を示すグラフ。CPA (300 mg/kg) をi.p.投与し、その2日後にrQNestin34.5v2 (v2) を $10^6$  pfu (青色の破線付き三角)、 $3 \times 10^6$  pfu (薄青色の円 / 線)、または $10^7$  pfu (青色の菱形 / 線) で頭蓋内接種した。分子は、安楽死されたか (毒性の獣医学基準による) または死亡が認められた動物を表し、分母は注射された総数を表す。Fは、 $10^3$  pfuで注射された野生型HSV1 F株を表す (赤色の×印 / 線)。PBSは頭蓋内媒体注射を表す。62~63日目に、全生存動物を計画により安楽死することで実験を終了し、毒性 / 体内分布解析のために臓器を摘出した。

【図14】図13で用いられたマウスの注射後の継時的な相対体重のグラフを示す。

【図15】PCR断片 (del-GFP-FRT-Gm-F&R) を用いた相同組換えによる、fHSVQuick-1における欠失領域の模式図を示す。

【図16】相同組換えに用いられたPCR断片del-GFP-FRT-Gm-F&Rの模式図を示す。

【図17】図17A~17Dは、神経膠腫に隣接したヒト脳におけるネスチン発現を示す。対象は、MGを有する50+歳男性である。切除術の一部として、腫瘍に隣接し、かつ肉眼的腫瘍を欠いている脳もまた、側脳室に至るまで切除された。図17Aは、いくつかの陽性アストロサイトを用いたGFAP免疫組織化学を、高倍率顕微鏡写真において示す。図17Bは、同様の領域のネスチン免疫組織化学が比較的陰性であることを示す。図17Cは、脳室下帯 (SVZ) (矢印) のネスチン免疫組織化学 (IHC) もまた陰性であったことを示す (低倍率)。図17Dは、SVZ (矢印) のネスチンIHCの高倍率顕微鏡写真を示す。

【図18】図18A~18Cは、処置後のヒト脳におけるネスチン発現を示す。対象は、手術、放射線照射、および化学療法を受けた、MGの病歴を有する50+歳男性である。この患者は、腫瘍以外の原因で死亡した。剖検時に、脳に腫瘍は認められなかった。ネスチンIHCにより、やはり、対象がその腫瘍に関して処置を受けた白質内に、たとえあったとしてもごくわずかの陽性の証拠しかないことが示された。図18A 低倍率；図18B 中倍率；図18C 高倍率顕微鏡写真。

【図19】図19A~19Cは、無胸腺マウスの脳におけるネスチン発現を示す。この無胸腺マ

10

20

30

40

50

ウスの脳に媒体（PBS）を接種した。4日目にマウスを安楽死させ、脳を摘出した。ネスチンIHCを行った。伸長上衣細胞（すなわち、側脳室（上部左パネル、図19A）または第三脳室（上部右パネル、図19B）および水道（下部左パネル、図19C）の上衣層内の細胞）において、陽性ネスチンIHCが可視化される。各パネルは脳全体の低倍率顕微鏡写真を示し、囲み挿入図は高倍率顕微鏡写真を示す。

【図20】HUVEC細胞、ならびに確立されたU251、U87dEGFR神経膠腫細胞、およびOG02神経膠腫「幹様」細胞における、rQNestin34.5v.2.とrQNestinのウイルス収量の生物学的同等性を示す。プロットから、rQNestin34.5v.2のウイルス収量は、神経膠腫幹様細胞を含む3種類の神経膠腫細胞においてはrQNestin34.5のものと同等であり、HUVEC細胞においてはそれよりも優れていたことが示される。10

【図21】4種類の確立された神経膠腫細胞株（U251、Gli36、T98G、およびU87dE）、3種類の神経膠腫幹様細胞（G97、OG02、X12）、ならびに4種類の正常細胞（HUVEC、骨格筋SKM、平滑筋SM、および線維芽細胞）において、rQNestin34.5v.2、対照rHSVQ1、および野生型F株の収量を比較する複製アッセイ結果のプロットを示す。プロットから、rQNestin34.5v.2の複製が、4種類の確立された神経膠腫細胞株、および幹様条件下で増殖した3種類の初代神経膠腫においては、ICP34.5陰性rHSVQ1のものよりも高かったが、4種類の正常細胞においてはrHSVQ1と類似していたことが示される。F株の複製は、すべてにおいてより高かった。

【図22】図22A～22Dは、rQNestin34.5およびQNestin34.5V.2の細胞毒性を示す。rQNestin34.5v.2は、一連の正常細胞および神経膠腫細胞に対して、試験したすべてのMOIで、細胞毒性がrQNestin34.5と同等であった。図22A HUVEC；図22B U251；図22C U87 EGFR；図22D Gli36 EGFR。20

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0018】

##### 発明の説明

本明細書において引用される参考文献はすべて、あたかも十分に記述されているかのように、その全体が参照により組み入れられる。本明細書において別途定義されない限り、本出願に関連して使用される科学用語および技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通して理解されている意味を有する。本発明が、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコール、および試薬等に限定されず、したがって変動し得ることが、理解されるべきである。一般用語の定義は、Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3<sup>rd</sup> ed., J. Wiley & Sons New York, NY (2001) ; March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 5<sup>th</sup> ed., J. Wiley & Sons New York, NY (2001) ; Michael Richard Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4<sup>th</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) ; Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (2012) ; Jon Lorsch (ed.) Laboratory Methods in Enzymology: DNA, Elsevier, (2013) ; Frederick M. Ausubel (ed.), Current Protocols in Molecular Biology (CPMB), John Wiley and Sons, (2014) ; John E. Coligan (ed.), Current Protocols in Protein Science (CPPS), John Wiley and Sons, Inc., (2005) ; およびEthan M Shevach, Warren Strobe, (eds.) Current Protocols in Immunology (CPI) (John E. Coligan, ADA M Kruisbeek, David H Margulies, John Wiley and Sons, Inc., (2003) において見出すことができ、そのそれぞれが、本出願において使用される用語の多くに対する一般的な手引きを当業者に提供する。30

##### 【0019】

当業者は、本発明の実施において使用され得る、本明細書に記載されるものと類似または同等の多くの方法および材料を認識するであろう。実際に、本発明は、記載される方法および材料に決して限定されるものではない。本発明の目的のために、ある特定の用語を以下に定義する。40

##### 【0020】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、本出願のある特定の態様を説明し主張するために使用される、成分の量、分子量などの特性、反応条件等を表す数字は、ある場合には「約」という用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、いくつかの態様において、本明細書および添付の特許請求の範囲に記述される数値パラメータは、特定の態様によって獲得しようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。いくつかの態様において、数値パラメータは、報告された有効数字の数に照らして、通常の四捨五入法を適用することにより、解釈されるべきである。本出願のいくつかの態様の広い範囲を記述する数値範囲およびパラメータは近似値であるにもかかわらず、特定の実施例において記述される数値は、可能な限り正確に報告される。

## 【0021】

10

本明細書で用いられる「哺乳動物」という用語は、非限定的に、ヒト、ならびに、チンパンジーならびに他の類人猿およびサル種などの非ヒト霊長類；ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびウマなどの家畜；イヌおよびネコなどの家庭内哺乳動物；マウス、ラット、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物等を含む、哺乳綱のメンバーを指す。

## 【0022】

本明細書で用いられる「ベクター」という用語は、それが複製され得る細胞に導入するための、その中に核酸配列を挿入することができる担体核酸分子を指す。核酸配列は「外因性」であってよく、「外因性」とは、その核酸配列が、ベクターを導入しようとしている細胞にとって外来性であること、またはその配列が細胞中の配列と相同的であるが、その配列が通常は見出されないような宿主細胞核酸内の位置に存在することを意味する。ベクターには、プラスミド、コスミド、ウイルス（バクテリオファージ、動物ウイルス、および植物ウイルス）、ならびに人工染色体（例えば、YAC）が含まれる。当業者は、標準的な組換え技法によってベクターを構築する能力を十分に備えているであろう（例えば、いざれも参照により本明細書に組み入れられる、Maniatis et al., 1988およびAusubel et al., 1994を参照されたい）。さらに、本明細書に記載され、参照図において実証される技法もまた、効果的なベクター構築に関して有益である。

20

## 【0023】

「腫瘍溶解性HSV-1ベクター」という用語は、標的細胞に形質導入することができ、複製することができ、かつHSV-1ビリオン内にパッケージングされ得る、HSV-1のゲノムの少なくとも一部に相当する遺伝子操作されたHSV-1ウイルスを指す。遺伝子操作されたウイルスは、ウイルスを腫瘍溶解性にする、核酸の欠失およびまたは変異およびまたは挿入を含み、その結果、操作されたウイルスは腫瘍溶解活性によって腫瘍細胞内で複製しこれを死滅させる。ウイルスは弱毒化されてもよいし、または弱毒化されなくてもよい。ウイルスは、HSVウイルスゲノムと異なる導入遺伝子を送達してもよいし、または送達しなくてもよい。1つの態様において、腫瘍溶解性HSV-1ベクターは、ウイルスにとって外来性のタンパク質を生成するための導入遺伝子を発現しない。

30

## 【0024】

HSV-1は、実質的にすべての脊椎動物細胞に感染し得るヒト神経向性ウイルスである。自然感染は、溶解性の複製サイクルをたどるか、または通常は末梢神経節において潜伏を確立し、DNAがエピソーム状態で無期限に維持されるかのいずれかである。HSV-1は、153キロベース長の二本鎖線状DNAゲノムを含み、これはMcGeochによって完全に配列決定されている（McGeoch et al., J. Gen. Virol. 69: 1531 (1988) ; McGeoch et al., Nucleic Acids Res 14: 1727 (1986) ; McGeoch et al., J. Mol. Biol. 181: 1 (1985) ; Perry and McGeoch, J. Gen. Virol. 69:2831 (1988)）。DNA複製およびビリオン構築は、感染細胞の核内で起こる。感染後期に、鎖状体ウイルスDNAがゲノム長分子に切断され、この分子がビリオン内にパッケージングされる。CNSにおいて、単純ヘルペスウイルスは經ニューロン的に伝播し、続いて逆行的または順行的のいずれかで核に軸索内輸送され、そこで複製が起こる。

40

## 【0025】

「発現ベクター」という用語は、転写され得るRNAをコードする核酸を含む、任意の種

50

類の遺伝子構築物を指す。場合により、RNA分子はその後、タンパク質、ポリペプチド、またはペプチドに翻訳される。他の場合には、これらの配列は、例えばアンチセンス分子またはリボザイムの產生において翻訳されない。発現ベクターは種々の「制御配列」を含み得、「制御配列」とは、機能的に連結されたコード配列の特定の宿主細胞における転写およびおそらくは翻訳に必要な核酸配列を指す。転写および翻訳を支配する制御配列に加えて、ベクターおよび発現ベクターは、他の機能を果たす核酸配列もまた含む場合があり、これらについては以下に記載する。

#### 【 0 0 2 6 】

本明細書で用いられる「プロモーター」という用語は、それが機能的に連結されている対応核酸コード配列の転写を直接的または間接的に調節する核酸配列を指す。10 プロモーターは、単独で機能して転写を調節し得るか、または場合によっては、エンハンサーもしくはサイレンサーなどの1つもしくは複数の他の調節配列と協調して作用して、関心対象の遺伝子の転写を調節し得る。プロモーターは、RNAポリメラーゼと結合し、下流(3'方向)のコード配列の転写を開始させ得る、遺伝子に由来するDNA調節配列を含む。プロモーターは一般に、RNA合成の開始部位を位置付けるように機能する配列を含む。その最もよく知られた例はTATAボックスであるが、例えば哺乳動物の末端デオキシヌクレオチジルトランスクレオチジルフェラーゼ遺伝子のプロモーターおよびSV40後期遺伝子のプロモーターなどの、TATAボックスを欠いているいくつかのプロモーターでは、開始部位を覆う別個のエレメントがそれ自体で開始場所を決定するのを助ける。さらなるプロモーターエレメントが、転写開始の頻度を調節する。典型的には、これらは開始部位の30~110 bp上流の領域に位置するが、いくつかのプロモーターは、開始部位の下流にも機能エレメントを含むことが示されている。コード配列をプロモーターの「制御下」に置くには、転写リーディングフレームの転写開始部位の5'末端を、選択されたプロモーターの「下流」(すなわち、3'側)に配置することができる。「上流」のプロモーターは、DNAの転写を刺激し、コードされたRNAの発現を促進する。

#### 【 0 0 2 7 】

プロモーターエレメント間の間隔は融通が利く場合が多いため、エレメントが互いに關して反転または移動しても、プロモーター機能は保持される。使用されるプロモーターに応じて、個々のエレメントは、協同的にまたは独立的に機能して、転写を活性化し得る。30 本明細書に記載されるプロモーターは、「エンハンサー」と併用されてもよく、またはされなくともよく、「エンハンサー」とは、本明細書に収載される遺伝子またはその一部もしくは機能的等価物の核酸配列などの、核酸配列の転写活性化に關与するシス作用性調節配列を指す。

#### 【 0 0 2 8 】

プロモーターは、コードセグメントおよび/またはエキソンの上流に位置する5'非コード配列を単離することにより得られ得るような、核酸配列に天然に付隨するものであってよい。そのようなプロモーターは「内因性」と称され得る。同様に、エンハンサーも、核酸配列の下流または上流のいずれかに位置する、その配列に天然に付隨するものであってよい。あるいは、コード核酸セグメントを組換えまたは異種プロモーターの制御下に配置することによっても、ある特定の利点が得られ得ると考えられ、組換えまたは異種プロモーターとは、その天然環境において核酸配列に通常付隨していないプロモーターを指す。組換えまたは異種エンハンサーもまた、その天然環境において核酸配列に通常付隨していないエンハンサーを指す。そのようなプロモーターまたはエンハンサーには、他の遺伝子のプロモーターまたはエンハンサー、ならびに任意の他のウイルスまたは原核細胞もしくは真核細胞から単離されたプロモーターまたはエンハンサー、ならびに非「天然の」、すなわち異なる転写調節領域の異なるエレメントおよび/または発現を変化させる突然変異を含むプロモーターまたはエンハンサーが含まれ得る。例えば、組換えDNA構築において最も一般的に使用されるプロモーターには、ラクタマーゼ(ペニシリナーゼ)、ラクトース、およびトリプトファン(trp)プロモーター系が含まれる。本明細書において実証されるように、いくつかの態様においては、関心対象の遺伝子の発現を駆動するためにネ4050

スチンプロモーターが使用される。プロモーターおよびエンハンサーの核酸配列を合成的に生成するのに加えて、本明細書に開示される組成物と共に組換えクローニングおよび／または核酸増幅技術を用いて、配列を生成してもよい（それぞれ参照によって本明細書に組み入れられる、米国特許第4,683,202号および同第5,928,906号を参照されたい）。さらに、ミトコンドリア、葉緑体等などの核以外の細胞小器官内の配列の転写および／または発現を指示する制御配列も同様に使用され得ることが企図される。

#### 【0029】

「遺伝子」または特定のタンパク質を「コードする配列」は、1つまたは複数の適切な調節配列の制御下に配置された場合に、インビトロまたはインビボにおいて転写され（DNAの場合）およびポリペプチドに翻訳される（mRNAの場合）核酸分子である。関心対象の遺伝子には、真核生物のmRNA由来のcDNA、真核生物のDNA由来のゲノムDNA配列、およびさらには合成DNA配列が含まれ得るが、決してこれらに限定されない転写終結配列は通常、遺伝子配列の3'側に位置している。典型的には、組換えウイルスに挿入された遺伝子の転写を終結するために、ポリアデニル化シグナルが提供される。

#### 【0030】

本明細書で用いられる「ポリペプチド」または「タンパク質」という用語は、ペプチド結合により特定の配列において連結されたアミノ酸の重合体を意味する。本明細書で用いられる場合、「アミノ酸」という用語は、特に別段の指定がない限り、アミノ酸のDまたはL立体異性体型のいずれかを指す。

#### 【0031】

「導入遺伝子」という用語は、核酸配列が挿入された細胞において発現されるべきポリペプチドまたはポリペプチドの一部をコードする特定の核酸配列を指す。「導入遺伝子」という用語は、(1) 細胞において天然では見出されない核酸配列（すなわち、異種核酸配列）；(2) それが挿入された細胞において天然で見出される核酸配列の突然変異型である核酸配列；(3) それが挿入された細胞において天然に存在する同じ（すなわち、相同的）もしくは類似の核酸配列の追加的コピーを付加するよう働く核酸配列；または(4) それが挿入された細胞において発現が誘導される、天然に存在するもしくは相同的なサイレント核酸配列を含むことが意図される。「突然変異型」または「改変核酸」または「改変ヌクレオチド」配列とは、野生型または天然に存在する配列とは異なる1つまたは複数のヌクレオチドを含む配列を意味し、すなわち、突然変異核酸配列は、1つまたは複数のヌクレオチドの置換、欠失、および／または挿入を含む。場合によっては、関心対象の遺伝子は、導入遺伝子産物が細胞から分泌され得るように、リーダーペプチドまたはシグナル配列をコードする配列もまた含み得る。

#### 【0032】

本明細書で用いられる場合、「トランスフェクション」という用語は、哺乳動物細胞による外因性DNAの取り込みを指す。外因性DNAが細胞膜の内側に導入されている場合に、細胞は「トランスフェクト」されている。いくつかのトランスフェクション技法が当技術分野で公知である。Michael Richard Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) ; Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (2012) ; Jon Lorsch (ed.) Laboratory Methods in Enzymology: DNA, Elsevier, (2013) ; Frederick M. Ausubel (ed.), Current Protocols in Molecular Biology (CPMB), John Wiley and Sons, (2014) を参照されたい。そのような技法を使用して、ウイルスペクターおよび他の核酸分子などの1つまたは複数の外因性DNA部分を、適切な宿主細胞に導入することができる。

#### 【0033】

本明細書で用いられる「腫瘍溶解活性」という用語は、同じ条件下で正常細胞には任意の明らかなまたは顕著な有害作用をもたらすことなく、腫瘍細胞において発揮されるインビトロおよび／またはインビボでの細胞毒性効果を指す。インビトロ条件下での細胞毒性効果は、先行技術において公知の様々な手段により、例えば、DNA合成を阻害することに

10

20

30

40

50

よるまたはアポトーシスによる死細胞に対する選択的染色を用いて染色することにより、検出される。インビボ条件下での細胞毒性効果の検出は、当技術分野で公知の方法によって行われる。

#### 【0034】

本明細書で用いられる、分子の「生物活性」部分とは、より大きな分子と類似の機能を果たし得る、より大きな分子の一部分を指す。単なる非限定的な例として、プロモーターの生物活性部分は、たとえごくわずかであっても、遺伝子発現に影響を及ぼす能力を保持する、プロモーターの任意の部分である。同様に、タンパク質の生物活性部分は、たとえごくわずかであっても、全長タンパク質の1つまたは複数の生物学的機能（例えば、別の分子との結合、リン酸化等）を果たす能力を保持する、タンパク質の任意の部分である。

10

#### 【0035】

上述の予備的な説明および定義を考慮に入れて、本明細書に記載される本発明のベクター、組成物、および方法の起源および開発に関する状況を提供するために、さらなる背景を本明細書において以下に提供する。

#### 【0036】

悪性神経膠腫を標的とする現在の変異HSV-1ベクターは、2つの欠失変異遺伝子、HSV-1リボヌクレオチド還元酵素 (RR) の大サブユニットであるICP6 (UL39遺伝子産物)、および神経毒性にも関連している多機能タンパク質であるICP34.5 (34.5遺伝子産物)に基づいている。ICP6の欠如により、非分裂細胞でのウイルス複製は制限されるが、p16腫瘍抑制経路に欠陥のある細胞では複製の継続が可能となる一方、両方のUL34.5遺伝子の欠失によってHSV-1脳炎が抑制される。これは、神経毒性に必須である、ベクリン1オートファジー機能のICP34.5による促進に起因する可能性がある。このオートファジー阻害効果に加えて、ICP34.5はまた、ウイルス感染によって誘発される宿主防御機構に対抗する。この機構によってPKR (二本鎖RNAプロテインキナーゼ) が活性化され、これは次に翻訳因子、eIF2 をリン酸化し、翻訳阻害をもたらす。ICP34.5は、eIF2 を脱リン酸化するPP1 (プロテインホスファターゼ1) と直接結合してこれを活性化し、ウイルスマRNA翻訳の継続を可能にする。UL34.5遺伝子に変異を有する腫瘍溶解性HSV-1 (例えば、G207、1716) は、複数回の臨床試験において、神経膠腫を有するヒトへの投与に安全であることが判明したが、おそらくはそのウイルス複製が制限されるために、有効性はわかりにくかった。この制限を克服するため、ICP34.5遺伝子がネスチンの神経膠腫幹細胞プロモーターの転写制御下にあるHSV1が以前に操作された。rQNestin34.5は、神経膠腫モデルにおいて有効性の増加を示した。

20

#### 【0037】

ネスチンは、胚形成中に神経幹細胞において主に発現される中間径フィラメントであり、神経膠腫において上方制御されると考えられている。中枢神経系 (CNS) の種々の原発腫瘍は、腫瘍および/または内皮細胞内で高レベルのネスチンを示す。この転写駆動性の腫瘍溶解性ウイルスは、インビトロおよびインビボにおいて、CNSおよび神経芽細胞腫瘍に対しても効果的な抗腫瘍効果を示した。ネスチン遺伝子配列は、Genebank Gene ID: 10763, Chromosome 1 - NC\_000001.11 (156668763..156677397, complement)において見出すことができる。

30

#### 【0038】

ヘルペスガンマ(UL)34.5遺伝子

公開された結果から、ヘルペスUL34.5遺伝子 (あるいはUL134.5遺伝子としても公知である) の少なくとも1つの機能が、ウイルス感染に対する宿主細胞の応答を妨げること、すなわちアポトーシス様応答における宿主タンパク質合成遮断の誘発を妨げることであることが実証された (Chou, J., et al., Science 250:1262-1266 (1990); Chou, J. and Roizman, B., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3266-3270 (1992); Chou, J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:10516-10520 (1995))。類似の機能は、病原性ウイルスの間にも広まっている (Cosentino, G. P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:9445-9449 (1995); Gale, M., Jr., et al., Mol. Cell Biol. 18:5208-5218 (1998); Katze,

40

50

M. G., et al., Trends Microbiol. 3:75-78 (1995); Sharp, T. V., et al., Nuc. Acids Res. 21:4483-4490 (1993) )。

#### 【 0 0 3 9 】

34.5は、ベロ細胞の培養においてウイルス増殖に必須ではないものの、ウイルスがマウスの中核神経系 (CNS) において伝播することを可能にし、以前にCNS複製に関連付けられたHSVゲノムの領域に位置する (Markovitz, N. S., et al., J. Virol. 71:5560-5569 (1997) ; Centifanto-Fitzgerald, Y. M., et al., J. Esp. Med 155:475-489 (1982) )。これは、34.5にコードされるタンパク質が、二本鎖RNA依存性キナーゼ (PKR) を阻害するという事実に起因し得る。ウイルス感染に伴って一般的に見られるような、二本鎖RNA分子への曝露に際して、PKRは伸長開始因子eIF-2のサブユニットをリン酸化し、タンパク質合成の阻害を引き起こす (Chou, J., et al., Science 250:1262-1266 (1990) ; Chou, J. and Roizman, B., Proc. Natl. Acad. Sci USA 89:3266-3270 (1992) ; Chou, J., et al., J. Virol. 68:8304-8311 (1994) )。34.5を発現することができない変異体による神経細胞起源の細胞の感染は、細胞タンパク質合成の遮断を引き起こし、結果としてウイルス産生が制限される。10

#### 【 0 0 4 0 】

要約すると、34.5の存在下において、HSVは、アポトーシスを妨げ、ひいては子孫ウイルスの産生を可能にする。34.5の非存在下では、細胞は死滅し、感染性HSVは子孫ウイルスを産生することができない。したがって、臓器全体へのHSV感染 / 増殖は排除される。20

#### 【 0 0 4 1 】

したがって、本発明のネスチンプロモーター / 34.5アプローチにより、そのプロモーターを使用することができる細胞におけるウイルスの産生は可能となるが、そのプロモーターをオンにすることができない細胞は感染を伝播しない。

#### 【 0 0 4 2 】

本発明のヘルペスウイルス変異体は、34.5遺伝子の両コピーにおいて欠失または不活性化変異を含み、34.5遺伝子の少なくとも1コピーは、細胞特異的または腫瘍特異的プロモーターの制御下に再導入される。

#### 【 0 0 4 3 】

本明細書で用いられる場合、「欠失」という用語は、34.5遺伝子などの遺伝子からの核酸の除去を意味することが意図される。30

#### 【 0 0 4 4 】

本明細書で用いられる場合、「不活性化変異」という用語は、その遺伝子の発現が有意に減少するか、または遺伝子産物が非機能的となるか、または機能するその能力が有意に減少する、遺伝子に対する変異または変更を広く意味することが意図される。

#### 【 0 0 4 5 】

「遺伝子」という用語は、別段の指示がない限り、遺伝子産物をコードする領域、およびプロモーターまたはエンハンサーなどのその遺伝子の調節領域の両方を含む。

#### 【 0 0 4 6 】

そのような変更を達成するための方法には (a) 遺伝子産物の発現を破壊する任意の方法、または (b) 発現される遺伝子を非機能的にする任意の方法が含まれる。遺伝子の発現を破壊する多くの方法が公知であり、これには、挿入、欠失、および / または塩基の変更による、遺伝子のコード領域またはそのプロモーター配列の変更が含まれる (Roizman, B. and Jenkins, F. J., Science 229: 1208-1214 (1985) を参照されたい)。40

#### 【 0 0 4 7 】

本発明者らは、改良型腫瘍溶解性rQNestin34.5 HSVウイルスである、rQNestin34.5.v2と称される第2世代ウイルスを作製した。遺伝子改変HSV1 rQNestin34.5.v2は、以下の手技によって神経膠腫選択性となつた：(1) ウィルスタンパク質 (ICP6) をコードするウイルス遺伝子の1つを除去した。この遺伝子がないと、HSV1は、効率的に増殖し複製するために感染細胞内の因子を用いなければならず、本発明者らは、そのような因子が、有糸分50

裂が活発である細胞、または大部分の神経膠腫において欠損している細胞遺伝子 (p16) に欠陥のある細胞内に存在することを示した；および(2) 感染細胞での強力なウイルス増殖に必要なタンパク質 (ICP34.5) をコードするウイルス遺伝子の2コピーもまた除去し、1コピーを、成人脳において選択的に神経膠腫にも存在するネスチンプロモーターの制御下に再挿入した。このようにこれら2つの手技により、この新規HSV1 (rQNestin34.5v.2と命名される) は、神経膠腫を破壊し正常脳細胞は破壊しないという点で比較的選択的となり得、本発明者らはこれらの記載を培養細胞および動物モデルにおいて確認した。加えて、第1世代rQNestin34.5 (Kambara et al. An oncolytic HSV-1 mutant expression ICP34.5 under control of a Nestin promoter increases survival of animals even when symptomatic from a brain tumor, (2005) Cancer Res. 65(7): 2832-2839) に存在するICP 10 6-EGFP融合タンパク質が欠如しており、ゲノムの不安定性および毒性の原因がさらに取り除かれる。

#### 【 0 0 4 8 】

したがって、(a) 35.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；(b) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 35.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および(c) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質、例えば第1世代HSV-1ベクターrQNestin34.5に存在するICP6-EGFP融合タンパク質を発現しない腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターが、本明細書において提供される。

#### 【 0 0 4 9 】

ある特定の態様において、ベクターはUL39核酸調節配列（プロモーターおよびエンハンサーエレメント）を含まない。ある特定の態様において、ベクターはICP6の融合タンパク質を含まない。

#### 【 0 0 5 0 】

1つの態様において、ネスチンプロモーターの転写制御下の 35.5遺伝子の少なくとも1コピーは、リボヌクレオチド還元酵素の大サブユニットICP6（感染細胞タンパク質6）をコードするUL39遺伝子に挿入される。1つの態様において、ネスチンプロモーターはSEQ ID NO: 2またはその縮重変種を含む。1つの態様において、ネスチンプロモーターおよび熱ショックタンパク質68プロモーターのエレメントを含むハイブリッドプロモーターが使用される（全体として参照により組み入れられる、Kambara et al. An oncolytic HSV-1 mutant expression ICP34.5 under control of a Nestin promoter increases survival of Animals even when symptomatic from a brain tumor, (2005) Cancer Res. 65(7): 283 2-2839；およびKawaguchi et al. Nestin EGFP transgenic mice, visualization of the self-renewal and multipotency of CNS stem cells Mol. Cell Neurosci. (2001)17:25 9-273を参照されたい）。

#### 【 0 0 5 1 】

1つの態様において、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターは、SEQ ID NO: 1の配列またはその縮重変種を含む。

#### 【 0 0 5 2 】

当業者は、本明細書において開示された配列の改変型が類似の生物活性を保持する限り、それもまた使用され得ることを、容易に認識するであろう。単なる非限定的な例として、本明細書において企図される様々な構築物を設計する場合に、SEQ ID NO: 4に示されるネスチン第2イントロン配列（エンハンサー）およびSEQ ID NO: 5に示されるhsp68最小プロモーターを、単独でまたは組み合わせて使用することができる。いくつかの態様において、34.5の発現を駆動するために、ネスチンエンハンサーエレメントは熱ショックタンパク質68 (hsp68) 最小プロモーターに機能的に連結され得る。いくつかの態様においては、関心対象の上述のヌクレオチド配列のいずれかの発現を開始させるかまたは発現に影響を及ぼすために、別のまたは付加的な発現制御配列を腫瘍溶解性発現ベクターに組み入れてもよい。単なる非限定的な例として、ネスチンプロモーターはマイクロRNA標的配列を取り込み得る。miR翻訳制御配列の例には、神経膠腫細胞を正常神経細胞と区別するた 40 50

めのmiR128またはmiR124が含まれるが、これらに限定されない。

【0053】

様々な態様において、本発明は対象における新生物疾患を処置するための方法を提供する。ある特定の態様において、本方法は、腫瘍溶解活性を有する発現ベクターの治療有効量を対象に投与する段階を含む。いくつかの態様において、がんは脳がんである。単なる非限定的な例として、処置され得る脳がんの種類には、神経膠芽腫、未分化星状細胞腫、星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性内在性橋膠腫、乏突起膠腫、退形成性乏突起膠腫、混合乏突起星状細胞腫、および上衣腫(pendymoma)が含まれ得る。いくつかの態様において、がん幹細胞は本発明の方法で処置される。いくつかの態様において、処置される対象は哺乳動物である。ある特定の態様において、処置される対象はヒトである。

10

【0054】

脳がんを含む、本明細書に記載される新生物疾患のいずれかを処置する方法は、単一活性剤としての、またはこれらに限定されないが、幹細胞に基づいた治療法、免疫療法、放射線療法、免疫抑制剤、サイトカインを含む化学療法剤または抗増殖剤を用いる治療法を含む、付加的な処置方法と組み合わせた、例示的態様の化合物の投与を含み得る。本発明の処置方法は、付加的な処置方法と平行してよいか、その前であってよいか、またはその後であってよい。

【0055】

本明細書で用いられる「治療的利点」には、がん細胞の数、がん細胞の増殖速度、または転移の任意の減少が含まれる。いくつかの態様において、本明細書において用いられるプロモーターは、正常細胞と比較して、関心対象の1つまたは複数のがん細胞型において関心対象の関連遺伝子の選択的発現または発現増加を促進する。

20

【0056】

本明細書で用いられる「機能的に連結される」という用語は、様々な核酸分子エレメントが機能的に結合され、互いに相互作用し得るような、互いに関する該エレメントの配置を指す。そのようなエレメントには、非限定的に、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化配列、1つまたは複数のイントロンおよび/またはエキソン、ならびに発現されるべき関心対象の遺伝子のコード配列が含まれ得る。核酸配列エレメントは、機能的に連結された場合に、共に作用して互いの活性を調節することができ、最終的には、上記の配列によってコードされるもののいずれかを含む関心対象の遺伝子の発現レベルに影響を及ぼし得る。

30

【0057】

当業者は、特定の配列が本明細書において提供されるが、本発明のベクター、組成物、および方法において使用される核酸分子が、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、およびSEQ ID NO: 8として記述される配列を含む分子に厳密に限定されないことを理解するであろう。むしろ、特定の態様は、置換、小さな欠失、挿入、または逆位などの改変を保有する核酸分子を含む。そのヌクレオチド配列が、配列表においてSEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、および8として示されるヌクレオチド配列と少なくとも95%同一（例えば、少なくとも96%、97%、98%、または99%同一）である核酸分子が、本発明に含まれる。

40

【0058】

本明細書において開示される核酸、例えば、SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、および8の縮重変種であるヌクレオチド配列を有する核酸分子もまた、本発明に含まれる。3つのヌクレオチドが連続してグループ化したものである「コドン」は、1つのアミノ酸をコードする。64個の可能なコドンが存在するが、天然アミノ酸は20個しか存在しないため、大部分のアミノ酸は2つ以上のコドンによってコードされる。遺伝コードのこの天然の「縮重」または「冗長性」は、当技術分野において周知である。したがって、配列表に示される核酸配列は、上記のポリペプチドをコードする核酸配列の大きいが明確な群の中の一例を提供するにすぎないことが、認識されると考えられる。

【0059】

50

重要なことには、本明細書に記載される態様のベクターは、遺伝子治療においてさらなる遺伝子を導入するのに有用であり得る。したがって、例えば、本発明のHSVベクターは、p53、Rb、もしくはマイトシン、またはそれらの生物活性変種などの細胞周期の調節に効果的なタンパク質、または、効果的であるためにはチミジンキナーゼ代謝産物と共に使用されなければならない、条件的自殺遺伝子チミジンキナーゼなどの細胞死の誘導に効果的なタンパク質の発現、のための1つまたは複数のさらなる外因性遺伝子、あるいは例えば毒素などの任意の他の抗腫瘍遺伝子を含み得る。

#### 【 0 0 6 0 】

薬学的に使用される場合、本明細書において考察される腫瘍溶解性ベクター態様は、薬学的に許容される様々な担体と組み合わせることができる。薬学的に許容される適切な担体は、当業者に周知である。次いで、以下により詳細に記載される有効量で、組成物を治療的にまたは予防的に投与することができる。10

#### 【 0 0 6 1 】

本明細書で用いられる場合、「治療有効量」という用語は、腫瘍溶解活性を發揮して、腫瘍細胞増殖の減弱または阻害を引き起こし、腫瘍退縮をもたらす、ベクターの量を意味することが意図される。有効量は、処置されるべき病態または状態に応じて、患者および患者の状態、ならびに当業者に周知の他の要因によって変動する。有効量は、当業者によって容易に決定される。いくつかの態様において、治療的範囲は、一度に導入される $10^3$ ～ $10^{12}$  プラーク形成単位である。いくつかの態様においては、上述の治療範囲における治療用量が、腫瘍内、髄腔内、対流強化、静脈内、または動脈内経路により、毎日から毎月の間隔で投与される。20

#### 【 0 0 6 2 】

本発明に従って、前述の記載においてある特定の投与経路が提供されるが、ベクターの任意の適切な投与経路が適合化され得、したがって上記の投与経路は限定的であることが意図されない。投与経路には、静脈内、経口、頸側、鼻腔内、吸入、粘膜への局所適用、または腫瘍内、皮内、髄腔内、囊内、病巣内を含む注射、もしくは他の任意の種類の注射が含まれ得るが、それらに限定されない。投与は、連続的または間欠的に達成され得、処置されるべき対象および状態によって変動する。当業者は、本明細書に記載される様々な投与経路により、本発明のベクターまたは組成物が、腫瘍または標的化がん細胞の上、中、または近くに送達され得ることを、容易に認識するであろう。当業者は、本明細書に記載される様々な投与経路により、本明細書に記載されるベクターおよび組成物が、処置されるべき腫瘍または個々の細胞の近傍の領域に送達され得ることもまた、容易に認識するであろう。「近傍の」には、対象に投与されるべきベクターまたは組成物の少なくとも一部が、それらの意図される標的に達し、かつそれらの治療効果を發揮するような、腫瘍または個々のがん細胞に十分に近接している、対象における任意の組織または体液が含まれ得る。30

#### 【 0 0 6 3 】

薬学的に許容される担体は当技術分野において周知であり、これには、生理学的緩衝生理食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロール、植物油（例えば、オリーブ油）、もしくは注射可能な有機エステルなどの、他の溶媒もしくは媒体が含まれる。薬学的に許容される担体を用いて、本発明の組成物をインピクトで細胞にまたはインピボで対象に投与することができる。薬学的に許容される担体は、例えば組成物を安定化するようまたは剤の吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される化合物を含有し得る。生理学的に許容される化合物には、例えば、グルコース、スクロース、もしくはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質、または他の安定剤もしくは賦形剤が含まれ得る。他の生理学的に許容される化合物には、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または保存剤が含まれ、それらは微生物の増殖または作用を防止するのに特に有用である。様々な保存剤が周知であり、これには例えばフェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。当業者は、生理学的に許容される化合物を含めた薬学的に許容される担体の選択が、例えばポリペプチドの投与経路に依4050

存することを知っているであろう。

【0064】

本明細書に記載される技術のいくつかの態様は、以下の番号を付した項目のいずれかによつて規定され得る。

項目1. (a) 34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；および

(b) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および

(c) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現しない、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。10

項目2. UL39核酸調節配列を含まない、項目1に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目3. ICP6の融合タンパク質を含まない、項目1または2に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目4. ネスチンプロモーターの転写制御下の前記 34.5遺伝子の少なくとも1コピーが、リボヌクレオチド還元酵素の大サブユニットICP6をコードするUL39遺伝子に挿入されている、項目1～3のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目5. 前記ネスチンプロモーターがSEQ ID NO: 2またはその縮重変種を含む、項目1～4のいずれかに記載の腫瘍溶解性発現ベクター。20

項目6. SEQ ID NO: 1の配列またはその縮重変種を含む、項目1に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目7. 項目1～6のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの近傍に導入する段階を含む、対象における頭蓋内腫瘍細胞を選択的に死滅させるための方法。

項目8. シクロホスファミド (CPA) を投与する段階をさらに含む、項目7に記載の方法。

項目9. 前記CPAが、前記腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの2日前に投与される、項目7または8に記載の方法。

項目10. 前記腫瘍細胞が神経膠芽腫細胞を含む、項目7～9のいずれかに記載の方法。

項目11. 前記腫瘍細胞ががん幹細胞を含む、項目7～10のいずれかに記載の方法。30

項目12. 前記対象が哺乳動物である、項目7～11のいずれかに記載の方法。

項目13. 前記対象がヒトである、項目7～12のいずれかに記載の方法。

項目14. 対象における頭蓋内腫瘍細胞の処置に使用するための腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターであつて、

(d) 34.5をコードする遺伝子の両コピーにおける欠失または不活性化変異；および

(e) ネスチンプロモーターの転写制御下へのHSV 34.5遺伝子の少なくとも1コピーの挿入；および

(f) HSVウイルスタンパク質ICP6をコードする遺伝子における欠失または不活性化変異を含み、緑色蛍光タンパク質を発現しない、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。40

項目15. UL39核酸調節配列を含まない、項目14に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目16. ICP6の融合タンパク質を含まない、項目14または15に記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目17. ネスチンプロモーターの転写制御下の前記 34.5遺伝子の少なくとも1コピーが、リボヌクレオチド還元酵素の大サブユニットICP6をコードするUL39遺伝子に挿入されている、項目14～16のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目18. 前記ネスチンプロモーターがSEQ ID NO: 2またはその縮重変種を含む、項目14～17のいずれかに記載の腫瘍溶解性発現ベクター。

項目19. SEQ ID NO: 1の配列またはその縮重変種を含む、項目14～18のいずれかに記載の50

腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目20. 前記腫瘍細胞が神経膠芽腫細胞を含む、項目14～19のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目21. 前記腫瘍細胞ががん幹細胞を含む、項目14～20のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目22. 前記対象が哺乳動物である、項目14～21のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目23. 前記対象がヒトである、項目14～22のいずれかに記載の腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

項目24. 前記ベクターがSEQ ID NO: 7を含まない、項目1～23のいずれかに記載の腫瘍選択的ウイルス。 10

項目25. 前記ベクターがSEQ ID NO: 8を含む、項目1～23のいずれかに記載の腫瘍選択的ウイルス。

項目26. 対象における頭蓋内腫瘍細胞を選択的に死滅させるための、項目1～25のいずれかに記載の腫瘍選択的ウイルスの使用。

項目27. シクロホスファミド (CPA) が前記対象に投与される、項目26に記載の使用。

項目28. 前記CPAが、前記腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクターの2日前に投与される、項目26または27に記載の使用。

項目29. 前記腫瘍細胞が神経膠芽腫細胞を含む、項目26～28のいずれかに記載の使用。

項目30. 前記腫瘍細胞ががん幹細胞を含む、項目26～29のいずれかに記載の使用。 20

項目31. 前記対象が哺乳動物である、項目26～30のいずれかに記載の使用。

項目32. 前記対象がヒトである、項目26～31のいずれかに記載の使用。

項目33. 本質的にSEQ ID NO: 1からなる、腫瘍選択的腫瘍溶解性ヘルペスウイルスベクター。

#### 【実施例】

##### 【0065】

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を実証するために含めるものである。以下の実施例において開示される技法は、本発明の実施において良好に機能することが本発明者らによって発見された技法を表し、したがってその実施のための好ましい様式を構成すると見なされ得ることが、当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示を考慮して、本発明の概念、精神、および範囲から逸脱することなく、開示される特定の態様において多くの変更を行い、なお同様のまたは類似の結果を得ることができることを認識すべきである。より具体的には、化学的にも生理学的にも関連するある特定の剤が、本明細書に記載される剤の代わりに使用され得、同時に同一または類似の結果が達成されることは明白である。当業者に明白なこのような類似の代替物および修飾物はすべて、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神、範囲、および概念内にあると見なされる。 30

##### 【0066】

#### 実施例1 rQNestin34.5v.2の作製

rQNestin34.5v.2は、神経膠腫細胞では複製し、脳または他の組織内の正常細胞では複製しないように設計された、遺伝子操作されたHSV1 (F株誘導体) である。HSV1は、主に三叉神経節の感覚ニューロン内に潜伏形態として、ヒト集団において風土的に存在する。このウイルスはおよそ152～158キロベースであり、エンベロープを有し、直径150 nmである。このウイルスは、すべてではないが大部分の確立されたヒト神経膠腫細胞株、および「幹様」神経膠腫亜集団を濃縮する条件下で増大された、患者から新たに確立された神経膠腫において、感染し複製すると考えられる。HSV1 F株（例えば、OriGene Technologies Inc. Rockville, MD 20850 U.S.Sから市販されているもの）に対して以下の遺伝子改変を行い、rQNestin34.5v.2を作製した。

1- ICP34.5をコードするウイルス遺伝子のコード領域の両方の内因性コピーを大部分除去した。 50

2- ICP34.5コード領域の1コピーを神経膠腫選択的ネスチンプロモーター／エンハンサー配列の制御下に配置し、ICP34.5ウイルス遺伝子の神経膠腫選択的発現を提供し、ネスチンを発現していない脳細胞に対してネスチンを発現している神経膠腫におけるウイルスのより強力な複製を可能にした。

3- ウィルスのICP6遺伝子座もまた破壊し、ウイルス複製を、p16腫瘍抑制経路シグナル伝達に欠陥のある神経膠腫細胞（神経膠腫の90%超）または有糸分裂細胞に限定した。

#### 【 0 0 6 7 】

rQNestin34.5v.2の模式図を図1に示す。感染細胞において、ウイルスDNAは染色体外に残る。ウイルスは、腫瘍細胞に侵入した際に溶菌サイクルに入り、通常12～18時間以内に腫瘍細胞の溶解を引き起こす。潜伏は、三叉神経感覚ニューロンにおいてのみ起こる。

10

#### 【 0 0 6 8 】

rQNestin34.5 v. 2 DNAを、Microarray Core Facility Huntsman Cancer Institute University of Utahにおいて Illumina GA IIe機器での次世代配列決定に供し、その配列をSEQ ID NO: 1に提供する。

#### 【 0 0 6 9 】

ネスチン-hsp68最小エンハンサー／プロモーター配列は、ネスチン発現細胞に特異的転写調節を提供するために共に融合された、ヒトネスチンエンハンサー／プロモーターおよびヒトhsp68プロモーターに由来する。rQNestinの状況におけるICP34.5の特異的転写調節を、以下の一連の実験において示した（注記：感染細胞におけるICP34.5発現は、翻訳因子eIF2aの脱リン酸化を引き起こす。そのため、ネスチンを発現しない細胞（HUVECおよびヒトアストロサイト）はウイルス感染後に高レベルのホルホル-eIF2aを有するはずであるものの、ネスチンを発現する神経膠腫細胞では脱リン酸化eIF2aが見られると、本発明者らは推測する）。

20

#### 【 0 0 7 0 】

いくつかの確立された神経膠腫細胞株（U87dEGFR、U215、U138、およびG1i36dEGFR）、神経膠腫「幹様」細胞亜集団を濃縮する条件下で増殖した、新たに外植された神経膠腫細胞（GBM #02）、正常ヒト静脈内皮細胞（HUVEC）、ならびに正常ヒトアストロサイトに、rQNestin34.5 v.2または別のrQNestin34.5（v.1 GFPを発現する）を感染させた（図2）。加えて、ICP34.5欠失変異体であるrHSVQ1（rQ1）（例えば、US 20020110543、およびHirokazu Kambara et al. An Oncolytic HSV-1 Mutant Expressing ICP34.5 under Control of a Nestin Promoter Increases Survival of Animals even when Symptomatic from a Brain Tumor, Cancer Res April 1, 2005, 65; 2832を参照されたい）、野生型F株ウイルス、および非感染細胞もまた使用した。細胞溶解物を分離し、次いでeIF2a 対 ホルホル-eIF2aに関するウェスタンプロットを実施した。正常HUVEC細胞およびアストロサイトにおいて、野生型F株感染細胞ではホスホル-eIF2aが観察されなかったのに対して、rQNestin34.5、rQNestin34.5v.2、およびrHSVQ1ウイルス感染細胞では予測通りホスホ-eIF2aが存在し、このことから、それらがICP34.5変異体として機能したことが示される。しかしながら、すべての神経膠腫細胞において、rHSVQ1感染細胞ではホスホル-eIF2aがいまだ見えたのに対して、野生型F株ウイルスと同様にrQNestin34.5またはrQNestin34.5v.2感染細胞では、ホスホル-eIF2aは検出されなかった。したがってこのデータから、rQNestin34.5v.2は、野生型ウイルスとは異なり、正常細胞（HUVECおよびアストロサイト）ではICP34.5欠損ウイルスとして機能することが示された。しかしながら神経膠腫細胞では、rQNestin34.5v.2は、野生型ウイルスと同様にICP34.5陽性ウイルスとして機能した。定量的には、対照rHSVQ1ウイルスと比較して、rQNestin34.5v.2および親のrQNestin34.5に感染した神経膠腫細胞では、リン酸化eIF2 のレベルは明らかに>2倍減少した。同様に、rQNestin34.5v.2および親のrQNestin34.5に感染した神経膠腫細胞において観察されたリン酸化eIF2 のレベルは、同じ細胞における非リン酸化eIF2 タンパク質よりも>2倍少なかった。

30

#### 【 0 0 7 1 】

最初の一連の段階において、本発明者らは、二倍体ICP34.5遺伝子が欠失しているF株HSV1配列を含む細菌人工染色体（BAC）であるfHSVQuik-1を改変しなければならなかった。f

40

50

HSVQ1の作製は、Teradaら (Terada et al. Development of a rapid method to generate multiple oncolytic HSV vectors and their in vivo evaluation using syngenic mouse tumor models. Gene Ther. 13: 705-714, 2006) において記載された。図3は、ICP6プロモーターの制御下にあるEGFPの全配列を除去するためのfHSVQuik-1の改変が、ICP6プロモーター EGFP転写カセットの除去された部位におけるGmR選択マーカーのETクローニングによって達成され、その後FLP組換えおよび選択マーカーの除去が行われてfHSVQuik-2が作製されたことを示す。ネスチン / hsp68プロモーター / エンハンサー ICP34.5カセットをfHSVQuik-2中に移行させるために、FIP組換えを用いて、このカセット(Xと表示)を有するトランスマーカーを次いで同じ部位に組換え戻して、fHSVQ2-Xを作製した。Xがネスチン / hsp68プロモーター / エンハンサー ICP34.5カセットである場合に、これはfHSVQ2-nestin34.5と命名される(図4を参照されたい)。

#### 【0072】

細菌においてfHSVQ2-nestin34.5を作製した後、BAC全体を精製し、哺乳動物ベロ細胞にエレクトロポレーションし、そこでCre-Lox組換えを用いて全BAC配列が除去される(図4)。ウイルスゲノムは今やそれ自身のDNA複製の過程を「自由に」開始することができ、ウイルスplaquesを生じ、このplaquesを精製してrQNestin34.5v.2を作製することができる。作製されたrQNestin34.5v.2は、サザンプロットティングにより、所望の遺伝子同一性を有すると同定された(データは表示せず)。次いでrQNestin34.5v.2の単離体をDiamyd, Inc.に送付し、その社がウイルスDNA単離およびその認定由来マスターセルバンク(MCB)へのトランスマーカーを進め、続いて増大させて、その後の有効性/毒性実験に用いられるrQNestin34.5v.2の最終的な種を得た。臨床試験用のベクターの大規模製造に向けた次のcGMP手順を可能にするために、このウイルス種貯蔵物(VSS)を一連の確証されたアッセイ法に供した。確証されたGLP条件下で行われたVSS試験には;無菌性(静菌性および静真菌性(B&F)浸漬を含む)、マイコプラズマ(留意事項)、エンドトキシン、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に基づいた逆転写(PBRT)アッセイ法、ならびに以下の外来性物質:ブタサーコウイルス1および2;アデノウイルス5型;アデノ随伴ウイルス1、2、3、4、6、7、8、9、10、および11型に関する定量的PCR(QPCR)試験が含まれる。この試験パネルの結果から、製造を進行させるのに適していることが実証される。

#### 【0073】

##### ウイルス產生

細胞の融解および増大。VeroDマスターセルバンクの1本または複数本のバイアルを37で融解し、細胞をコニカルチューブに移してプールした。細胞を細胞 $1.2 \times 10^7$ 個/mL/チューブで入れたところ、生存回収は細胞約 $9.2 \times 10^6$ 個/チューブであった。細胞を完全培地で徐々に希釈し、試料を採取して生存細胞数を得た。細胞を細胞 $3.0 \sim 5.0 \times 10^4$ 個/cm<sup>2</sup>の密度でフラスコにプレーティングした。

#### 【0074】

細胞を37、7.5% CO<sub>2</sub>でインキュベートし、増殖および微生物汚染の視覚的証拠について、位相差顕微鏡法により定期的に調べた。細胞が約80%コンフルエンスになった時点で、これを継代した。簡潔に説明すると、完全培地を除去し、PBSを添加して細胞をリソスする。PBSを除去し、TryPLE Selectをフラスコに添加して細胞を解離する。フラスコを37

で、およそ3~5分間または細胞が剥離するまでインキュベートする。細胞を完全培地中に再懸濁し、プールし、計数し、新たなフラスコに細胞 $2.0 \sim 4.0 \times 10^4$ 個/cm<sup>2</sup>の密度で播種した。細胞を16×10層Nunc Cell Factoryに拡大し、コンフルエンスの1~2日後までおいてから感染させた。コンフルエンスの1~2日後までおいてから感染させた。

#### 【0075】

rQNestin34.5v.2ベクターによる感染。細胞が所望のコンフルエンスに達した時点で、例示的なフラスコをTryPLE Selectで処理し、計数して細胞数を概算した。MOI=0.1を得るために必要な適量を融解することにより、rQNestin34.5v.2マスターウイルスバンクベクター接種材料を調製した。最初の1.5時間の吸着期と、その後の完全培地中での第1日目の感染のためのインキュベーションにより、cell factoryを感染させた。約24時間後、培養液

10

20

30

40

50

を除去し、等量の無血清培地と交換した。cell factoryをインキュベーター内に置き、温度を33 / 7.5%CO<sub>2</sub>まで下げる。培養物を毎日モニターし、細胞変性効果率を視覚的にチェックした。感染は典型的には4日間続く。

#### 【0076】

粗ウイルスの収集および清澄化。cell factoryをバイオセイフティーキャビネット内に置き、上清および細胞残屑を滅菌バッグ内にプールすることにより、感染を停止させた。5M NaCl貯蔵液を添加して、収集物の塩化ナトリウムレベルを0.45 Mまで上昇させた。次いで、収集物を手動で20~30分間混合した。次に、収集物を500 mL遠心管に分注し、1500 ×gでの遠心分離により細胞残屑を除去する。上清を滅菌バッグ中に再度プールした。滅菌水でSartopore清澄化フィルターカップセルを前処理した後、次にウイルス含有上清をポンプ操作でフィルターカップセルに通して、別の滅菌バッグに入れた。ウイルスについてはその後、滅菌水をポンプ操作して、カップセル内の残存ウイルスを回収する。バッグを混合し、濾液を4 ℃で一晩貯蔵する。10

#### 【0077】

翌日、濾液を加温し、滅菌水中の3mM MgCl<sub>2</sub>を2倍量添加することにより約2 mM MgCl<sub>2</sub>に調整した。希釈濾液を混合し、次にベンゾナーゼ (Benzonase)処理を行う。これは、最初に100,000~200,000 Uの酵素を希釈緩衝液中に希釈し、35分間にわたって連続して混合しながら7つの順次の追加物を5分間隔で注入することによって行う。

#### 【0078】

陽イオン交換カラムクロマトグラフィー。BPG 100カラムにSP高性能樹脂を充填し、0.5 N NaOHで消毒する。消毒後、カラムを洗浄緩衝液 (PBS pH 7.0)、ストリップ緩衝液 (1M NaCl-PBS pH 7.0)、および洗浄緩衝液で平衡化してから、ベンゾナーゼ処理ウイルスを負荷する。実行中、伝導率、UV、およびpHをモニターする。20

