

(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 I

C 1 2 N 15/869 (2006.01)

C 1 2 N 15/869 Z N A Z

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 N 5/09

C 1 2 N 5/095 (2010.01)

C 1 2 N 5/095

A 6 1 K 35/763 (2015.01)

A 6 1 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) 国際出願番号 PCT/US2016/030681
 (87) 国際公開番号 W02016/179226
 (87) 国際公開日 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 Wom
 en's Hospital, Inc.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 1 5 ポストン フランシス ストリ
 ート 7 5
 (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 裕孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍溶解性HSV 1ベクターおよび使用方法

(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、腫瘍選択的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。

【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 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 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 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。

【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発現カセットを欠く、
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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

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照により本明細書に

10

【0002】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出され、全体として参照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、043214-084831-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。

20

【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、最も致命的なヒトがんの1つである。侵襲性の最も高いがん徴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カ月である。最悪性の脳腫瘍 (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

30

【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的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。複製選択的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。

40

【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霊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

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。

【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) ウイルスタンパク質 (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.v2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选择的となり得る。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。

【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。

【 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。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。

30

40

【 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Gli36dEGFR）、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）のウェスタンブロットである。次いで溶解物を回収し、ウェスタンブロットを行って、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導入遺伝子上流にネスチン-プロモーターエンハンサーエレメント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 synergistic 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7A】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（ 2×10^5 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 μ l中に 3×10^5 pfu）を同じ位置に注射した。次いで生存をモニターした。

【図7B】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（ 2×10^5 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、rQNesti 50

n34.5v.1、およびrQNestin34.5v.2 (5 ul中に 3×10^5 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。

10

【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。

20

【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 1×10^7)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 1×10^7)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)、 3×10^6 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させ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。

30

【図14】図13で用いられたマウスの注射後の継続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。

40

【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

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 3rd ed., J. Wiley & Sons New York, NY (2001); March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 5th ed., J. Wiley & Sons New York, NY (2001); 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); 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

40

【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。

【0020】

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、いず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経ニューロンの伝播し、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産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。

【0026】

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。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。

【0027】

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関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。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、またはされなくてもよく、「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。

【0028】

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随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随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、ある特定の利点を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随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随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

10

20

30

40

50

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。

10

【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】

20

「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。

30

【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来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、ウイルスベ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。

40

【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

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 (U_L39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 34.5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、ペクリン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mRNA翻訳の継続を可能にする。34.5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

30

【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。

40

【0038】

ヘルペスガンマ()34.5遺伝子

公開された結果から、ヘルペス 34.5遺伝子 (あるいは 134.5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,

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、ペ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樞神経系 (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。

【 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。

【 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。

【 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)。

【 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的となった：(1) ウイルスタンパク質 (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、有系分

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选择的となり得、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 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。

10

【 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 】

20

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): 2832-2839；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)17:259-273を参照されたい)。

30

【 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、その前であってよい、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、ポリアダニル化配列、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包含する。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。

【0060】

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。

【0061】

本明細書で用いられる場合、「治療有効量」という用語は、腫瘍溶解活性を発揮して、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。

【0062】

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、頬側、鼻腔内、吸入、粘膜への局所適用、または腫瘍内、皮内、髄腔内、嚢内、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発揮するような、腫瘍または個々のがん細胞に十分に近接近している、対象における任意の組織または体液が含まれ得る。

【0063】

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トロ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に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

10

20

30

40

50

存することを知っているであろう。

【 0 0 6 4 】

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って規定され得る。

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って、

(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キロボースであり、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。

40

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- ウイルスの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。

【0067】

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。

【0068】

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。

【0069】

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）。

【0070】

いくつかの確立された神経膠腫細胞株（U87dEGFR、U215、U138、およびGli36dEGFR）、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ブロットを実施した。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、rQNestin34.5 v.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。

【0071】

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

10

20

30

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 synergistic 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、Flp組換えを用いて、このカセット(Xと表示)を有するトランスファープラスミド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)。

10

【0072】

細菌においてfHSVQ2-nestin34.5を作製した後、BAC全体を精製し、哺乳動物ペ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、ウイルスブランクを生じ、このブランクを精製してrQNestin34.5v.2を作製することができる。作製されたrQNestin34.5v.2は、サザンブロッティングにより、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ペロ由来マスターセルバンク(MCB)へのトランスフェクションを進め、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。

20

【0073】

ウイルス産生

30

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 1.2×10^7 個/mL/チューブで入れたところ、生存回収は細胞約 9.2×10^6 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/cm²の密度でフラスコにプレATINGした。

【0074】

細胞を37、7.5% CO₂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%コンフルエントになった時点で、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ンスする。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/cm²の密度で播種した。細胞を16x10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。

40

【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を得るの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

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%CO₂まで下げた。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をバイオセー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 MgCl₂を2倍量添加することにより約2 mM MgCl₂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つの順次的追加物を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。フローズル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。排出管をバイオセー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ー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

【0082】

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

【0083】

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mRNA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

30

【0084】

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 3×10^5 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。

40

【0085】

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。

【0086】

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。rQNetsin34.5v.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

これらの経路では死亡を引き起こさなかった。

【0087】

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、 3×10^5 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。

【0088】

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増幅によって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Flp-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。

【0089】

インビボ複製

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Gli36dEGFR) 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、腫瘍は臨床上的腫瘍のように血管に富んでいる。大きな違いは、それらが臨床上的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)。

【0090】

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rQNetsin34.5v.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。

【0091】

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、rQNetsin34.5v.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ったことを示し、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。

【0092】

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

10

20

30

40

50

チン転写エレメントは、ヒト細胞を含むネスチ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ンIHCによって確認した。

【0093】

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でリンスした。内部ペルオキシダーゼを阻害するため、0.3% H_2O_2 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ン免疫反応性しか示さなかった。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、ネスチン免疫陽性は存在しなかった。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ン免疫反応性を示すことが示されている。

【0094】

脳におけるネスチ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ル通りに安楽死させた。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ったところ、同じパターンのネスチ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ンの上方制御が示される。

【0095】

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 (2×10^5 個) を6ウェルプレートにプレイングした。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 $MgCl_2$ 、0.68 mM $CaCl_2$ 、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% CO₂を含む雰囲気中、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、ペ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。

10

【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)、およびマウスアストロサイト (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 MgCl₂、0.68 mM CaCl₂、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% CO₂を含む雰囲気中、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。

20

【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、10⁸ 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10⁷ 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5×10¹⁰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10¹⁰ pfuまで半対数ずつ進められる。

30

【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I相用量は、到達した最高用量である。

40

【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

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。

【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。

【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。

【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単に意図される。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。

【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

10

20

30

40

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そ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除き、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

ATAACTTCGTATAATGTATGCTATACGAAGTTATTAGGTCCCTCGACCTGCAGGAACTCTAGTCC
GGACCCGGGAGGCCTCCTTTGAGGAGTGGCTGCGATCCAAGGAAGTGGCCCTGGACTTTGGCCTGACGGAAAGGCTTC
GCGAGCACGAAGCCCAGCTGGTGATCCTGGCCCAGGCTCTGGACCATTACGACTGTCTGATCCACAGCACACCGCACA
CGCTGGTCGAGCGGGGGCTGCAATCGGCCCTGAAGTATGAGGAGTTTTACCTAAAGCGCTTTGGCGGGCACTACATGG
AGTCCGTCTTCCAGATGTACACCCGCATCGCCGGCTTTTTGGCCTGCCGGGCCACGCGCGGCATGCGCCACATCGCCC
TGGGGCGAGAGGGGTCTGGTGGGAAATGTTCAAGTCTTTTTCCACCGCCTCTACGACCACCAGATCGTACCGTCTGA
CCCCCGCCATGCTGAACCTGGGGACCCGCAACTACTACACCTCCAGCTGCTACCTGGTAAACCCCCAGGCCACCACAA
ACAAGGCGACCCTGCGGGCCATCACCAGCAACGTCAGTGCCATCCTCGCCCGCAACGGGGGCATCGGGCTATGCGTGC
AGGCGTTTAACGACTCCGGCCCCGGGACCGCCAGCGTCATGCCCCCCTCAAGGTCCTCGACTCGCTGGTGGCGGGCGC
ACAACAAAGAGAGCGCGCTCCGACCGGCGCGTGCGTGTACCTGGAGCCGTGGCACACCGACGTGCGGGCCGTGCTCC
GGATGAAGGGGGTCTCGCCGGCGAAGAGGCCAGCGCTGCGACAATATCTTCAGCGCCCTCTGGATGCCAGACCTGT
TTTTCAAGCGCCTGATTCGCCACCTGGACGGCGAGAAGAACGTACATGGACCCTGTTGACCGGGACACCAGCATGT
CGCTCGCCGACTTTCACGGGGAGGAGTTCGAGAAGCTCTACCAGCACCTCGAGGTCATGGGGTTCGGCGAGCAGATAC
CCATCCAGGAGCTGGCCTATGGCATTGTGCGCAGTGCGGCCACGACCGGGAGCCCCCTTCGTCTGTTCAAAGACGCGG
TGAACCGCCACTACATCTACGACACCCAGGGGGCGGCCATCGCCGGCTCCAACCTCTGCACCGAGATCGTCCATCCGG
CCTCCAAGCGATCCAGTGGGGTCTGCAATCTGGGAAGCGTGAATCTGGCCCGATGCGTCTCCAGGCAGACGTTTGACT
TTGGGCGGCTCCGCGACGCCGTGCAGGCGTGCGTGCTGATGGTGAACATCATGATCGACAGCACGCTACAACCCACGC
CCCAGTGCACCCGCGGCAACGACAACCTGCGGTCCATGGGAATCGGCATGCAGGGCCTGCACACGGCCTGCCTGAAGC
TGGGGCTGGATCTGGAGTCTGCCGAATTTAGGACCTGAACAAACACATCGCCGAGGTGATGCTGCTGTGCGCGATGA
AGACCAGCAACGCGCTGTGCGTTTCGCGGGGCGCGTCCCTTCAACCACTTTAAGCGCAGCATGTATCGCGCCGGCCGCT
TTCAGTGGGAGCGCTTTCGGGACGCCCCGGCGCGGTACGAGGGCGAGTGGGAGATGCTACGCCAGAGCATGATGAAAC
ACGGCCTGCGCAACAGCCAGTTTGTGCGGCTGATGCCCACCGCCGCCTCGGCGCAGATCTCGGACGTACGCGAGGGCT
TTGCCCCCTGTTACCAACCTGTTTAGCAAGGTGACCCGGGACGGCGAGACGCTGCGCCCCAACACGCTCCTGCTAA
AGGAACCTGGAACGCACGTTTAGCGGGAAGCGCCTCCTGGAGGTGATGGACAGTCTCGACGCCAAGCAGTGGTCCGTGG

10

20

CGCAGGCGCTCCCGTGCTGGAGCCACCCACCCCCTCCGGCGATTCAAGACCGCGTTTGACTACGACCAGAAGTTGC
TGATCGACCTGTGTGCGGACCGCGCCCCCTACGTGACCATAGCCAATCCATGACCCTGTATGTCACGGAGAAGGCGG
ACGGGACCCCTCCCAGCCTCCACCCTGGTCCGCCTTCTGGTCCACGCATATAAGCGCGGACTAAAAACAGGGATGTACT
ACTGCAAGGTTTCGCAAGGCGACCAACAGCGGGGTCTTTGGCGGCGACGACAACATTGTCTGCACGAGCTGCGCGCTGT
GACCGACAAACCCCCCTCCGCGCCAGGCCCCGCCGCACTGTCTGTCGCCGTCCACGCGCTCCCCCGCTGCCATGGATTTC
CGCGGCCCCAGCCCTCTCCCCGCTCTGACGGCCCATAACGGGCCAGAGCGCGCCGGCGGACCTGGCGATCCAGATTCC
AAAGTGGCCCCGACCCGAGAGGTACTTCTACACCTCCCAGTGTCCCGACATTAACCACCTGCGCTCCCTCAGCATCCT
TAACCGCTGGCTGGAAACCGAGCTTGTTTTCTGTTGGGGGACGAGGAGGACGTCTCCAAGCTTTCAGAGGGCGAGCTCAG
CTTTTACCGCTTCCTCTTCGCTTTTCTGTGCGCCGCGGACGACCTGGTTACGGAAAACCTGGGCGGCCTCTCCGGCCT
GTTTGAGCAGAAGGACATTCTCCACTACTACGTGGAGCAGGAATGCATCGAAGTCGTACACTCGCGCGTGTACAACAT
CATCCAGCTGGTGCTTTTTCACAACAACGACCAGGCGCGCCGCGAGTACGTGGCCGGCACCATCAACCACCCGGCCAT
CCGCGCCAAGGTGGACTGGTTGGAAGCGCGGGTGCGGGAATGCGCCTCCGTTCCGGAAAAGTTTCATTCTCATGATCCT
CATCGAGGGCATCTTTTTTGGCGCTCGTTTGGCGCCATCGCCTACCTTCGCACCAACAACCTTCTGCGGGTCACCTG
CCAGTCAAACGACCTCATCAGCCGGGACGAGGCCGTGCACACGACGGCCTCGTGTTACATCTACAACAACCTACCTCGG
CGGGCAGCCAAAGCCCCGCCCCGACCGCGTGTACGGGCTGTTCGCCAGGCGGTGAGATCGAGATCGGATTTATCCG
ATCCCAGGCGCCGACGGACAGCCATATCCTGAGCCCGCGCGCTGGCGGCCATCGAAAACCTACGTGCGATTTCAGCGC
GGATCGCCTGTTGGGCTTATCCACATGAAGCCACTGTTTTCCGCCCCACCCCCGACGCCAGCTTTCGCTGAGCCT
CATGTCCACCGACAAACACACCAATTTTTTCGAGTGTGCGCAGCACCTCCTACGCCGGGGCGGTGCTCAACGATCTGTG
AGGGTCGCGGCGCGCTTCTACCCGTGTTTGCCATAATAAACCTCTGAACCAAACCTTTGGGTCTCATTGTGATTCTTG
TCAGGGACGCGGGGTGGGAGAGGATAAAAGGCGGCGCAAAAGCAGTAACCAGGTCCGGCCAGATTCTGAGGGCATA
GGATAACCATAATTTTATTGGTGGGTGCTTTGTTGCGGGACAAGCGCGCTCGTCTGACGTTTGGGCTACTCGTCCCAGA
ATTTGGCCAGGACGTCCTTGTAGAACGCGGGTGGGGGGGCTGGGTCCGCAGCTGCTCCAGAAACCTGTGCGCGATAT
CAGGGGCGGTGATATGCCGGGTACGATAGATCGCGCCAGGTTTTCTGTCGCGGATGTCCTGGTAGATAGGCAGGCGTT
TCAGAAGAGTCCACGGCCCCCGCTCCTTGGGGCCGATAAGCGATATGACGTACTTAATGTAGCGGTGTTCCACCAGCT
CGGTGATGGTCATGGGATCGGGGAGCCAGTCCAGGGACTCTGGGGCGTCTGGATGACGTGGCGTCGCCGGCTGGCCA
CATAACTGCGGTGCTCTTCCAGCAGCTGCGCGTTCCGGACCTGGACGAGCTCGGGCGGGGTGAGTATCTCCGAGGAGG
ACGACCTGGGGCCGGGGTGGCCCCCGGTAACGTCCCGGGGATCCAGGGGAGGTCTCTGTCGTCTTCGTATCCGCCGG
CGATCTGTTGGGTAGAATTTTCGGTCCACGAGACGCGCGTCTCGGTGCCGCCGCTGGCCGGCGGCGAGAGGGGGCCTGG
TTTCCGTGGAGCGCGAGCTGGTGTGTTCCCGGCGGATGGCCCGCGGGTCTGAGAGCGACTCGGGGGGGTCCAGTGAC
ATTGCGCGCAGCACATCCTCCACGGAGGCGTAGGTGTTATTGGGATGGAGGTGCGGTGTGGCAGCGGACAAAGAGGGCCA
GGAACCTGGGGGTAGCTCATCTTAAAGTACTTCAGTATATCGCGACAGTTGATCGTGGGAATGTAGCAGGCGCTAATAT
CCAACACAATATCGCAGCCCATCAACAGGAGGTGAGTGTCCGTGGTGTACACGTACGCGACCGTGTGGTGTGATAGA
GGTTGGCGCAGGCATCGTCCGCCTCCAGCTGACCCGAGTTAATGTAGGCGTACCCAGGGCCCGGAGAACGCGAATAC
AGAACAGATGCGCCAGACGAGGGCCGGCTTCGAGGGCGCGGCGGACGGCAGCGCGGCTCCGGACCCGGCCGTCCCC
GGGTCCCCGAGGCCAGAGAGGTGCCGCGTCGGCGCATGTTGGAAAAGGCAGAGCTGGGTCTGGAGTCGGTGATGGGGG
AAGGCGGTGGAGAGGCGTCCACGTCACTGGCCTCCTCGTCCGTCCGGCACTGGGCCGTGTCGGGGCCAGGATGGCCT
TGGCTCCAAACACAACCGGCTCCATACAATTGACCCCGCGATCGGTAACGAAGATGGGGAAAAGGGACTTTTGGGTAA

10

20

30

40

ACACTTTTAATAAGCGACAGAGGCAGTGTAGCGTAATGGCCTCGCGGTCTGTAAGTGGGGTATCGGCGCTGATATTTGA
CCACCAACGTGTACATGACGTTCCACAGGTCCACGGCAATGGGGGTGAAGTACCCGGCCGGGGCCCCAAGGCCCCGGC
GCTTGACCAGATGGTGTGTGTGGGCAAACCTTCATCATCCCGAACAAACCCATGTCAGGTGCGATTGTAAGTGGGATCG
GCCTAAGTAAAGCGTGGTTGGTGGGACGGTCCGGGACACCCGAGCCTGTCTCTGTGTATGGTGGCCAGACAACAA
CACCGACACAAGAGGACAATAATCCGTTAGGGGACGCTCTTTATAATTTGATGGCCCACTCCACGCGGATTGGTGC
AGCACCTGCGATGCGCCGGTGGGGCCAACTTCCCCCGCTCATTGCCTCTTCCAAAAGGGTGTGGCCTAACGAGCT
GGGGGCGTATTTAATCAGGCTAGCGCGGCGGGCCTGCCGTAGTTTCTGGCTCGGTGAGCGACGGTCCGGTTGCTTGGG
TCCCCTGGCTGCCATCAAAACCCACCCCTCGCAGCGGCATACGCCCCCTCCGCGTCCCGCACCCGAGACCCCGGCCCG
GCTGCCCTCACCAACGAAGCCACCTCGTCACTGTGGGGTGTTCAGCGCCCGCTTGGGATGACGGATTCCCCCTGGCG
GTGTGGCCCCCGCTCCACGTGGAGGACGCGTCGGACGCGTCCCTCGGGCAGCCGGAGGAGGGGGCGCCCTGCCAGG
TGGTCTGCAGGGCGCCGAGCTTAATGGAATCCTACAGGCGTTTGGCCCGCTGCGCACGAGCCTTCTGGACTCGCTTC
TGGTTATGGGAGACCGGGGCATCCTTATCCATAACACGATCTTTGGGGAGCAGGTGTTCTGTCCCTGGAACACTCGC
AATTCAGTCGGTATCGTGGCGCGGACCCACGGCGGCGTTCTGTCTCTCGTGGACCAGAAGCGCTCCCTCCTGAGCG
TGTTTCGCGCCAACCAAGTACCCGGACCTACGTCGGGTGGAGTTGGCGATCACGGGCCAGGCCCCGTTTCGCACGCTGG
TTCAGCGCATATGGACGACGACGTCGACGGCGAGGCGGTTGAGCTAGCCAGCGAGACGCTGATGAAGCGCGAAGTGA
CGAGCTTTGTGGTGTGGTTCCCCAGGGAACCCCCGACGTTCAAGTTCGCGCTGACGAGGCCGAGCTCACCAAGGTCC
TTAACGCGACCGGGGCCGATAGTGCCACGCCCACCATGTTGAGCTCGGGGTAAACGGCAAATTTTCCGTGTTACCA
CGAGTACCTGCGTCACATTTGCTGCCCCGAGGAGGGCGTGTGCTCCAGCACCAGCAGCCAGGTCCAGATCCTGTCCA
ACGCGCTCACCAAGGCGGGCCAGGCGGCCGCCAACGCCAAGACGGTGTACGGGGAAAATACCCATCGTACCTTCTCTG
TGGTCTGTCGACGATTGACGATGCGGGCGGTGCTCCGGCGACTGCAGGTGCGCGGGGGCACCCCTCAAGTTCTTCCTCA
CGACCCCGTCCCCAGTCTGTGCGTCACCGCCACCGGTCCCAACGCGGTATCGGCGGTATTTCTCTGAAACCCAGA
AGATTTGCCTGGACTGGCTGGGTATAGCCAGGGGTCTCCTTCCGCCGGGAGCTCGGCCTCCCGGGCCTCTGGGAGCG
AGCCAACAGACAGCCAGGACTCCGCGTCGGACGCGGTGAGCCACGGCGATCCGGAAGACCTCGATGGCGCTGCCCGGG
CGGGAGAGGCGGGGGCCTCGTACGCCTGTCCGATGCCGTGCTCGACCACGCGGGTCACTCCCACGACCAAGCGGGGGC
GCTCGGGGGGCGAGGATGCGCACGCGGACACGGCCCTAAAGAAACCTAAGACGGGGTGGCCACCCGACCCCGCCCCG
CAGATCCAGTCCCCCTGGACACGGAGGACGACTCCGATGCGGCGGACGGGACAGCGGCCCGTCCCGCCGCTCCAGACG
CCCGAAGCGGAAGCCGTTACGCGTGTTACTTTTCGCGACCTCCCGACCGGAGAAGCAAACCCCGGCGCCTTCTCCGCCT
TCCGGGGGGGGCCCCAAACCCCGTCTGGTTTTGGATTCCCTGACGGGGCGGGGCTTAGCGGCCGCCAACCCTCGC
AACATCCCGGGGTAAATGTAAATAAACTTGGTATTGCCCAACACTCTCCCGCGTGTGCGGTGTGGTTTATGTGTGTGC
CTGGCGCCCCCACCCTCGGGTTCGTGTATTTCTTTCCCTGTCTTATAAAAGCCGTATGTGGGGCGCTGACGGAACC
ACCCCGCGTGCCATCACGCCAAGGCGCGGGATGCTCCGCAACGACAGCCACCGGGCCGCGTCCCGGAGGACGGCCA
GGGACGGGTGACGACGAGGACGGCCACACCTCGCGTGCCTGGGGGCCCTGGCGCGGGGGTTCATGCATATCTGGCTTCA
GGCCGCCACGCTGGGTTTTGCGGGATCGGTGCTTATGTGCGCGGGGGCGTACGCGAATGCCGCGTCTGGGGCGTTGCG
CGTGGGTGCGCCGTGTTGGGCTTTATGCGCGCGCCCCCTCCCTCGCGCGGGCCACCGCGCGGATATACGCCTGGCT
CAAACGCGCGCCGTTGGAGCGGCCCTTGTCTGTGGAGTCTCGGGGAGCCCGGCACGCAGCCGGGGGGCCTGGCCCC
GGGCCCGGCCACCCAGTGCCTGGCGCTGGGCGCCGCTATGCGGCGCTCCTGGTGTGCGCGATGACGTCTATCCGCT
CTTTCTCTCGCCCCGGGGGCCCTGTTGCTCGGCACCCTGGGGATGGTGTGCGCGGGCTGACGATCGGAGGCAGCGC

10

20

30

40

GCGCTACTGGTGGATCGGTGGGCCCCGCGCGGCCGCCCTGGCCGCGGCGGTGTTGGCGGGCCCCGGGGGCGACCACCGC
CAGGGACTGCTTCTCCAGGGCGTGCCCCGACCACCGCCGCGTCTGCGTCATCGTCGAGGCGAGTCTGTTTCCCGCCG
CCCCCGGAGGACCCAGAGCGACCCGGGGACCCAGGGCCACCGTCCCCCCCCGACACCCCAACGATCCCAGGGGCCGCC
GGCCGATGAGGTGCGACCGGCCGGGGTAGCGCGGCCCGAAAACGTCTGGGTGCCCGTGGTCACCTTTCTGGGGGCTGG
CGCGCTCGCCGTCAAGACGGTGCGGAGAACATGCCCGGGGAACGCCGGGCCCGGGCCTGCCGCTGTGGCCCCAGGTGTT
TCTCGGAGGCCATGTGGCGGTGGCCCTGACGGAGCTGTGTCAGGCGCTTGCGCCCTGGGACCTTACGGACCCGCTGCT
GTTTGTTCACGCCGACTGCAGGTCAACCTCGGGTGGTGTTCGGTTTTCCGAGGTTGTCTGTATGCGGCGCT
AGGGGGTGCCGTGTGGATTTCTGTTGGCGCAGGTGCTGGGGCTCCGGCGTCGCCTGCACAGGAAGGACCCCGGGACGG
GGCCCCGTTGGCGGCGACGCTTCGGGGCCTCTTCTTCTCCGTGTACGCGCTGGGGTTTTGGGGTGGGGGCGCTGCTGTG
CCCTCCGGGGTCAACGGGCGGGCGGTGCGGCGATTGATATATTTTCAATAAAAAGGCATTAGTCCCGAAGACCGCCGG
TGTGTGATGATTTGCCATAACACCCAAACCCCGGATGGGGCCCCGGGTATAAATTCCGGAAGGGGACACGGGCTACCT
TCACTACCGAGGGCGCTTGGTCGGGAGGCCGCATCGAACGCACACCCCCATCCGGTGGTCCGTGTGGAGGTGCTTTTTT
CATTGCCCGGTCTCGCTTTGCCGGGAACGCTAGCCGATCCCTCGCGAGGGGGAGGCGTCGGGCATGGCCCCGGGGCGG
GTGGGCCTTGCCGTGGTCTGTGGAGCCTGGTGTGGCTCGGGGCGGGGGTGTCCGGGGGCTCGGAAACTGCCTCCACC
GGGCCCACGATCACCGCGGGAGCGGTGACGAACGCGAGCGAGGCCCCCACATCGGGGTCCCCCGGGTACGCCGCCAGC
CCGGAGGTACCCCCACATCGACCCCAACCCCAACAATGTACACAAAACCAAACACCCCCACCGAGCCGGCCAGC
CCCCAACAACCCCCAAGCCACCTCCACACCCAAAAGCCCCCCCACGTCCACCCCCGACCCCAACCCAAGAACAAC
ACCACCCCCGCCAAGTCGGACCGCCCCACTAAACCCCCCGGGCCCCGTGTGGTGCGACCGCCGCGATTTATTGGCCCCG
TACGGCTCGCGGGTGAGATCCGATGCCGGTTTTCGGAATTCACCCGCATGGAGTTCGCGCTCCAGATATGGCGTTAC
TCCATGGGTCCGTCCCCCCAATCGCTCCGGCTCCCGACCTAGAGGAGGTCTGACGAACATCACCGCCCCACCCGGG
GGACTCCTGGTGTACGACAGCGCCCCAACCTAACGGACCCACGCTGCTCTGGGCGGAGGGGGCCGGCCCGGGCGCC
GACCCTCCGTTGTATTCTGTACCGGGCCGCTGCCGACCCAGCGGCTGATTATCGGCGAGGTGACGCCCAGCGACCCAG
GGAATGTATTACTTGGCCTGGGGCCGGATGGACAGCCCGCACGAGTACGGGACGTGGGTGCGCGTCCGCATGTTCCGC
CCCCGTCTCTGACCCTCCAGCCCCACGCGGTGATGGAGGGTCAGCCGTTCAAGGCGACGTGCACGGCCGCCGCTAC
TACCCGCGTAACCCCGTGGAGTTTGTCTGGTTCGAGGACGACCACAGGTGTTTAACCCGGGCCAGATCGACACGCAG
ACGCACGAGACCCCCGACGGGTTACACACAGTCTCTACCGTGACCTCCGAGGCTGTGCGCGGCCAGGTCCCCCGCGG
ACCTTCACCTGCCAGATGACGTGGCACCGCGACTCCGTGACGTTCTCGCGACGCAATGCCACCGGGCTGGCCCTGGTG
CTGCCGCGGCCAACCATCACCATGGAATTTGGGGTCCGGCATGTGGTCTGCACGGCCGGCTGCGTCCCCGAGGGCGTG
ACGTTTGCCTGGTTCCTGGGGGACGACCCCTCACCGCGGGTAAGTCGGCCGTTACGGCCCAGGAGTCGTGCGACCGC
CCCGGGCTGGCTACGGTCCGGTCCACCCTGCCATTTCGTACGACTACAGCGAGTACATCTGTGGTTGACCGGATAT
CCGGCCGGGATTCCCGTTCTAGAGCACACGGCAGTCACCGCCCCACCCAGGGACCCACCGAGCGGCAGGTGATC
GAGGCGATCGAGTGGGTGGGGATTGGAATCGGGGTTCTCGCGGCGGGGTCCTGGTGTGTAACGGCAATCGTGACGTC
GTCCGCACATCACAGTCGCGGCAGCGTCATCGGCGGTAACGCGAGACCCCCCGTTACCTTTTTAATATCTATATAGT
TTGGTCCCCCTCTATCCCGCCACCGCTGGGCGCTATAAAGCCGCCACCTCTCTTCCCTCAGGTCATCCTTGGTCGA
TCCCGAACGACACACGGCGTGGAGCAAAACGCCTCCCCCTGAGCCGCTTTCCTACCAGCGCAACGGCATGCCCTCTGCG
GGCATCGGAACACGCCTACCGGCCCCCTGGGCCCCGGGACACCCCCATGCGGGCTCGGCTCCCCGCCGCGGCCTGGGT
TGGCGTCGGGACCATCATCGGGGGAGTTGTGATCATTGCCGCGTTGGTCTCGTGCCCTCGCGGGCCTCGTGGGCACT