#### 【0079】

ベンゾナーゼ処理濾液を含むプロセスバッグ (process bag)を、チューブウェルダーを用いて注入口に接続し、ウイルスをカラム上に負荷する。フロースルーを滅菌バッグ中に収集する。ウイルス捕捉段階後、UV吸光度がベースラインに戻るまでPBS pH 7.0で洗浄した。ポンプを停止し、0.45 M NaCl-PBS pH 7.0を含むプロセスバッグを注入口に接続した。排出管をバイオセイフティーキャビネット内の滅菌容器に移した。緩衝液をカラム内にポンプ注入し、UV吸光度が鋭く上昇し始めた時点で、カラム出口を新たな滅菌容器に移し、溶出されたウイルスを収集した。UV吸光度がベースライン近くまで戻った後に、収集を終了した。これが精製ウイルス溶出画分である。次に、ストリップ緩衝液を含むプロセスバッグを注入口に接続する。排出管の末端を滅菌ボトル中に移して、ストリップ画分を収集する。UV吸光度がピークに達し、ベースライン近くに戻るまで、緩衝液をポンプ操作によりカラムに通す。溶出液を4 ℃で一晩貯蔵する。30

#### 【0080】

タンジェンシャルフロー濾過および最終濾過。チューブおよびカートリッジを組み立て、オートクレーブによってこのシステムを滅菌することにより、タンジェンシャルフロー濾過システムを調製する。このシステムをバイオセイフティーキャビネットに移し、滅菌PBS pH 7.0を流す。等量の滅菌PBS pH 7.0および0.45Mウイルス溶出画分をシステム容器に添加し、5~10分間かけて再循環させる。この平衡化の後、透過物収集ポンプを作動させ、濾液を約5 mL / 分で収集する。負荷容量が半分に減少するまで、このシステムを実行する。容器中の残余分を容量が2倍になるようにPBS pH 7.0で希釈し、再濃縮を継続する。透過物の伝導率をモニターしながら、この工程を繰り返す。透過物伝導率が透析濾過緩衝液 (PBS pH 7.0) の10%以内になった時点で、産物は約40 mLまで濃縮され得た。残余分を回収し、0.45 uM Millipackフィルターユニットを通して濾過した。40

#### 【0081】

最終製剤化および包装。最終的な濾過ウイルス貯蔵物は、滅菌グリセロールが10%最終容量になるように調整し、十分に混合した。バイアル当たり110 uLの容量で、産物を貯蔵用のクリオバイアルに手動で分注した。チューブにラベルを貼り、-65 ℃で貯蔵した。50

**【 0 0 8 2 】****実施例2 前臨床研究**

3つの一般的な実験セットを実施した。第1に、神経膠腫細胞株および正常ヒト細胞（具体的にはヒトアストロサイト）を用いるインビトロ研究をモデルとして使用して、後者ではなく前者に対するrQNestin34.5の複製および細胞毒性の相対的選択性を示す。第2に、頭蓋内ヒト神経膠腫異種移植片のマウス無胸腺モデルを用いて、rQNestin34.5v.2の単回腫瘍内注射が動物の生存の顕著な延長をもたらすことを示す。C57/B6マウスにおいて増殖した同系マウス神経膠腫ではウイルスの複製が欠如しているために、免疫応答性動物モデルにおける適切な有効性実験は不可能である。最後に、HSV感受性Balb/cマウスの脳内へのこの作用物質の頭蓋内注射を行って、毒性の程度を判定した。

10

**【 0 0 8 3 】**

本発明者らは最初に、rQNestin34.5v.2が、ヒト神経膠腫細胞において、正常ヒトアストロサイトと比べて効率的に複製するかどうかを判定した。前者はネスチンを発現するのに対して、後者は発現しない（データは表示せず）。図2は、rQNestin34.5に感染した神経膠腫細胞におけるICP34.5のネスチンプロモーター活性化により、転写因子eIF2aの脱リン酸化が起こり、それによって野生型F株と同様に感染細胞におけるウイルスマRNAの効率的な翻訳が可能となる一方で、ICP34.4欠失HSV1（Q1、別称rQ1、rHSVQ1など）はこれを行うことができないことを示す。したがって、ヒト神経膠腫細胞では、F株と同様のrQNestin34.5v.2の強力な複製が予測される一方で、Q1はほとんど複製しないはずである。図5によってこのことが確認される。逆に、ネスチンを発現しない正常ヒトアストロサイト（その前駆体が神経膠腫を生じると考えられている、脳における主な細胞集団）において、rQNestin34.5v.2はeIF2aを脱リン酸化せず、Q1などの他のICP34.5欠失HSV1と同様に、ウイルス複製をほとんどあるいは全く引き起こさない（図5）。野生型F株HSV1はそれでもなお複製する。実際に、図4に示されるように、rQNestin34.5v.2の収量は、ヒトアストロサイトのもの（得られるウイルスはほとんどないに等しかった）と比較して、U87dEGFRにおいては少なくとも4対数単位多く、U251においては少なくとも5対数単位多かった。本発明者らは次に、一連のヒト神経膠腫細胞および正常ヒト細胞に対するrQNestin34.5v.2の細胞毒性を試験した。rQNestin34.5 v.2を一連の神経膠腫細胞ならびに正常ヒト細胞およびマウス細胞にMOIが0.1となるまで添加した（図6）。5日後、生存細胞を計数した。この時点で、神経膠腫細胞の20%未満または20%が生存しており、正常細胞の80%超または80%が生存していた。したがってこれらの実験の要約から、正常細胞と比べてヒト神経膠腫細胞に対する、rQNestin34.5v.2の複製および毒性における相対的選択性が確認された。

20

**【 0 0 8 4 】**

次いで本発明者らは、無胸腺マウスで増殖したヒト神経膠腫の同所性モデルを使用した。このために、本発明者らはヒトU87dEGFR神経膠腫細胞を用いたが、これは通常、脳内接種の数日後に定着し、3~4週間のうちに動物を死亡させる。第1の実験では、腫瘍細胞注射の7日後にrQNestin34.5v.2を接種し（図7A）、第2の実験では、腫瘍増殖により動物に症状が現れている14日後にウイルスを注射した（図7B）。いずれの場合にも、ウイルスは $3 \times 10^5$  pfuの用量で注射した。両者で、マウス生存の有意な延長が認められ、これによりこのマウスモデルにおいてrQNestin34.5v.2が有効な抗神経膠腫剤であったことが示される。

30

**【 0 0 8 5 】**

最後に、本発明者らは、HSV誘発性脳炎/髄膜炎に対して比較的敏感であるBalb/cマウスの脳内への直接脳内接種によるrQNestin34.5v.2の相対的安全性を試験した。

40

**【 0 0 8 6 】**

図8中の表1は、Balb/cマウスを用いた今日までの全実験の結果を要約している。8週齢または6カ月齢いずれかのマウスにおける $10^7$  pfuの脳内注射は、十分に許容された（32/33、注射後3日目に原因不明で1匹が死亡）。対照的に、F株は、注射後6、6、7、8、および12日目に、5匹の動物で死亡を引き起こした。rQNestin34.5v.2の髄腔内、肝内、および静脈内注射もまた、 $10^7$  pfuの用量で死亡をもたらさずに十分に許容されたが、F株もまたこ

50

れらの経路では死亡を引き起こさなかった。

**【 0 0 8 7 】**

したがってこれらの実験の要約から、rQNestin34.5v.2が、アストロサイトを含む正常細胞と比べてヒト神経膠腫細胞に対して選択的毒性があり、 $3 \times 10^5$  pfuの用量で神経膠腫の動物モデルにおいて生存の延長をもたらし、Balb/cマウスの97%が $10^7$  pfuの用量での脳内注射を切り抜けて生存する一方で、マウスの30%未満しか $10^5$  pfuの用量での野生型F株の脳内注射を切り抜けて生存しないことが示される。

**【 0 0 8 8 】**

GFP領域を除去するためのクローニングの簡単な説明

本発明者らは、PCR增幅によってPCR-del-GFP-FRT-Gm-F&R DNA (SEQ ID NO: 8) を作製した。次いで、ET組換え技法を用いてこのPCR産物とfHSVQuik-1 BACベクターの相同組換えを行い、図15の領域模式図の配列 (SEQ ID NO: 7) から図16の模式図の配列 (SEQ ID NO: 8) への置換をもたらした。次に、上記BACベクターを含む大腸菌 (*E. coli*) にFIP-Tベクターを形質転換して、そのうちの1つが元のfHSVQuik-1 BACベクター中に位置する2つのFRT部位によって囲まれた領域を除去した。結果として得られたこのベクターは、fHSVQuik-2と称される。

10

**【 0 0 8 9 】**

インビオ複製

ヒトから新たに作製された5種類の神経膠腫幹細胞（脳腫瘍始原細胞 BITC）(G35、G68、G97、OG02、X12)において、rQNestin34.5v.2 (v2) の複製を解析した。ICP34.5欠失ウイルスであるHSVQ1 (Q1) は、複製を示さないかまたは最小限の複製を示した。F (野生型HSV) は、最も多くの複製を示した。34Cは、非関連のHSV組換えHSVである。本発明者らは無胸腺マウス (nu/nu) を使用し、移植可能なヒト神経膠腫細胞（ヒトU87EGFRまたはG1 i36dEGFR）をそこで増殖させる。このモデルは、有効性をモニターするために本発明者らおよび他者により広く用いられている。動物脳においてこれらの腫瘍は確実に生じて、3～4週間以内に動物の死亡を引き起こす。これらの細胞は組織学的にヒト神経膠腫細胞と類似しており、腫瘍は臨床上の腫瘍のように血管に富んでいる。大きな違いは、それらが臨床上の神経膠腫ほどは浸潤性が高くない点である。本発明者らはまた、腫瘍を有するヒトから新たに切り取られ、神経膠腫幹様細胞集団を濃縮するように増殖させた神経膠腫細胞における、有効性を示した（図9）。

20

**【 0 0 9 0 】**

注射されたマウスの生存を少なくとも60日間維持した。加えて、本発明者らは、rQNestin34.5v.2またはF (野生型) HSV1株の脳内 (i.c.)、静脈内 (i.v.)、または髄腔内 (i.t.) 接種後の無胸腺マウスおよびBalb/cマウスにおいて体内分布研究を行い、ウイルス生活環の溶解期および潜伏期の両方において発現されるウイルス転写物 (LAT) をRT-PCRにより検出した。図10は、 $10^7$  pfuのrQNestin34.5v.2のi.c.、i.t.、またはi.c.経路による投与の60日後に、該転写物がNu/nuマウスまたはBalb/cマウスのいずれの脳においても三叉神経節においても検出不可能であったことを示す。対照的に、 $10^3$  pfuのF株のi.c.投与の30日後および60日後の時点では、試験された脳および三叉神経節試料のすべてにおいていくらかのわずかなバンドが存在した。

30

**【 0 0 9 1 】**

加えて、本発明者らは、HSV DNAポリメラーゼ遺伝子についてPCRを行った。図11は、rQNestin34.5v.2の後に、マウスの脳においても三叉神経節においても該遺伝子のコピーが検出されなかつことを示し、これにより活発なウイルス複製が欠如していることが示される。対照的に、F株の注射後にDNA polがわずかに検出され、これにより特に脳におけるいくらかの低レベルのDNA複製が示される。

40

**【 0 0 9 2 】**

実施例3 ネスチン転写エンハンサー／プロモーターの使用

神経膠腫に隣接したヒト脳におけるおよび処置後のヒト脳におけるネスチン発現

rQNestin34.5v.2の腫瘍細胞選択性のいくつかのレベルの中で、重要な1つとして、ネス

50

チン転写エレメントは、ヒト細胞を含むネスチニン発現細胞に特異的転写調節を提供するために、マウスhsp68プロモーターに融合されたラットネスチニン遺伝子エンハンサーの第2イントロン／エンハンサーに由来する、ネスチニン-hsp最小エンハンサー／プロモーター配列から構成される。この構築物は、脳内のネスチニン発現細胞にウイルスICP34.5遺伝子の選択的発現を提供する。悪性神経膠腫に隣接したヒト脳または悪性神経膠腫の処置後のヒト脳におけるネスチニンの有無を、神経膠腫に隣接したヒト脳および処置後のヒト脳におけるネスチニンIHCによって確認した。

#### 【 0 0 9 3 】

50歳を超える成人男性が、Ohio State University Medical Centerにおいて悪性神経膠腫の切除術を受けた。切除術の一部として、肉眼的腫瘍を欠いている腫瘍に隣接した脳もまた、側脳室に至るまで切除された。この脳を、Ohio State University Medical Center Neuropathology Coreにおいて、GFAP（図17A）およびネスチニン（図17B～17D）の発現について染色した。2人目の対象も50歳を超えており、悪性神経膠腫の切除を受け、次いで放射線照射および化学療法を受けた。彼は腫瘍以外の原因で死亡した（図18）。一次抗体は、1:500希釈のMillipore製のネスチニンであった。脱パラフィンおよび脱水はルーチン通りに行なった。抗原は、標準的な熱誘導性エピトープ回復法で露出させた。スライドをTarget Retrieval Solution PH9 (DAKO) 中に浸漬し、溶液が沸騰するまで電子レンジにかけた。次いで、より低出力で沸騰を15分間行った。溶液を約30分間冷却した後、スライドをPBSでリノンスした。内部ペルオキシダーゼを阻害するため、0.3%H2O2を含むメタノールにスライドを15分間浸漬し、次にPBS-Tでリノンスした。ブロッキングを室温で1時間行ってから、ヒトネスチニンに対する一次抗体 (Millipore) 1:500を4℃で一晩適用した。次いで二次抗体を1:500希釈で適用し、その後DAPI染色およびスライド上での切片の封入を行なった。剖検時に、脳は、たとえあったとしてもごくわずかのネスチニン免疫反応性しか示さなかつた。脳においても、神経幹細胞が通常存在する脳室下帯 (SVZ) 内の上衣／上衣下の細胞においても、ネスチニン免疫陽性は存在しなかつた。したがって、この証拠から、臨床試験の標的集団 (MGを有する成人) が、MGが通常存在する脳白質においても、神経幹細胞が見出されるSVZにおいても、ネスチニン発現に関して、たとえあったとしてもごくわずかの証拠しか示さないことが示される。代わりに、公表された証拠からは、MGが高レベルの広範なネスチニン免疫反応性を示すことが示されている。

#### 【 0 0 9 4 】

脳におけるネスチニン発現に関連した無胸腺マウス研究

無胸腺マウスが、有効性および毒性／体内分布研究のために選択された種であるという理由で、これらの脳においてネスチニン発現があるかどうかを判定するために、雄および雌の無胸腺マウス（6～8週齢）の脳内に作用物質のrQNestin34.5v.2.を接種した。しかしながら、マウスの1つの対照群（群1）には、脳内に媒体（PBS）のみを接種した。このPBS接種の4日後、脳を解析するためマウスをプロトコール通りに安樂死させた。これらのマウスのうちの1匹の脳においてネスチニン発現があるかどうかを判定した。図19は、側脳室および第三脳室ならびに水道を裏打ちしている伸長上衣細胞（上衣細胞）におけるネスチニン陽性細胞を示す。第四脳室を裏打ちしている細胞においてもネスチニン陽性が存在した。群2（CPAの前投与およびその後のPBS媒体の注射）からの動物を用いて同じ実験を行なったところ、同じパターンのネスチニン発現が確認された。加えて、針跡周囲のアストロサイトにおいてネスチニン発現が見られ、このことからマウスの反応性アストロサイトにおけるネスチニンの上方制御が示される。

#### 【 0 0 9 5 】

#### 実施例4 rQNestin34.5v.2.のインビトロ特徴決定

rQNestin34.5v.2.のウイルス収量を決定した。細胞（ $2 \times 10^5$ 個）を6ウェルプレートにプレーティングした。翌日、細胞にrQNestin34.5v.2 (v2)、親のrHSVQ1 (Q1)、または野生型F株(F)をMOI = 0.1で感染させた。感染の1時間後、細胞をグリシン生理食塩水溶液（10 mMグリシン、137 mM NaCl、24.1 mM KCl、0.49 mM MgCl<sub>2</sub>、0.68 mM CaCl<sub>2</sub>、pH 3）で、次にPBSで洗浄して、接着していないウイルスを除去し、新たな培地を添加した。細

10

20

30

40

50

胞を、5% CO<sub>2</sub>を含む霧囲気中、37℃で3日間インキュベートした。細胞および培地を収集し、ドライアイス／エタノールおよび37℃の水浴を用いて3サイクルの凍結／融解に供した。遠心分離（35000×g、10分、4℃）により細胞残屑をペレット化した後、上清を新たなチューブに移し、力価測定するまで-80℃で貯蔵した。各試料の力価は、ベロ細胞を用いて従来のブラークアッセイ法により決定した。図20は、rQNestin34.5v.2のウイルス収量が、神経膠腫幹様細胞を含む3種類の神経膠腫細胞においてはrQNestin34.5のものと同等であり、HUVEC細胞においてはそれよりも優れていたことを示す。rQNestin34.5v.2の複製能を複数の細胞株で決定した。図21は、rQNestin34.5v.2の複製が、4種類の確立された神経膠腫細胞株、および幹様条件下で増殖した3種類の初代神経膠腫においては、ICP34.5陰性rHSVQ1のものよりも高かったが、4種類の正常細胞においてはrHSVQ1と類似していたことを示す。F株の複製は、すべてにおいてより高かった。

#### 【0096】

rQNestin34.5v.2の細胞毒性を判定した。rQNestin34.5v.2を、一連の神経膠腫細胞、U87 EGFR (U87dE)、U87、U251、およびOG02神経膠腫「幹様」細胞、ならびに一連の正常細胞、ヒトアストロサイト (HA)、ヒト線維芽細胞 (Fibro.)、ヒト平滑筋 (SM)、ヒト骨格筋細胞 (SkM)、およびマウスマストロサイト (MA) に添加した。正常初代細胞については以下の製造業者の説明書に従って調製した完全培地中、初代神経膠腫細胞についてはBTSC培地中、または神経膠腫細胞株については2% FBSを補充したDMEM中、細胞を6ウェルプレートに播種し、接着させた。細胞調製の数時間後、正常細胞の培地を基本培地に交換した。翌日、ウイルスをMOI=0.1で添加した。UV照射で不活性化したrQNestin34.5v.2を偽対照として使用した。感染の1時間後、細胞をグリシン生理食塩水溶液（10 mMグリシン、137 mM NaCl、24.1 mM KCl、0.49 mM MgCl<sub>2</sub>、0.68 mM CaCl<sub>2</sub>、pH 3）で、次にPBSで洗浄して、接着していないウイルスを除去し、新たな培地を添加した。細胞を、5% CO<sub>2</sub>を含む霧囲気中、37℃でインキュベートした。感染の5日後、ウイルス細胞毒性を、コールターカウンター (Beckman Coulter) で計数された生存細胞として測定した。図22は、rQNestin34.5v.2およびrQNestin34.5の細胞毒性を示す。

#### 【0097】

用量漸増研究として行われる臨床試験を計画する。臨床転帰を評価し（注射後の全生存、注射後の無増悪生存）、放射線学的転帰（MRI上で可視化される腫瘍の退縮）およびウイルス体内分布の組織解析を調べる。試験は、10<sup>8</sup> pfu（1 ml用量、複数注射部位）から開始して、用量漸増として行われる。マウス脳において10<sup>7</sup> pfuが安全であると考えられたために、この用量が選択された。マウス脳は約1グラムであり、ヒト脳は1500グラムであるため、これはヒトにおいて5×10<sup>10</sup>は安全用量であると置き換えられる。安全性をさらに保証するため、本発明者らはこのようにヒトにおいてほぼ3対数低いところから開始する。用量漸増は、最大10<sup>10</sup> pfuまで半対数ずつ進められる。

#### 【0098】

最大耐用量 (MTD) は、患者の1/3がrQNestin34.5v.2の投与に関してグレード3またはグレード4（以下に定義される）の用量制限毒性 (DLT) を有する用量レベルよりも半対数オーダー低い用量と定義される。患者3名のコホートに、用量制限毒性 (DLT) に達するまで、各用量レベルにおいて半対数増分だけ漸増しながら投与する。MTDに達しない場合、第1相用量は、到達した最高用量である。

#### 【0099】

DLTは以下からなる：'rQNestin34.5v.2に起因する、有害事象共通用語規準v4.0 (CTCAE) における任意のグレード4または5毒性、ただしCTCAE v4.0の調査カテゴリーにおけるグレード4のリンパ球、好中球、白血球数減少を除く。'rQNestin34.5v.2に起因する、CTCAE v4.0における脳炎、脳脊髄炎、髄膜炎感染症／侵襲カテゴリーに関するグレード3毒性。'rQNestin34.5v.2に起因する、処置前の神経学的状態からの変化に関連したCTCAE v4.0における神経系障害カテゴリーに関するグレード3毒性：運動失調、意識レベルの低下、脳症、錐体外路障害、水頭症、頭蓋内出血、白質脳症、脊髄炎、錐体路症候群、傾眠、脳卒中。'rQNestin34.5v.2に起因する、処置前状態からの変化に関連したCTCAE v4.0における

10

20

30

40

50

精神障害カテゴリーに関するグレード3毒性：せん妄、幻覚、精神病。

【0100】

各コホート内の最初の患者を、rQNestin34.5v.2の注射後少なくとも10日間観察してから、次の患者を研究プロトコールに参加させる。DLTが存在しなければ、第2および第3の患者を同じ用量において登録する。CTCAE v.4に基づいて1/3 DLTに達しない場合にのみ、患者を次の用量レベルに参加させる。

【0101】

治療群Aと治療群BのDLTおよびMTDの決定は独立しているが、それは神経膠腫腫瘍が前者では大きく切除され後者ではされず、したがって様々な用量において毒性をもたらし得るからである。

10

【0102】

上記の様々な方法および技法は、本出願を実行するためのいくつかの方法を提供する。当然のことながら、記載されるすべての目的または利点が、必ずしも本明細書に記載される任意の特定の態様に従って達成され得るわけではないことが理解されるべきである。したがって、例えば、当業者は、方法が、本明細書において教示または示唆される他の目的または利点を必ずしも達成することなく、本明細書において教示される1つの利点または利点の群を達成するまたは最大限に使用する様式で実施され得ることを認識するであろう。種々の代替物が本明細書において言及されている。いくつかの好ましい態様は、1つの、別の、またはいくつかの特徴を具体的に含み、一方で他のものは、1つの、別の、またはいくつかの特徴を具体的に除外し、一方でさらに他のものは、1つの、別の、またはいくつかの有利な特徴の包含によって特定の特徴を緩和することが理解されるべきである。

20

【0103】

さらに、当業者は、異なる態様から様々な特徴の適用性を認識するであろう。同様に、上記の様々な要素、特徴、および工程、ならびにそのようなそれぞれの要素、特徴、または工程に関する他の公知の等価物は、本明細書に記載される原理に従って方法を実施するために、当業者によって様々な組み合わせで使用され得る。様々な要素、特徴、および工程の中でも、多様な態様において、いくつかは具体的に含まれ、かつ他のものは具体的に除外される。

【0104】

本出願はある特定の態様および実施例との関連で開示されているが、本出願の態様が、具体的に開示される態様を超えて、他の代替的な態様および/または使用、ならびにそれらの修飾物および等価物にまで及ぶことが、当業者によって理解されるであろう。

30

【0105】

いくつかの態様において、「1つの (a)」および「1つの (an)」および「その (the)」という用語、ならびに本出願の特定の態様を説明する状況で（特に以下の特許請求の範囲のうちのいずれかの状況で）用いられる同様の言及は、単数および複数の両方を包含すると解釈され得る。本明細書における値の範囲の列挙は、その範囲内に入るそれぞれ個々の値に個別に言及する省略法として役立つよう單に意図される。本明細書において特記されない限り、それぞれ個々の値は、その値が本明細書に個別に列挙されているかのごとく本明細書に組み入れられる。本明細書に記載される方法はすべて、本明細書中に特記されない限りまたはさもなくば文脈により明確に矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書におけるある特定の態様に関して提供される、あらゆる例または例示の用語（例えば、「～など」）の使用は、単に本出願をより良く明らかにすることを意図するものであり、別段の主張がない限り、本出願の範囲に制限を課すものではない。本明細書中のいかなる用語も、本出願の実施に必須である非請求の要素を示すものと解釈されるべきでない。

40

【0106】

操作実施例以外において、または別に指示される場合を除き、本明細書において用いられる成分の数量または反応条件を表すすべての数値は、いかなる場合にも「約」という用語で修飾されていると理解されるべきである。「約」という用語は、割合と関連して用い

50

られる場合、±1%を意味し得る。

【0107】

本明細書で用いられる場合、「～を含む (comprising)」または「～を含む (comprises)」という用語は、本発明に必須である組成物、方法、およびその各成分に関連して用いられるが、必須であるか否かにかかわらず、明記されていない要素の包含も受け入れる。

【0108】

本明細書で用いられる場合、「本質的に～からなる (consisting essentially of)」または「本質的に～からなる (consists essentially of)」という用語は、所与の態様に必要とされる要素を指す。本用語は、本発明の態様の基本的でかつ新規なまたは機能的な特徴に実質的に影響を及ぼさない付加的な要素の存在を容認する。

10

【0109】

「～からなる (consisting of)」という用語は、本態様のその説明において列挙されていないいかなる要素も除外した、本明細書に記載される組成物、方法、およびその各成分を指す。

【0110】

本出願の好ましい態様を、本出願を実施するための本発明者らに公知の最良の形態を含めて本明細書に記載する。前述の説明を読むことにより、それらの好ましい態様の変形が当業者に明らかになるであろう。当業者が必要に応じてそのような変形を使用することができ、本明細書に具体的に記載される以外の方法で本出願が実施され得ることが企図される。したがって、本出願の多くの態様は、本明細書に添付した特許請求の範囲に列挙される発明対象の、適用法律により認められるすべての修飾物および等価物を含む。さらに、そのすべての可能な変形における上記要素のいずれの組み合わせも、本明細書中に特記されない限りまたはさもなくば文脈により明確に矛盾しない限り、本出願によって包含される。

20

【0111】

本明細書において言及されるすべての特許、特許出願、公開特許公報、ならびに論文、書籍、明細書、出版物、文書、事柄、および／または同様のものなどの他の資料は、それらに関連したあらゆる審査ファイル履歴、本発明の文書と一致しないかもしくは矛盾するこれらのうちのあらゆるもの、または本発明の文書にここでもしくは後に関連する特許請求の最も広い範囲に関して限定的影響を及ぼし得るそれらのうちのあらゆるものを受け、すべての目的のために全体として参照により本明細書に組み入れられる。例として、組み入れられた資料のいずれかと関連する用語の説明、定義、および／または使用と、本発明の文書と関連するものとの間に何らかの不一致または矛盾が存在する場合、本発明の文書における用語の説明、定義、および／または使用が優先する。

30

【0112】

配列

SEQ ID NO: 1 rQNestin34.5v.2配列、コンセンサス配列\_切断点\_151409

ATAACTTCGATAATGTATGCTATACGAAGTTATTAGGCCCTGCACCTGCAGGAAACTCTAGTCC  
GGACCCGGGAGGCCTCCTTGAGGAGTGGCTGCATCCAAGGAAGTGGCCCTGGACTTGGCCTGACGGAAAGGCTTC  
GCGAGCACGAAGCCCAGCTGGTATCCTGGCCAGGCTCTGGACCATTACGACTGTCTGATCCACAGCACACCGCACA  
CGCTGGTCGAGCGGGGCTGCAATCGGCCCTGAAGTATGAGGAGTTTACCTAAAGCGCTTGGCGGGCACTACATGG  
AGTCCGTCTTCAGATGTACACCCGATCGCCGGCTTTGGCCTGCCGGCCACGCGGCATGCCACATGCC  
TGGGGCGAGAGGGTCTGGTGGAAATGTTCAAGTTCTTTCCACCGCTCTACGACCACAGATCGTACCGTCA  
CCCCCGCCATGCTAACCTGGGACCCGCAACTACTACACCTCAGCTGCTACCTGGTAAACCCCAGGCCACCAA  
ACAAGGCACCCGACGGCCATCACCAGCAACGTCAGTGCATCCTGCCCGAACGGGCATGGCTATCGTGC  
AGGCCTTAACGACTCCGGCCCCGGACCGCCAGCGTCAAGGTCTCGACTCGTGGTGGCGCGC 10  
ACAACAAAGAGAGCGCGCGTCCGACCGCGCTGCGTACCTGGAGCCGTGGCACACCGACGTGCGGGCGTGC  
GGATGAAGGGGGTCTCGCCGGCGAAGAGGCCAGCGCTGCACAAATCTTCAGGCCCTCTGGATGCCAGACCTG  
TTTCAAGGCCCTGATTGCCACCTGGACGGCGAGAAGAACGTCACATGGACCCCTGTCGACCGGACACCAGCATGT  
CGCTGCCGACTTTCACGGGAGGAGTCGAGAACGCTTACCAAGCACCTCGAGGTATGGGTTCGCGAGCAGATA  
CCATCCAGGAGCTGCCATGGCATTGTGCGCAGTGCAGGCCACGACCGGGAGCCCTCGTATGTTCAAAGACGCG  
TGAACCGCCACTACATCACGACACCCAGGGGCGGCCATGCCGGCTCCAACCTCTGCACCGAGATGTCCATCCGG  
CCTCCAAGCGATCCAGTGGGTCTGCAATCTGGAAAGCGTGAATCTGCCGATGCGTCTCCAGGCAGACGTTGACT  
TTGGCGGCTCCCGACGCCGTGCAGCGTGCCTGATGGTAACATCATGATCGACAGCACGCTACAACCCACGC  
CCCAGTGCACCCGCGCAACGACAACCTGCAGGCTCATGGAATCGCATGCAGGGCTGCACACGCCCTGCCTGAAGC  
TGGGGCTGGATCTGGAGTCTGCCGAATTCAAGGACCTGAACAAACACATGCCGAGGTGATGCTGCTGCGGCGATGA  
AGACCAGCAACGCGCTGTGCGTTGCCGGCCGCTCCCTCAACCACTTTAAGCGCAGCATGTATCGGCCGGCGCT  
TTCACTGGGAGCGCTTCCGGACGCCCGCCGCTACGAGGGCGAGTGGAGATGCTACGCCAGAGCATGATGAAAC  
ACGGCCTGCGCAACAGCCAGTTGCGCCTGATGCCACCGCCCTGCCAGATCTGGACGTAGCGAGGGCT  
TTGCCCGGCTGTTACCAACCTGTTAGCAAGGTGACCCGGACGGCAGACGCTGCCAGGCTACGCTGCTAA  
AGGAACCTGGAACGACGTTAGCGGGAGCGCCTCCTGGAGGTGATGGACAGTCTCGACGCCAAGCAGTGGTCCGTGG 20

CGCAGGCGCTCCGTGCCTGGAGCCCACCCACCCCTCCGGGATTCAAGACCGCGTTGACTACGACCAGAAGTTGC  
 TGATCGACCTGTGTGCCGACCGCGCCCCCTACGTCGACCATAGCCAATCCATGACCGCTGTATGTCACGGAGAACGGCG  
 ACGGGACCCCTCCAGCCTCCACCCCTGGTCCGCCCTCTGGTCCACGCATATAAGCGCGACTAAAAACAGGGATGTACT  
 ACTGCAAGGTTCGCAAGGCGACCAACAGCGGGGTCTTGGCGGCACGACAACATTGTCTGCACGAGCTGCGCCTGT  
 GACCGACAAACCCCTCCGCGCCAGGCCCGCCACTGTCGTCGCCGTCCCACCGCCTCCCCGCTGCCATGGATT  
 CGCGGCCCGAGCCCTCTCCCCGCTCTGACGCCCATACGGGCCAGAGCGCGCCGGGACCTGGCGATCCAGATTCC  
 AAAGTGCCCCGACCCGAGAGGTACTTCTACACCTCCAGTGTCCCACATTAACCACCTGCGCTCCCTCAGCATTCT  
 TAACCGCTGGCTGGAAACCGAGCTGTTCTGCGCTGGGGACGAGGAGGACGTCTCAAGCTTCCGAGGGCGAGCTCAG  
 CTTTACCGCTTCCCTTCGCTTCTGCGGCCGCGACGACCTGGTACGGAAAACCTGGCGGCCTCTCCGGCCT  
 10 GTTTGAGCAGAAGGACATTCTCCACTACTACGTGGAGCAGGAATGCAAGTCGTACACTCGCGCGTGTACAACAT  
 CATCCAGCTGGTCTTTTACAACAACGACCAGGCCCGCGAGTACGTGGCCGGCACCATCAACCACCCGGCCAT  
 CCGCGCCAAGGTGGACTGGTGGAGCGCGGGTGCAGGAAATGCGCCTCCGTTCCGAAAAGTTCATTCTCATGATCCT  
 CATCGAGGGCATCTTTTGCCGCCTCGTTGCCGCATCGCCTACCTTCGACCAACAACCTTCTGCGGGTCACCTG  
 CCAGTCAAACGACCTCATCAGCCGGACGAGGCCGTGACAGCACGCCCTCGTGTACATCTACAACAACACTACCTCG  
 CGGGCACGCCAAGCCCCGCCCCGACCGCGTGTACGGCTGTTCCGCCAGGCCGGTCAAGATCGAGATCGGATTATCCG  
 ATCCCAGGCACGGACAGCCATATCCTGAGCCCGCGCTGGCGGCCATCGAAAACACTACGTGCGATTGAGC  
 GGATCGCCTGTTGGGCCTTATCCACATGAAGCCACTGTTCCGCCAACCCCCGACGCCAGCTTCCGCTGAGCCT  
 CATGTCCACCGACAAACACACCAATTTCGAGTGTCCAGCACCTCCTACGCCGGGCGGTCTCAACGATCTGTG  
 AGGGTCGCGCGCGCTTCTACCCGTGTTGCCATAATAAACCTCTGAACCAAACTTGGGTCTCATTGTGATTCTG  
 TCAGGGACGCGGGGGTGGAGAGGATAAAAGCGCGCAGGAGTACCGAGTACCCAGGTCCGCCAGATTCTGAGGGCATA  
 GGATACCATAATTATTGGTGGTCGTTGTTGGGACAAGCGCGCTCGTGTACGTTGGCTACTCGTCCCAGA  
 ATTGGCCAGGACGTCTTGAGAACGCGGGTGGGGGGCTGGGTCCGCAGCTGCTCCAGAAAACCTGCGGATAT  
 CAGGGGCCGTGATATGCCGGTCACGATAGATCGCGCAGGTTTCGTCGCGGATGTCCTGGTAGATAGGCAGGC  
 TCAGAAAGAGTCCACGGCCCCCGCTCCGGCGATAAGCGATATGACGTACTTAATGTAGCGGTGTTCCACCAGCT  
 CGGTGATGGTCATGGGATCGGGAGGCCAGTCAGGGACTCTGGGGCGTGTGGATGACGTCGCGTCCGGCTGGCA  
 CATAACTGCGGTGCTTCCAGCAGCTGCGCTTCGGGACCTGGACAGCTGGCGGGGTGAGTATCTCGAGGAGG  
 ACAGACCTGGGCCGGGGTGGCCCCCGTAACGTCGGGATCCAGGGGGAGGTCTCGTCTCGTATCCGCCGG  
 30 CGATCTGGGTTAGAATTCTGGCCACGAGACGCGGTCTCGGTGCCGCCGTGGCCGGCAGAGGGGGCTGG  
 TTTCCGTGGAGCGCAGCTGGTGTGTTCCCGCGATGCCCGCCGGTCTGAGAGCGACTCGGGGGTCCAGTGAC  
 ATTGCGCAGCACATCTCCACGGAGGCTAGGTGTTATTGGATGGAGGTGGCAGCGGACAAGAGGCCA  
 GGAACACTGGGGTAGCTCATCTAAAGTACTTCAGTATATCGCAGACAGTTGATCGTGGAAATGTAGCAGGC  
 CTAATATCCAACACAATATCGCAGCCCATCAACAGGAGGCTAGTGTCCGTGGTACACGTACGCGACCG  
 GTGTTGGGTGAGGCGAGAGGGCCAGAGAGGTGCCGTCGGCGCATGTTGGAAAAGGCAGAGCTGG  
 40 CTGGAGTCGGTGTGGAGGGATGGCCTGCGGGACTGGCCGTCGTCGGCAGGATGGCCT  
 AAGGCAGGTGGAGAGGGCGTCCACGTCACTGGCCTCTCGTCCGGACTGGCCGTCGTCGGCAGGATGGCCT  
 TGGCTCAAACACAACCGGCTCCATACAATTGACCCCGATCGTAACGAAGATGGGAAAAGGGACTTTGGTAA

ACAC TTTAATAAGCGACAGAGGCAGTGTAGCGTAATGGCCTCGCGTCGTAACTGGGTATCGCGCTGATATTGA  
 CCACCAACGTGTACATGACGTTCCACAGGTCCACGGCAATGGGGTGAAGTACCCGGCCGGGCCAACGGCCCCGGC  
 GCTTGACCAGATGGTGTGTGGCAAACCTCATCATCCCACAAACCCATGTCAGGTCGATTGTAACGCGGATCG  
 GCCTAACTAAGCGTGGTGGTGCACGGTCGGGACACCCGAGCCTGTCTCTGTGTATGGTGACCCAGACAACAA  
 CACCGACACAAGAGGACAATAATCGTTAGGGGACGCTTTATAATTGATGGCCAACCTCACGCGGATTGGTGC  
 AGCACCCCTGCATGCGCCGGTGCAGGCCAACCTTCCCCCGCTCATTGCTCTTCCAAAAGGGTGTGGCTAACGAGCT  
 GGGGGCGTATTAACTCAGGCTAGCGCGGGCCTGCCGTAGTTCTGGCTCGTGAGCGACGGTCCGGTGTGGG  
 TCCCCTGGCTGCCATAAAACCCACCCCTCGCAGCGCATACGCCCCCTCCGCGTCCGCACCCGAGACCCGGCCG  
 GCTGCCCTCACCACCGAAGCCCACCTCGTCACTGTGGGGTGTCCCAGCCCGCTGGGATGACGGATTCCCTGGCG 10  
 GTGTGGCCCCCGCCTCCCACGTGGAGGACCGCGTCCCTCGGGCAGCCGGAGGAGGGGGCCCTGCCAGG  
 TGGTCTGCAGGGCGCCGAGCTTAATGGAATCCTACAGGCCTTGCCCCGCTGCGCACGAGCCTCTGGACTCGCTC  
 TGGTTATGGGAGACCGGGGATCCTTATCCATAACACGATCTTGGGAGCAGGTGTTCTGTCCCTGGAACACTCGC  
 AATTCACTCGGTATCGCTGGCGGACCCACGGCGGCTTCTGTCTCTCGTGGACCAGAAGCGCTCCCTGAGCG  
 TGTTTGCAGGCAACCAGTACCGGACCTACGTCGGTGGAGTTGGCGATCACGGCCAGGGCCCGTTTCGACGCTGG  
 TTCAGCGCATATGGACGACGACGTCGACGGGAGGGCGTTGAGCTAGCCAGCGAGACGCTGATGAAGCGCAACTGA  
 CGAGCTTGCGTGGTCTGGTCCCCAGGGAACCCCGACGTTCAAGTGCCTGACGAGGCCAGCTCACCAAGGTCC 20  
 TTAACCGGACCGGGGCCGATAGTGCCACGCCACCATGTCGAGCTGGGTTAACGGCAAATTTCGTGTTACCA  
 CGAGTACCTCGTCACATTGCTGCCCGCAGGGAGGGCGTGTGTCAGCACCAGCACCCAGGTCCAGATCCTGTC  
 ACGCGCTCACCAAGGCGGGCAGGCAGGCCAACGCCAACGCAAGACGGTGTACGGGAAATACCCATCGTACCTCTG  
 TGTCGTCGACGATTGCACTGCGATGCCGGCGTGTCCCGCGACTGCAAGTCGCCGGTATGGCCTGAAACCCAGA  
 CGACCCCCGCCCCAGTCTGTGCGTCACCGCACCCTGGGTTACCGGTTCCAGGGGAGCTCGGCTCCGGCTCTGGAGCG  
 AGATTTGCCTGGACTGGCTGGGTATAGCCAGGGCTCCTCCGGGAGCTCGGCTCCGGCTCTGGAGCG 30  
 AGCCAACAGACAGCCAGGACTCCCGTCCGACGCCAGGATGCCGGTGTGCGTCCGGTACGCCACGGCAGCTCGATGGCGTGGCG  
 CGGGAGAGGCGGGGCCGTCGTACGCCGTGCGATGCCGGCGACTCCACGGGCTAAAGAAACCTAACGAGGGTCGCCACCGCAGCG  
 GCTCGGGGGCGAGGATGCGCACGCCACCGGCTAAAGAAACCTAACGAGGGTCGCCACCGCAGCG  
 CAGATCCAGTCCCCCTGGACACGGAGGACGACTCCGATGCCGGGAGGGACAGCGGCCGCTCCGCCAGACG  
 CCCGAAGCGGAAGCCGTTACGCGTGTACTTCGCGACCTCCGACCGGAGAAGCAAACCCGGCGCTCCGCC 40  
 TCCGGGGGGGCCAAACCCGCTGGTTGGATTCCCTGACGGGGGGCCTTAGCGGCCGCCAACCTCG  
 AACATCCCGGGTTAATGTAATAACTGGTATTGCCAACACTCTCCCGTGTGCGTGTGGTATGTGTG  
 CTGGCGCCCCCACCTCGGTTCTGGTGTATTCCTTCTGTCTTATAAAAGCCGTATGTGGGGCGCTGACGGAAACC  
 ACCCCCGGTGCCATCACGCCAACGCCAGGCGGGATGCTCCGAAACGACAGCCACCGGGCGCTCCGGAGGACGCC  
 GGGACGGGTGCGACGGACGCCACACCTCGCGTGCCTGGGGCCCTGGCGGGGGTTATGCGCATATCTGGCTCA  
 GCCCGCCACGCTGGGTTTGCGGGATCGGTGTTATGCGCGCCCTCCCGTACCGGAATGCCCGTCTGGGGCGTTC  
 CGTCGGGTGCGCCGTGTTGGCTTATGCGCGCCCTCCCGTACCGCGGCCACCGCGCGGATATACGCC  
 CAAACTGGCGCCGGTGGAGCGGCCCTGTTCTGTGGAGTCTGGGGAGCCGGACGCAGCCGGGCCCTGG  
 GGGCCCGGCCACCCAGTGCCTGGCGTGGGCCCTATGCCGCTCTGGTGTGCGCATGACGTCTATCCGCT  
 CTTCTCCTGCCCGGGCCCTGTCGTCGGCACCCCTGGGATGGCGTGGCTGAGCGATCGGAGGCAGCG 40

CGCTACTGGTGGATCGGTGGGCCGCCCCGGCCGCCCCCTGGCCGGCGGTGTTGGCAGGGCCGGGGCGACCACCCGC  
CAGGGACTGCTTCTCCAGGGCGTCCCCGACCACCGCCGCGTCATCGTCAGCGAGTCTGTTCCCGCCG  
CCCCCGGAGGACCCAGAGCAGCCCAGGGGACCCAGGGCACCGTCCCCCGACACCCAAACGATCCCAGGGCCGCC  
GGCCGATGAGGTCGACCGGCGGGTAGCGCGCCGAAAACGTCGGTGCCGTTGGTCACCTTCTGGGGCTGG  
CGCGCTCGCCGTCAAGACGGTGCAGAGAACATGCCGGGAACGCCGGCCGGCTGCCGCTGTCGGCCCCAGGTGTT  
TCTCGGAGGCCATGTGGCGTGGCCCTGACGGAGCTGTGTCAGCGCTTGCACCTGGGACCTTACGGACCCGCTGCT  
GTTTGTTCACGCCGGACTGCAGGTCATCACCTCGGGTTGGTTCTGGTTTCCGAGGTTGTCGTATGCCGC  
AGGGGGTGCCTGTCGGATTCTGGCGAGGTGCTGGGCTCAGCTGCACAGGAAGGACCCGGGACGG  
GGCCCGGTTGGCGGGGACGCTCGGGGCTTCTCTCCGTGTCAGCGCTGGGTTGGGGTGGGGCCTGCTGCTG  
CCCTCCGGGTCAACGGCGGGCGTCGGCGATTGATAATTTCATAAAAGGCAATTAGTCCGAAGACGCCGG  
TGTGTGATGATTCCGCCATAACACCCAAACCCCGATGGGCGGCTATAAATTCCGGAAGGGGACACGGCTACCT  
TCACCTACCGAGGGCGCTTGGTCGGGAGGCCGATCGAACGCACACCCCATCCGGTGGTCCGTGTCGGAGGTGTT  
CATTGCCCGGTCTCGTTGCCGGAACGCTAGCCGATCCCTCGCAGGGGGAGGCCTGGGATGGCCCG  
GTGGGCCTTGCCTGGTCCTGTGGAGCCTGGGTGGCTCGGGGGGGGTGTCGGGGCTCGAAACTGCCTCCACC  
GGGCCACGATCACCGCGGGAGCGGTGACGAACGCAGCGAGGCCAACATCGGGTCCCCCGGGTCAAGCCGCCAGC  
CCGGAGGTCACCCCCACATGACCCAAACCCAAACAATGTCACACAAACCAACCCCCAACCGAGCCGCCAGC  
CCCCAACACACCCCAAGCCCACCTCCACACCCAAAGCCCCCACGTCCACCCCCGACCCAAACCAAGAAC  
ACCACCCCCGCAAGTCGGACGCCACTAAACCCCCGGGCGTGTGGTGCACGCCGCGATTATTGGCCGG  
TACGGCTCGCGGGTGCAGATCCGATGCCGGTTCGGAATTCCACCCGATGGAGTTCCGCCTCCAGATATGGCGTTAC  
TCCATGGTCCGTCCCCCCCACGCTCCGGCTCCGACCTAGAGGAGGTCTGACGAACATCACGCCAACCCGG  
GGACTCTGGTGTACGACAGGCCAACCTAACGGACCCCCACGTGCTCTGGCGAGGGGGCCGGCCGGCG  
GACCTCCGTTGATTCTGTCACCGGGCGCTGCCGACCCAGCGGCTGATTATCGCGAGGTGACGCCGCGACCCAG  
GGAATGTATTACTTGGCTGGGCGGATGGACAGCCGACGAGTACGGACGTGGTGCCTGGCATGTT  
CCCCCGTCTCTGACCCCTCACGCCAACCGGGTGTGGAGGGTCAAGGCACGTGCACGCCGCCCTAC  
TACCCCGTAACCCGTGGAGTTGTCGGTGCAGGACGACCCAGGTGTTAACCCGGCAGATCGACACGCAG  
ACGCACGAGCACCCGACGGGTCACCAAGTCTACCGTGACCTCCGAGGCTGTCGGCGGCCAGGTCCCCCGCG  
ACCTTCACCTGCCAGATGACGTGGCACCGCAGTCCGTCACGTTCTCGCAGCAATGCCACCGGGCTGGCCCTGGT  
CTGCCCGGCCAACCATCACCATGGAATTGGGTCCGGATGTGGTCTGACGCCGGCTGCGTCCCCGAGGGCGT  
ACGTTTGCCTGGTCTGGGACGACCCCTCACCGGGCTAACGGCTAACGGAGTCGTGCGACCGC  
CCCGGGCTGGTACGGTCCGGCACCCCTGCCATTCTGACTACAGCGAGTACATCTGTCGGTGCACGGGATAT  
CCGGCCGGATTCCCGTTAGAGCACCCAGGGCAGTCACCAGCCCCACCCAGGGACCCACCGAGCGGAGGTGATC  
GAGGGATCGAGTGGTGGGATTGGAATCGGGTTCTCGCGGGGGGCTGGTCGTAACGGCAATCGTGTACGTC  
GTCCGCACATCACAGTCGGCAGCGTCATCGCGGTAACGCGAGACCCCCCGTTACCTTTAATATCTATAGT  
TTGGTCCCCCTCTATCCGCCAACCGCTGGCGCTATAAAGCCGCCACCCCTCTTCCCTCAGGTACCTGGTCA  
TCCCGAACGACACACGGCGTGGAGCAAACGCCCTGGGCTACCGCAGTCACGCCGGCTGGTACCG  
GGCATCGGAACACGCCAACCGCTACCGGCCCTGGGCCCCGGACACCCCCCATGCCGGCTCGGCTCCCCGCCGGCTGGG  
TGGCGTGGGACCATCATCGGGGAGTTGTCATGCCGCTTGGTCTCGTGCCTCGGGCTCGGGGCTCGTGGGACT

TTCCCCATGCGACAGCGGATGGCAGCAGTTAACCTCGGGTGCATATCCTGGGATCCGACCCCCATGGAGCACGAGCA  
GGCGGTGGCGGCTGTAGCGCCCCGGCGACCCCTGATCCCCCGCGCGCTGCCAAACAGCTGGCCGCCGTCGACCGCGT  
CCAGTCGGCAAGATCCTCGGGTACTGGTGGGTGAGCGGAGACGGCATTCGGGCTGCCCTGGCTCGGCTCGACGGCGT  
CGGCGGTATTGACCAGTTGCGAGGAGCCGCCCTCGCATATGCTACTATCCCGCAGTCCCAGGGGCTTGTCA  
GTTTGTAACCTCGACCCGAAACCGCTGGGCTGCCGTGAGGCGCGTGTACTGCGGTCTGTCTCGCTCCTCTTCC  
CCTTCCCTCCCCCTCCGCATCCCAGGATCACACCGGCCAACAGAGGGTTGGGGGCTCCGGCACGGACCCAAAATAATAA  
ACACACAATCACGTGCGATAAAAAGAACACCGGGTCCCCTGTGGTGTGTTGGTTATTTTATTAAATCTCGTCGTCA  
AACAGGGGAAAGGGCGTGGTCTAGCGACGGCAGCACGGGTGGAGGCCTTACCGGCTCCGGCTCCTCGCGTTA  
AGCTTGGTCAGGAGGGCGCTCAGGGCGGACGTTGGTCGGCGTCTGGTCAGGGCGTTGGCTCGATGGCGGGCG  
AGGACGGCGAGGGGCTAACGGCGGGGCGGGGCCGGTGCAGGCCGGGGAAAATAGGGCGATCCCCCCCAG  
TCGTACAGGGATTTCGCCTCAATGTACGGGAGGCCGGCGTGCATTGGCGTGTGCGCAGACGTTTCGTAG  
ACCCGCATCCATGGTATTCTCGTAGACACGCCCGTCTCGCACAGTCTGTATATTGACTCGTCGCTCG  
TAGGGGCGTGCCTCGCGGGCGAGGGGGCGTGGCTTCCCTCCGGGCGGGTCCCCACCCCGTGGCGATCGAGGCTCCCAGA  
AGATAACGTGGCTTCCATCTGGTCGGTTCTCCCTCCGGGCGGGTCCCCACCCCGTGGCGATCGAGGCTCCCAGA  
GACGC CGCCGGACGAGGAGGGGACGTCGCCGCCGGTGCCTGCGGTCCCCACCCCGTGGCGACGTTACGGCCGGAGG  
CGCGGGGACCTCCCCATGTGCGTGAATACGTGGCCGCTGTGCGGCCGAGCGGGGCTCGCGACCGGGTCTG  
TCCGCATCCGAAGCGGGGCGCCGCCGTCCGCCGCCCTCCGGAACCGCCGGTGGCGGGGGTCAAGTGT  
AGGCGAGGTGGGGGAGGGGGGGCTCGTTGTCGCCGCCGCTGAATCTTCCGACAGGTCCCACCCCG  
GCGCGATGCCCGGGCGGGCCATGTCGTCGGGGAGGCCACGTCGTCGGCGAGACGCCACG  
AGCCGCAGGATGGACTCGTAGTGGAACGACGGCGCCCGCTCGGAGCAGATCCGCCAGGGCGCCCGAACCAA  
GCCTTGATGCTCAACTCCATCCGGCCAGCTGGGGCGGTATCGTGGGAACAGGGGGCGGTGGCTCGACAGAAA  
CGCTCCTGGCTGTCCACCGCGCCCGAGATACTCGTTGTCAGGCTGCGGTGGCCAGACGCCGTACCCGGTGAGG  
GTCGCGTTGATGATATACTGGCGTGGTATGGACGATCGACAGAACCTCCACCGTGGATACGACGGTATCCACGGC  
CCGTACGTACCGCCGCTCCGCTGCCACAGGTTGGCTAGGCGCGTCAAGGTGGCCAGGACGTCGCTGACC  
GCCGCCCTGAGCGCCATGCACTGCATGGAGCCGGTGCCTGGGACCCGGTCCAGATGGCGCGAAGCTTCC  
GCCGGCGCCTCCGGCTGCCGCCAGCGGGAGGAACCGCGATGGAGGGACTCAGCCGGTGGCATACGTGCTTGTCT  
GTCGTCCACAGCATCCAGGACGCCACCCGTACAGCACGGAGACGTTAGGCCAGGAGCTCGTTGAGCCGAGTCGGTG  
TCGGTGTGGGGCGGCTTGGGTCGCCGGCGATAAGAACATGTTACTGCTGAATCCGATGGAGGGCGTCGCGCAGG  
CCGGCCACGGTGGCGCGTACTTGGCCGCCGCCGCTCTGAACGGGTGCGGCCAGCAGCTTGGCGCCAGG  
GTGGGCCAGCACGTGAAGGCTGGGTCGAGTCGCCCACGGGTCTCGGGACGTCCAGGCCGCTGGGACCC  
ACCGTCTGCAGGTACTTCAGTACTGCGTGAGGATGGCGGGCTCAACTGCCGCCGGTGAAGCTCACCTCGCCAGC  
GCCTGGGTGGCGGCCAGCGTAGTGGCGGATGACTCGTAGTGCAGGCTGGCGAGCCGTCCAGATCAAAC  
TCGGGAACCGTGTGTTGCGCGCCGCCAACCGGACGCTGCATCGGTGAGGTCAAGAACGCCGGCTGCC  
TCGGAGCGCTGCCGCAAGGC GCCACGGCGCTAACGGAGCCCTCCGGGTGGGAGCAGACACCCGCCAGAAGATG  
CGCCGCTCGGGAACGCCGCCGTTGCGCCGGATCAGGTTGGCAGGGCGTCAAGGCCGCCAGGCCAGGGAGCTC  
GCCGCCGCCGCTCCGGCGTGCATGGTACGCCGTTGCGGACCCGCCGGTGGAGTTATGCCGCTCCAGGGCC  
ATCGGGGCGCTTTTATCGGGAGGAGCTTATGGCGTGGCGGGCTCCAGCCGGTGCAGCCTCCGACACGTG

CGCCCGCAGGGCGGCCCTCGTCTCCCCTACAGCAGTTCTAAACTGGGACATGATGTCCACCACGCGGACCCG  
 CGGGCCCAACACGGACCCGCCCTACGGGGCGGGGGGGAAAGGGCTCCAGGTCTTGAGAAGAAAGCGGGGCTGC  
 CGTCCCACGGACACGGGGGCCGGCGCTGAGGAGGCAGGGCGCAGATCCACGTGCTCCGCGGCCGCGACGTCCGC  
 CCAGAACATTGGCGGGGGTGGTGCACGGCTGGGCTCGCTCGGAGGACGCACGCGTAGCGCAGGGGGTGTGA  
 TGTGCCACCTCGGGGCCGTGAATCCCCGTCAAACGCGGCCAGTGTACGCACGCCACCGGTGTCGGCAAAGCC  
 CAGCAGCCGCTGCAGGACGAGCCGGCCAGAATGGCGCGTGGCCGCCGTCGTCCCGCGCCTGCGCAGCAGGCC  
 CCCGCACGCCGGCGTACTTTAAGGTACCGTCGCCAGGGCGTGTGCAGCGCTACACCGCAGCGCCAGCACGCC  
 GTTGAGCCCGCTGTTGGCGAGCAGCCGGCGCTGCGGTGTCGCCAGCGCCTCGTGCCTCGGCCCCACGACCGCGG  
 GCTTCCCAGGGCAGGGCGCAGAACAGCTCCTCCGCCACGTCCGAAAGGCGGGGTGGTGCACGTGCGGGTGCAG 10  
 GCGCGCCCCACGACCACCGAGAGCCACTGGACCGTCTGCTCCGCATCACCGCAGCACATCCAGCACGCCAG  
 GAAGGCGGCCCTCCCGCTAAAACGCACCGGACGGCGTGGGATTGAAGCGGGCAGCAGGGCCCCGGTGGCCAGGTA  
 CGTCATGCGCCGGCATAGCGGGCGGCCACCGACAGTCGCGGTCCAGCAGCGCGCACCCGGCCAGTACAGCAG  
 GGACCCCAGCGAGCTGCAGAACACCGCGCTGGGGCCGGATTGGGGGACACTAACCCCCCGCGCTAGTAACGG  
 CACGGCCGCGGCCGACGGGACGCAACGCCGTGAGGCTCGCAACTGCCGCCTCAGCTCGGAGCCCTGTCGTCAG  
 GTCCGACCCCGCGCCTCTCGTGAAGGCGCTCCGCACACCCACCCGTTGATGCCAGCCGACAGGCATCCGC  
 CAAAAAGCTCATCGCCTGGCGGGCTGGTTTGTGACGATCCATCAGGTCAAGAATCCCATGCCGTGATATA  
 CCAGGCCAACGCCTGCCCTGCTGCAGGGTTGGCGAAAAACACCGCGGGTTGTCGGGGAGGCGAAGTGCATGAC  
 CCCCACGCGGATAACCGAACCGCTATCGGACACGGTAAACCCCGCCGGATGCCCGAGGCTAGGGCGGAGCG 20  
 CACGGACTCGTCCCACACGGAACCTGAGGGGCCAGTCGATCCAACGGGAATGCCGCCAGGAGCTCCGGCCGGCAC  
 GCGTCCCTCAGAACCTCCACCTTGGCGGGAACGGGCCCCGCCGTCCTCCGGCCGACGTCTCCGGTAGTC  
 GTCCTCCTCGTACTGCAGCTCTAGGAACAGCGCGACGGGCCACCCCGCAACCGCCACCCGCCAAAATAGC  
 CCGCGCGTCAACGGGACCCAGGTATCCCCCTGCCGGGCTGCGGAGGACCGCGGGAACCTCATCATCGTCAG  
 GCGACCGCGCACCGACTGGCTACGGGCCATCGGGCCGGGCGCTGCCGGACGCTCGCGATGGATGTGGCGG  
 GGCTTCCGACCGCGCGCGTGTGGCTCGGGCTCGGGGCTTCCGTCAGCGCGCACGGCGGCTCGCGCCATCTC  
 CTCCAGAGCCTCTAGCTCGCTGTGTCATCCCCGCGAACACCGCACCGCAGGTACCCATGAACCCACCCATCGC  
 CGCTGGCTCGCCACGGCGAGGCGCGGGGGCGGGTGGATGCGGCCTCTACGCCCGCGGGTTGCGAGCCGA  
 CATGGTGGCGATAGACCGGGTTATCGGATGTCCCTACCCCCAAAAAGAAAAAGACCCACAGCGGGATGGAGG 30  
 CCGGGTAGGTGCCCGGACCCCTCGCATGGGATGGACGGAGCGACGGGCCGGCAAAAACGCACTATCT  
 CCCCGAAGGCTACCCGCCCGCCAGCCCCCGCCAAATCGGAAACGGTCCCGCTCTGCCCTTATACGCCGGCC  
 GCCCTCGACACAATCACCGTCCGTGGTTGAATCTACACGACAGGCCGAGACGCGCTAACACACACGCCGGC  
 AACCCAGACCCAGTGGTTGGTGCAGGGTCCCGTCTCCGTAGTTCTGGCTAGTTCTTCCCCACCAAAATAATCAGACGA  
 CAACCGCAGGTTTTGAATGTATGTCTCGTGTGTTATTGTGGATACGAACCGGGACGGAGGGAAAACCCAGACG  
 GGGGATGCGGGTCCGGTCCGGCCCCCTACCCACCGTACTCGTCAATTCAAGGGCATCGTAAACATCTGCTCAA  
 CGAAGTCGGCCATATCCAGAGCGCCGTAGGGGGCGGAGTCGTGGGGTAAATCCGGACCCGGGGAAATCCCCTCC  
 CCAACATGTCCAGATCGAAATCGCTAGCGCGTCGGCATGCCACGTCCTCGCGTCTAAGTGGAGCTCGT  
 CCCCCAGGCTGACATCGGTGGGGGGCGTCGACAGTCTGCGCTGTGTCCTCGGGAGATCGAGCAGGCCCTCG  
 CCGCCAGCCCCGCCCTTCGGGGCGTCGTCGTCCGGAGATCGAGCAGGCCCTCGATGGTAGACCCGTAATTGTTT

TCGTACCGCGCAGGGCTGTACCGTGTCCCGCATGACCGCCTCGGAGGGCAGGTGTAAGCTGAAATACGAGTCCA  
ACTTCGCCCCGAATCAACACCATAAAGTACCCAGAGGCAGGGCCTGGTTGCCATGCAGGGTGGGAGGGGTCGTCAACG  
GCGCCCCCTGGCTCTCCGTAGCCGCCTGCGCACCAAGCAGGGAGGTTAAGGTGCTCGCAATGTGGTTAGCTCCGCA  
GCCGGCGGGCCTCGATTGCACTCCCCGAGGGTACGGTGAGCGCTCCGTTGACGAACATGAAGGGCTGAAACAGACCCGCCA  
ACTGACGCCAGCTCTCAGGTGCAACAGAGGCAGTCAGTCAGGTCGGGCCATCATGCTCGCGTACGCC  
ATAGGATCTCGCGGGTCAAAAATAGATAAAATGCAAAACAGAACACGCCAGACGAGCGGTCTCGGTAGTACC  
TGTCCCGCGATCGTGGCGCGCAGCATTCTCCAGGTGCGATCGCTCCGCGATGTGCGCTGGCGTGCAGCTGCC  
GGACGCTGGCGCGCAGGTACGGGAGCAGAAGTGGCAAACACGGTCTGATAGCTCTCCCTCCGCC  
GTAGCTCGCGTGGAAAGAAACGAGAGAGCGCTTCGTAGTAGAGCCCAGGGCGTGCAGGGTGGCGGAAGCGTCGGGAA  
AGGCCACGTCGCCGTGGCGCGAATGTCGATTGGCGCGTCCGGGACGTACGCGTCCCCCATTCCACCACTCGC  
TGGCGAGCGTTGATAGGAATTACACTCCCGTACAGGTGCGGTGGTGGTAACGCCAAAACAAATCTCGTTCC  
AGGTATCGAGCATGGTACATAGCGGGGCCGCTAAAGCCAAGTCGAGGAGACGGTTAAAGAGGGCGCG  
GGGGGACGGGCATGGCGGGGAGGGCATGAGCTGGGCCTGGCTCAGGCGCCCCGTTGCGTACAGCGGAGGGGCCGCC  
GGGTGTTTTGGGACCCCCGGCCGGCGGGGGGTGGTGGCGAAGCGCCGTCCGCGTCCATGTCGCAAACAGCTCGT  
CGACCAAGAGGTCCATTGGTGGGTTGATACGGAAAGACGATATCGGCTTTGATGCGATCGTCCCCGCC  
AGAGAGTGTGGGACGCCGACGGCGGGAGAGAAAAACCCCAAACCGTTAGAGGACCGGACGGACCTTATGGG  
GGAAGTGGCAGCGGAACCCGTCCGTTCCGAGGAATGACAGCCGTGGCGCACCCGCATTAAGCAACCGC  
ACGGGCCCGCCGTACCTCGTACCTCCCCCACATTGGCTCTGTCACGTGAAAGCGAACCGAGGGCGCTGTCAA  
CCCACCCCCCGCCACCCAGTCACGGTCCCCGCGATTGGAAACAAAGGCACGCAACGCCAACACCGAATGAACCC  
TGTGGTGCTTATTGTCGGGTACGGAAGTTTCACTCGACGGCGCTGGGCGAGAACGGGAGCGGGCTGGGG  
CTCGAGGTGCTCGTGGCGCGACGCCAGAACGCCCTCGAGTCGCCGTGGCGCGTGCACGCTCTGCACCACGT  
CTGGATTCACTCGTGGCGCGTGAAGCAGGTTTGCCTCGCAGACCGTCACCGGATGGTGGTATGCCAA  
GGAGTTCGTTGAGGTCTCGTCTGCGCGACGCACATGTCCCAGAGCTGGACCGCCATCGGGCATGCGATGG  
CCGCCAGGCAGGCCGACCGCGCAGAACCGCGCTTGTAAAGCCGCCACCCGGGGGTCCATGGCGCGTGGGGT  
TTGGGGGGCGGTGCTAAAGTGCAGCTTCTGCCAGCCCTGCCGGGTGCTTGGATCGGGTTGGCGCGTGCACG  
CGGGGGCGTCTGGAGTGCAGGCCGATTCTGGCTGGCGATTTCCCTGCCGGGTGGTCTCCGCCGCCGGCG  
GGGCCTTAGTCGCCACCCGCTGGGTTGGGGGCCCGGGGGCGGTGGTGGGTGCGTCCGCCCTCCGGACCCAG  
CGGGCGCGAGGCCCGCGCAGGCCCGGGACAAACGCCCGGAAACGGGACGCCGCGTCCGGGGAC  
CCGGGTGTTCGTCTCGGATGACGAGCCCCGTAGAGGGCATAATCCGACTCGTGTACTGGACGAAACGGACCT  
CGCCCCCTCGGCCGCGCGTGTCTGAGGGGCCACGGCGGGAGGTGGCAGGCGGACTATCGGACTGCCATACATG  
AAGACGGGTGAGTACAGATCCTCGTACTCATCGCGCGAACCTCCCGGGACCCGACTTCACGGAGCGGAGAGG  
TCATGGTTCCACGAACACGCTAGGGTGGATGCGCGGACAATTAGGCCTGGGTCGGACGGCGGGGGTGGTGCAGGT  
GTGGAGAGGTGAGCGATAGGGCGGCCGGAGAGAACAGAGAGGGTCCGAAACCCACTGGGATGCGTGAGTGGCC  
CTCTGTGGCGGTGGGGAGAGTCTTATAGGAAGTGCATATAACCACAAACCATGGGCTAACCACATCCCCAGGGCC  
AAGAAACAGACACGCCCAAACGGTCTCGGTTCCGCGAAGAACGGGAGAGAACAGAGGGTCCGAAACCCACTGGGATGCGTGAGTGGCC  
CACCCACACAGGGGGTTCAAGCGTCCCCGGCAGCCAGTAGGCTCTGGCAGATCTGACAGACGTGCGATAATAC  
ACACGCCATCGAGGCCATGCCATACATAAAGGGCACCAGGGCCCCGGGGCAGACATTGGCCAGCGTTTGGGTCT

CGCACCGCGGCCCGATCCCATCGC GCCCT CCGCCGGCT CCGGCT CCGGTGC GGGCCCGGTCTCCCG  
 CTAAGGCAGCAGCAAGACAAACACAGGCCGCCGACAGACCCCTCTGGGGGCCATCGTCCCTAACAGGAAGA  
 TGAGTCAGTGGGATCCGGGCGATCCTGTCCAGCCGACAGCTTGGTCGGGGTACGATGGCAGCTGGCACACGG  
 CCGTCGCTACTCGGGGGCGGAGTCGTGCAACTGAACCTGGTCAACAGGCCGCCGGTGGCTTTATGCCGAAGGTCA  
 GCGGGGACTCCGGATGGCCGTCGGCGCTCTCTGGACCTGCGAATGGCTATGCCGGTGACTTTGTGCGATT  
 TTCACGCCCCCGCCTATCCAGCCCAGGGCACCACGTAATACTGGGTCTTATCGACTCGGGTACCGCGAACCGTTA 10  
 TGGCGTGGTGTAGCGCCTAAAGGACGCCGGATTGCCCGGGACCCCTGCCGGTGCACGTGACGTTCCCTGGACA  
 TCCTGGCGACCCCCCGGCCCTACCAAGCCGATTCCCTGCCGGCAGTTCCCGCAACTGGCGCCCCCCTCCAACCG  
 GGGCCGGGATACGCGCAGATCCTGGTGGAGGGGGCGCTGGGGACCCAAGCGTGACTCCGGCCCTACCGCGCGAC  
 GCCGAGGGGGGTCCCTCGTCTATGCCGGCAGCTGACGCCGGTCAGACGGAACACGGGACGCCGTACGAGAACCGA  
 TCGCCTCCTCCAAAACGCGAGGAGGATGCCGGTTGACATTGTCGTCCGTGCCGGTCACCGTCCCGCAAACG  
 GCACACCGTCGTGCAGCCATCCCTCCGATGCTCACCGCGACGCCGGCCCGCCGCGCTGTTATGTGTTGGGGCGGT  
 CGTCGCTAACGCCCGGCCCTCGTCTGGTCGTTACGCCGCTGGCTCCCCGGCACGTATGTGCGTTGTTGTTACA  
 ACCTTACGGGGTTCTGTGACCCCTCGAGGCCGGCAAGGTCGCCAGCTCTGGTTGCCGGGCGACTCAACCGCCG 20  
 CTTGGATCCCCCGGACAACCTTACGGGACCAAGCGCTTCAGGGACAAACTACCCAGGGTGTCCGGACTCAACCGCCG  
 AACCCAGGAACCGCCGCTCTGGTGTAGAACGAGGTTGACGCCGGAGGCCGGGAGCGAGCGCCGGACCGGGG  
 GTTTGGCTCTACCGTATTAGCCCAGCTGGGTCGTTCCGGCAATAAAAACGTTGTATCTCATTTCC  
 TGTGTGTAGTTCTGTGGAGGCCTGTGGGTCTATCACACCCGCCCTCCATCCCACAAACACAGAACACACGGG  
 TTGGATGAAAACACGCAATTATTGACCCAAAACACACGGAGCTGCTCGAGATGGCCAGGGCGAGGTGCGGTTGGGA  
 GGCTGTAGGTCTGGGAACGGACACGCCGGGACACGATTCCGGTTGGGTCCGGGAGGGCGTCGCCGTTCGGGCGC 30  
 AGGCCAGCGTAACCTCGGGGGCGCGTGTGGGGTGCCCCAAGGAGGGCGCTCGGTACCCCAAGCCCCC  
 GCGGGTTCCCCCGCAACCCGAAGGCCAGAGGCCAAGGCCCGTCCGGCATGCCACATCCTCCATGACCACGTC  
 GCTCTCGGCATGCTCGAACGCTGGGAGACGAGCACATCCGCCACTTGTCTGAGCCGCCACGCCCGTCGATCGT  
 CTGCAAGGATGGTGGCCATACACGTCGCCAGGCCGATCTGTCTGATGGCCGCCACGCCCGTCGATCGT  
 GGGGGCCTCGAGGCCGGGTGGTGGCGCGCAGTCGTTCTAGGTTACCATGCAAGCGTGGTACGTGCGGGCAAGGC  
 GCGGGCCTTCACGAGGCCGTGGTGTGTCGCCAGGGACCCAGGGTGTACGAGCGTGTGGGCGGGAAAGTAGCGC  
 GTTAACGACCAACCAGGCCCTCTGCAGCCGCCCTCCGCCCTCCGAGGGCGGAACGCCGCCGGATCATCTCATATTG  
 TTCCCTGGGCGCCTCCCAGCACATATAGCCCCGAGAAGAGAACGCATGCCGGCGGTACTGGCCCTTGGCGC  
 GCGGACGCAATGGGCAGGAAGACGGGAACCGCGGGAGAGGCCGGCCGGACTCCGTGGAGGTGACCGCGCTT  
 TATGCTACCGACGGGTGCGTTATTACCTCTCGATGCCCTCCTCACAAACTCTACTGGGGCCGAGCCGGTTAT 40  
 ATATTCAAGCTACGACGCATACACGCACGATGCCGTGCCAGGGCCACGGAGCAAGACAGGTTGAAGAGAGTCGG  
 GCGCTCTACCAAGCGTGGCGGGCTAAATGGCAGTCCTCCGAGTAACCTTTGTTATTGGGACGGAAGTAGGGT  
 GGGACCCACCAGGCCGGCGAACCCGACCCATGTTCGTCTGCCAGGCCACGCCGCCACCTGGACGCCAGGGCACGTT  
 CAGGACGCCCTGGCGCACGGACCCGCTACACCGGACCATGCCGCCACGCCACGTCGCCGCCGCTA  
 CTGCATGCGAACATGATCCTGGCTCTCACCGTGGCCATCAACAAACGCCAGCCCCGCCACGGACGCCACGCCGCC  
 GCGCAGTATGATCAGGGCGCGTCCCTACGCTCGCTCGTGGGCCACGTCCTGGGACAACGCCCTTACCAAGCCTA  
 TACGTCCACCAACGAGGCCGCGTGTGGCCCGTACCGCAGGGCGTATTATGAAAGCGCGCAGAGTCCTCTGGTTT

CTTAGCAAATTGGGCCGGACGAAAAAGCCTGGTGCACCACCGTACTACCTGCTTCAGGCCAGCGCTGGGG  
 GCGCGGGGGGCCACGTACGACCTGCAGGCCATCAAGGACATCTGCACCTACCGCATTCCCCACGCCCGCC  
 GACACCGTCAGCGCCCGTCCCTGACCTCGTTGCCCATCACCGGTTCTGTTGCACGAGCCAGTACGCCCGGG  
 GCCCGGGCGGCCGGTTCCGCTTACGTGGAGCGCCGTATTGCAGGCCACGTCCCGAGACCAAGTGCCTGGAGAAG  
 TTCATAACCCACGATCGCAGTTGCCTGCGGTGTCGACCGTGATTCAATTACGTACATTACCTGGCCATTGAG  
 TGTTTCAGCCCCCGCGCTAGCCACGCATCTTCGGCGTGACGACCCACGACCCCAACCCCGGCCAACACGGAG  
 CAGCCCTGCCCTGGCAGGGAGGCCGTGAAACAATTGGCCACGTGCACGCCAAGTGAATATCGGGAGTAC  
 GTCAAACACAACGTGACCCCCCGGGAGACCGTCCTGGATGGCATAACGCCAAGGCCTACCTGCACGTAC  
 GCGCCCGGGCCCTGACGCCCGCCCGCGTATTGCGGGCGTGACTCCGCCACAAAATGATGGCGTTGGCG 10  
 GACGCCGAAAAGCTCCTGGTCCCCCGGGTGGCCCGCTTGCGCCCGCAGTCCCAGGGAGGATAACGCCGGCG  
 ACGCCGCCCCCACAGACCTGCGGAATCGTCAAGCGCCTCTGAGACTGGCCGCCAGGAACAAACAGGACACCACGCC  
 CGCGATCGCGCGCTTATCGTAATGCGCGGTGAGACTCCCTGCCGTCTACCGGATATCCATGGTCCCCACG  
 GGACAGGCATTTGCCCGCTGGCTGGGACGACTGGGCCGCATAACGCGGAGCCTCGCTGGCGAAGCGGTG  
 TCCGCCGAAGCGCGCGCACCCGACCACGCCGCTGGCAGGCGCTCACGGATCGCATCCGCCAGGGCC  
 GTGATGCCCTGGCGCTGGATGCCGGGGCAGATGTACGTGAATCGAACAGAGATATTCAACGCCGCTGGCA  
 ATCACAAACATCATCCTGGATCTCGACATGCCCTGAAGGAGCCGCTCCCTCGCCGGCTCACGAGGCCCTGGC  
 CACTTAGCGCGGGCTGGCTGCCAGCTGGTCAAGCTCCCTGGCGCCGGCGTGGACCCGACGCATATCCCTGT  
 TATTTTTCAAAAGCGCATGTCGGCCCGGCCCGTCCGTGGGTTCCGGCAGCGGACTCGGCAACGACGACGGG 20  
 GACTGGTTCCCTGCTACGACGACGCCGTGATGAGGAGTGGCGAGGACCCGGCGCATGGACACATCCCACGAT  
 CCCCCGGACGAGGTTGCCTACTTTGACCTGTGCCACGAAGTCCGCCACGGCGGAAACCTCGGAAACGGATTG  
 CCCGTGTGTTGCACCGACAAGATCGGACTGCCGGTGTGCATGCCGTCCCCGCCGTACGTCGCTGGTCT  
 CTAACGATGCCGGGGTGGCACGGTCATCCAGCAGGCCGTGCTGGGACCGAGATTTGTGGAGGCCATGGAGC  
 TACGTAAAAAAACTCCTGGATCGATACGGGGTGTACGCCACGCCACAGCCCTGCGCTGGTATTTGCCAA  
 ATCGCCCCCGACGGCCTGCGTGCGGAAGGCTGCTGCCAGTGTGATCCCCCGCCCTGCAAAGACGTTCCGG  
 TTGTCGCCGCGCACGCCACCCCGGGCGTCCATTTCACGCCGCCACCTATCTCGCTCCCCCGGGAGATC  
 CGTGTGCTGCACAGCCTGGTGGGACTATGTGAGCTTCTTGAAAGGAAGGCGTCCGCAACGCGCTGGAAACACTT  
 GGGCAGCGAGACCCGTACGGAGGTCTGGTCAACACGTCAGCCGGATGCCGGGGGACCGTCAGGGGTTG 30  
 GCATCGGAACGCTGGGCGGATAGTCGCGTGCATCGAAACCCACTTCCGAACACGCCGAATATCAGGCCGT  
 TCCGTCCGGGGCGCTCAGTAAGGACGACTGGCTCTCCTACAGCTAGTCCCGTCCGGTACCCCTGCGAAAGC  
 CTGCGTGTGCTGCCTTAAGCACGCCGGCGAGTCGCCACGCCGAGCTCGCTGAGCCTCTCAACCGTCTT  
 AACCAACGCCGTGCGTGTGCTTCAGCAGCTGCCGCTCCGGTACCCGCTTCGGTCCAGTCCGCTGCCG  
 GCCTCGTCTCGTGTGGTACACCGCTTCGGTCCAGTCCGCTGCCGAGCTCGCTGAGCCTCTCAACCGTCTT  
 ACCATTGACGCCGGTACGCCATGCTCGCCGCTCCGGTACCCGCTTCGGTCCAGTCCGCTGCCGAGCTCG  
 GCCTCGTCTCGTGTGGTACACCGCTTCGGTCCAGTCCGCTGCCGAGCTCGCTGAGCCTCTCAACCGTCTT  
 CCAACAAACGACACCACGCCCTCGTGGATGAAAATGAACCGACCCCTATTGTTCTGGGGGCCCGACGCC  
 ACACGCCCTGGCGCAACCACGCCATATCTGCTACGCCAATCTTATCGCGGGTAGGGCTGCCCCCTCCAGGT  
 CCGACGCCATGAATCGTGGATCATGAACGTCACGAGGCAGTTAACTGTCTGGAGACCCATGGTACACACGGGT 40  
 GTCTGGTGGCGTAGGGTGGTCTGTATCTGGCGTCCACCAACGCCGATGTATGTTGGTGTGCG  
 GTCTGGTGGCGTAGGGTGGTCTGTATCTGGCGTCCACCAACGCCGATGTATGTTGGTGTGCG

GTCCCGCCCACAAGATGGTGGCCCCGCCACCTACCTCTGAAC TACGCAGGCCGATCGTATCGAGCGTGTCTGC  
 AGTACCCCTACACGAAAATTACCCGCCTGCTCTGCAGCTGCGGTCCAGCGGAAACCTGGTTAGTTGAGA  
 CGGACCCGGTCACCTCTTGATACCACCGCCCCGCCATCGGGGTACATCGTAGGCTGCGAGTTGATGCTACGCTTG  
 CCGTGGGTCTCATCGCAGGCCACCGCTTCATATCCGGGGGATGTCAATCACATACCCCTGTTCTGACCAC  
 CCACCTGGTGTGTTGTCTCCACCACCGCCTGACAGAGCTGTATTGATTCTGCGGCGGGGCCGGCCCCAAGAAC  
 CAGACAAGGCCGCCCGGGGCGATCCAAGGGCTGTCGGCGTCTGCGGGCGCTGCTGTTCCATCATCCTCTCG  
 GCATCGCAGTGCAGTTGTTATATGCCGTGGTGGCGGGGTTGGTGTGCTGTGGCGTTCACTACGAGCAGGAGATCC  
 AGAGGCGCCTGTTGATGTATGACGTACATCCAGGCCGGAAACGGACGGATATGCAAATTGAAACTGTCC  
 TGCTTGGGCCACCCACCGACCGTACATGCAAATGAAAATCGTCCCCGAGGCCACGTGTAGCCTGGATCCC 10  
 AACGACCCCCCCCAGGGTCCAATTGGCGTCCCCTACCAAGACCAACCCAGCCAGCATATCCACCCCCGCCGG  
 TCCCCCGGAAAGCGGAACGGTGTATGTGATATGCTAATTAAATACATGCCACGTACTTATGGTGTGATTGGTCTT  
 GTCTGTGCCGGAGGTGGGCGGGGGCCCCGCCCGGGGGCGGAACGAGGAGGGGTTGGAGAGGCCGGCCGGACC  
 ACGGGTATAAGGACATCCACCAACCCGGCGGTGGTGTGCAAGCCGTGTTCCAACCACGGTCACGCTTCGGTGCCTC  
 TCCCCGATTGGGCCCGGTGCTCGCTACCGGTGCGCCACCACAGGGCATATCCGACACCCAGCCGACAGG  
 ACCGACAGCCGGTATGGCACTGACATTGATATGCTAATTGACCTGGCCTGGACCTCTCCGACAGGATCTGGAC  
 GAGGACCCACCGAGCCGGAGAGCCGCCGACGACCTGGAATCGGACAGCAGCGGGAGTGTCTCGTCCG  
 GAGGACATGGAAGACCCCCACGGAGAGGACGGACCGGAGCCGATACTGACGCCGCTGCCCGGGTCCGCCGTCT  
 CGTCCAGAAGACCCGGGTACCCAGCACCGCCTCGTCCGACGGAGCGCAGGGCCCCAACGATCCTCAACCA 20  
 CGGCCACAGTGTGGTCGCGCCTCGGGGGCCGGCGACCGTCTTGCTCCCCGAGCAGCACGGGCAAGGTGGCC  
 CGCTCCAACCCCCACCGACCAAAGCCCAGCCTGCCGCGGACGCCGCCGGCGTGCAGGGTGGGGTCCGCC  
 GGTCCCGGGCCGCGATGGTTGCGGACCCCCCGCCGGTGCCTGGACCCAGAACCAATGCAACCCGGGGGACCC  
 CCCGGGCGGGTGGACGGACGGCCCCGGCGCCGG  
 GGAGGCCCCGGGACACGGGGCGTGCCTGGGACCCCCCGCTAATGACGCTGGCATTGCCCCCGCCGCC  
 CCCGCCGCCGGGCCCCGGAGCGAAAGGCCGCCGCCGACACCACGACGCCACACGCCGGTTGGCCTGCGCTCC  
 ATCTCCGAGCGCGCGCGGTGACCGCATAGCGAGAGCTTGGCCGAGCGCACAGGTATGCACGACCCCTTGG  
 GGGCAGCCGTTCCCGCCGGAATAGCCCCTGGGCCCCGGTGTGGGGCCAAGGAGGGCCCTTGACGCCGAGACC  
 AGACGGGTCTCTGGAAACCTGGTGCCTGGGACGGCCACGGCCGGAGCCTCTATGCACCTTGCCGGCAATCCT  
 CGGCCGCA 30  
 TCGACCGCCAAGGCCATGCGGACTGCGTGCCTGGCCAAGAAAATTGATCGAGGCGCTGCCCTCCGCCGACGAGAC  
 CTGGCGTGGTCAAGATGTGATCACCACAAACCTGCCCTGCCCTTCTCCAGTGTACCTGAAGGCGCAGGCC  
 GTGCTGGATAACCTCGCCACGCCGCTGCCCTGGGACATTAAGGACATTGCATCCTCGTGTGTTGTCATT  
 CTGGCCAGGCTCGCC 40  
 GAACTGTGTTGCGGGCGGTCTGGCGGACATTAAGGACATTGCATCCTCGTGTGTTGTCATTCTGGCCAGGCTCG  
 AACCGCGTCAGCGTGGCGTGCAGGAGATCGACTACGCCCTGGTGTGGGGCGAGAGAAGATGCATTCT  
 CTCCCCGGGCCCTGCATGGGGGCTGATCGAAATCCTAGACACACACCGCCAGGAGTGTGAGTCGTGCTGCC  
 TTGACGGCCAGTCACATCGTCGCCCCCGTACGTGCACGGCAAATATTTTATTGCAACTCCCTGTTAGGTACAA  
 TAAAAACAAAACATTCAAACAAATGCCACGTGTTGCTTCTTGCTCATGGCCGGGGCGTGGGTACGGC  
 AGATGGCGGGGGTGGGCCCGGTACGGCCTGGTGGGGGAGGGAACTAACCAACGTATAAAATCGTCCCCGCTCC  
 AAGGCCGGTGTCAAGTGCCTTAGGAGCTTCCGCCGGCGCATCCCCCTTTGCACTATGACAGCAGCCCCCT

CACCAACTGTTCTACGGGCCCGAACATAACCCACGTGGCCCCCTTACTGCCTCAACGCCACCTGGCAGGCCGA  
AACGGCCATGCACACCAGAAAACGGACTCCGCTTGCCTGGCCGTGGAGTTACCTGGTCCGCCCTCCTGTGAGAC  
CAGCGGCAAACTTCACTGCTTTCTTGCCTACAGGACACCCACCACACCCCTCCGCTGATTACCGAGCTCCG  
CAACTTGCCTGGGACCTGGTTAACCAACCCGCCGGTCCTACCGAAGTGGAGGATAAGCGGGGTGCGGCTGCCGTG  
GCCGGCGTTAGCGTCGGGACGATTAAGGACGTCTGGGTCCGGCGCTCGCGGGAGAGTACACGATAAACGG  
GATCGTGTACCACTGCCACTGCGGTATCCGTTCTCAAAAACATGCTGGATGGGGCCTCCGCCCTACAGCACCT  
GCGCTCCATCAGCTCCAGCGCATGGCCGCCGCGCAGAGCATCGACCGTCAAGATTAAAGCGTGATC  
TCCAACCCCCCATGAATGTGTGTAACCCCCAAAAAAATAAACAGCCGTAACCCAAATCAAACCAGGCGTGGGTGAG  
TTTGTGGACCCAAAGCCCTCAGAGACAACCGACAGGCCAGTATGGACCGTGATACTTTATTTACTCACAGGG  
GCGCTTACGCCACAGGAATACCAGAATAATGACCACCACTATCGCACCACCCAAATACAGCATGGGCCACCA  
CGCCACAACAGCCCTGCGCCGTATGGGCATGATCAGACGAGCCCGAGCCGCGCTGGGCCCTGTACAGCTCGC  
GCGAATTGACCTAGGAGGCCACGCCGGAGTTTGCCTCGCTGGCGTGGCGCCAAAGCCCCGAGC  
GCTGTTGGTCAACGAACGCCACGACAGTGGCATAGGTTGGGGGTGGTCCGACATAGCTCGTACGCTGGGA  
GGCCCGACAAGAGGTCCCTGAGATGTGGGTGGGCCACAAGCTGGTTCCGGAAGAACAGGGGGTTGCCAATA  
ACCCGCCAGGGCCAAACTCCGGCGCTGCCACGCTCGCCCTCTCCGGAGGAGGTTGGCGGAATTGGCACGGACAGGGG  
CTTGGCGTAGCGGCCCGCTCCGACGCCCTCGCCCTCTCCGGAGGAGGTTGGCGGAATTGGCACGGACAGGGG  
CAGCAGAGTACGGTGGAGGTGGTCCGTGGGGGTGTCAGATCAATAACGACAAACGCCCTGTTCTACCAGACA  
AGCTATCGTAGGGGGCGGGGATCAGCAAACGCGTCCCCCGCCTCCATAGACCGCGTCGGGTGCGCCGCCCTCCG  
AAGCCATGGATGCCCAAAAGCCACGACTCCCGCGCTAGGCCTTGGGTAAAGGAAAGGCCCTACTCCCCATC  
CAAGCCAGCCAAGTTAACGGCTACGCCCTGGGATGGACTGGCACCCCCGGGATTTGTTGGCTGGTACGCGT  
TGCCCAACCGAGGGCGCGTCCACGGACGCGCTTTATAACCCGGGGTCACTCCAAACGATCACATGCAATCTA  
ACTGGCTCCCCCTCTCCCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCC  
CTCTCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTGGCTCTTCCCGTGACACCCGACGCTGGGGCGTGGCTGCCG  
GGAGGGGCCGGATGGCGGGGCTACTGGTTCCGCCCGCCCCCCCCCGCCCCGAACCGCCCGCCGGCTTG  
CCCCCTTGATCCCCCTGCTACCCCAACCCGTGCTGGTGCGGGTTGGGGGGAGTGTGGGGGGGTGTGCGGG  
AGGTGTCGGTGGTGGTGGTGGTAGTAGGAATGGTGGTGAGGGGGGGGGCGCTGGTTGGTCAAAAAAGGGA  
GGGACGGGGCCGGCAGACCGACGGCACACGCTCCCGGTGCCGGTGCCTGCGGCTCTACGAGCGCCGCC  
GCTCCCACCCCCCGGGCGTGCCTGCTTCCCCCGTCTCCCCCCCCCGCCTCTCCCTCTCCCTCGTTTT  
CCAAACCCGCCACCCGCCGGCCGGCCGCCACCGCCGCCACCCACCCACCTCGGGAGACCC  
AGCCCCGGTCCCCCGTCTCCCCGGGCGTTATCTCCAGCGCCCGTCCGGCGGCCGGCTAAACCCCA  
TCCCGCCCCCGGACCCACATATAAGCCCCAGCCACACGCAAGAACAGACACGCAAGACGGCTGTGTTATTTAAA  
TAAACCGATGCGAATAAACAAACACAAACACCCCGACGGGGGACGGAGGGACGGAGGGAGGGGGTACGGGG  
GACGGGAACAGACACACCACAAAAACACCCACCCACCGACACCCCCACCCAGTCTCCTGCCCTCTCCACCCACC  
CCACGCCCTACTGAGCCGGTCATCGAGCAGCACCCCCGCCACGCCCTGCCCTGCCGACCCCCGGCC  
GCACGATCCGACAACAATAACAAACCCACGGAAAGCGGGGGGTGTGGGGGGGGGAGGAACAACCGAGGGGAAC  
GGGGGATGGAAGGACGGGAAGTGGAAAGTCTGATACCCATCCTACACCCCCCTGCCCTCCACCCCTCCGGCCCCCGCG

AGTCCACCCGCCGGCTACCGAGACCGAACACGGCGGCCGCAGCCGCGCAGCCGCCGACACCGCAGAG  
CCGGCGCGCACACACAAGCGGAGAGGCAGAAAGGCCAGAGTCATTGTTATGTGGCCGGGCCAGCAGACGGC  
CCGCGACACCCCCCCCCGCCGTGGTATCCGGCCCCCGCCCCGCCGGTCCATTAGGGCGCGTGCCGC  
GAGATATCAATCCGTTAAGTGCTCTGCAGACAGGGGCACCAGCCGGAAATCATTAGGCCAGACGAGAAAATA  
AAATTACATCACCTACCCACGTGGTGCTGTGGCTGTTTGCTGCGTCATCTGAGCCTTATAAAAGCGGGCGCG  
GCCGTGCCGATCGCGGGTGGTGCAGAAAGACTTCCGGCGCGTCCGGTGGCGCTCTCCGGGGCCCCCTGCAGCC  
GGGGCGCCAAGGGCGTCGGCGACATCCTCCCCTAAGCGCCGGCCGGCGCTGGTCTGTTTGTGTTCCCCGTT  
TCGGGGTGGGGGGGGTGGGTTCTGTTCTTAACCGCTGGGGTGTGTTCTCGTCCGTCGCCGAATGTTCG  
TTCGTCTGTCCTCACGGGCGAAGGCCGCGTACGGCCCAGGACGAGGGGCCCCGACCGCGGGTCCGGGCCCC  
GTCCGGCCGCTGCCGGACCGCACCGAAAAAGGCCCCCGAGGCTTCCGGGTTCCGGCCGGGGCTGAG  
ATAAAACAATCGGGGTTACGCCAACGCCGGCCCGTGGCGCCGGCCGGGGCCCCGGACCCAAGGGGCCCC  
GGCCCGGGCCCCACAACGCCGGCGCATGCGCTGGTTTTCTCGGTGTTCTGCCGGCTCCATGCC  
TTCCCTGTTCTCGCTCTCCCCCCCCCTTCACCCCCAGTACCCCTCCCTCCCTCCCTCCCCGTTATCCCACT  
CGTCAAGGGCGCCCGGTGTGGTTAACAAAGACGCCGTTCCAGGTAGGTTAGACACCTGCTCTCCCAATAGA  
GGGGGGGACCAAACGACAGGGGCGCCCGAGGGCTAAGGTGGCCACGCCACTCGGGTGGCTGTACAG  
CACACCAGCCGTTCTTCCCCCTCCACCCCTAGTCAGACTCTGTTACTTACCGTCCGACCACCAACTGCC  
CTTATCTAAGGGCCGGCTGGAGACGCCAGGGGTCGGCGGTGCGCTGTAACCCCCACGCCAATGACCCACGTA  
CTCCAAGAAGGCATGTCCTCCCCCGCTGTGTTTGTGCCCTGGCTCTATGCTGGTCTTACTGCCGGGGGG  
GGGGAGTGCAGGGGGAGGGGGGTGTGGAGGAAATGCACGGCGCGTGTGACCCCCCTAAAGTGTCTAAAGCGA  
GGATATGGAGGAGTGGCGGGTGCAGGGGACCGGGGTGATCTCTGGCACGCCGGGGTGGAGGGTGGGGAGGGGG  
GATGGGTACCGCCACCTGCCGACGCCGGTGCCTGCACACCAACCCACGTCCCCGGCGGTCTCTA  
AGAACGCCGCCCCCTCCTCATACCAACCGAGCATGCCCTGGTGTGGTTGTAACCAACACGCCATCCCCCGT  
CTCCTGATTCTCTGGCTGCACCGATTCTGTTCTAACTATGTTCTGTTCTGCTCTCCCCCCCCCCCCACCCCT  
CCGCCACCCCCAACACCCACGTCTGGTGTGCCGACCCCTTTGGCGCCCGTCCGCCACCCCTC  
CCGCTCTGGCTATAGTAGTTAACCCCCCGCCCTTGCGGCCAGAGGCCAGGGTCAGTCCGGCGGG  
CAGGCCGCTCGCGAAACTAACACCCACACCAACCCACTGTGGTCTGGCTCCATGCCAATGGCAGGATGCTTCGG  
GGATCGGTGGTCAGGCAGCCGGCGCGCTCTGGTTAACACCAAGAGCCTGCCAACATGGCACCCCCACTCCCA  
CGCACCCCCACTCCACGCACCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCC  
CACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCAGATCCAAACACAGA  
CAGGGAAAAGATAAAAGTAAACCTTATTCCAAATAGACAGCAAAATCCCCTGAGTTTATTAGGGCAACA  
CTAAAGACCCGCTGGTGTGGTGCCTGGTCTTCACTTTCCCTCCCCGACACGGATTGGCTGGTGTAGGGCG  
CGGCCAGAGACCACCCAGCGCCGACCCCCCCCCTCCCCACAAACACGGGGCGTCCCTTATTGTTCTCGTCCC  
GGTCAGGCCCTGCTCCCCGACCGGGTGCAGGCCAGGGCTGCCAGGGAGATCCAGGGGCCACTAGGGTGC  
CCTGGTCGAACAGCATGTTCCCCACGGGGTACCCAGAGGCTGTTCCACTCCGACGCCGGCGTCCGGTACTCGG  
GGGGCATCACGTGGTACCCCGGTCTCGGGAGCAGGGTGCAGGCCAGGGAGATCCAGGGGCCAGGCC  
TCGCCATGTTCCCGTCTGGTCCACCAGGACCACGTACGCCCGATGTTCCCGTCTCCATGTCAGGATGGCAGGC  
AGTCCCCCGTGTAGCGTCTGTTCACGTAAGGCAGGCCAGCTAGAGACCCCCGAGATGGCAGGTAGCGCG

TGAGGCCGCCGCCGGGGGGCGGGCCCGGAAGTCTCCGCGTGGCGGTCTTCGGGCACACTTCCTCGGCCCCCGCGGCC  
CAGAACAGCGCGGGGGCGAGGGAGGTTCTCTTGCTCTCCCTCCAGGGCACCGACGGCCCCGCCGAGGAGGAGGAGGCGG  
AAGCGGAGGAGGACGCCCGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
AGGAAGAGGCGGAGGCCGCCAGGACGTAGGGGGTCCCAGGGCCACCCCTGGCCGCCGGGGGGACGCGTGGACTGGGGGAGGG  
AGGGGGGTGCGTCGCCGCCCTTGGCCCTGCCGGCGAGGGGGGGACGCGTGGACTGGGGGAGGGGGTTTCT  
GGCCCGACCCGCCCTTCCTCGGACGCCGCCCTCGTCGACAGAGGCGGGAGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG  
CGGAGGGGGCGGCCGCCGGAGGGCCCGTGTCCACCCCTCACGCCGCCGGCCCCCGAGCCGCCACCCTCGCAC  
GCGCCCGGACAGACTCTGTTCTGGGTCGCGGCTGAGCCAGGGACGAGTGCAGTGGGACACAGGCGCGCCTCGCAC  
CGGGGCGGGCGGCCGGCTCCGCCGGGGGGCGCGGG  
CCACGGCCGCGGGGGCGCGGGTCCCACGCCGCCAGGACGCGGTGGGCCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
TGGGCGCCGCGGGGGGCTGTGGGAGAGGCCGGGGGGAGTCGCTGATCACTATGGGGTCTCTGTTGTAAGGG  
GGCGGGGCTGTTGACAAGGGGCCGTCCGCCCTCGGCCGCCCGCTCCGCTTCAACAACCCAAACCCAAACCC  
CAACCCCCCGGAGGGGCCAGACGCCCGGCCGCCGCGCTCGCAGTGGCGGGAGGCCGCCGCCGCTGCTG  
TGGTGGTGGTGGTGTACTGCTGCCGTGTGGCCCGATGGCGCCGAGGGGGGGCGCTGTCCGAGCCGCCGGG  
GGGGGGCTGCGTGAGACGCCCGCCGTACCGGGGGCGCGCCTGCGTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
GGGGGGCGGGCGGTACGTAGTCTGCTGCAAGAGACAACGGGGGCCGATCAGGTTACGCCCTCCAGGCCCTCCC  
TTTCCGCGCCGCCGCTATTCCCTCCCCCTCCCTCCCTCCCCAGGGTCCCTGCCGCCGCCCTCA  
CCGTCGTCAGGTCTCGTCATCCCTCGTCCGTGGTGGCTCAGGGTGGGTGGCGACAGGGCCCTACCGTGTGCC  
CCCAGGGTCAGGTACCGCGGGCGAACCGCTGATTGCCGTCCAGATAAGTCCACGCCGTGCCGCCCTGACGCC  
TCCTCGGCCCTCATGCCGTGTGGGGTGTGTTACGATCGGGATGGTGTGAACGCCGCTGGCGTCACGCCCACT  
ATCAGGTACACCAGCTGGCGTTGCACAGCGGGCAGGTGTTGCGCAATTGCAATTGCACTCAGGGTTTATGCACGGGATGCAG  
AAGCGGTGCATGCACGGGAAGGTGTCGACGCGCAGGTGGGCGGATCTCATCCGTGCACACGGCGCACACGTCGCC  
TCGTCGCTCCCCCGCTCTCGAGGGGGGCCCGCAACTGCCGGGTCTTCCTCGGGGGGGCTCCCCCCC  
GAGACCGCCCCCATCCACGCCCTCGGCCCGAGCAGCCCGTCTCGAACAGTTCCGTGTCCGTGCTGCC  
GAGGCAGGAGTCGTCGTCAGGGAAACACCCAGACATCCGGGGGGCTAAGGGAAAAAAGGGGGGGGGTAAGAATGGG  
GGGATTTCCCGCGTCATCAGGCCACCGAGTTCCCCCTCTCCCCCCCCGCCCTCACAAAGTCCTGCCCTGCTGG  
CCTCGGAAGAGGGGGAGAAAGGGGTCTGCAACCAAAGGTGGTCTGGTCCGTTGGATCCGACCCCTCTTCTT  
CCCTCTTCTCCGCCCTCCAGACGCACCGAGTCGGGGTCCCACGGCGTCCCCAAATATGGCGGGCGCTCC  
CACCCCCCTAGATGCGTGTGAGTAAGGGGCCCTCGCTATGAGTCAGTGGGACCACGCCCTAACACGGCGACCCCC  
GGTCCTTGTGTGTTGTTGTGGGGCGTGTCTCTGTTGAGTCAGGGGGTCCCACGGCGACCCCGGCCCTGCGTC  
TGAGTCAGGGGTTCCACGCCCTAACATGGCGCCCGCCGGCTCCGTATGAGTCAGTGGGACCACGCCCTAACACGGCG  
GGCGACCCCCGGTCCCTGTATATAGGGTCAGGGGTTCCGCCCTAACATGGCGCCCGGCTCCGTATGAGTCAG  
AGTGTACGGGTTCCACGCCCTAACATGGCGCCCGCCGGCTCCGTATGAGTCAGGGGGTCCCACGGCGACCCCGGCC  
GCCGGTCCAGTGTAAAGGGTGGGGTCCCCAACATGGCGCCCGGCTCCGTATGAGTCAGGGGGTCCCAC  
CATGGCGCCCGGCCCTCACCTCGCGTGGGGCGGCCCTCAGGCCGGCGGTACTCGCTCCGGGGCGGGCTCC  
GGGGTGTATGCGGCTGGAGGGTGCAGGGAGGGTCCCTGGGGTGTGCAACGTAGGCGGGCTCTGTTGATG  
10  
20  
30  
40

GGAGAGGGGGCGGCCCGAGTCTGCCTGGCTGCGTCTCGCTCCGAGTGCCGAGGTGCAAATGCGACCAGACTGTCG  
 GGCCAGGGCTAACTTATAACCCACGCCCTTCCCCTCCCCAAAGGGGCGGCAGTGACGATTCCCCAATGGCCGCGCGT  
 CCCAGGGAGGCAGGCCAACCGCGGGGCCCGTCCCCGGGACCAACCCGGCCTCCAAAGAATATCATTAGCA  
 TGACAGGCCCGGCCCGATTGGGGACCAACCCGGTGTCCCCAAAGAACCCCATTAGCATGCCCTCCACCGAC  
 GCAACAGGGCTTGGCTGCGTCGGTGCCTGGGGCTTCCGCTTCCCAGAAAGAAACTCATTACCATACCGGAACCC  
 CAGGGGACCAATGCGGTTCAAGCAGCCGCGGCCAATGCGGAGGGCGGTGTGTTGCCAAAAAGCAATT  
 AGCATAACCCGAACCCAGGGAGTGGTACGCGCGGGAGGCGGGAAATACCGGGTTGCCATTAGGGC  
 GCGGGAAATTGCCGAAGCGGGAAAGGGCGCCGGGCCCTTAATGAGTTCTAATTACCATACCGGAAGCGGA  
 CAAGGGTTACCTGGGACTGTGCGGTTGGGACGGCGCCCGTGGGCCGGCGGGCGGGCGGGCGATGGC 10  
 GCGGGCGGGGGCCATGGAGACAGAGAGCGTGCCTGGGGTAGAGTTGACAGGCAAGCATGTGCGTGCAGAGCGA  
 GTAGTGCTTGCCTGTCTAACTCGCTCGTCTCGGCCGCGGGGGCCGGCTGCCGCCGCGCTTAAAGGGCCGCG  
 CGCGACCCCCGGGGGTGTGTTGGGGGGGCCGTTTCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCG  
 CTCCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTC  
 CCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCG  
 CTCCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCCGGGCCCCGCCCCAACGCGCCGCCGCGCAGCGCCGGACCG  
 CGCGCCGCCCTTTTGCAGCCGCCGCCGCCGGGCTGCCACAGGTGTAACAACACACACGGCTCATCC  
 ACACGTACACGTACGTACCATCCACCAACACCTGCCACCAACAAACTCACAGGACAACACTCACCGCGAACAACTCC  
 TGTTCTCATCCACACGTACCGCGCACCCCCCGCTCCTCCAGACGTCCCCAGCGAACACGCCGCTCCTGCTACAC 20  
 ACCACCGCCCCCTCCCCAGCCCCAGCCCTCCCCAGCCCCAGCCCTCCCCAGCCCCAGCCCTCCCCAGCCCC  
 CCCGGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGCCG  
 CGCTCCCTGGGGGGTTCGGCATCTACCTCAGTGCCGCAATCTCAGGTAGAGATCAAACCCCTCCGGGGCG  
 CCCCGCACCAACCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCC  
 CCTCCCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCGCCCC  
 CTCGCCCTCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCC  
 CCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCG  
 GCCCCCTCCGCCCTCGCCCCCTCCGCCCTCAAATAAACACGCTACTGCAAACAAACTAAATCAGGTGTTGCGTT  
 TATTGTGTCCTCGGGTTTCGCAAGCGCCCCGCCGTCCCGGCCCTACAGCACCCGCTCCCCCTCGAACCGCCGC 30  
 CGTCGTCGTCGTCAGCGCCTTCCAGTCACAACCTCCGTCGGGGCGTGGCCAAGCCGCTCCGCC  
 GCACCTCCACGGCCCCCGCCGCCAGCACGGTGCCTGCCGCTGCCGCCAGGCCAGCGAACCCGGCAACCG  
 CGCGGGCAGGGCCCCGGGCCGTGCGYCGCCGCGCAGCACCGAGCGGGGGCGTGTGCGTGGCTCCAGCG  
 CGCGGGCGAAAAGTCCCTCCGCCGCCGCCACCGGCCGGGCCGCCAGCGCCTCGCGCCCCAGCGCCACGT  
 ACACGGGCCAGCGGCCGCCAGGCCAGCGCGCAGGCCAGCGCGGTGCGAGTGGCCTCCCTCGCAGAAGTCCG  
 GCGGCCGGGCCATGGCGTCGGTGGTCCCCGAGGCCGCCGCCGTCCAGCGCCGGCAGCACGGCCGGGT  
 ACTCGCGCGGGGACATGGCACCGCGTGTCCGGCGAAGCGCGTGCCTGCCAGCGCACGGTAGCGCACGTTGCC  
 ACAGGCGCAGCGGCCGCCAGCACCGTGCAGGCCAGGTCCCGGCCGCCAGCGCACGGCGACTGCA  
 CGCGCCGGGCCAGCACCGTGCAGGCCAGGTCCCGGCCGCCAGCGCACGGCGACTGCA  
 GGCGCACGCCAGGTAGCGTGCCTGCCGACACCGCGGGCCGTGGCGGGCAGTCGCA  
 GGCGCGCAGGTGGCGCACGGCGCACGGCGAGCAAC 40  
 GGTCGCACGCCAGGTAGCGTGCCTGCCGACACCGCGGGCCGTGGCGGGCAGTCGCA  
 GGCGCGCAGGTGGCGCACGGCGAGCAAC