10

20

30

40

TTCCCCATGCGACAGCGGATGGCACGAGTTCAACCTCGGGTGCATATCCTGGGATCCGACCCCCATGGAGCACGAGCA
GGCGGTGCGCGGCTGTAGCGCCCCGGCGACCCTGATCCCCGCGCGGCTGCCAAACAGCTGGCCGCCGTGCGACGCGT
CCAGTCGGCAAGATCCTCGGGCTACTGGTGGGTGAGCGGAGACGGCATTCTGGGCCTGCCTGCGGCTCGTCGACGGCGT
CGGCGGTATTGACCAGTTTTTGCAGGAGCCCCGCCCTTCGCATATGCTACTATCCCCGCAGTCCCGGGGGCTTTGTTCA
GTTTTGTAACCTTCGACCCGCAACGCGCTGGGGCTGCCGTGAGGCGCGTGTACTGCGGTCTGTCTCGTCTCCTCTTCTCC
CCTTCCCTCCCCCTCCGCATCCCAGGATCACACCGGCCAACGAGGGTTGGGGGTCCGGCACGGACCCAAAATAATAA
ACACACAATCACGTGCGATAAAAAAGAACACGCGGTCCCCTGTGGTGTTTTTGGTTATTTTTATTAAATCTCGTCGTCA
AACAGGGGGAAAGGGGCGTGGTCTAGCGACGGCAGCACGGGTGGAGGCGTTCACCGGCTCCGGCGTCCTTCGCGTTTA
AGCTTGGTCAGGAGGCGCTCAGGGCGGCGACGTTGGTCGGGCGCTCGTTGGTCAGGGCGTTGGCTCGATGGCGGGCG
AGGACGGGCGAGGGGCTCAACGGCGGGGGCGGGGCCCGGTGCGGCGCGGGGGGAAAATAGGGCGGATCCCCCCCAG
TCGTACAGGGGATTTTCCGCCTCAATGTACGGGGAGGCCGGCGCTGCATTGCGCGTGTTCGCGCAGACGTTTTCGTAG
ACCCGCATCCATGGTATTTCTCGTAGACACGCCCCCGTCTCGCTCACAGTCTCGTATATTGACTCGTCGTCTCTCG
TAGGGGGCGTGCCGTTCGCGGGCCGAGGCGGCGTGGTGGCTTTGCGGCGGGCGTCGTCTGTCTGTCTGTCTGCGCCGT
AGATACGTGGCTTCCATCTGGTCGGGTCTCTCCCTCCGGGGCGGGTCCCCACCCCGTGGCCGATCGAGGCTCCCCAGA
GACGCGCGCCGGACGAGGAGGGGGCACGTGCGCGCGGCGGTGCGCTGTGCGGTCCCGCGACGTTACGGGCGGGGAGG
CGCGGGGGCACCTCCCCATGTGCGTGTAAACGTGGCCGGCTGTGCGGCCGACGCGGGGGGCTCGGCGACCGGGTCG
TCCGCATCCGGAAGCGGGGGCGCCGCGCCGTCCGCGCGGCGCCTCCGGAACCGCCGGGTGGCCGCGGGGGTTCGAGTGT
AGGCGAGGTCGGGGAGGGGCGGGGGCTCGTTGTGCGCGCGCGCCCGTGAATCTTTTCCCGACAGGTCCCACCCCCC
GCGCGATGCCCCCGGGCCGCGGGCCATGTCTGTCGGGGGAGGCCCCGCGGACCACGTCTGCGGCGAGACGCCACG
AGCCGCAGGATGGACTCGTAGTGGAACGACGGCGCCCCGTGCGGAGCAGATCCGCGGCCAGGGCGGCCCCGAACCAA
GCCTTGATGCTCAACTCCATCCGGGCCCAGCTGGGGGCGGTTCATCGTGGGGAACAGGGGGGCGGTGGTCCGACAGAAA
CGCTCCTGGCTGTCCACCGCGGCCCCGAGATACTCGTTGTTTCAAGGCTGTGCGTGGCCCAGACGCCGTACCCGGTGAGG
GTCGCGTTGATGATATACTGGGCGTGGTGATGGACGATCGACAGAACCTCCACCGTGGATACGACGGTATCCACGGTC
CCGTACGTACCGCCGCTCCGCTTGCCGGTCTGCCACAGGTTGGCTAGGCGCGTCAGGTGGCCAGGACGTGCTGACC
GCCGCCCTGAGCGCCATGCACTGCATGGAGCCGGTCTGCGCGTGGGACCCCGGTCCAGATGGCGCGCAACGTTTCC
GCGGGCGCCTCCGGGCTGCCGCCGAGCGGGAGGAACCGGCGATTGGAGGGACTCAGCCGGTGGCATACTGCTTGTCT
GTCGTCCACAGCATCCAGGACGCCCCACCGGTACAGCACGGAGACGTAGGCCAGGAGCTCGTTGAGCCGAGTGCGGTG
TCGGTGCTGGGGCGGCTTGGGTCCGCGGGGCGCATAAAGAACATGTACTGCTGAATCCGATGGAGGGCGTCGCGCAGG
CCGGCCACGGTGGCGGCGTACTTGGCCGCCGCGGCCCGCTCTTGAACGGGGTGCAGCGCCAGCAGCTTTGGCGCCAGG
GTGGGCCGAGCAGCACGTGAAGGCTGGGGTGCAGTCGCCCACGGGGTCTCGGGGACGTCCAGGCCGTGGGCACC
ACCGTCTGCAGTACTTCCAGTACTGCGTGAGGATGGCGCGGCTCAACTGGCCGCCGGTGGAGTCCACCTCGCCCAGC
GCCTGGGTGGCGGCCGAAGCGTAGTGCCGGATGTACTCGTAGTGCGGGTCTGCTGGCGAGCCCGTCCACGATCAAATC
TCGGGAACCGTGTTGTGTTGCCGCGCGGCCAACCGGACGCTGCGATCGGTGCAGGTGAGAAACGCCGGCTGCGCGTCG
TCGGAGCGCTGCCGAAGGCGCCACGGCCGCGCTAAGGAGCCCTCCGGGGTGGGGAGCAGACACCCGCCGAAGATG
CGCCGCTCGGGAACGCCCGGTTGTGCGCGCGGATCAGGTTGGCAGGCGTCAGGCACCGCGCCAGCCGAGGGAGCTC
GCGCCGCGCGTCCGGCGCTGCATGGTGACGCCCGTTTCGGTCGGGACCCGCCGGTTCGGAGTTATGCCGCGTCCAGGGCC
ATCGGGGCGCTTTTTTATCGGGAGGAGCTTATGGGCGTGGCGGGCCTCCAGCCCGGTGCGCGCCTCCCCGACACGTG

10

20

30

40

CGCCCGCAGGGCGGCGGCCCCCTCGTCTCCCATCAGCAGTTTCCTAAACTGGGACATGATGTCCACCACGCGGACCCG
CGGGCCCAACACGGACCCGCCGCTTACGGGGCGGGGGGAAGGGCTCCAGGTCCTTGAGAAGAAAGGCGGGGTCTGC
CGTCCCGGACACGGGGGCCCCGGGGCGCTGAGGAGGCGGGGCGCAGATCCACGTGCTCCGCGGCGCGCGGACGTCCGC
CCAGAACTTGCGGGGGTGGTGCGCGCGTACAGGGGCTGGGTGCTCGGAGGACGCACGCGTAGCGCAGGGGGGTGTA
TGTGCCACCTCGGGGGCGTGAATCCCCCGTCAAACGCGGCCAGTGTACGCACGCCACCACGGTGTGCGCAAAGCC
CAGCAGCCGCTGCAGGACGAGCCCGGCGGCCAGAATGGCGCGCGTGGCCGCCGCGTCTCGTCCCGGCGCGCGGTGCGCGTC
CCCGCACGCCCCGGGCGTACTTTAAGGTCACGGTCGCCAGGGCCGTGTGCAGCGCGTACACCGCAGCGCCCAGCACGGC
GTTGAGCCCGCTGTTGGCGAGCAGCCGGCGCGCTGCGGTGTGCGCCAGCGCCTCGTGTCTGGCCCCACGACCGCGGG
GCTTCCCAGGGGCAGGGCGCGAAACAGCTCCTCCCGCGCCACGTCCGCAAAGGCGGGGTGGTGCACGTGCGGGTGCAG
GCGCGCCCCCACGACCACCGAGAGCCACTGGACCGTCTGCTCCGCCATCACCGCCAGCACATCCAGCACGCGCCCCAG
GAAGGCGGCCTCCCGCGTCAAAACGCACCCGGACGGCGTCGGGATTGAAGCGGGCGAGCAGGGCCCCGGTGGCCAGGTA
CGTCATGCGGCCGGCATAGCGGGCGGCCACGCGACAGTTCGCGGTCCAGCAGCGCGCGCACCCCGGGCCAGTACAGCAG
GGACCCAGCGAGCTGCGAAACACCGCGGCGTCGGGGCCGGATTGGGGGACACTAACCCCCCGCGCTCAGTAACGG
CACGGCCGCGGCCCCGACGGGACGCAACGCCGTGAGGCTCGCGAACTGCCGCCTCAGCTCGGCAGCCCTGTCTGTCCAG
GTCCGACCCGCGCGCCTCTGCGTGAAGGCGCGTCCCGCACACCCACCCGTTGATGGCCAGCCGCACGACGGCATCCGC
CAAAAAGCTCATCGCCTGGGCGGGGCTGGTTTTTTGTTTCGACGATCCATCAGGTCAAGAATCCCATCGCCCGTGATATA
CCAGGCCAACGCCTCGCCCTGCTGCAGGGTTTGGCGGAAAAACACCGCGGGGTGTGCGGGGAGGCGAAGTGCATGAC
CCCCACGCGCGATAACCCGAACGCGCTATCCGGACACGGGTAAACCCGGCCGGATGCCCCAGGGCTAGGGCGGAGCG
CACGGACTCGTCCACACGGCAACCTGAGGGGCCAGTCGATCCAACGGGAATGCCGCCAGGAGCTCCGGGCCCCGGCAC
GCGTCCCTCCAGAACCTCCACCTTGGGCGGGGAACGGGCCCCCGCGCCGTCTCCGGCCCCGACGTCTTCCGGGTAGTC
GTCCTCCTCGTACTGCAGCTCCTCTAGGAACAGCGCGACGGCGCCACCCGCGAACCGCCGACCCGCCCCAAAATAGC
CCGCGCGTCGACGGGACCCAGGTATCCCCCTGCCGGGCCTGCGGAGGACCGCGGGGAACCTCATCATCATCTGTCCAG
GCGACCGCGCACCGACTGGCTACGGGCCGCATCGGGCCCCGGGGCGCTGCCGGGACGCTCGGCGATGGGATGTGGGCGG
GGCTTCCGACGCGCGCCGTCTGTCGGGCTCGCGGGCCTTCCCGTCGACGGCGCACGGGCGGCTCGTCGCCCCCATCTC
CTCCAGAGCCTTAGCTCGCTGTCTCATCCCCGCGGAACACCGCACGAGGTACCCCATGAACCCACCCCATCGCC
CGCTGGCTCGTCCGCCACGGGCGAGGCGGGGGCGGGTGGATGCGCGCCTCCTACGCCCCGCGGGTTGCGGAGCCGA
CATGGTGGCGATAGACGCGGGTTATCGGATGTCCGCTACCCCCAAAAAGAAAAAGACCCACAGCGCGGATGGAGG
CCGGGGTAGGTGCCCGCGGACCCCTCGCGATGGGAATGGACGGGAGCGACGGGGCCGGCGCAAAAACGCAGTATCT
CCCGCGAAGGCTACCCGCGCCCCAGCCCCGGCCAAATGCGGAACGGTCCCGCGCTCTCGCCTTTATACGCGGGCC
GCCCTGCGACACAATCACCCGTCCGTGGTTTTGAATCTACACGACAGGCCCGCAGACGCGGCTAACACACACGCCGGC
AACCAGACCCAGTGGGTGGTTGCGCGGTCCCGTCTCCTGGCTAGTTCTTTTCCCCACCACCAAATAATCAGACGA
CAACCGCAGGTTTTTTGTAATGTATGTGCTCGTGTATTGTGGATACGAACCGGGGACGGGAGGGGAAAACCCAGACG
GGGATGCGGGTCCGGTCGCGCCCCCTACCCACCGTACTCGTCAATTCCAAGGGCATCGGTAAACATCTGCTCAAAC
CGAAGTCGGCCATATCCAGAGCGCCGTAGGGGGCGGAGTCGTGGGGGTAAATCCCGGACCCGGGAATCCCGTCCC
CCAACATGTCCAGATCGAAATCGTCTAGCGCGTCGGCATGCGCCATCGCCACGTCTCGCCGTCTAAGTGGAGCTCGT
CCCCAGGCTGACATCGGTGCGGGGGGCGGTCGACAGTCTGCGCGTGTGTCCCGCGGGGAGAAAGGACAGGCGCGGAG
CCGCCAGCCCCGCTCTTCGGGGGCGTCGTCTCGGGGAGATCGAGCAGGCCCTCGATGGTAGACCCGTAATTGTTTT

10

20

30

40

TCGTACGCGCGCGGCTGTACGCGTGTTCCCGCATGACCGCCTCGGAGGGCGAGGTCGTGAAGCTGGAATACGAGTCCA
ACTTCGCCCCGAATCAACACCATAAAGTACCCAGAGGCGCGGGCCTGGTTGCCATGCAGGGTGGGAGGGGTCGTCAACG
GCGCCCCCTGGCTCCTCCGTAGCCGCGCTGCGCACAGCGGGAGGTTAAGGTGCTCGCGAATGTGGTTTAGCTCCCGCA
GCCGGCGGGCCTCGATTGGCACTCCCCGGACGGTGAGCGCTCCGTTGACGAACATGAAGGGCTGGAACAGACCCGCCA
ACTGACGCCAGCTCTCCAGGTGCGAACAGAGGCAGTCAAACAGGTCGGGCCGCATCATCTGCTCGGCGTACGCGGCC
ATAGGATCTCGCGGGTCAAAAATAGATACAAATGCAAAAACAGAACACGCGCCAGACGAGCGGTCTCTCGGTAGTACC
TGTCCGCGATCGTGGCGCGCAGCATTTCTCCAGGTGCGGATCGCGTCCGCGCATGTGCGCCTGGCGGTGCAGCTGCC
GGACGCTGGCGCGCAGGTACCGGTACAGGGCCGAGCAGAAGTTGGCCAACACGGTTCGATAGCTCTCTCCCGCGCCC
GTAGCTCGGCGTGGAAGAAACGAGAGAGCGCTTCGTAGTAGAGCCGAGGCCGTGCGGGGTGGCCGGAAGCGTCGGGA
AGGCCACGTGCGCGTGGGCGCGAATGTGATTTGGGCGCGTTGGGGGACGTACGCGTCCCCCATTCACCACATCGC
TGGGCAGCGTTGATAGGAATTTACACTCCCGGTACAGGTGCGCGTTGGTCGGTAACGCCGAAAACAAATCCTCGTTCC
AGGTATCGAGCATGGTACATAGCGCGGGGGCCGCGCTAAAGCCCAAGTCGTCGAGGAGACGGTTAAAGAGGGCGGCGG
GGGGGACGGGCATGGGCGGGGAGGGCATGAGCTGGGCCTGGCTCAGGCGCCCCGTTGCGTACAGCGGAGGGGCGCGCG
GGGTGTTTTTGGGACCCCCGGCCGGGCGGGGGGGTGGTGGCGAAGCGCCGTCCGCGTCCATGTGCGCAAACAGCTCGT
CGACCAAGAGGTCCATTGGGTGGGGTTGATACGGGAAAGACGATATCGGGCTTTTGATGCGATCGTCCCCGCCGCC
AGAGAGTGTGGGACCCCCGACGGCGCGGGAAGAGAAAAACCCCCAAACGCGTTAGAGGACCGGACGGACCTTATGGGG
GGAAGTGGGCAGCGGGAACCCCGTCCGTTCCCGAGGAATGACAGCCCGTGGTCGCCACCCCGCATTTAAGCAACCCGC
ACGGGCCGCCCCGTACCTCGTGACTTCCCCCACATTGGCTCCTGTACAGTGAAGGCGAACCGAGGGCGGCTGTCCAA
CCCACCCCCGCCACCCAGTCACGGTCCCCGTGCGATTGGGAAACAAAGGCACGCAACGCCAACACCGAATGAACCC
TGTTGGTGCTTTATTTGTCTGGGTACGGAAGTTTTTCACTCGACGGGCCGTCTGGGGCGAGAAGCGGAGCGGGCTGGGG
CTCGAGGTGCTCGGTGGGGCGCGACGCCGAGAACGCCCTCGAGTCGCCGTGGCCGCGTCGACGTCCTGCACCAGT
CTGGATTACCAACTCGTTGGCGCGCTGAAGCAGGTTTTTGGCCTCGCAGACCGTCACGCGGATGGTGGTGATGCCAA
GGAGTTCGTTGAGGTCTTCGTCTGTGCGCGGACGCGACATGTCCCAGAGCTGGACCGCCGCCATCCGGGCATGCATGG
CCGCCAGGCGCCCGACCGCGGCGCAGAAGACGCGCTTGTTAAAGCCGGCCACCCGGGGGGTCCATGGCGCGTCGGGGT
TTGGGGGGGCGGTGCTAAAGTGCAGCTTTCTGGCCAGCCCTGCGCGGGTGTCTTGATCGGGTTGGCGCCGTGACG
CGGGGGCGTCTGGGAGTGCGGCGGATTCTGGCTGGGCCGATTTCTTCCGCGGGGTGGTCTCCGCCGCCGGGGCGCGG
GGGCCTTAGTCGCCACCCGCTGGGTTCCGGGGGGCCGGGGGGCGGTGGTGGGTGTGCGTCCGGCCCCCTCCGGACCCAG
CGGGCGGCGGAGGCGCCCGCGCAGGCCCCGGGCCGACAAAACGCCCCGGAAACGGGACGCCGCGTCCGGGGGACCT
CCGGGTGTTCTGTCGTCTTCGGATGACGAGCCCCGTAGAGGGCATAATCCGACTCGTCGTAAGTGGACGAAACGGACCT
CGCCCCTCGGGCGCGCGGTGTCTGTAGGGCGCCACGGCGGGAGGTGGCAGGCGGACTATCGGGACTCGCCATACATG
AAGACGGGGTGTAGTACAGATCCTCGTACTCATCGCGGGAACCTCCCGCGGACCCGACTTCACGGAGCGGCGAGAGG
TCATGGTTCCACGAACACGCTAGGGTCGGATGCGCGGACAATTAGGCTGGGTTCGGACGGCGGGGGGTGGTGCAGGT
GTGGAGAGGTGAGCGATAGGGGCGGCCCGGGAGAGAAGAGAGGGTCCGCAAAACCCACTGGGGATGCGTGAGTGGCC
CTCTGTGGGCGGTGGGGGAGAGTCTTATAGGAAGTGCATATAACCACAACCCATGGGTCTAACCAATCCCCAGGGGCC
AAGAAACAGACACGCCCCAAACGGTCTCGGTTTCCGCGAAGAAGGGGAAGTCCTGGGACACCCTCCACCCCCACCCCT
CACCCACACAGGGCGGGTTTCAAGCGTGCCCGGCAGCCAGTAGCCTCTGGCAGATCTGACAGACGTGTGCGATAATAC
ACACGCCCATCGAGGCCATGCCTACATAAAAGGGCACCAGGGCCCCGGGGGCGAGACATTTGGCCAGCGTTTTTGGGTCT

10

20

30

40

CGCACCGCGCGCCCCCGATCCCATCGCGCCCCGCCCTCCTCGCCGGGCGGGCTCCCCGTGCGGGCCCCGCGTCTCCCGCCG
CTAAGGCGACGAGCAAGACAAACAACAGGCCCCGCCGACAGACCCTTCTGGGGGGGGCCCATCGTCCCTAACAGGAAGA
TGAGTCAGTGGGGATCCGGGGCGATCCTTGTCCAGCCGGACAGCTTGGGTGCGGGGTACGATGGCGACTGGCACACGG
CCGTCGCTACTCGCGGGGGCGGAGTCGTGCAACTGAACCTGGTCAACAGGCGCGCGGTGGCTTTTATGCCGAAGGTCA
GCGGGGACTCCGGATGGGCCGTCGGGCGCGTCTCTCTGGACCTGCGAATGGCTATGCCGGCTGACTTTTGTGCGATTA
TTCACGCCCCCGCGCTATCCAGCCCAGGGCACCACGTAATACTGGGTCTTATCGACTCGGGGTACCGCGGAACCGTTA
TGGCCGTGGTCGTAGCGCCTAAAAGGACGCGGGAATTTGCCCCGGGACCCTGCGGGTTCGACGTGACGTTCTTGGACA
TCCTGGCGACCCCCCGGCCCTCACCAAGCCGATTTCCCTGCGGCAGTTCCCGCAACTGGCGCCCCCCCCCTCCAACCG
GGGCCGGGATACGCGCAGATCCTTGGTTGGAGGGGGCGCTCGGGGACCCAAGCGTGAATCCGGCCCTACCGGCGCGAC
GCCGAGGGCGGTCCCTCGTCTATGCCGGCGAGCTGACGCCGTTTACAGCGGAACACGGGGACGGGTACGAGAAGCCA
TCGCCTTCCTTCCAAAACGCGAGGAGGATGCCGGTTTCGACATTGTCGTCCGTGCCCCGGTCACCGTCCCGGCAAACG
GCACCACGGTCGTGCAGCCATCCCTCCGCATGCTCCACGCGGACGCCGGGCCCGCGGCCTGTTATGTGTTGGGGCGGT
CGTCGCTCAACGCCCCGCGCCTCCTGGTCTTCTACGCGCTGGTCCCCGGGCACGTATGTGCGTTTGTGTTTACA
ACCTTACGGGGGTTCCTGTGACCCTCGAGGCCGGCGCCAAGGTCGCCCAGCTCCTGGTTGCGGGGGCGGACGCTCTTC
CTTGGATCCCCCGGACAACCTTTCACGGGACCAAAGCGCTTCGAAACTACCCAGGGGTGTTCCGGACTCAACCGCCG
AACCAGGAACCCGCGCTCTTGGTGTTTACGAACGAGTTTGACGCGGAGGCCCCCCCCGAGCGAGCGCGGGACCGGGG
GTTTTGGCTCTACCGGTATTTAGCCCATAGCTTGGGGTTCGTTCCGGGCAATAAAAAACGTTTGTATCTCATCTTTCC
TGTGTGTAGTTGTTTCTGTTGGAGGCCTGTGGGTCTATCACACCCGCCCTCCATCCCACAAACACAGAACACACGGG
TTGGATGAAAACACGCATTTATTGACCCAAAACACACGGAGCTGCTCGAGATGGGCCAGGGCGAGGTGCGGTTGGGGA
GGCTGTAGGTCTGGGAACGGACACGCGGGGACACGATTCCGGTTTGGGGTCCGGGAGGGCGTCGCCGTTTCGGGCGGC
AGGCGCCAGCGTAACCTCCGGGGGCGGCGTGTGGGGTGCCCCAAGGAGGGCGCCTCGGTACCCCCAAGCCCCCCCCAA
GCGGGTTCCCCCGCAACCCCGAAGGCGGAGAGGCCAAGGGCCCGTTGCGCGATGGCCACATCCTCCATGACCACGTC
GCTCTCGGCCATGCTCCGAATAGCCTGGGAGACGAGCACATCCGCGGACTTGTGAGCCGCCCCACGGACATGTACAT
CTGCAGGATGGTGGCCATACACGTGTCCGCCAGGCGCCGCATCTTGTCTGATGGGCCGCCACGGCCCCGTGATCGT
GGGGGCCTCGAGCCCGGGTGGTGGCGCGCCAGTCTTCTAGGTTACCATGCAGGCGTGGTACGTGCGGGCCAAGGC
GCGGGCCTTACGAGGCGTCGGGTGTCTCCAGGGACCCAGGGTGTGATCGAGCGTGATGGGGGCGGGAAGTAGCGC
GTTAACGACCACCAGGGCCTCCTGCAGCCGCGGCTCCGCCTCCGAGGGCGGAACGGCCGCGCGGATCATCTCATATTG
TTCTCGGGGCGCGCTCCCCAGCCACATATAGCCCCGAGAAGAGAAGCCATCGCGGGCGGGTACTGGCCCTTGGGCGC
GCGGACGCAATGGGGCAGGAAGACGGGAACCGCGGGGAGAGGGGGCGCCGGGACTCCCGTGGAGGTGACCGCGCTT
TATGCTACCGACGGGTGCGTTATTACCTCTTCGATCGCCCTCCTCACAACTCTCTACTGGGGGCCGAGCCGGTTTAT
ATATTGAGCTACGACGCATACACGCACGATGGCCGTGCCGACGGGCCACGGAGCAAGACAGGTTTCAAGAGAGTCGG
GCGCTCTACCAAGCGTCGGGCGGGCTAAATGGCGACTCCTTCCGAGTAACCTTTTGTATTATGGGGACGGAAGTGGGT
GGGACCCACCAGGCCCCGGGGCGAACCCGACCATGTTCTGTCTGTGCTTCGAGCGAGCGGACGACGTGCGCGCGCTA
CAGGACGCCCTGGCGCACGGGACCCCGCTACAACCGGACCACATCGCCGCCACCCTGGACGCGGAGGCCACGTTTCGG
CTGCATGCGAACATGATCCTGGCTCTACCGTGGCCATCAACAACGCCAGCCCCCGCACCGGACGCGACGCCCGCGCG
GCGCAGTATGATCAGGGCGGTCCCTACGCTCGTCTGTGGGGCGCACGTCCCTGGGACAACGCGGCCTTACCACGCTA
TACGTCCACCACGAGGCGCGGTGCTGGCCGCGTACCGCAGGGCGTATTATGGAAGCGCGCAGAGTCCCTTCTGGTTT