CCGCGGGGGCCCTCCGCCCCGCCGGCGTCGAGGCGTGGGGGTGGTCGGGCTGGTCGGGCGTCCCCGC  
 CCTCCTCCGCTCCGCCACCCGAGGGCCCCCGCTCGCGGTCTGGGCTGGGCGATCCTCCGGGATACGGCTG  
 TGGGGCCGGGGAGCCGGCGCTGTTCTCCGACGCCATGCCGATGCCGATGCCGATGCCGATGCCGATGCCG  
 CGACGGCGGACGTAGCACGGTAGGTACCGACTCTCGATGGGGAGGGGCGAGACCCACGGACCCGACGACCC  
 CCGCCGTCACGCCGAAGTAGCGCGAACCGGTGATGCTTGGTGGAAAAGGACAGGGACGGCGATCCCCCTCC  
 GCGCTTCGTCGCGTATCGCGTCCCGCGCGAGCGTCTGACGGTCTGTCTCTGGCGTCCCGCGTGGTCGTG  
 GATCCGTGTCGGCAGCCGCTCCGTGAGACGATCGGGCGTCCTCGGCTCATATAGTCCAGGGCCGGCGGGAA  
 GGAGGAGCAGCGGAGGCCGCCGGCCCCCGCCCCCAGGCAGGGCCCGAACGAAATTCAATTATGCACGACCC  
 GCCCGACGCCGACGCCGGGGCGTGGCGCCGGCGTGGTCAACCCCGGCCATCCGCGCCATCTCGCGCCATCT 10  
 GCCATGGGGGGGGCGAGGGCGGGTGGCCGCCCCCGCCGATGGCATCTCATTACCGCCGATCCGGTGGTT  
 TCCGCTCCGTTCCGATGCTAACGAGGAACGGCGGGGGCGGGGGCGACTTCCCAGGGTTCGGCGGTAAAT  
 GAGATACGAGCCCCGCGCCGGCTGGCGTCCCCGGGCCCCCGGTCCCAGGGCGGACGTTGGGACCAACGGGACG  
 GCGGGCGGCCAAGGGCGCCCTTGCCGCCCCCATTGGCCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 CGGGTAAAGAAGTGAGAACGCGAAGCGTTCGCACTCGTCCAATATATATTATTAGGGCGAAGTGCAGAGCA  
 CTGGCGCCGTGCCCCACTCCGCGCCGG  
 AGGCCCAGCGCAGCGCCGAGACGGCGCAGACGGCGCCGGCACGAACGACGGGAGCGGGCTGCGGAGCAGC  
 CGGGACTCGCAGAGGGCGTCGGAGCGGACGGCGTCGGCATCGCACGCCCGGCTGGGATCGCAGCGAA  
 AGGGACACGCCGACAAGACCCACCCACCCACCGAAACACAGGGGACGCACCCGGGGGCTCCGACGACAGAAA 20  
 CCCACCGGTCCGCCTTGTGACGGTAAGCACCTTGGTGGCGGAGGAGGGGGACACGGGGGGGGGGGGGGGG  
 ACACGGGGGGGGGGAGGAGGGGGGACCGCGGG  
 AGGAGGGGGCTACCCCGTTCGTGCCTCCCGAGGAGGAACGTCCTCGTCAAGGCACCGGGGGGGGGGGGG  
 GGACCGCTTCTGCTCGTGGCGGGGGAAAGCCACTGTGGTCTCCGGACGTTCTGGATGGCCGACATTCCCC  
 AGGCGCTTCTGCTCGTGGCGGGGGAAAGCCACTGTGGTCTCCGGACGTTCTGGATGGCCGACATTCCCC  
 CCCTCCGCCCCCTCTCATCGGAGTCTGAGGTAGAACGATACAGCCTGGAGTCTGAGGTGAATCCGAGACAGC  
 ATCGGATTGACCGAGTCTGGGACCAGGATGAAGCCCCCGCATCGGTGGCGTAGGGCCCCCGGAGGCTGGGG  
 GCGGTTTTCTGGACATGTCGGCGGAATCCACACGGGACGGAAACGGATGCGTCGGTGTGGACGACCCGACGA 30  
 CACATCCGACTGGTCTATGACGACATTCCCCACGACCCAAGCGGGCCGGTAAACCTCGGGCTCACGAGCTCTCC  
 CGATCGCGGGATGGGTTATTTCTTAAGATGGGGGGGTCCGGTCTACCCGGAAACGCAGCCCGGGCCCCAC  
 CCCGTCGGCCCCAAGCCAAATGCAATGCTACGGCGCTCGGTGCGCCAGGCCAGAGGCAGGCAGCGCACGATGGAC  
 CCCGACCTGGCTACATGCGCCAGTGTATCAATCAGCTTTGGGTCTCGGGTGTGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 TGCCAAACGCCCTGCGCACCTGATAACGCGACTGTTACCTGATGGGAACTGCCGAGCCGTCTGGCCCCCGCACGTG  
 GTGCCGTTGCTGCAGGTGTGGCGGAACCTGGGGCATGCACCTGCGCAACACCATACGGGAGGTGGAGGCTCGATT  
 CGACGCCACCGCGAACCCGTGTGCAAGCTTCTTGGAGACGAGACGGTACGGGGGGAGTGTGATCTTAGTAA  
 TCTCGAGATTCACTCAGCGCAGACAGCGATGATGAAATCTCCGATGCCACCGATCTGGAGGGCCGGGTTCGGACCA  
 CACGCTCGCGTCCAGTCCGACACGGAGGATGCCGACGCCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 CGCTGTGCGTCTGGAGGATGAGTTGGGGAGTTGACTGGACCCCCCAGGAGGGCTCCAGGCCCTGGCTGTCTGGGGT 40  
 CGTGGCCGATACCAGCTCGTGGAACGCCGGCCATCGATTCTGGGGGGGTGCGCGCAGAAGACCGCAAGTG

TCTGGACGGCTGCCGAAAATGCCTCTCCACCGCCTGCCCTATCGTGCAGCGACACGTTCTCCGGCGTGAGT  
 CCGTCGCCCCGACCCCTGTATGCCCCAAATAAAGACCAAATCAAAGCTTGTCCAGCGTCTTAATGGCG  
 GGAAGGGCGGAGAGAAACAGACCACCGTACATGGGGGTGTTGGGGTTATTGACATCGGGCTACAGGGTGGTA  
 ACCGGATAGCAGATGTGAGGAAGTCTGGCCGTTCGCCGCAACGGCAGTCAGAGGTCCGTTCTGGACGGACCACGG  
 CCCGGTATGTGGTTGTCGTCTGGATCTGGCATGCCATACACGCACAACACGGACGCCGACCGGATGGC  
 GTCGTAAGGGGCCTGGGTAGCTGGTAGGGTTGTGCAGAGCAATCAGGGACCGCAGCCAGCGATACAATCGCG  
 TCCCCTCCGTTGTCCCGGGCAGTACACGCCGTACTGGTATTGTCACCGCTGAGCAGGGCTCCAGGGGTGGTG  
 GGGGCCGCGGGAACGGGTCCACGCCACGGCAACTGGCAAAACCGAGTCGGCACGCCACGGTCTCCCACC  
 CACCGTCTGGGTCTTGTGGCGATAAATCTTACCCCGAGCCGGATTTTGGCGTATTGAGAAACGGCACACAC 10  
 AGATCCGCCGCCTACCAACCAAGTGGTAGAGGCAGGGGGCTGGTTGGTCTCGGTGCACAGTCGGAACGAC  
 GCCACGGCGTCCACGACCTCGGTGCTCTCCAAGGGCTGTCCTCCGCAAACAGGCCGTGGTGGTGGTGGCAG  
 CGACAGGACCTAGTGCGCACGATCGGGCGGGTGGTTGGTAAGTCCATCAGGGCTGCCAACCGTGAAGGTTG  
 GCCGGACGAACGACGACCGGGTACCCAGGGTTCTGATGCCAAATCGGCACACTGCCAACGGCTCCACAGG  
 GCCGGCTTGCCTGCGACGGAGTCGGCGTTCTGGTCAAGGAGGGTCAATTACGTTGACGACAACAAACG  
 CCCATGTTGGTATATTACAGGCCGTGCGATTGGCACTTGCAGATTGTAAGGCCACGCACGGGGAGACA  
 GGCGACGCCGGCTGCTCTAAAGGCCCTACGGTCCACAGGCCCTTCCGGGGGCCCTGGAGC  
 GACCGGACGGAGGCGTCCGGGGAGGGTAGTTACGGGGGTAGGTCAAGGGGTGGTGGTCAAACGCC 20  
 GCTCCTTAAACCCCGGGCGTCTGGGTGCTCGTGGACTCACGGTGCGGCAATGCCGTGCGTAA  
 GTTTGTCGCGTTACGGGGACAGGGCAGGAGGAAGGAGGGCCGTCGGGAGACAAAGCGTCCGGTGGTGGT  
 TCCTCATGGCCCTTTATACCCAGCCGAGGACGCGTGCCTGGACTCCCGCCCCCGAGACCCCCAAACCTCCCA  
 CACCACACCACCGCGATGCCGAGCGCCTGTGTCATCTGCAGGAGATCCTGCCAGATGTACGGAAACCAGGACTA  
 CCCATAGAGGACGACCCAGCGCGATGCCGAGGACGATGTGACGAGGACGCCGGACGACGTGCCATCCGA  
 GGAATACGCAGAGGAGCTTCTGCCGGGACGCCGAGGACGCGCCGGTCCCGGACTCGGGCCAACGACCACATCCCTCCCC  
 GTGTGGCGCATCTCCCCCGGTATACGACGACGAGGAGCTCGAGCCATCAGGGCGGGCAAGCCCCCTGACCATGGCAAGCTGGTGC  
 TGGCATGGCTTACGATCCACGGAGCGCTCACCCAGGATCGGAGGGGTGTCTTGACAGCAGGCCACCCAGATTA 30  
 CCCCCAACGGTAATCGTGAAGCGGGGGTGGTACAGCAGCAGGACGCCAGAGCGCAGTGTGAGGGCACTGGGACCA  
 CCCCGCGATCCTGCCCTCTGGACCTGCATGTCGTCCTGGGTACGTGTCGGTCTCCCAAGTACCGAGGCC  
 CCTGTATACCTATCTGAGTAGGCGCTGAACCGCTGGACGCCGAGATCGCAGGGTCTCCGGAGCTCTAAG  
 CGCCGTTGACTACATTACCGCCAGGGATTATCACCAGCGACATTAAGACGAAATATTTTATTAACACCCCCGA  
 GGACATTGCTGGGGACTTGGTGCCCGTGCCTCGCAGGGTCCCGATCAAGCCCCCTCCCTACGGAAATCGC  
 CGGAACCATCGACACCAACGCCCGAGGTCTGGCGGGATCCGTATACCACCGTCGACATTGGAGCGCCGG  
 TCTGGTATCTCGAGACTGCCGTCACAACCGTCTGGTCTCGGCCCCCGGGCCAAAAGGGGCCGTGCGA  
 CAGTCAGATACCCCGCATCCGACAGGCCAGGTCCACGTTGACGAGTTCCCGCATCCAGAATCGCGCTCAC 40  
 CTCGCGTACCGCTCCCGCGGCCGGAACATCGCCCGTACACCGACGCCCTGGACCCGCTACTACAAGAT  
 GGACATAGACGTCGAATATCTGGTTGCAAAGCCCTACCTTGACGGCGCGCTCGCCCCAGCGCCGAGAGCTGCT  
 TTGTTGCCGCTGTTCAACAGAAATGACCGCCCCAGGGCGGTGCTTGCAGGGTGGCACAAAAGACCCGA

CCCCGCTCTGGTGTGTTGGCATCATGTCGCCGGGCCATGCGTGCCTGTTCCATTATCCCATTCTTTGG  
 TTCTGTCGGTGTATGGGGGTTCCCACCAACGTCCTCCACCACCCAAACCCAACTCCAGACCACCGTCGTCCT  
 CGCATGAAGCCCCAACATGACCCAGACCGGACCACCGACTCTCCACCGCCATCAGCCTTACCACGCCGACCACA  
 CACCCCCCATGCCAAGTATCGGACTGGAGGAGGAAGAGGAGGGGGGCGGGGACGGCGAACATCTTGAGGGGG  
 GAGATGGGACCCGTGACACCCTACCCAGTCCCCGGGCCCAGCCTTCCCAGGCTGAGGACGTCGAGAAGGACAAAC  
 CCAACCGTCCCCTAGTCCCCTACCCCGATCCAACAACTCCCCCGCGCCCGAGACCAGTCGCCGAAGACACCC  
 CCACCAATTATCGGGCCGTGGCAACTCGCCCCACGACCCGACTCACCTCAAAGGGACGACCCCTGGTCCGACGCC  
 AACATACCCGCTGTTCTCGTTCCACTGCCTCCCCGCCCTGGACACCCCTCTCGTCAGCACCGTCATCCACA  
 CCTTATCGTTTGTGATTGGTGCATGGCAGACACCTGTGTCGGCGGTGGTCCAGACGCCGACGCCACACACC 10  
 CTAGCGTGCCTTACGTGTCGCTGCCGTCCGAACGCCGGTAGGGTATGGGGCGGGGATGGGGAGAGCCCACACGCC  
 AAGCAAGAACATAAAGGCCGGTGTATCTAGTTGATATGCATCTGGGTGTTTTGGGCGACGCCGACGCCGGCG  
 GTCATTGGACGGGGTGCAGTTAACATGCCCGGGACCCATGAAGCATGCCGACTTCCGGCCTCGAACCCACCC  
 GAAACGGCCAACGGACGTCTGAGCCAGGCCTGGCTATCCGGAGAAACAGCACAGCAGCTGGCGTTCTGTGTC  
 TGTCTCTGCGCGAGTCTGCATCTGGGCTTTGGGAAGCCTCGTGGGGCTGTTCTTGCCTGCCACCCATGGGAC  
 CTGCGGCCAACACAACGGACCCCTAACACACGCCAGTGTCCCCCTACCCAGCCCCCTGGGGGCTTGCCTGCC  
 CCCTCGTAGCGGTGGCTGTGCGCCGTAGTCCTGGGGCGGTCTGTTGAGCTCTGCGTGTACGTGCCCG  
 GGTGGGGCGTTACCATCCCTACATGGACCCAGTTGCGTATAATTCCCCCCCCCCCCCTCTCCGATGGGTGAT  
 GTCGGGTCAAACCTCCGACACCAGCTGGCATGGTATAATCACCGGTGCGCCCCCAAACCATGTCCGGCAGGG 20  
 GGATGGGGGGCGAATCGGGAGGGCACCCAAACAACACCCGGCTAACAGGAAATCCGTGGCCCCGGCCCCAATAAAG  
 ATCGCGGTAGCCC GGCGTGTGACACTATCGCCATACCGACCACCCGACGAACTCCCTAACGGGGAGGGGCCATT  
 TACGAGGAGGAGGGTATAACAAAGTCTGTCTTAAAAGCAGGGGTTAGGGAGTTGTTGGTCTGGTCTGGTATGGGGGGCTGCC  
 GAACGACCAACTACCCGATCATCAGTTATCCTTAAGGTCTTTGTGTCGGTCTGGTCTGGTATGGGGGGCTGCC  
 GCCAGGGTGGGGCGTGTGATTGGTGTGTCATAGTGGCCTCCATGGGGTCCGCGGCAAATATGCCCTGGCGGAT  
 GCCTCTCTCAAGATGGCGACCCCAATCGCTTCGCGCAAAGACCTCCGGTCTGGACCAGCTGACCGACCCCTCC  
 GGGGTCCGGCGCGTGTGACCATCCAGCGGGCCTACGGACCCGTTCCAGCCCCCAGCCTCCGATCACGGTTAC  
 TACGCCGTGTTGGAGCGCGCTGCCGCAGCGTGCTCCTAACGCACCGTCGGAGGCCCCCAGATTGTCCGCGGGCC  
 TCCGAAGACGTCCGAAACAACCTACAAACCTGACCATCGCTGGTTGGATGGGAGGCAACTGTGCTATCCCCATC 30  
 ACGGTATGGAGTACACCGAATGCTCCTACACAAAGTCCTGGGGCTGTCCCATCGAACGCAGCCCCGCTGGAAAC  
 TACTATGACAGCTTCAGCGCGTCAGCGAGGATAACCTGGGGTCTGATGCACGCCCGCGTTGAGACCGCCGGC  
 ACGTACCTGCGCTCGTGAAGATAACGACTGGACGGAGATTACACAGTTATCCTGGAGCACCAGGCAAGGGCTC  
 TGTAAGTACGCCCTCCGCTGCGCATCCCCCGTCAGCCTGCCTGTCCCCCAGGCCTACAGCAGGGGTGACGGTG  
 GACAGCATCGGGATGCTGCCCGCTTCATCCCCGAGAACCGCGCACCGTCGGTATACAGCTGAAGATGCCGGG  
 TGGCACGGGGCAAGGGCCATACAGGACCCCTGCTGCCGGAGCTGTCCGAGACCCCCAACGCCACGCCAGCCA  
 GAACTCGCCCCGGAAGACCCGAGGATTGGGGCTCTGGAGGACCCGTTGGGGACGGTGGCGCCGCAAATCCCACCA  
 AACTGGCACATACCGTCGATCCAGGACGCCGCAGCCTTACCATCCCCGGCACCCGAACAAACATGGGCCTGATC 40  
 GCCGGCGCGGTGGCGAGCTCTGGCAGCCCTGGTACGGATGCCGCGCACTCAA  
 AAAGCCCCAAAGCGCATACGCCCTCCCCACATCCGGGAAGACGACCGAGCCGTCTCGCACCAGCCCTGTTACTAG

ATACCCCCCTTAATGGGTGCAGGGGGGTCAGGTCTGGGGTTGGGATGGCACCTAACCCATATAAAGCGAGTCT  
 GGAAGGGGGAAAGGCCGACAGTCGATAAGTCGGTAGGGGGACCGCACCTGTCGCACCCACAGCTT  
 TTTTGCACCCTCGGTTCCGGATGCCGTGCCGCCGTTGCAGGGCCTGGTGCCTCGTGGCCTCTGGGCTGTGC  
 CACCAGCCTGGTGTCCGTGGCCCCACGGTCAGTCTGGTATCAAACCTATTGTGGACGCCGGGCTTGGGCCC  
 CGCGTAGGGAGGAAGACCTGCTTATTCTGGGAGCTCGCTTGTTGGGGACCGAGTCCCCCACACCACCTACTA  
 CGATGGGTCGTAGAGCTGTGGCACTACCCATGGACACAAATGCCACGGTCGTGCATGTCGTACGGTACCGC  
 GTGCCACGTCGCCCGCCGTGGCTTCGCCGTGTGCGCGACCGACAGCACTCACAGCCCCCATATCCCACCC  
 GGAGCTGAATCTGGCCAACAGCCGCTTGCAGGGTCCGGAGGGCACCGTGAATGCCGGGTGTACGTGTTACG  
 CGTATGGGTCGGGACGCACAAACGCCAGCCTGTTGTCCTGGGATGCCATAGCGCCGAAGGGACTCTGGCGTA 10  
 CAACGGCTGGCCATGGCTCCTGCGACCCGAAACTGCTTCCGTATTGCCCGTCTGGCCCGGCTGGCCCGAGCGTATA  
 CCAACCCGCCCCCTAACCGGCCTCCACCCCTCGACCACCCACCTCCACCCCTCGACCACCATCCCCGCTCCCGAC  
 CACCATCCCCGCTCCCCAACGATCGACCACACCCCTCCCCACGGAGACCCAAAACCCAACCTCACGGGTCAACCA  
 CGAACCCCCATCGAATGCCACCGCAGCGACCCCGACTCGGATACCGCTAACGGTACCCAGATAATCCAGATAGC  
 CATCCCCGCGTCCATTAGCCCTGGTGTTCCTGGGAGCTGTATTGCTTATACAGATGTCAACGCCGCTACCG  
 ACGCTCCGCCGCGATTACAACCCCCAGATAACCCACTGGCATCTCATGCCGGTGAACGAAGGCCATGGCCCG  
 CCTCGGAGCCGAGCTAAATCGCATCCGAGCACCCCCCCTAACCGGCGCCGGCTGGCTTCCGACGCCCGTGGACCCACGACATC  
 CCTGACGGCCATGCCGAAGAGTCGGAGCCCGGGGGCTGGCTTCCGACGCCCGTGGACCCACGACATC 20  
 CACCCCAACGCCCTCCCTGTTGGTATAGGTCCACGCCACTGGCCGGGACCCACATAACCGACCGCAGTCAGTCACTGAG  
 TTGGGAATAACCGGTATTATTAACCTATACGTGTATGTCCTTCTCCCCCCCCCGGAAACCAAAGAAGGA  
 AACAAAGAATGGATGGGAGGAGTTCAAGAACCGGGGAGAGGGGCCGCGCCTTAAGGCGTTGTGTTGACTT  
 TGGCTCTCTGGCGGGTTGGTGCGGTGCTGTTGTTGGCTCCATTACCGAAGATCGCTGCTATCCC  
 ATGGATCGCGGGCGGTGGTGGGGTTCTCGGTGTTGTGTTGTTGTTGTTGCTGCTGGCGGGAACGCCAAAACGTCC  
 TGAGACGGGTAGTGTGGCGAGGACGTTCTGGCTGGGGCTGGCTCCAGCTCCGGGCTACGGGCGCCGACCCAGAAA  
 CTACTATGGCCGTGGAACCCCTGGATGGGTGCGGCCCTACACCGCTGTGGGTCTCGCTGATGCC  
 GTGCCCGAGACGGTCGTGGATGCCGCGTGCATGCCGCTCCGGTCCCGCTGGCGATGGCGTACGCC  
 TCTGCGACGGGGGTCTACGGACGGACTTCGTGTGGCAGGAGCGCGCCGTGGTTAACGGAGTCTGGTTATTAC 30  
 GGGGTCCGAGAGACGGACAGCGGCCGTATACCCCTGTCGTTGGCGACATAAAGGACCCGGCTGCCAACGTGGCTCG  
 GTGGCTCTGGTGGTGCACCGGCCAGTTCCGACCCACCCGACCCAGCCATTACGACGAGGATGACAATGAC  
 GAGGGCGAGGACGAAAGTCTAGCCGGCACTCCGCCAGCGGGACCCCCCGCTCCGCCTCCCCCGCCCCCGAGG  
 TCTTGGCCAGGCCCGAAGTCTCACACGTGCGTGGGTGACCGTGTGCTATGGAGACTCCGGAGCTATCCTGTT  
 TCCCCCGGGAGGCCTTAGCACGAACGTCTCCATGCCATGCCACGACGACCGACCTACACCATGGACGTC  
 GTCTGGTTGAGGTTGACGTGCCACCTCGTGTGGCAGATGCGAATATCGAACGATGTCTGTATCACCGCAGCTC  
 CCAGAGTGTCTGTCGCCCGACGCTCCGTGCCGCCAGTACGTGGACGTCTGCCCTGCCGTCCGAGCTACGCG  
 GGGTGGTCCAGAACAAACCCCCCGCCGCGTGGCGAGGCTCACATGGAGCCCTTCCCGGGCTGGCGTGGCAG 40  
 GCGGCCCTCCGTCAATCTGGAGTTCCGGACCGTCCCCACAAACACTCCGGCCTGTATCTGTGCGTGGTACGTCAAC  
 GACCATATTACGCATGGGCCACATTACCATCAGCACCGCGCAGTACCGGAACGCGGTGGTGGAACAGCCCTC  
 CCACAGCGCGCGCGGATTGGCGAGCCCACCCACCCGACGTGGGGCCCTCCCCACGCCACGGC

GCCCTGCGGTTAGGGCGGTATGGGGCCGCCCTGCTGCTGCTGCGCTGGGGTTGTCGGTGTGGCGTATGACC  
 TGGTGGCGCAGCGTGCCTGGCGGGTTAAAAGCAGGGCTCGGTAAAGGGCCCACGTACATTCCGCTGGCCGAC  
 AGCGAGCTGTACCGGACTGGAGCTCGGACAGCGAGGGAGAACCGGACCAGGTCCCGTGGCTGGCCCCCGGAGAGA  
 CCCGACTCTCCCTCCACCAATGGATCCGGCTTGAGATCTTACCAACGGCTCCGTGTATACCCCCGTAGCGAT  
 GGGCATCAATCTCGCCGCCAGCTCACACCTTGGATCCGAAGGCCGATGCCGTTACTCCCAGGCCCTCCGATTG  
 TCCGTCTTCTGGTAAGGCACCCATCCGAGGCCACGTCGGTCCGAACTGGCGACGCCGGAGGTGGACGT  
 CGGAGACGAGCTAATCGCATTCCGACGAACCGGACCCCCCGACATGACCGCCGCCCTCGCACGTCGACCGC  
 GCCCTGCCACACCCCGGACCCCCGGCTACACGCCGTTGTCTCCCGATGCCCTCCAGGCTGTCGACGCCCTC  
 CCTGTTGTCGCTGGCCTGGCGCTCGGTGGCTCCGGGGCTTCCGGCTGGGGCGTCTGTGTGGATTGCGTG 10  
 GTATGTGACGTCAATTGCCGAGGCCATAAAGGGCGGTGGTCCGCCTAGCCGAGCAAATTAAAAATCGTGA  
 CTGCGACCGCAACTTCCCACCCGGAGCTTCTCCGGCTCGATGACGTCGGCTCTCCGATCCAACTCCTCAGCG  
 CGATCCGACATGTCGTCGCTTATCCCACGCCCTGCCAGTTGGTCGAAGCCTACTACTCGGAAAGCGAAGAC  
 GAGGCGGCCAACGACTTCCTCGTACGCATGGCCGCAACAGTCGGTATTAGGCCTGACGCAGACGCCACCGCTGC  
 GTCGGCATGGTATCGCCTGTCTCGTGGCGTTCTGTCGGCGGATTGGGCGCTCTGATGTCGGTGTCCG  
 TAAAAGACCGCATGACACCGCGCTTCTGTCGTCTCTTCCCCCATACCCGCAATTGACCCAGCCTT  
 TAACTACATTAATTGGGTCGATTGGCAATGTTGTCCTCCGGTTGATTTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAG  
 GAGTGGGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAG  
 TGGGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGGTGGGAGTGGCAAGGAAGAACAGGCCGACCACAGACA 20  
 GAAAATGTAACCATAACCAAAACCGACTCTGGGGCTGTTGTCGGGCTGGACCATAGGATGAAACAACCACCCGTA  
 CCTCCCGCACCTTGGGTGCGGTGGCTCATCGGCATCTGTCGGTATGGTTGTTCCCCACCCACTTGCCTCGGACG  
 TCTTGAATCATGGCGGTTCTATGCCGACATCGGTTCTCCCCGCAATAAGACACGATGCGATAAAATCTGTT  
 GTGAAATTATTAAGGGTACAAATTGCCCTAGCACAGGGTGGGTTAGGGCCGGTCCCCCACCCAAACGACCAA  
 ACAGATGCAGGCAGTGGTCGAGTACAGCCCCCGTACGAACACGTCATGCGTGTGTCAGACAGCACCAGAAAGC  
 AGGCATCACAGGTGCGATATGTCGGTGGGTTGGACGCGGGGGCATGGTGGTATAAGTTAATGGCCCG  
 TCCGCCAGGCCACAGGGCGACGCTCTTGGGTGGCCGGAGCCACTGGGTGTCGACCAGCCGCGTGGCGGCC  
 ACATGGCCCTGTAGCCGGGGCGGGGATCGGCACGTTGCAGCGCACATGCGAGACACCTCGACCAAGGTTCGGA  
 AGAAGGCCGGTGGTCCCGGGCAACATCACCAGGTGCCAAGCGCCCGGGCGTCCAGAGGGTAGAGCCCTGAGTCAT 30  
 CCGAGGTTGGCTCATGCCCGGGTATGCCGCAAGTGCCTGGGTTGGGCTTCCGGTGGCGGGACGCGAACCGCG  
 TGTGGAGCCCTACGCGGCCCCGAGCGTACGCTCCATCTGTCGGGAGAAGGGGTCTGGCTGCCAGGGGGCATACT  
 TGCCCGGGCTATACAGACCCGCGAGCGTACGTTGCGGGGGTGCCTGGGCTCCGGGCTCCGGGAGGCC  
 GGCTCCGGGGAGGCCGGGCTCCACCGGGTTGTCGTGGATCCCTGGGTACGCGGTACCCCTGGGTCTCTGGGA  
 GCTCGCGGTACTCTGGGTTCCCTAGGTTCTCGGGGTGGTCGAGAACCCGGGCTCCGGGAAACCGGGTGTCTG  
 GGGATTGTTGGCGGTGGACGGCTTCAGATGGCTCGAGATCGTAGTGTCCGACCGACTCGTAGTAGACCCGAATCT  
 CCACATTGCCCGCCGCTGATCATTACACCCGTTGCCGGGGTCCGGAGATCATGCGCGGGTGTCTCGAGGTGCG  
 TGAACACCTCTGGGTGCATGCCGGGACGGCACGCCCTTAAGTAAACATCTGGGTGCCCGGCCAACTGGGGC  
 GGGGGTTGGGTCTGGCTCATCTCGAGAGGCCACGGGGGAAACCACCCCTCCGCCAGAAACTGGCGATGGTCGTA 40  
 GGGACTCAACGGGTTACCGGATTACGGGACTGTCGGTACGGTCCC GCCGGTTCTCGATGTGCCACACCAAGGAT

GCGTTGGGGCAGTTGGCAGCAGCCGGAGAGCGCAGCAGAGGACGCTCCGGTCGTGCATGGCGTTGGCT  
 GCCTCCGGTCTCACGCCCTTATTGATCTCATCGCGTACGTGGCGTACGTCTGGGCCAACCGCATGTTG  
 TCCAGGAAGGTGTCCGCCATTCCAGGGCCCACGACATGCTCCCCCGACGAGCAGGAAGCGGTCCACGCAACGGTC  
 GCCGCCGGTGCCTCGACGAGGACGGTCTCTGCAGGGAAAGGCACGAACGCGGGTGAGCCCCCTCCTCCGCCCGTG  
 TCCCCCTCTCCGCCCGTCCCCCTCTCCGCCCGTCCCCCTCTCCGCCCGTGTCCCCCTCTCCGCCAACCAAG  
 GTGCTTACCGTGCACAAAGCGGACCGGTGGTTCTGTCGTCGGAGGCCCCGGGGTGCCTCCGTGTTCGT  
 GGTGGGGTGGGTGGTCTTCCCGTGTCCCTTCCGATGCGATCCGATCCGAGCCGGCGTCGATGCCACG  
 CCGTCCGCTCCGACGGCCCTCTCGAGTCCGCTCCGGTCCGCGTCCGAGCCGCTCCGTCGTTCGTGGCGG 10  
 CGCCGTCTGGGGCGTGGTCGCCGCCGGCTTATGGCCGGAGAGACCCGCCGCCGGGGCCGCCGGGGCCGCC  
 CGGGGCCGGCGGGAGTCGGCACGGGCCAGTGCCTCGACTCGCCATAATAATATATATTGGGACGAAGTGC  
 GAACGCTTCGCGTTCTCACTCTTACCCGGCCCGCCCTGGGGCGGTCCGCCGCCAATGGGGGG  
 GCGGCAAGGGGGCGGCCCTGGGCCGCCGTCCGGTCCCAACGTCCGGCGGGGGACGGGGGGCCCGGG  
 GACGGCCAACGGGCGCGGGCTCGTATCTCATTACCGCGAACCGGGAGTCGGGGCCGGGGCCGCCCGGG  
 CGTTCCTCGTTAGCATCGGAACGGAAGCGGAACCGGATCGGGCGTAATGAGATGCCATGCGGGCGGGCG  
 GGGCCCACCGCCCTCGCCGGGGCATGGCAGATGGCGGGATGGCGGGCCGGGGTGCACCAACGGGCCG  
 GCCACGGGCCCGCGTGCCTGGGGCGGTGCATAATGGAATTCCGTTGGGGCGGGCCCTGGGG  
 GCGGGGGGGCGGCCCTCGCTGCTCCTCCGCCGGCCCTGGGACTATATGAGCCGAGGACGCCGATC 20  
 GTCCACACGGAGCGCGCTGCCGACACGGATCCACGACCCGACGCCAGAGACAGACCGTCAGACGCTCGC  
 CGCGCCGGGACGCCATACCGGGACGAAGCGGGAGGGGGATCGGCCGTCCGTCTCGCCCCCTCCCCATCGAGAGTCC  
 ACCGGTCCCGCTAGTCCCGTGCACGGGGGGTCGTGGGGTCCGTGGGTCTCGCCCCCTCCCCATCGAGAGTCC  
 GTAGGTGACCTACCGTGCTACGTCCCGCTCGCAGCGTATCCCCGGAGGATCGCCCGCATCGCGATGGCGTCGGA  
 GAACAAGCAGCGCCCGCTCCCGGCCCCACCGACGGCCGCCACCCGAGGCCAGACCGGACGAGCGGG  
 GGCCTCGGGTGGGGCGCGAGACGGAGGAGGGGGACGACCCGACCACGACCCGACCACCCACGACCTCGA  
 CGACGCCGGGGACGGGGAGGGGGCCCGCGGGCACCGACGCCGGGAGGACGCCGGGACGCCGTCTCGCCG  
 ACAGCTGGCCCTGCTGGCTCCATGGTAGAGGAGGCCGTCGGACGATCCGACGCCGACCCGCCG  
 CCGGACCCCGCCCTCGAGCCGACGACGATGACGGGGACGAGTACGACGACGCCGACGCCGCCGACCGGGC 30  
 CCCGGCCCGGGCCGCGCACGGAGGGCCCTACCGCGCGTATCCGGACCCACGGACCGCCTGTCGCCGCC  
 GCCGGCCAGCCGCCGCGAGACGTCGTACGGCCGGCGGCCATCGCGTATCGACCTCGTGGACTCCGGTC  
 CTCGTCTCGTCCGATCCTCTCGTCTCGTCCGACGAGGACGAGGACGACGCCAACGACGCCG  
 CCGCGACCGAGGCCGGCGGGCGTCCGGGGTCCGTGAGCGCCGCCGGAAAGCCCCGGCGGACGCCGCC  
 GCCCGGCCACCCCGCTCCGAGGCCGCCAACGCCGGCGGCCGAGGACCCCGCGGCCCTCCGCCGGCG  
 CATCGAGGCCGCCGGGGCCGCGGCCGGTGGCCGGCCGACGCCACGGCCGTTCACGGCCGGGAGCCGGCG  
 GGTCGAGCTGGACGCCGACGCCGCTCCGGCGCTACCGCGCTATCGCACGGGTACGTGAGCGGGGAGCCGTG  
 GCCCGGCCGGGGCCCCCGCCCCGGGGCGGGTGTGTACGGCGGCCCTGGCGACGCCGCCGGCTCTGGGGGG  
 GCCCGAGGCCGGAGGAGGCCGACGCCGGTTCGAGGCCCTGGCGCCCCGGCGCGTGTGGCGCCGAGCTGGCGA 40  
 CGCCGCGACAGTACGCCCTGATCACGCCGCTGCTGTACACCCGGACGCCATGGGTGGCTCCAGAACCC

GCACGGCGGGCCGCGCTGGCATGAGCCGCCGATACGACCGCGCAGAAGGGCTTCTGCTGACCAGCCTGCGCC  
CGCCTACCGCCCCCTGTTGGCGCGAGAACGCGGCGCTGACGGGGCCGCGGGAGCCCCGGCGCCGGCAGATGA  
CGAGGGGGTCGCCGCCGCCGCCACCAGGGCGAGCGCGGGTGCCGCCGGTACGGGCCGCCGGGATCCT  
CGCCGCCCTGGGGCGGCTGTCCGCCGCCGCCCTCCCCCGCGGGGGCGACGACCCCGACGCCGCCGCCACGCCGA  
CGCCGACGACGCCGGCGCCGCCAGGCCGGCGTGGCGTGGAGTGCCCTGCCGCCCTGCCGCCGGATCCT  
GGAGGCCCTGCCGAGGGCTTCGACGGCACCTGGCGCGTCCGGGCTGGCCGGGCCGCCAGCCCCC  
GCGGCCGGAGGGACCGCGGGCCCGCTTCCCAGCCGCCGACGCCGACGCCGCCCTGCCGCCGTGGCTGCG  
CGAGCTGCCGTTCGCGACCGCTGGTGCATGCCCTGCCGGGACCTGCGCGTGGCCGGCAGCGAGGC  
CGCCGTGGCGCCGCGCGCGCGGACCTGCTGTTGAGAACAGAGCCTGCCGCCCTGCTGGCGGGAGGGCAG  
GAGCTCCCGGGCCGCCGCGCGCGGACCTGCTGTTGAGAACAGAGCCTGCCGCCCTGCTGGCGGGAGGGCAG  
CGCACCGGACGCCGCCGACGCCGCTGGCGGCCGCCCTCCGCCGCCGGAGGGCGCAAGCGAAGAGTCC  
CGGCCCGGCCGCCGGAGGCGGCCGCCGACCCCCGAAGACGAAGAAGAGCGCGGGACGCCCGGGCTC  
GGACGCCCGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCAGCCCG  
GGCGCCCCGGGCC  
CCTGGGGCGCTGGCGCGCAGCCCCGGGGCCAGCCACACGGCGCGCCGCCGCCGCCCTGGAGGCCTACTG  
CTCCCCCGCGCCGCTGGCGAGCTCACGGACCACCCGCTGTTCCCCGTCCTGGCGACCGGCCCTCATGTTGACCC  
GCGGGCCCTGGCCTCGATGCCCGCGGTGCGCCGGGCCCGCCGCCGCCAGGCCCGTGCAGCGGGACGA  
CGACGATAACCCCCACCCCCACGGGCCGCCGGGGCCGCTTTGGCCCCCTGCCGCCCTGCCGCCGCTGCCCG  
CATGCCGCGCTGGATGCCAGATCCCCGACCCCGAGGACGTGCCGTGGTGGTGTACTGCCGCTGCCGGCGA  
GGACCTGGCGCGGGGGCCTGGGGGGCCGCCGGAGTGGTCCGCCAGCGCGGGCTGTCTGCCGCTGGC  
GGCCCTGGCCAACCGGCTGTGCCGCCGGACACGGCCGCTGGCGGGCACTGGACCGGCCGCCGACGTGCG  
GCTGGCGCGCAGGGCGTGTGCTGTGCTGCCACGCCGGACCTGCCCTGCCGGGGCGTGGAGTTCTGGGCTGCT  
CGCCAGCGCCGGCACCGCGCTCATCGTGGTCAACACCGTGCCGCCGACTGGCCGCCGACGGGCCGCG  
GTGCGGGCAGCACGCTACCTGGCGTGCACCTGCTGCCGCCGTGCACTGCCGTGCCCTGGCGGGCGCG  
CCTGCCCGCACGGTGTGCTGGCCCCGGCGTGTGCTGCCGCCGGGTCTTCGCGCGTGGAGGCCGCA  
CCTGTACCCGACGCCGCCGCGCTGCCCGTGTGCCGCCGGCAACGTGCCGTACCGCGTGCCCACGCC  
GGACACGCCGGTGCCATGTCCCCGCCGAGTACCGCCGGCGTGTGCCGCCGCTGGACGCCGGCGCG  
GGGGACCAACGCCATGGGCCGCCGCCGGACTCTGCGAGGAGGAGGCCACTCGCACCGCCCTGCCGCC  
CTGGGGCTGGCGCGCCGCGGGCGTGTACGTGGCGTGGGGCGAGGGCGTGCAGCGGCCGCCGGCG  
GCGCGGGCGCGGGAGGGACTTTGCGCCCGCCCTGCTGGAGCCGACGACGCCGCCGCTGGTGTGCCG  
CGACGACGACGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCC  
CGTGTGGCGCGGGGGCGTGGAGGTGCTGGGGCGAGGGCGTGGCCACGCCGCCGACGGAAAGTTGT  
GGACTGGAAAGGCCCTGGACGACGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCC  
GGGGGGCGCTGGCAAACCGAAGACACAATAACGCCAACAACTGATTAGTTGCAAGTAGCGTGT  
GGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGGCGGAGGGGGCGAGGGGGCGAGGGGGCGAGGGGGCGAGGGGGCGAGGGGGCG



CCCTTACTCACACGCATCTAGGGGGGTGGGAGGAGCGCCCGCCATATTGGGGACGCCGTGGACCCCCGACTCC  
 GGTGCGTCTGGAGGGCGGGAGAAGAGGAAGAAAGAGGGTCGGGATCCAAAGGACGGACCCAGACCACCTTGGTGC  
 AGACCCCTTCTCCCCCTCTCCGAGGCCAGCAGGGGGCAGGACTTGAGGCAGGGGGGGAGAGGGGGAACTC  
 GTGGCGCTGATTGACCGGGAAATCCCCCATTCTTACCCGCCCCCTTTTCCCCTAGCCGCCCCGATGTCT  
 GGGTGTTCCTGCGACCGAGACCTGCCGGACAGCAGCGACTCTGAGGCAGACCGAAGTGGGGGGCGGGGGACG  
 CCGACCACCATGACGACGACTCCGCCTCCGAGGCCAGCAGCACGGACACGAACTGTCAGACGGCTGCTGGC  
 CGCAGGGCGTGGATGGGGGGCGGTCTCGGGGGGAGCCCCCCCAGGAGAACCCGGCAGTGCAGGGGGCGCC  
 CCCCTCGAGAGGACGGGGGAGCGACGAGGGCAGCTGTGCGCCGTGTCACGGATGAGATCGCAGCCACCTGCCT  
 GCGACACCTCCGTGATGCACCGCTCTGCATCCCCTGATGAAAACCTGGATGCAATTGCGCAACACCTGCCGC 10  
 TGTGCAACCCAAGCTGGTGTACCTGATAGTGGCGTGACGCCAGCGGGTCGTTCAGCACCATCCCATCGTGAACG  
 ACCCCCAGACCCGCATGGAGGCCAGGAGGCCAGGGCGTGGACTTATCTGGACGGCAATCAGC  
 GGTCGCCCGCGTACCTGACCCCTGGGGGGCACACGGTGAGGGCCCTGTCGCCACCCACCCCTGAGCCCACACGG  
 ACGAGGATGACGACGACCTGGACGACGGTGAGGCAGGGGGCGAGGACCCCTGGGGAGGGAGGAGGAGGGGGGG  
 AGGGAGGAATAGGCAGGGGGGGAGGAAAGGGAGGGCTGGAGGGGGCGTAACCTGATCGCAGGGGGCGTGTCT  
 TGCAGCAGACTACGTACCGCCCGCCCCCGCCGGACGCCCGCAGGCCAGGGCCATCGGCGCCACA  
 CGGCAGCAGTAACACCAACACCACCAACAGCAGCGCCGGCGCCAGTCGCAGGCCAGGGCGCCCG  
 GGGGGCGTCTGGCCCTCCGGGGGGTTGGGTTGGGTTGGTGAAGCGGAGGCCGGCGGGCGAGGGCCG 20  
 GACGGGCCCCCTGTCAACAGACCCGCCCCCTTGCAAAACAACAGAGACCCATAGTGATCAGCAGCTCCCCCGGC  
 CTCTCCCCACAGGCCCGCGCCCATGCCAGGCTCCGCCCGCCCGCCACCGCGTCTCGGCCATCGGCCACA  
 GGGACCCCGCGCCCCCGCGCGCCGTGGCCCGTGCAGGCCGCTCCGGGCCCGCCACCGCGTCTCGGCC  
 CCCCGGGCGGAGCCGGCCCGCCCGCGACGCCCGCCGTGTGCCCCAGTCGACTCGTCCCTGGCTCAGGCCGC  
 GAACCAAGAACAGAGTGTGCGCGGGCGTGCAGGGCCAGGAAACCCCTCCGACTCAGGGCCGGGGCGCCAGGGTGGGAC  
 CGGGCCCTCCCGCGCCGCCGCCCCCTCCGGCGCCCCCGCTCCGGCGCCCTCTGTGAGCAGGAGGCGGG  
 GCGTCCGAGGAAGAGGCCGGGTGGGCCAGGAAACCCCTCCCCCAGTCACCGCTCCGCCAGTCGAGCAGGAGGCG  
 GGCAAGAGGGCGGCAGCAGCACCCCTCCGACTCAGGGCCGGGGGGCGCCAGGGTGGGCCGGGACCCCT 30  
 GACGTCCCTCCGCGCCCTCCGCTCTTCCCTCTGCCCTCTGCCCTTCCCTCGGCCCTCGGCCCTCGGCC  
 CGCCGCCGGGGCGCTCCCTCCGCTCCGCCCTCGGCCCTCGGCCCTCGGCCCTCGGCCCTCGGCC  
 AACCTCCCTCGGCCCGCGCTGCTTCTGGGCCCGGGGCCAGGAAGTGTGCCCGGAAGACGCCACGCC  
 TTCCGGGGCGCCCCCGCGGGCGCCATCGCGCTACCTGCCATCTGGGGCTCTAGCGTGGTCCCTGTC  
 TTACGTGAACAAGACGATCACGGGGACTGCCCTGCCATCTGGACATGGAGACGGGAACATCGGGCGTACGTGGT  
 CCTGGTGGACCAGACGGAAACATGGCAGCCGGCTGCCGGCGGGCTCCCGCTGGAGGCCGCCACCG  
 CGAGACCGGGTAACCAACGTGATGCCCGAGTACCCGACGGCCCCCGCTGGAGTGGAACAGCCTCTGGATGAC  
 CCCCGTGGGAACATGCTGTTGACCCAGGGCACCCCTAGTGGCGCCCTGGACTTCCGAGCCCTGCGGTCTGGCACCC  
 GTGGTCCGGGGAGCAGGGGGCGTCACCCGGAGGAAAACAATAAGGGACGCCCTCGTGGTGGGGAGGGAAAAGTGAAGAC 40  
 GGGGTGGCGCTGGTGGTCTGGCCGCCCACTACACCAGCCAATCCGTGTCGGGAGGGAAAAGTGAAGAC  
 ACAGGGCACCACACACCAGCGGGTCTTAGTGTGTCGCCCTAATAAAAAACTCAGGGATTGCTGTCTATTGGGAAA

TAAAGGTTACTTGTATCTTCCCTGTCGTGGATGGATCTGGGGGTGCGTGGAGTGGGGGTGCGTGGGA  
 GTGGGGGTGCGTGGAGTGGGGGTGCGTGGAGTGGGGGTGCCATGTTGGCAGGCTCTGGTGTAAACCACAGAGC  
 CGCGCCCCGGCTGCCTGACCACCGATCCCCGAAAGCATCCTGCCATTGGCATGGAGCCAGAACACAGTGGGTTGGG  
 TGTGGGTGTTAAGTTCCGCGAGCGCCTGCCGCCGGACTGACCTGGCCTCTGGCCACAAAGGGCGGGGGGG  
 TAATCACACTATAGGGCAACAAAGGACGGAGGGTGGCGGGGGACGGGGGCCAAAAGGGGTGGCCACACC  
 ACAGACGTGGGTGTTGGGGGTGGGGCGGAGGGTGGGGGGGGAGACAGAACAGGAACATAGTAGAAAACAAG  
 AATGCGGTGCAGCCAGAGAATCACAGGAGACGAGGGATGGCGTGTGGTACCAACCCACACCCAGGCATGCTCGG  
 TGGTATGAAGGAGGGGGGGCGGTGCTCTTAGAGACCGCCGGGGACGTGGGTGGTGTGCAGAGGCACGCGCACCC 10  
 GCGCGGCCAGGTGGGCCGGTACCCATCCCCCTCCCCCGACCCCTCCCACCCCCCGGTGCCAGAGATCACCCCGTC  
 CCCCGGCACCCGCACCTCCCATATCCTCGCTTAGAACAACTTTAGGGGGGTACACACGCGCCGTGCATTCCT  
 TCCACACCCCCCTCCCCCGACTCCCCCCCCCGCAGTAAGACCCAAGCATAGAGAGCCAGGCACAAAACACAG  
 GCGGGGTGGACACATGCCTCTTGGAGTACGTGGTCATTGGCGTGGGGTTACAGCAGACACCGGGGACCCCCCTG  
 GCGGTCTTCCAGCCGGCCCTTAGATAAGGGGCAGTTGGTGGTCGGACGGTAAGTAACAGAGTCTGACTAAGGGTGG  
 GAGGGGGGGAAAAGAACGGCTGGTGTGCTGTAACACGAGCCACCCCGCAGTGGCGTGGCGACCTAGCCTCTGG  
 GCGCCCCCTGTCGTTGGTCCCCCCCCTCTATTGGGAGAACGGGTGTCTAACCTACCTGGAAACGGCGTCTT  
 GTGAACCACACCGGGCGCCCTTGACGAGTGGATAACGGGGAGGAAGGGAGGGAGGGTACTGGGGTGAAGA 20  
 AGGGGGGGGGAGAACGGAGAACAGGAAAGGGGACGGAGCCGACAAAACACCGAGAAAAAAACACAGCGCATG  
 CGCCGGGCCGTTGTGGGCCCCGGGCCGGGGCCCTTGGTCCGCCGGGGCCCGGGGCCACGGGGCCGG  
 CCGTTGGCGGTAAACCCGATTGTTATCTCAGGCCCCGGCCGGAAACCCGGAAAAGCCTCCGGGGGCTTTTCGC  
 GTCGCGTGCCTGGCAGCGGGCCGGACGGGGCCGGACCGCCCGGGTGGGGCCCCCTCGTCCGGCGTACCGGG  
 CCTTCGCCCCGTGAGGGACAGACGAACGAAACATTCCGGCAGGAACGAAAACACCCAGACGGTTAAAGAAC  
 AGAAACCGCAACCCCCCCCACCCCGAAACGGGAAAACAAAAACAGACCAGCGGCCGGCGCTAGGGGAGG  
 ATGTCGCCACGCCCCCTGGCGCCCGCTGCAAGGGGCCGGAGAGCCCGGGCACCCGGACGCCGGAAAGTC  
 TTTCGACCCCGCGATCGGCACGGCGCCCCCGCTTTATAAAGGCTCAGATGACGCCAGAACACAGGCCACA  
 GCACCACTGGTAGGTGATGTAATTATTTATTCCTCGCTGCCCTAATGGATTTCCGGCGCGGTGCCCTGTCT 30  
 GCAGAGCACTTAACGGATTGATATCTCGCGGGCACGCCCTTAATGGACCGGGCGGGGGCGGGGCGGATACC  
 CACACGGGGGGGGGGGGTGTGCGGGCCGTCTGCCCGGCCACATAAACAAATGACTCTGGCCTTCTGCC  
 TCTGCCGCTTGTGTGCGCGCCGGCTCTCGGGTGTGGCGGGCTGCCGGCTGCCGGCGGCCGTGTTCGG  
 TCTCGGTAGCCGGCGGGTGACTCGCGGGGGCGGGAGGGTGGAAAGGCAGGGGGGTGTTAGGATGGTATCAGGA  
 CTTCCACTTCCGTCTCCATCCCCGTTCCCTCGGTTGTTCTGCCCTCCGGTCCCGGCTTCCGTT  
 GGGTTGTTATTGTTGTGCGGGATCGTGCCTGGCGGGGGTCGCCGGGGCAGGGGGGGCGTGGCGGGGGTGTCTCGC  
 GATCGACCGGGCTCAGTGGGGCGTGGGTGGGAGAACGGGAGGGAGACTGGGTGGGGGTGTCGGTGGTGGTT  
 GTTTTTGTGGTGTGTTATTCCGACATCGGTTATTAAATAAACACAGCCGTTCTGCGTGTCTGTTCTGCGTGG  
 GGTGTTGTGTTGTTATTCCGACATCGGTTATTAAATAAACACAGCCGTTCTGCGTGTCTGTTCTGCGTGG 40  
 CTGGGGGCTTATATGTGGGTCCGGGGCGGGATGGGTTAGCGGCGGGGGCGCGCCGGACGGGGCGCTGGGA  
 GATAACGGCCCCGGGAACGGGGACCGGGCTGGGTCTCCGAGGTGGGTGGGCGGGCGGTGGCGCCGGGGGGGG

CCGGGCCGGGCCGGCCGGGTGGCGGGGTTGGAAAAACGAGGAGGAGGAGGAAGGAGGGGGGGGAGACGGG  
 GGGAAAGCAAGGACACGGCCCAGGGGGTGGAGCGCGGGCCGGCGCTCGTAAGAGCCGCACCCGCCACCGGGGA  
 GCGTTGTCGCCGTCGGCTGCCGGCCCCGTCCTCCCTTTGACCAACCAGCAGCCCCCCCCCCCCCTCACCA  
 TTCCTACTACCACCACCACCAACGACACCTCCCGCGCACCCCGCCCACATCCCCCCCCAACCGCACCACG  
 AGCACGGGTTGGGGTAGCAGGGATCAAAGGGGGCAAGGCCGGCGGGCGGTCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 AGACCGAGTAGGCCCGCCCATCCCGCGCCCTCCCGAGCCACGCCCGGAGCGTCGGGTGTCACGGGAAAGAGC  
 AGAGGGAGAGGGGAGAGGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAG  
 GGGGAGAGGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGG  
 GGGGAGAGGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGAGAGGG  
 CGACGTCGTGGTTGTTACTGGCAAACACTGGGACTGTAGGTTCTGTGGGTGCCGACCCTAGGGCTATGGG 10  
 ATTTGGGTTGGGTGGCTTATTGGCTGGGGTTGTGTGCGGGGGGGCTGTCTCAACCGAATATGTTATT  
 CGGAGTCGGGTGGCTCGAGAGGTGGGGATATATTAAAGGTGCCTGTGCGCCCTCCGCTGACGATCTGATTGG  
 CGTTACGAGACCCCTCGGCTATAAACTATGCTTGATAGACGGTATATTTGCGTTATCACTGTCCGGATTGGAC  
 ACGGTCTTGTTGGGATAGGCATGCCAGAACGGCATATTGGGTAACCCCTTTATTGTGGCTGGGGTTGGAGGAC  
 TTGAGTCACCCCGCGTTCCCTGCCAACACCCAGAACAGAACCGCCTGGCCCTTATAAGAGATACGCCAGGCG  
 CTGGACAGTCGCAAGCAGGCCAGCCACACACTGTGAAGGCTGGGTGTAACCTTGACTATTGCGCAGCC  
 CGCTGTGTAGGGCGACAGGATTGGGACCTACCAACGGAACGTCTGGACGGACCCGGTCTGCCGCCGGACGATGAA  
 GCGGGCCTGAGCCGAAGCCCTCACACGCCGCCCATCATGCCACGTTGGACCCACCCCGCACGGGACGCC 20  
 GCCGCAAAAGCAGACGCCGACGCCACTCCCGCGCATCTAATGATGCCCGACGGAAACCGTCCGGGTTGGGG  
 GGGCGAACCGGCCGCTGCGCTCGTCAGGGCCGGCGCGCTCTCGCCGCCCTAGAGGCTGTCCCCTGGTGTGAC  
 GTTTCTCGTCCGCCCGCCCGACCCCTCCATGGATTAAACAAACGGGGGGTGTGCCCTGTGGCACCTGGCGCC  
 TCTGGACTGGACCACGTTCGCGTGTGTTCTGATCGACGACGCGTGGCGGCCCTGTTGGAGCCTGAGCTGGCGAA  
 CCCCTTAACGCCAACCTCCTGACCGAATATACTCGGTGCCAGACCGAACGGTGTGCCGCCGGAGGATGT  
 GTTTCATGGACTCGTTATTGCACCCCGACGAGGTGCGCGTGGTTATCATGCCAGGACCCATATACCACCCCG  
 CCAGCGCACGGACTTGCCTAGCGTGCACGCGCTCCCTGAGTCTCGGAATGTCTTGGCGCCGT 30  
 CAAGAACTGTTATCCGAGGCACGGATGAGCGGCCACGGTGGCTGGAAAAGTGGCGCGGACGGCTGTACT  
 AAACACGACCCCTGACCGTCAAGCGGGGCGCGCTCCACTCTAGAATCGGTGGGACCGCTCGTGGCGGAGT  
 TATCCGCCGGTTGGCCCGCGCCGCCGGCTGGTGTGTTATGCTCTGGGCGCACATGCCAGAACGCCATCAGGCC  
 GGACCCCTGGGTCCATTGCGTCTCAAGTTTGCACCCGTCGCCCTCTCAAGGTTCCGTTGGAACATGCCAGCA  
 TTCTCGTGGCGAATCGATATCTCGAGACCGCGTCAAGGTTACCGTCAAGGCTGGCTGGGCTGGGCGGAGT  
 CGGGGTTTCGTCTGTGGGGCTTTGGTATTCGATGAATAAGACGGTTAATGGTTAACCTCTGGTCTCATAC  
 GGGTCGGTGTGTCGGCGTCGGGGAGAGGGAGTTCCCTCTGTGCGTGTGCGATTCTAGCCTCGTGGGCTGGACGTT  
 GACACGCCAACACCACGAGTCAGGGATATGCCAGATACGACTCCCGAGATTCCATTGGGGGGCCGCTGTGGCCTCA  
 CCTGACCAACCTTACACGGGGCCGGAACGGGAGGCCACAGCGCGTCTTCTCCCCAACGCGCGGGATGACGGC  
 CCGCCCTGTACCGACGGCCCTACGTGACGTTGATACCGTGTGCGATCGACGAATTAGGGCGTCGC  
 CAGCTCACGGACACCATCCGCAAGGACCTGCGGTTGTCGCTGGCCAAGTTAGCATGCGTGCACCAAGACCTCTCG  
 TTTTCGGAAACGCCCGCGCACCACAGACGCGGGCGTCCAGCGCGCACGCCGCGCAGCAACAAAGC 40

CTTCAGATTTGTGAAACGCACCCACGCCCTCGAGTGCAGAGCAGCTCGGGCTATTCACTCGCC  
AAGCCCGCAAGTATTACACGTATCTCGGACGGCGCTCTGCCCCGCCGCTCCAGGCTATTCACTCGCC  
TCGTCGAGCCAATGCCCTCACCGAGATAACGTATGCTGCCCTGGGGCGAGTAACGCCCGGCCACC  
CTCACTGCCGTCGCCGTGTTGATGTTAATAAAACGCATAAAATTGGCTGGTTGTTGTTCTTAATGGACC  
GCCCGCAAGGGGGGGKGGCATTCAGTGTGGGTGACGAGCGCAGTCCGCCGGATCCTAGGACCCAAAAGTTG  
TCTCGTATTCCAGGGCGGGCTCAGTTGAATCTCCCGCAGCACCTCTACCAAGCAGGTCGGTGGCTGGAGAAC  
TCGGCCGCTCCGGGCAGGCAGTCGTCGGGGTGGAGGCGCCGCCACCCGTGTGCCGCGCTGGCGTCTCCCTCT  
GGGGCGACCGTAAATGGTGAGTGTAAATGGTGTCCCGGTCCAGACCACGGTCAAATGCCGGCGTGGCG  
CTCCGGCGCTTCGCCGCGAGGAGCTGACCCAGGAGTCGAACGGATACCGTACATATGGCGTCCCACCCGCGT  
TCGAGCTCTGGTGCTGTCCGGCTATAAGCGTAGGCACAAAATTGGCGCGACAGTCGATAATCACCAACAGC  
CCAATGGGGTGTGGATAACAACGCCCTCGCGCCAGGGCTGGCGCTCCGGCCCGTACCATGATCGCG  
CGGGTGCCTACTAAAAACATGCACCACTGCGCGCGTCGGCAGTGCCTGGTCAGCGAGGCCCTGGCGTGGCAT  
AGGCTATACCGGATGGCGTGTGGATTGGACATCTCGCGTGGTAGTGTAGTCCCCGGCGGGTCGGTGGAC  
TGTAAGGGACGGCGGTTAATATAACATGACCACGTTCGGATCGCGCAGAGCCGATAAGTGTGTTACTAATGACG  
TCATCGCCTCGTGGCGCTCCGGAGCGGATTTAAGTCATGCGAAGGAATTGGAGGAGGTGGCGGGACATGGCC  
ACGTACCGCCTGGAGGCGCAGGGTGCCTGGCGTAAAGCAGATGGCAGCTGGCAGGCTAAGGCCCTGGAGCGC  
GTGATGGTCATGGCAAGCTGGAGCTGATGCCGTAGTCGGCTTATGCCATGCCAGCTCCGTAGAGTCATGGAC  
TCGACAAACTCGTGTGGAGCTGACGGACATGAAGCGTGTGGTCCCGAAGACCACGTAAGGCAGGGGG  
GCCCTTCCAGTAACCGCCACGTTGGCGTCGCGTGCCTCCCGCAGCTCGCAAAGGCAAACACCGTGC  
TACGTGTATCCCATGAGCGTATAATTGTCCGTCTGCAGGGCGACGGACATCAGCCCCCGCGCGAGCCGGTCAGC  
ATCTCGAGCCCCGGAAGATAACGTTCCACGTACGTGCTAAAGGGGCGCTTCAAATGCCTCCCAAAGAGCTCT  
TGGAGGATTCGGAATCTCCGAGGAAGGCCGCTTCAGCAGCAGAACTGGGTGTGACGGCGGGTGGCTCCGGT  
TCCCCGGGGGTGTAGTGGCAGTAAACACGTCGAGCTGTTGTTCTCCAGCCCCGCGAAAATAACGTCGAGGTGTCG  
TCGGGAAAATCGTCCGGCCCCGTCGGCCAGTTGCTAAAATCAAACGCACGCTGCCGGGGCGCTGCG  
TCGGCCATTACCGACGCCCTCGCGTGGCACCCCCCGAAGATTGGGCGCAGAGACAGAACTCCGCGTTAGTTCTCC  
ATGCGGGCGTAGGCAGGGTCTCTGGTGCATCCAGGCCGGCGCTGCAGAAAGTGTAAAAGGAGATAAGCCCG  
CTAAATATGAGCCCGACAGGAACCTGTAGGCACACTCCACCGAAGTCTCCCCCTGAGTCCTTACAAAGCTGCGTCA  
CGAACACTGCCCTCGAAGGCCCGAACGTCCTAAACCAAAACAGTTTCGAGGCCGGTTACCGCGATC  
TGGCTGTTGAGGACGTAAGTGACGTCGTTGCCAACGACCAGCTGCTGTTGCTGACCTCGCAGCGCATGTC  
CCCGCGCTGGCTGGCTCTGCAGTAGTTGGTGTGAGTGCAGGCTGGCGTGGCGTGGCAGGCACTTTCAATAGTCAGG  
CCGGGCTGGTGTGTCAGCGTCGGTATTGTCAGGTCACCTCAGGTAGGCAGGGCTGGCCATGTCAGCGCTCACCTCTTGTGGAGGAG  
ACAAACCGCGTCCAGCCGGGAGGTTGGCGGGTTGGTGTAGTTCCGGGACGACGAAGCGATCCACGAACG  
ATGTGCTCCTCGGTGATGGTAGGCCGTACTCCAGCACCTTCAGGTTACCGAAGTACCGACTCGTCTCGATGCA  
TTGTTAATAAAATGGCCAGCTACGAGAGGCCGTACTCCCGCAGCGTGCAGGTTGCGAGTACGGTACGTGAGC  
ACGTTCTCGCTGGCGACGGAACACCGCAGTTCTGGTGCCTGAAGGTGACTCCAGGGACGCCGCTGTGTCGGC  
GAGGCCACACACACACACACGGCCGCAGGCCGGCGTACTGGGGGTGTGGTACAGGGCGTTAATCATCCACCGAG

CAATACACCACGGCCGTGAGGAGGTGACGCCAAGGAGCCGGCTCGTCGATGACGATCACGTTGCTGCAGGGTAAAG  
 GCCGGCAGGCCCGTGGTGGCGGCCAACCGCGTCAGGGCCCTCGCCAACCCCAGGGTCCAGGGC  
 GCCAGGGCGCGAAACTCGTCCGCGACTCCTCGCCCCGGAGGCAGGGTGCCTCGTGAGGTCAAATCACC  
 TCCCAGTAGTACGTAGATCTCGTCGCTGCAGGTCCAGCAGGGCGGGTTGCTGGTCAGGGTGTACGGGTACTGC  
 CCCAGTTGGCCTGGACGTGATTCCCGCAAAACCAATTGAAAGATGGTGTGATGGTCGGCTGAGAAAGGCG  
 CCCGAGAGTTGGCGTACATGTTGGCGCAATGCGCTGGCGCCGTACCCACACAGTCCAAGACCTCGTTGATT  
 GTCTGCACGACGTGCTTTCCGGAGCCAGCGTGCCTGATAAGATAACCCGAACGGAAACTCCCTGAGGGC  
 AGGCCTGCAGGGGACTCTAAGGCCACGTCCCGAACCAACTGCAGACGGGACTTGCCTCCGAGCTGTTGT  
 TGCAGAGCTCTCGGATGCGTTAAGGATTGGCTGCACCCCGTGCATAGCGTAAAATTAAAAAGGCCTCGGCCCTC 10  
 CCTGGAACGGCTGGTCGGTCCCCGGTTGCTGAAGGTGGCGGGGGCTCTGTCCGCTAGCTGGCGCTCCCCG  
 CCGGCCGCCATGACCGCACCACGCTCGGGCCCCACTACGCATGCGGGGGACACGGAAGCGCTGTGCTCC  
 CCCGAGGACGGCTGGTAAAGGTTACCCCCACCCCGGTACGATGCTGTTCCGAGATTCTCACGGCAGCTGGG  
 TATACCGAGGGCCAGGGGTGTACAACGTCGCTCCGGTCCAGCAGGGCAGCCGGCAGCTGCAGGGCGATCTT  
 CACGCCTCCTAACGCCACCAATTACCGGACCTCGAGGCAGACTGGCTCGGCCACGTGGCGCCGGTCTGCAG  
 CCCAACGGCTGGTCCGGTACAGGAACGCCGGAGGCAGGATATGCCGGGTGGCGAGCAGGGTGTGACACG  
 TGGCGAACACGCTTAGGACGACGCTGGACTTTGCCACGGGTTGGCTGCCTGCTTGCGCCGGGGAGC 20  
 GGCGCGTCAAGCTCCCCAATATCGACTGGCTGACGTGCCTGGCTGGTCCCCATATTACGCAAGCGACAAGAA  
 GGGGGTGTGACGCAGGGCTGAGGGCGTTCTCAAGCAGCACCGCTGACCCGCCAGCTGCCACGGTGCAGGGC  
 GCGGAGCGCCGGCCCCGGTTTTGAGCTGGCGCTGGCCTCGACTCCACGCGCTGGCGACTACGACCGCGTG  
 TATATTTACTACAACCACCGCCGGCGACTGGCTCGTGCGAGACCCCATCAGCGGGCAGCGCGAGAATGTCTGGT  
 CTGTGGCCTCCCTGTGGACCGGGACCGTCTGGCTTCGATTGCCGTACAGCGCTGTTCCGAGATGTCGCG  
 TGTCACTCCCTCCGGAACACGCGCACGTCTGCCGTGCGAATACCGCGTCCGTAAGGTGCTGCTGGCGCAAG  
 AGCGACAGCGAGCGCGGGGTGGCGCCGCGGGTCGTTAACAAAGGTGTTGGGGAGGACGACGAGACCAAGGCG 30  
 GGGTCGGCCGCTCGCGCTCGCGCTTATCATCAACATGAAGGGCATGCGCCACGTAGGCAGACATTACGACACT  
 GTGCCTGCTACCTCGACGAGGCCGGGACCTGATAGACGCCCCGGCGTCAGGGTACCCCTCCGGATTGCG  
 AAGGGCGAACAGCCGGTCTGCCAGGACCAGGGGGGGCGCCGAGCTTCGCCAGGCCCTCCGACG  
 GCCGTGGTTAACACATCAACGGCGTGTGGAGGGCTATATAAAACCTGTTGGAACCATCGAGGCCCTGCGAG  
 ACCAACGCGGGCTGGCGACCCAGTTGCAAGGAGCGACCGCGAGCTCCGGCGCAACATCGGGGGCCCTGGAGCGC  
 CAGCAGCGCGCCGACCTGGCGCGAGTCCGTGACGGGGATGCGGCAGCCGCCCTGCCGGGGGCGACCTGCTC  
 CGGGCGACTATGACATTATCGACGTCAAGCAAGTCCATGGACGACACGTAAGTCCGCAACAGTTTCAGTACCCG  
 TACATCCCTCGTACGCCAGGACCTGGAGCGCTGCGCCCTCTGGAGCAGAGCTGGTGCCTGTTCAAATT  
 CTGTGTCACCGAACACCAGGGCCAAGAGACGTCGATCTGTACTCCAGCGGGCGATGCCGCAATTGTCGCC  
 TACTTGAGTCAGTGCCTCGGGCCCCCGGGTAGGCCCATCACGGCTCCGATGTCATCCTGGGGAGGAGGAGT  
 TATGGGATGCGGTGTTAACAAAACCGCCTGCAAACGTACCTGACAGACATCGCGCCCTGTTGCGCGACGTCC  
 AGCACGCAGCGCTGCCCGCCCCCTCCCGGCCGATTTCCGCCGGCGTCCCCGCCGGTCCA 40  
 GATCGCGGTCGCCCGGAAGAAGTGCAGCGAGGCCGCGGCCGAGGGCGGGGAGTGGCCACCGGGATGCCGCC  
 ACGGCGACGATGAGGGTGGCCGACCACCTCAAAACAGGCCATGCCGGGACCGCAGCCTGGTCAGGGCG

GAGGCAGATTAGCCAGCAGACGCTGCCCTGGCCTGCGAGGTGCGCCAGGTCGGCACCAGCCAGCCGGTTACC  
 GCCACCAGCATCGCGCGTCGACGTCGCGCTGGGTGCCGGTGCCTCTGGACGGAGTCCGAGGACGCC  
 TATGTGACGTCGGAGGATTACTTAAGCGCTGCTGCCAGTCCAGTTATCGCGGCTTCGCGGTGGCGTCTGACG  
 GCCAACGAGGACCACGTGACAGCCTGGCGTGCCCCCTCGTTCTGCTGCACCGGTTCTCCCTGTTCAACCCCAGG  
 GACCTCCTGGACTTGGAGCTTGCGCTGCTGATGTACCTGGAGAACTGCCCGAAGCACGCCACCCGTCGACC  
 TTTGCCAAGGTTCTGGCGTGGCTGGGTGCGGGTGCACGTCGGGTTCTGCTGCACGAGTCCGAGGACGCC  
 CGCAGTTGCCACTGGGTCTAACACACTCATGTTATGGTGCACGTAACCGGTTGACGAGTCGCTCTGCC  
 CACTGGTACATGGCCCGGTACCTGCTGCCAACAACCGCCCCCGTTCTCGGCCCTGTTCTGTGCCACCCGACA  
 AGCTCCTCATTCCGGCTGCCGGGGCGCCCCCGCTCCGACTGCGTGGCCTATAACCCGCCGGATCATGGGAGC 10  
 TGCTGGCGTGGAGGAGGTGCGCGCGCTCTGGCTATTGGTGGCTTCGGAGACCCAAAAGACAGACGTCGTCG  
 CTGTTTATCAGTTGGTGAATTAGGAATAACCCGGTTCTGTGGCCTCCGACGGATGCGCGTGTCC  
 TTACTCCGTCTGGTGGGTGGCTGTATGGCGTCCCCTGTGCGGGGAGGGGGCAAGTCGGCACGTATTG  
 GACAGACTCAAGCACACACGGGGAGCGCTTGTCTCAGGGCAATGTTTATTGGTCAAACACTCAGGCAAACAGAAA  
 CGACATCTTGTGTCGCAAAGGGATAACAAACTCCCCCTCGCCCCATACTCCGCCAGCACCCGTAACACCAA  
 CTCAAATCTCGCGCAGGATTCGCGCAGGTGATGAGCGCAGTCCACGGGGGAGCACAGGGCCGCGGTATA  
 GACGGGGACGCCGACCGACTCCCCGCCTCCGGACAGACACGACGCCAGCGCAGTGTCTGCGTCCAGCAA  
 GGCGCCGCCGCGGAAGGCAGTGGGGCAAGGGTCGCTGGCTCAAAGGGGACACCGAACGCTCCAGTACTCCGC  
 GTCCAACCGTTATTAAACGCGTCAAAGATAAGCGGTGCGAGGCCCTCCATAAGGCCCGGGCGTGAGTGGTC 20  
 CTCCCTCCGGCACGCCCTGCCGTTGTCAGGCCAGGACCCGTCGAGCGTGTGCGTACGACCCGCCGCGTG  
 CGCGGGCCCCCGGGAGAGGAAATCCCCAAGATGGTCAGTGGTGTGCGGGAGTCCAGAACCCACTCCGC  
 CCAGGCGACTGCGTGGGTGTAGACGCCCTCGAGGGCAGGCACAGTGGTGCCGAGCCGGAGGCCGTTGGC  
 CACGGCTCCCACGGCGTCTCGATGGCCGCCGGCGTCCTCGATACCCCGGAAGCCGATCCGCGTCTGGGG  
 CACGTTAAAGACACCCAGAACGACCCCCATCGCCCCCGCAGACCGAACCTCACCGAGCTGGCGTCTCG  
 CTGAGGCAGACGGCGGCCATTACCCACCCAGGAGCTGCCGAGCGCAGGGCAGGTGTTGCACTGTG  
 GCGCTCCAAGACGGCCCCGGCCAGGGCTGAGGGAGCGGCCACCCAGCGCGTCCAGTCTGCTAGGCC  
 GCCGTGGGGTCCGCCAGCCCGCTCCCCCGAGGTGCCAGGGCCAGGAGCTGGCGCAAGTCGGGGAAAGCA  
 AAACCGCGCCGTCAGACGGCCGACGGCCGGGCTAACAGTTGGATGATTAGTGGCGGATGCCACCG 30  
 CGCCACCGCCTCCGCACTGCGGCAGGAGGCATCCGGCTGCCGCCAGGCCACGCCGGGCCAGGCTCGCGGGGG  
 GACGACCCCTGACCCCCACCGCGGGCCAGGCCCCCAGGAGCGCGCGTAAGCGGCCGCCCGCGCACCAG  
 TGCGACTCGGCCGTGCCGGCACGGTGAACGTGGCAACCCGAAACCCAGGACGGCAAAGTACGGGACGG  
 CCCCCGGACCTCAAACCTGGGCCAGAAAGGCAAAGACGGGGCCAGGGCCCCGGGGCGTGGACCGTGG  
 CCACTGCCGAAAAGGGCAGCGGCCGGCGAGAACCTCTGCCGCCGCTAACAGTAGTCGTAATCG  
 CAGCAGCACCGTGCCGTACTCGTTGTGGTGCCCCGTCGCCAGGCCACCTCGCACACCTCGACCAG  
 GAACCGCGCCCTCTTCTTGATCGCGGAAACGCAAGAGTCTGGTATTGCGCGCAAATAGCG  
 GTAACGGTCAGCGAAGCGGTGGACGCGCAGGGGGTGTGCGAATGGCGCCAGGCGGCCACGCCAG  
 GTCGGGATGCTCGGCAACGCGCGCCAGGGCCATAGGGTCAATGTCGTTGGCCTCCGCGACCAG  
 GCGAGGGGGCGCGGGCGGGCCCCACGACGCTCTCAACTTCACCACCGTCCGTGCGTGGGTCCGAG  
 GCGATACG 40

CAGCGGGGCGAACAGGCCACCGCCCCGTCTGGTGCTCCAGGGCCGCCAGGACGCACGCGTACAGGCCGCCACAG  
 AGTCGGTTCTCCAGGGCTCAGCGGGAGGCAGCGGCCGCGTCGTCGCGCGCGGGCGGCCACGACGGCTGGAC  
 GGAGACGTCCCGGGAGCCGTAGAAATCCCGCAGCTCCGTCGCGGTGACGGAGACCTCCGCAAAGCGCGCGACCC  
 CCTCGCGCGTTGCGACATAAAAATACACCAGGGCGTGGAAAGTACTCGCAGCGCGGGGGGGCAGCCATACCGCGTA  
 AAGGGTAATGGCGCTGACGCTCTCCTCACCCACACGATATCTGCGGTGTCCATCGCACGCCCTAAGGATCACGG  
 CGGTCTGTGGTCCCAGTGCCTGCCCTGGCGGGCCCGTGGTTGCGGAACCGGTGACGGGGGGGGCGGTT 10  
 TTGGGGTGGGTGGAAACGCCCGGGTCCGGGGCAACTTGGCCCTCGTGCCTCCGGCAACAGCGCCGCC  
 TCCCGGGACGACCACGTACCGAACGAGTGCCTCCCGAGACTTATAGGTGCTAAAGTTACCGCCCCCTGCATCATG  
 GCCCAGGCCTCGGTGGGAGCTCCGACAGCGCCGCCTCAGGATGATGTCAGCGTTGGGGTGGCGCTGGATGAGTGC  
 GTGCGCAAACAGCGCCCCCACCGGGCACCGTAGCTGAAGCGCGCCGCAAACCTCCGTTGGCCATAAGC  
 AGGGCGTACAGCTGCCTGTGGTCCGGCAGGCCTGTGGTCGATGTGGTGGCGTCCAACAACCCCCACGATTGTCTG  
 TTGGTGAGGTTTTAACCGCCCCCGGGAAACGTCTCGTGCTTTGGCATCTGCACGCCAACAGTTGCC  
 CAGATTATCTTGAACAGCGCCACCGCGTGGTCCGTCACTAACGGACCCGCGGGGGACAGCCGCTTAGGGCGTC  
 GCGACCGCTTGACGGCTTCCCTCGAGAGCAGAAAGTCCGTTACGTTACAGTGGCCAGTTCGAACACCAGCTGC  
 ATGTAGCGGCTGAGTGGGGTCAAGCAGGTCAGCACGTCATCGGGCGAAGGTCTCCAGATCCCCGGCGCC  
 GAGTCCAATGCAGGCGCGGCCATGGTGCTGCACAGGACAACAGCTCCAGACAGGGTTACGTTCAAGGTGGGG  
 GGCAGGGCACGAGCTCCAGCTCCGGTGACGTTGATCGTGGGATGACGCCGTGGCGTAGTGGTCAAGATCCGC  
 CGAAATATGGCGCTGCTCGGGTGCCATGGGAACCGGAGACAGGCCCTCAGCAACGCCAGGTAAATAACCGCGTG 20  
 CGTCCCCTCAGGCTGTTGAGGTTGCGCATGAGCGCACAATTCCGCCGGCGACATCGGACCGGAGGTATTTTCG  
 ACGAAAAGACCCACCTCCTCCGTCTCGGCCCTGGCGAGCCACGCTCCAGGGATCCGGCACCGCAGCTCCCGT  
 AGATCGCGCTGGCCCTGAGGGCGTCGAAATGTACGCCCCGAAAAACAGACAGAAGTCCTTGGGTAGGGTATCG  
 TCGTGTCCCCAGAAGCGCACCGTATGCAGTTAGGTCAAGCAGCATGTGAAGGATGTTAAGGCTGTCGAGAGACAC  
 GCCAGCGTGCATCTCAAAGTAGTGTGTTAACGGAATTGTTGAGATGCGCACCCCGCCCCAGCGACGTGTC  
 CATGCCACCGTACAGGCCCTTGAAACGGCGACACAGCAGGTTGACCTGGAGAACTGCGGGCCACTGG  
 CCGCAGGAACGACCGTGGTCAGGAGCATGGCGTAAAGACGGCTCCAGCGCAGCCGGAGCCGTCCATGTA  
 ATCAGTAGCTCCCCCTGCGGAGGGTGCACCGTCCCAGGGACTGGTACACGGACACCAGTCCGGTCCGTAGTTC  
 ATGGGTTTACGTAGGCAACATGCCATCAAAGTGCAGGGATCGAAGGCTGAGGCCACGGTACGACCGTGTAT 30  
 ATAACCACCGGTATTGGCCCACGTGGTCACGTCCCCGAGGGGGTGAAGCGAGTGAAGCAACAGCACGCCGTCCGT  
 AACTGAGGCAACGGGCACGATCTCCGCAAGGAGACCGTCAGCAGAAAAATGCAGATGTTATGCCCGCCA  
 AGGCAGCTCCAGCTCCCAAAGAACGTGGCCCCCGGGCGTCCGGAGAGGGCGTCCGGAGACGGCCGCTGGCG  
 CCGGGCGGGCGAGGGCAGCCTGCAGGAGCTGGTCCCAGACGCCGGAGAAACAGGCACCGGCCGAAACCCG  
 GGCATGGCGTACTGCCGACCAACATGCACGTTTTTCGCCCGGAGACCGCACAGGAAGTCCACCAACTGCCG  
 TTGGCGGTTGCGTCCATGGCGATGATCCGAGGACATGTGGCAGCAGGCGTAGCATTAAACGATCCACGCC  
 TGCTGCATCGTGGCGAATAGAGCTGGCCAGCGTCGACATAACCTCGTCCAGAACGAGGACGTCGTAAGTGGTCA  
 AGGTTGGGGCCACGCGATGAAGGTTCCACCTGGACGATAAGTCGGTGGAAAGGGCGGTGTTATAATGTAATTG 40  
 GTGGATGAGAAGTAGGTGACAAAGTCGACCGAGGCTGACTCAGCGAACCGCGTCCGCCAGGGTCTGGTAAA  
 CGACAGGAGACGACGAGCACACTCGTGTCCGGAGAGTGGATCGCTTCCGCAGCCAGCGGATCAGCGCGTAGTTTT

CCCGACCCCATTGGCGCGCGGACCACAGTCACGCACCTGGCGTGGGGCGCTCGCGTTGGGAAGGTGACGGTCCG  
 TGCTGCTGCCGCTCGATCGTTGGGTGAACCGGGCACCCATTGCCAAATCCCCCGTATAACATCCGC  
 GCTAGCGATAACGCTCGACGTACTGTCGACTCGTCCGATGGACGCCGGCCCCAGAGGATCCCCGAC  
 TCCCGCCTCCCCACGAAAGGCATGACCGGGCGCGACGGCGTGGTGGGTCTGGTGTGCAAGGTGGCAGCTTG  
 GTCTCTGCGGTCTCGTCACGGGCTCTCGCTGGCTCTGTGTTCCGGCACGGTTCCCTGCTTTACGCCACG  
 GCGAGCTCTTATGCCGGGTTAACCTCACGGCGAGGTGCGCGGGGTGAGCGTGCCTCAGGTGGACACCGAG  
 AGCCTTGTGGCACTTATGTAATCACGCCGTATTGTTGGCCGCGCGTGTATGCCGTGGCGCCGTGACC  
 TCCCGCTACGACCGCGCCCTGGACGCCGCGCTGGCTGCCCATGCCATGCCACGCCACGCTGATC  
 GCCGGAAACGTCTGCTTGGTGTGCAAGATCACCGTCTGCTGCTGGCCATCGCATCAGCCAGCTGGCCACCTG 10  
 GTTACGTCTGCACTTGCCTGCTGGTGTGCTGGTGTATTGCGGCCATTGACCAAGGGGGTCTGAGCGGGACGTAT  
 CTGCGTCAGGTGCAACGGCCTGATGGAGCTGGCCCGACCCATCATCGCGTGCCTGCCGCTCGCGCGTGTGACA  
 AACGCCTTGTGTTGGCGTCTCCTGTGCAACGCCGACGCCGCGTATCCCTGAATACCATGCCCGTTCAACTT  
 AATTTTCGCCCGGGCATGCTCATCTGCCGACCGTGTGCTGCCATTCTCGTCGATCGCTGTGTTGGTC  
 GAGGGGGTGTGTCAGTACGTGCGCGTGTGGTGGGCCCCACCTGGGGCGTTGCCACGGCATCGTGGC 20  
 CTGGCCTGCGAGCACTATTACACCAACGGCTACTACGTGGTGGAGACGCACTGGCCGGGACAGACGGAGTGC  
 GTCGCCCTGCCCTGGCGCCCTTGCCTCGGCATGGCGTGCCTGCCGTCGCCGCTATCTGTATCACAGG  
 CGGCACACACCAAATTGCGCATGCCGACACCGCACACCGCACATTGCCCTCAAGCGTACGAGT  
 TCCATGCGGGATCGCAGACGCCGACAGGCCGCCAGGGCCGGCAGCCGCCGGATTCCGAATATCGGAAGAC  
 CCCTACGCGATCTCATACGGCGGCCAGCTGACCGGTACGGAGATTCCGACGGGAGCCGATTACGAGGTGGCG  
 GACGACCAACCGACGTATTGTACGCAAGATACAACACCCGCGCACCTGCCGACGAGACGCCATCTATGACACC  
 GTTGGGGGTACGACCCCGAGCCGCCGAGGACCCGTGTACAGCACCGTCCGCCGTTGGTAGCTGTTGGTCCGTT  
 TTAATAAACGTTGTGTTAACCGACCGTGGTGTATGCTGGTGTGGCGTCCGATCCGTTACTATCACCGTCC  
 CCCCCCCCCCTCAACCCGGGATGGGGTTTTAAAAACGACACCGTGCACCGTATACAGAACATTATTTGG  
 TTTTATTGCTATCGACATGGGGGTGGAAACTGGGGGGCAGGCGCCTCCGGGGTCCGCGGTGAGTGTG 30  
 GCGCAGGGGGTCCGACGACGCCAGCGCGGGCTCCGGTGCCTGCCGATAACCGTACCGAGATGCCGCTATCGG  
 GAAATTACCTCCTTCGACTCGATATCCACGACGTCAAAGTCGTTGGCGGTACGAGACGCCATAGCTCGG  
 GGTGATGAGGACGTTGTTCGGCAGCAGCAGGGCCGGGGCCGGAGAACGAGAGGCCATAGCTCGG  
 TCGAACGCCAGCGGCTGCTCGCTGGATGCCATTAGATCTCCGGATCGATCGGACGGGTAATGATCAGGG  
 ATCGGAACGCCCTGGTCGGAGAATGGACGCCCTGCTGGGCTCTGCCGCCCCAGAGGCCCGCCGCTCCAGG  
 CGGAACGTTACGCCCTCCCGCGTGGTGCCTGCCGATAACGTCACCGAGATGCCGCTATCGG  
 GGGAGTGGCTGTCGAGCACGTAACCGTGCACCAAGATCTGCTTAAAGTCGGTGGCGGGGTCGCAAGACGG  
 TCGCGCGGACAGATCCCGAGCTCCAGGACACGGGAGATGGTGTGGCGTCCGAGGTGCGGGGCGCAAACAGA  
 AGCACCTCCGAGACAACGCCGTATTAACCCACCAAGGCCGATCCGCCGGAGCACCGCTTTTCGCCGAG  
 GCGTGGGCCTCTGACCAGGCCTGGTCTGCGTGACGAGAGCCTCCGGGCCGGGACGCCGGCGCGAAGTAT  
 CGCACGCTGGCTTCGGATCGACCGATAAAATGCCGGAACGCCCTCCGGGACCGGTGTGCCATCAAGTCCTCG  
 GCGGAGGCCGTGGGTGCGTGGGTCCATGGGTGAAAGCTACTTGGCCGGCATTTGACCTCGTAAAGGCCAGG 40  
 GGGGTCTGGGACTGGGCCAGGTAGCGTGAATGTCCGAGGACAGACGAGAACATCCAGGGACGCCCGACC  
 ATC

CCCGTGTGACCGTCCATGAGGACCCCACACGTATGCACGTTCTTCGGCGAGTCGCTGGTTCGTGGAAGATAAAG  
 CGCCGCGTGTGGCGCCGGCCTCGCCGCCGTGTCAGCAGTACAGCAGGCTTCGGCCGTC  
 GGCTCGTTCACCCGCCGAACATCACCGCCGAAGACTGTACATCCGGTCGCAGGCTGGCGTTGTGCTTCAGCCACTGG  
 GCGAGAAACACGGACCCCTGGGGGCCCAAGCGGAGGGTGGATGCGGTCGTGAGGCCCGCCGGAGCAGGGCCCATAGC  
 TGGCAGTCGGCTGGTTTGCCTGGCGCCCTCGTAAAACCCATGAGGGCCGGCGCACGGCTCCGGCGGC  
 GGGGGGGCGGGCGCTCAGGCACATAGGTGCGGCCAGTCCGCGGTCCACCACCCGCTCCTCGAGGACACAG  
 GCCAGGGAACACAGATAATCCAGGGGGCCAGAGGGGACCGATGCCAGAGGGCGCGACGCCAGCAACCCG  
 CGCAGGTGGCGCTGAACGTCTGGCTAGTATGGGAGGGCAGCGCTGGGATCACCGACGCCGACCACATAGAG  
 TCAAGGTCCGGGAGTCGGGATCGCGTCCGGGTGCGGGCGTGGGTGCCCCCAGGAGATAGCGGAATGTCCGGGTC 10  
 GGAGGCCCCGAGGCCTCAGAAAGTGCCTGGCGACGCCGGGGGGCTTTCTGCTGCGGTGTCGGTGCGTGTGATCA  
 CGTGGGGGGTTATCGGGCAATGGGAGCTCGGTCCACAGCTGACGTCGTCTGGGTGGGGGGCAGGGGACGGAAG  
 GTGGTTGTCAGCGGAAGACTGTTAGGGCGGGCGCTTGGGGGCTGTCGGGCCACGAGGGTGTCTCGGCCAGG  
 GCCCAGGGACGTTAGTCACGGTGCCTCCCGCGACATGCTGGCCTACCGTGGACTCCATTCCGAGACGACGTGG  
 GGGGAGCGGTGGTTGAGCGCGCCGGGTGAACGCTGATTCTCACGACAGCGCTGCCGCGCACGGTTGGTGT  
 ATACAGCGGGACACCAGCACCAGGAGAGGCTTAAGCTGGGAGGCAGGCCACCGACGACAGTATGCCCTGTGT  
 GTGCTGGTAATTATACACCGATCCGTAACCGCAGCCGAATCTGGGATTGCGGAGGTGGCGCCGATGCCCTCTGG  
 GACGTACAGCCAGGCCGGTGGTGTGGCTCGGCCAGTTGACAAACAGGGCTGGTGCAAGCAGCGATAGGC 20  
 GAGCAGGGCCAGGCCAGTCGGGACAGCTGGTTGAAATACTGGTAACCGGAAACCGGGTACGGGTACGGTACGCC  
 CAGGCTCGGGCGACGTACACGCTAACCAACTCCAGCGTCTGGCCAGGGCGTACAGGTCAACCGCTAGCCC  
 GACGTCTGTTCAAGCGGTGGTTAAATTCTGGCCGTTCTGGTTAAGGTATTCACCAACAGCTCCGGGGCTG  
 GTTATACCGTACCCACCAGGGTGTGAAAGTTGGCTGTTAGGGCGGTGGCATGCCAACATCCGGGGGACTT  
 GAGGTCCGGCTCTGGAGGCAAACACTGCCCGGGCGATCGTGGAGTTGGAGTTGAGGGTACGAGGCTAAAGTCGG  
 GAGGACGGCCCGCCGGAGCGAGACGGCTCCGACCGCAGCATGACGAGGATGTGGCGACTGATATCCAGGTGG  
 GATCCCGCAGGTGGTTAAAAACACAACGGCACGGCCAGCTCCGTGAAGCACTGGTGGAGGGCGTCAGACCGA  
 GGGGTTGGTGTGCGCAGGGACGCCAGTTGGCGATATACTTACCGAGGTCCATGTCGTACCGGGAAACACTATCTG  
 TCGTTGTTGAGCGAGAACCGAGGGCGCGATGAAGCCGCGATGTTGTGGGTGCGGCCGGCGTAGACGCGACTC 30  
 CCCGACCAACAGGGTCCGCGATGAGCTAACGGCAAACCAACTCCTTCTTATGGTCTTAACGGCAAGCTTATGTT  
 CGAATCAGTTGGACTTCGGTATCCCCAGACCCCCCGAAGCTTCGGGCCCCGGGATCTCGAGGGTGTGTAGTG  
 TAGGGCGGGTTGATGGCAACACGGGCTGCATAGCTGCGATGCGCGTGGGTGAGGATGTGGAGGGGACGA  
 GGGGGTGGTTAACGCCGCTGGATCTGCGCAGGGCGGGCGTTCAAGTTGGCGCCGTACCGGGCGCTCGGG  
 GGACGCGCGCGATGAGACGAGCGGCTATTGCCATGGGATAGTCCCGCGGAAGCCGCTCGGGAGGGCGATCG  
 GTGGCGCACCGTGGGAGGAGCAGCGGGCTCTGGAGAGAGGGGCGCTGGGGCGCCGGAGGCCCCATG  
 GGGGTTGGAGGTATGAGGATGCGAGCCAATCCTGAAGGACCGTTGGCGTGCACCTGGGGCTGAGGTTAGCTGC  
 CACATGACCAGCAGGTGCGTGTGCGGGACTCATCCATCCTCGGCCAGGTGCGCGTCTCCCCACAGAGAACGCGTT  
 GTCGCTGCCTCGAGTTGCTCCTCGTGGCCAGACGATCGTCCACGGCGTCCAGGCCTCACCAAGCGCCGGA 40  
 TCGAGGTACCGTCGGTGTGGTTAGAAAGTCACGACGCCGCTTGCTCCTCCACGCGAATTAAACACAGGTGCG  
 CGCTGTCGACATCTCTAAGCGCGCGGGACTTTAGCCGCGCTCCAATTCCAAGTGGCCGCTTGCAGCCATA

AAGGCGCCAACAAACCGAGGATCTGGGTGCTGACGCCCTCCCGTGCAGCTGCAGGGCTGGTCCTGTAAATCTCG  
 GCTCGGAGGTGCGTCTCGGCCAGGCCTCGGCCAGGGCGCTGGCGCATCTCGGTCCATTCCGCCACCCCTGCGGG  
 CGACCCGGGGTGCTCTGATAGTCTCGCGTCCCCAAGGCCGTGATCGGGTACTTCGCCGCCGACCCGCCACCCG  
 GTGTGCGCGATTTGGTCAGCAGCTGGCGTCCGACGTCCAGCAGTACCTGGAGCGCCTCGAGAAAACAGAGGAACCT  
 AAGGTGGCGCGGACAGGCCTCGACATGGCGGCGATGCCCTACGAGTGCCCTTTAGATTCGCG  
 ACCCGCACCCCCAACGCCACCAGACCGTGGTCCCAGGGCGTGGGACGCTCCACGACTGCTGCGAGCACTCGCCGCTC  
 TTCTCGGCCGTGGCGCGCTGCTGTTAATAGCTGGTGCAGCAGTAAAGGGCGTGGAGCTGTTAAGGAGTGCAGGCCG  
 CACACGGCCAAGCTGGAATTCTGGCCCCGAGTTGGTACGGCGGTGGCGACTGCGGTTAAGGAGTGCAGGCCG  
 GCGGACGTGGTGCCTCAGCGTAACGCCACTATAGCTGTAACACGTTTCAGGCCCTCCACCGCTCCGAAGCCTT 10  
 CGCCAGCTGGTGCACTTGTGGGGACTTGGCCAGCTGCTTAAACCTCTCCGGGCTCCAGCCTCACGGAGACCA  
 CGGGCCCCCCCCAAAAACGGCCAAGGTGGACGCTGGCACCCACGGCCGGACGTACGGCACGCTGGAGCTGTTCCAAA  
 AAATGATCCTTATGCACGCCACCTACTTCTGGCCGCCGTGCTCCTCGGGGACCACGCCGGAGCAGGTCAACACGTTCC  
 TCGCTCTCGTGTGAGATCCCCCTGTTAGCGACGCCGTGCCACTTCCGAGCGCCACCCGTGTTCTCG  
 TCCCCCGGCCACGGCAAGACCTGGTTCTGGTGCCTCATCGCCTGCTGGCCTCTTCGGGGATCAAGA  
 TCGGCTACACGGCGCACATCCGCAAGCGACCGAGCCGGTGGTGGAGGAGATCGACGCCCTGCTGGGGCTGGT 20  
 GTTCGGCCCGAGTGGACCACGTTAAAGGGAAACCATCTCCTCTCGTTCCGGACGGTGCAGCAGTACCATCGT  
 TTGCCTCCAGCCACAACACAAACGTAAGTCCCTTTCTCGATGGCTCTCCAAGGGCCCCGGTCGACCCGAC  
 CCACACCCACCCACCCACATAACACACACACAGACGCCGGAGGAAAGTCTGCCGTGGCACTGATTTTATTGG  
 GATCGCTTGAGGAGGCCGGCAACGGCCGGCAACGGTGGGCAACTCGTAGCAAATAGGCGACTGATGTACGAAG  
 AGAAGACACACAGGCCACCCGGCGCTGGTGGGGGATGTTGTCGCCGCCCCGACCGTCCCTGGGCTTGGGCTGGT 30  
 GACGGTCCGTGATGCAAGGACGGGGGGCTGCAGCAGGTGACCGTATCCACGGGATGGCAAAGAGAAGCGGAC  
 ACAGGCTAGCATCCCCCTGGACCGCCAGGGTACACTGGCCATCTGGCCACAGACACGCCGGAGGACAGG  
 ACTCCGTTACGACGGAGGAGGCCACAGTGCCTGGCGAATCGATGTGGGGCGGGCGCAGGACTCGCAGCC  
 CCGGGTGGTTAGTGATCTGGCCAGGAGCCATCCCAGATGGGGGGCTGCTTCCGGTGGACAGAGGACCCAGGT  
 CGCTGCCATGGCCAGCAGTAGATCTGGCCGCTGGGGAGGTGCCACCAGGCCCCGGCCAAGGCCAGCAGCGC  
 CCGGCTCCGGGGGGCTTCGCCGGGGACCAGATA CGGCCATCCAGCTGCCGACCACTGGCTCCTCCGAGCTGTT  
 CGGTGGTTGGGTGGGGTTCTCCGGGGGGTGGCCGCCGTATGCCGAACTGGTGGGGGAGGAGCAGGAGCGGG 40  
 TCAGGGGGTGCCTACGCTCCGGAGGTGGACGATCGCGAGTAGCGCGCTCGGGTTAAGAAAAAGAGGGCAAAGA  
 AGGTGTTGGGGCAACCGCAGCGCTTGGGGCGCTCAGATAACAGAAAATCTCGAGAAGAGGGCGCCGGGG  
 CTGGGTTAGGAAGGCCACCTGACACAGAGGCTGGTGGAGGACGTTAGACACCGAAAGATCTTGAGCCGCTG  
 CCCGAACGACGCCACACAAAGACGGAGTTGACAATGCCGCGATAGAGTCACGTCCGCCCCAGGTGTCGACTC  
 TGCGCGCTGCCGAGCTCCGGGGGAATCCGGGGCAAGGTCCCCGGGGACAGGCCAGGGCGCAGGG  
 GCCGGGGTCCCAGCTGCCCATGCCGGGGGGGGAGGGCAACCCAGAGGCCAACGCCGGGGAGGA  
 GTGGATGGCGAGGTGGCGGGGAAGGCGCCCGCTAGCGAGAACGGCGTTCCGGACGACACCTGCGACAAA  
 TAAGGACAGCGGCCCGCGACGGGTCCGAGAGGCTAAGGTAGGCCGATGTTAATGGTAACGCAAAGCCGCCGG  
 GAAAGACAACATGCCACAGAGGCCGATTAACCCAGGCAGAGGCTAGGGTAGGCTAGCTTCCCCGGCAGGTATTGCT  
 CGCAGACCCCTGCGTGGGCTGTGGAGGGACGGCTCCATGAAGCGACATTACTGCTCGCGTTACTGACGT 40

CATCCCATGCCACGGCATTGGACGATTGTTAACCGCAGCGTGTCTCGCTTGTGCTGTAGTAGTCAAAACGTAAT  
 GGCCTGGAGTCGGAAAGCGGGCGGGAGGTCGTCGCCAGCGGGACGACCCGCCCCCCGACCGCCCCGTCCCC  
 CCAGGTGTGCCAGGACGCCAGGGCATACGCCGTGTAAAAAAGCGTCGGGGCGGTCCCCCTGACGGCGCGCATCA  
 GGTCTCGAGGAGAATGGGAAGCGCCTGGTCACCTCCCCCAGCCACGCCGTGGTCGGGCCAAAGTCATAGCGCA  
 GCGCTGTGAGATTGCCGGCCGCCCTGAAGCGCGGCCGGATGGCTGGCCCAGGGCCGGAGGCACGCCAGATGTA  
 TGCGCGCGTAAAGGCACCTCGCGCGATGTCAAAGGGCGCAGGACGGGGCGGGTGGCGCAGGGCACCTCGA  
 GCGGGAAAGCGGAGCAGCAGCTCCGCCTGCCAGCGGGAGACAGCTGGTGGGGCGCACGACGCCGTCTGCCGC  
 AGGCCTCGGTAGGGCCGTGGCCAGCGCCAGGGACAGCAGCGAGGGCGGCCGTGCCGCCACGCCACTGAGT  
 TCTCGTAGGAGACGACGAAGCGCTGCTTGGTCCGTAGTGGTGGCGCAGGACCGAGATAGAACGACGCC 10  
 ACAGCCAGTCCGGCCGGTCGCCGCCGGCCAGGGCTTCCATCCCGATCCAACCACCTGACCGACGCCGGCTTTG  
 TGGTACCAAGGGTAAGGGTTAGAACGTCGTTAGGATGTCCTGCCCGGGCCGGGCGCTGGGGCACAAAGC  
 GGCCCCCGCCGGGGGCTCCAGACCGCCAGCACCGCATCTCGCTCAGCCGCCCATGGCGCCCCCGTACGCC  
 GGTGAACCAGGGGCCCTGGCGAGCCCCGATGCAACGCCACAGGCCGACGCCGGTCCAGCGGACCGGGTGGC  
 GCGGGTGACGTCTGCACTGCCGCTGAACCAACGCGAGGATCTCTCGTTCTCTGTGCGATGGACACGTCTGG  
 CCGCGGTGTCGCCCCGGCGTCAAGCTGCTCTCCGGGAGATGGGGGGTGGACGCCGACGATGGCG  
 GGTCTGCCGGCCGCCGGCGTGGGGCCAAAGGGCTGCCAGCGGGACGCCCTTCCCCAGACCCATGGACA  
 GGTGGGCCGCCCTCTCGCGGCCGGCGGCCAACAGAGCGACGTAGCGGACAAATGCCGACAGA  
 CGCGCATGATGCCGTGCTGTCGGCCGCTAGCGCTGTTGGGGGGACGAGCTCGTAACTAACAGAAC 20  
 GGGCACAGCTGCCCGAGCCCCACGCGAGGGCGCAGGCCACGGCGTACGGTCATAGACGCCCTGCCGTAC  
 ACACCACGGCAGGGAGACGAACAACCCCCCGCGCTGGACGCAACGCCGAAAGGAGGCCAGGGTGTGCCGG  
 GGGCCAGAAGCTCCCCACCGCATCCGGCACGTTAGCGGAAACGCCGTGCACCACGGGTACAGTCGCCGG  
 CATGAGCCCAGTCTGGATTTGACCTGGAAGTTGCGCCGTCCGAGTCCGGGGCGCCATCAGGGCGCCA  
 GAGGGATTCCCGGGCCAGGCAGTCGCTGGATATGATGACGTGAAACAAAGCAGGGCCGACCCGGCGTGGC  
 CGAGATCGTACTGGACCTCGTTGGCCAAGTGCCTGTCATGGTGGGGTGGGTGTAGGCATGCCGGT  
 CCCGAGTCCCGGGAAAGGGCGTGGTTGGCGCGTATCGTATTGCCAACGGAGGCGTGCCTATGCC  
 CGCGTTCTCTGTCTCCAGGAATCCGAGGCCAGGACTTAAACCTGCTTGTGACGAGGCCAACTTATTGCC  
 CGGATGCCGTCCAGACGATTATGGCTTCTAACCGGCCACTGCAAGATTATCTCGTGTGTCGCCAACACCG  
 GGAAGGCCAGTACGAGCTTTGTACAACCTCCGCGGGCCGCGAGGCTCTAACGTTGACTATATGCG  
 ATGATCACATGCCGAGGGTGGTGACGCACACAAACGCCACGGCTGTTCTGTTATATCCTAACAGCC 30  
 TCACGATGGACGGCGGTTGCCGGACGCCGATTGTTGCGCTGTCAGGATCCGGCATGCCACGGAGATCATGCC  
 AGGCCAGGGAGACCGCGACGCCGGCGTCTGACCAAGTCTGCCGGAGCGGTTCTGTTGACCGCC  
 CCACCAACAGCGGCCCTATGCCGGGAGTTGTCAGGATCCGGCATGCCACGGCAACACCGAGCCT  
 CGGGGACCGGGCGTCTGTCGCGGGCGTACCGCGAGGATTATCATCTTGCCTGGAGCACTTTCTCCGCG  
 CGCTCACGGCTCGGCCGCCGACATGCCCGCTGCCGTCACAGTCTGACGCAAGGCCCTGCCATGCC  
 GGGCGTTCCGGCGTCCGGTGGCGTCAAGGGAAATAGCAGCCAGGACTGCCGTCGCCATGCCACGCACGTGC  
 ACACAGAGATGCACCGCCTACTGGCTCGGAGGGGCCACGCCGGCTGCCGGAGCTCTTCTTACCACTGCG 40  
 AGCCTCCGGAGCGCGGTGCTGTACCCCTTTCTGCTAACAAACAGAACAGACGCCCTTGAAACACTTTATTA