10

20

30

40

CTTAGCAAATTCGGGCGGACGAAAAAGCCTGGTGCTCACCCTCGGTACTACCTGCTTCAGGCCCAGCGTCTGGGG
GGCGCGGGGGCCACGTACGACCTGCAGGCCATCAAGGACATCTGCGCCACCTACGCGATTCCCCACGCCCCCGCCCC
GACACCGTCAGCGCCGCGTCCCTGACCTCGTTTGCCGCCATCACGCGGTTCTGTTGCACGAGCCAGTACGCCCCGCGG
GCCGCGGCGGCGGGTTTCCGCTTTACGTGGAGCGCCGTATTGCGGCCGACGTCCGCGAGACCAGTGCCTGGAGAAG
TTCATAACCCACGATCGCAGTTGCCTGCGCGTGTCCGACCCTGAATTCATTACGTACATTTACCTGGCCCATTTTGAG
TGTTTCAGCCCCCGCGCTAGCCACGCATCTTCGGGCCGTGACGACCCACGACCCCAACCCGCGGCCAACACGGAG
CAGCCCTCGCCCCCTGGGCAGGGAGGCCGTGGAACAATTTTTTTGCCACGTGCGCGCCCAACTGAATATCGGGGAGTAC
GTCAAACACAACGTGACCCCCCGGGAGACCGTCCTGGATGGCGATACGGCCAAGGCCTACCTGCGCGCTCGCACGTAC
GCGCCCCGGGGCCCTGACGCCCCCCCCCGCGTATTGCGGGGCCGTGGACTCCGCCACCAAAATGATGGGGCGTTTGGCG
GACGCCGAAAAGCTCCTGGTCCCCCGGGGTGGCCCGCTTTGCGCCCGCCAGTCCCGGGGAGGATACGGCGGGCGGC
ACGCCGCCCCACAGACCTGCGGAATCGTCAAGCGCCTCCTGAGACTGGCCGCCACGGAACAACAGGACACCACGCCC
CCGGCGATCGCGGCGCTTATCCGTAATGCGGCGGTGCAGACTCCCTGCCCCGTCTACCGGATATCCATGGTCCCCACG
GGACAGGCATTTGCCGCGCTGGCCTGGGACGACTGGGCCCGCATAACGCGGGACGCTCGCCTGGCCGAAGCGGTCTGTG
TCCGCCGAAGCGGCGGCGCACCCCGACCACGGCGCGCTGGGCAGGCGGCTCACGGATCGCATCCGCGCCCAGGGCCCC
GTGATGCCCCCTGGCGGCTGGATGCCGGGGGGCAGATGTACGTGAATCGCAACGAGATATTCAACGGCGCGCTGGCA
ATCACAAACATCATCCTGGATCTCGACATCGCCCTGAAGGAGCCCGTCCCTTTTCGCCGGCTCCACGAGGCCCTGGGC
CACTTTAGGCGCGGGGCTCTGGCTGCGGTTACGCTCCTGTTTCCCGCGGCCCGCGTGGACCCCGACGCATATCCCTGT
TATTTTTTCAAAGCGCATGTGCGCCCCGGCCCGCGTCCGTGGGTTCCGGCAGCGGACTCGGCAACGACGACGCGG
GACTGGTTTCCCTGCTACGACGACGCCGGTGATGAGGAGTGGGCGGAGGACCCGGGCGCCATGGACACATCCCACGAT
CCCCCGGACGACGAGGTTGCCTACTTTGACCTGTGCCACGAAGTCGCCCCACGGCGGAACCTCGCGAAACGGATTTCG
CCCGTGTGTTCTGCACCGACAAGATCGGACTGCGGGTGTGCATGCCCCGTCCCCGCCCCGTACGTCTGTCATGGTTCT
CTAACGATGCGGGGGGTGGCACGGGTCATCCAGCAGGCGGTGCTGTTGGACCGAGATTTTGTGGAGGCCATCGGGAGC
TACGTAAAAAACTTCTGTTGATCGATACGGGGGTGTACGCCACGGCCACAGCCTGCGCTTGCCGTATTTTGCCAAA
ATCGCCCCCGACGGGCTGCGTGCGGAAGGCTGCTGCCAGTGTTTGTGATCCCCCCCCGCTGCAAAGACGTTCCGGCG
TTTGTGCGCGCGACGCCGACCCGCGGCGCTTCCATTTTACGCCCCGCCACCTATCTCGCTTCCCCCGGGAGATC
CGTGTCTGACAGCCTGGGTGGGACTATGTGAGCTTCTTTGAAAGGAAGGCGTCCCGCAACGCGCTGGAACACTTT
GGGCGACGCGAGACCCTGACGGAGGTCCTGGGTGCGTACAACGTACAGCCGATGCGGGGGGGACCGTCGAGGGGTTT
GCATCGGAACGTGTTGGGCGGATAGTCGCGTGCATCGAAACCACTTTCCCGAACACGCCGGCGAATATCAGGCCGTA
TCCGTCCGGCGGGCCGTGAGTAAGGACGACTGGGTCTCTACAGCTAGTCCCCGTTCGCGGTACCCTGCAGCAAAGC
CTGTCTGTCTGCGCTTTAAGCACGGCCGGGCGAGTCGCGCCACGGCGGGACATTCTGTCGCGCTGAGCGTCGGGGCC
AACAACCGCCTGTGCGTGTCTTGTGTGTCAGCAGTGCTTTGCCGCCAAATGCGACAGCAACCGCCTGCACACGCTGTTT
ACCATTGACGCCGTTACGCCATGCTCGCCGTCCGTTCCCTGCAGCACCTCTCAACCGTCGTCTTGATAACGGCGTACG
GCCTCGTGCTCGTGTGGTACACCGTCTTCGGTGCCAGTCCGCTGCACCGATGTATTTACGCGGTACGCCCCACGGCA
CCAACAACGACACCGCCCTCGTGTGGATGAAAATGAACAGACCCTATGTTTCTGGGGGGCCCCGACGACCCCCCA
ACGGGGGCTGGCGCAACCACGCCCATATCTGCTACGCCAATCTTATCGCGGGTAGGGTCGTGCCCTTCCAGGTCCCAC
CCGACGCCATGAATCGTTCGGATCATGAACGTCCACGAGGCAGTTAACTGTCTGGAGACCCTATGGTACACACGGGTGC
GTCTGGTGGTCGTAGGGTGGTTCCTGTATCTGGCGTTCGTGCCCCCACCACCAACGCCGATGTATGTTTGGTGTCTGTA

10

20

30

40

GTCCCGCCACAAAGATGGTGGCCCCGGCCACCTACCTCTTGAACCTACGCAGGCCGCATCGTATCGAGCGTGTTCCTGC
AGTACCCCTACACGAAAATTACCCGCCTGCTCTGCGAGCTGTCGGTCCAGCGGCAAAACCTGGTTTCAGTTGTTTGAGA
CGGACCCGGTCACCTTCTTGTACCACCGCCCCGCCATCGGGGTTCATCGTAGGCTGCGAGTTGATGCTACGCTTTGTGG
CCGTGGGTCTCATCGTCGGCACCGCTTTTCATATCCCGGGGGGCATGTGCAATCACATACCCCCTGTTTCTGACCATCA
CCACCTGGTGTGTTTGTCTCCACCATCGGCCTGACAGAGCTGTATTGTATTCTGCGGCGGGGCCCCGGCCCCAAGAACG
CAGACAAGGCCGCCGCCCGGGGCGATCCAAGGGGCTGTGCGGCGCTGTCGCGGCGCTGCTGTTCCATCATCCTCTCGG
GCATCGCAGTGCATTGTGTTATATCGCCGTGGTGGCCGGGGTGGTGTCTGTCGCGCTTCACTACGAGCAGGAGATCC
AGAGGCGCCTGTTTGATGTATGACGTCACATCCAGGCCGGCGGAAACCGGAACGGCATATGCAAATTGGAACTGTCC
TGTCTTGGGGCCACCCACCCGACGCGTCATATGCAAATGAAAATCGGTCCCCCGAGGCCACGTGTAGCCTGGATCCC
AACGACCCCGCCCATGGGTCCCAATTGGCCGTCCCGTTACCAAGACCAACCCAGCCAGCATATCCACCCCGCCCGGG
TCCCCGCGGAAGCGGAACGGTGTATGTGATATGCTAATTAAATACATGCCACGTACTTATGGTGTCTGATTGGTCCTT
GTCTGTGCCGGAGGTGGGGCGGGGGCCCCGCCCGGGGGGCGGAACGAGGAGGGGTTTGGGAGAGCCGGCCCCGGCAC
ACGGGTATAAGGACATCCACCACCCGGCCGGTGGTGGTGTGCGAGCCGTGTTCCAACCACGGTCACGCTTCGGTGCCTC
TCCCCGATTTCGGGCCCCGTGCTCGCTACCGGTGCGCCACCACCAGAGGCCATATCCGACACCCAGCCCCGACGGCA
ACCGACAGCCCGGTTCATGGCGACTGACATTGATATGCTAATTGACCTCGGCCCTGGACCTCTCCGACAGCGATCTGGAC
GAGGACCCACCCGAGCCGGCGGAGAGCCGCCGCGACGACCTGGAATCGGACAGCAGCGGGGAGTGTTCCTCGTCGGAC
GAGGACATGGAAGACCCCCACGGAGAGGACGGACCGGAGCCGATACTCGACGCCGCTCGCCCCGGCGGTCCGCCGCTC
CGTCCAGAAGACCCCGCGTACCCAGCACCCAGACGCTCGTCCGACGGAGCGGCAGGGCCCCAACGATCCTCAACCA
GCGCCCCACAGTGTGTGGTCGCGCCTCGGGGCCCCGGCGACCGTCTTGCTCCCCCGAGCAGCACGGGGGCAAGGTGGCC
CGCCTCCAACCCCCACCGACCAAAAGCCAGCCTGCCCGCGGCGGACGCCCGGGCGTTCGAGGGGTTCGGGTTCGCGGT
GGTCCCGGGGCGCCGATGGTGTGTCGACCCCCCGCGGCGTCCCCCAGAACCAATCGCAACCCGGGGGGACCCCGC
CCCGGGGCGGGGTGGACGGACGGCCCCGGCGCCCCCATGGCGAGGCGTGGCGCGGAAGTGAGCAGCCGACCCACCC
GGAGGCCCGCGGACACGGGGCGTGCSCAAGCACCCCCCGCTAATGACGCTGGCGATTGCCCCCCCCGGCGCGGAC
CCCCGCGCCCCGGCCCCGAGCGAAAGGCGCCCGCCGCGACACCATCGACGCCACCACGCGGTTGGTCTCGCTCC
ATCTCCGAGCGCGCGCGGTTCGACCGCATCAGCGAGAGCTTTGGCCGACGCGCACAGGTTCATGCACGACCCCTTTGGG
GGGACGCCGTTTCCCGCCGCAATAGCCCCCTGGGCCCGGTGTTGGCGGGCCAAGGAGGGCCCTTTGACGCCGAGACC
AGACGGGTCTCCTGGGAAACCTTGGTCGCCCACGGCCCGAGCCTCTATCGCACTTTTGCCGGCAATCCTCGGGCCGCA
TCGACCGCCAAGGCCATGCGCGACTGCGTGCTGCGCCAAGAAAATTTTCATCGAGGCGCTGGCCTCCGCCGACGAGACG
CTGGCGTGGTGCAAGATGTGCATCCACCACAACCTGCCGCTGCGCCCCAGGACCCATTATCGGGACGGCCGCGGCT
GTGCTGGATAACCTCGCCACGCGCCTGCGGCCCTTTCTCCAGTGCTACCTGAAGGCGCGAGGCCTGTGCGGCCTGGAC
GAACTGTGTTGCGGCGGCGTCTGGCGGACATTAAGGACATTGCATCCTTCGTGTTTGTATTCTGGCCAGGCTCGCC
AACCGCGTCGAGCGTGGCGTTCGCGGAGATCGACTACGCGACCCCTTGGTGTGCGGGTTCGGAGAGAAGATGCATTTCTAC
CTCCCCGGGGCTGCATGGCGGGCTGATCGAAATCCTAGACACACACCGCCAGGAGTGTTCGAGTCGTGTCTGCGAG
TTGACGGCCAGTCACATCGTCGCCCCCGTACGTGCACGGCAAATATTTTATTGCAACTCCCTGTTTTAGGTACAA
TAAAAACAAAACATTTCAAACAAATCGCCCCACGTGTTGTCTTCTTTGCTCATGGCCGGCGGGGCGTGGGTACGGC
AGATGGCGGGGTGGGCCCGGCGTACGGCCTGGGTGGCGGAGGGAACTAACCCAACGTATAAATCCGTCCCCGCTCC
AAGGCCGTGTATAGTGCCCTTAGGAGCTTCCCGCCGGGCGCATCCCCCTTTTGCATATGACAGCGACCCCCCT

10

20

30

40

CACCAACCTGTTCTTACGGGCCCCGGACATAACCCACGTGGCCCCCCTTACTGCCTCAACGCCACCTGGCAGGCCGA
AACGGCCATGCACACCAGCAAAACGGACTCCGCTTGCGTGGCCGTGCGGAGTTACCTGGTCCGCGCCTCCTGTGAGAC
CAGCGGCACAATCCACTGCTTTTTCTTTGCGGTATACAAGGACACCCACCACACCCCTCCGCTGATTACCGAGCTCCG
CAACTTTGCGGACCTGGTTAACCACCCGCCGGTCTACGCGAACTGGAGGATAAGCGCGGGGTGCGGCTGCGGTGTGC
GCGGCCGTTTAGCGTCGGGACGATTAAGGACGTCTCTGGGTCCGGCGCGTCTCGGCGGGAGAGTACACGATAAACGG
GATCGTGTACCACTGCCACTGTCCGTATCCGTTCTCAAAAACATGCTGGATGGGGGCCTCCGCGGCCCTACAGCACCT
GCGCTCCATCAGCTCCAGCGGCATGGCCGCCCCGCGCGGCAGAGCATCGACGCGTCAAGATTAAAATTAAGGCGTGATC
TCCAACCCCCCATGAATGTGTGTAACCCCCCAAAAAATAAACAGCCGTAACCCAATCAAACCAGGCGTGGTGTGAG
TTTGTGGACCCAAAGCCCTCAGAGACAACGCGACAGGCCAGTATGGACCGTGATACTTTTATTTATTAACACAGGG
GCGCTTACCGCCACAGGAATACCAGAATAATGACCACCCTATCGCGACCACCCCAAATACAGCATGGCGCCCCACCA
CGCCACAACAGCCCTGTGCGCGGTATGGGGCATGATCAGACGAGCCGCGAGCCGCGCGTTGGGCCCTGTACAGCTCGC
GCGAATTGACCCTAGGAGCGCCACGCGCCGAGTTTTCGCTTCGTGCTGGTTCGTGCGGCGCCAAAGCCCCGGACG
GCTGTTTCGGTTCGAACGAACGGCCACGACAGTGGCATAGGTTGGGGGGTGGTCCGACATAGCCTCGGCGTACGTGGGA
GGCCCGACAAGAGGTCCCTTGAGATGTGCGGTGGGGCCACAAGCCTGGTTTCCGGAAGAAACAGGGGGGTGCCAATA
ACCCGCCAGGGCCAAAACCTCCGGCGCTGCGCACGTCTTCGGCGCGCGCGGGCGCGCCGAGCGGCTCGCTGGGCGG
CTTGGCGTGAGCGGCCCCGCTCCGACGCCTCGCCCTCTCCGGAGGAGTTGGCGGAATTGGCACGGACGACAGGGGCC
CAGCAGAGTACGGTGAGGTTGGGTCCGTGGGGGTGTCCAGATCAATAACGACAAACGGCCCCCTCGTTTCTACCAGACA
AGCTATCGTAGGGGGGCGGGGATCAGCAAACGCGTTCGCCGCGCTCCATAGACCCGCGTGGGTGCGCCGCTCCG
AAGCCATGGATGCGCCCCAAAGCCACGACTCCCGCGCGCTAGGTCCTTGGGGTAAGGGAAAAGGCCCTACTCCCCATC
CAAGCCAGCCAAGTTAACGGGCTACGCCTTCGGGGATGGGACTGGCACCCCGCGGATTTTGTGGGCTGGTACGCGT
TGCCCAACCGAGGGCCGCTCCACGGGACGCGCCTTTTATAACCCCGGGGTCAATCCCAACGATCACATGCAATCTA
ACTGGCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCC
CTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCC
CTCTCCCCCTCTCCCCCCTCTCCCCCTCTCCCCCTCTGCTCTTTCCCCGTGACACCCGACGCTGGGGGGCGTGGCTGCCG
GGAGGGGCGCGGATGGGCGGGGCTACTTGGTTTCCCGCCCCCCCCCCCCCGCCCCGAACCGCCCCGCGGCCCTTGC
CCCCCTTTGATCCCCTGCTACCCCCAACCCGTGCTGGTGGTGGGGGTGGGGGGGAGTGTGGGCGGGGTGTGCGGG
AGGTGTGCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTAGTAGGAATGGTGGTGGGGGGGGGGGCGCTGGTTGGTCAAAAAGGGA
GGGACGGGGGCGCGCAGACCGACGGCGACAACGCTCCCCGTGGCCGGGTGCGGCTCTTACGAGCGGCCCGGCCGCG
GCTCCCACCCCCGGCCGTGTCTTGCTTTCCCCCGTCTCCCCCCCCCGCCTTCTCCTCCTCCTCCTCGTTTTT
CCAAACCCCGCCACCCGGCCCGGCCCGGCCCGGCCCGGCCCGGCCACCGCCGCCACCCACCCACCTCGGGAGACCC
AGCCCCGTCCCCGTTCCCCGGGGGCGTTATCTCCAGCGCCCGTCCGGCGCGCCGCCCCCGCCGCTAAACCCCA
TCCCGCCCCCGGGACCCACATATAAGCCCCAGCCACACGCAAGAACAGACACGCAAGACGCTGTGTTTATTTAAA
TAAACCGATGTGGAATAAAACAAACACAAACACCCGCGACGGGGGGACGGAGGGGACGGAGGGAGGGGGGTGACGGGG
GACGGGAACAGACACACCACAAAAACACCCACCCACCGACACCCCAACCCAGTCTCCTCGCCTTCTCCCACCCACC
CCACGCCCCCACTGAGCCCGGTGCGATCGACGAGCACCCCGCCACGCCCCGCCCCCTGCCCCGGCGACCCCGGCC
GCACGATCCCGACAACAATAACAACCCCAACGGAAGCGCGGGGTGTGGGGGGGGGCGAGGAACAACCGAGGGGAAC
GGGGGATGGAAGGACGGGAAGTGGAAGTCCTGATACCCATCCTACACCCCTGCCTTCCACCTCCGGCCCCCGCG

10

20

30

40

AGTCCACCCGCCGGCCGGCTACCGAGACCGAACACGGCGGCCGCCGAGCCGCCGAGCCGCCGCCGACACCGCAGAG
CCGGCGCGCGCACACACAAGCGGCAGAGGCAGAAAGGCCAGAGTCATTGTTTATGTGGCCGCGGGCCAGCAGACGGC
CCGCGACACCCCCCCCCCGCCGTGTGGGTATCCGGCCCCCGCCCCGCGCCGGTCCATTAAGGGCGCGCGTGCCCCG
GAGATATCAATCCGTTAAGTGCTCTGCAGACAGGGGCACCGCGCCCGGAAATCCATTAGGCCGCGAGACGAGGAAAATA
AAATTACATCACCTACCCACGTGGTGCTGTGGCCTGTTTTGCTGCGTCATCTGAGCCTTTATAAAAGCGGGGGCGCG
GCCGTGCCGATCGCGGGTGGTGCGAAAGACTTTCGGGCGCGTCCGGGTGCCGCGGCTCTCCGGGCCCCCTGCAGCC
GGGGCGGCCAAGGGGCGTCGGCGACATCCTCCCCCTAAGCGCCGGCCGGCCGCTGGTCTGTTTTTTGTTTTCCCCGTT
TCGGGGGTGGGGGGGTTCGCGTTTCTGTTTCTTTAACCCGTCTGGGGTGTTCGTTCCGTGCGCGGAATGTTTCG
TTCGTCTGTCCCTCACGGGGCGAAGGCCGCGTACGGCCCGGACGAGGGGGCCCCGACCGCGCGCGGTCCGGGCCCC
GTCCGGGCCCCGCTCGCCGGCACGCGACGCGAAAAAGGCCCCCCGGAGGCTTTTCCGGGTTCGCGGCCGGGGCCTGAG
ATAACAATCGGGGTACCGCCAACGGCCGGCCCCCGTGGCGGCCCGGCCGGGGCCCCGGCGGACCCAAGGGGCCCC
GGCCCCGGGGCCCCACAACGGCCCCGGCGCATGCGCTGTGGTTTTTTTTTTTCTCGGTGTTCTGCGGGGTCCATCGCCT
TTCCTGTTCTCGCTTCTCCCCCCCCCTTCTTACCCCCAGTACCTCCTCCCTCCCTTCTCCCCGTTATCCCACT
CGTCAAGGGCGCCCCGGTGTGGTTCAACAAAGACGCCGCGTTTCCAGGTAGGTTAGACACCTGCTTCTCCCCAATAGA
GGGGGGGGACCCAAACGACAGGGGGCGCCCCAGAGGCTAAGTTCGGCCACGCCACTCGCGGGTGGGCTCGTGTACAG
CACACCAGCCCGTTCTTTTCCCCCCCCCTCCACCCCTTAGTCAGACTCTGTTACTTACCCGTCCGACCACCAACTGCCCC
CTTATCTAAGGGCCGGCTGGAAGACCGCCAGGGGTGCGCCGGTGTGCTGTAACCCCCACGCCAATGACCCACGTA
CTCCAAGAAGGCATGTGTCCACCCCGCCTGTGTTTTTGTGCCTGGCTCTCTATGCTTGGGTCTTACTGCCTGGGGGG
GGGGAGTGCGGGGGAGGGGGGGTGTGGAAGGAAATGCACGGCGCGTGTGTACCCCCCTAAAGTTGTTCTTAAAGCGA
GGATATGGAGGAGTGGCGGGTGCCGGGGGACCGGGGTGATCTCTGGCACGCGGGGTGGGAAGGGTTCGGGGGAGGGGG
GATGGGGTACCGGCCACCTGGCCGACGCGGGTGCCTCTGTCACACCAACCCACGTCGCCCGCGGTCTCTA
AGAAGCACCGCCCCCTCCTTCATACCACCGAGCATGCCTGGGTGTGGGTGGTAACCAACACGCCCATCCCCCTCGT
CTCCTGTGATTCTCTGGCTGCACCGCATTCCTGTTTTCTAACTATGTTCTGTCTCCCCCCCCCCCCACCCCT
CCGCCCCACCCCCAACACCCACGTCTGTGGTGTGGCCGACCCCTTTTGGGCGCCCCGTCCCGCCCCGCCACCCCTC
CCGTCTTTGTTGCCCTATAGTGTAGTTAACCCCCCGCCCTTTGTGGCGGCCAGAGGCCAGGTACGTCCGGGCGGG
CAGGCGCTCGCGGAACTTAACACCCACACCCAACCCACTGTGGTCTGGCTCCATGCCAATGGCAGGATGCTTTTCGG
GGATCGGTGGTCAGGCAGCCCCGGGCGCGGCTCTGTGGTTAACACCAGAGCCTGCCAACATGGCACCCCCACTCCCA
CGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCC
CACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCACTCCCACGCACCCCCGAGATCCATCCAACACAGA
CAGGGAAAAGATACAAAAGTAAACCTTTATTTCCCAATAGACAGCAAAAATCCCCTGAGTTTTTTATTAGGGCCAACA
CTAAAGACCCGCTGGTGTGTGGTGCCCGTGTCTTTCACTTTTCCCTCCCCGACACGGATTGGCTGGTGTAGTGGGCG
CGGCCAGAGACCACCCAGCGCCCGACCCCCCTCCCCACAAACACGGGGGGCGTCCCTTATTGTTTTCCCTCGTCCC
GGGTGACGCCCCCTGCTCCCCGGACACGGGTGCCGAGACCGCAGGCTGCGGAAGTCCAGGGCGCCCACTAGGGTGC
CCTGGTTCGAACAGCATGTTCCCCACGGGGGTCTCCAGAGGCTGTTCCACTCCGACGCGGGGGCCGTGGGTACTCGG
GGGGCATCACGTGGTTACCCGCGGTCTCGGGGAGCAGGGTGC GGCGGCTCCAGCCGGGGACCGCGGCCCGCAGCCGGG
TCGCCATGTTTCCCGTCTGGTCCACCAGGACCAGTACGCCCGATGTTCCCGTCTCCATGTCCAGGATGGGCAGGC
AGTCCCCCGTGATCGTCTTGTTCACGTAAGGCGACAGGGCGACCACGCTAGAGACCCCCGAGATGGGCAGGTAGCGCG

10

20

30

40

TGAGGCCGCCCCGCGGGGCGGCCCCGGAAGTCTCCGCGTGGCGCGTCTTCCGGGCACACTTCCTCGGCCCCCGCGGCC
CAGAAGCAGCGCGGGGGCCGAGGGAGGTTTCTCTTGTCTCCCTCCCAGGGCACCGACGGCCCCCGCCGAGGAGGCGG
AAGCGGAGGAGGACGCGGCCCCGCGGCGGAAGAGGCGGCCCCCGCGGGAGTCTGGGGCCGAGGAGGAAGAGGCAGAGG
AGGAAGAGGCGGAGGCCGCCGAGGACGTCAAGGGGGTCCCGGGCCACCTTGCCCGCGCCCCCGGCCCTGAGTCGG
AGGGGGGGTGCCTCGCCGCCCTCTTGCCCCCTGCCGGCGGAGGGGGGACGCGTGGAAGTGGGGGGAGGGGTTTTCT
GGCCCGACCCGCGCCTCTTCTCGGACGCACCGCCGCTCTGCTCGACAGAGGCGGCGGAGGGGAGCGGGGGGGCGC
CGGAGGGGGCGGCGCCGCGGGAGGGCCCGTGTCCACCCTCCACGCCGGCCCCCGAGCCGCGCGCCACCGTCGCAC
GCGCCCGGCACAGACTCTGTTCTTGTTTCGCGGCTGAGCCAGGGACGAGTGCAGTGGGGCACACGGCGCGCTCCG
CGGGGCGGGCGGCGGCTCCGCCCCGGGGGCCGGGGCGCGGGGGCGGGCCCCGGAGGCGGCGCTCGCACGCACGGGG
CCACGGCCGCGCGGGGGCGCGGGGTCCCCACGCGGCCGAGGACGCGGTGGGCCCCGGGGCGGGGGCGGAGCCTGGCA
TGGGCGCCGCGGGGGGCTGTGGGGAGAGGCCGGGGGGGAGTCGCTGATCACTATGGGGTCTCTGTTGTTTGCAAGGG
GGGCGGGTCTGTTGACAAGGGGGCCCGTCCGGCCCCCTCGGCCGCCCGCTCCGCTTCAACAACCCCAACCCCAACCC
CAACCCCCCGGAGGGGCCAGACGCCCCCGCGGCGCGCGGCTCGCGACTGGCGGGAGCCGCGCGCGCGCTGCTGT
TGGTGGTGGTGTGTTGTTACTGCTGCCGTGTGGCCGATGGGCGCCGAGGGGGCGCTGTCCGAGCCGCGGCCGGCT
GGGGGGCTGCGTGAGACGCCCCGCCCCGTACGGGGGGCGCGGCGCGCTCTGCGTGGGGGGCGCGGGGGCTCCGGC
GGGGGGCGGGCGGTACGTAGTCTGCTGCAAGAGACAACGGGGGGCGCGATCAGGTTACGCCCCCTCCAGGCCCTCCC
TTTCCGCGCCCCCGCCCTATTCTCCCTCCCCCTCCTCCTCCTCCTCCCCAGGGTCTCGCCGCCCCCGCCCTCA
CCGTCGTCCAGGTCGTCTCATCCTCGTCCGTGGTGGGCTCAGGGTGGGTGGGCGACAGGGCCCTACCGTGTGCCCC
CCCAGGGTCAGGTACCGCGGGGCGAACCGCTGATTGCCCCGTCCAGATAAAGTCCACGGCCGTGCCCCCCTGACGGCC
TCCTCGGCCTCCATGCGGGTCTGGGGGTGCTTACGATCGGGATGGTGTGAACGACCCGCTGGGCGTCACGCCCACT
ATCAGGTACACAGCTTGGCGTTGCACAGCGGGCAGGTGTTGCGCAATTGCATCCAGGTTTTTCATGCACGGGATGCAG
AAGCGGTGCATGCACGGGAAGGTGTGCGAGCGCAGGTGGGGCGCGATCTCATCCGTGCACACGGCGCACACGTGCCCC
TCGTGCTCCCCCGTCTCTCGAGGGGGGGCGCCCCGCAACTGCCGGGGTCTTCTCGCGGGGGGGGCTCCCCCCC
GAGACGCCCCCCCCATCCACGCCCTGCGGCCCCAGCAGCCCCGTCTCGAACAGTTCCGTGTCCGTGCTGTCCGCCTCG
GAGGCGGAGTCGTCTCATGGTGGTCCGGCTCCCCCGCCCCCCCCACTTCGGTCTCCGCTCAGAGTCGCTGTGTCC
GGCAGGTCTCGGTGCGAGGGAAACACCCAGACATCCGGGGCGGGCTAAGGGGAAAAAGGGGGGCGGGTAAGAATGGG
GGGATTTCCGCGTCAATCAGCGCCACGAGTTCCCCCTCTCCCCCCCCCGCTCACAAAGTCTGCCCCCTGCTGG
CCTCGGAAGAGGGGGGAGAAAGGGGTCTGCAACCAAGGTGGTCTGGGTCCGTCTTTGGATCCCGACCCCTCTTCTT
CCCTCTTCTCCCGCCCTCCAGACGCACCGGAGTCGGGGGTCCACGGCGTCCCCCAAATATGGCGGGCGGGTCTCTCC
CACCCCCCTAGATGCGTGTGAGTAAGGGGGCCCTGCGTATGAGTCAGTGGGGACCACGCCCCCTAACACGGCGACCCC
GGTCTTGTGTGTTTGTGTGGGGGCGTGTCTGTGTATGAGTCAGGGGGTCCACGGCGACCCCGGGCCCTGCGTC
TGAGTCAAAGGGGCCATGTGTATGTGTTGGGGGGTCTGTATATATAAAGTCAGGGGGTCACATGGCGACCCCCAACAG
GGCGACCCCGGTCCCTGTATATATAGGGTCAGGGGGTTCCGCGCCCCCTAACATGGCGCCCCCGGTCCCTGTATATAT
AGTGTACGGGGTTCCACGCCCCCTAACATGGCGCCCCCGGGTCCCGTGTATGAGTGGGGGTCCCCAACATGGCG
GCCGGTTCCAGTGTAAAGGTCTGGGGGTCCCCAACATGGCGCCCCCAATATGGCGCCCCCAATATGGCGCCCCAGA
CATGGCGCCCCGGCCCTCACCTCGCGCTGGGGGCGGCCCTCAGGCCGGCGGGTACTCGCTCCGGGGCGGGGCTCCATG
GGGGTCGTATGCGGCTGGAGGGTCGCGGACGGAGGGTCCCTGGGGGTGCAACGTAGGCGGGGCTTCTGTGGTGATGC