AAAAGTTA ACTCCGGGGCGTCATGGCCTCCAGGAGATCGTTCCGCACGGTGCCTGCAGACCGACCCGGTCG  
 AGTATCTGCTCGAGCAGCTGAATAACCTCACCGAAACCGTCTCCCCAACACTGACGTCCGTACGTATTCCGGAAAAC  
 GGAACGGCGCCTCGGATGACCTTATGGTCGCCGTATTATGCCATCTACCTTGCGGCCAGGCCGACCTCCGCACA  
 CATTGCTCCCACACACGCTTCGTGAGGCCAATAAACACACCCAGGTATGCTACGCACGACCACGGTGTGCC  
 TGTAAAGGGGGGAAGGGGTGTTGGCGGAAGCGTGGGAACACGGGATTCTCTCACGACCGGACCAAGTACCA  
 CCCCTGTGAACACAGAAACCAAACCCAAATCCATAAACATACGACACACAGGCATATTGGAATTCTGGGTT  
 TTATTTATTAGGTATGCTGGGTTCTCCCTGGATGCCACCCCCACCCCCCGTGGGTCTAGCGGCCCTTAGGG  
 ATAGCGTATAACGGGGCATGTCCTCGACCGACAACGCCGCGCGTCAAAGGTGCACACCGAACACGGGAGC  
 CAGGGCCAAGGTGTCCTAGTGGCCCGCGTGGGTAGCCAGGCAGGCGCTAAAGGTGCAACCGAACACGGGAGC  
 10 TCCATCCTGCACCAGGCCGGGCTTCGGGTGAATGAGCTGGCGGCCCTCCCGGTGACACTCTGCATCTGAGGAG  
 AGCGTTCACGTACCGTCTGGCACTTAGCGCAAAGAGCCGGGATTAGCGTAAGGATGATGGTGGTTCCCTCGT  
 GATCGAGTAAACCATGTTAAGGACCAGCGATCGCAGCTCGCGTTACGGGACCGAGTTGTTGGACGTCCGCCAGCAG  
 CGAGAGGCAGCTCCGTTGAGTACAGCACGTTGAGGTCTGGCAGCCCTCCGGGTTCTGGGCTGGGTTAGGTC  
 CCGGATGCCCTGGCACGAGCCGCCACGATTCGCGGCCAGGGCGATGGAAGCGGAACGGGAAACCGAACAGT  
 GAGGTCCAGCGAATCCAGGCGACGTCCGCTGGCCTCGAACACGGCGGGACGAGGCTGATGGGTCCCGTT  
 ACAGAGATCTACGGGGAGGTGTTGCAAGGTTAACGGTGCCTGGGTGGGAGGGCCACGTCCAGGGGCAGGCAC  
 GATTCGCGTGGGAAGCACCGGGTATGACCGCGGGAAAGCGCCTCGGTACGCCAGCAACAACCCAACGTGTC  
 20 ACTGACGCCCTCCGGAGACGAAGGATTGTCGCCACGTCCGGCAGCGTCAGTTGCCGGCGGATGGTCCGGCAGGAATAC  
 CACCCGCCCTCGCAGCGCTGCAGCGCCGCCATCGGGCGAGATGCCGAGGGTATCGCAGTTCAA  
 GCCGTCCGCCAGCATGGCGCCGATCCACGCGCAGGGAGTGCAGTGGTGGTCCGGGTGGGGAGGAGCGCGGGGG  
 GTCAAGCGCGTAGCAGAGACGGCGACCAACCTCGCATAGGACGGGGTGGTCTTAGGGGTTGGGAGGCGACAGG  
 GACCCAGAGCATGCGCGGGAGGTCTGTCGGCCCAGACGCACCGAGAGCGAATCCGTCCACGGAGTCCGGTCTGG  
 GTTTATGGGCCCGCCCTCGGAATCGCGCTGTCGGGGACAAAGGGGGCGGGCTAGGGGCTTGGGAA  
 AGAAGACCGTGGATAAAAGAATCGCACTACCCAAAGGAAGGGGGCGGTTATTACAGAGCCAGTCCCTGAGC  
 30 GGGGATGCGTCATAGACGAGACTGCGCGAAGTGGTCTCCCGCGTGGCTCCCGTGCAGGGCGCTGCGGAGG  
 AGGGCGGGGTCGCTGGCGAGGTGAGCGGGTAGGCCTCTGAAACAGGCCACACGGGCTCCACGAGTTCGCGCAC  
 CCCGGGGCGCTAAACTGTACGCGTGGCGCGTGGCGACCCGTCTCCACGATCAGGC  
 TCAGGCAGCGATGTTGGCGCGATGTCGGCGACGTAAGAAACTAAAGCAGGGCTGAGCACCGCGAGGCCCCG  
 TTGAGGTGGTAGGCCCGTTATAGAGCAGGTCCCGTACGAAATCGCTGCGACGCCACGGGTGGCGTGGCGCA  
 AAGGCCCGGACGGTCGCTCTGGCGTGGTGTACATGAGGGCGGTGACATCCCCCTCTTGTCCCCCGTAAACG  
 CCCCCGGCGCGTCCCGGGTTGCAGGGCGGCGAAGTAGTTGACGTGGTCGACACGGGGTGGCGATAAAC  
 TCACACACGGCGTCTGGCGTGGTCCATCCCTGCGCGCGCAGCGCACCTGGCGCACCGAACACGGGACGGGCG  
 GCCGGCCCCAGCGGTTCTCCGCCACGACCGCGTCCGCAGGTACACGGCTGCCCGTTGTCAGGAGAGGGGAGCC  
 CCGCGGCCAGGTAAAGTTGGGAAGGTTGCCATGTCGGTGACGGGTTGCGGACGGTGGCCGACCGAC  
 GCGGTGTAGCCCACGCCAGGTCCACGTTCCCGCGCGTGGTGAGCGTGAAGTTACCCCCCGCCAGTTCGTGC  
 CGGGCACCTGGAGCTGGCCAGGAAGTACGCCCTCGACCGCGCCTCCGAGAACAGCATGTTCTCAGTCACAAAGCG  
 40 TCCTGTCGGACGCGTGAACCAAACCCGGATGGAGGCCGTTGAGCTGATGATGCAAGGCCACGGACTGATC

TTGAAGTACCCGCCATGAGCGCTAGGTAGCGCTTCAGCGCTCTCCCCGGCCGCTCTCGCGACGTGCTGCACGACGGGC  
 TGCGGATCGACGAAAGTAGTTGGCCCCAGAGCGGGGGGACCAGGGGACCTGCCGACAGGTGCGCAGGG  
 GGGGGAAATTGGCGCGTTCGCCACGTGGTCGGCCCCGGGAACAGCGCTTGACGGAAAGGGGTAAGGATAGTCG  
 CCATTTGGATGGTATGGTCCAGATGCTGGGGGCATCAGCAGGATTCCGGCGTGCAACGCCCGTCGAATATGCGC  
 ATGTTGGTGGTGGACCGGGTGGCGCCCGCTCGGGCGCCGAGCAGACAGCGCCGTTGCGTTCGGCCATG  
 TTGTGGGCCAGCACCTGCAGCGTGAGCATGGCGGCCGCTCACTACCACGCGCCGTTGAAACATGGCGTTGACC  
 GTGTTGGCACCAGATTGGCGGGTGCAGGGGTGCGCGGGTCCGTACGGGTCGCTGGGCACTCCTCGCCGGG  
 GCGATCTCCGGGACCACCATGTTCTGCAGGGTGGCGTATACCGGGTGAAGCGAACCCCGCGGTGCGAGCGGCC  
 CGCGAGAAGCGGGCACCATCACGTAGTAGTAAATCTTGTGGTCACGGTCCAGTCGCCCGGGTGCAGCGGCC  
 TCCCGGGCGTCCGCCGCTGGGCTGGGTGTTGCGAGCTGGCGTGTGCGGGTTGAAAGTCCGGGTGCCACG  
 TTACATGCCGCCGCTACAGGGGCGTGGCCGCTAACCGGGCAGTCGCGATGGCGTCCAGGGCCGCGC  
 CGCATCAGGGCGTCACAGTCCCACACGAGGGTGGCAGCAGGCCGGTCTGCATTAGGTGATTAGCTCGGCTTGC  
 GCCTGCCGCCAGCTCCGGCCGGTCAAGGTAAAGTCATCAACCAGCTGGCCAGGGCTCGACGTGCGCCACCAGG  
 TCCCGGTACAGGCCATGCACTCCTCGGAAGGTCTCCCCGAGGTAGGTACGACGTACGAGACCAGCGAGTAGTCG  
 TTCACGAACGCCGCGCACCGCGTGGTCCAGTAGCTGGTGTGACTGGACAAAGAGCCGGCCAGGGCGCAGAAG  
 ACGTGCTCGCTGCCGTATGGCGCCTGCAGCAGGTAAACACGCCGGTAGTTGCGGTGTCGAACGCCCGC  
 ACGGCGCGATGGTGGCGGGGCATGGCGTGGCGTCCACCCAGCTCCAGGCCGGCGTCCGGAACGCC  
 GGACATAGGCCAGGGCAAGTTGCCGTTACCACGCCAGGTGGCTGGATCTCCCCGGCGGGGGAAACG  
 TCCCCCCCCGGCAGCTCACGTCGCCACCCACGAAGAAGTCGAACGCCGGTAGCTCAAGAGCCAGGGTGGCG  
 TTGTGGGCTGCATAAACTGCTCCGGGTCTGGCCTTCCGCACCCATCGGACCCGCGCTGGCCAGGGCGTGC  
 CCCCAGGGCGTCAAAACAGCTGCTGCATGTCGGGGGCCGGCGCCACGTACGCCGTACGGATTG  
 GCGGCTTCGACGGGTGCGGTTAAGGCCCGACCGCCGCTAACGTTCATCAGCGAAGGGTGGCACACGGTCCCG  
 ATCGCGTGTCCAGAGACAGGCCGAGCACCTGGCGGTCTCCCCAAAAAACAGCTGCCGGCGGGAAAGGCC  
 GGATCCGGGTGGCGGGGGACTAGGTCCCCGGCGTGCAGCAAACCGTTCATGACGGATTGAACAGGCC  
 AGGGCAGGACGAACGTCAAGGTCCATGGCGCCACCGAGGGTAGGGAACGTTGGTGGCGCGTAGATGCGTTCTCC  
 AGGGCCTCCAGAAAGACCAGCTCTCGCGATGGACACCAGATCCGCGCGCACGCCGCGTCTGGGGCGCTCTCG  
 AGCTCGCCAGCGTCTGCCGTTAGGTGAGCTGCTCCTCTGCATCTCCAGCAGGTGGCGGCCACGTCGTCCAGA  
 CTTCGCACGCCCTGCCATCACGAGGCCGTGACCAGGTTGCCCTCAGGACCATCTGCCGTACGTACCGGC  
 ACGTGGCTCGGTGCTCCACTTCAGGAAGGACTGCAGGAGGCCTGTTGATGGGCTGTGGTACTAGCACC  
 CCGTCACCGGCCGCCCGCGTGTGGCATGCTCAGACGGGACGCCACGGAGGGCTGCGTGGCGTGGTGGAGG  
 TCCACGAGCCAGGCCTCGACGCCCTCCGGGTGCCCTGCCAGGAAAAGCTCGTCTCGCAGAACGCTCG  
 TTAGCTGGCACCAGGGTCGCCGGGCCACCTGGTGGCAGGGCGCTGTCCAGGTATCGTGATCGGCAAC  
 AACAAAGCCAGGGCGGCCCTTCCAGCACGTGAGCATCTGGTGGCCGTGCCAGGAAACGCCGAGG  
 ACGGCCTGGACGTTGCGAGCGAGCTGTTGGATGGCGCGCAACTGGCGATGCGCGCTGATAACCGTCCAGGGC  
 TCCCCCGTGAGCAGGGCGATGCCCTCGGTGGCAGGCTGAAGGCAGGCTCAGGGCCGGCGTCAATAATCTGGT  
 ATGTAATTGTTGCTGGGCGTCAAGGGTGCAGGGCGTCAACACGCCACCGACAACCGAGCTCCAGAAAGCGC  
 CGCCCGTCCAGGCGTCAACACGCCACCGACAACCGAGCTCCAGAAAGCGC

ACGAGCGACAGGGTGTGCAATACGACCCCAGCAGGGCTGAACTCGACGTCGTACAGGCTTTGCATCGGAGCGC  
 ACGCGGGAAAAAAATCGAACAGCGTCGATGCGACGCCACCTCGATCGTCTAAGGAGGGACCCGGTCGGCACCATG  
 GCCCGGGCATACCGTATCCCGAGGGTCGCGGTTGGGAGCGGCCATAGGTCGCGTGGAGATCGGCTGTCTAGCG  
 ATATTGGCCCCGGGAGGCTAACGATCCACCCCAACGCCGGCCACCCGTGTACGTGCCGACGGCCAAGGTCCACC  
 AAGACACGACGGACCCGGACCAAAGAGGCAGGGATGCTGTGAGAGGCCGGTGTGCGTCGGGGAAAGGCAC  
 CGGGAGAAGGCTGCGGCTCGTTCCAGGAGAACCCAGTGTCCCCAACAGACCCGGGACGTGGATCCCGCTTAT  
 ATACCCCCCCCCCGCCCCACCCCGTTAGAACGCGACGGGTGCATTCAAGATGGCCTGGTCAAAGCGTGC  
 AAGAAATTGGCAGAGGCGCAAAGCTGTCCGCCGCCACCCACATCGAGGCCGGCACACAGGCTATCCCAGG  
 GCCCGTGTGCGCAGGGATCGGTGGTGGCAGCATTGGTGGTGGCATAAAGTGGAAAAGCCGTCGGACTGAAG 10  
 GTCTCGTGGCGGGCGCGAACAGGCACACAGGGCGTGCCTCCAAAAACATGGACATCCCCAAAACACGGCGCC  
 GACAACGGCAGACGATCCCTTGTGATGTTACGTACAGGAGGAGGCCGCACCGCCCACGTAACGTAGTAGCCGACG  
 ATGGCGGCCAGGATACAGGCCGGGCCACCACCCCTCCGGTCAGCCGTAATACATGCCGCTGCCACCATCTCAA  
 GGCTTCAGGACCAAAACGACCAAAGGAACAGAACATCACCGCTTGTAAAAGACGGCTGGTATGGGCGGAAGACGC  
 GAGTATGCCAACTGACAAAAAAATCAGAGGTGCCGTACGAGGACAATGAAAATGTTCTCCAGCGCAGTTCTCCC  
 TCCTCCCCCGAAGGCGGCTCGTCAACAGATCTGATCCACCAAGAGGAAGGTCACTCCGATGGTATGGGTGT  
 GCGGTGGAGGTGGGAGACCGAAACCGAAAGGGTCGTTACGTCAAGGAGATCAAAGACACCCGGGT  
 TTGCACAAACACCACCCGGTTGCATCCGGAGGCAGTGTTGATAAGGCCGTTCCGCCCTGATATAACCTT 20  
 GATGTTGACCACAAAACCGGAATTACGCCTACGCCCAATGCCACGCAAGATGAGGTAGGTAACCCCCGTGGG  
 TGTGACGTTGCGTTAGTCATTGGAGGCCAAGGGAAAAATGGGTGGGAGGAAACGGAAACCCAGTAGGCCGTG  
 TCGGGAACACGCCCGGGTTGCTCTAAAAGGCAGGGTCCATACTACGGAAGCCGTCGTTGTATTGAGACCTGCC  
 TGCGACGCACGTCGGGTTGCCTGTGTCGGTTCGGCCACCGCGTGCACGACGAGGACGAGTCCGCGTGCT  
 TTATTGGCGTTCAAGCGTTGCCCTCAGTTCTGTTGTTGTTCCCCATACCCACGCCACATCCACCGTAGGG  
 GCCCTCTGGCGTGTACGTGCGCCCGCATGGAGCTTAGCTACGCCACCACATGCACTACCGGACGTTGT  
 TTTACGTACAACGGACCAGAACCGGGCTACTTGTGTCGGGGGTGTGTTATTCCGTGGGCGCCGTGCGCT  
 CGCAGCCCAGGAGATTGCCAAGTTGGTCTGGCGAGGGACAGGCCAGACGACCGCGTGGTGCACACTATG  
 TACGAAGCGAACTCCGACAACGCGGCCTGCAGGACGTGCGTCCCATTGGGAGGACGAGGTGTTCTGGACAGCGTGT  
 GTCTCTAAACCGAACGTGAGCTCCGAGCTGGATGTGATTAACACGAACGACGTGGAAGTGCTGGACGAATGTCTGG 30  
 CCGAGTACTGCACCTCGCTGCAACCAGCCGGGTGTGTAATATCGGGCTGCGCGTGGCGCAAGACAGAACATCA  
 TCGAGTTGTTGAACACCCAACGATAGTCACGTTCTCGACTTGTGTTACCCGTCCTGGTACGCGATCC  
 TGGCCCAAGCGCACCTCCCCGGCTCCGAGCTCGCTGGAGGCCCTGGTACGCGAGTCCGTCAGTCAAACACATTGACC  
 CACGCCAGCCACTTGACGCCACAACCGCGCACGGATGTGTTATCACGGGCCGCCACGACCCATGCC  
 GGTGGGGGGGGGTGGGGCGGGCGCCAAGCGGCCACCGTCAGCGAGTCCGTCAGTCAAACACATTGACC  
 GCGTGGGCCCCGCTGGGTTCGCCGGCGCTCCGCCAACAAACACCGACTCGAGTTCCGTCAGGAGGGCCAGG  
 ATTCCGCCCCGCCGGCCCACGCTAACGGAGCTGTGGGGTGTGTTATGCCGAGACCGGGCGTGGAGGAGCC  
 GCGCCGACTCTGGCCTCACCCCGAGGAGGTACGTGCCGTACGTGGGTTCCGGAGCAGCGTGGAAACTGTTGGCT 40  
 CCGCGGGGGCCCGCGGGCGTTATCGGGGCCGTTGGGCTGAGCCCCCTCCAAAAGCTGGCGTTACTACTATA  
 TCATCCACCGAGAGAGAGGCGCCTGCCCCCTCCCGCGTAGTCCGGCTCGTAGGCCGGTACACACAGCGCCACGCC

TGTACGTCCTCGGCCGACGACCCAGTCTGGCCATGCCATCACGGGCTGGTCGCACGCCTGGCGGGCGAA  
CCACAGCCGAGCAGCTCCTCATGTTGACCTTCTCCCCCAAAGGACGTGCCGGTGGAAAGCGACGTGCAGGCCACA  
GCACCCGCTTGCTGCCCTTATAGAATCGAACGTCTGCCGTCCCCGGGGGTGATCTCCCCGAGCACGTGCCT  
ACCTTGGTGCCTGAGCGTGCTGTACGCTGCCGCCATGTCCGAGCAACGCACACCGCGCGCTGACAG  
GGGTGACCTCCCTGGTCTAGCGGTGGGTGACGTGGACCGTCTTCCGCTTGACCGGGAGCGCGGGCGGCCA  
GCCGCACGCCGGCCGGTACCTGGATGTGCTTACCGTCTCGCTCGCTCCAAACACGGACAGTCTGTGT  
AACAGACCCAATAACGTATGTCGCTACCACACCCCTGTGTCAATGGACGCCTCTCCGGGGGGAGAGGGAAAAC  
AAAGAGGGCTGGGGAGCGGCCACCCTGGGCTGAACAAACAAACACAGACACGGTTACAGTTATTGCGTCGG  
CGGATAAACGGCGAAGCCACGCCCTTATTGCGCTCTCCAAAAAAACGGGACACTTGTCCGGAGAACCTTAGGA  
TGCCAGCCAGGGCGCGTAATCATAACCACGCCAGCGCAGAGCGGCCAGAAACCCGGCGCAATTGCGGCCACGG  
GCTGCGTGTCAAAGGCTAGCAAATGAATGACGGTCCGTTGGAAATAGCAACAAGGCCGTGGACGGCACGTCGCTCG  
AAAACACGCTCGGGGCCCTCGTCGGCCGGCGATTGCTGCTGTGTGTTGCGTATCCACCAAGCAACACAG  
ACATGACCTCCCCGGCTGGGTGTAGCGCATAAACACGGCCCCACGAGCCCCAGGTGCGCTGGTTGGGTGCGCA  
CCAGCCGCTTGGACTCGATATCCGGTGGAGCCTCGCATGTCGCGGTGAGGTAGGTTAGGAACAGTGGCGTCGGA  
CGTCGACGCCGGTAGCTGTAGCCGATCCCCGGGAGAGGGGAGTGGTGACGACGTAGCTGGCGTTGGGTGA  
TGGGTACCAGGATCCGTGGCTCGACGTTGGCAGACTGCCCCCGCACCGATGTGAGGCTCAGGGACGAAGGCCCGGA  
TCAGGGCGTTGAGCTGTGCCAGCGCGTCAGGGTCAGGGCGAGGCCGTGGTCTGCTGGCCAGGACTTCGACCGGG  
TCTCGGATCGGTGGCTTGAGCCAGCGCTCAGGATAAACACGCTCTCGTAGATCAAAGCGCAGGGAGGCCCGC  
ATGGCGAAAAGTGGTCCGGAAGCCAAAGAGGGTTTCTGGTGGTCGGCCGGCCAGCGCGGTCCGGAGGTGGCGT  
TGGTCGCTCGGCACGTCGGACGTACACAGGGCGATGCTATCAGAAGGCTCCGGCGGCGTCCCGCTGCACCG  
CCGAGGGACGCCGCCAGAACGGCTGCCGGAGGACAGCGAGGCGTAAATAGGCCGGTGGACGACCGGGTGG  
TCAGCACGCCCTAGAAACTCGGCATACAGGGCGTCGATGAGATGGCTGCGCTGGCGCCACTGCGTCGTACG  
CCGAGGGCTATCAGCACGAAGGCCAGCTGATAGCCCAGCGCGTGAATGCCAGCTCTGTCGCGCTCCAGAATCT  
CGGCCACCAGGTGCTGGAGCCAGCCTCTAGCTGCAGGCAGGCCGTGGATCCAAGACTGACACATTAAAAACACAG  
AATCCCGGGCACAGCCCGGGCCCGCGGCCAACCGGCAAGCGCGCGAGTGGCCAAAAGCCTAGCAGGT  
CGGAGAGGCAGACCGCGCCGTTGCGTGGCGCGTACGAAAGCAAAACCGACGTGCGAGCAGCCCCGTTAGGC  
GCCAGAAGAGAGGGGGCGCGGGCCCTGCTCGCGCCCGCGTCCCCGAGAAAAACTCCGCGTATGCCCGCACAGGA  
ACTGGCGTAGTTGTCGCCCCCTCCGGTAGCCGCCACGCGCGGAGGGCGTCCAGCGCGGAGCCGTGTCGGCC  
CGTCAGGGACCTAGGACAAAGACCCGATACCGGGGCCGCCGGGCGGAAAGAGCCCCGGGGTTTCGT  
CCGCGGGTCCCCGACCGATCTAGCGTCTGGCCCGGGGACCCATCACTCCACCGGAGGGCGTGTGCGCATGG  
ATATCACGAGCCCCATGAATTCCCGCCGTCAGCGCGCGCACAGCGCGCATCGCACCGAGCACAGCTCCCCG  
TCGTCAGATGCCACGGCCACGTCGAGGCCGACGGGAGAAATACACGTACCTACCTGGGATCTAACAGGCC  
GGGTGCCAACCAGGTGCGGACGCCGTTGCAAGGTGCGTGTCCAGCTCCGTCGCGGCCGGGGCCCAA  
CCGGCGGTGGGGGGCGGTGATCACCGGCCGCTTGGTGGCTGCCGCGCCAGTTGTCTCCCGCGGGAAACG  
TCAGGGCTCGGGGTCAGGGACGCCGAAAAGCTTACCCAGGCCGGAACCGCAGCAACACGGAGGCAGTGGATTGT  
ACAAGAGACCTTAAGGGGGCGACCGAGGGGGAGGCTGGCGGTGCGACCGTGGTGGGGCGGGCAAGGCTCG  
CGTTCGGGGCGGCCGAGCAGGTAGGTCTCGGGATGTAAAGCAGCTGGCGGGTCCCGCGGAAACTCGGCCGTGG

TGACCAATAACAAAACAAAGCGCTCCTCGTACCAGCGAAGAAGGGCAGAGATGCCGTAGTCAGGTTAGTCGTCCG  
 GCGGCGCCAGAAATCCGCGCGGTGGTTTGGGGGTGTTGGCAGCCACAGACGCCGGTGGTGTGCG  
 GCCAGTACATGCGGTCCATGCCAGGCCATCCAAAACCATGGGTCTGTCTGCTCAGTCCAGTCGTGGACCTGACCCC  
 ACGCAACGCCAAAATAATAACCCCCACGAACCATAAACCATCCCCATGGGGACCCGTCCCTAACCCACGGGCC  
 CGTGGCTATGGCAGGGCTTGCCGCCCGACGTTGGCTGCGAGCCCTGGCCTCACCGAACTTGGGGTGGGTGG  
 GGAAAAGGAAGAACGCGGGGTATTGGCCCAATGGGTCTGGTGGGTATCGACAGAGTGCAGCCAGCCCTGGACCG  
 AACCCCGCGTTATGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTATTCTGTCTTTATTGCCGTATAGCGCAGGGTCC  
 CTTCCGGTATTGTCTCCTCCGTGTTCAAGTTCAGTTAGCCTCCCCATCTCCGGCAAACGTGCGCCAGGTGCAAGATC  
 GTCGGTATGGAGCCGGGGTGGTGACGTGGGTCTGGACCATCCCGAGGTAAAGTGCAGCAGGGCTCCGGCAGCCG 10  
 GCGGGCGATTGGTCGTAACTCAGGATAAAAGACGTGCATGGGACGGAGGCCTGGCCAAGACGTCCAAGGCCAGGCA  
 AACACGTTGTACAGGTGCCGTTGGGGGCCAGCAACTCGGGGGCCGAAACAGGTAAATAACGTGTCGGATATGG  
 GGTGCGTGGGCCCGCGTTGCTCTGGGCTCGGCACCCCTGGGCGGCACGGCGTCCCCGAAAGCTGTCCTAACCTCC  
 CGCCACGACCGCCGCGCTGAGATACCGCACCGTATTGGCAAGCAGCCGTAACCGCGGAATCGCGCCAGCATA  
 GCCAGGTCAAGCGCTCGCGGGCGCTGGCGTTGGCAGGCGGTGATGTGCTGTCCTCCGGAAGGCCAGGCA 20  
 ACAGATGTTGTGCCGGCAAGGTGGCGGGTAGCACAGGAGGGCGATGGGATGGCGTGAAGATGAGGGTGGGGCGGG  
 GCATGTGAGCTCCCAGCCTCCCCCGATATGAGGAGCCAGAACGGCGTCGGTACGGCATAAGGCATGCCATTGTT  
 ATCTGGCGCTTGTCAATTACCAACGGCGCTCCCGGCGATATCTCACCCCTGGTGAGGGCGGTGTTGTGCGTAG  
 ATGTTCGCGATTGTCTCGGAAGCCCCCAGCACCTGCCAGTAAGTCATCGGCTCGGTACGTAGACGATATCGTCGCGC  
 GAACCCAGGGCCACCAGCAGTTGCGTGGTGGTTGGGATCCCGTGGCTTGTGTCAGGACCGTCTATATAACCCGAGTAGC  
 GTGGGCATTTCTGCTCCAGGCGGACTCCGTGGCTTGTGTCGCGGCAAGGGCGAACGCCGTACGTGGTTGCTA 30  
 TGGCCGCGAGAACCGCAGCCTGGTCGAACCGCAGACCGTGTGATGGCAGGGTACGAAGCCATACCGCTTCTACA  
 AGGCCTTGGCGAAGAGGTGCGGGAGTTCACGCCACCAAGATCTGGCACGCTGGTACGCTGTTAAGCGGGTGC  
 TGCAGGGTCGCTCGGTGTTGAGGCCACACCGTCACCTTAATATGCGAAGTGGACCTGGGACCGCCGGCCGACT  
 GCATCTGCGTGTGTCGAATTGCCAATGACAAGACGCTGGCGGGTTGTGTCATAGAACACTAAAGACATGCAAAT  
 ATATTCTCCGGGACACGCCAGCAAACCGAGCAACGGCCACGGGATGAAGCAGCTGCCACTCCCTGAAGC  
 TCCTGCAGTCCCTCGCCCTCGGTGACAAGATAGTGTACCTGTGCCCCGTCCTGGTGGTGTGCGCCAACGGACGC 40  
 TCCCGCTAGCCCGGTGACCCGGCTCGTCCCGCAGAAGGTCTCGGTAATATCACCGCAGTCGTGCGATGCTCCAGA  
 GCCTGTCACGTATACGGTCCCCATGGAGCCTAGGACCCAGCGAGCCCGTCGCCGCCGCGCCGGCCGGGGT  
 CTGCGAGCAGACGAAAAGGTACACTCTGGGCGCGACCCGCCCAGTCAGCGCCGCCAATTACCAACCCCG  
 ACCAAACCCCGCCTCACGGAGGGCGGGGGTGCTTAAGAGGATCGCGCGCTCTCTGCGTGCCGTGGCCACCA  
 AGACCAAACCCGAGCCGCTCCGAATGAGAGTGGTCTCGCTTCCCGCAGACAAACCCCTAACCA  
 CCGCTTAAGGGCCCCCGAGGTCCGAAGACTCATTGGATCCGGGGAGCCACCCGACAACAGCCCCGGTTT  
 CCCACGCCAGACGCCGGTCCGCTGTGCCATCGCCCTCATCCCACCCCGATCTGTCCTGGTAAATAAAACAAGGT  
 CTGGTAATTAGGACAACGACCGCAGTTCTCGTGTGTTATTCGCTCTCCGCTCTCGCAGATGGACCGTACTGCC  
 ATTGACGCTCTGGACGTCTGGAACACAGGGCCTCATAGTCGCCGATTCCGAAACTTCATCACCCCCGAGTTCCC  
 CCGGGACTTTGGATGTCGCCGTCTTAACCTCCCCGGAGACGGCGGAGCAGGTGGTGTGTCCTACAGGCCA

GCGCACAGCGGCTGCCGCTGCCCTGGAGAACGCCGCATGCAGGCCGAGCTCCCGTCGATATCGAGGCCGGTT  
 ACGCCCGATCGAACGAAACGTGCACAAGATCGCAGGCCCTGGAGGCCTGGAGACGCCGGCCGCCGAAGA  
 GCGGATGCCCGCGCGGGGATGAGCCGGGGTGGGGCGACGGGGGGGCCGGAGCTGGCCGCGAGAT  
 GGAGGTCCAGATCGTGCACGACCCGCCACTACGATAACGACACCAACCTCCCGTGGATCTGCTACACATGGTGA  
 CGCGGCCGCCGGGCGACCGGATCGTCGGGGTGGTGTTCGGGACCTGGTACCGCACTATCCAGGACCGCACCAC  
 GGACTTTCCCCTGACCACCCGAGTGCCGACTTCGGGACGCCGTATGTCCAAGACCTTCATGACGCCGCTGGTACT  
 GTCCCTGCAGTCGTGCCGGCTGTATGTGGCCAGGCCACTATTCCGCCTCGAGTGCCTGTTGTCTCTA  
 CCTGCTGTACCGAAACACGCACGGGCCGCCGACGATAAGCAGCCCTCCGGTCACGTTGGGGATCTGCTGGCCG  
 GCTGCCCGTACCTGGCGTGCCTGGCGGGTGTACGGGACCGAGGGCGGCCACAGTACCGCTACCGCGACGA 10  
 CAAGCTCCCCAAGACGAGTCGGGGCCGGGGGGGGCTACGAAACACGGAGCCGCTGGCGTCCACATCGTATCGC  
 CACGCTGATGCACCACGGGTGCTCCGGCGCCCCGGGGACGTCCCCCGGGACCGAGCACCCACGTTAACCCGA  
 CGCGTGGCGCACCACGACATAACCGCGCCGCCGCGTTCTCAGCCGGGCCAACACCTATTCTGTGGGA  
 GGACCAAGACTCTGCTGCCGGCAACCGCAACACCATAACGGCCCTGGCGTTATCCAGCGCTCCTCGCAACGGCAA  
 CGTGTACCGGACCGCCTAACAAACCGCCTGCAGCTGGCATGCTGATCCCCGGAGCCGTCCTCGAGGCCATCAC  
 CCTGGGGCCTCGGGTCCGACTCGGGGCATCAAGAGCGGAGACAACAAATCTGGAGGCCTATGTGCCAATTACGT  
 GCTTCCGCTGTACCGGGCGACCCGGCGGTGAGCTGACCCAGCTGTTCCCGCCTGGCCGCTGTGTCTTGACGC  
 CCAGCGGGCGGCCGGTCGGTCACGCCGGGTGGATATGTCATCGGGGCCGCCAGCGCGCTGGTGC  
 CCTCACGCCCTGGAACTCATCAACCGCACCCGACAAACCCACCCCGTGGGGAGGTTATCCAGCCCACGACGC 20  
 CCTGGCGATCCAATACGAACAGGGCTTGGCCTGCTGGCGAGCAGCAGCATTGGCTTGGCTCCAACACCAAGCG  
 TTTCTCCGCGTTAACGTTAGCAGCGACTACGACATGTTGTACTTTTATGTCATCGGGGTTCATCCACAGTACCTGTC  
 GGCGGTTAGTGGTGGTGGCGAGGGGGAGGGGGCATTAGGGAGAAAGAACAAAGAGCCTCCGTTGGTTTCTTG  
 TGCCTGTACTCAAAGGTACACCCGTAAACGGCGGGCTCCAGTCCCGCCGGCGGTGGCTGACGCAACGGCG  
 GGAGCTGGTTAGCGTTAGTTAGCATTGCGCTCTGCCCTTCCGCCCGCCCCCGACCCTGGCGCTTGGCTTTTT  
 CGTCCACCAAAGTCTGTGGTGCACGATGACAGCCGATGCCCGGGAGACCGGATGGAGGAGCCCTGCCAGACA  
 GGGCGTGCCTTACGTGGCTGGTTTGGCCCTGTATGACAGCGGGACTCGGGCGAGTGGCATTGGATCCGG  
 ATACGGTGCCTGCCGCGCCCTGCCCTCCGGATAACCCACTCCGATTAACGTGGACCACCGCGCTGGCTGCGAGGTGGGC  
 GGGTGCCTGCCGTGGTCGACGACCCCCCGCGGGCGTTTGTGGACTGATGCCCTGCGTGCACACTGGAGCGCGTCC 30  
 TCGAGACGGCGCCAGCGCTGCATTTGAGGCCGCCGCGCTCTCCGGAGGAGCGCTGGTACCTGA  
 TCACCAACTACCTGCCCTCGTCTCCCTGGCACAAAACGCTGGGGCGAGGCGCACCCGATCGCACGCTGTC  
 CGCACGTCGCCTGTGCACGATGCCGCCCTCGCACTATCGTCACCTACGACACCCTCGACGCCCATCG  
 CGCCCTTCGCCACCTGCGCCGGCGTCTCGAGGGGGCGCGACTGGCCGCCGAGGCCGAGCTCGCGCTGCG  
 GACGCACCTGGCGCCGGCGTGGAGGCCTGACCCACAGCCTGCTTCCACGCCGTTAACACATGATGCTGCC  
 ACCGCTGGAGGCTGGTGGCCGAGGGGGCGCAGGCCCCGGATGCCGGACACACCTACCTCCAGGGAGCGAAAAAT  
 TCAAAATGTGGGGGGCGGAGCCTGTTCCGCGCCGGCGGGTATAAGAACGGGGCCCGAGTCCACGGACATAC  
 CGCCCGGCTCGATCGCTGCCGCCGCAGGGTGACCGGTGCCAATCGTCCGTCAGTGCGGGTCGCCCTGCCCG  
 TACTGCCCTCCATTACAACCAGCTCGTCGCCGCCAGCCGCCAGCCGCCAACCCAGCCGATTCCGCTTGGT 40  
 TCCCGGCCCTCCATTACAACCAGCTCGTCGCCGCCAGCCGCCAGCCGCCAACCCAGCCGATTCCGCTTGGTCC

CGGCTGCCGGGGGGCGTGGCTATGGCCTCACGGCGGGTCTTCCCAGCATTACCCCTCCCACGTGCCCATC  
 AGTATCCCAGGGTCTGTTCTCGGGACCCAGCCCACTCAGGCGCAGATAGCCGTTGGGGGCATAGCCCGG  
 ACCGCCAGGCCGGCGGTCAAGACGCCGGAGACCTGGGTCCGGGGTCGGAAAGCGTCGCCGTACGAGGCCG  
 GGCCGTGGAGTCCTACTGCGACCAGGACGAACCGGACCGACTACCCGTACTACCCCGGGAGGCTCGAGGCCG  
 CGCGCGGGTCACTCTGGCGCGGCCAGTCTCCCGGGACCAACGAGACCATCACGGCGTATGGGGCGG  
 TGACGTCTCTGCAGCAGGAACCTGGCGCACATGCAGGCTCGGACCAGCGCCCCATGGAATGTACACGCCGGTGGCG  
 ACTATGCCCTCAGGTGGGGAGCCGAAACCAACAACGACCCACCCGCCCTTGTCACCCGGAGGCGTATCGC  
 CCCCACACAGCGCCCCCTACGGTCCCTCCCAGGGTCCGGCGTCCATGCCCACTCCCCGTATGCCCAAGCTG  
 CCTGCCGCCAGGCCACCGATCCAACCGAGGCATCCAACCGGAGGGCCCTTGTCAACGCCAGCGCAC  
 ACGTGGACGTTGACACGGCCCGCCGCGGATTTGTTCGTCTCTCAGATGATGGGGGCCGCTGATTGCCCGGT  
 TTGGTACCATGGATGTTACTGTATATCTTTAAATAAACAGGTAATACCAATAAGACCCATTGGTGTATGTT  
 CTTTTTTATTGGAGGCAGGGTAGGCGGGTAGGCGGGTAGCTTACAATGCAAAACCTCGACGTGGAGGAAGGC  
 GGGAAATCGCACTGACCAAGGGGGTCCGTTGTCAAGGGAAAGGAAAGAGGAAACAGGCCGCGAACCCGG  
 GTTTATGTGTTCCCTTTCTTCTCCACACACACAAAAGCGTACCAAACAAACAAACAAAAGATGCACATGCG  
 TTAACACCGTGGTTTATTACAACAAACCCCCGTCACAGTCGTCCTCGCGCTCACCGTCTTGTGG  
 ACTTGGGTGAGTTGGTGTGCGCGCTTGCATGACCATGTCGGTGACCTGGCGTGAGCAGCGCTCG  
 TTCTTGCCTGTGTTCCGTGCGCTCCATGGCAGACACCAGGCCATGTACCGTATCATCTCCGGCTCG  
 AGCTTGGCCTCGTCAAAGTCGCCGCCCTCCTCGCCCTCCCGGACCGTCCGGTAGGTTCTGAGCTCCTG  
 GTGGTTAGGGGTACAGGGCCTCATGGGGTAGCTCTGAGCCGATGACGTAGCGAAAGCGAAGAAAGGCC  
 AGGCCGGCCAGGACCAACAGACCCACGCCAGCGCCCCAAAGGGGGTGACATGAAGGAGGACACGCC  
 GATACCACGCCGCCACGATGCCCATCACACCTTGCACGCCGCGCCCCAGGTGCCCATCCCTCG  
 CCCAGGCCGAACATGGCGCTTGGCGTGGCGTGGATGACCGTGCATGTCGGGAAGCGCAGGT  
 CGCAGCGTGCTGGACCTCCAGCATGGTGATGTTGAGGTGATGAAGGTGCTGACGGTGG  
 TGGTGGAGTACCGTACTCCTCGAAGTACACGTAGCCCCGCCGAAGGTGAAGTAGCGCCGG  
 GGCTCGATCGCATCGCGTCAGCCGAGCTCGTGTCTCCCCAGCTGCCCTCGACCAACGG  
 TACCGAAAGCTGACCAGGGGGCGCTGTAGCAGGCCGGCGAGCTGATGCGATCGAGTTGG  
 ACATCACGCTCCACGGACGCCGAGCTGAGGCGATCCGCGCTCACGG  
 GTGGCGAGGCATGGCGTTGGGGTCAGCTGCGGCCCTCGTCCACAGGG  
 CAGCTCGTGAATCTGCAGCTCG  
 CACCGCGATGGCAACGCCAACATATCGTGACATGGCGCTGTATGTGG  
 GTACGTAAACTGCAGCCGGCAAC  
 TCGATGGAGGAGGTGGCTTGATGCGCTCCACGGACGCCGTTGGCG  
 CGTGGCCGGGGCTGGCTCGTCTCGGAGGTGTTCCCCACGT  
 ACAGCTCCCGAGCGTGGCTGAGAAGGGCTGGTACG  
 ATCAGAAAACCCCCATTGGCAGGTAGTACTGCGGCTGGCCAC  
 CCTGATGTGCGTGCCTGCGATGCAGTCCCC  
 CAGGTCCACGCCGAGAGCGGG  
 ATGCGGTCCATGGCGTCGCCGGCGTCC  
 TTGGTGGTAAGGTGGG  
 GATATGGCGTGGAGGAGAATCGGAAGGAGGCC  
 GTACTCGGAGCGCAGC  
 ATCTCGTCC  
 ACCTCCTGCCACTGGT  
 CATGGTGACCGACGGCG  
 TTGGCACCCAGT  
 CCCAGGCCACGGT  
 GAAC  
 TTGGGGTC  
 10  
 20  
 30  
 40

GTGAGCAGGTTCCGGTGGTCGGCGCCGTGGCCCGGGCTTGGTGGTGAGGTGCACGCGTAGAACCGTCAACCTGC  
 TTGAAGCGGTGGCGCGTAGCTGGTGTGTCGGTGTGCGACCCCTCCCGTAGCCGTAACAGGGGACATGTACACA  
 AAGTCGCCAGTCGCCAGCACAAACTCGTCGTACGGTACACCGAGCGCGTCCACCTCCTGACGATGCAGTTACC  
 GTCGTCCCCTGACCGGTGGAACGCCCTCACCCGCAGGGGTTGTACTTGAGGTGGTGTGCCAGCCCCGGCTCGTG  
 CGGGTCGCGGCGTTGGCCGGTTCAAGTCCATGTCGGTCTCGTGGTGTGAAACCGGGTGGTCTCCAGGGTTG  
 TTGCGCACGTACTTGGCGTGGACCGACAGACCCCTTGGCGTTGATCTTGTGATCACCTCCTCGAAGGGGACGGGG  
 GCACGGTCTCAAAGATCCCCATAAACTGGGAGTAGCGGTGGCGAACACCACACTCGAAGACGGTACGTCTTAG  
 TACATGGTGGCCTGAACCTGTACGGGCGATGTTCTCCTGAAGAACACCACCGCGATGCCCTCCGTAGTTCTGACCC  
 TCGGGCCGGGTCGGGCAGCGCGCGCTGCTGAACACTGCACCAACCGTGGCGCCGTGGGGGTGGCACACGTAAAAG 10  
 TTTGCATCGGTGTTCTCGCCTTGATGTCGGTGTGCGCAGGGTGGCGTGGCCGGCGACGGTGGCGTGGGGGGGGGG  
 TCGCCGGCGGGCGCGGGCGGGCGGGAGTGGCAGGTCCCCGTTCGCCGCCTGGTGTGCGGCGAACCCAGGGTGGCGG  
 CCAGGGGCGGGCGGCCGGAGTGGCAGGTCCCCGTTCGCCGCCTGGTGTGCGGCGAACCCAGGGTGGCGG  
 GAACCTGGAGCCGCCAGGCCACCAGGACCCCAAGCGTCAACCCCAAGAGCGCCCATACGACGAACCACCGGACCC  
 CGCGGGGGCGCCCTGGCGATGGCGGACTACGGGGCCGTCGTGCCCCCGTCAGGTAGCCTGGGGCGAGGTG  
 CTGGAGGACCGAGTAGAGGATCGAGAAAACGTCTCGGTGTAGACCAACGACCGACCGGGGGCGATAACAGCGTCGG  
 GGCCTCTCGACGATGGCACCAGCGGACAGTCGGAGTCGTACGTGAGATATAACGCCGGCGGGTAACGTAACGACC  
 TTCGGAGGTGGCGGCTGCAGTCGGCGGCAACTCGAGCTCCCGCACCGTAGACCGAGGAAAGAGGTGGTGGT 20  
 GGCATAATCAGCTCGCAATATATCGCCAGCGCGCGCTGAGTGGCGTTATTCCGGAAATGCCGTAAAACAGTA  
 AAACCTCTGAAATTGCGTACGGCCAATCAGCACCCGAGCCCCCGCCCCATGATGAACCGGGCGAGCTCCTCCTT  
 CAGGTGCGGAGGAGCCCCACGTTCTCGACGCTGTAATACAGCGCGGTGTTGGGGGCTGGCGAAGCTGTGGTGG  
 GTGATCAAAGAGGGGCCGTTGACGAGCTCGAAGAAGCGATGGGTGATGCTGGGAGCAGGGCGGGTCCACCTGGT  
 TCGCAGGAGAGACGCTCGCATGAACCGGTGCGCGTCGAACACGCCCGGCCAGCGGTTGTCGATGACCGTGC  
 GCCCGCCGTAGGGCGAGAGCGCGCAGCACCGTGGCGACGGTCTCGTCCCGCACGTCGCGGCCGAGCGCCAC  
 GCCGTGGACGCTGACCCGAGCATCTCTCGAGCTCCCGCGCTGCTCGGGACGCAGCGCCCCAGGCTGGCAACGA  
 CCGCTTCGTAGGGCGGTCCCGTACAGCGCCGTCGCTCCCGCACGTCGCGGCCGTTGCGTGGCGATGTCCCC  
 CGTCTGGGCCCCCTGCCCCCGGGCCCGGGGAGCTCCAAACCCCG 30  
 TGCCCCCTCCTCTACGGGACACGGTCCCCGTCGTCGTCGGGGCCCGCCCTGGGCGCGTCCCGCGCCCC  
 CGCCCCCATGCGGCCAGCACCGCAGCGAGCGCCTCTCGTCGCACTGTTGGGCTGACGAGGCGCCAGAGCGG  
 CGTCGTCAGGTGGTGGTGTAGCACCGCGGATGAGCGCTCGATCTGATGTCGGGTGACGTGGCGTACCGCCGAT  
 TATTAGGGCGTCCACCATATCCAGCGCCAGGTGGCTCCGAACCGCGATCGAAATGCTCCGCCCGCCGAA  
 CAGCGCCAGTCCACGCCACCGCGGGTCTCTGCTGCAACTCGCAGCGCCAGCGGGTCAGGTTGCTGGCAA  
 CGCGCCATGGTGGTCTGGCGCGGGTCCCGGAGCCAGAATCGAATTGCTGATGGCGTACAGGCCGG  
 CGTGGTGGCGTGAACACGTGTCGCGCCTCCAGCAGGGCGTGGCGCTCTTGCGGACCGAGTCGTTCTCGGGCGACGG  
 GTGGGGCTGCCGTGCCCCCGCGGTCCGGCAGCGCATGGTCAAACACGGAGAGCGCCGCCGCGCGTGGCGTC  
 CGACAGCCCCGGCGGTGGGCAGGTACCGCCGAGCTCGTTGGCGTCCAGCCGACCTGCGCCTGCTGGGTGACGTG  
 GTTACAGATAACGGTCCGCCAGGCAGGGCGATCGTCGCCCCCTGGTGTGCCGTACACACAGTTCTCGAAACAGAC 40  
 CGCGCAGGGTGGACGGTCGCTAAGCTCCGGGGGACGATAAGGCCGACCCACCGCCCCACCGACCGATAAAACTCCCG

AACCGCGCTCCAGCGCGCGGTGGCGCCGCGAGGGGGTATGAGGTGGCAGTAGTTAGCTGCTTAGAAAGTCTC  
 GACGTGCGAGGAAACACAGCTCCATGGACGGTCCGCCATACGTATCCAGCCTGACCCGTTGGTATACGGACA  
 GGGTCGGGCCAGGCCATGGTCTCCGTAAAAAACACCGCGACGTCTCCCGCGTCGGAACGTCTCCAGGCTGCCAG  
 GAGCCGCTGCCCTCGGCCACCGTACTCTAGCAGCAACTCCAGGGTGACCGACAGCGGGGTGAGAAAGGCCCGGC  
 CTGGGCCTCAGGCCCGCCTCAGACGACGCCAGGCCACCTGAAGCGCGTCAGCTCAGTTGGTCTGGTGGAGCTT  
 CCCCCGTCGATGTGGGGTCGACCGCCGGAGCAGCTATCTGAAACACATAGGTCTGCACCTGTCGAGCAGGGC  
 TAACAACTTGACGGGCCACGGTGGCTGGACACCGGGGCGGCATCTCGCGGCCATCTGACCGCCGGAGCT  
 GTATGCGGTGGACCGAGGCAGGTACGCTACCCGGCTCTGGCTGAGCCCCGGGTCCTATTGGGCGGCCT  
 CCCCGGGCCCGCCGACCGAAGCCGGAGTCGGCGCGTGCCTCTGGTCTATTCCCAGACACCGCGGAGGAG 10  
 AATCACGGCCCAGAGATATAAGACACGAAACAAACAAGCACGGATGTCGTAGCAATAATTATTTACACACA  
 TTCCCCGCCCCGCCCTAGGTTCCCCCACCCCCAACCCCTCACAGCATATCCAACGTCAGGTCTCCCTTTGTCGGG  
 GGGCCCTCCCCAACGGGTATCCCCGTGGAACGCCGTTGCGGCCGGCAAATGCCGGTCCCAGGGCCGG  
 GCCGAACGGCGTCGCTGTCCTCGCAGCAGGAAATCCCCAAAGTTAAACACCTCCCCGACGTTGCCGAGTTGGCT  
 GACTAGGGCCTCGCCTCGTGCACCTCCAGGGCCGCGTCCGACCACTCGCCGTTGCCGCGCTCCAGGGCACG  
 TCGGTCACTCCATCATCTCTCGCTTAGGTACTCGTCTCCAGGAGGCCAGCAGTCTCGATCTGAGCTGTTG  
 GGTGCGGGGCCCCAGGTTTCACGGTCGCCACGAACACGCTACTGGCGACGCCGCCCCGCGCTGGAGATAATGCC  
 CCGGAGCTGCTCGCACAGCAGCTTCGTGCGCTCCGCCGAGGCTCGAGGCCGACACAAACCGGCCGGGG  
 ACAGGCCAGGACGAACTTGGGGTGCAGTCAAAAATAAGGAGCGGGCACGCCGTTTGCCGCCATCAGGCTGGGCCA 20  
 GTTCCCAGGCTGAAACACACGGTCGTTGCCGCGCATGCCGTAGTATTGCTGATGCTCAACCCAAACAGACCATGGG  
 GCGTGCAGGCGCATGACGGGCCGAGCAGGTTGCGACTGGCGAACATGGAGGTCCACGCCGCGGATGCCGCTCACGGC  
 GTCCATCAGCGCGGGCCCCGGCCTCCAGGCCGCCCCGCGCTGCCGAGGACACGCCGCGCCGCTGCACGCTGGG  
 GGGACGGCGGGACCCCGCATGGCGTGGAGGTGTTGATGAAGTACGTCAGTGCAGTACCGCAGAATCTG  
 GTTGCCATGAGTACATGCCAGCTCGCTCACGTTGTTGGGGCCAGGTTAATAAAAGTTGATGCCGCTAGTCCAG  
 GGAAAACTTTAATGAACCGGATGGCTCGGCTGGTGGACCCGGGGCTGCCGTGGGAAGATGGCCGCTGGAGACTG  
 GGCCTCAGAACCACTGCCAGGTTGGGCTGGCTGGTGGACCCGGGGCTGCCGTGGGAAGATGGCCGCTGGAG 30  
 CTTCAGCAGAAAGCCCAGCGTCCGAGGAGGATGTCACGCCGCTTGTGGCTCTGGTAGGCCTCTGGAGCTGGC  
 GACCCCGCCCTGGCGGCCCTGGACCGTGGCGCTCGGCCGCGAACACACGCCGCTTGTGACGCCAGCTCC  
 GGAAACCCAGGGTACGCCAGGCTCGAAGCTGCCCTCGAAGCTGCTCTGGCGGGGCGCTGGCCGCCGTCAGGCT  
 GGGGGCGCAGATAGCCGACCCCTCGAGAGCGCGACCGTCAGCGTTGGCCACAGAAACCCGTTAAACATGTC  
 CATCACGCCGCCGAGCAGCGGTTGGAAATTGATTGCGAAAGTTGCGCCCTCGACCGACTGCCGCCAACACCC  
 GTGGCACTGGCTCAGGCCAGGTCTGGTACACGGCGAGGTTGGATGCCGCCCGAGAAGCTGAAGCAGGGGACGG  
 CCCGACCGTACGGTCCAGCGTCAGGGACATGGCGTGGTGGCCCTGCCAGACCGTCGCGAACACTGAAGTCC  
 CCCCTCCACCAGGTTGCCATCACGCTGCCACCTGCCGCGTACGCTTGTGACGTTGTTGACGCCGCTGGAGCT  
 GGCCTCGCGGTTGGTGTGATGGCTCCAGCCGCCATGCCGTGGGACCGCCCTGGTCCACGTCAGTACCGT  
 GAGTTCGGCCATGACGCCCTGGCGCCGCGTACGCTCCTGCATGATGGCCGGCGGTCTGGATCCGTCAGGGCT  
 GCGCTTCAGGGCCGAGAAGGCGCGTAGTTCCACGACGTCGCACTCGTGTACATGCTGTTGATGGTCCCGAAGAC  
 GCCGATGGCTCCGCCGGCGCTGGCGAACCTGGATGGCGGCCGGAGGCGATGAGCGTCGTGTACGCAGGC 40

GTGGCGCGTGTCAAGGTGCACAGGTTACAGGGCACGTGGTCTGGTGGAGTCAGCAGTATCGAACACGTCCAT  
 CTCCTGGCGCCGACGATCACGCCGCCGTCGAGCGCTCCAGTAAACAGCATCTTGGCCAGCAGGCCGGGGAAAA  
 CCCACACAACATGGCCAGGTGCTGCCGGCAAATTCTGGTCCGCCAGGACAGGGCGCGGTGGGCCACCGTAA  
 CCCGGCACCGTGTCCCTGCCGGTCCACCTGTGGGTTGGCCACGTGGGTCCCAGGACAGAGAAGAGCGTA  
 AAAGGAGGGTTGCTGTGGTCTTGGTCCGCCGGCGTCCACCTCGGTGAGATGGAGGGCCGAGTTGGT  
 GCTAAATACCATGGCCCCACGAGTCCCAGCGCGCCAGGTACGCCAGCGTGGCGCCGTCAAAGACGCCATCGACAGATA  
 GAGGGCCAGGGCGCATCTCCGCCATGACGGAGGCCAGGCCTGTCGAACCCGCCAGGGCCCTGCCGCC  
 GTCACGCCGCCCGCGGGTCTTACCTGGCTGGCTCGAAGGCCGTGAACGTAATGTCGGCGGGAGGGCGGCC 10  
 CTCGTGGTTTCTGCAAACGCCAGGTGGCGCCGCCGGGCCACGGCGTCCACGTTTGGCATCGCAGTGCCACGGC  
 GCGGGTCCCACGACCGCCTGAAACAGGAGGGCGTGGAGGGGGCGTTAAAAAACGAAAGCGGTAGGTAAAATTCTC  
 CCCGATAGATCGGTGGTGGCGTTGAACGGCTCTGCGATGACACGGCTAAAATCCGGCATGAACAGCTGCAACGGTA  
 CACGGGTATGCGGTGCAACCTCCGCCCTATGGTACCTTGTCCGAGCCTCCAGGTGCAGAAAGGTGTTGAT  
 GCACACGCCCTCTGAAGCCCTCGTAACGACCAGATAACAGGAGGGCGCGTCCGGGTCCAGGCCAGGCCTCACA  
 CAGGCCCTCCCCGTCTGTTGAGGTGCGCCGGCCGGGGGTGAGTCCGAAAAGCCAATGGCGCGTGC  
 CCGCTCGCAGAGTCGCGTCAGGTCGGGCTGGGTGCTGGGTCCAGGTGCCGGCCCGTAAAGACGTACACGGA  
 CGAGCTGTAGTGCAGGGCGTCAGTTCAGGGACACCGCGTACCCCGAGCCCCGTGCGAGAACCCACGACCAC  
 GCCACGTTGCCCTCAAAGCCGCTCTCACGGTCAGGCCACGACCAGGGCGCCACGGCAGTCGGCATGCCGCT 20  
 GCGCGCCGACAGTAACGCCAGAAGCTCGATGCCCTCGGACGGACACGCGCGAGCGTACACGTATCCCAGGGCCCGGG  
 GGGGACCTTGATGGTGGTGGCGTCTGGGCTTGTCTCCATGTCCTCTGTCAAATGGTCCGCGAACGGAGGTAA  
 CCGGCACGACGAGGCCGACAAGGTATGTCCTCCAGGTCAAATCCGGGGGGGGCGCGACGGTCAAGGGG  
 AGGGTTGGAGACCGGGGTGGGAATGAATCCCTACCCCTACCGACAACCCCCGGTAATCACGGGTGCCGATGA  
 ACCCCGGCGGCCGCAACGCCGGTCCCTCGAGAGGCACAGATGCTACGGTCAGGTGCTCCGGGTGGCGT  
 GGTATGCGGTGGTATATGTACACTTACCTGGGGCGTGCCTGGCGCCAGCCCTCCCACGCCCGCGTCA 30  
 CAGCCGGTGGCGTGGCGCTATTATAAAAAAGTGAGAACCGCAAGCGTCCAGTGTCTTAATAATAGCGCCACGCC  
 TATTAGGACAAAGTGCAGCTTCGCGTTCTCACTTTTATAATAGCGCCACGCCACCGCTACGTACGCTC  
 CTGTCGGCCGCCGGTCCATAAGCCCGGCCGGCGACCGAATAAACCGGCCGCCGGCGCCCG  
 CAGCAGCTGCCGCCGGATCCGCCAGACAACAAGGCCCTGACATGCCGCCGGCGAGCCTGGGGTCCGGTA  
 ATTTGCCATCCCACCAAGCGCTTTGGGTTTCTCTTCCCCCTCCCCACATCCCCCTCTTAGGGTTCGG  
 GTGGTAACAACCGCGATGTTTCCGGTGGCGCGCCGCTGTCCCCCGAGGAAAGTCGGCGGCCAGGGCGCGTCC  
 GGGTTTTGCGCCGCCGGCTCGGGAGCCGGCGGGACCCCGCCTGCTGAGGAAACACTTACAACCCC  
 TACCTCGCCCCAGTCGGGACGCAACAGAACGCCACGGCCAACCCAGCGCCATACGTACTATAGCGAATGCGATGAA  
 TTTCGATTGATCGCCCCCGGGTGCAGGAGATGCCCGGGAGAACGCCGGGGGTGCACGACGGTCACCTC  
 AAGCGCGCCCCAAGGTGTACTGCGGGGGGACGAGCGCGACGTCTCCGCGTGGGTGCGGCTCTGGCCGG  
 CGCTCGCGCTGTGGCGCGTGGACCAACGCCGGGGTTCAACCCCACCGTACCGTCTTCACGTGTACGAC  
 ATCCTGGAGAACGTTGGAGCACCGTACGCATGCGCGGCCAGTCCACGCGGGTTATGGACGCCATCACACCGA 40  
 CGGGGACCGTCATCACGCTCTGGCCTGACTCCGGAAGGCCACCGGGTGGCGTTACGTTACGGCACGCCAGT

ACTTTTACATGAACAAGGAGGGTCGACAGGCACCTACAATGCCGCCCAACGAGATCTCTGCGAGCGCATGCCG  
 CGGCCCTGCGCAGTCCCCGGGCGCGTCGTTCCGCGCATTCCGCGGACCACCTCGAGGGGGAGGTGGTGGAGCGA  
 CCGACGTGTACTACTACGAGACGCGCCCCGCTCTGTTTACCGCGTCTACGTCCGAAGCGGGCGCGTGTGCGTAC  
 TGTGCGACAACCTCTGCCCGGCCATCAAGAAGTACGAGGGTGGGGTCGACGCCACCACCCGGTCATCCTGGACAA  
 CCGGGTTCGTACCTCGGCTGGTACCGTCTAAACCGGGCGGAACAAACACGCTAGCCCAGCCGGGCCGATGG  
 CCTTCGGGACATCCAGCGACGTCAGTTAACGTACGCGGACAACCTGCCATCGAGGGGGCATGAGCGACCTAC  
 CGGCATAACAAGCTCATGTGCTTCGATATCGAATGCAAGGCAGGGGGGGAGGACGAGCTGCCCTTCGGTGGCC  
 ACCCGGAGGACCTGGTCATCCAGATATCCTGCTGCTACGACCTGTCCACCACCGCCCTGGAGCACGTCCCTGT  
 TTCGCTCGGTTCTGCGACCTCCCCGAATCCCACCTGAACGAGCTGGCGCCAGGGGCTGCCACGCCGTGGTTC 10  
 TGGAATTGACAGCGAATTGAGATGCTGTTGGCCTTCATGACCTTGTAACAGTACGGCCCCGAGTTCGTGACCG  
 GGTACAACATCATCAACTTCGACTGGCCCTTCTGCTGCCAAGCTGACGGACATTACAAGGTCCCCCTGGACGGT  
 ACGGCCGCATGAACGGCGGGCGTGTTCGCGTGTGGACATAGGCCAGGCCACTTCCAGAAGCGCAGCAAGATAA  
 AGGTGAACGGCATGGTAACATGACATGTACGGGATTATAACCGACAAGATCAAGCTCTGAGCTACAAGCTAACG  
 CCGTGGCGAAGCCGTCCTGAAGGACAAGAAGAAGGACCTGAGCTATCGCAGACATCCCCGCTACTACGCCGCC  
 CCACGCAACCGGGGTATCGCGAGTACTGCATACAGGATTCCCTGCTGGTGGCCAGCTGTTTTAAGTTTTGC  
 CCCATCTGGAGCTCTGGCGTCGCCGCTTGGCGGTATTAACATCACCGCACCCTACGACGGCAGCAGATCC  
 GCGTCTTACGTGCCTGCTGCCCTGGCGACCAGAAGGGTTATTCTGCCGGACACCCAGGGCGATTAGGGCG 20  
 CCGGGGGGGAGGCGCCCAAGCGTCGGCGCAGCCGGAGGACGAGGAGCGGCCAGAGGAGGAGGGGAGGAGCAGG  
 ACGAACGCGAGGAGGGCGGGCGAGCGGGAGGGCGCGCGGGAGACCGCCGGCCACGTGGGTACCAAGG  
 GGGCCAGGGCTTGACCCCACCTCCGGGTTCATGTAACCCCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTACCCCA  
 GCATCATCCAGGCCACAACCTGTGCTTCAGCACGCTCCCTGAGGGCCGACGCAGTGGCGCACCTGGAGGC  
 AGGACTACCTGGAGATCGAGGTGGGGGGGACGGCTGTTCTCGTCAAGGCTCACGTGCGAGAGAGCCTCCTCAGCA  
 TCCTCCTGCCGACTGGCTGCCATGCGAAAGCAGATCCGCTCGGGATTCCCCAGAGCAGCCCCGAGGAGGGCG  
 TCCTGGACAAGCAACAGGCCATCAAGGCGTTGCGACGGTGAACGACCATCGGCCGAGATGCTCGCAGCCCG  
 CGCGCTGGCGCCTCGAACAGCTCCTGGCGATTCCGGAGGGCGACATGCGCCCCCGGGCCTATTCCA 30  
 TGCGCATCATCTACGGGACACGGACTCCATTTGTGCTGTGCCCGGCTCACGGCCGCCGGCTGACGGCGTGG  
 GCGACAAGATGGCGAGCCACATCTCGCGCGCTGTTCTGTCATCAAACACTCGAGTGCAGAAAAGACGTT  
 AGCTGCTGCTGATGCCAAGAAAAGTACATCGCGTCACTACGGGGTAAGATGCTCATCAAGGGCGTGGATCTGG  
 TCGCAAAACAAACTGCGGTTTATCAACCGCACCTCAGGGCCCTGGCGACCTGCTGTTACGACGATACCGTAT  
 CCGGAGCGGCCGCCGCGTAGCCGAGCGCCCCGAGAGGAGTGGCTGGCGACCCCTGCCAGGGACTGCAGCG  
 TCGGGGCCGCTCGTAGACGCCATCGCGCATACCGACCCGGAGAGGACATCCAGGACTTTGCTCCTCACGCC  
 AACTGAGCAGACACCCGGCGCTACACCAACAAGGCCCTGGCCACCTGACGGTGTATTACAAGCTCATGCC  
 GCGCGCAGGTCCCCTCAAGGACGGATCCCGTACGTGATCGTGGCCAGACCCCGAGGGTAGAGGAGACGGT  
 CGCGCTGGCGCCCTCCGCGAGCTCGACGCCGCCAGGGAGGACGAGCCCCCCCCCGCGGCCCTGCCCTCCC  
 CGGCAAGGCCCGGGAGACGCCGTTGCATGCCGACCCCCCGGGAGGCGCTCCAAGCCCCGCAAGCTGCTGGTGT 40  
 CCGAGCTGGCGAGGATCCCGCATACGCCATTGCCACGGCGTGCCTGAACACGGACTATTACTTCTCCACCTGT

TGGGGGCGCGTGCACATTCAAGGCCCTGTTGGAAATAACGCCAAGATCACCGAGAGTCTGTTAAAAGGTTA  
 TTCCCGAAGTGTGGCACCCCCCGGACGACGTGGCCGCGCGCTCCGGGCCGAGGGTCGGGGCGTGGTGC  
 CTACGGCGGAGGAAACTCGTCGAATGTTGCATAGAGCCTTGATACTCTAGCATGAGCCCCCGTCAAGCTGATGTC  
 CCTCATTAACTACAATAATGTCCTCGGGCCGACACGGTCGAATCTCCGCGTCCGTGGGTTCTCTGC  
 CGTTGCACGGGAC  
 CACGAGCACAAACGTGCTCTGCCACACGTGGCGACGAACCGTACCCGGCACGCGTGGCATCCGGTCTATGAG  
 CCGTAGTGCAGGTGGCGGACGTGCCGGAAAGATGACGTACAGCATGTCGGCCCCGTAAGTGGGTCCGGTAAAA  
 CAACAGCCGCGGGTCGACGCCCGCTCCGCGAGGATCGTGTGGACGAAAAAAAGCTCGGGTTGCCAAGAATCCC  
 GCCAAGAGGTCTGGAGGGGGCGTTGTGGCGTGGCCAACACGACCAAGGAGGCCAGGAAGGCCGATGCTGAA  
 TATCGTGTGATCTGCTGCACGAAGGCCAGGATTAGGGCTCGCGCTGGTGGCGCGAACCGCCGCTCCCGCGTT 10  
 GCACGCCGGACAGCAACCCCGATGCCTAGGTAGTAGCCCATCCGGAGAGGGTCAGGCAGTTGTCGCCACGGCTG  
 GTCCAGACAGAAGGGCAGCGAGACGGGAGTGGTCTTCACCAGGGCACCGAGAGCGAGCGCACGATGGC  
 GATCTCCTCGGCGTCTGGCGAGGGCGGAAAAGGCCCGATAGCGCTGGCGCTCGTGTAAACACAGCT  
 CCTGTTGCCAGGGCTCTCCGGAGGGCCGACGCCCCAGAGTCCCGCCGGCCGAGAGGAGCGCAGCG  
 GTGAGGGCGGAGGCTCTCCGGAGGGCCGACGCACCACGCCAGAGTCCCGCCGGCCGAGAGGAGCGCAGCG  
 GCGCTCCTGCCGTGATAGGGCCGGGAGCCGCGATGGGTGTCGGTGTACATACATAGGTACACAGGGTGT  
 GCTCCAGGGACAGGAGCGAGATCGAGTGGCGTCAAGCAGCGCCCGCCTACGGACAAATGTGGGAGCGCG  
 GCTTGGTACAAATACCTGATACGTCTGAAGGTGTAGATGAGGGCACGCAACGCTATGCAGACACGCC  
 CGTCCCGCAGGCCAGTTGGCCTGTGGAGCAGCAGCTCGTCGGGATGGTGGCGGGGATGCCAACAGAACCC  
 AGGGTCAACCTCCATCTCGTAATGGCGCACATGGGTACAGAACATGTGCTTAAAGATGGCCTGGGCC  
 CCCGAAGCAGGCTCACAAACGCCCGTCCCGGGCTCGCTCGGGTCAGCCTCGAGCTGGTCAGCACGGTA  
 CGATACAGTCGAAGAGGCTCGTGTGTTTCCGAGTAGCGGACCACGGAGGCGGAGTCTGCGCAGGGCAG  
 AAGCACGCACCAGTAACAGGTTACACAGCAGGCATTCTCCGCCGGTGCGCCCGGCCGGCGTGT  
 TGCCATCAGAGGCCAGGTGAGGTGGGCTGGGATCGGTTCGGTAAACTGCGCAAAGCGGAGCCAC  
 CGTGCCTGCCCGCATGCGCTTCCCAGGACTGGCGGACCGTGGCGACGGGCTCCGCGCAGCGCAGCTGG  
 GCCCGACTCCCAGACGGCGGGGTGCCGGAGGAGCAGCAGGACCAGATCCCGTACGCCACGTATCG  
 CCTCCGGCTCGGGTCCCCGGCACCCTCGAATTCCCCTGCGAGCGGCGCGCGTACAGCAGCTGT  
 CCCGCCGCGGCCGACCCCTCCGTGCAGTCCAGGAGACGGCGCAATCCTCCAGTTCATCG  
 CGCAGGTCAGGTTCCGATGAGGGCCGGTGGCAGACT 20  
 GCGCCAGGAACGAGTAGTTGGAGTACTGCACCTTGGCGCTCCGGGAGGGCTGGTTGCTTCTGGC  
 GCCGCCGGCACCCGCCGTCGGTACGGAAAGCAGCAGTGGAGAAAAAAAGTGC  
 CGGTGGATGTCGTTATGGTGGGG  
 CAAAGCGTGCAGGAGGCCGACCAGGGTCGCCTCTGGTGCAGAAAGTGGCG  
 GTCCATGACGTACACAAACTCGA  
 ACGCGGCCACGAAGATGCTAGCGGCCAGTGGGCGCCCCCAGGCATTGG  
 ACAGAGAAACCGTAATCGGCCACCC  
 ACTGAGGCAGAGGCCGGTAGGTTGCTTGTACAGCTCGATGGTGC  
 GCGCAGACAGCAGAGGCCGGTCCAGCGCAGAGG  
 TGCGATGGCCGCCGGAAAAGGGCCGGTGTCAA  
 AAAGCCCTCCCCACAGGGATCCGGGGGGGGTTGC  
 CGGGTC  
 CTCCGCGCCGCCGAAACCCCTCCGTGCCGCC  
 CGGGCCCTTGAGGGGGCGGTGACCACGT  
 CGCGCGAAG  
 CGTCCCTCGTCGAGCGTACCGACGGCG  
 ACACCTATCAGTGACTGGCG  
 TCAAGGAGCTCGGCCAGAGAGAGCCTCG  
 TAAGAGGCCAGGAGGCTGGGATCGAAGGCC  
 ACATACGCGC  
 GCTCGAACCGCGACGCTGCCAGGACCCGGGGCGAAGT  
 TGCCATGGCTGGCGGGAGGGCGCAGCG  
 CCAGCAG 30  
 CTC  
 TAAGAGGCCAGGAGGCTGGGATCGAAGGCC  
 ACATACGCGC  
 GCTCGAACCGCGACGCTGCCAGGACCCGGGGCGAAGT  
 TGCCATGGCTGGCGGGAGGGCGCAGCG  
 CCAGCAG 40

GAACTTACGGGACACAATCCCCGACTGCGCGCTCGGGTCCCAGACCCCTGGAGAGTCTAGACGCGCTACGTCTCGC  
 GAGACGGCGCGCATGACGCGGCCGCTGGTTGAGGATATGACCCCCGCCAGCTGGAGGGTGTCTTCCGACTACGG  
 ACGCCAAGCTGAACTACCTGTCGCGGACGCAGCGCTGGCCTCCCTCCTGACGTACGCCGGCCTATAAAAGGCCCG  
 ACGACGCCGCCGCCAGCGACACCGCGTGTGACCGAGCTGCTCGCCCGCAAGCGGGAAAGATTG  
 CGCGGGTCATTAACCAGGTTCTGGACCTGCACCAGATTCTGCGGGCTGACGCCGTGCTGGGGGGACGGTTG  
 CGAACCCCTTGGTGGTTACGCGGGCACGCACGCTCCCATCGCGGCCATGGCGGACTGGGCAAGCCCTACACC  
 GGCCACCCAGGTGACGCCCTCGAGGGTCTCGTCAAGCAATTGGCTATCGTCCCATCTACGTTGCGGGGCGGGGAC  
 GGGGAGGCAGGGCCCTACTCTCCCTCCAGCCTCCAGGTGCGCTTCAGTTCATGCCATGACGGTCCGAC  
 GAGTCGTTCCCATCGAGTATGTACTGCGGCTTATGAACGACTGGGCGAGGTCCCGTCAACCCCTACCTGCGCATA 10  
 CAGAACACCGGGCGTCCGGTCTGTTCAGGGGTTTTTCATGCCACACAACGCCCCGGGGCGATTACGCCA  
 GAGCGGACCAATGTGATCCTGGGTCCACCGAGACGACGGGGTGTCCCTCGGCACCTGGACACCATCAAGGGCGG  
 CTCGGCCTGGATGCCCGCGATGATGCCAGCATGTGGATCAGCTGCTTGTGCGCATGCCCGCGTGCAGCTCGCG  
 TTCGGTTCATGGCCCCGAAGATGCCGGACGGAGACGGATCCTGTGCCCGCCGAGCAGGCTATTACCGT  
 CGCCGCCGAACCAGGGTCCCGAGGCAGTACGGGGCGAGGCCGAGGGGGTGGCGGAACGGGTTCCGGG  
 AGGGGGAGGGTTTGCCCCGCTCCCTGTAACCAAGGGCCTCCGCCGTGGCACCAGGCCGCGGGTCTT  
 AAGCACCTACGGATTGGCCCCCGCGCTGTTGGGGCGGACTCGTCCCTGGGGCCGCTATTGGTGGGTGGT  
 GGTGCTGGCGCGCCTATAAAAAGGACGCACGCCCTAATGCCAGTGCCTCCGGACGCCCTGCCAACAC 20  
 AGCCCTCCCACCGACACCCCATATCGCTTCCGACCTCCGGTCCCGATGGCGTCCCGCAATTACCGCCCCAAC  
 CCGTTACCACCGATAGCGTCCGGCGCTGGCATGCCGGGCTCGTCTTGGCCACCAATAACTCTCAGTTATCATGG  
 ATAACAACCACCCACACCCCCAGGGCACCCAAAGGGCCGTGCGGAGTTCTCCGCGGTCAAGCGGGGACTGACGG  
 ACCTTGGCTGGCCCACGCAAACACGTTACCCCGCAGCCTATGTTGCCGGGCGACGCACCGGCCCTGGTGC  
 GGCCCGCTTGGCTGCCGCACCTATTCACCTTGTGTTGAGAACCTTCAGCAGGCCGGGACCCGTGAGGCC  
 CAGGGAGTTCTCTGGGTGTTTAATCAATAAAAGACCACACGACAGCGACGCCGGTGCAGTACGCGACAGAACTGCG  
 TTCAAGGGAGTGGGATAGGGTCAGCACGGCGTGTGATGAAGCAGCGCCGGGGTCCGCTGTAAGTGTGTT  
 CGCACGTGATGTAGGCTGGTCAGCACGGCGTGTGATGAAGCAGCGCCGGGGTCCGCTGTAAGTGTGTT  
 AGCGGTAACAGGCGGGATCAGCACCGCCAGGGCGCTACGACCGGTGCGTTGCACGTAGCGTCGCACAGAACTGCG  
 TTGCCGATAACGGCGGGGGCGAATTGTAAGCGCGTACCTCTGGAGTCATCGCGATAACGCACTGAATGGT 30  
 TCGTTGGTTATGGGGAGTGTGGTCCCCAGGGAGTGGTCGAACGCCCTGGCCTCGGAATCCGAGAGGAACACGAG  
 GTGGCGTCGAGTCTCGTCAGAGACATACAGGGCTCTGAAGCAGCGACACGGCGGGGGTAGCGTCATGTG  
 AGCGCGAGGGAGGATGCCACGAAGACACCCAGACAAGGAGCTGCCGTGCGTGGATTGTGGAAGACGCGGAAGCC  
 GGGACGGATGGCGGTTTGCGGTGCCCGAACCGAACGCCGGACTACCCCGGGTGCATGCCGTTGGGG  
 TGGGGTTGGGCTGGGGTGGGGCTGGGGCTGGGGTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGG  
 TGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGG  
 CGGGGGCGCGCAGATGTGGTGGCGTGGCCACCGCGTGCCTGAGTGGGCGGGAAACCGGGCTCCGGCGTA 40  
 ACACCGCCCTCCAGCGTCAAGTATGTGGGGGGCGGGCCTGACGTGGGGCGGGTGCAGGGTTGGACCGCGGGAGGC  
 GGGGGAGAGGGACCTGCGGGAGAGGATGAGGTCGGCTGGCCGGGTTGCAGGCCCTAAACAGGGGCCGTGGGGTGGCG

GGGTCCCAGGGTAAGGGAGGGATTCCCGCATTGGACAGCGACCGGACAGCGGGCGCGTAAGGCCTGCCGCTGCC  
 CCGCCTACGGAACCTGGGGGGGTGGCGGGACCGAGGTTAGCGGGGGCGCGGGTTTCGCCCGGGACTGGGACCG  
 ACCGTGCCGGTTGCACCGGGGGCGGAACGGGATCGATAAGGAGAGCGGGAGAAGCCTGCCCGGGACTGGGACCG  
 AGCGGGAGGGGACACCAACAGTGGGGCGCTGGCTCTGGGGTTTGGGAGGGGCCGGGGCGCGCAA  
 TCGGTAACCGGGCGACCGTGTGGGAGGGCAGGCGGCCAACCTGGTGGTCGCGAAGCCTGGTGGCGC  
 GCCAGGGAGCGTGCCCGCGGTGTCGGCGCGCGACCCGGACAAGAAGCGGTAGAACGCGGGAGGAGGCGGG  
 GGGCGGGGGCGGTGGCATCGGGGGCGCCGGGAACCTTGGGGGACGGCAAGCGCCGAAGTCGTCGCCGGG  
 ACGGGCGCCGCCGCGTGTTCGCCGGGACGCCGGTGTGCTCGGAGCCGTGACTGCCGCCAGGGGCCGC  
 GGTGACACTGGGACGTGGGACGGACTGATCGCGGTGGCGAAAGGGGTCCGGGCAAGGAGGGCGCGGGCGC 10  
 CGCGAGTCGTCAAGACCGAGCTCCAGGCCGTGAATCCATGCCACATGCCAGGGGACGGGCTGCCGGGG  
 GCGTCGGTGAATAGCGTGGGGCCAGGCTTCCGGGCCCCAACGAGCCCTCCGCCAACAAAGGTCCGCCGGGG  
 GTCGGGTTCGGGACCGAGGGCTCTGGTCGTGGGGCGCTGGTACACCGATGCCCGGAATAGCTCCCCGAC  
 AGGAGGGAGCGTGAACGCCGCCGAGGATAGCTCGCGAGGAAGGGTCTCGTCGGTGGCGCTCGGGCGAGG  
 ACGTCCTCGCCGCCACCACAAACGGAGCTCTCGGTGGCCTCGCTGCCAACAAACCGCACGTCGGGGGGCGGG  
 GGGTCCGGTTTCCCACAACACCGGACCGGGCATGGAGATGTCACGAGCACAGGACAGGACGGGGCGGG  
 AGGGGCCGCTCGCGATGAGCGGGACAGGGCGGGAGCTGTGCCAGACACGCTTTCGATGGGTTAAGGTG  
 CGGTGCAGGAGGCGGACGGCCACGTCTCGATGTCGGACGACAGGCATCGCGAAGGCGGTCCGCCGAGCG  
 CGTAGTCAAACAGCGTGGGCACAGCTCCAGTCCAGCTCGGGAAAAGGGCGTGGTGGCGAGCGCCACGACG 20  
 ACGGGCGGCCAGGAGCACTGCCAGCAGCAGGTCCATGGCCGTAACGCGCGCCGGGGTGGGTGGCG  
 GCGGCCGGCACGGCAGCTGGCTGGCCGGTAGAGGGCGTTGGGGGAGCGGGGGGTGACGCCCTCGCC  
 CCCGAGGGCTAGCGTCTGCCAGATTCCAGACCGCGGTAGAAGGGCGTCAGAAACTGTCATACTGTGAGTC  
 TCCGAAACATGCAGGTCAAAGAGCGGCCAGCGCGGTGCTTGGAGACACATGCCCGAGGACGCTACCGCC  
 AGCGCCTGGCGGACTCAGCTTCCCAGCGCGCCAGTCTGCCAGCCGTGCTGGTCCAGCTCGGGACCGAGCG  
 AGGGGGTCGGTTTCGGACAACCTGCCCGGCCAGTCTGCCAGCCGTGCTGGATGCCAGCGCTGCAGAATAG  
 CCTCCGGCGAAAAGCTGGCAGCACGCGGATGCCAGCGGGCTGGATGCCAGCGCTGCAGAATAGCTGGAA 30  
 TCTGCTGCGTTCTGAAACGCACGGGGAGGGTAGCAGCGCCACAGCACGTCGTTCTCGTTAAAGGAAACG  
 GTGAAATGTGTTCCGGGGAGCTGGCACCAGCGCCACAGCACGTCGTTCTCGTTAAAGGAAACGCGGTGC  
 GAGCTCTGGGTCCAGCGGGCCCGGGCGCCGCTACCCCCCATTCCAGCTGGGCCAGCGACACCCAAA  
 TCGCGCGTAGAGTGGTCGCGACGAGGCGACGAGCTGGCGCTGGCGATCCAGGCGCTGGATGCCAGCG  
 CGGTGGCGCACAAAGCGTCCGAAGAGCTGAAAGTTGGCGCTGGCGTGGATGCCAGCGCTGAGGGCAGCT  
 ACGGTGAGGACGTACATGCCGTGACGGTCAGGCCACTCCAGGGTGTCCGTGGAAGCGGGGGCGAATGC  
 GCCTCGGGACACATCAGCGCGCCAGCTGGTCAGCGCGTACTGCCAGCGCTGAGGGCAGCTGAGTGGCG  
 TCCGGGACAAAAAGCTGGGGCGAACGGCTATCCAGCGTACTGGTGGCTGCCAGCACCAAGGGCCCCGG  
 CCGCTCACTCGCAGGTACGCCCTGCCCGGGCGCAGCATCTGCCAGCGCTGGCGTGGCGCCGGACGCC  
 CGGGCGCGGGCGTAGGGCGGAAGATCCACGAGCAGGGCGCGGGCGGCCGCCGCGCCGTCTGGC  
 GTGGCCTTGGCGTACCGCGTATATAAGCCATGCCGTTGGATGAGCTCCCGCGCCGGAAACTCCTCCACCG  
 CATGGGGCCAGGTCCCCGCCACCGCGTCCAATTCCGCCAACAGGGCCCCCAGGGTGTCAAAGTT  
 CATCTCCAGGCC 40

ACCCTTGGCACCACCTCGTCCCGCAGCCGGCGCTCAGGTGGCGTGTGGGCCACGCGCCCCCGAGCTCCTCCACG  
 GCCCGGCCCCGCTGGCGCTTGGCGCCAGGACGCCCTGGTACTTGGCGGAAGGCCTCGTAGTCCGCTGGGCT  
 CGCAGCCCCGACACAGTGTGGTGGTGCCTGCAGGGCGAAGCTGCTCGATGCCGCGAAATCCCTCGGGCGAT  
 TTCCAGGCCCCCGCGAACCGGCCGAAGCGACCCCATACCTCGTCCCCTCCGCTCGCTCGAAAGACCTC  
 CGCAGGGCCTCGACGCCGACGGGTGTCGAAGAGCAGTGCAGGCCGCGCCCTGTCGCTCAGGAGGCCGGCG  
 TCGCCGCTGCCCGCTTAGCGGTGCGTCTAAAGGTGCGCTGGCATGTTCAACCAGGCACCGCTGCACGTC  
 AGCTCGCGCCTTCTCCGTCTGGTCCAACAGAATCTGACCTGATCCGCGATCTCCTCCGCGAGCGCGCTGGTCC  
 AGCGTCTTGGCACGGTCGCCGGACGGCAACCACCTCAGCAGGGCTTCAGATTGCCAGACCCCTGGCCTCGAGC  
 TGGGCCCGCGCTGCCGCCAGCACCTCCGCAACCCCGCCGTACCCGCTCGGTGGCTCGGCCGCTGCTGT 10  
 TTGGCGCCACACGGCGCTTGGTATCGGCCAGGTCTGCGGTACGAATGCGACGTAGTCGGCGTACGCCGTG  
 TCCTCACGGGCTCTGGTCCACGCGCTCCAGCGCCACACAGCCACCAGCGCGTCTCGCTGGCAGGGCAGG  
 GTGACCCCTGCCGGACAAGCTGGCGGCCGCCGGTGTGCGCACCGCGGATATCTCCTCCGCGGCCGGCG  
 AGGTCCAGGCCACGCTCCGATCGCGCCGCGTGGCCGGAGGGCGTCAGGCGATCGCGGATATCCACGTAC  
 TCGCGTAGCCCTTGAAAAAACGGCACGTACTGGCGCAGGGCCGGCACGCCCGGAAAGTCTTCCGACAGGTGAGG  
 ACGGCTCGTGGTAGTCGATAAACCGCTGTTACCTGGCCGCTCCAGCAGCCCCCGCGAGCCGAGGCCG  
 GCCAGGGCTCGGTGTCCACCGAAACATGTCGGCGTACGTGTCGGCGCCGGGAAGGCCGCGCTCCAGTCGATG  
 CGGTGAATGGCTGCGAGGGGGAGCATGGGTGGCGCTGGTCTCGGGGTGTATGGTTAACGCAAGGGCGTC  
 TCCAGGGCAAGGTACCGCCTGGCGTTGGTCCAGCGCTGCTCGGCCGCTTCGGAAGTCCGGGGTTGTAG 20  
 CCGTGCCTGCCGCCAGCGCCTGCAGGCAGGGAGCTCGACCACGTCAAACCTCGGCACCGCTTCCACGCCGTCCAGC  
 ACGGCCTCACGTCGGCGCCAGCGCTCGTGGCTACTGCGGGCGCGTGGCCGATGACCTTCCAGCTCCTGCAGGGCGCC  
 GTGGCGGCCTCAAGTTCGTCGGCGCGTGGCGATGACCTTCCAGCTCCTGCAGGGCGCCGGCTGAGGTGGCG  
 GGGGAGTGGTCCCCGGCGTCCCTCGCGTGCAACAGGCCCCGAACCTGCCCTCGTGGCCGCGAGGCTTCCGC  
 GCGCCGGTGGTCGCGCGTGCAGGAGCATGCTCTCCCTCGGCGCTGGTGGCGCCGGCGACC 30  
 TGGACGACAAGGTGGCGCAGCCGACCCTAAGGTCGTGAGCTGGCGATGGCCCCCGCGCGTCCAGGGCAACCGA  
 GTCGCCTTGACGTATCCCGGGCGTGTGGCCATGGCGCTAGGAAGGCCAGGGGGAGGCCGGTCGCTGGCG  
 GCGCCAGGGCGTCACTGCGTCGACCGAGCACGGCGTGCAGGCGCATCCACCGTCAGCGGGGTCTGCC  
 GTCGCGACGGCGCGCTGCCGGCGTTGATGGCGTTCGAGACGGCGTGGCTATGATGGGGCGTGAACGGCGAAGAAC  
 TGCAAGAGAACGGAGTCGGGGCGTTGGCAACAGGTTCTTCAGCACCACGAAGCTGGATGCAAGCCGGAC 40  
 AGAGCCGTGCCGTGTCCGGAGTCGGGTGCTCCAGGGCATCTCGGTACTGCCAGGCCACATGTCCGCC  
 AGCGCCGCCAACCTCCGGGGCGCCGGGAACGCCCTCGGCCGCTCCCGCCTCGAGCATTGCCCTCAGGGAGCGCG  
 AGGGTCGTAGGACGGCCGGACAGGCCTTAGCCCCACAAAGTCAGGGAGGGCCGCAGGACCCCTGGAGTTGTGC  
 AAGAACTTCTCCGGCGTGCAGGCCACCTCGCCGCTCCCGCCTCGAGCATTGCCCTCAGGGAGCGCG  
 CGCTCCGAAACGGGACGGCGCATCGGGGGCGAGCTCGCCGTAGCTTGGCGCATCCATGGCCCGCCTGCC  
 AGCGCTTCCCTCGGCCATGCGGTGGCCTCTGGCGACAGGCCGCGTGTGGGGTAGGGCGACGCCGGCGCAGGA  
 ACAAAAGGCCGTCGCTGTCAGCTGCTGGCCAGGGCCGATCTAGGGCGTCAAGCGCCGAGCTCGGCCAGACCC  
 GAGCTGCGGGCGCGCTGCTGGCGTTAATGTCGCGGATGCTGCGGCCAGCTCGTCCAGCGGCTTGCGTTATCAGC  
 CCTTGGTTGGCGCGTCCGTCAGGACGGAGAGCCAGGCCAGGTCTCGGGGCGTCCAGCGTCTGGCCAGACCC

ATCAGATCCCGAACAGGATGGCGTGGGCTGGTCGGATCGGGGGCGGGCGGGAAATGGCGGCCTCGCGCATG  
 TCCCGCGTGTGCTGGCGAAGACAGGCAGGGACTCTAGCAGCTGGACCACGGGCACGACGGCGGCCGAAGCCACGTGA  
 AACCGGCAGGTCGTTGTCGCTGGCCTGCAGAGCCTGGCGCTGTATACGGCCCCCGGTAAAAGTACTCCTTAACC  
 GCGCCCTCGATCGCCGACGGGCCTGGTCCGCACCTCCTCCAGCGAACCTGAACGGCCTCGGGGCCAGGGGGGT  
 GGGCGCGAGCCCCCTGCAGGGCCCGCCCCGGCGGGGCATTACGCCGAGGGGCCCGCGTGTGAGACCGCG  
 TCGACCCCCCGAGCGAGGGCGTCAGGGCCTCGCGATCTGGCGATCCTCCGCCTCCACCTAATCTCTCGCCACGG  
 GCAAATTGCCAGAGCCTGGACTCTATACAGAACGGTTCTGGGTGCGTCGGGTGGCGGGGCAAAAAGGGTGTCC  
 GGGTGGGCCTCGAGCGCTCCAGAACCCACTCGCCGAGGCAGTGTATACAGATTGCCGGGGGCCCGCGAACGCTGC  
 AGCTCCAGGTCGAGTCCCCGTAAGGCGTCCCGTCCAGCACCGTGTGGACGAGGGCAGATGGCGGCCACGTCGGCCAGG  
 10 AGCGCCAGGGGACCGATCAGAGAGTTTCGTCAGCACCGTGTGGACGAGGGCAGATGGCGGCCACGTCGGCCAGG  
 CTCAGGCGCGTGGAGGCCAGAAAGTCCCCCACGGCGTTTCCGGGCAGCATGCTCAGGGTAAACTCCAGCAGGGCG  
 GCGGCCGGGCCGGCACCCCGGCCTGGGTGCGTCCGGGCCCGTTCTCGATGAGAAAGGCAGGGACGCGTCAAAG  
 AAAAAAATAACACAGAGCTCCAGCAGCCCCGAGAACCGGATACCGCGACCGTAAGGCAGTGGTGAGCCGAA  
 CACCGGGCGACCTCGCAGGGCCAGGGCGGGAGCACCGGTGAACCTAACCGCCGTGGCGGCCACGTTGGGTGGCC  
 TCGAACAGCTGGCAAGGTCTGCCCCGGGGCTCGGTGAGCGGGAGTCTTCAGCGCCTCGAGGGCTCGAGGGAC  
 GCCGGAACCGTGGGCCGTCGCCTCGCCCGCTCGCGACCGGGCCCGGCCGGTGGGGTGGCGAGGCGAGG  
 ACAGGCTCCGAACGGAGGGACCGCGGGCCAGGGGTTTGCCTTGGGGTGGATTCTTGGTTG  
 GCAGGGGGGCCGAGCGTTTCGTTCTCCCCGAAGTCAGGTCTTCGACGCTGGAGGCCAGTCAGGTGGCTCGG  
 CGCGCTTGGGAAGGCCGGCGAGTAGCGTCCCCGGTGGCGACCAACCGGAGCACGCCATCTCAGGACCCGCATG  
 TCGTCGTATCTTCTCGGCCGCTCTCGGGCGGGCTGGGGCGAGGGGATCCGTGGGTGGGTACCCCTCAGGGCACC  
 20 GCGCCACCGGAGGGTGGGTGGCGAGGGGACTCGGTGGGGCTGGGGCCCGGGTGGGGTGGGATCGCGAGGGT  
 GGGTGGCGAGGGTGGGTGGCGAGGGGACTCGGTGGGGCTGGGGCCCGGGTGGGGTGGGATCGCGAGGGT  
 GCGCCCGATTGGCGCTTGGCCTCTGGTTTGCGACGGACCGGCCGTCCCCGGGATGTCTCGGAGGCCCTGT  
 TCGCGACGGCCGGGTGGCGACTGGCGGTGTGGGGGGTGGGGCCCGTGGGGCTACCCCTACCCCTCCCG  
 GGGCCCACGCCGACGCAGGGCTCCCCCAGGCCGCGATCTGCCCGCAGGGGGTGCATGGCCACGCCGTT  
 CTGAACGCTCGCCTCGCAGGTAAGTCTCGCTGGCCCCGTAAGATGCAGAGCCGCGCCGTCAAGTCCG  
 30 CAGGACGCCGAGGGTTCCGGGCCGACGGCACGAAAAACACCATGGCTCCGCCACCGTACGTCCGGCGATCG  
 GCGGGTGGGATGGATACATGTCCCCCGCCGACTTGGCGATGAACCGGGGGTGCCTCCGGAAAGCCGTGC  
 GTCAAAAGGTATGCGGTGTCGCCGCTCTGAACAACCCATCCCTAGGGGCAATGGTAGGAGCGTGTAC  
 CGACAGGGCGCCACGGGCCGGCGAAGAACGTGTGTGCGGGCATTGTCTCCAGCAGGCCGCCGGCT  
 40 AACGCCACCTCGCCGTATACGCGCAGAGAACACAGCGCAGTCCGCCGCGCCCTGGGTACTCGAG  
 AGCTCGACGATCGAACACATGCGCGGCCAGGGCCCGGGTGCAGGGCCACATCAAATATGAG  
 GCGTGGAGTGGGATCGCTTCCGCGATCATATGTGCCCTACTGGCAGAGACCCGGCTGTTA  
 TGACCGGACCCCGGGTTAGTGTGTTCCGCCACCCATGCCCGTACCATGGCCCCGGTCCCC  
 GCGTGGGATCGCTTCCGCGATCGCTTCCGCGATCATATGTGCCCTACTGGCAGAGACCCGGCTGTTA  
 ACAGAGTCGCGGTGATCGCTTCCAAAAACCGAGCTGCGTTGTCTGCTTGTATCTTCCCCCCCC  
 CACACCATAACACCGAGAACACACACGGGGTGGCGTAACATAATAAGCTTATTGGTA  
 ACTAGTTAACGGCAAG

TCCGTGGTGGCGCACGGTGTCCCTCGGCTCATCTCGTCCTCGACGGGGTGTGGAATGAGGCACCCCTCG  
 CGGTCCGCCTGGCGTGGCCGTGCCATAGGCCTCCGGCTCTGTGCGTCCATGGCATAGGCGCAGGGAGACTGTT  
 CCGCGTCGCGGACCTCCAGGTCCCTGGAGACTCCGGCCGGTAACGGACGAAACCGCGAAGCGCAAACACGCCG  
 TCGGTACCCCGCAGGAGCTCGTTCATCAGTAACCAATCCATACTCAGCGTAACGGCCAGCCCCCTGGCAGACAGATCC  
 ACGGAATCCGAACCGCGTCGTCTGGCCAGGGGGCCGAGGCTGTAGTCCCCCAGGCCCTAGGTCGCGACGGCTC  
 GTAAGCACGCGGTGGCCGGGCTTGCAGGGGGCGTCCTCGGCCATGCGCATTACCTCTGGATGCC  
 GCGCGCGCTGGTGGCCGAGCTGACCAAGGGCGCCACGACCACGGCGCTCCGTCTGAGGCCCTCACGTGTCG  
 TGGAGTTCTGGACAAACTCGGCCACGGCTCGGTCCCGCGCCGCGCAGGCTTGATAGCAGGCCGAGAGACGC  
 CGCCAGCGCCTAGAAACTGACCCATGAAGCAAAACCGGGACCTGGTCTCCGACAGCAGCTCGACGCCGGCG 10  
 TGAATGCCGGACACGACGGACAGAAACCGTGAATTTCGGCCGGACCGACGGCAGCACGGTGTCTCGACACC  
 TGGGCCGCCAGCTCGCACACCCCCCAGGTGCGCCGTGGTGTGATGACGGAACGCAGGCTCGCAGGGACGCG  
 ACCAGCGCGCTTGGCGTCGTGATACATGCTGCACTGACTCACCGCGTCCCCATGCCCTGGGGGCCAGGGC  
 CCCAGGCGGTGGCGTGTCCCCGACCACCGCATACAGCGCGCCGCGCTCTCGAACCGACACTCGAAAAGGCG  
 GAGAGCGTGCATGTGCAAGCAGCACGATGGCGTCTCCAGTTGGCAATCAGGGGGTCTGCGCGCTCGCG  
 AGGTCTCGACGACCCCCCGGGCGGCCAGGGTACATGCTAATCAACAGGAGGCTGGTCCCCACCTGGGGGGGG  
 GGGGCTGCACTGGACCAGGGGCCAGCTGCTGACGGCACCCCTGGAGATCACGTACAGCTCCGGAGCAGCTG  
 TCTATGTTGTCGCCATCTGCATAGTGGGCCGAGGCCCGGGCGGGTGTGAGGAGGGTAATCAGCGGCC 20  
 AGTTGGTGGCATGCCCTCGACCGTGGGAGATAGCCAGCCAAAGTCCCAGGCCAACACACGCAGGGCG  
 AACTCGACCGGGCGTGGAGGTAGGCCGCGTACACGTGGCCCTCAACCGTCCCCGACCACCGAGGAGAACGTTAG  
 GGGACGAAGCCCAGGGTGGCGAGGACGTTGGGTGAATGCCCTCGAGGGCGGGAAAGCGGATCTGGTCGCCGGCG  
 AGGTGGACAGAGGGGGCGTGGCTGGCTGCCGACGGGAGAACGGCGGACAGCGCGTGGCCGGGGGGGGGG  
 ATGTCCCAGTGGCTGACCATACACGTCGATCCAGATGAGCGCCGCTCGCGAGAACGGCTGGGTGACCGGAAC 30  
 AAGCGCGCTCGGCCCTCAAACCCCCACGAGCGCCGCGCAGGCTCGCCAGATGTTCCGTCGGCACGCCCGA  
 CCCATGATACCGGCCAGCGTCTGGCTCAGAACGCCCGACAGGCCGACCGCCCTCGCAGAGCCGCCGTGCGTGC  
 TCGCTGGCGCCCTGGACCCGCTGAAAGTTTACGTAGTGGCATAGTACCGTATTCCCGGCCAGACAAACACG  
 TTCGACCCCGCAGGGCAATGCACCCAAAGAGCTGCTGGACTTCGCCAGTCCGGTGGCCGGCGTCCGGCGGGGG  
 ACGCCCGCCGCCAGAAACCCCTCCAGGGCGAAAGGTAGTGCAGTGCAGGCGTGAACCCAGCGTCGATCAGG  
 GTGTTGATCACCACGGAGGGCAATTGGTATTCTGGATCAACGTCCACGTCTGTCAGCAGAGCCAACAGCCGTG 40  
 TGGCGCCGGCGAGGGCTGCTCCCCGAGCTGCAAGCAGGCTGGAGACGGCAGGCTGGAAAGACTGCCAGTGCCGACGAA  
 CTCAGGAACGGCACGTGGATCAAACACGCCACGTCCGCGACGCCGCGCATTAGCGTCCCCGGGGCGCACAG  
 GCCGAGCGCGGGCTGACCGGCTGAGGGCGTCGACACCGCACCTCGCGCTGCGAACCATCTGTTGGCCTCC  
 AGTGGCGGAATCATTGGCCGGGTCGATCTCCGACGGTGTGCTGAAACTGCGCCAACAGGGCGGGGACACACA  
 GCCCCCCCGCTGGGGGTCGTCAGGTACTCGTCCACCAGGGCAACGTAAGAGGGCCGTTGAGGGAGTGAGGGTC  
 GCGTGTCTATGCGCTGGAGGTGCGCCGAGAACAGCGTCACCCGATTACTCACCAGGGCAAGAACGGAGGCCCT  
 TGCACGAACGGGGCGGGGAAGAGCAGGCTGTACGCCGGGTGTAAGGTTCGCGCTGGCTGCCCAACGGACCGGC  
 GCCATCTTGAGCGACGTCCCCAAGGGCCTCGATGGAGGTCCGCGGGCTCATGGCCAAGCAGCTTGGTACGGTT  
 TGCCAGCGGTCTATCCACTCCACGGCGCACTGGCGACCGGCCAGGGCCGCCGGTGCAGGCCGGCG

AATCCAGCGCATGGGACGTGTCGGAGCCGGTACCGCGAGGATGGTGCCTTGATGACCTCATCTCCCGAAGGCCT  
 GGTGGGGGCCCTCGGGGAGAGCCACCACCAAGCGGTACGAGCAACCCGGGAGGTTCTCGGCCAAGAGCGCCGTCT  
 CCGGAAGCCCGTGGGCCCGGTGGAACCGCAGCGCACAGGTGTTCCAGCAGCGGCCAGCATGCCCGCGTCTGCCGGG  
 CGATGGCCGTTCCGACAACAGAAACGCCCATGGCGCGCAGCTTGGCGTGGCCAGAACGCCGGTCTCGTCCG  
 CCCCGTTGCCGTCTGGCGTGGGGTTGGCGGTGGGAAGGCCAGGCTAGGCTGCCAATAGGCCTGCATAGGTC  
 CGTCCGAGGGCGGACCGCGGGTAGGTCGTACGACGGGGCTCGACGGAGACCGCGGTCTGCCATGACGCCG  
 GCTCGCGTGGGTGGGGACAGCGTAGACCAACGACGAGACCGGGCGGAATGACTGTCGCGCTGTAGGGAGCGCG  
 AATTATCGATCCCCTCGGCCCTCCAGGAACCCCGCAGCGTTGCGAGTACCCCGCTTCGCGGGGTGTTATAACGG  
 CCACTTAAGTCCCAGCATCCCGTTCGCGGACCCAGGCCGGGATTGTCGGATGTGCGGGCAGCCGGACGGCGT 10  
 GGTTGCGGACTTCTGCGGGCGGCCAAATGGCCCTTAAACGTGTATACGGACGCCCGGGCAGTCGGCAAC  
 ACAACCCACCGGAGGCGGTAGCCCGTTGGCTGTGGGGTGGTCCGCTGTGTGAGTGTCCCTTCGACCCCC  
 CCCCCCCCCCTCCCCCGGTCTGCTAGGTGCGATCTGTGGTCGCAATGAAGACCAATCCGCTACCCGCAACCCCT  
 CCGTGTGGCGGGAGTACCGTGGAACTCCCCCCCACACACGCGATACCGCGGGCAGGGCCTGCTCGCGCGTCC  
 TCGCCCCCGATCTCGCCCGACGGCCAGTGCTCCCCAGGGGGTGGGACCCCGGAGGGCGGCCAGCACGCTGT  
 GTGCTTGCCTGGACGGCACAGACCGCCCCCTGGCGCTGACCCCCAACGACGATACCGAACAGGCCCTGGACA  
 AGATCCTGCGGGGACCATGCGGGGGGGCGCCCTGATCGCTCCCGCGCCATCATCTAACCGCCAAGTGTACCC  
 TGACGGATCTGTGCCAACCAAACCGGATCGTGCCTGGCTGCTTCTGGCGCTGCGCACCCGCCACCTGCCTC  
 ACCTGGCCCACCGCGCCCGCCAGGCCAGACCGAGCGCTGGCGAGGCCCTGGGCCAGCTGATGGAGGCCA 20  
 CCGCCCTGGGTGCGGGGAGCCGAGAGCGGGTGCACGCGCGCGGGCTCGTGTGTTAACCTCTGGCGCGT  
 GTGCCGCTCGTACGACCGCGCGACGCCCGATGCGTACGGCCACGTACGGCCAACCGCGGACGCCG  
 TGGGGCGCCCTGGATCGTTTCCGAGTGTCTGCGGCCATGGTCACACGACGTCTCCCCACGAGGTATGC  
 GGTTTTCGGGGGCTGGTGTGTTGGTCACCCAGGAGGAGCTAGCGAGCGTACCGCCGTGTGCGCCGGGCCCCAGG  
 AGCGCGCACACCGGACCCGGCCGGCGCCGCTGCCGTGATCCTCCGGCTGTGCGTGGACCTGGACG  
 CCGAGCTGGGCTGGGGGCCGGCGCGGGCTTCTGTACCTGGTATTCACTTACCGCCAGCGCCGGACCAGGAGC  
 TGTGTTGTGTACGTGATCAAGAGCCAGCTCCCCCGCGCGGGTGGAGGCCCTGGAGCGGGTGTGGCGCC  
 TCCGGATCACCAACACGATTACGGCACCGAGGACATGACCCCCGGCCAAACCGAACCCCCGACTCCCCCTCG  
 CGGGCCTGGCGCCAATCCCCAACCCCGCGTTGCGCTGGCCAGGTACGAACCCAGTTCGCGCACAGGCTGT 30  
 ACCGCTGGCAGCGGACCTCGGGGCGCCCACCGCACGCACCTGTACGTACGCCCTTGCGAGAGCTCGGCATGA  
 TGCCCGAGGATAGTCCCCGCTGCCTGCACCGCACCGAGCGCTTGGGGCGGTAGCGTCCCCTGTTATTCTGGAAG  
 GCGTGGTGTGGCGCCCGCGAGTGGCGGGCATGCGGTGAGCGTAGCAAACGCCCGCCACACACGCTCCGCC  
 CAACCCCTCCCCGCTGTCACTCGTGGTCGTTGACCCGGACGTCCGCCAAATAAGCCACTGAAACCGAACCGGA  
 GTGTTGTAACGTCTTGGCGGGAGGAAGCCGTATAGCATACTTACGAAGTTATAGCGCGAAGTTCTATTCT  
 CTAGAAAGTATAGGAACCTCGAATTGGTCGACGGATCAAACCGCGGAAGACCCAGGCCCTGGGTGTAACGTTAGA  
 CCGAGTTGCCGGGCCGGCTCCGCGGGCAGGGCCGGCACGGGCTCGGGCCCCAGGCACGGCCGATGACCCGCT  
 CGGCCTCCGCCACCCGGCGCCGAACCGAGCCGGTGGCGCACCCGGACGTGGGGCGAGAACGCGACCCGCGT  
 CGGCCGAGGCCAGACCACCAAGGTGGCGCACCCGGACGTGGGGCGAGAACGCGACCCGCGTGGGGTGC  
 CGGGGGTGCAGGGGGCTTCGGCGCCCCCTCCCCGCCCGCGTGCAGGCGCAGGCGGCCAGGTGCTTCGCGGTGA

CGCGCAGGCGGAGGGCAGGCAGCGCGGAAGGCAGGAAGGGCGTGAGGGGGGTGGGAGGGGTTAGCCCCGCCCG  
 GGCCCGCGCCGGCGGTGGGGCCGGGGCGGGGGCGCGCGGTGGGCCGGCCTCTGGCGCCGGCTCGGGGG  
 GGCTGTCCGCCAGTCGTCGTACATCGTCGTCGGACCGGACTCGGAACGTGGAGGCCACTGGCGCAGCAGCG  
 AACAAAGAAGGGGGGGCCACTGGCGGGGGCGCGGGGGCGGGCGCTCTGACCACGGTTCCGAGT  
 TGGCGTGAGGTTACCTGGGACTGTGCGGTGGGACGGCAGCGCCGTGGGCCCGGGCGGGGGCGGGGG  
 GATGGCGGGCGCGGCCATGATCAAGCTCATGGCGCCGCGCTCTGCTTCTGGAAAGGCTGCGCTCCGCGCGTGG  
 TGCTCCGGGAAAGTTGCGCTCCGCGCAGGGATGCTCTGGAAAGGTTGCGCTCCGCGCAGGGATGCTCTGGGAA  
 GGCTGGTCTGGCGAGGATCGGAACCGCCGCTCGCTCTGCTTCTTGTCTCGCTTGTCTGGATGGAACCAG  
 ATTGGTTCTGAGTAGCTGTCAGCGTCTGGTACGCTCGCCGCTGCGCTTAAGGAGTCTTCACCGGCCCC  
 10 CCACTCTCCGCTGGCCAATCAGCGAGCCGAGGCTTGGGCCAGGAATCTTCAGCAGTTCGCGTCTGGTGG  
 AGCTCCCCGCCTCCCTGAGTAATCGGAGTTGTGGGTCGCCCTGTCCAGAACTCTCCAGAGGTTCTGGGTT  
 ACTGGAGAGTACGGATTCTGAGGGGGAGGGTGTGGGAAGTGCTGGTGCTACTAGTGACACTGTTGCTATGGCAGC  
 CATTACTAAGGCCTGTGGAATGGACAAGAAAGATCACCTCTAGCTCGGTGTTGTACAGTTGTTGATTTGTG  
 GGGTTTCGCCAACCGCACAGTTCTGAATATGGGGTTAAAGGCTAAAACCTAAGGCTAAAACCTCTCCCCGCCAAG  
 TTAGGAGACCCAGGGAGATGCCTGGGGCGTGTCCGGTGACGTGATCCTCTCCAATCGCGTTACAATGGCAGTGCTG  
 CCTCTGACCTCATGGACTAATTAGGAACTAGAGGCTCTGTCCCAGCACAGGCTCAAAGTTGCCGGAGGGCGGG  
 GGGGGTGGGGGGACCCGGCTGCTCAGTTGGATGTTCTGGAGCTCGTACCCGCGATGCCCTAGAGGATCTA  
 CTAGTCATATGGATAAGCCTGGAACCTCGTCCAGGTGCTGCAACCGAGAGTCTCAGCCTCCAGCAGAGTCCTGGT  
 20 GGGGAGTGGGAGATAGGGTCAGCTCCAGCTGAGTAGCATGTCCTGCCACTGCAGGATCAATCTCTATTGTGACCAT  
 TGTCAATAAAAGCCACACAGTCATATACCCACAGATATATACTTAGCCAACCCATATTGAGACACAGGGAGACCC  
 ACATGCAGATTCCCACAGTCGGAGGCAGGGCAAATGAATTGCTAACACTTATATCAGACTCCTCAGATCAGTCCTCG  
 CCTCCCCACCAAGGCCAACGCCATGACCTCATCCTCTGGAGGGAGGCCATTCTCATGCTAATTATTGCCCTTTG  
 TCCACACTACCCTGGAGGGCTAAGAAGGGAGGGCTCTCAGGGGAAGTGGATTCTCAGGCTGTTCCCAGGGGA  
 TGGCTCTCTCTGCCCTCAGAGCTGGTAACAGACAAAAGCAAATGAATTGAGCTCCCCTCTCAAATCCTTTCAG  
 ACCTCAAACGCCAGTGGTACATTCTCAGAGCTGCCCTCCCTCAGAGGACTGACTGGGCTAAAGCC  
 CATCTCAGGATCACAAACTCTCAGGGATCGGATCTGCCCGGGCTAGCACCGTAAGAGCTCGTACCTATCGATA  
 GAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTGCACTGGGACAGCCTATTTGCTAGTTGTTGTTCTGTTGATG  
 30 GAGAGCGTATGTTAGTACTATCGATTACACAAAAACCAACACACAGATGTAATGAAAATAAAGATATTTATTGCG  
 GCGATCCGGAACCTTAAT (SEQ ID NO: 1)

## 【 0 1 1 3 】

SEQ ID NO: 2 ネスチンプロモーター

aacctgaag agtttgtat ccttagatga gggcttagc cccagtcatg cctctgagg	60
gaagggtcca ggcagctcg aggaatgtaa ccactggcgt ttgaggctcg aaaaggatt	120
ggagaaggg agctgaattt attgcttt gtctgttacc agctgggg gcagagagag	180
agccatcccc tggaaacagc ctgagaattc ccactcccc tgaggagccc tcccttcata	240
ggccctccag atggtagtgt ggacaaaagg caataattag catgagaatc ggcctccctc	300
ccagaggatg aggtcatcg cctggccctt gggggggag gcccggactg atctgaggag	360
tctgatataa gtgttagcaa ttcatggc cctgcctccg actgtggaa tctgcatgt	420

10

30

40

ggtctccct gtgtctaaa tatgggtgg ctaagtatat atctgtgggt atatgactgt 480  
 gtggcttta tatgacaatg gtacacaatag agattgatcc tgcagtggca ggacatgcta 540  
 ctcagctgg agctgaccct atctccccac tccccaccag gactctgctg gaggctgaga 600  
 actctcggtt gcagacacct ggacgagggt caggcttac atatgactag tagatcctct 660  
 agggcgatc cgccgttaccg agctccagga acatccaaac tgaggcagccg gggcccccc 720  
 caccccccac cccgccccctc cccgcaactt tgaggctgtg ctgggacaga gcctcttagtt 780  
 cctaaattag tccatgaggt cagaggcagc actgccatttg taacgcgatt ggagaggatc 840  
 acgtcacccg acacgccccc aggcatctcc ctgggtctcc taaacttggc ggggagaagt 900  
 tttagccctt aagttttagc cttaaaaaa catattcaga actgtgcgag ttggcgaaac 960 10  
 cccacaaatc acaacaaact gtacacaaca ccgagctaga ggtgatctt ctgtccatt 1020  
 ccacacagggc ctttagtaatg cgtgccata gcaacagtgt cactagtagc accagcaact 1080  
 ccccacaccc tccccctcag gaatccgtac tctccagtga accccagaaa ccctggaga 1140  
 gttctggaca agggcggAAC ccacaactcc gattactaa gggaggcggg gaagctccac 1200  
 cagacgcgaa actgctggaa gattccctggc cccaaaggctt cctccggctc gctgattggc 1260  
 ccagcggaga gtgggggggg ccggtaaga ctccctaaag ggcgcaggcg gcgagcaggt 1320  
 caccagacgc tgacagctac tcagaaccaa atctggttcc atccagagac aagcgaagac 1380  
 aagagaagca gagcggcgcc cgccgttcccg atccctggcc aggaccagcc ttcccccag 1440 20  
 catccctgcc gcccggcgca accttcccgag gaggcatccct gcccggggc gcaacttcc 1500  
 ccggaggcatc cacggccgcgg agcgcagccct tccagaagca 1540 (SEQ ID NO: 2)  
**【 0 1 1 4 】**

## UL39配列リボヌクレオチド還元酵素サブユニット1 [ヒトヘルペスウイルス1]

LOCUS NP\_044641 1137 aa linear VRL 24-AUG-2010

DEFINITION ribonucleotide reductase subunit 1 [Human herpesvirus 1].