10

20

30

40

GGAGAGGGGGCGGCCGAGTCTGCCTGGCTGCTGCGTCTCGCTCCGAGTGCCGAGGTGCAAATGCGACCAGACTGTCTG
GGCCAGGGGCTAACTTATACCCACGCCTTTCCCCTCCCCAAAGGGGCGGCAGTGACGATTCCCCCAATGGCCGCGCGT
CCCAGGGGAGGCAGGCCACCGCGGGGCGGCCCGTCCCCGGGGACCAACCCGGCGCCCCCAAAGAATATCATTAGCA
TGCACGGCCCCGCCCCGATTTGGGGGACCAACCCGGTGTCCCCCAAAGAACCCCATTAGCATGCCCCCTCCACCGAC
GCAACAGGGGCTTGGCCTGCGTTCGGTGCCCCGGGGCTTCCCGCCTTCCCGAAGAACTCATTACCATACCCGGAACCC
CAGGGGACCAATGCGGGTTCATTGAGCGACCCGCGGGCCAATGCGCGAGGGGCGGTGTGTTCCGCCAAAAAGCAATT
AGCATAACCCGGAACCCAGGGGAGTGGTTACGCGCGGCGCGGGAGGCGGGGAATACCGGGGTGCCCATTAAAGGGCC
GCGGGAATTGCCGGAAGCGGGAAGGGCGGCCGGGGCCGCCATTAAATGAGTTTCTAATTACCATAACCGGAAGCGGAA
CAAGGGTTACCTGGGACTGTGCGGTTGGGACGGCGCCCGTGGGCCCCGGCGGCCGGGGGCGCGGGGGCCGCGATGGC
GGCGGGCGGGGCCATGGAGACAGAGAGCGTGCCGGGGTGGTAGAGTTTGACAGGCAAGCATGTGCGTGCGAGGGCGA
GTAGTGCTTGCTGTCTAACTCGCTCGTCTCGGCCGCGGGGGGCCCGGGCTGCCGCCGCCGCGCTTTAAAGGGCCGCG
CGCGACCCCCGGGGGTGTGTTTTGGGGGGGGCCCCGTTTTTCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCG
CTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTC
CCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCG
CTCCTCCCCCGCTCCTCCCCCGCTCCCGCGGCCCGGCCCAACGCCCGCCGCGCGCGCGCACGCCGCCCGGACCG
CCGCCCGCCTTTTTTGCGCGCGCCCCGCCCGCGGGGGGCCGGGCTGCCACAGGTGTAACAACACACACGGCTCATCC
ACACGTACACGTACAGTCATCCACCACACCTGCCACCAACACAACTCACAGCGACAACCTACCGCGCAACAACCTCC
TGTTCTCATCCACAGTCACCGCGACCCCCGCTCCTCCAGACGTCCCCAGCGCAACACGCCGCTCCTGCTACAC
ACCACCGCCCCCTCCCAGCCCCAGCCCTCCCAGCCCCAGCCCTCCCAGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTC
CCCGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGGCCCCAGCCCTCCCCGCCGCGTCCCG
CGCTCCTCGGGGGGTTCGGGCATCTCTACCTCAGTGCCGCCAATCTCAGGTGAGAGATCCAAACCTCCGGGGGCG
CCCGCGCACCAACCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCC
CCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCCCGCCCC
CTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCT
CCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCCCGCCCCCT
GCCCCCTCCCGCCCCCTCGCCCCCTCCCGCCCCCTCAAATAAACAACGCTACTGCAAACTAAATCAGGTGCTTGTGCTT
TATTGTGTCTTCGGGTTTCGCAAGCGCCCCGCCCCGTCCCGGCCGTTACAGCACCCCGTCCCCCTCGAACGCGCCGC
CGTCGTGTCGTCCCAGGCGCCTTCCAGTCCACAACCTCCCGTCGCGGGGGCGTGGCCAAGCCCGCTCCGCCCCCA
GCACCTCCACGGCCCCCGCGCCGCCAGCACGGTGCCGCTGCGGCCGTGGCCGAGGCCAGCGAATCCCGGGCAACG
CCGGCGGCAGGGCCCCGGGGCGTCTGCGYCGCCGCGCAGCACCGGGGGGGCGTCTGTCGTGCGGCTCCAGCAGGG
CGCGGGCGCAAAAGTCCCTCCCGGGCCCGCGCCACCGGGCCGGGCCGCGCACCGCCTCGCGCCCCAGCGCCACGT
ACACGGGCCGCGAGCGCGCGCCCAGGCCCGAGCGCGCAGGCGCGGTGCGAGTGGGCCTCCTCCTCGCAGAAGTCCG
GCGCGCCGGGCGCCATGGCGTCGGTGGTCCCCGAGGCCGCGCCCGGCCGTCCAGCGCCGGCAGCACGGCCCGGCGGT
ACTCGCGCGGGGACATGGGCACCGGCGTGTCCGGGCCGAAGCGCGTGCGCACGCGGTAGCGCACGTTGCCGCCGCGGC
ACAGGCGCAGCGGCGGCGCGTCCGGGTACAGGCGCGCGTGCGCGGCCTCCACGCGCGCGAAGACCCCGGGCCGAACA
CGCGGCCCGGGGCCAGCACCGTGCGGCGCAGGTCCCGCGCCGCCGGCCAGCGCACGGCGCACTGCACGGCGGGCAGCA
GGTCGCACGCCAGGTAGGCGTGCTGCCGCGACACCGCGGGCCCCGTCCGGCGGGCCAGTCGCAGGCGCGCACGGTGTGA

10

20

30

40

CCACGATGAGCCGCCGGTCGCCGGCGCTGGCGAGCAGCCCCAGAACTCCACGGCCCCGGCGAAGGCCAGGTCCCGCG
TGGACAGCAGCAGCACGCCCTGCGCGCCAGCGCCGACACGTGGGGGCGCCGGTCCAGTTGCCCGCCAGGCGGCCG
TGTCCGGCCCCGACAGCCGGTTGGCCAGGGCCGCCAGCAGGCAGGACAGCCCGCCGCGCTCGGCGGACCACTCCGGCG
GCCCCCCCCGAGGCCCCGCCCGGCCAGGTCTCGCCGGCAGCGGCGAGTACAGCACCACACGCGCACGTCTCGG
GGTCGGGGATCTGGCGCATCCAGGCCGCCATGCGGCGCAGCGGGCCCCGAGGCGCGCAGGGGGCCAAAGAGGCGGCCCC
CGGCGGCCCCGTGGGGGTGGGGGTATCGTCGTCTCGCCGCCGCCACGCGGCCCTGGGCGGCGGGGGCGGGCCCCG
CGCACCGCGCGGCGATCGAGGCCAGGGCCCCGCGGTCAAACATGAGGGCCGGTCGCCAGGGGACGGGGAACAGCGGGT
GGTCCGTGAGCTCGGCCACGGCGCGCGGGGAGCAGTAGGCCTCCAGGGCGCGGCCCGCGGGCGCCCGTGTGGCTGG
GCCCCGGGGGTGCCGCCAGCCGCCAGGGGTGCGGGCCCTCGGCGGGCCGGCGCGACACGGCCACGGGGCGCG
GGCGGGCTGCGCCGCGCGGCCCGGGGCGCGGGGTGGGCGGGGGCGGGCTCGGGCCCCGGGGCGTGGAGGGG
GCGCGGGCGCGGGGAGGGGGGCGGGGCGTCCGAGCCGGGGCGTCCGCGCCGCTCTTCTTCGTCTTCGGGGTTCGCG
GGCCGCCGCTCCGGGCGGCCGGGCCGGGCCGGGACTCTTGCGCTTGCGCCCTCCCGCGGCGCGGCGGAGGCGGCG
CGGCCGCCAGCGCTCGGCGGCTCCGGTGCGTGGCGGCCGCCAGCAGGGGGCGCAGGCTCTGGTTCTCAAACA
GCAGGTCCGCGGCGCGGGCGGCCCGGAGCTCGGCAGGCGCGGGTCCCGCGGCAGCGCGGGGGCCAGGGCCCCGGCGA
CCAGGCTCACGGCGCGCACGGCGGCCACGGCGGCCCTCGTGCGCCCGGCCACGCGCAGGTCCCCGCGCAGGCGCATGA
GCACCAGCGCGTTCGCGCACGAACCGCAGCTCGCGCAGCCACGCGCGCAGGCGGGGCGCGTTCGGCTGCGGCGGCGCG
GGGAAGCGGGGCCCGGGGTCCCTCCGGCCGCGGGGGGTGGCGGGCGGGCCCCGGCCAGCCCCGGGACGGCCGCCA
GGTTCGCGTCGAAGCCCTCGGCCAGCGCTCCAGGATCCCGCGGCAGGCGGCCAGGCACTCCACGGCCACGCGGCCG
CCTGGGCGCGGCGCCCGGCGTCTCGTTCGTTCGGCGTGGCGGGCGGCGTTCGGGTCTCGCCCCCGCGGGGGAGG
CGGGCGCGGCGGACAGCCGCCAGGGCGGCGAGGATCCCGCGGCGCCGTACCCGGCGGGCACCGCGCGCTCGCCCG
GTGCGGCGACGACGGCGGCGGCGACCCCTCGTCATCTGCGCGGCGCGGGGCTCCCCGCGGCCCCCGTCAGCGCCG
CGTTCTCGCGGCCAACAGGGGCGCGTAGGCGCGGCGCAGGCTGGTCAGCAGGAAGCCCTTCTGCGCGCGGTCTGATC
GGCGGCTCATGGCCACGGCGGCCGCCGCGTTCGCGCAGGCCCCAGCCGAAGCGGCCGGCCCGCCATGGCGTAGCCAGGT
GGGGCACGGCCCCGCCACGCTGCCGGTGATGAAGGAGCTGCTGTTGCGCGCGGCGCCCGAGATCCGGAAGCAGGCCT
GGTCCAGCGCCACGTCCCCGGGGACACGCGCGGGTTCTGGAGCCACCCCATGGCTCCGCGTCCGGGGTGTACAGCA
GCCGCGTGATCAGGGCGTACTGCTGCGCGGCGTTCGCCAGCTCGGGCGCCACACGGCCGCCGGGGCGCCGAGGCCT
CGAACCGGCGTTCGCGCTCCTCCGCCTCGGGCGCCCCCAGAGGCCGGGCGGCTGTGCCCAGGCCGCCGTACAGCA
CCCCCCCCGGGGCGGGGGCCCCGGCGCCGGGCCACGGCTCCCGCTGACGTACCCGTTCGCGATAGCGCGCGTAGAAGG
CGCCGGAGGCGCGTTCGGCGTCCAGCTCGACCCGCCGGGGTTCGCCGGCGTGAAGCGGCCCGTGGCGTTCGCGGCCG
CCACCGCCGCGCGGGCCCCGGCGGCGCTCGATGCGGCCCGCGGAGGCCGCGGGGGTCTCGCCGCCGCCGGGGCTTGG
GCGCGGCCCTCGGAGAGGGGGGTGGCCCGGGCGGGGGCGGCGTCCGCCCGGGGGCTTCGGGCGCGCGCTCGACGGAC
CCCCCCGACGGCCCGCGCTCGCGTTCGCGGTCGGCCGCGTCTTGCCGTCGTCTCTCGTCTCTCGTTCGGACGACG
AGGACGAAGAGGATGCGGACGACGAGGACGAGGACCCGGAGTCCGACGAGGTTCGATGACGCCGATGGCCGCCCGCGG
CGTGACGACGTCTCCGCGCGGCTGGGCCGGCGGGCGCGGCGACAGGCGGTCCGTGGGGTCCGGATACGCGCCGCGTA
GCGGGGCCCTCCCGTTCGCGGCCCCGGGCCGGGGCCGGTTCGCCGGCGGCGTTCGGCTGCGTTCGTCTGTTCCCGT
CATCGTTCGTTCGGTTCGAAAGGCGGGGTCCGGGGCGGCGAGGCCGCGGGGTTCGGGCGTTCGGGATCGTCCGACGGCCT
CCTCTACCATGGAGGCCAGCAGGGCCAGCTGTTCGCGGCGAGACGGCGTCCCGGCGTCTCGCCGGCGTTCGGTTCGCC

10

20

30

40

CCGCGGGGGCCCTCCCGTCCCGCCGGGCGTCGTCGAGGTCGTGGGGGTGGTCGGGGTTCGTGGTCGGGGTTCGTCCCCGC
CCTCCTCCGTCTCCGCGCCCCACCCGAGGGCCCCCGCTCGTCGCGGTCTGGGCTCGGGGTGGGCGGCGGCCCGTCGG
TGGGGCCCCGGGAGCCGGGGCGCTGCTTGTCTCCGACGCCATCGCCGATGCGGGGCGATCCTCCGGGGATACGGCTG
CGACGGCGGACGTAGCACGGTAGGTCACCTACGGACTCTCGATGGGGAGGGGGCGAGACCCACGGACCCCGACGACCC
CCGCCGTGACGCGGAACTAGCGCGGACCGGTTCGATGCTTGGGTGGGAAAAAGGACAGGGACGGCCGATCCCCCTCCC
GCGCTTCGTCCGCGTATCGGCGTCCCGGCGGGCGAGCGTCTGACGGTCTGTCTCTGGCGGTCCCGCGTCGGGTTCGTG
GATCCGTGTGCGGAGCCGCGCTCCGTGTGGACGATCGGGGCGTCTCGGGCTCATATAGTCCCAGGGGGCGGGCGGGAA
GGAGGAGCAGCGGAGGCCCGCGCCCCCGCCCCCAGGCGGGCCCGCCCGAACGGAATTCCATTATGCACGACCCC
GCCCCGACGCCGGCAGCCCGGGGGCCCCGTGGCCGCGGCCCGTTGGTTCGAACCCCCGGCCCCCGCCATCCGCGCCATCT
GCCATGGGCGGGGCGGAGGGCGGGTGGGCCCCGCGCCCCGCCCCGCGATGGCATCTCATTACCGCCCCGATCCGGTGGTT
TCCGCTTCGTTCCGCATGCTAACGAGGAACGGGCCGGGGCGGGGCCCGGGCCCCGACTTCCCGGTTTCGGCGGTAAT
GAGATACGAGCCCCGCGCGCCCGTTGGCCGTCCCGGGCCCCCGGTCCCGCCCCCGGGACGTTGGGACCAACGGGACG
GCGGGCGGGCCCAAGGCCGCCCGCCTTGCCGCCCCCCCATTGGCCGGCGGGCGGGACCGCCCCAAGGGGGCGGGGCCG
CCGGGTAAAAGAAGTGAGAACGCGAAGCGTTCGCACTTCGTCCCAATATATATATATTATTAGGGCGAAGTGCAGCA
CTGGCGCCGTGCCGACTCCGCGCCGGCCCCCGGGGGCGGGCCCCGGGCGGGGGCGGGTCTCTCCGGCGCACATAA
AGGCCCGGCGCGACCGACGCCCCGAGACGGCGCCGGCCACGAACGACGGGAGCGGCTGCGGAGCACGCGGACCGGGAG
CGGGACTCGCAGAGGGCCGTTCGGAGCGGACGGCGTCGGCATCGCGACGCCCGGCTTCGGGATCGGGATCGCATCGGAA
AGGGACACGCGGACAAGACCCACCCACCCACCCACGAAACACAGGGGACGCACCCCGGGGGCCTCCGACGACAGAAA
CCCACCGGTCCGCCTTTGTGCACGGGTAAGCACCTTGGGTGGGCGGAGGAGGGGGGACACGGGGGCGGAGGAGGGGG
ACACGGGGGCGGAGGAGGGGGGACGCGGGGGCGGAGGAGGGGGGACGCGGGGGCGGAGGAGGGGGGACACGGGGGCGG
AGGAGGGGGCTCACCCGCGTTCGTGCCTTCCCGCAGGAGGAACGTCTCGTCGAGGCGACCGGCGGCGACCGTTGCGT
GGACCGCTTCTGCTCGTCGGGCGGGGGGAAGCCACTGTGGTCCTCCGGGACGTTTTCTGGATGGCCGACATTTCCCC
AGGCGCTTTTGTGCCTTGTGTAAAAGCGCGGCGTCCCGCTCTCCGATCCCCGCCCTGGGCACGCGCAAGCGCAAGCG
CCCTTCCCGCCCCCTCTCATCGGAGTCTGAGGTAGAATCCGATACAGCCTTGGAGTCTGAGGTGCAATCCGAGACAGC
ATCGGATTCGACCGAGTCTGGGGACAGGATGAAGCCCCCGCATCGGTGGCCGTAGGGCCCCCGGAGGCTTGGGGG
GCGGTTTTTTCTGGACATGTGCGCGGAATCCACCACGGGGACGGAAACGGATGCGTCGGTGTGCGACGACCCCGACGA
CACATCCGACTGGTCTTATGACGACATTTCCCCACGACCCAAGCGGGCCCGGTAACCTGCGGCTCACGAGCTCTCC
CGATCGGCGGGATGGGGTTATTTTTCTTAAGATGGGGCGGGTCCGGTCTACCCGGGAAACGCAGCCCCGGGCCCCAC
CCCGTCGGCCCCAAGCCCAAATGCAATGCTACGGCGCTCGGTGCGCCAGGCCAGAGGCGGAGCAGCGCACGATGGAC
CCCCGACCTGGGCTACATGCGCCAGTGTATCAATCAGCTGTTTCGGGTCTGCGGGTCGCCCCGGGACCCCCACGGCAG
TGCCAACCGCCTGCGCCACCTGATACGCGACTGTTACCTGATGGGATACTGCCGAGCCCGTCTGGCCCCGCGCACGTG
GTGCCGTTTTGCTGCAAGTGTCCGGCGGAACCTGGGGCATGCACCTGCGCAACACCATAACGGGAGGTGGAGGCTCGATT
CGACGCCACCGCGGAACCCGTGTGCAAGCTTCTTGTGGAGACCAGACGGTACGGCCCCGAGTGTGATCTTAGTAA
TCTCGAGATTCATCTCAGCGGACAAGCGATGATGAAATCTCCGATGCCACCGATCTGGAGGCCGCGGGTTCGGACCA
CACGCTCGCGTCCAGTCCGACACGGAGGATGCCCCCTCCCCGTTACGCTGGAAACCCAGAACCCCGCGGGTCCCT
CGCTGTGCGTCTGGAGGATGAGTTTGGGGAGTTTACTGGACCCCCAGGAGGGCTCCAGCCCTGGCTGTCTGCGGT
CGTGGCCGATACCAGCTCCGTGGAACGCCCCGGGCCATCCGATTCTGGGGCGGGTTCGCGCCGAGAAAGACCGCAAGTG

10

20

30

40

TCTGGACGGCTGCCGAAAATGCGCTTCTCCACCGCTGCCCTATCCGTGCAGCGACACGTTTCTCCGGCCGTGAGT
CCGGTCGCCCCGACCCCTTGTATGTCCCCAAAATAAAAGACCAAAATCAAAGCGTTTGTCCCAGCGTCTTAATGGCG
GGAAGGGCGGAGAGAAACAGACCACGCGTACATGGGGGGTGTGGGGGTTTATTGACATCGGGGCTACAGGGTGGTA
ACCGGATAGCAGATGTGAGGAAGTCTGGGCCGTTCCGCCGGAACGGCGATCAGAGGGTCCGTTTCTTGCGGACCACGG
CCCCGTGATGTGGGTGTTCGTCTGGGATCTCGGGCATGCCATACACGCACAACACGGACGCCCGACCGGATGGGAC
GTCGTAAGGGGGCCTGGGGTAGCTGGGTGGGGTTTGTGCAGAGCAATCAGGGACCGCAGCCAGCGCATACAATCGCGC
TCCCGTCCGTTTGTCCCGGGCAGTACCACGCCGTACTGGTATTCGTACCGGCTGAGCAGGGTCTCCAGGGGTGGTTG
GGGGCCGCGGGGAACGGGGTCCACGCCACGGTCCACTCGGGCAAAAACCGAGTCGGCACGGCCCACGGTCTCCACC
CACGCGTCTGGGGTCTTGATGGCGATAAATCTTACCCCGAGCCGGATTTTTTGGGCGTATTTCGAGAAACGGCACACAC
AGATCCGCCGCGCCTACCACCCACAAGTGGTAGAGGCGAGGGGGGCTGGGTGGTCTCGGTGCAGCAGTCGGAAGCAC
GCCACGGCGTCCACGACCTCGGTGCTCTCCAAGGGGCTGTCTCCGCAAACAGGCCCCGTGGTGGTGTGGGGGGCAG
CGACAGGACCTAGTGCGCACGATCGGGCGGGTGGGTGGGTAAAGTCCATCAGCGGCTCGGCCAACCGTCGAAGGTTG
GCCGGACGAACGACGACCGGGGTACCCAGGGGTTCTGATGCCAAAATGCGGCACTGCCTAAGCAGGAAGCTCCACAGG
GCCGGGCTTGCGTCGACGGAAGTCCGGGGCAGGGCGTTGTTCTGGTCAAGGAGGGTCATTACGTTGACGACAACAACG
CCCATGTTGGTATATTACAGGCCCCGTGTCCGATTTGGGGCACTTGACAGATTTGTAAGGCCACGCACGGCGGGGAGACA
GGCCGACGCGGGGGTGTCTCTAAAATTTAAGGGCCCTACGGTCCACAGACCCGCCCTCCCGGGGGGGCCCTTGAGC
GACCGGCAGCGGAGGCGTCCGGGGGAGGGGAGGGTGATTTACGGGGGGTAGGTGAGGGGGTGGGTGCTCAAACCTGCC
GCTCCTTAAAACCCCGGGGCCGTGTTCCGGGTGCTCGTTGGTTGGCACTCACGGTGCGGCGAATGGCCTGTCTGTA
GTTTTGTGCGCTTACGGGGGACAGGGCAGGAGGAAGGAGGAGGCCGTCCCGCCGAGACAAAGCCGTCCCGGGTGT
TCCTCATGGCCCCCTTTATACCCAGCCGAGGACGCGTGCTGGACTCCCGCCCCCGGAGACCCCCAAACCTTCCCA
CACCACACCACCCGGCGATGCCGAGCGCCTGTGTCTGTCAGGAGATCCTGGCCAGATGTACGGAACCCAGGACTA
CCCCATAGAGGACGACCCAGCGCGGATGCCGCGGACGATGTGACGAGGACGCCCCGGACGACGTGGCCTATCCGGA
GGAATACGAGAGGAGCTTTTTCTGCCCGGGGACGCGCCCGTCCCCTTATCGGGGCCAACGACCACATCCCTCCCC
GTGTGGCGCATCTCCCCCGGTATACGACGACGACGCGCGGGATGAGATTGGGGCCACGGGATTTACCGCGGAAGAACT
GGACGCCATGGACAGGGAGGCGGCTCGAGCCATCAGCCGCGGGCGGCAAGCCCCCTCGACCATGGCCAAGCTGGTGAC
TGGCATGGGCTTTACGATCCACGGAGCGCTCACCCAGGATCGGAGGGGTGTGTCTTTGACAGCAGCCACCCAGATTA
CCCCAACGGGTAATCGTGAAGGCGGGGTGGTACACGAGCACGAGCCACGAGGCGCGACTGCTGAGGCGACTGGACCA
CCCCGCGATCCTGCCCTCCTGGACCTGCATGTCTCTCCGGGGTCACGTGTCTGGTCTCCCAAGTACCAGGCCGA
CCTGTATACCTATCTGAGTAGGCGCCTGAACCCGCTGGGACGCCCGCAGATCGCAGCGGTCTCCCGGACGCTCCTAAG
CGCCGTTGACTACATTACCCGCCAGGGCATTATCCACCGCGACATTAAGACCGAAAATATTTTTATTAACCCCCGA
GGACATTTGCCTGGGGGACTTTGGTGCCGCGTGCTTCGTGCAGGGTTCGGATCAAGCCCCCTTCCCCTACGGAATCGC
CGGAACCATCGACACCAACGCCCCGAGGTCTGGCCGGGGATCCGTATACCACCACCGTCGACATTTGGAGCGCCGG
TCTGGTGATCTTCGAGACTGCCGTCCACAACGCGTCTTGTCTCGGCCCCCGCGGCCCCAAAAGGGGCCCGTGCGA
CAGTCAGATCACCCGCATCATCCGACAGGCCCAGGTCCACGTTGACGAGTTTTCCCGCATCCAGAATCGCGCCTCAC
CTCGCGCTACCGTCCCGCGCGGCCGGGAACAATCGCCCGCGGTACACCCGACCGGCCCTGGACCCGCTACTACAAGAT
GGACATAGACGTCGAATATCTGGTTTGAAAGCCCTCACCTTCGACGGCGCGCTTCGCCCCAGCGCCGAGAGCTGCT
TTGTTTGCCGCTGTTTCAACAGAAATGACCGCCCCAGGGGGCGGTGCTGTTGCGGGTTGGCACAAAAGACCCCCGA

10

20

30

40

CCCGCGTCTGTGGTGTTTTTGGCATCATGTGCGCGGGCGCCATGCGTGCCGTTGTTCCCATTTATCCCATTCCTTTTTGG
TTCTTGTGCGGTGTATCGGGGGTTCCACCAACGTCTCCTCCACCACCCAAACCCCAACTCCAGACCACCGGTGTCCTCT
CGCATGAAGCCCCAACATGACCCAGACCGGCACCACCGACTCTCCACCGCCATCAGCCTTACCACGCCCCGACCACA
CACCCCCCATGCCAAGTATCGGACTGGAGGAGGAGGAAGAGGAGGAGGGGGCCGGGGACGGCGAACATCTTGAGGGGG
GAGATGGGACCCGTGACACCCTACCCAGTCCCCGGGGCCAGCCTTCCCGTTGGCTGAGGACGTGAGAAGGACAAAC
CCAACCGTCCCGTAGTCCCATCCCCGATCCCAACAACCTCCCCGCGCGCCCCGAGACCAGTCGCCCCGAAGACACCCC
CCACCATTATCGGGCCGCTGGCAACTCGCCCCACGACCCGACTCACCTCAAAGGGACGACCCTTGTTCCGACGCCTC
AACATAACCCGCTGTTCTCGTTCCTCACTGCCTCCCCGCCCTGGACACCCTCTTCGTCGTCAGCACCGTCATCCACA
CCTTATCGTTTTTGTGTATTGGTGCGATGGCGACACACCTGTGTGGCGGTTGGTCCAGACGCGGGGCGACGCACACACC
CTAGCGTGCGTTACGTGTGCTGCGCTCCGAACGCGGGTAGGGTATGGGGCGGGGGATGGGGAGAGCCACACGCGGA
AAGCAAGAACAATAAAGGCGGTGGTATCTAGTTGATATGCATCTCTGGGTGTTTTTGGGGTGTGGCGGACGCGGGGCG
GTCATTGGACGGGGTGAGTTAAATACATGCCCCGGGACCCATGAAGCATGCGCGACTTCCGGGCCTCGGAACCCACCC
GAAACGGCCAACGGACGTCTGAGCCAGGCCTGGCTATCCGGAGAAACAGCACACGACTTGGCGTTCTGTGTGTCGCGA
TGTCTCTGCGCGCAGTCTGGCATCTGGGGCTTTTGGGAAGCCTCGTGGGGGCTGTTCTTGCCGCCACCCATCGGGGAC
CTGCGGCCAACACAACGACCCCTTAACACACGCCCCAGTGTCCCTCACCCAGCCCCCTGGGGGGCTTTGCCGTCC
CCCTCGTAGTCGGTGGGCTGTGCGCCGTAGTCCTGGGGGCGGCGTGTCTGTTGAGCTCCTGCGTCGTACGTGCCGCG
GGTGGGGGCGTTACCATCCCTACATGGACCCAGTTGTGCTATAAATCCCCCCCCCCCCCTTCTCCGCATGGGTGAT
GTCGGGTCCAACTCCCGACACCACAGCTGGCATGGTATAAATCACCGGTGCGCCCCCAAACCATGTCCGGCAGGG
GGATGGGGGGGCGAATGCGGAGGGCACCCAACAACACCGGGCTAACCAGGAAATCCGTGGCCCCGGCCCCAATAAAG
ATCGCGGTAGCCCGCCGTGTGACACTATCGTCCATACCGACCACACCGACGAATCCCCTAAGGGGGAGGGGCCATTT
TACGAGGAGGAGGGGTATAACAAAGTCTGTCTTTAAAAAGCAGGGGTAGGGAGTTGTTCCGTCATAAGCTTCAGCGC
GAACGACCAACTACCCCGATCATCAGTTATCCTTAAGGTCTCTTTTGTGTGGTGCGTTCCGGTATGGGGGGGGCTGCC
GCCAGGTTGGGGGCGGTGATTTTGTGTGTCGTATAGTGGGCCTCCATGGGGTCCGCGGCAAATATGCCTTGGCGGAT
GCCTCTCTCAAGATGGCCGACCCCAATCGCTTTCGCGGCAAAGACCTTCCGGTCCCTGGACCAGCTGACCGACCCTCCG
GGGTCCGGCGCGTGTACACATCCAGGCGGGCCTACCGACCCGTCCAGCCCCCAGCCTCCCGATCACGTTTAC
TACGCCGTGTTGGAGCGCGCTGCCGACGCTGCTCCTAAACGCACCGTCGGAGGCCCCCAGATTGTCCGCGGGGCC
TCCGAAGACGTCCGGAACAACCCCTACAACCTGACCATCGCTTGGTTTCGGATGGGAGGCAACTGTGCTATCCCCATC
ACGGTCATGGAGTACACCGAATGCTCCTACAACAAGTCTCTGGGGGCTGTCCCATCCGAACGCAGCCCCGCTGGAAC
TACTATGACAGCTTCAGCGCCGTGAGCGAGGATAACCTGGGGTTCCTGATGCACGCCCCCGCGTTTGAGACCGCCGGC
ACGTACCTGCGGCTCGTGAAGATAAACGACTGGACGGAGATTACACAGTTTATCCTGGAGCACCGAGCCAAGGGCTCC
TGTAAGTACGCCCTCCCGCTGCGCATCCCCCGTCAAGCTGCCTGTCCCCCAGGCCTACCAGCAGGGGGTGACGGTG
GACAGCATCGGGATGCTGCCCCGCTTCATCCCCGAGAACCAGCGCACCGTCGCCGTATACAGCTTGAAGATCGCCGGG
TGGCACGGGGCCCAAGGCCCCATACAGAGCACCTGCTGCCCCGGAGCTGTCCGAGACCCCCAACGCCACGCAGCCA
GAACTCGCCCCGAAGACCCCGAGGATTTCGGCCCTCTTGAGGACCCCGTGGGGACGGTGGCGCCGCAAATCCCACCA
AACTGGCACATACCGTCGATCCAGGACGCGCGACGCCTTACCATCCCCCGGCCACCCGAACAACATGGGCCTGATC
GCCGGCGCGGTGGGCGGCAGTCTCCTGGCAGCCCTGGTCATTTGCGGAATTGTGTACTGGATGCGCCGCGCACTCAA
AAAGCCCCAAAGCGCATACGCCTCCCCACATCCGGGAAGACGACCAGCCGTCTCGCACCAGCCCTTGTTTTACTAG