ACCESSION NP\_044641

VERSION NP\_044641.1 GI:9629420

DBLINK BioProject: PRJNA15217

DBSOURCE REFSEQ: accession NC\_001806.1

KEYWORDS RefSeq.

SOURCE Human herpesvirus 1 (Herpes simplex virus 1) 30

ORGANISM Human herpesvirus 1

Viruses; dsDNA viruses, no RNA stage; Herpesvirales; Herpesviridae;

Alphaherpesvirinae; Simplexvirus.

REFERENCE 1 (residues 1 to 1137)

AUTHORS McGeoch,D.J., Dalrymple,M.A., Davison,A.J., Dolan,A., Frame,M.C.,  
McNab,D., Perry,L.J., Scott,J.E. and Taylor,P.TITLE The complete DNA sequence of the long unique region in the genome  
of herpes simplex virus type 1

JOURNAL J. Gen. Virol. 69 (PT 7), 1531-1574 (1988)

PUBMED 2839594

REFERENCE 2 (residues 1 to 1137)

CONSRTM NCBI Genome Project

TITLE Direct Submission 40

JOURNAL Submitted (01-AUG-2000) National Center for Biotechnology  
Information, NIH, Bethesda, MD 20894, USA  
REFERENCE 3 (residues 1 to 1137)  
AUTHORS McGeoch,D.J.  
TITLE Direct Submission  
JOURNAL Submitted (17-JAN-1989) McGeoch D.J., MRC Virology Institute,  
Institute of Virology, Church Street, Glasgow G11 5JR, GB  
COMMENT PROVISIONAL REFSEQ: This record has not yet been subject to final  
NCBI review. The reference sequence was derived from CAA32314.

CURATION: The original gene nomenclature has been retained. Genes  
presumably inherited from the common ancestor of alpha-, beta- and  
gammaherpesviruses (core genes) and non-core genes presumably  
inherited from the ancestor of alphaherpesviruses (alpha genes) are  
indicated. Initiation codons are assigned with as much confidence  
as is possible for each protein-coding region. A standard protein  
nomenclature has been applied so that orthologs have the same name  
in all herpesviruses. Protein information may have been propagated  
from other herpesvirus species.

10

Method: conceptual translation.

FEATURES Location/Qualifiers

source 1..1137  
 /organism="Human herpesvirus 1"  
 /strain="17"  
 /host="Homo sapiens"  
 /db\_xref="taxon:10298"  
 /acronym="HHV-1"  
 /acronym="HSV-1"

20

Protein 1..1137  
 /product="ribonucleotide reductase subunit 1"  
 /EC\_number="1.17.4.1"  
 /function="nucleotide metabolism"  
 /note="translation initiation factor-associated protein  
(N-terminal region)"  
 /calculated\_mol\_wt=123920

30

Region 491..576  
 /region\_name="Ribonuc\_red\_lgN"  
 /note="Ribonucleotide reductase, all-alpha domain;  
 pfam00317"  
 /db\_xref="CDD:249765"

Region 537..1113  
 /region\_name="RNR\_PFL"  
 /note="Ribonucleotide reductase and Pyruvate formate  
 lyase; cl09939"  
 /db\_xref="CDD:245211"

40

Region 580..1113  
 /region\_name="Ribonuc\_red\_lgC"  
 /note="Ribonucleotide reductase, barrel domain; pfam02867"  
 /db\_xref="CDD:251578"

CDS 1..1137

```

/gene="UL39"
/locus_tag="HHV1gp057"
/coded_by="NC_001806.1:86444..89857"
/db_xref="GOA:P08543"
/db_xref="InterPro:IPR000788"
/db_xref="InterPro:IPR003010"
/db_xref="UniProtKB/Swiss-Prot:P08543"
/db_xref="GeneID:2703361"

```

## ORIGIN

1 masrpaassp vearpvggq eaggpsaatq geaagaplah ghhyycqrvn gvmvlslktp  
 61 gsasyrisdn nfvqcsnct miidgdvvrg rppqdpqaaas papfvavtni gagsdggta  
 121 vafggtprrs agtstgtqta dvptealggp ppprftlgg gccscrdrtr rsavfggegd 10  
 181 pvgpaeftsd drsssdssdd sedtdsetls hassdvsgga tyddaldsds sdddslqidg  
 241 pvcrpwsndt apldvcpgtp gpgadaggps avdphaptpe agaglaadpa varddaegls  
 301 dprprltgt aypvpletp enacavarfl gdavnrepal mleyfcrcar etekrypprt  
 361 fgspprlted dfgllnyalv emqrclcdvp ppvnnaympy ylreyvtrlv ngfkplvsrs  
 421 arlyrilgyl vhlirirtrea sfeewlrske valdfglter lrheaqvli laqaldhydc  
 481 lihstphtlv erglqsalky eefylkrsgg hymesvfqmy triagflacr atrgmrhial  
 541 gregswwemf kfsshrllydh qivpstpaml nlgrnyyts scylvnpqat tnkatlrait  
 601 snvsailarn ggiglcvqaf ndsgptgatv mpalkvldsl vaahnkesar ptgacvylep  
 661 whtdrvavl rkvgvlageea qrcdnifsal wmpdlffkrl irhldgeknv twtlfdrdts  
 721 msladfhgee feklyqhlev mgfgeqipiql elaygivrsa attgspfvmf kdavnrhyy  
 781 dtqgaaiags nlcteivhpa skrssgvcnl gsvnlarcvs rqtfdfgrlr davqacvlmv  
 841 nimidstlqp tpqctrgrndn lrsngmigmq lhataclkgl dlesaefqdl nkbiaevml  
 901 samktsnalc vrgarpfnhf krsmyragrf hwerfpdarp ryegewemlr qsommkhglnr 20  
 961 sqfvalmpta asaqisdvse gfaplftnlf skvtrdgetl rpntlllkel ertfsgkrll  
 1021 evmdsldakq wsqaqalpcl epithplrrfk tafdydqkll idlcadrapv vdhsqsmtly  
 1081 vtekadgtp astlvrlvh aykrglkigm yyckvrkatn sgvfggddni vcmscal (SEQ ID NO: 3)

【 0 1 1 5 】

## ネスチン第2イントロン配列 SEQ ID NO: 4

aaccctgaag agtttgtat cctgagatga gggcttagc cccagttagt cctctgaggg	60
gaagggtcca ggcagctctg aggaatgtaa ccactggcgt ttgaggctcg aaaaggatt	120
ggagaagggg agctgaattc atttgcttt gtcgttacc agctctgggg gcagagagag	180
agccatcccc tggaaacagc ctgagaattc ccacttcccc tgaggagccc tcccttcta	240
gcccctccag atggtagtgt ggacaaaagg caataattag catgagaatc ggcctccctc	300
ccagaggatg aggtcatcg cctggccctt gggggggag gcggagactg atctgaggag	360
tctgatataa gtgttagcaa ttcatttggc cctgcctccg actgtggaa tctgcatgt	420
gggtctccct gtgtctaaa tatgggttgg ctaagtatat atctgtgggt atatgactgt	480
gtggctttta tatgacaatg gtacacaatag agattgatcc tgcaatggca ggacatgcta	540
cctcagctgg agctgaccct atctccccac tccccaccag gactctgtg gaggctgaga	600
actctcggtt gcagacaccc ggacgagggt	630 (SEQ ID NO: 4)

【 0 1 1 6 】

## hsp68 : 热ショックタンパク質68 SEQ ID NO: 5

caggcttatac atatgactag tagatcctct aggggcgatc gcgggtaccc agctccaggaa 60  
 acatccaaac ttagcagccg ggtcccccc caccccccac cccgcccccc ccggcaactt 120  
 tgagcctgtg ctggcacaga gcctctagtt cctaaatttttccatgaggt cagaggcagc 180  
 actgccatttga taacgcgatt ggagaggatc acgtcaccgg acacgcccccc aggcatctcc 240  
 ctgggtctcc taaacttggc ggggagaagt tttagccctt aagtttttagc ctttaacccc 300  
 catattcaga actgtgcgag ttggcgaaac cccacaaatc acaacaaact gtacacaaca 360  
 10  
 ccgagctaga ggtgatcttt ctgtccatt ccacacaggc ctttagtaatg cgtcgccata 420  
 gcaacagtgt cactagtagc accagcaattt ccccacaccc tccccctcag gaatccgtac 480  
 tctccagtga accccagaaa cctctggaga gttctggaca agggcggaaac ccacaactcc 540  
 gattactcaa gggaggcggg gaagctccac cagacgcgaa actgctggaa gattcctggc 600  
 cccaaggcct cctccggcgc gctgattggc ccagcggaga gtgggggggg ccggtaaga 660  
 ctccctaaag ggcgcaggcgc gcgagcaggc caccagacgc tgacagctac tcagaaccaa 720  
 atctggttcc atccagagac aagcgaagac aagagaagca gagcgcggc cgcggtcccg 780  
 20  
 atccctggcc aggaccagcc ttccccagag catccctgcc gcggagcgc accttcccg 840  
 gagcatccct gccgcggagc gcaactttcc ccggagcatc cacgcgcgg agcgcagcc 900  
 tccagaagca 910 (SEQ ID NO: 5)  
**【 0 1 1 7 】**  
 UL39のゲノム配列はNC\_001806.1の(nt 86217..90988) (SEQ ID NO: 6) である  
 86217 acaa cagggtggtg ctgtggaaac ttgcggctcg ccgtgcctt gtgagcttgc gtccctcccc  
 86281 ggttccctt ggcgtccgc ctccggacc tgctctgcc tatcttctt ggctctcggt  
 86341 ggcatttcgc aggccgcgc ctgtcgaaat ctgcacccca ccactcgccg gacccgcga  
 30  
 86401 cgccccctcgccgaaacccgc ggcgtctgtt gaaatggccag ccgcggcc  
 86461 gcatcccttc ccgtcgaaac gggggcccg gttgggggac aggaggccgg cggccccc  
 86521 gcaagccaccc agggggaggc cggccggggcc cctctcgccc aegccacca cgtgtactgc  
 86581 cagcgagtca atggcgat ggtgcattcc gacaagacgc ccgggtccgc gtcctaccgc  
 86641 atcagcgata gcaactttgtt ccaatgttgttccaaactgca ccatgatcat cgacggagac  
 86701 gtgggtgcgcg ggcgcggccca ggacccgggg ggcgcggcat ccccgctcc ctgcgttgcg

86761 gtgacaaaca tcggagccgg cagcgacggc gggaccggc tcgtggcatt cgggggaacc  
 86821 ccacgtcgct cggcgccccac gtctaccggt acccagacgg ccgacgtccc caccgaggcc  
 86881 ctgggggccc cccctccccc tccccgccttc accctgggtg gcggctgttg ttccctgtcg  
 86941 gacacacggc gccgctctgc ggtattcggg ggggaggggg atccagtcgg ccccgccggag  
 87001 ttcgltctgg acgaccggtc gtccgattcc gactcgatg actcgagga cacggactcg  
 87061 gagacgtgtcacacgcctc ctcggacgtg tccgggggg ccacgtacga cgacgccc  
 87121 gactccgatt cgtcatcgga tgactccctg cagatagatg gccccgtgtc tgcccggtgg  
 87181 agcaatgaca cccggccccc ggatgtttgc cccgggaccc cccggccccc cgccgacgccc  
 87241 ggtggccct cagcggtaga cccacacggc ccgacgcccag aggccggcgc tggcttgcg  
 87301 gccgatccc cccgtggcccg ggacgacggc gaggggctt cggacccccc gccacgtctg  
 87361 ggaacgggca cggccctacc cgtccccctg gaactcacgc ccgagaacgc ggaggccgtg  
 87421 ggcgccttc tgggagatgc cgtgaaccgc gaacccggc tcaitctggta gtacttttgc  
 87481 cggtgccccc gcgaggaaac caagcgtgtc ccccccagga cattcggcag cccccc  
 87541 ctcacggagg acgactttgg gcttcataac tacgcgtcg tggagatgca ggcgcgtgt  
 87601 ctggacgttc ctccggccccc gccgaacgca tacatgccct attatctcag ggagtatgt  
 87661 acgcggctgg tcaacgggtt caagccgtg gtgagccggt ccgctgcct ttaccgcatt  
 87721 ctgggggttc tgggtcacct gggatccgg accccgggagg cctcccttga ggagtggctg  
 87781 cgatccaagg aagtggccct ggatttggc ctgacggaaa ggcttcgaga gcacgaagcc  
 87841 cagctggtaga tccctggccca ggctctggac cattacgact gtctgatcca cagcacacc  
 87901 cacacgctgg tcgagcgggg gctgcaatcg gcccctgaatg atgaggagtt ttacctaaag  
 87961 cgtttggcg ggcactacat ggagtccgtc ttccagatgt acacccgcat cgccggctt  
 88021 ttggcctgcc gggccacgc cggcatgcgc cacatcgccc tggggcgaga ggggtcggt  
 88081 tggaaatgt tcaagtctt ttccaccgc ctctacgacc accagatgt accgtcgacc  
 88141 cccgccatgc tgaacctggg gacccgcaac tactacacct ccagctgcta cctggtaaac  
 88201 ccccagggca ccacaaacaa ggcgaccctg cggccatca ccagcaacgt cagtgcatt  
 88261 ctgcggccca acggggcat cgggctatgc gtgcaggcgt ttaacgactc cggccccc  
 88321 accgcagcg tcatggccgc cctcaagggtc ctgtactcg tggggcgcc gcacaacaaa  
 88381 gagagcgcgc gtccgaccgg cgctgtcggt tacctggac cgtggcacac cgacgtgcgg  
 88441 gccgtgcctcc ggatgaagggg ggtccctgc ggcgaagagg cccagcgctg cgacaatatc  
 88501 ttccggccccc tctggatgcc agaccgttt tcaagcgcc tgattcgcca cctggacggc  
 88561 gagaagaacg tcacatggac cctgtcgac cgggacacca gcatgtcgct cgccgacttt  
 88621 cacggggagg agttcgagaa gctctaccag cacctcgagg tcatgggtt cggcgagcag  
 88681 atacccatcc aggagctggc ctatggcatt gtgcgcagtgc gggccacgc cgggagcccc  
 88741 ttctgtatgt tcaaagacgc ggtgaaccgc cactacatct acgacacccca gggggcgcc  
 88801 atcgccggctt ccaacctctg caccgagatc gtcacccgg cctccaaagcg atccagtg  
 88861 gtctgcaacc tgggaagcgtaatctggcc cgtatcgatcc ccaggcagac gtttgacttt  
 88921 gggcggtcc gcgacgcccgt gcaggcgtgc gtgcgtatgg tgaacatcat gatcgacagc

88981 acgctacaac ccacgccccca gtgcacccgc ggcaacgaca acctgcggtc catggaaatc  
 89041 ggcatcgagg gcctgcacac ggctgcctg aagctggggc tggatctgga gtctgcccga  
 89101 ttccaggacc tgaacaaaca catcgccgag gtgtatgc tgcggcgat gaagaccagc  
 89161 aacgcgctgt gcgttgcgg ggcccgccc ttcaaccact ttaagcgca catttatcgc  
 89221 gccggccgct ttcaactggga ggcgttccg gacgccccgc cgccgtacga gggcgagtgg  
 89281 gagatgtac gccagagcat gatgaaaacac ggccgtgc acagccagt tgcgcgtctg  
 89341 atgcccaccc cgcgcctggc gagatctcg gacgtcagcg agggcttgc cccctgttc  
 89401 accaaccctgt tcagcaaggt gacccggac ggcgagacgc tgcccccac caegctcctg  
 89461 ctaaaggAAC tggAACgcAC gtttagcggg aagcgccctcc tggagggtat ggacagtctc  
 89521 gacgccaAGC agtggccgt ggccgaggcg ctccgtgcc tggagccac ccacccctc  
 89581 cggcgattca agaccgcgtt tgactacgac cagaagtgc tgcgtacccgtt gttgcggac  
 89641 cgcgccttc acgtcgacca tagccaatcc atgaccctgt atgcacggaa gaaggcgac  
 89701 gggaccctcc cagccctccac cctggccgc ctctggtcc acgcataaa gcggggacta  
 89761 aaaacaggGA tggactactg caagggtcg aaggcgacca acageggggctt cttggcgcc  
 89821 gacgacaaca ttgtctgcat gagctgcgcg ctgtgaccga caaaccctcc cccgcggcagg  
 89881 cccgcccGCCA ctgtcgctgc cgtccacgc tctccctgc tgccatggat tcccgccggcc  
 89941 cagcccttc cccgcgtcg acggcccta cggggccagag cgcgcacggcg gacctggcgaa  
 90001 tccagattcc aaagtgcggcc gaccccgaga ggtacttcta caccctccag tgcgtccgaca  
 90061 ttaaccacccgtc acgtcccttc acgcattctt accgcgtggct ggaaaccgag ctgttttc  
 90121 tgggggacga ggaggacgtc tccaaagcttt ccgaggggcga gtcagcttt taccgttcc  
 90181 tcttcgcctt cctgtcgccgc gccgacgacc tggttacggaa aaacctgggc ggcctcccg  
 90241 gctgtttga gcagaaggac attctccact actacgtgga gcaggaatgc atcgaagtgc  
 90301 tacactcgCG cgtgtacaac atcatccagc tggtgcttt ccacaacaac gaccaggcgc  
 90361 gccgcgagta cgtggccggat accatcaacc acceggccat ccgcgcacgg gttggacttgt  
 90421 tggaaaggcgcg ggtgcgggaa tgcgcctccg ttccggaaaa gttcattctc atgatccca  
 90481 tcgaggccat ctttttgcgc gcctcggtt ccgcattcgc ctacctcgcc accaacaacc  
 90541 ttctgcgggt cacctgcaccc tcaaacgcacc tcatcagccg ggacgaggcc gtcacacgc  
 90601 cggccctcgat ttacatctac aacaactacc tcggccggca cgccaaagccc cccggccggacc  
 90661 gctgtacgg gctgtccgc caggccgtcg agatcgagat cggatttac cgtcccgagg  
 90721 cgcgcacggaa cagccatatc ctgagcccg cggcgctggc ggccatcgaa aactacgtgc  
 90781 gattcagcgcg ggtatcgctg ttggccctta tccacatgaa gccactgtt tccggccac  
 90841 ccccgacgc cagcttccg ctgagccctca tgcaccacca caaacacacc aatttttc  
 90901 agtgcgcag cacctccatc gcccggccgg tgcgtcaacgc tctgtgagtg tcgcggccgg  
 90988 ctctaccgg tggggccca taataaac  
 【 0 1 1 8 】  
 >fHSV Quik-1のdel-seq (SEQ ID NO: 7)

10

20

30

40

aataaaaggccactgaaacccgaaacgcgagttgttaacgttccttggcgggaggaagccacaaaatgca  
aatgggatcatgaaaggaacacacccccgtactcaggacatcggttgtcccttgggttactgaa  
actggcccgcccccacccctgcgcgtgtggataaaaagccagcgcgggtggtttagggtaccacaggt  
gggtgtttggaaacttgcggcgtgcgcgtgcctctgagctgtgcgtccctcccggtttcccttgcgt  
cccgccctccggacactcgcctactcttgcgtcgattcgatcaggcagcggccttgc  
tcgaatctgcacccaccactcgccggacccggccgacgtccctcagcttgcattgcgcggcc  
cgccgaaacccggcgcgtgtgaaatggccagccggccgcacccctccgtcgaagcgcggc  
cccggttggggacaggaggccggcgcccgacgcgcagccacccaggggggaggccgcggggcc  
gcccgcggccaccacgtgtactgccagcgagtcaatggcgtatggcattccgacaagacgcgg  
ccgcgtctaccgcattcgcgtatcgcacacttgcattgtccatgtggcattcgcaccatgtcat  
agacgtggtgccggcgcccccaggacccggggggccgcggcatccccgtccctcgltgcgg  
aacatcgagccggcagcgcacggcgggacccgcgtgtggcattcggggaaacccacgtcgctggcgg  
ggacgtctaccgttcccgacgcaccgcgtcccccacccggggcccttggggccccctccctcccc  
cttcacccttgggtggcggtgttgtccctgtcgacacacggcgcgcgtcggtattcgggg  
ggggatcgatccatgcgcaccatggtagcaagggcgaggagctgttacccgggtgggc  
tcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcaggcgtccggcgagggcgaggcgatgc  
cgcaagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgcctggccaccctcg  
accctgacccatcgccgtcagtgccgtacccgaccatgaaagcgcacgcacttcaagt  
ccgcatgcccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcaaggcgcacggcaactaca  
agcccgaggtgaagttcgagggcgacccctggtaaccgcacgcgtgaagggcatcgact  
gacggcaacatcttgggcacaagctggactacaactacaacgcacaacgttatcatggcc  
agcagaagaacggcatcaaggtagtcaacttcaagatccggccacaatcgaggacgg  
cgactaccagcagaacaccccatcgccgcacggcccggtcgatcgccgacaacc  
acccatccggccctgagcaaagacccaaacgagaagcgcgatcatggc  
ccgcccggatcatctcgcatggacgcgttacaagtaaggccgcgtatcc (SEQ ID NO: 7)  
【 0 1 1 9 】

>PCR-del-GFP-FRT-Gm-F&R (SEQ ID NO: 08)

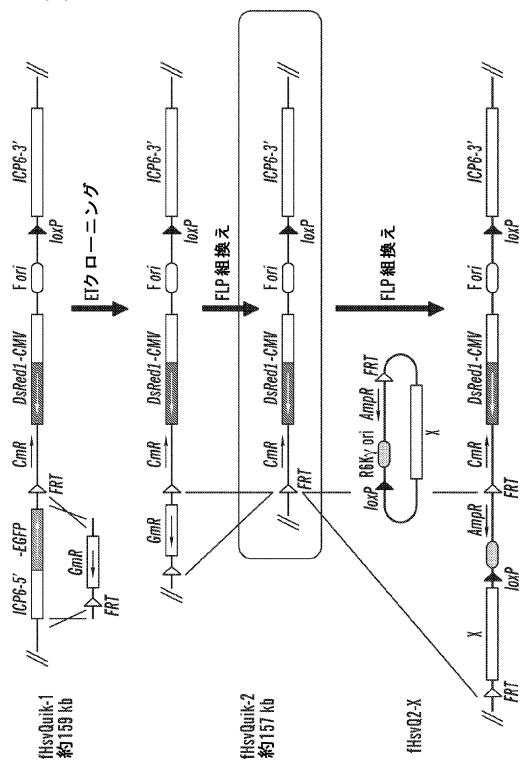
aataaaaggccactgaaacccgaaacgcgcagtgtgttaacgtccttggggggaggaaagccccatagcat  
acattatacgaagttatagcgcaagttccattctctagaagaatgtatggaaacttcagactttaaacattt  
tgccattctcacccggattcagtcgtcactcatggtgatttcacttgataaccatttttgacgagggg  
gaaatttaggccgggaagccgatctcggtgaacgaatttgttaggtggcggtacttgggtcgatataaaaa  
gtgcatcactcttcccgtatgccaactttgtatagagagccactgcgggatgtcaccgtaatctgct  
tgcacgttagatcacataagcaccaagcgcgttggcctcatgcttggaggattgtatgagcgcggggcaa  
tgcctgcctccggtgctggcgagactgcgcgagatcatagatatacatctcactacgcgggtgcctcaaa  
cttggcagaacgtaaagccgcgagcgcgcacaaccgccttgcgtcgaaaggcagcaagcgcgcgtatgaa  
gtcttactacggagcaagttcccgaggtaatggagtccggctgtatgtgggagtaggtggctacgtctc  
cgaactcagcggaaaagatcaagagcgcggccgcgtatggatttgacttgcgttggccggagccctacatgt  
gcgaatgtgcctacttgagccacctaacttttttagggcgactgcctgtcgtaacatcgatgg  
ctgctgcgttaacatcgatgtgtcgctccataacatcaaacatcgacccacggcgtaacgcgcgttgccttgc  
gtatggcccgaggcatagactgtacaaaaaaaaacagtcataacaagccatgaaaccgcactgcgcgggttac  
caccgcgtcggtcaagggtctggaccagttgcgtgagcgcatacgtacttgcgttacatgtttacg  
aaccgaacaggcttatgtcaactgggttgcgtccatcggttccacgggtgtcggtacccggcaacc  
ttgggcagcgcgaagtcgaggcatttcgtccgtggcgaacgcgcaagggttgcgttccacgc  
atcgtcaggcattggccgttgcgttctacggcaagggtgtgaccgcgcgggtacttc  
ggcatggacgcgtgtacaaagcggccgtcc (SEQ ID NO:8)

10

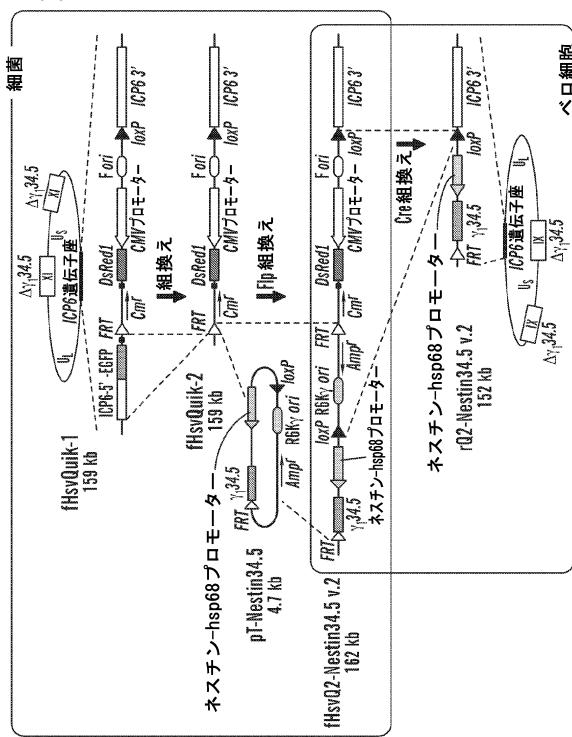
20

【図 1】

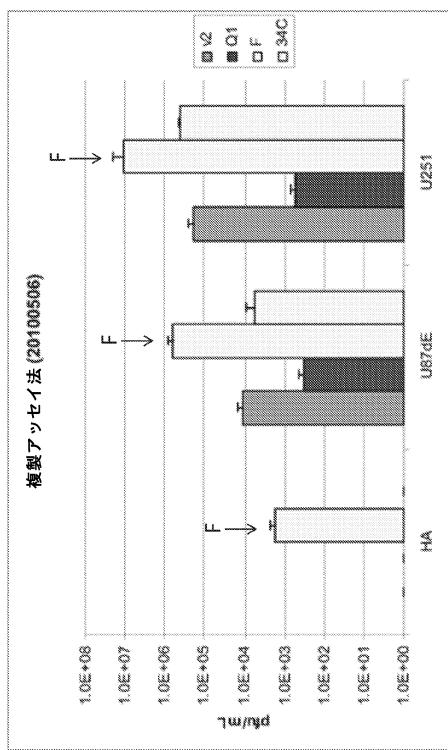
【図3】



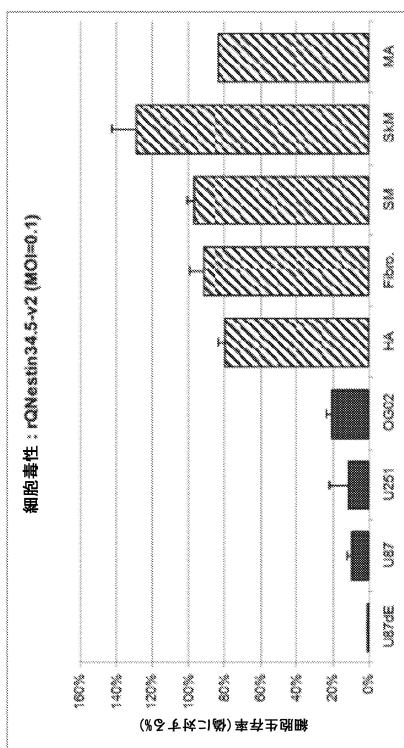
【図4】



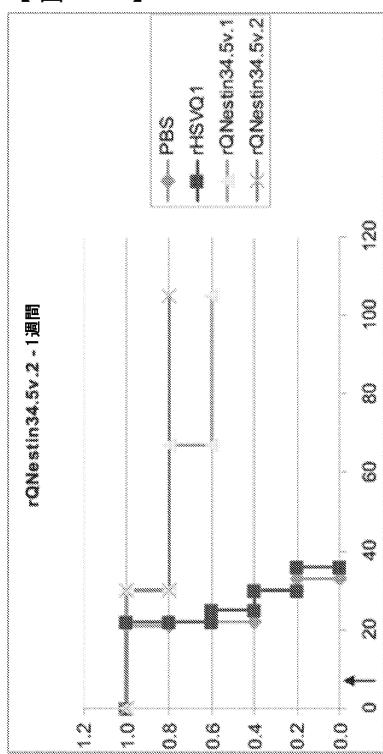
【図5】



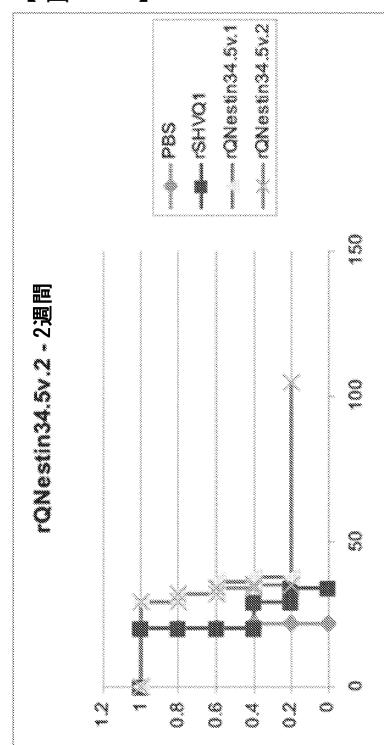
【図6】



【図 7 A】



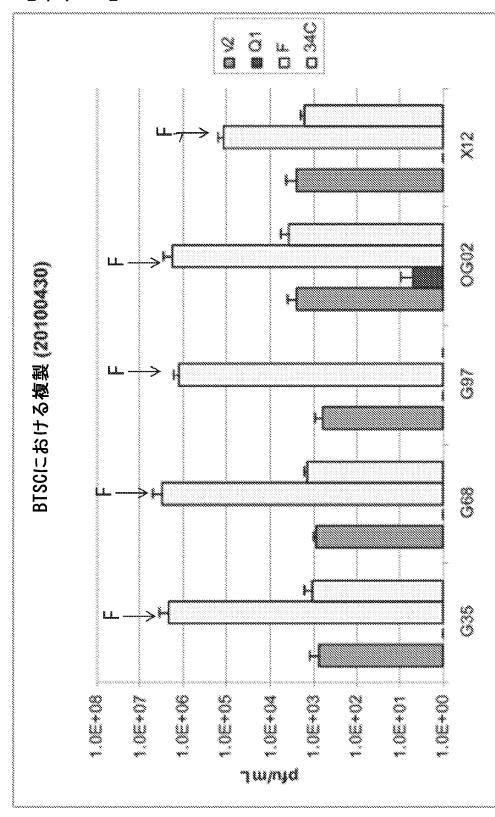
【図 7 B】



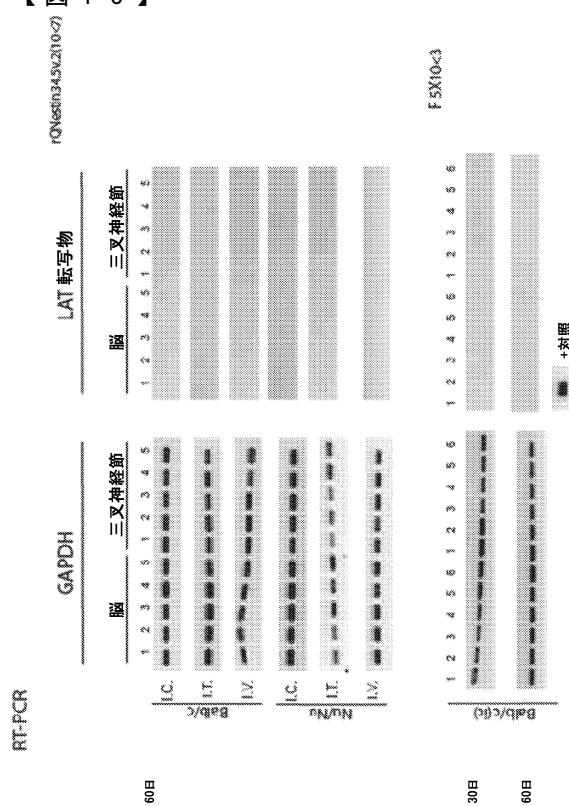
【図 8】

実験番号	マイルス	注入量	輪	マウスの経路	死亡した個数/死にした個数		死亡日
					(Pfu)	注射された匹数	
1	rQNestin34.5v.2	8週	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	0.6	2/2	6日目
1	F株	8週	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	-	0/1	
1	PBS	8週	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	-		
2	rQNestin34.5v.2	8週	髄腔内	10 <sup>5</sup>	0.5	1/2	3日目
3	rQNestin34.5v.2	8週	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	1/22		
4	rQNestin34.5v.2	8週	肝内	10 <sup>5</sup>	0/10		
4	F株	8週	肝内	10 <sup>5</sup>	0/4		
4	PBS	8週	肝内	10 <sup>5</sup>	0/5		
5	rQNestin34.5v.2	8週	静脈内	10 <sup>7</sup>	0/10		
5	F株	8週	静脈内	10 <sup>5</sup>	0/4		
5	PBS	8週	静脈内	10 <sup>5</sup>	0/5		
6	rQNestin34.5v.2	6ヶ月	頭蓋内	10 <sup>7</sup>	0/5		
6	F株	6ヶ月	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	3/5	7、8、12日目	
6	PBS	6ヶ月	頭蓋内	10 <sup>5</sup>	0/5		

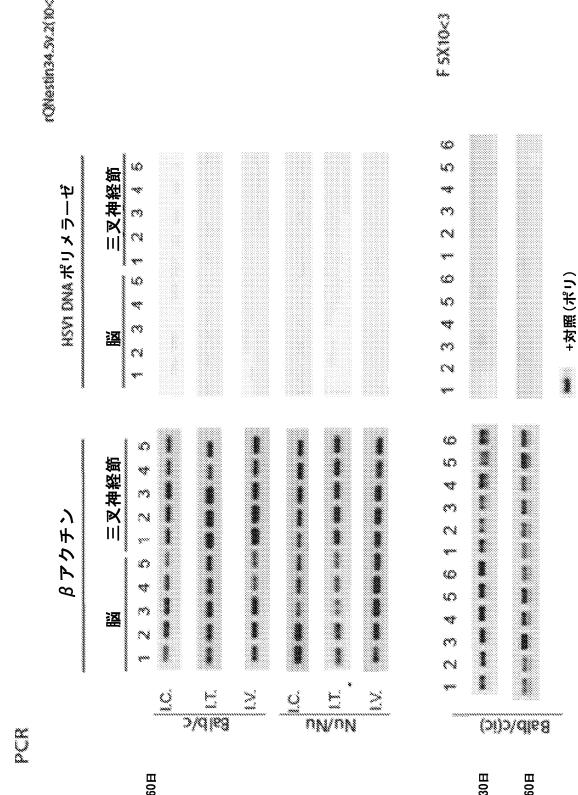
【図 9】



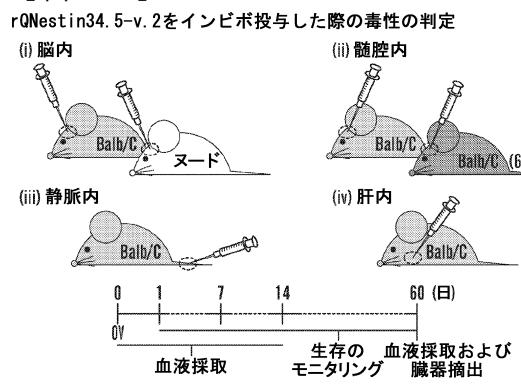
【図 10】



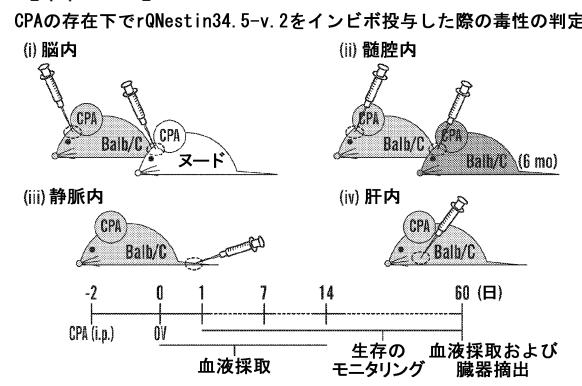
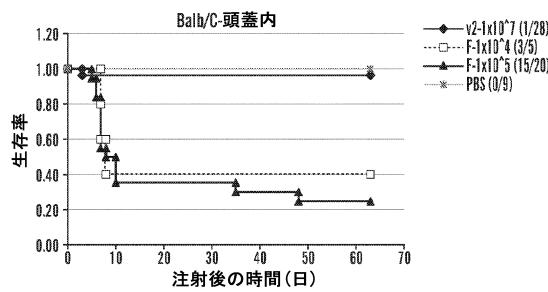
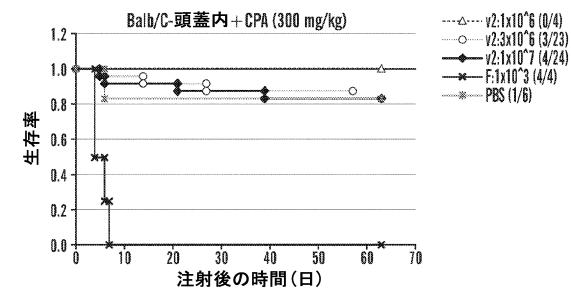
【図 11】



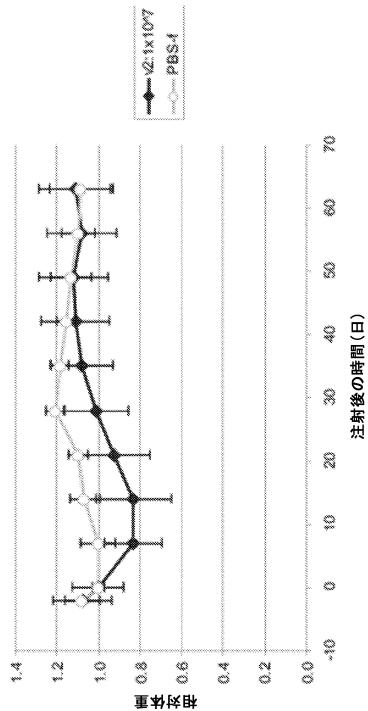
【図 12】

**A**

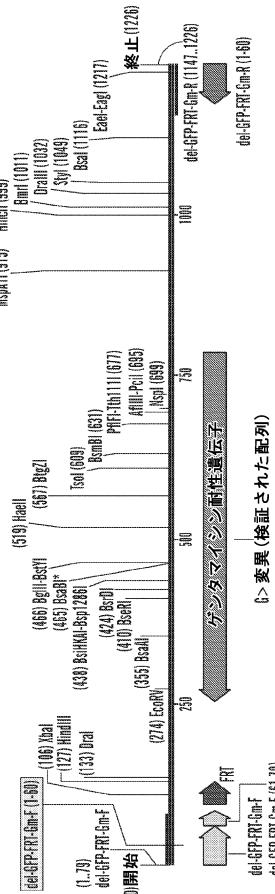
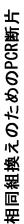
【図 13】

**A****B****B**

【図14】

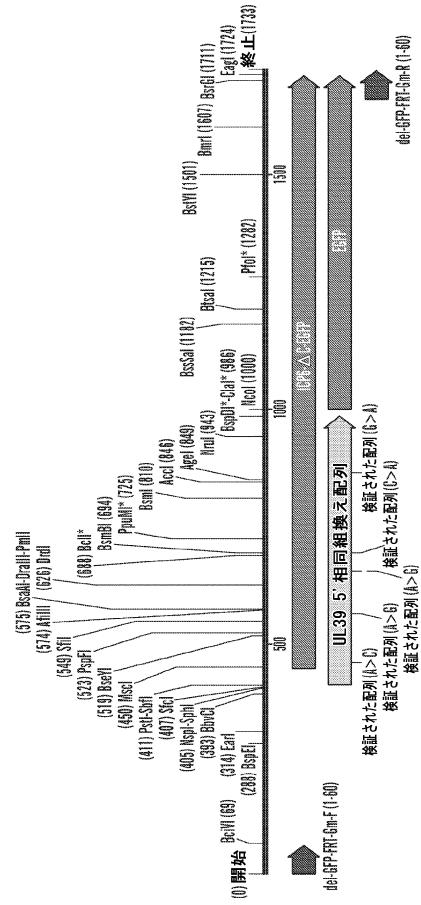


【図16】

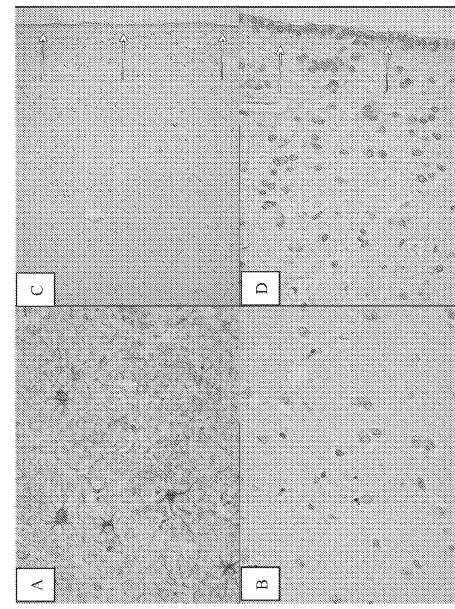


【図15】

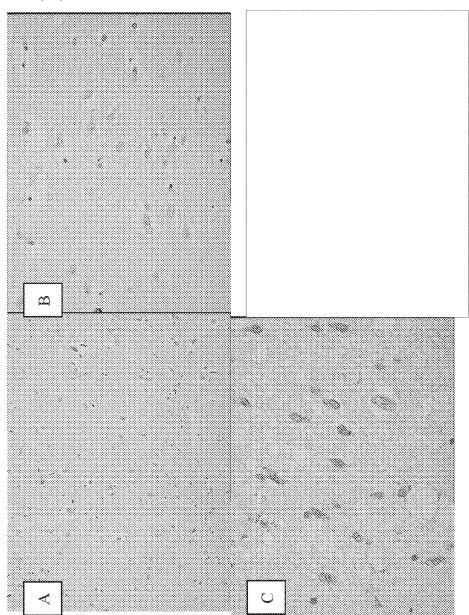
PCR 断片 (del-GFP-FRT-Gm-F&R) 在甲虫相同組換多于乙生領域



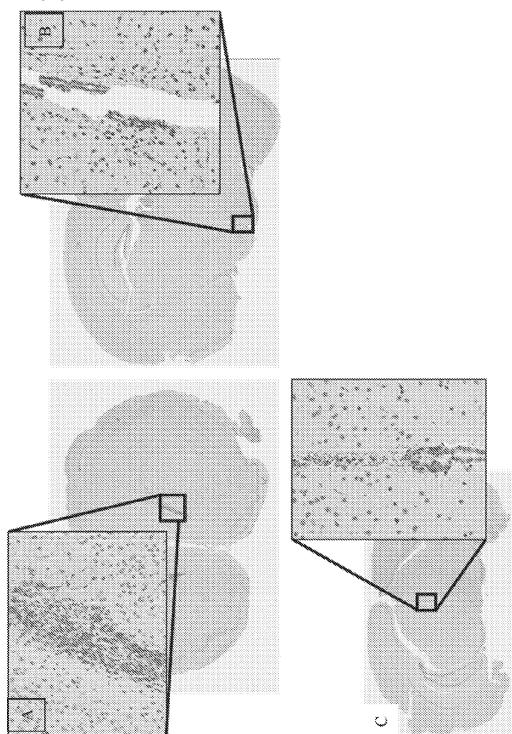
【図17】



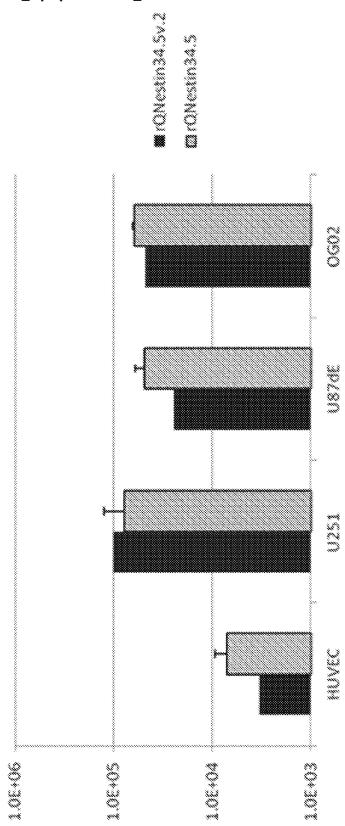
【図18】



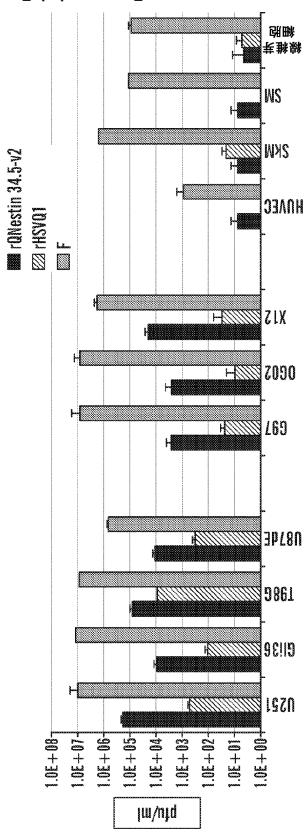
【図19】



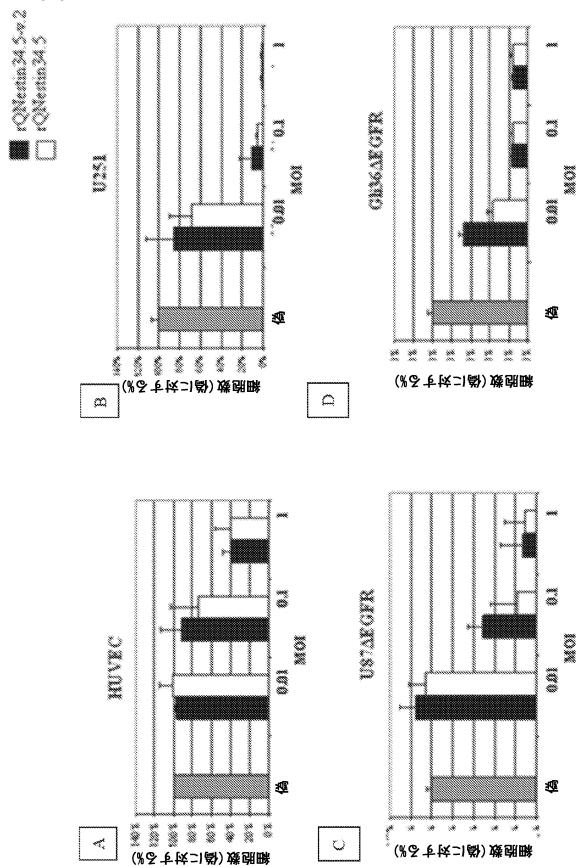
【図20】



【図21】



【図22】



【配列表】

0006865736000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 121

(74)代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊  
 (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一  
 (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光  
 (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一  
 (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦  
 (74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀  
 (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人  
 (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥  
 (72)発明者 ナカシマ ヒロシ  
アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックライン ハーバード アベニュー  
32 アパートメント 3  
 (72)発明者 チョッカ エンニオ アントニオ  
アメリカ合衆国 02493 マサチューセッツ州 ウェストン ホワイトハウス レーン 7

審査官 斎藤 貴子

(56)参考文献 国際公開第2014/078529 (WO, A1)  
米国特許出願公開第2010/0272686 (US, A1)  
国際公開第2005/103237 (WO, A1)  
KAMBARA, H. et al., Cyclophosphamide allows for in vivo dose reduction of a potent oncolytic virus, Cancer Research, 2005年, Vol.65, No.24, P.11255-11258

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N A61K A61P  
Capplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS / WPIDS (STN)  
UniProt / GeneSeq  
JSTplus / JMEDplus / JST7580 (JDreamIII)