10

20

30

40

ATACCCCCCTTAATGGGTGCGGGGGGGTCAGGTCTGCGGGGTTGGGATGGGACCTTAACTCCATATAAAGCGAGTCT
GGAAGGGGGGAAAGGCGGACAGTCGATAAGTCGGTAGCGGGGGACGCGCACCTGTTCCGCCTGTGCGACCCACAGCTT
TTTTTGCGAACCGTCCCGTTCCGGGATGCCGTGCCGCCCGTTGCAGGGCCTGGTGCTCGTGGGCCTCTGGGTCTGTGC
CACCAGCCTGGTTGTCCGTGGCCCCACGGTCAGTCTGGTATCAAACCTATTGTGGACGCCGGGGCCTTGGGGCCCCGA
CGGCGTAGTGGAGGAAGACCTGCTTATTCTCGGGGAGCTTCGCTTTGTGGGGGACCAGGTCCCCACACCACCTACTA
CGATGGGGTCTGAGAGCTGTGGCACTACCCCATGGGACACAAATGCCACGGGTCTGTCATGTCTGCACGGTGACCGC
GTGCCACGTGCCCCGCCGTGGCTTTGCGCCTGTGTGCGCGGACCGACAGCACTCACAGCCCCGCATATCCACCCCT
GGAGCTGAATCTGGCCCAACAGCCGCTTTTGCGGGTCCGGAGGGCGACGCGTGACTATGCCGGGGTGTACGTGTTACG
CGTATGGGTGCGGGACGCGACCAAACGCCAGCCTGTTTGTCTCGGGATGGCCATAGCCGCCGAAGGGACTCTGGCGTA
CAACGGCTCGGCCCATGGCTCCTGCGACCCGAAACTGCTTCCGTATTGCGCCCCGCGTCTGGCCCCGGCGAGCGTATA
CCAACCCGCCCCTAACCCGGCCTCCACCCCTCGACCACCACCTCCACCCCTCGACCACCATCCCGCTCCCTCGAC
CACCATCCCCGCTCCCCAAGCATCGACCACACCCTTCCCCACGGGAGACCCAAAACCCCAACCTCACGGGGTCAACCA
CGAACCCCATCGAATGCCACGCGAGCGACCCGCGACTCGCGATACGCGCTAACGGTGACCCAGATAATCCAGATAGC
CATCCCCGCGTCCATTATAGCCCTGGTGTTTCTGGGGAGCTGTATTTGCTTTATACACAGATGTCAACGCCGCTACCG
ACGCTCCCGCCGCCGATTTACAACCCCGAGATACCCACTGGCATCTCATGCGCGGTGAACGAAGCGGCCATGGCCCCG
CCTCGGAGCCGAGCTCAAATCGCATCCGAGCACCCCCCCCCAAATCCCGGCGCCGGTCTGTACGCACACCAATGCCCTC
CCTGACGGCCATCGCCGAAGAGTCGGAGCCCGCGGGGGCGGCTGGGCTTCCGACGCCCCCGTGGACCCACGACATC
CACCCCAACGCCTCCCTGTTGGTATAGGTCCACGGCCACTGGCCGGGGGACCCACATAACCGACCGCAGTCACTGAG
TTGGGAATAAACCGGTATTATTTACCTATATACGTGTATGTCCATTTCTTCCCCCCCCCCCCGGAAACCAAAGAAGGA
AACAAAGAATGGATGGGAGGAGTTTCAAGAAACCGGGGAGAGGGCCCGCGCGCATTTAAGGCGTTGTTGTGTTGACTT
TGGCTCTTCTGGCGGGTTGGTGCGGTGCTGTTTGTGGGCTCCCATTTTACCCGAAGATCGGCTGCTATCCCCGGGAC
ATGGATCGCGGGGCGGTGGTGGGGTTTCTTCTCGGTGTTTGTGTTGTATCGTGCTTGGCGGGAACGCCAAAACGTCC
TGGAGACGGGTGAGTGTGCGCGAGGACGTTTTGTTGCTTCCAGTCCGGGGCCTACGGGGCGCGGCCCGACCCAGAAA
CTACTATGGGCCGTGGAACCCCTGGATGGGTGCGGCCCTTACACCCGTCGTGGGTCTCGCTGATGCCCCCAAGCAG
GTGCCGAGACGGTCTGGATGCGGCGTGATGCGCGCTCCGGTCCCGCTGGCGATGGCGTACGCCCCCGGCCCA
TCTGCGACCGGGGTCTACGGACGGACTTCGTGTGGCAGGAGCGCGCGGCCGTGGTTAACCGGAGTCTGGTTATTTAC
GGGGTCCGAGAGACGGACAGCGGCCCTGTATACCCTGTCTGTGGGCGACATAAAGGACCCGGCTCGCCAAGTGGCCTCG
GTGGTCTTGGTGGTGCAACCGGCCCCAGTTCCGACCCACCCCGACCCAGCCGATTACGACGAGGATGACAATGAC
GAGGGCGAGGACGAAAGTCTAGCCGGCACTCCCGCCAGCGGGACCCCCGGCTCCCGCCTCCCCCGCCCCCGGAGG
TCTTGGCCCAGCGCCCCGAAGTCTCACACGTGCGTGGGGTGACCGTGCGTATGGAGACTCCGGAAGCTATCCTGTTT
TCCCCCGGGGAGGCGTTTAGCACGAACGTCTCCATCCATGCCATCGCCACGACGACCAGACCTACACCATGGACGTC
GTCTGGTTGAGGTTTCGACGTGCCGACCTCGTGTGCCGAGATGCGAATATACGAATCGTGTCTGTATACCCGCGAGCTC
CCAGAGTGTCTGTCCCCGGCCGACGCTCCGTGCGCCGCGAGTACGTGGACGTCTCGCCTGGCCGTCCGCGAGCTACGCG
GGGTGTTCCAGAACAAACCCCCCGCGCGCTGTTGCGCCGAGGCTCACATGGAGCCCTTCCCGGGGCTGGCGTGGCAG
GCGGCCCTCCGTCAATCTGGAGTTCGGGACGCGTCCCACAACACTCCGGCCTGTATCTGTGCGTGGTGTACGTCAAC
GACCATATTACGCGATGGGGCCACATTACCATCAGCACCGCGCGCAGTACCGGAACGCGGTGGTGGAAACAGCCCCTC
CCACAGCGCGGCGCGGATTTGGCCGAGCCACCCACCCGCACGTGGGGGCCCTCCCCACGCGCCCCCAACCCACGGC

10

20

30

40

GCCCTGCGGTTAGGGGCGGTGATGGGGGCCGCCCTGCTGCTGTCTGCGCTGGGGTTGTGCGGTGTGGGCGTGTATGACC
TGTTGGCGCAGGCGTGCCTGGCGGGCGGTTAAAAGCAGGGCCTCGGGTAAGGGGGCCACGTACATTGCGGTGGCCGAC
AGCGAGCTGTACGCGGACTGGAGCTCGGACAGCGAGGGAGAACGCGACCAGGTCCCGTGGCTGGCCCCCGGAGAGA
CCCGACTCTCCCTCCACCAATGGATCCGGCTTTGAGATCTTATCACCAACGGCTCCGTCTGTATACCCCGTAGCGAT
GGGCATCAATCTCGCCGCCAGCTCACAACTTTGGATCCGGAAGGCCCGATCGCCGTTACTCCCAGGCCTCCGATTCTG
TCCGTCTTCTGGTAAGGCGCCCCATCCCGAGGCCCCACGTGCGTCGCCGAACTGGGCGACCGCGGCGAGGTGGACGT
CGGAGACGAGCTAATCGCGATTTCCGACGAACGCGGACCCCCCGACATGACCGCCCGCCCTCGCCACGTGACCCGC
GCCCTCGCCACACCCGCGACCCCCGGGCTACACGGCCGTTGTCTCCCCGATGGCCCTCCAGGCTGTGACGCCCCCTC
CCTGTTTGTGCGCTGGCTGGCCGCTCGGTGGCTCCGGGGGGCTTCCGGCCTGGGGGGCGTCTCTGTGTGGGATTGCGTG
GTATGTGACGTCAATTGCCCGAGGCGCATAAAGGGCCGGTGGTCCGCCTAGCCGAGCAAATTAAAAATCGTGAGTCA
CTGCGACCGCAACTTCCACCCGGAGCTTTCTTCCGGCCTCGATGACGTCCCGGCTCTCCGATCCCAACTCCTCAGCG
CGATCCGACATGTCCGTGCCGCTTTATCCACGGCCTCGCCAGTTTCGGTCGAAGCCTACTACTCGGAAAGCGAAGAC
GAGGCGGCCAACGACTTCTCGTACGCATGGGCCGCCAACAGTCGGTATTAAGGCGTCGACGCAGACGCACCCGCTGC
GTCGGCATGGTGATCGCCTGTCTCCTCGTGGCCGTTCTGTGCGGGCGGATTGGGGGCGTCTCTGATGTGGCTGCTCCGC
TAAAAGACCGCATCGACACGCGCGTCTTCTTGTGCTCTCTTCCCCCCATCACCCGCAATTTGCACCCAGCCTT
TAACTACATTAAATGGGTTGATTGGCAATGTTGTCTCCCGTTGATTTTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGG
GAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAG
TGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGGTGGGTGGGGAGTGGCAAGGAAGAAACAAGCCCCACCACAGACA
GAAAATGTAACCATAACCAAACCGACTCTGGGGGCTGTTTGTGGGTGCGAACCATAGGATGAACAAACCACCCGTA
CCTCCCGCACCCCTGGGTGCGGTGGCTCATCGGCATCTGTCCGGTATGGGTGTTTCCCCACCCACTTGCCTTCGGACG
TCTTAGAATCATGGCGGTTTTCTATGCCGACATCGTTTTCTCCCCGCAATAAGACACGATGCGATAAAATCTGTTTT
GTGAAATTTATTAAGGGTACAAATTGCCCTAGCACAGGGGTGGGGTTAGGGCCGGGTCCCCACACCCAAACGCACCAA
ACAGATGCAGGCAGTGGGTGAGTACAGCCCCGCGTACGAACACGTGATGCGTGTGTGAGACAGCACCAGAAAGCAC
AGGCCATCAACAGGTCGTGCATATGTGCGTGGGTTTGGACGCGGGGGGCCATGGTGGTGATAAAGTTAATGGCCGCCG
TCCGCCAGGGCCACAGGGGCGACGTCTTGTGTTGGCCCGGAGCCACTGGGTGTGGACCAGCCGCGCGTGGCGGCCCA
ACATGGCCCCGTAGCCGGGGGCGGGGGATCGCGCACGTTTGCAGCGCACATGCGAGACACCTCGACCACGGTTCGGA
AGAAGGCCCGGTGGTCCGCGGGCAACATCACAGGTGCGCAAGCGCCCGGGCGTCCAGAGGGTAGAGCCCTGAGTCAT
CCGAGGTTGGCTCATCGCCCGGGTATGCCGCAAGTGCCTGTGGGTGGGCTTCCGGTGGGCGGGACGCGAACC GCGG
TGTGGAGCCCTACGCGGGCCCCGAGCGTACGCTCCATCTTGTGGGGAGAAGGGGTCTGGGCTCGCCAGGGGGGCATACT
TGCCCGGGCTATACAGACCCGCGAGCCGTACGTGGTTCGCGGGGGGTGCGTGGGGTCCGGGGCTCCCGGGGAGGCCGG
GGCTCCCGGGGAGGCCGGGGCTCCCACCGGGGTTGTGCTGGATCCCTGGGGTCACGCGGTACCCTGGGGTCTCTGGGA
GCTCGCGGTACTCTGGGTTCCCTAGGTTCTCGGGGTGGTTCGAGAACC CGGGGCTCCCGGGGAACACGCGGTGTCTTG
GGGATTGTTGGCGGTTCGGACGGCTTCAGATGGCTTCGAGATCGTAGTGTCCGCACCGACTCGTAGTAGACCCGAATCT
CCACATTGCCCCGCCGCTTGATCATTATCACCCGTTGCGGGGGTCCGGAGATCATGCGCGGGTGTCTTCGAGGTGCG
TGAACACCTCTGGGTGCATGCCGGCGGACGGCACGCCTTTTAAGTAAACATCTGGGTGCGCCGGCCCAACTGGGGCC
GGGGGTTGGGTCTGGCTCATCTCGAGAGCCACGGGGGAACCACCTCCGCCAGAACTTGGGCGATGGTTCGTACCC
GGGACTCAACGGGTTACCGGATTACGGGGACTGTGCGTACGGTCCCGCCGGTTCTTCGATGTGCCACACCCAAGGAT

10

20

30

40

GCGTTGGGGGCGATTTTGGGCAGCAGCCCCGGGAGAGCGCAGCAGAGGACGCTCCGGGTCTGTCATGGCGGTTTTGGCT
GCCTCCCGGTCTCACGCCCCCTTTTATTGATCTCATCGCGTACGTCCGGCTACGTCTGGGCCCCAACCCGCATGTTG
TCCAGGAAGGTGTCCGCCATTTCCAGGGCCCCACGACATGCTCCCCCCCCGACGAGCAGGAAGCGGTCCACGCAACGGTC
GCCGCCGGTGCCTCGACGAGGACGTTCTCTGCGGGAAGGCACGAACGCGGGTGAGCCCCCTCTCCGCCCCCGTG
TCCCCCTCTCCGCCCCCGGTCCCCCTCTCCGCCCCCGGTCCCCCTCTCCGCCCCCGGTCCCCCTCTCTC
CGCCCCCGGTCCCCCTCTCCGCCCCCGGTCCCCCTCTCCGCCCCCGGTCTCCCCCTCTCTCCGCCCCCAAG
GTGCTTACCCGTGCACAAAGGCGGACCGGTGGGTTTCTGTCTCGGAGGCCCCCGGGGTGCGTCCCCTGTGTTTCGTG
GGTGGGGTGGGTGGGTCTTTCCGCGTGTCCCTTTCCGATGCGATCCCGATCCCGAGCCGGGGCGTCGCGATGCCGACG
CCGTCCGCTCCGACGGCCCTCTGCGAGTCCCGCTCCCGGTCCGCGTGTCCGAGCCGCTCCCGTCTGTGTCGCGCGG
CGCGTCTGCGGGCGTCGGTCCGCGCGGGCCTTTATGTGCGCGGAGAGACCCGCCCCCGCGCGCGGGCCCGCCCC
CGGGGCCGGCGCGGAGTCCGGCACGGCGCCAGTGTCTGCACTTCGCCCTAATAATATATATATATTGGGACGAAGTGC
GAACGCTTCGCGTCTCACTTCTTTTACCCGGCGGGCCCCGCCCTTGGGGCGGTCCCGCCCCCGCGGCCAATGGGGGG
GCGGCAAGGCGGGCGGCCCTTGGGCGCGCGCGTCCCGTTGGTCCCAACGTCCGGCGGGCGGGACCGGGGGCCCGGG
GACGGCCAACGGGCGCGGGGCTCGTATCTCATTACCGCCGAACCGGAAGTCCGGGGCCCGGGCCCCGCCCGGGCC
CGTTCCTCGTTAGCATGCGGAACGGAAGCGGAACACCGGATCGGGCGGTAATGAGATGCCATGCGGGGCGGGGCGC
GGGCCACCCGCCCTCGCGCCCCGCCATGGCAGATGGCGCGGATGGGCGGGGCCGGGGGTTGACCAACGGGCGCG
GCCACGGGCCCCCGCGTCCCGGCGTCCGGGCGGGGTCTGTGATAATGGAATTCCGTTCGGGGCGGGCCCGCTGGGG
GGCGGGGGCGGGCGGCCTCCGCTGCTCCTCTCCGCGCGGCCCTGGGACTATATGAGCCCGAGGACGCCCCGATC
GTCCACACGGAGCGCGGCTGCCGACACGGATCCACGACCCGACGCGGGACCGCCAGAGACAGACCGTCAGACGCTCGC
CGCGCCGGGACGCCGATACCGGACGAAGCGCGGGAGGGGGATCGGCCGTCCCTGTCTTTTTCCACCCAAGCATCG
ACCGGTCCGCGTAGTTCCGCGTCGACGGCGGGGTCTGTGGGGTCCGTGGGTCTCGCCCCCTCCCCATCGAGAGTCC
GTAGGTGACCTACCGTGCTACGTCCGCCGTCTGACGCCGTATCCCCGAGGATCGCCCCGCATCGGCGATGGCGTCGGA
GAACAAGCAGCGCCCCGGCTCCCCGGGCCCCACCGACGGGCGCGGCCACCCCCGAGCCAGACCGCGACGAGCGGGG
GGCCCTCGGGTGGGGCGCGGAGACGGAGGAGGGCGGGGACGACCCGACCACGACCCCGACACCCACGACCTCGA
CGACGCCGGCGGGACGGGAGGGCCCCCGCGCGGGGACCGACGCCGGCGAGGACGCCGGGGACGCCGTCTCGCCGCG
ACAGCTGGCCCTGCTGGCTCCATGGTAGAGGAGGCCGTCCGGACGATCCCGACGCCCGACCCCGCGGCCCTCGCCGCC
CCGGACCCCGCCTTTCGAGCCGACGACGATGACGGGGACGAGTACGACGACGACGAGCCGACGCCCGCGGCGACCGGGC
CCCGGCCCGGGGCCGCGCACGGGAGGCCCCGCTACGCGGCGCGTATCCGGACCCACGGACCGCCTGTCCGCCGCGCC
GCCGGCCAGCCCGCGGAGACGTCTGTCAGGCGCGCGGGGCCATCGGCGTCATCGACCTCGTCGGACTCCGGGTCT
CTCGTCTCGTCTCGTCATCCTCTTCGTCTCTGTCTCGTCCGACGAGGACGAGGACGACGACGGCAACGACGCGGCCGA
CCGCGCACGCGAGGCGCGGCCGTCCGGCGGGTCCGTGAGCGCGGCGCGGAAGCCCCCGGGCGGACGCCGCCGCC
GCCCCGGGCCACCCCCCTCTCCGAGGCCGCGCCCAAGCCCCGGGCGGCGGCGAGGACCCCCCGGGCCTCCGCGGGCCG
CATCGAGCGCGCGGGGCCCGCGCGGGGTGGCCGGCCGCGACGCCACGGGCCGCTTCACGGCCGGGCGAGCCCCGGCG
GGTCTGAGCTGGACGCCGACGCGGCCCTCCGGCGCCTTCTACGCGCGTATCGCGACGGGTACGTCTAGCGGGGAGCCGTG
GCCCCGGCGCGGGCCCCCGCCCCGGGGCGGGTGTGTACGGCGGCCTGGGCGACAGCCGCCCGGGCCTCTGGGGGGC
GCCCCGAGGCGGAGGAGGCGCGACGCCGTTTCGAGGCCCTCGGGCGCCCCGGCGGCCGTGTGGGCGCCGAGCTGGGCGA
CGCCGCGCAGCAGTACGCCCTGATCACGCGGCTGTGTACACCCCGGACGCGGAGGCCATGGGGTGGCTCCAGAACC

10

20

30

40

GCGCGTGGTCCCCGGGGACGTGGCGCTGGACCAGGCCTGCTTCCGGATCTCGGGCGCCGCGCGCAACAGCAGCTCCTT
CATCACCGGCAGCGTGGCGCGGGCCGTGCCCCACCTGGGCTACGCCATGGCGGCCGGCCGCTTCGGCTGGGGCCTGGC
GCACGCGCGCGCCCGCTGGCCATGAGCCGCCGATACGACCGCGCGCAGAAGGGCTTCCTGCTGACCAGCCTGCGCCG
CGCCTACGCGCCCCCTGTTGGCGCGCGAGAACCGCGCGCTGACGGGGGCCGCGGGGAGCCCCGGCGCCGGCGCAGATGA
CGAGGGGGTCCGCCCGCCGCCGCCGCCGACCGGGCGAGCGCGCGGTGCCCGCCGGGTACGGCGCCGCGGGGATCCT
CGCCGCCCTGGGGCGGTGTCCGCCGCGCCCGCCTCCCCGCGGGGGGCGACGACCCCGACGCCGCCCGCCACGCCGA
CGCCGACGACGACGCCGGGCGCCGCGCCAGGCCGGCCGCGTGGCCGTGGAGTGCCTGGCCGCTGCCGCGGGATCCT
GGAGGCGCTGGCCGAGGGCTTCGACGGCGACCTGGCGGCCGTCCCGGGGCTGGCCGGGGCCCGGCCCGCCAGCCCCC
GCGGCCGGAGGGACCCGCGGGGCCCCGCTTCCCCGCCGCCGCCGACGCCGACGCGCCCCGCTGCGCGCGTGGCTGCG
CGAGCTGCGGTTCTGTGCGGACGCGCTGGTGCTCATGCGCTGCGCGGGGACCTGCGCGTGGCCGGCGGCAGCGAGGC
CGCCGTGGCCGCCGTGCGCGCCGTGAGCCTGGTCCCGGGGCCCTGGGCCCCGCGCTGCCGCGGGACCCGCGCCTGCC
GAGCTCCGCGGCCGCCGCCGCCGCGGACCTGCTGTTTGAGAACAGAGCCTGCGCCCCCTGCTGGCGGCGGCGGCCAG
CGCACCGGACGCCGCCGACGCGCTGGCGGCCGCCGCCGCTCCGCCGCGCCGCGGGAGGGGCGCAAGCGCAAGAGTCC
CGGCCCCGGCCCGGCCGCCCGAGGCGGCGGCCCGCGACCCCCGAAGACGAAGAAGAGCGGCGCGGACGCCCCGGCTC
GGACGCCCGCGCCCCCTCCCCGCGCCCGCGCCCCCTCCACGCCCCGGGGCCGAGCCCGCCCCCGCCAGCCCCG
GGCGCCCCGGGCCGCCGCGGCGCAGGCCGCCGCCGCCCGTGGCCGTGTGCGCGCGGCCCGCCGAGGGCCCCGACCC
CCTGGGCGGCTGGCGGCGGACGCCCCGGGGCCAGCCACACGGCGGCGCCCGCGGCCCGCCCTGGAGGCCTACTG
CTCCCCGCGCGCCGTGGCCGAGCTCACGGACCACCGCTGTTCCCGTCCCTGGCGACCGGCCCTCATGTTTGACCC
GCGGGCCCTGGCTCGATCGCCGCGCGGTGCGCCGGGCCCGCCCCGCCGCCAGGCCGCGTGGCGGCGGCGGCGACGA
CGACGATAACCCCCACCCCCACGGGGCCGCCGGGGCCGCTCTTTGGCCCCCTGCGCGCCTCGGGCCCGCTGCGCCG
CATGGCGGCTGGATGCGCCAGATCCCCGACCCGAGGACGTGCGCGTGGTGGTGTACTGCGCGTGGCGGGCGA
GGACCTGGCCGGCGGCGGGGCTCGGGGGGGCGCCGGAGTGGTCCGCCGAGCGCGGCGGGGTGTCTGCTGCTGGC
GGCCCTGGCCAACCGCTGTGCGGGCCGACACGGCCGCTGGGCGGGCAACTGGACGGGCGCCCCGACGTGTGCGG
GCTGGGCGCGCAGGGCGTGTGCTGCTGTCCACGCGGACCTGGCCTTCGCCGGGGCCGTGGAGTTTCTGGGGCTGCT
CGCCAGCGCCGGCAGCGGCGGCTCATCGTGGTCAACACCGTGCAGCCTGCGACTGGCCCGCGACGGGCCCCGCGGT
GTCGCGGACGACGCCTACCTGGCGTGCACCTGCTGCCCCCGGTGCACTGCGCCGTGCGCTGGCCGGCGGCGCGGA
CCTGCGCCGACGGTGTGCCCCGGGCGCGTGTTCGGCCCGGGGTCTTCGCGCGCGTGGAGGCCGCGCACGCGCG
CCTGTACCCCGACGCGCCCGCGCTGCGCCTGTGCCGCGGCGGAACGTGCGCTACCGCGTGCACGCGCTTCGGCCC
GGACACGCCGTGCCATGTCCCCGCGGAGTACCGCCGGGCCGTGCTGCCGGCGTGGACGGCCGGGCGGCGGCCCTC
GGGGACCACCGACGCCATGGCGCCCGGCGCGCCGACTTCTGCGAGGAGGAGGCCCCACTCGCACCGCGCCTGCGCGCG
CTGGGGCCTGGGCGCGCCGCTGCGGCCCGTGTACGTGGCGCTGGGGCGCGAGGCGGTGCGCGCCGGCCCGGCCCGTG
GCGGGGGCGCGGAGGGACTTTTGCGCCCGCGCCCTGCTGGAGCCCGACGACGACGCCCCCGCTGGTGTGCGCGG
CGACGACGACGGCCCGGGGGCCCTGCCGCCGGCGTTGCCCGGGATTCTGCTGGGCCTCGGCCACGGGCGCGAGCGGCAC
CGTGTGGCGGCGGCGGGGGCCGTGGAGGTGCTGGGGCGGAGGCGGGCTTGCCACGCCCCCGCGACGGGAAGTTGT
GGACTGGGAAGGCGCCTGGGACGACGACGACGGCGGCGCTTCGAGGGGACGGGGTGTGTAACGGGCGGGGACGGG
GCGGGGCGCTTGCGAAACCCGAAGACACAATAAACGGCAACAACCTGATTTAGTTTTCAGTAGCGTTGTTTATTTGA
GGGGCGGGAGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGCGAGGGGCGAGGGGCGAGGGGCGAGGGGCGGGAG

10

20

30

40

GGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGG
GCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGG
GCGAGGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGAGGGGCG
GGAGGGGGCGAGGGGCGGTGGTGGTGC CGCGGGCGCCCCCGAGGGTTTGATCTCTGACCTGAGATTGGCGGCACCTGA
GGTAGAGATGCCCCAACCCCCCGAGGGAGCGCGGGACGCGCCGGGGAGGGCTGGGGCCGGGGAGGGCTGGGGCCGGG
GAGGGCTGGGGCCGGGGAGGGCTGGGGCCGGGGAGGGCTGGGGCCGGGGAGGGCTGGGGCTGGGGAGGGCTGGGGCTG
GGGAGGGCTGGGGCTGGTGGTGTGTGACAGGAGCGGCGTGTTCGCTGGGGACGTCTGGAGGAGCGGGGGGTGCGCG
GTGACGTGTGGATGAGGAACAGGAGTTGTTGCGCGGTGAGTTGTGCTGTGAGTTGTGTTGGTGGGCAGGTGTGGTGG
ATGACGTGACGTGTGACGTGTGGATGAGGCGTGCTCTGTTGGTTTACCTGTGGCAGCCCCGGGCCCCCGCGGGCGGG
GCGGCGCGCAAAAAAGCGGGCGGCGGTCCGGGCGGCGTGCGCGCGCGCGGGCGGTGGGGGCGGGGCCGCGGGAG
CGGGGGGAGGAGCGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGRRGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAG
GAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAG
CGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGAAAACGGGCCCCCCC
SAAACACACCCCCGGGGGTGCGCGCGGGCCCTTTAAAGCGGTGGCGGCGCAGCCCCGGGCCCCCGCGGGCGCGCGCG
CGCGCAAAAAAGCGGGCGGCGGTCCGGGCGGCGTGCGCGCGCGCGGGCGGTGGGGGGCGGGGCCGCGGGAGCGGG
GGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGG
AGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGG
GGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGGGGGGAGGAGCGAAAACGGGCCCCCCCAAA
CACACCCCCGGGGGTGCGCGCGGGCCCTTTAAAGCGGGCGGCGGCGAGCCCCGGGCCCCCGCGGCCGAGACGAGCGAG
TTAGACAGGCAAGCACTACTCGCCTCTGCACGCACATGCTTGCCCTGTCAAACCTCTACCACCCCGGCACGCTCTCTGTC
TCCATGGCCCCGCCGCCGCCATCGCGGCCCGCGGCCCGGGCCCGGGCCACGGGCGCCGTCCCAACCGCA
CAGTCCCAGGTAACCCTTGTTCGCTTCCCGGTATGGTAATTAGAACTCATTAATGGGCGGCCCGGCCGCCCTTCC
CGCTTCCGGCAATTCGCGGGCCCTTAATGGGCAACCCCGGTATTCGCCCGCTCCCGCGCGCGGTAACCACTCCCC
TGGGGTTCCGGGTATGCTAATTGCTTTTTTGGCGGAACACACGGCCCTCGCGCATTGGCCCGCGGGTGCCTCAATG
AACCCGCAATTGGTCCCCTGGGGTTCCGGGTATGGTAATGAGTTTCTTCGGGAAGGCGGGAAGCCCCGGGGCACCGACG
CAGGCCAAGCCCCGTGTGCGTCGGTGGGAGGGGCATGCTAATGGGGTTCTTTGGGGACACCGGGTTGGTCCCCCAA
TCGGGGGCCGGGCCGTGCATGCTAATGATATTCTTTGGGGCGCCGGGTGGTCCCCGGGGACGGGGCCGCCCGCGG
TGGGCCTGCCTCCCCTGGGACGCGCGGCCATTGGGGGAATCGTCACTGCCGCCCTTTGGGGAGGGGAAGGCGTGGG
GTATAAGTTAGCCCTGGCCCGACAGTCTGGTCGATTTGCACCTCGGCACTCGGAGCGAGACGCAGCAGCCAGGCAGA
CTCGGGCCGCCCTCTCCGCATCACACAGAAGCCCCGCTACGTTGCGACCCCCAGGGACCTCCGTCCGCGACCC
TCCAGCCGCATACGACCCCCATGGAGCCCCGCCCCGAGCGAGTACCGCGCGCCTGAGGGCCGCCCCAGCGCGAGG
TGAGGGGCCGGGCGCCATGTCTGGGGCGCCATATTGGGGGGCGCCATATTGGGGGGCGCCATGTTGGGGGACCCCCGA
CCCTTACACTGGAACCGGCCGCCATGTTGGGGGACCCCCACTCATACACGGGAGCCGGGGCGCCATGTTGGGGCGCCAT
GTTAGGGGGCGTGGAACCCGTGACACTATATATACAGGGACCGGGGGCGCCATGTTAGGGGGCGCGGAACCCCTGA
CCCTATATATACAGGGACCGGGGTGCGCCTGTTGGGGTGCCTATGTGACCCCTGACTTTATATATACAGACCCCC
AACACATACACATGGCCCTTTGACTCAGACGCAGGGCCCGGGTGCCTGTTGGGACCCCTGACTCATACACAGAGAC
ACGCCCCCACAACAAACACACAAGGACCGGGGTGCGCGTGTAGGGGGCGTGGTCCCCACTGACTCATACGAGGGCC

10

20

30

40

CCCTTACTCACACGCATCTAGGGGGGTGGGGAGGAGCCGCCCATATTTGGGGGACGCCGTGGGACCCCCGACTCC
GGTGCGTCTGGAGGGCGGGAGAAAGAGGGAAGAAGAGGGGTGGGGATCCAAAGGACGGACCCAGACCACCTTTGGTTGC
AGACCCCTTTCTCCCCCTCTTCCGAGGCCAGCAGGGGGGCAGGACTTTGTGAGGCGGGGGGGGAGAGGGGGAACTC
GTGGGCGCTGATTGACGCGGGAAATCCCCCATTCTTACCCGCCCCCTTTTTCCTTAGCCCGCCCCGGATGTCT
GGGTGTTTCCCTGCGACCGAGACCTGCCGGACAGCAGCGACTCTGAGGCGGAGACCGAAGTGGGGGGGCGGGGGACG
CCGACCACCATGACGACGACTCCGCCTCCGAGGCGGACAGCACGGACACGGAAGTGTTCGAGACGGGGCTGCTGGGGC
CGCAGGGCGTGGATGGGGGGGCGGTCTCGGGGGGAGCCCCCCCCGCGAGGAAGACCCCGGCAGTTGCGGGGGCGCCC
CCCCTCGAGAGGACGGGGGGAGCGACGAGGGCGACGTGTGCCCGTGTGCACGGATGAGATCGCGCCCCACCTGCGCT
GCGACACCTTCCCGTGCATGCACCGCTTCTGCATCCCGTGCATGAAAACCTGGATGCAATTGCGCAACACCTGCCCGC
TGTGCAACGCCAAGCTGGTGTACCTGATAGTGGGCGTGACGCCCAGCGGGTCGTTACGACCATCCCGATCGTGAACG
ACCCCCAGACCCGCATGGAGGCCGAGGAGGCCGTGAGGGCGGGCACGGCCGTGGACTTTATCTGGACGGGCAATCAGC
GGTTCGCCCCGCGGTACCTGACCCTGGGGGGGCACACGGTGAGGGCCCTGTCGCCCCACCCACCTGAGCCACCACGG
ACGAGGATGACGACGACCTGGACGACGGTGAGGCGGGGGGCGGCGAGGACCTGGGGGAGGAGGAGGAGGGGGG
AGGGAGGAATAGGCGGGCGGGGAGGAAAGGGAGGGCCTGGGAGGGGGCGTAACCTGATCGCGCCCCCGTTGTCTCT
TGCAGCAGACTACGTACCGCCCCCCCCCGCGGACGCCCCGCGCCCCCACGCGAGGCGCGCGCGCCCCCGT
GACGGGCGGGGCGTCTCACGCAGCCCCCAGCCGGCCGCGGCTCGGACAGCGCCCCCTCGGCGCCATCGGGCCACA
CGGCAGCAGTAACACCAACACCACCAACAGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCCGCCAGTCGCGAGCCGCGGCGCGCG
GGGGGCGTCTGGCCCCCTCCGGGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGTTGAAGCGGAGGCGGGGCGGCGAGGGGCCG
GACGGGCCCCCTTGTCAACAGACCCGCCCCCTTGCAAACAACAGAGACCCCATAGTGATCAGCGACTCCCCCGGC
CTCTCCCCACAGCCCCCGCGGCGCCCATGCCAGGCTCCGCCCCCGCCCCGGGCCACCGCGTCCTCGGCCGCGTC
GGGACCCGCGCGCCCCCGCGCGGCGGCTGGCCCCGTGCGTGCGAGCGCGCCTCCGGGGCCCGCCCCCGCGCCCCGGC
CCCCGGGGCGGAGCCGGCCGCCCGCCCCGCGGACGCGCGCGTGTGCCCCAGTCGCACTCGTCCCTGGCTCAGGCCGC
GAACCAAGAACAGAGTCTGTGCCGGGCGCGTGCGACGGTGCGCGCGGCTCGGGGGGCGGGGCGTGGAGGTTGGACA
CGGGCCCTCCCGCGGCGCGCCCCCTCCGGCGCCCCCGGCTCCCTCCGCCGCTCTGTGAGCAGGAGGCGGCGGT
GCGTCCGAGGAAGAGGCGGGGTGGGGCCAGGAAAACCCCTCCCCCAGTCCACGCGTCCCCCCTCGCGCCGGCAGG
GGCCAAGAGGGCGGCGACGACCCCCCTCCGACTCAGGGCCGGGGGGCGCGGCCAGGGTGGGCCCCGGGACCCCCCT
GACGTCTCGGCGGCTCCGCCTCTTCTCTCTGCTCTTCTCTCTCGGCCCGACTCCCGCGGGGGCGCCTCTTC
CGCCGCCGGGGCGCGTCTCTCTCGCTTCCGCCTCTCGGGCGGGGCGCTCGGTGCCCTGGGAGGGAGACAAGAGGA
AACCTCCCTCGGCCCCCGCGTGCTTCTGGGCCGCGGGGGCGGAGGAAGTGTGCCCGGAAGACGCGCCACGCGGAGAC
TTCCGGGGCGCCCCCGGGCGGCCTCACGCGCTACCTGCCATCTCGGGGTCTCTAGCGTGGTGGCCCTGTGCGC
TTACGTGAACAAGACGATCACGGGGGACTGCCTGCCATCTTGACATGGAGACGGGGAACATCGGGGCGTACGTGGT
CCTGGTGGACCAGACGGGAAACATGGCGACCCGGCTGCGGGCGCGGTCCCCGGCTGGAGCCGCCGACCTGCTCCC
CGAGACCGGGGTAACCACGTGATGCCCCCGAGTACCGACGGCCCCCGGTGGAGTGGAACAGCCTCTGGATGAC
CCCCGTGGGGAACATGCTGTTGACAGGGGACCCCTAGTGGGCGCCCTGGACTTCCGACGCTGCGGTCTCGGCACCC
GTGGTCCGGGGAGCAGGGGGCGTCGACCCGGGACGAGGGAAAACAATAAGGGACGCCCCCGTGTGTTGTGGGGAGGGG
GGGGTCGGGCGTGGTGGTCTCTGGCCGCGCCACTACACCAGCCAATCCGTGTGCGGGAGGGGAAAAGTGAAAGAC
ACGGGCACCACACACCAGCGGGTCTTTAGTGTGGCCCTAATAAAAACTCAGGGGATTTTGTGTCTATTGGGAAA

10

20

30

40

TAAAGGTTTACTTTTGTATCTTTTCCCTGTCTGTGTTGGATGGATCTCGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGGGA
GTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGG
GAGTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCGTGGGAGTGGGGGTGCCATGTTGGGCAGGCTCTGGTGTAAACCACAGAGC
CGCGGCCCGGGCTGCCTGACCACCGATCCCCGAAAGCATCCTGCCATTGGCATGGAGCCAGAACCACAGTGGGTTGGG
TGTGGGTGTTAAGTTTCCGCGAGCGCCTGCCCGCCCGACTGACCTGGCCTCTGGCCGCCACAAAGGGCGGGGGGGGT
TAACTACACTATAGGGCAACAAAGGACGGGAGGGGTGGCGGGGCGGGACGGGGCGCCCCAAAGGGGGTGGCCACACC
ACAGACGTGGGTGTTGGGGGTGGGGCGGAGGGGTGGGGGGGGGGAGACAGAAACAGGAACATAGTTAGAAAACAAG
AATGCGGTGCAGCCAGAGAATCACAGGAGACGAGGGGATGGGCGTGTGTTACCAACCCACACCCAGGCATGCTCGG
TGGTATGAAGGAGGGGGGGCGGTGCTTCTTAGAGACCGCCGGGGGACGTGGGGTTGGTGTGCAGAGGCACGCGCACCC
GCGCGGCCAGGTGGGCCGTACCCCATCCCCCTCCCCGACCTTCCACCCCCCGGTGCCAGAGATACCCCGGTG
CCCCGGCACCCGCCACTCCTCCATATCCTCGCTTTAGGAACAACCTTAGGGGGGTACACACGCGCCGTGCATTTCTT
TCCACACCCCCCTCCCCGCACTCCCCCCCCCGGCAGTAAGACCCAAGCATAGAGAGCCAGGCACAAAAACACAG
GCGGGGTGGGACACATGCCCTTCTTGAGTACGTGGGTGATTGGCGTGGGGGGTTACAGCGACACCGGCCGACCCCTG
GCGGTCTTCCAGCCGGCCCTTAGATAAGGGGGCAGTTGGTGGTCGGACGGGTAAAGTAACAGAGTCTGACTAAGGGTGG
GAGGGGGGGGAAAGAACGGGCTGGTGTGCTGTAAACACGAGCCACCCGCGAGTGGCGTGGCCGACCTTAGCCTCTGGG
GCGCCCCCTGTCGTTTGGGTCCCCCCCCCTCTATTGGGGAGAAGCAGGTGTCTAACCTACCTGGAACGCGGCGTCTTT
GTTGAACCACACCGGGGCGCCCTTGACGAGTGGGATAACGGGGGAGGAAGGGAGGGAGGGTACTGGGGGTGAAGA
AGGGGGGGGGGAGAAGCGAGAACAGGAAAGGCGACGGAGCCCGACAAAACACCGAGAAAAAAAACCACAGCGCATG
CGCCGGGCCGTTGTGGGGCCCCGGGCGGGGGCCCCCTTGGGTCCGCCGGGGCCCCGGGCCGGCCACGGGGGCCGG
CCGTTGGCGGTAACCCGATTGTTTATCTCAGGCCCGGGCCGGGAACCCGAAAAGCCTCCGGGGGGCCTTTTTTCGC
GTCGCGTGGCGGCGAGCGGGCCCCGACGGGGCCCCGACCGCGCGGTGCGGGGCCCCCTCGTCCCGGGCCGTACGCGG
CCTTCGCCCCGTGAGGGGACAGACGAACGAAACATTCCGGCGACGGAACGAAAAACACCCAGACGGGTAAAGAAAC
AGAAACCGCAACCCCCCCCCACCCCCGAAACGGGGGAAACAAAAACAGACCAGCGGCCGGCCGGCGCTTAGGGGGAGG
ATGTCGCCGACGCCCTTGGCCGCCCGGCTGCAGGGGGGCCGGAGAGCCGCGGCACCCGGACGCGCCCGGAAAGTC
TTTCGCACACCCGCGATCGGCACGGCCGCGCCCCGCTTTTATAAAGGCTCAGATGACGCGCAAAAACAGGCCACA
GCACCACGTGGGTAGGTGATGTAATTTTATTTTCTCGTCTGCGGCCTAATGGATTTCCGGGCGCGGTGCCCCGTGTCT
GCAGAGCACTTAACGGATTGATATCTCGCGGGCACGCGCGCCCTTAATGGACCGGCGCGGGGCGGGGGCCGGATACC
CACACGGGCGGGGGGGGGGTGTCGCGGGCCGTCTGCTGGCCCGCGGCCACATAAACAATGACTCTGGGCCTTTCTGCC
TCTGCCGCTTGTGTGTGCGCGCGCCGGCTCTGCGGTGTGCGCGCGGCTGCGGCGGCTGCGGCGGCCGCGGTGTTCCG
TCTCGGTAGCCGGCCGGCGGGTGGACTCGCGGGGGGCCGGAGGGTGGAAGGCAGGGGGGTGTAGGATGGGTATCAGGA
CTTCCACTTCCCGTCTTCCATCCCCCGTTCCCTCGGTTGTTCCCTCGCCCCCCCCAACACCCCGCCGCTTTCCGTTG
GGGTTGTTATTGTTGTGCGGATCGTGCGGGCCGGGGGTGCGCGGGGACAGGGCGGGGGCGTGGGCGGGGGTGTCTGTC
GATCGACCGGGCTCAGTGGGGGCGTGGGGTGGGTGGGAGAAGGCGAGGAGACTGGGGTGGGGGTGTGCGTGGGTGGTT
GTTTTTTGTGGTTGTTTTTGTGGCTGTTCCCGTCCCCGTCACCCCCCTCCCTCCGTCCCCTCCGTCCCCCGTCGCG
GGTGTGTTGTGTTGTTTATTCCGACATCGGTTTATTTAAATAAACACAGCCGTTCTGCGTGTCTGTTCTTGCGTGTGG
CTGGGGGCTTATATGTGGGGTCCCGGGGGCGGGATGGGGTTTAGCGGCGGGGGGCGGCGCGCCGGACGGGGCGCTGGA
GATAACGGCCCCCGGGGAACGGGGGACCGGGGCTGGGTCTCCCGAGGTGGGTGGGTGGGCGGCGGTGGCCGGGCCGGG

10

20

30

40

CCGGGCCCGGGCCGGGCGGGTGGGCGGGGTTTGAAAAACGAGGAGGAGGAGAGAAGGAGGGGGGGGGGAGACGGG
GGGAAAGCAAGGACACGGCCCCGGGGGTGGGAGCGCGGGCCGGGCCGCTCGTAAGAGCCGCGACCCGGCCACCGGGGA
GCGTTGTGCGCGTCGGTCTGCCGGCCCCCGTCCCTCCCTTTTTTGACCAACCAGCGCCCCCCCCCCCCCTCACCACCA
TTCTACTACCACCACCACCACCACCACCGACACCTCCCGCGCACCCCCGCCACATCCCCCCCCAACCCGCACCACG
AGCACGGGTGGGGGTAGCAGGGGATCAAAGGGGGCAAGGCCGGCGGGGCGGTTCGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGGG
AGACCGAGTAGCCCCGCCATCCGCGGGCCCTCCCGGCAGCCACGCCCCCAGCGTCGGGTGTCACGGGGAAAGAGC
AGAGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGA
GGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGG
GGGGAGGGGGGAGAGGGGAGAGGGGTATATAAACCAACGAAAAGCGCGGAACGGGGATACGGGGCTTGTGTGGCA
CGACGTCGTGGTTGTGTTACTGGGCAAACACTTGGGGACTGTAGGTTTCTGTGGGTGCCGACCCTAGGCGCTATGGGG
ATTTTGGGTGGGTTCGGCTTATTGCCGTTGGGGTTTTGTGTGTGCGGGGGGGCTTGTCTTCAACCGAATATGTTATT
CGGAGTCGGGTGGCTCGAGAGGTGGGGATATATTAAAGGTGCCCTTGTGTGCCGCTCCCGTCTGACGATCTTGATTGG
CGTTACGAGACCCCCCGGCTATAAACTATGCTTTGATAGACGGTATATTTTTGCGTTATCACTGTCCCGATTGGAC
ACGGTCTTGTGGGATAGGCATGCCCAGAAGGCATATTGGGTAAACCCCTTTTATTTGTGGCGGGTTTTTTGGAGGAC
TTGAGTCACCCCGCTTTCCTGCCAACACCCAGGAAACAGAAACGCGCTTGGCCCTTTATAAAGAGATACGCCAGGCG
CTGGACAGTCGCAAGCAGGCCGCCAGCCACACACCTGTGAAGGCTGGGTGTGTGAACCTTGACTATTGCGCACCCGC
CGCTGTGTAGGGCGACAGGATTTGGGACCTACCAACGGAACGTCTGGACGGACCCCGGTTCTGCCGCCGGACGATGAA
GCGGGCCTGCAGCCGAAGCCCCTCACCACGCCGCCGCCATCATCGCCACGTTGGACCCACCCCGCGACGGGACGCC
GCCGCAAAAAGCAGACGCCGACGACCCCACTCCCGGCGCATCTAATGATGCCGCGACGGAACCCGTCCGGGTTCGGG
GGGCGAACC GGCCGCTGTCGCTCGTCAGGGCCGGCGGGCGCTCCTCGCCGCCCTAGAGGCTGTCCCGCTGGTGTGAC
GTTTTCTCGTCCGCGCCCCCGACCTCCCATGGATTTAACAACGGGGGGGTGTGCGCTGTGGCGACCTCGGCGCC
TCTGGACTGGACCACGTTTCGGCGTGTGTTTCTGATCGACGACGCGTGGCGGCCCTGTTGGAGCCTGAGCTGGCGAA
CCCCTTAACCGCCCACCTCCTGACCGAATATAATCGTCGGTGCCAGACCGAAGAGGTGCTGCCGCCGCGGGAGGATGT
GTTTTCATGGACTCGTTATTGCACCCCCGACGAGGTGCGCGTGGTTATCATCGGCCAGGACCCATATCACCACCCCGG
CCAGGCGCACGGACTTGCGTTTAGCGTGCGCGCAACGTGCCGCTCCCTGAGTCTTCGGAATGTCTTGGCGGCCGT
CAAGAACTGTTATCCGAGGCACGGATGAGCGGCCACGGTTGCCTGAAAAAGTGGGCGCGGGACGGCGTCTGTTACT
AAACACGACCCTGACCGTCAAGCGCGGGGCGGCGGCGTCCCACTCTAGAATCGGTTGGGACCGCTTCGTGGGCGGAGT
TATCCGCCGGTTGGCCGCGCGCCGCCCGGCCTGGTGTGTTATGCTCTGGGCGCACATGCCGAGAATGCCATCAGGCC
GGACCCTCGGGTCCATTGCGTCTCAAGTTTTCGCACCCGTCGCCCCCTCTCCAAGGTTCCGTTCCGAACATGCCAGCA
TTTCCTCGTGGCGAATCGATATCTCGAGACCCGGTCGATTTACCCATCGACTGGTCGGTTTGAAAGGCATCGACGTC
CGGGGTTTTCTGCTGTGGGGGCTTTTGGGTATTTCCGATGAATAAAGACGTTAATGGTTAAACCTCTGGTCTCATA
GGGTGCGTGATGTCGGGCGTCGGGGGAGAGGGAGTTCCCTCTGTGCTTGCGATTCTAGCCTCGTGGGGCTGGACGTT
GACACGCCAAACCACGAGTCAGGGATATCGCCAGATACGACTCCCGCAGATTCCATTCCGGGGGGCGCTGTGGCCTCA
CCTGACCAACCTTTACACGGGGGGCCGGAACGGGAGGCCACAGCGCGTCTTTCTCCCCAACGCGCGCGGATGACGGC
CCGCCCTGTACCGACGGGCCCTACGTGACGTTTGATACCTGTTTATGGTGTGTCGATCGACGAATTAGGGCGTCGC
CAGCTACGGACACCATCCGCAAGGACCTGCGGTTGTGCTGGCCAAGTTTAGCATTGCGTGACCAAGACCTCCTCG
TTTTCGGGAAACGCCCCGCGCCACCACAGACGCGGGGCGTTCCAGCGCGGCACGCGGGCGCCGCGCAGCAACAAAAGC

10

20

30

40

CTTCAGATGTTTGTGTTGTGCAAACGCACCCACGCCGCTCGAGTGCAGAGCAGCTTCGGGTCGTTATTTCAGTCCCGC
AAGCCGCGCAAGTATTACACGTGATCTTCGGACGGGCGGCTCTGCCCCGCCGTCCCCGTGTTCTGTCACGAGTTCGTC
TCGTCCGAGCCAATGCGCCTCCACCGAGATAACGTCATGCTGGCCTCGGGGGCCGAGTAACCGCCCCCCCCGCGCCACC
CTCACTGCCCCGTGCGCGGTGTTTGTATGTTAATAAATAACGCATAAAATTTGGCTGGTTGTTTGTCTTTAATGGACC
GCCCCGAAGGGGGGGKGGCATTTCAGTGTGCGGTGACGAGCGCGATCCGGCCGGGATCCTAGGACCCAAAAGTTTG
TCTGCGTATTCCAGGGCGGGGCTCAGTTGAATCTCCCGCAGCACCTCTACCAGCAGGTCCGCGGTGGGCTGGAGAAAC
TCGGCCGTCCCGGGGAGGCGGTGTCGGGGGTGGAGGCGCGGCGCCACCCGTGTGCCGCGCCTGGCGTCTCCTCT
GGGGGCGACCCGTAAATGGTTGCAGTGATGTAAATGGTGTCCGCGGTCCAGACCACGGTCAAATGCCGGCCGTGGCG
CTCCGGGCGCTTTCGCCGCGCGAGGAGCTGACCCAGGAGTCGAACGGATACGCGTACATATGGGCGTCCCACCCGCGT
TCGAGCTTCTGGTTGCTGTCCCGGCCTATAAAGCGGTAGGCACAAAATTCGGCGCGACAGTCGATAATCACCACAGC
CCAATGGGGGTGTGTTGGATAACAACGCCTCCGCGCGGCAGGCGGTCTTGGCGTCCCGGCCCCGTACCATGATCGCG
CGGGTGCCGTACTCAAAAACATGCACCACCTGCGCGGCGTGGGCGAGTGCCTGGTTCAGCGAGGCCCTGGCGTGGCAT
AGGCTATACGCGATGGTCGTCTGTGGATTGGACATCTCGCGGTGGGTAGTGAGTCCCCCGGGCCGGGTTGGTGGAAC
TGTAAGGGGACGGCGGGTTAATATACAATGACCACGTTTCGGATCGCGCAGAGCCGATAGTATGTGCTTACTAATGACG
TCATCGCGCTCGTGGCGTCCCGGAGCGGATTTAAGTTCATGCGAAGGAATTCGGAGGAGGTGGTGCGGGACATGGCC
ACGTACGCGCTGTGAGGCGCAGGTTGCCGGGCGTAAAGCAGATGGCGACCTTGTCCAGGCTAAGGCCCTGGGAGCGC
GTGATGGTCATGGCAAGCTTGGAGCTGATGCCGTAGTCGGCGTTTATGGCCATGGCCAGCTCCGTAGAGTCAATGGAC
TCGACAAACTCGCTGATGTTGGTGTGACGACGGACATGAAGCCGTGTTGGTCCCGCAAGACCACGTAAGGCAGGGGG
GCCTCTTCCAGTAACTCGGCCACGTTGGCCGTGCGGTGCCGCTCCGCAGCTCGTCCGCAAAGGCAAACACCCGTGCG
TACGTGTATCCCATGAGCGTATAATTGTCCGTCTGCAGGGCGACGGACATCAGCCCCCGCGCGGCGAGCCGGTCAGC
ATCTCGCAGCCCCGGAAGATAACGTTGTCCACGTACGTGCTAAAGGGGCGCCTTCAAATGCCTCCCCAAAGAGCTCT
TGGAGGATTCGGAATCTCCCGAGGAAGGCCCGCTTCAGCAGCGCAAACCTGGGTGTGAACGGCGGCGGTGGTCTCCGGT
TCCCCGGGGGTGTAGTGGCAGTAAACACGTGAGCTGTTGTTCTGTCAGCCCCGCGAAAATAACGTGAGGTGCTCG
TCGGGAAAATCGTCCGGGCCCCCGTCCCGCGGCCCCAGTTGCTTAAAAATCAAACGCACGCTCGCCGGGGGCGCCTGCG
TCGGCCATTACCGACGCCTGCGTCCGCACCCCCGAAGATTTGGGGCGCAGAGACAGAATCTCCGCCGTTAGTTCTCCC
ATGCGGGCGTAGGCGAGGGTCTCTGGGTGCGATCCAGGCCCGGGCGCTGCAGAAAGTTGTAAAAGGAGATAAGCCCCG
CTAAATATGAGCCGCGACAGGAACCTGTAGGCAAACCTCCACCGAAGTCTCCCCCTGAGTCTTTACAAAGCTGTGTC
CGCAACACTGCCTCGAAGGCCCGGAACGTCCCACTAAACCAAAAACAGTTTTTCGAGGGCGCGCGGTTACCGCGATC
TGGCTGTTGAGGACGTAAAGTACGTGCTTGGGGCCACGACCAGCTGCTGTTTGTGCTGTGCACCTCGCAGCGCATGTGC
CCCGCGTCTGGTCTGGCTCTGCGAGTAGTTGGTGATGCGGTGGCGTTGGCCGTGAGCCACTTTTCAATAGTCAGG
CCGGGCTGGTGTGTGAGCCGTGCTTATTCGTCAAACCTCCTTGACCGACACGAACGTAAGCACGGGGAGGGTGAACACG
ACAAACTCCCCCTCACGGGTACCTTCAGGTAGGCGTGGAGCTTGGCCATGTACGCGCTCACCTCTTTGTGGGAGGAG
AACAACCGCTCCAGCCGGGGAGGTTGGCGGGGTGGTGATGTAGTTTTCCGGGACGACGAAGCGATCCACGAACGTC
ATGTGCTCCTCGGTGATGGGTAGGCCGTACTCCAGCACCTTCATGAGGTTACCGAACTCGTGCTCGATGCACGTTTG
TTGTTAATAAAAAATGGCCCAGCTATACGAGAGGCGGGCGTACTCCCGCAGCGTGGGTTGCAGATGAGGTACGTGAGC
ACGTTCTCGCTCTGGCGGACGGAACACCGCAGTTTCTGGTGCTCGAAGGTCGACTCCAGGGACGCGCTCTGTGTCGGC
GAGCCACACACACCAACACGGGCCGAGGCGGGCCGCGTACTGGGGGTGTGGTACAGGGCGTTAATCATCCACCAG

10

20

30

40

CAATACACCACGGCCGTGAGGAGGTGACGCCCAAGGAGCCCCGGCCTCGTCGATGACGATCACGTTGCTGCGGGTAAAG
GCCGGCAGCGCCCCGTGGGTGGCCGGGGCCAACCGCGTCAGGGCGCCCTCGGCCAACCCAGGGTCCGTTCCAGGGCG
GCCAGGGCGCGAAACTCGTTCCGCGACTCCTCGCCCCGGAGGCGGCCAGGGTGCCTTCGTGAGGTCCAAAATCACC
TCCCAGTAGTACGTACAGATCTCGTCGCTGCAGGTCCTCCAGCGAGGCGGGGTGCTGGTCAGGGTGTACGGGTACTGC
CCCAGTTGGGCCTGGACGTGATTCCCGCGAAACCCAAATTTCATGAAAGATGGTGTTGATGGGTGCGCTGAGAAAGGCG
CCCGAGAGTTTGGCGTACATGTTTTGGGCCGCAATGCGCGTGGCGCCCGTCAACACACAGTCCAAGACCTCGTTGATT
GTCTGCACGCACGTGCTCTTCCGGAGCCAGCGTTGCCGGTGATAAGATACACCGCGAACGGAAACTCCCTGAGGGGC
AGGCCTGCGGGGACTCTAAGGCCGCCACGTCCCGGAACCACTGCAGACGGGGCACTTGCGCTCCGTGAGCTGTTGT
TGCGAGAGCTCTCGGATGCGCTTAAGGATTGGCTGCACCCCGTGATAGACGTAAAATTTAAAAGGCCTCGGCCCTC
CCTGGAACGGCTGGTCGGTCCCCGGGTGCTGAAGGTGCGGCGGGCGGGTCTCTGTCCGTCTAGCTGGCGCTCCCCG
CCGGCCGCCGCCATGACCGCACCACGCTCGCGGGCCCCCACTACGCATGCGCGGGGGGACACGGAAGCGCTGTGCTCC
CCCGAGGACGGCTGGTTAAAGGTTACCCCCACCCCGGTACGATGCTGTTCCGCGAGATTCTCCACGGGCAGCTGGGG
TATACCGAGGGCCAGGGGTGTACAACGTGTCGCGTCCGGTCCAGCGAGGCGACCACCCGGCAGCTGCAGGCGGCGATCTTT
CACGCGCTCCTCAACGCCACCACTTACCGGGACCTCGAGGCGGACTGGCTCGGCCACGTGGCGGGCCGCGGTCTGCAG
CCCCAACGGCTGGTTCGCCGTACAGGAACGCCCGGGAGGCGGATATCGCCGGGGTGGCCGAGCGGGTGTTCGACACG
TGCGGGAACACGCTTAGGACGACGCTGCTGGACTTTGCCACGGGTGGTTCGCTGCTTTGCGCCGGGCGGCCGAGC
GGCCCGTCAAGCTTCCCCAAATATATCGACTGGCTGACGTGCCTGGGGCTGGTCCCCATATTACGCAAGCGACAAGAA
GGGGGTGTGACGCAGGGTCTGAGGGCGTTTCTCAAGCAGCACCCGCTGACCCGCCAGCTGGCCACGGTCGCGGAGGCC
GCGGAGCGCGCCGGCCCCGGGTTTTTTGAGCTGGCGCTGGCCTTCGACTCCACGCGCGTGGCGGACTACGACCGCGTG
TATATTTACTACAACCACCGCCGGGGCGACTGGCTCGTGCGAGACCCATCAGCGGGCAGCGCGGAGAATGTCTGGTG
CTGTGGCTCCCTGTGGACCGGGGACCGTCTGGTCTTCGATTGCCCCGTACAGCGGCTGTTTCCCAGATCGTCGCG
TGTCCTCCCTCCGGGAACACGCGCACGTCTGCCGGTGCGCAATACCGCGTCCGTCAAGGTGCTGCTGGGGCGCAAG
AGCGACAGCGAGCGGGGTGGCCGGCGCCGCGCGGGTCTTAAACAAGGTGTTGGGGGAGGACGACGAGACCAAGGCC
GGGTGCGCCGCCTCGCGCCTCGTGCGGCTTATCATCAACATGAAGGGCATGCGCCACGTAGGCGACATTAACGACACT
GTGCGTGCCCTACCTCGACGAGGCCGGGGGGCACCTGATAGACGCCCCGGCCGTGACCGGTACCCTCCCGGGATTGCGG
AAGGGCGGAAACAGCGCGGGTCTGCGGGCCAGGACCAGGGGGGGCGGGCGCCGAGCTTCGCCAGGCCTTCCGCACG
GCCGTGGTTAACAACATCAACGGCGTGTTGGAGGGCTATATAAATAACCTGTTTGAACCATCGAGCGCTGCGCGAG
ACCAACGCGGGCCTGGCGACCCAGTTGCAGGAGCGCGACCGCGAGCTCCGGCGCGCAACATCGGGGGCCCTGGAGCGC
CAGCAGCGCGCGGCCGACCTGGCGGCCGAGTCCGTGACCGGGGGATGCGGCAGCCGCCCTGCGGGGGCGGACCTGCTC
CGGGCCGACTATGACATTATCGACGTCAGCAAGTCCATGGACGACGACACGTACGTGCGCAACAGTTTTTCAGTACCCG
TACATCCCTTCGTACGCCCAGGACCTGGAGCGCCTGTGCGCCTCTGGGAGCACGAGCTGGTGCCTGTTTCAAATTT
CTGTGTACCGCAACAACCAGGGCCAAGAGACGTGATCTCGTACTCCAGCGGGGCGATCGCCGCATTCTGTCGCCCCC
TACTTTGAGTCAGTGCTTCGGGCCCCCGGGTAGGCGCGCCATCACGGGCTCCGATGTCATCCTGGGGGAGGAGGAGT
TATGGGATGCGGTGTTTAAGAAAACCCGCCTGCAAACGTACCTGACAGACATCGCGGCCCTGTTCTGTCGCGGACGTCC
AGCACGCAGCGCTGCCCCGCCCCCTCCCCGGTGGCGCGCGATTTCGGGCCCGCGCGTCCCCGCGGGGCGCGTCCA
GATCGCGGTGCGCCGGAAGAACTGCGCGAGGCGCGCCGACCAGGGCGGGGGCATCGGGCACCGGGATGGCCGCCGCG
ACGGCCGACGATGAGGGGTGCGCCGCCACCATCCTCAAACAGGCCATCGCCGGGGACCGCAGCCTGGTCGAGGCGGGC

10

20

30

40

GAGGCGATTAGCCAGCAGACGCTGCTCCGCCTGGCCTGCGAGGTGCGCCAGGTCGGCGACCGCCAGCCGCGGTTTACC
GCCACCAGCATCGCGCGCTCGACGTCGCGCCTGGGTGCCGGTTGCGGTTCTGTTCTGGACGGGAGTCCCGAGGACGCC
TATGTGACGTCGGAGGATTACTTTAAGCGCTGCTGCGGCCAGTCCAGTTATCGCGGCTTCGCGGTGGCGGTCTGACG
GCCAACGAGGACCACGTGCACAGCCTGGCCGTGCCCCCTCGTTCTGCTGCACCGGTTCTCCCTGTTCAACCCAGG
GACCTCCTGGACTTTGAGCTTGCCTGTCTGCTGATGTACCTGGAGAACTGCCCCGAAGCCACGCCACCCCGTCGACC
TTTGCCAAGGTTCTGGCGTGGCTCGGGGTGCGGGTGC CGGCACGTCCCCATTGCAACGCGTTTCGCTGCCTTTTCCTC
CGCAGTTGCCACTGGGTCTAAACACACTCATGTTTATGGTGCACGTAAAACCGTTGACGACGAGTTCGTCCTGCC
CACTGGTACATGGCCCGGTACCTGCTGGCCAACAACCCGCCCCCGTTCTCTCGGCCCTGTTCTGTGCCACCCCGACA
AGCTCCTCATTCGGGCTGCCGGGGCCGCCCCCGCTCCGACTGCGTGGCCTATAACCCCGCCGGGATCATGGGGAGC
TGCTGGGCGTCGGAGGAGGTGCGCGCGCCTCTGGTCTATTGGTGGCTTTCGGAGACCCCAAACGACAGACGTGTCG
CTGTTTTATCAGTTTTGTGAATTTTAGGAAATAAACCCGGTTTTGTTCGTGGCCTCCCGACGGATGCGCGTGTCC
TTACTCCGTCTTGGTGGGTGGGTGGCTGTGTATGGCGTCCCATCTGTGCGGGAGGGGGGCAAGTCGGCACGTATTCG
GACAGACTCAAGCACACACGGGGGAGCGCTCTTGTCTCAGGGCAATGTTTTATTGGTCAAACCTCAGGCAAACAGAAA
CGACATCTTGTCTCAAAGGGATACACAACTTCCCCCCTCGCCCCATACTCCCGCCAGCACCCCGGTAAACACCAA
CTCAATCTCGCGCAGGATTTTCGCGCAGGTGATGAGCGCAGTCCACGGGGGGGAGCACAAGGGGCCGCGGGTATAGATC
GACGGGGACGCCGACCGACTCCCCGCCTCCGGGACAGACACGCACGACGCGCCGCCAGTAGTGCTCTGCGTCCAGCAA
GGCGCCGCCGCGGAAGGCAGTGGGGGGCAAGGGTTCGCTGGCCTCAAAGGGGGACACCCGAACGCTCCAGTACTCCGC
GTCCAACCGTTTTATTAAACGCGTCCAAGATAAGGCGGTGCGAGGCGTCTCCATAAGGCCCCGGGCGGTGAGTGCCTC
CTCCTCCGGCAGCCTGCCGTTGTGAGGCCCAGGACCCGTCGAGCGTGTGCGGTACGACCCCGGCCGCGGTGGTGTA
CGCGGGCCCGCGGAGAGGAAATCCCCCAAGATGGTCAGTGTTGTGCGGGGAGTTCCAGAACCACACTCCCGCCTGGCT
CCAGGCGACTGCGTGGGTGTAGACGCCCTCGAGGGCCAGGCACAGTGGGTGCCGAGCCGGAGGCCGTTGGCCCTAAG
CACGGCTCCACGCGCGTCTCGATGGCCCGCGGGCGTCTCGATCACCCCGGAAGCCGCATCCGCGTCTTGGGGGTC
CACGTTAAAGACACCCAGAACGCACCCCATCGCCCCCGCAGACCGCAACTTCACCGAGCTGGCCGTCTCCTCGAT
CTGCAGGCAGACGGCGGCCATTACCCACCCAGGAGCTGCCGACGCGCAGGGCAGGTGTTGCACGTGTCCGGGACCAG
GCGCTCCAAGACGGCCCCGGCCAGGGCTCTGAGGGAGCGGCCACCACCAGCGCGTCCAGTCTTGCTAGGCCCGTCCG
GCCGTGGGGTCCGCCAGCCCGCTCCCCCGAGGTGCGCCAGGGCCGCCAGGAGCTGGGCGCGAAGTCCGGGGAAGCA
AAACCGCGCCGTCCAGACGGGCCCCGACGGCCGCGGGCGGGTCTAACAGTTGGATGATTTTAGTGGCGGGATGCCACCG
CGCCACCGCCTCCCGCACTGCGGGCAGGAGGCATCCGGCTGCCGCCGAGGCCACGCCGGGCCAGGCTCGCGGGGGGAG
GACGACCCTGACCCCAACGCGGGCCAGGCCCCAGGAGCGCGCGTAAGCGGCCGCGCCCCGCGCACCAAGGTCCCG
TGCCGACTCGGCCGTGGCCGGCACGGTGAACGTGGGCCAACCCGAAACCCAGGACGGCAAAGTACGGGACGGGTCC
CCCCCGACCTCAAACCTCGGGCCCCAGAAAGGCAAAGACGGGGGCCAGGGCCCCGGGGGCGGCGTGGACCGTGGTATG
CCACTGCCGAAAAGGGCGACGAGCGCCGGCGCGGAGAACTTCTCGCCGCGCTTACAAAGTAGTCGTAATCGCGGGG
CAGCAGCACCCGTGCCGTGACTCGTTGTGGGTGCCCGCTGGCCGAGGCCCCACCTCGCACACCTCGACCAGGTCCCC
GAACGCGCCCTCCTTCTTGATCGGCGGAAACGCAAGAGTCTGGTATTCGCGCGCAAATAGCGCGGTTCCGGTGGTGAT
GTTAACGGTCAGCGAAGCGGTGGACGCGCACTGGGGGGTGTGCGGAATGGCCGCCAGGCGCGCCACGCCAGCCGCGC
GTCGGGATGCTCGGCAACGCGCGCCGCCAGGGCCATAGGGTCGATGTCAATGTTGGCCTCCGCGACCAGGAGAGCGGC
GCGAGGGGCGGCGGGCGGGCCCCACGACGCTCTCTCAACTTTCACCACCAGTCCCGTGCCTGGGTCCGAGCCGATACG

10

20

30

40

CAGCGGGGCGAACAGGGCCACCGGCCCCGGTCTGGTGCTCCAGGGCCGCCAGGACGCACGCGTACAGCGCCCGCCACAG
AGTCGGGTTCTCCAGGGGCTCCAGCGGGGAGGCGGCCGGCGTCTGTCGCGCGCGGGCGGCCACGACGGCCTGGAC
GGAGACGTCCGCGGAGCCGTAGAAATCCCGCAGCTCCGTCGCGGTGACGGAGACCTCCGCAAAGCGCGCGGACCCCTC
CCCTGCGGCGTTGCGACATACAAAATACACCAGGGCGTGAAAGTACTCGCGAGCGCGGGGGGGCAGCCATACCGCGTA
AAGGGTAATGGCGCTGACGCTCTCCTCCACCCACACGATATCTGCGGTGTCCATCGCACGGCCCCCTAAGGATCACGGG
CGGTCTGTGGGTCCCATGCTGCCGTGCCTGGCCGGGCCCGGTGGGTTGCGGAAACCGGTGACGGGGGGGGGCGGTTT
TTGGGGTTGGGGTGGGAAACGGCCCCGGGTCCGGGGGCCAACTTGGCCCCCTCGGTGCGTTCCGGCAACAGCGCCCGCGG
TCCGCGGACGACCACGTACCGAACGAGTGCGGTCCCGAGACTTATAGGGTGCTAAAGTTACCGCCCCCTGCATCATG
GGCCAGGCCTCGGTGGGGAGCTCCGACAGCGCCGCCTCCAGGATGATGTCAGCGTTGGGGTTGGCGCTGGATGAGTGC
GTGCGCAAACAGCGCCCCACGCGGGCACGCGTAGCTTGAAGCGCGCGCCCGCAAACCTCCCGCTTGTGGGCCATAAGC
AGGGCGTACAGCTGCCTGTGGGTCCGGCAGGCGCTGTGGTTCGATGTGGTGGGCGTCCAACAACCCACGATTGTCTGT
TTGGTGAGGTTTTTAACGCGCCCCGCCCCGGGAAACGTCTGCGTGCTTTTGGCCATCTGCACGCCAAACAGTTGCCCC
CAGATTATCTTGAACAGCGCCACCGCGTGGTCCGTCTCACTAACGGACCCGCGCGGGGGACAGCCGCTTAGGGCGTCG
GCGACGCGCTTGACGGCTTCTCTCCGAGAGCAGAAGTCCGTCGGTTACGTTACAGTGGCCCAGTTCGAACACCAGCTGC
ATGTAGCGGTCTAGTGGGGGGTCAGCAGGTCCAGCACGTTCATCGGGGCCGAAGGTCCTCCAGATCCCCGGCCGCC
GAGTCCCAATGCAGGCGCGCGGCCATGGTGCTGCACAGGCACAACAGCTCCCAGACAGGGGTTACGTTCAGGGTGGGG
GGCAGGGCCACGAGCTCCAGCTCTCCGGTGACGTTGATCGTGGGGATGACGCCCCGTGGCGTAGTGGTCATAGATCCGC
CGAAATATGGCGCTGCTGCGGGTGGCCATGGGAACGCGGAGACAGGCCCTCCAGCAACGCCAGGTAAATAAACCGCGTG
CGTCCCATCAGGCTGTTGAGGTTGCGCATGAGCGCGACAATTTCCGCCGGCGCGACATCGGACCGGAGGTATTTTTCG
ACGAAAAGACCCACCTCCTCCGTCTCGGCGGCCTGGGCGGCGAGCGACGCCTCGGGATCCCGGCACCGCAGCTCCCGT
AGATCGCGCTGGGCCCTGAGGGCGTCGAAATGTACGCCCCGAAAAACAGACAGAAGTCCTTTGGGGTCAGGGTATCG
TCGTGTCCCCAGAAGCGCACGCGTATGCAGTTTAGGGTCAGCAGCATGTGAAGGATGTTAAGGCTGTCCGAGAGACAC
GCCAGCGTGCATCTCTCAAAGTAGTGTTTGTAAACGAATTTGTTGTAGATGCGCGACCCCCGCCCCAGCGACGTGTCTG
CATGCCGACGCGTCACAGCGCCCCCTGAACCGGCGACACAGCAGGTTTGTGACCTGGGAGAACTGCGCGGGGCCACTGG
CCGCAGGAACGTGACCACGTGGTTTCAAGGAGCATGGGCGTAAAGACGGGCTCCGAGCGCGCCCCGGAGCCGTCCATGTAA
ATCAGTAGCTCCCCCTTGGCGAGGGTGCGCACCCGTCCCAGGGACTGGTACACGGACACCATGTCCGGTCCGTAGTTC
ATGGGTTTACGTAGGCGAACATGCCATCAAAGTGCAGGGGATCGAAGCTGAGGCCACGGTTACGACCGTCGTGTAT
ATAACCACGCGGTATTGGCCCCACGTGGTCACGTCCCCGAGGGGGGTGAGCGAGTGAAGCAACAGCACGCGGTCCGTA
AACTGACGGCAGAACCGGGCCACGATCTCCGCGAAGGAGACCGTCGACGAAAAAATGCAGATGTTATCGCCCCCGCCA
AGGCGCGCTTCCAGCTCCCCAAAGAACGTGGCCCCCGGGCGTCCGGAGAGGCGTCCGGAGACGGGCGCTCGGCGGC
CCGGGCGGGCGCAGGGCAGCCTGCAGGAGCTCGGTCCCCAGACGCGGGAGAAACAGGCACCGGCGCGCCGAAAACCCG
GGCATGGCGTACTCGCCGACCACCACATGCACGTTTTTTTTCGCCCCGGAGACCGCACAGGAAGTCCACCAACTGCGCG
TTGGCGGTTGCGTCCATGGCGATGATCCGAGGACATGTGCGCAGCAGGCGTAGCATTAACGCATCCACGGGCCCCAGT
TGCTGCATCGTTGGCGAATAGAGCTGGCCAGCGTCGACATAACCTCGTCCAGAACGAGGACGTCTAGTTGTTTCA
AGGTTGGGGCCACGCGATGAAGGCTTTCCACCTGGACGATAAGTCGGTGGAAGGGGCGGTGTTTATAATGTAATTG
GTGGATGAGAAGTAGGTGACAAAGTCGACCAGGCCTGACTCAGCGAACCGCGTCGCCAGGGTCTGGGTAAACTCCGA
CGACAGGAGACGACGAGCACACTCGTGTCCGGAGAGTGGATCGCTTCCCGCAGCCAGCGGATCAGCGCGGTAGTTTTT

10

20

30

40

CCCGACCCCATTTGGCGCGCGGACCACAGTCACGCACCTGGCCGTCGGGGCGCTCGCGTTGGGGAAGGTGACGGGTCCG
TGCTGCTGCCGCTCGATCGTTGTTTTCGGGTGAACCCGGGGCACCCATTCGGCCAAATCCCCCGTATAACATCCGC
GCTAGCGATACGCTCGACGTGTACTGTTGCGACTCGTCGTCCCCAATGGGACGCCCCGGCCCCAGAGGATCCCCGAC
TCCGCGCCCCCACGAAAGGCATGACCGGGGCGCGGACGGCGTGGTGGGTCTGGTGTGTGCAGGTGGCGACGTTTGTG
GTCTCTGCGGTCTGCGTCACGGGGCTCCTCGTCCTGGCCTCTGTGTTCCGGGCACGGTTTCCCTGCTTTTACGCCACG
GCGAGCTCTTATGCCGGGGTTAACTCCACGGCCGAGGTGCGCGGGGGTGTAGCCGTGCCCCCTCAGGTTGGACACGCAG
AGCCTTGTGGGCACTTATGTAATCACGGCCGTATTGTTGTTGGCCGCGGCCGTGTATGCCGTGGTCGGCGCCGTGACC
TCCCGCTACGACCGCGCCCTGGACGCGGGCCGCCGTCTGGCTGCGGCCCGCATGGCCATGCCGCACGCCACGCTGATC
GCCGAAACGTCTGCTCTTGGTTGCTGCAGATACCCGTCTGCTGTGGCCCATCGCATCAGCCAGCTGGCCACCTG
GTTTACGTCTTGCACCTTTGCGTGTCTGGTGTATTTTTCGGGCCCATTTTTCACCAGGGGGGTCTGAGCGGGACGTAT
CTGCGTCAGGTGCACGGCCTGATGGAGCTGGCCCCGACCCATCATCGCGTCGTCGGCCCCGGCTCGCGCCGTGCTGACA
AACGCCCTTGTCTGTGGGCGTCTTCTGTGCACGGCCGACGCCGCGGTATCCCTGAATACCATCGCCGCGTTCAACTTT
AATTTTTTCGGCCCCGGGCATGCTCATCTGCCTGACCGTGTCTGTTTCGCCATTCTCGTCGTATCGCTGTTGTTGGTGGTC
GAGGGGGTGTGTGTCACTACGTGCGCGTGTGGTGGGCCCCACCTGGGGGCGTTGCCGCCACGGGCATCGTCGGC
CTGGCCTGCGAGCACTATTACACCAACGGCTACTACGTGGTGGAGACGCAGTGGCCGGGGGCACAGACGGGAGTGC GC
GTCGCCCTCGCCCTGGTCGCCGCCTTTGCCCTCGGCATGGCCGTGCTCCGCTGCACCCGCGCCTATCTGTATCACAGG
CGGCACCACACCAAAATTTTTATGCGCATGCGCGACACGCGACACCGCGCACATTCCGCCCTCAAGCGCGTACGCAGT
TCCATGCGCGGATCGCGAGACGGCCGCCACAGGCCCGCGCCCGGACGCCCGGGGATTCCCGAATATGCGGAAGAC
CCCTACGCGATCTCATACGGCGGCCAGCTCGACCGGTACGGAGATTCCGACGGGGAGCCGATTTACGACGAGGTGGCG
GACGACCAAACCGACGTATTGTACGCCAAGATAACAACCCGCGGCACCTGCCCCGACGACGAGCCCATCTATGACACC
GTTGGGGGGTACGACCCCGAGCCCGCCGAGGACCCCGTGTACAGCACCGTCCGCCGTTGGTAGCTGTTTGGTTCCGTT
TTAATAAACCGTTTGTGTTTAAACCCGACCGTGGTGTATGTCTGGTGTGTGGCGTCCGATCCCGTTACTATCACCGTCC
CCCCCCCCCTCAACCCCGGCATTGTGGGTTTTTTTAAAAACGACACGCGTGGCACCCTATACAGAACATTATTTTGG
TTTTTATTCGCTATCGGACATGGGGGGTGGAACTGGGTGGCGGGGCAGGCGCCTCCGGGGGTCCGCCGTTGAGTGTG
GCGCGAGGGGGGGTCCGACGAACGCAGGCGCGGTCTCCCGGGGGCCCGCTAACCACGCGCATATCCGGGGGCACGTA
GAAATTACCTTCCTCTCGGACTCGATATCCACGACGTCAAAGTCGTGGGCGGTGAGCGAGACGACCTCCCCGTCGTC
GGTGATGAGGACGTTGTTTCGGCAGCAGCAGGGCCGGGCCCCGAGAACGAGAGGCCCATAGCTCGGCGAGCGTGTG
TCGAACGCCAGGCGGCTGCTTCGCTGGATGGCCTTATAGATCTCCGGATCGATGCGGACGGGGGTAATGATCAGGGCG
ATCGGAACGGCCTGGTTGCGGAGAATGGACGCCTTGTGGGTCTGCGGCCCCGAGAGCCCCGGCGCCGTCTCCAGG
CGGAACGTTACGCCCTCCTCCGCGCTGGTGCGGTGCCGTGCCGATAAACGTCAACAGATGCGGGTGGGGGGGACGTCG
GGGAAGTGGCTGTGAGCACGTAGCCCTGCACCAAGATCTGCTTAAAGTTCGGGTGGCGGGGGTTCGCGAAGACGGGC
TCGCGGCGGACCAGATCCCCGGAGCTCCAGGACACGGGGGAGATGGTGTGGCGTCCGAGGTGGGGGGCGCCAAACAGA
AGCACCTCCGAGACAACGCCGCTATTTAACTCCACCAAGGCCCGATCCGCGGCGGAGCACCGCCTTTTTTCGCCCCGAG
GCGTGGGCCTCTGACCAGGCCTGGTCTTGCGTGACGAGAGCCTCCTCCGGGCCGGGACGCGCCGGGCGCGAAGTAT
GCGGAGGCCGTGGGGTCGCTGGGGTCCATGGGGTCGAAAGCGTACTTGGCCCCGCATTTGACCTCGTAAAAGGCCAGG
GGGGTCTTGGGGACTGGGGCCAGGTAGCCGTGAATGTCCCGAGGACAGACGAGAATATCCAGGGACGCCCCGACCATC

10

20

30

40

CCCGTGTGACCGTCCATGAGGACCCACACGTATGCACGTTCTCTTCGGCGAGGTCGCTGGGTTCGTGGAAGATAAAG
CGCCGCGTGTTCGGCGCCGGCCTCGCCGCGCGTCCGCGCGGGCCACGCAGTAGCGAAACAGCAGGCTTCGGGCGGTC
GGCTCGTTCACCCGCCGAACATCACCGCCGAAGACTGTACATCCGGTCGCAGGCTGGCGTTGTGCTTCAGCCACTGG
GGCGAGAAACACGGACCCTGGGGGCCCCAGCGGAGGGTGGATGCGGTCTGTAGGCCCCCGCGGAGCAGGGCCCATAGC
TGGCAGTTCGGCCTGGTTTTGCGTGGCCGCCTCGTAAAACCCCATGAGGGGCCGGGGCGCCACGGCGTCCGCGCGGGCC
GGGGGGGCGCGCGCGTCAAGCGCCATAGGTGCCGGCCGAGTCCGCGGTCCACCATAACCCGCCTCCTCGAGGACCACG
GCCAGGGAACACAGATAATCCAGGCGGGCCCAGAGGGGACCGATGGCCAGAGGGGCGCGGACGCCGCGCAGCAACCCG
CGCAGGTGGCGCTCGAACGTCTCGGCTAGTATATGGGAGGGCAGCGCTTGGGGATCACCGACGCCGACCACATAGAG
TCAAGGTCCGGGGAGTCGGGATCGGCGTCCGGGTTCGCGGGCGTGGGTGCCCCAGGAGATAGCGGAATGTCCGGGGTC
GGAGGCCCGGAGGCGTCAGAAAGTGCCGGCGACGCGGCCCGGGGCTTTTCGTCTGCGGTGTGCGTGGCGTGCTGATCA
CGTGGGGGGTTATCGGGCGAATGGGAGCTCGGGTCCACAGCTGACGTCTGTGGGTGGGGGGGCGAGGGGACGGAAG
GTGGTTGTGACGGAAGACTGTTAGGGCGGGGGCGCTTGGGGGGGCTGTGCGGGCCACGAGGGGTGTCTCGGCCAGG
GCCCAGGGACGCTTAGTCACGGTTCGCTCCCGGCGGACATGCTGGGCTACCGTGGACTCCATTTCCGAGACGACGTGG
GGGAGCGGTGGTTGAGCGCGCCCGGGGTGAACGCTGATTCTCACGACAGCGCTGCCGCGCGCACGGGTGGTGTG
ATACAGGCGGGACACCAGCACCAGGAGAGGCTTAAGCTCGGGAGGCAGCGCCACCGACGACAGTATCGCCTTGTGTGT
GTGCTGGTAATTTATACACCGATCCGTAAACGCGCGCCGAATCTTGGGATTGCGGAGGTGGCGCCGATGCCCTCTGG
GACGTCATACGCCAGGCCGTGGGTGTTGGTCTCGGCCGAGTTGACAAACAGGGCTGGGTGCAGCACGCAGCGATAGGC
GAGCAGGGCCAGGGCGAAGTCCGGCGACAGCTGGTTGTTGAAATACTGTTAACCGGAAACCGGGTCACGGGTACGCC
CAGGCTCGGGGCGACGTACACGCTAACCACCAACTCCAGCAGCGTCTGGCCCAGGGCGTACAGGTCAACCGCTAGCCC
GACGTCTGTCTTCAGGCGGTGGTTGGTAAATTCGGCCCGTTCGTTGTTAAGGTATTTACCAACAGCTCCGGGGGCTG
GTTATACCCGTGACCCACCAGGGTGTGAAAGTTGGCTGTGGTTAGGGCGGTGGGCATGCCAAACATCCGGGGGACTT
GAGGTCCGGCTCCTGGAGGCAAACTGCCCCGGGCGATCGTGGAGTTGGAGTTGAGGGTGACGAGGCTAAAGTCGGC
GAGGACGGCCCGCGGAGCGAGACGGCGTCCGACCGCAGCATGACGAGGATGTTGGCGCACTTGATATCCAGGTGGCT
GATCCCGCAGGTGGTGTTTAAAAACACAACGGCACGGGCCAGCTCCGTGAAGCACTGGTGGAGGGCCGTCGAGACCGA
GGGGTTTGTGTGCGCAGGGACGCCAGTTGGCCGATATACTTACCAGGTCCATGTCTGTACGCGGGGAACACTATCTG
TCGTTGTTGCAGCGAGAACCCGAGGGGCGCGATGAAGCCGCGGATGTTGTGGGTGCGGCCGGCGGTAGAGCGCACTC
CCCGACCAACAGGGTCGCGATGAGCTCAACGGCAAACCACTCCTTTTCCTTTATGGTCTTAACGGCAAGCTTATGTTT
GCGAATCAGTTGGACTTCGCCGTATCCCCAGACCCCCCGAAGCTTCGGGCCCCGGGGATCTCGAGGGTCTGTAGTG
TAGGGCGGGTTGATGGCGAACACGGGGCTGCATAGCTTGCAGATGCGCGTGAGGGTGAGGATGTGCGAGGGGGACGA
GGGGGTGCGGTTAACGCCGCTGGGATCTGCGCAGGGGCGGGCGGTTCACTTTGGCCGCCGTACCGGGCGCCTCGGG
GGACGCGCGGCGATGAGACGAGCGGCTCATTCGCCATCGGGATAGTCCCGCGCGAAGCCGCTCGCGGAGGCCGGATCG
GTGGCGGCACCCGTGGGAGGAGCGGGAGACGGCGGCGTTCGAGAGAGAGGGGCCGCTGGGGCGCCCGAGGCCCATG
GGGGTTGGAGTGTATGTAGGATGCGAGCCAATCCTTGAAGGACCGTTGGCGTGACCTTGGGGGCTGAGGTTAGCTGC
CACATGACCAGCAGGTCTGTCTGCGGGACTCATCCATCCTTCGGCCAGGTGCGCGTCTCCCCACAGAGAAGCGTTG
GTCGCTGCCTCCTCGAGTTGCTCCTCCTGGTCCGCAAGACGATCGTCCACGGCGTCCAGGCGCTCACCAGCGCCGGA
TCGAGGTACCGTCGGTGTGCGGTTAGAAAGTCACGACGCGCGCTTGTCTCCTCCACGCGAATTTTAACACAGGTCTGCG
CGCTGTGCGCATCATCTTAAGCGCGCGGGGACTTTAGCCGCGCCTCCAATTCCAAGTGGGCGCGCTTTGCAGCCATA

10

20

30

40

AAGGCGCCAACAAACCGAGGATCTTGGGTGCTGACGCCCTCCCGGTGCAGCTGCAGGGTCTGGTCCTTGTAATCTCG
GCTCGGAGGTGCGTCTCGGCCAGGCGTCGGCGCAGGGCCGCGTGGGCGGCATCTCGGTCCATTCCGCCACCCTGCGGG
CGACCCGGGGGTGCTCTGATAGTCTCGCGTGCCCAAGGCCCGTGATCGGGGTACTTCGCCCGCGCGACCCGCCACCCG
GTGTGCGCGATGTTTGGTCAGCAGCTGGCGTCCGACGTCCAGCAGTACCTGGAGCGCCTCGAGAAACAGAGGCAACTT
AAGGTGGGCGCGGACGAGGCGTCGGCGGGCCTCACAATGGGCGGCATGCCCTACGAGTGCCCTTTTATAGATTTTCGCG
ACCGCGACCCCAAGCGCCACCAGACCGTGGTCCCGGGCGTCGGGACGCTCCACGACTGCTGCGAGCACTCGCCGCTC
TTCTCGGCCGTGGCGGGCGGCTGCTGTTTAATAGCCTGGTGCCGGCGCAACTAAAGGGGCGTGATTTTCGGGGGCGAC
CACACGGCCAAGCTGGAATTCCTGGCCCCGAGTTGGTACGGGCGGTGGCGGCACTGCGGTTTAAGGAGTGCGCGCCG
GCGGACGTGGTGCCTCAGCGTAACGCCTACTATAGCGTTCTGAACACGTTTCAGGCCCTCCACCCTCCGAAGCCTTT
CGCCAGCTGGTGCACTTTGTGCGGGACTTTGCCAGCTGCTTAAACCTCCTTCGGGGCCTCCAGCCTCACGGAGACCA
CGGGCCCCCCCCAAAAACGGGCCAAGGTGGACGTGGCCACCCACGGCCGACGTACGGCACGCTGGAGCTGTTCCAAA
AAATGATCCTTATGCACGCCACCTACTTTCTGGCCGCCGTGCTCCTCGGGGACCACGCGGAGCAGGTCAACACGTTCC
TGCGTCTCGTGTTTGAGATCCCCCTGTTTAGCGACGCGGCCGTGCGCCACTTCGCCAGCGCGCCACCCTGTTTCTCG
TCCCCGGCGCCACGGCAAGACCTGGTTTCTGGTGCCCTCATCGCGCTGTCGCTGGCCTCCTTTCGGGGGATCAAGA
TCGGCTACACGGCGCACATCCGCAAGGCGACCGAGCCGGTGTTTGAGGAGATCGACGCCTGCCTGCGGGGCTGGTTTCG
GTTTCGGCCCGAGTGGACCACGTTAAAGGGGAAACCATCTCCTTCTCGTTTCCGGACGGGTGCGCGAGTACCATCGTGT
TTGCCTCCAGCCACAACACAAACGTAAGTCCTCTTTTCTTTCGCATGGCTCTCCCAAGGGGCCCCGGGTGACCCGAC
CCACACCCACCCACCCACATACACACACAACCAGACGCGGGAGGAAAGTCTGCCCCGTGGGCACTGATTTTTATTTCGG
GATCGCTTGAGGAGGCCCGGGCAACGGCCCGGGCAACGGTGGGGCAACTCGTAGCAAATAGGCGACTGATGTACGAAG
AGAAGACACACAGGCGCCACCCGGCGCTGGTTCGGGGGGATGTTGTCCGCGCCGCACCGTCCCCCGACGACCTCTTGCA
GACGGTCCGTGATGCAAGGACGGCGGGGGGCTGCAGCAGGGTGACCGTATCCACGGGATGGCCAAAGAGAAGCGGAC
ACAGGCTAGCATCCCCCTGGACCGCCAGGGTACACTGGGCCATCTTGGCCACAGACACGGGGCGACGCAGGGACAGG
ACTCCGTTACGACGGAGGAGAGCCACAGTGCGTTGGCGGAATCGATGTGGGGCGGCGGGGCGCAGGACTCGCAGCCCC
CCGGGTGGTTAGTGATCCTGGCCAGGAGCCATCCAGATGGCGGGCCCTGCTTCCCGGTGGACAGAGCGACCCAGGT
CGCTGTCCATGGCCCAGCAGTAGATCTGGCCGCTGGGGAGGTGCCACCAGGCCCCCGGGCCCAAGGCGCAGCACGCGC
CCGGCTCCGGGGGGGTCTTCGCGGGGACCAGATACGCGCCATCCAGCTCGCCGACCACTGGCTCCTCCGCGAGCTGTT
CGGTGGTTGGGTGCGGGGTTTCTCCGGGGGGGTGGCCGCCCGTATGCGGGCGAACGTGAGGGTGACAGGAGCGGGG
TCAGGGGTGCGTCACGCTCCGGAGGTGGACGATCGCGCAGTAGCGGCGCTCGCGGTAAAGAAAAAGAGGGCAAAGA
AGGTGTTTCGGGGGCAACCGCAGCGCCTTGGGGCGCGTCAGATACAGAAAAATCTCGCAGAAGAGGGCGCGCCCGGGGT
CTGGGTTAGGAAGGGCCACCTGACACAGAGGCTCGGTGAGGACCGTTAGACACCGAAAGATCTTGAGCCGCTCGTCCG
CCCGAACGACGCGCCACACAAAGACGGAGTTGACAATGCGCGCGATAGAGTCGACGTCCGTCCCCAGGTGCTCGACTC
TGTCGCGCGTGCCGCGAGCTCCGGCCCCGGGAATCCGGCCGGGGCAAGGTCCCCGGGGGACCAGGCGGCGCCAGGGGCC
GCCGGGGTCCCAGCTGCGCCATGCCGGGGGCGGGGGGAGGGCAAACCCAGAGGCGGGGGCCAAACGGCGCGGGGAGGA
GTGGATGGGCGAGGTGGCCGGGGGAAGGCGCCCGCTAGCGGAAACGGCGTTCCCGGACGACACCTTGCGACAAAACC
TAAGGACAGCGGCCCCGCGGACGGGGTCCGAGAGGCTAAGGTAGGCCGCGATGTTAATGGTGAACGCAAAGCCGCCGG
GAAAGACAACCTATGCCACAGAGGCGGCGATTAAACCCAGGCAGAGGTAGGCGTAGCTTTCCCCGGGCAGGTATTGCT
CGCAGACCCTGCGTGGGGCTGTGGAGGGGACGGCCTCCATGAAGCGACATTTACTCTGCTCGCGTTTACTGACGTCAC

10

20

30

40

CATCCATCGCCACGGCGATTGGACGATTGTTAAGCCGCAGCGTGTCTCCGCTTGTGCTGTAGTAGTCAAAAACGTAAT
GGCCGTCGGAGTCGGCAAAGCGGGCCGGGAGGTCGTCGCCGAGCGGGACGACCCGCCGCCCCGACCGCCCCGTCCCC
CCAGGTGTGCCAGGACGGCCAGGGCATAACGCGGTGTGAAAAAGGCGTCGGGGGCGGTCCCCCTCGACGGCGCGCATCA
GGTTCTCGAGGAGAAATGGGGAAGCGCCTGGTCACCTCCCCCAGCCACGCGCGTTGGTCGGGGCCAAAGTCATAGCGCA
GGCGCTGTGAGATTTCGCGGGCCGCCCTGAAGCGCGGCCCGGATGGCCTGGCCCAGGGCCCGGAGGCACGCCAGATGTA
TGCGCGCGGTAAAGGCGACCTCGGCGGCGATGTCAAAGGGCGGCAGGACGGGGCGCGGGTGGCGCAGGGGCACCTCGA
GCGCGGGAAAGCGGAGCAGCAGCTCCGCCTGCCCAGCGGGAGACAGCTGGTGGGGGCGCACGACGCGTTCTGCGGCGC
AGGCCTCGGTCAGGGCCGTGGCCAGCGCCGAGGACAGCAGCGGAGGGCGGGCGCGTCGCCCCGCCCCACGCCACTGAGT
TCTCGTAGGAGACGACGACGAAGCGCTGCTTGGTTCCGTAGTGGTGGCGCAGGACCACGGAGATAGAACGACGGCTCC
ACAGCCAGTCCGGCCGGTCGCGCGCCGGCCAGGGCTTCCCATCCGCGATCCAACCACTCGACCAGCGACCGCGGCTTTG
TGGTACCAGGGGTAAGGGTTAGAACGTCGTTTCAAGATGTCTCGCCCCGGGCCCCGTGGGGCGCTGGGGCCACAAAGC
GGCCCCCGCCGGGGGGCTCCAGACCCGCCAGCACCCGCATCTGCGTCAGCCGCCCCCATGGCGCCCCGCTGACGGCCT
GGTGAACCAGGGCGCCCTGGCGGAGCCCCGATGCAACGCCACAGGCCGCACGCCCCGTCCGAGCGCGGACCGGGTGGC
GGCGGGTGACGTCCTGCACTGCCCGCTGAACCAACGCGAGGATCTCCTCGTTCTCCTGTGCGATGGACACGTCCTGGG
CCGCGGTGCTGTGCGCGCCGGGGGCGGTGAGCTGCTCCTCCGGGGAGATGGGGGGGTGGGACGCCCCGACGATGGGCG
GGTCTGCGGGCGCCCCCGCTGGGGCCGGGCCAAGGGCTGCGGACGCGGGGACGCGCTTTCCCCCAGACCCATGGACA
GGTGGGCGCGGGCTCCTTCGCGGCCGGCGGGGCGGCGGCCAAGCAGAGCGACGTAGCGGCACAAATGCCGACAGA
CGCGCATGATGCGCGTGCTGTGCGCCGCTAGCGCGTGTGGGGGGGACGAGCTCGTCGTAATAAACAAGAATCACGC
GGGCACAGCTCGCCCCGAGCCCCACGCGAGGCGCAGCGCCGCCACGGCGTACGGGTATAGACGCCCTGCGCGTCAC
ACACCACGGGCAGGGAGACGAACAACCCCCCGGCGCTGGACGCACGCGGAAGGAGGCCAGGGTGTGCCGGCACGACGG
GGGCCAGAAGCTCCCCCACCAGCATCCGCGGGGACGTAGGCGGCAACGCCGTGCACCACGGGGTACAGTCGCCGGTGG
CATGAGCCCGAGTCTGGATTTTCGACCTGGAAGTTTTCGCGCCGTCCCGAGTCCGGGGCGGCCGCGCATCAGGGCGGCCA
GAGGGATTTCCGCGGGCCGCCAGGCACTCGCTGGATATGATGACGTGAACCAAAGACGAGGGCCGACCCGGGCCGTGGC
CGAGATCGTACTGGACCTCGTTGGCCAAGTGCGCGTTCATGGTTTCGGGGTGGGTGTGGGTGTGTAGGCGATGCGGGTC
CCCCGAGTCCGCGGGAAGGGCGTGGGTTTGGCGCGCTATGCGTATTCGCCAACGGAGGCGTGCCTGCTTATGCGCGG
CGCGTTTCTTCTGTCTCCAGGGAATCCGAGGCCAGGACTTTAACCTGCTCTTGTGCGACGAGGCCAACTTTATTCGCC
CGGATGCGGTCCAGACGATTATGGGCTTTCTCAACCAGGCCAACTGCAAGATTATCTTCGTGTGTCCTACCAACACCG
GGAAGGCCAGTACGAGCTTTTTGTACAACCTCCGCGGGGCGGCCGACGAGCTTCTCAACGTGGTGACCTATATATGCG
ATGATCACATGCCGAGGGTGGTGACGCACACAAACGCCACGGCCTGTTCTTGTATATCCTCAACAAGCCCGTTTCA
TCACGATGGACGGGGCGGTTCGCCGGACCGCCGATTTGTTTCTGGCCGATTCCTTCATGCAGGAGATCATCGGGGGCC
AGGCCAGGGAGACCGGCGACGACCGGCCCGTTCTGACCAAGTCTGCGGGGAGCGGTTTCTGTTGTACCGCCCCCTCGA
CCACCACCAACAGCGCCTCATGGCCCCGATTTGTACGTGTACGTGGATCCCGCGTTACGGCCAACACCCGAGCCT
CCGGGACCGGCGTCTGCTCGTCCGGGCGGTACCGCGACGATTATATCATCTTTGCCCTGGAGCACTTTTTTCTCCGCG
CGCTCACGGGCTCGCCCCCGCCGACATCGCCCGCTGCGTCTCCACAGTCTGACGCAGGTCTTGGCCCTGCATCCCG
GGGCGTTTCGCGGCGTCCGGGTGGCGGTGAGGGAAATAGCAGCCAGGACTCGGCCGTGCGCATCGCCACGCACGTGC
ACACAGAGATGCACCGCCTACTGGCCTCGGAGGGGGCCGACGCGGGCTCGGGCCCCGAGCTTCTCTTCTACCACTGCG
AGCCTCCCGGGAGCGCGGTGCTGTACCCCTTTTTTCTGCTCAACAAACAGAAGACGCCCCGCTTTGAACACTTTATTA

10

20

30

40

AAAAGTTTAACTCCGGGGGCGTCATGGCCTCCCAGGAGATCGTTTCCGCGACGGTGCGCCTGCAGACCGACCCGGTCG
AGTATCTGCTCGAGCAGCTGAATAACCTCACCAGAAACCGTCTCCCCAACACTGACGTCCGTACGTATTCCGGAAAAC
GGAACGGCGCCTCGGATGACCTTATGGTCGCCGTCTATTATGGCCATCTACCTTGCGGGCCAGGCCGGACCTCCGCACA
CATTCGCTCCCATCACACGCGTTTCGTGAGCGCCCAATAAACACACCCAGGTATGCTACGCACGACCACGGTGTCGCC
TGTTAAGGGGGGGGAAGGGGGTGTGGCGGGAAGCGTGGAACACGGGGGATTCTCTCACGACCGGCACCACTACCAC
CCCCCTGTGAACACAGAAACCCAAACCCAAATCCCATAAACATACGACACACAGGCATATTTTGAATTTCTTGGGTTT
TTATTTATTTAGGTATGCTGGGGTTTCTCCCTGGATGCCACCCCCCACCCTGGGTCTAGCCGGGCCCTTAGGG
ATAGCGTATAACGGGGGCCATGTCTCCGGACCGCACACGGCCGCGCCGTCAAAGGTGCACACCCGAACCACGGGAGC
CAGGGCCAAGGTGTCTCCTAGTTGGCCCGCGTGGGTGAGCCAGGCGACGAGCGCCTCGTAAAGCGGCAGCCTTCGCCTC
TCCATCCTGCACCAGGGCCGGGGCTTCGGGGTGAATGAGCTGGGCGGCCTCCCGCGTGACACTCTGCATCTGCAGGAG
AGCGTTCACGTACCCGTCTGGGCACTTAGCGCAAAGAGCCGGGGGATTAGCGTAAGGATGATGGTGGTTCCTCCGT
GATCGAGTAAACCATGTTAAGGACCAGCGATCGCAGCTCGGCGTTTACGGGACCGAGTTGTTGGACGTCCGCCAGCAG
CGAGAGGCGACTCCCGTTGTAGTACAGCACGTTGAGGTCTGGCAGCCCTCCGGGGTTTCTGGGGCTGGGGTTCAGGTC
CCGGATGCCCCTGCCACGAGCCGCGCCACGATTTGCGCGGCCAGGGGCGATGGAAGCGGAACGGGAAACCGCAACGT
GAGGTCCAGCGAATCCAGGCGCACGTCCGTGCTTGGCCCTCGAACACGGGCGGGACGAGGCTGATGGGGTCCCGTT
ACAGAGATCTACGGGGGAGGTGTTGCGAAGGTTAACGTTGCCGGCGTGGGTGAGGCCCACGTCCAGGGGCGAGCGAC
GATTCGCGTGGGAAGCACCCGGGTGATGACCGCGGGGAAGCGCCTTCGGTACGCCAGCAACAACCCCAACGTGTCGGG
ACTGACGCCTCCGGAGACGAAGGATTCTGTGCCACGTGCGCCAGCGTCAGTTGCCGGCGGATGGTCCGCAGGAATAC
CACCCGCCCTTCGCAGCGCTGCAGCGCCGCGCATCGGGGCGCGAGATGCCCGAGGGTATCGCGATGTCAGTTTCAAA
GCCGTCCGCCAGCATGGCGCCGATCCACGCGGCAGGAGTGCAGTGGTGGTTCCGGTGGCGGGAGGAGCGCGGTGGGG
GTCAGCGGCGTAGCAGAGACGGGCGACCAACCTCGCATAGGACGGGGGTGGGTCTTAGGGGGTTGGGAGGCGACAGG
GACCCCAGAGCATGCGCGGGGAGGTCTGTGCGGGCCAGACGCACCGAGAGCGAATCCGTCCACGGAGTCCCGGTCTGG
GTTTTATGGGGCCCCGCCCTCGGAATCGCGGCTTGTGCGCGGGGACAAAGGGGGCGGGGCTAGGGGGCTTGCGGAAAC
AGAAGACGCGTGGGATAAAAGAATCGCACTACCCCAAGGAAGGGCGGGGCGGTTTATTACAGAGCCAGTCCCTTGAGC
GGGGATGCGTCATAGACGAGATACTGCGCGAAGTGGGTCTCCGCGCGTGGGCTTCCCCGTTGCGGGCGCTGCGGAGG
AGGGCGGGGTGCTGGCGCAGGTGAGCGGGTAGGCCTCCTGAAACAGGCCACACGGGTCTCCACGAGTTCGCGGCAC
CCCGGGGGGCGCTTAACTGTACGTGCTGGCGGCGGTGGCCGTGGACACCGCCGAACCCGTCTCCACGATCAGGCGC
TCCAGGCAGCGATGTTTGGCGGCGATGTGCGCCGACGTAAAGAACTTAAAGCAGGGGCTGAGCACCGGCGAGGCCCCG
TTGAGGTGGTAGGCCCCGTATAGAGCAGGTCCCCGTACGAAAATCGCTGCGACGCCCACGGGTGGCCGTGGCCGCA
AAGGCCCGGGACGGGTGCTCTGGCCGTGGTCTGATGAGGGCGGTGACATCCCCCTCCTTGTCCCCGCGTAAACG
CCCCCGGCGGCGCTCCCCGGGGGTGCGAGGGCCGGCGGAAGTAGTTGACGTGCGTCGACACGGGGGTGGCGATAAAC
TCACACACGGCGTCTGGCCGTGGTCCATCCCTGCGCGCCGCGGCACCTGGGCGCACCCGAACACGGGGACGGGCTGG
GCCGGCCCCAGGCGGTTTCCCGCCACGACCGGCTTCCGCAGGTACACGGCTGCCGCGTTGTCCAGGAGAGGGGGAGCC
CCGCGGCCCAGGTAAAAGTTTTGGGGAAGGTTGCCCATGTGCGTGACGGGTTGCGGACGGTTGCCGTGGCCACGACG
GCGGTGTAGCCACGCCAGGTCCACGTTCCCGCGCGGCTGGGTGAGCGTGAAGTTTACCCCCCGCCAGTTTCGTGC
CGGGCCACCTGGAGCTGGCCCAGGAAGTACGCTCCGACGCGCGCTCCGAGAACAGCATGTTCTCAGTCACAAAGCGG
TCCTGTGCGACGACGGTGAACCCAAACCCGGGATGGAGGCCCGTCTTGAGCTGATGATGCAAGGCCACGGGACTGATC

10

20

30

40

TTGAAGTACCCCGCCATGAGCGCGTAGGTCAGCGCGTTCTCCCCGGCCGCGCTCTCGCGGACGTGCTGCACGACGGGC
TGTCGGATCGACGAAAAGTAGTTGGCCCCCAGAGCCGGGGGACCAGGGGACCTGCCCGACAGGTGCGCGAGGGCC
GGGGGAAATTGGGCGCGTTCCGCACGTGGTCGGCCCCGGCGAACAGCGCGTTGACGGGAAGGGGGTAAAAATAGTCG
CCATTTTGGATGGTATGGTCCAGATGCTGGGGGGCCATCAGCAGGATTCCGGCGTGCAACGCCCCCGTCGAATATGCGC
ATGTTGGTGGTGGACGCGGTGTTGGCGCCCGCGTCGGGCGCCGCCGAGCAGAGCAGCGCCGTTGTGCGTTCGGCCATG
TTGTGGGCCAGCACCTGCAGCGTGAGCATGGCGGGCCCGTCCACTACCACGCGCCCGTTGTGAAACATGGCGTTGACC
GTGTTGGCCACCAGATTGGCCGGGTGCAGGGGGTGCAGGGGGTCCGTCACGGGGTTCGCTGGGGCACTCCTCGCCGGGG
GCGATCTCCGGGACCACCATGTTCTGCAGGGTGGCGTATACGCGGTGGAAGCGAACCCCCGCGGTGCAGCAGCGGGCC
CGCGAGAAGGCGGGCACCATCACGTAGTAGTAAATCTTGTGGTGCACGGTCCAGTCCGCCCCCGGTGCGGCCGGTCA
TCCGCGGCGTCCGCGGCTCGGGCCTGGGTGTTGTGCAGCAGCTGGCCGTCGTTGCGGTTGAAGTCCGCGGTGCGCACG
TTACATGCCGCCGCGTACACGGGGTTCGTGGCCCCCGCGCTAACCCGGCAGTCGCGATGGCGGTCCAGGGCCGCGCGC
CGCATCAGGGCGTCACAGTCCACACGAGGGGTGGCAGCAGCGCCGGGTCTCGCATTAGGTGATTACAGCTCGGCTTGC
GCCTGCCCGCCAGCTCCGGGCGCGTCAAGGTAAAGTCATCAACAGCTGGGCCAGGGCCTCGACGTGCGCCACCAGG
TCCCGGTACACGGCCATGCACTCCTCGGGAAGGTCTCCCCGAGGTAGGTACGACGTACGAGACCAGCGAGTAGTCG
TTCACGAACGCCGCGCACCGCGTGTGTTCCAGTAGCTGGTGATGCACTGGACAACGAGCCGGGGCCAGGGCGCAGAAG
ACGTGCTCGCTGCCGTGTATGGCGGCCTGCAGCAGGTAAAACACCGCCGGGTAGTTGCGGTTCGTGAACGCCCCGCGA
ACGGCGGCGATGGTGGCGGGGGCCATGGCGTGGCGTCCCACCCAGCTCCAGGCCCCGGGCGTCCCGGAACGCCGCC
GGACATAGCGCCAGGGGCAAGTTGCCGTTACACGCGCCAGGTGGCCTGGATCTCCCCCGGGCCGGCCGGGGGAACG
TCCCCCCCCGCGAGCTCCACGTGGGCCACCCACGAAGAAGTCGAACGCGGGGTGCAGCTCAAGAGCCAGGTTGGCG
TTGTGCGGCTGCATAAACTGCTCCGGGGTCATCTGGCCTTCCGCGACCATCGGACCCGCCCGTGGGCCAGGCGCTGC
CCCCAGGCGTTCAAAAACAGCTGCTGCATGTCTGCGGCGGGGCCGGCCGGGGCCCGCACGTACGCCCCGTACGGATTG
GCGGCTTCGACGGGGTCGCGGTTAAGGCCCCGACCGCCGCGTCAACGTTTCATCAGCGAAGGGTGGCACACGGTCCCG
ATCGCGTGTTCAGAGACAGGCGCAGCACCTGGCGGTCTTCCCCAAAAAACAGCTGGCGGGGCGGGAAGGCGCGG
GGATCCGGGTGGCCGGGGCGGGGACTAGGTCCCGGCGTGCAGCGCAACCGTTCCATGACCGGATTGAACAGGCCC
AGGGGACAGGACGAACGTCAAGTCCATGGCGCCCACCAGGGGGTAGGGAACGTTGGTGGCGGCGTAGATGCGCTTCTCC
AGGGCCTCCAGAAAGACCAGCTTCTCGCCGATGGACACCAGATCCGCGCGCACGCGCGTCTGTTGGGGGCGCTCTCG
AGCTCGTCCAGCGTCTGCCGTTTCAAGTTCGAGCTGCTCCTCCTGCATCTCCAGCAGGTGGCGGCCACGTCGTCCAGA
CTTCGCACGGCCTTGCCCATCACGAGCGCCGTGACCAGGTTGGCCCCGTTTCAAGACCATCTCGCCGTACGTCACCGGC
ACGTCGGCTTCGGTGTCTTCACTTTTCAAGGAAGGACTGCAGGAGGCGCTGTTTGATCGGGGCTGTGGTGACTAGCACC
CCGTCGACCGGCCCGCCGCGGTGTGGCATGCGTCAGACGGGGCACGGCCACGGAGGGTGCCTGGCCGTGGTGAGG
TCCACGAGCCAGGCTCGACGGCCTCCCGGCGGTGGCCCGCCTTGCCAGGAAAAAGCTCGTCTCGCAGAAGCTTCGC
TTTAGCTCGGCGACCAAGGTTCGCCCCGGGCCACCCTGGTGGCCAGGCGGCCGTTGTCCAGGTATCGTTGCATCGGCAAC
AACAAAGCCAGGGGCGGCGCCTTTTCCAGCAGCACGTGCAGCATCTGGTCCGGCCGTGCCGCGCTCAAACGCCCCGAGG
ACGGCCTGGACGTTCGAGCGAGCTGTTGGATGGCGCGCAACTGGCGATGCGCGCTGATACCCGTCCCGTCCAGGGCC
TCCCCCGTGAGCAGGGCGATGGCCTCGGTGGCCAGGCTGAAGGCGGCGTTTCAAGGCCCCGGGCGGTGATAATCTTGGTC
ATGTAATTGTGTGGGTTGCTCGATGGGGTGGGGCCGTCGCGGGCAATCAGCGGCTGGTGGACCTCGAACTGTACG
CGCCCCCTCGTTTCATGTAGGCCAGCTCCGGAACTTGGTACACACGCACGCCACCGACAACCCGAGCTCCAGAAAGCGC

10

20

30

40

ACGAGCGACAGGGTGTGCAATACGACCCAGCAGGGCGTCGAACTCGACGTCGTACAGGCTGTTTGCATCGGAGCGC
ACGCGGGAAAAAAATCGAACAGGCGTCGATGCGACGCCACCTCGATCGTGCTAAGGAGGGACCCGGTCGGCACCATG
GCCGCGGCATACCGGTATCCCGGAGGGTCGCGGTTGGGAGCGGCCATAGGGTCGCGTGGAGATCGGCTGTCTCTAGCG
ATATTGGCCCCGGGAGGCTAAGATCCACCCCAACGCCCCGCCACCCGTGTACGTGCCCCGACGGCCCCAAGGTCCACCGA
AAGACACGACGGACCCGGACCCAAAGAGGCGGGGATGCTGTGTGAGAGGCCGGGTGTGCGTCGGGGGGGAAAGGCAC
CGGGAGAAGGCTGCGGCCTCGTTCCAGGAGAACCCAGTGTCCCCAACAGACCCGGGGACGTGGGATCCCCGGCCTTAT
ATACCCCCCCCCCGCCCCACCCCCGTAGAACGCGACGGGTGCATTCAAGATGGCCCTGGTCCAAAAGCGTGCCAGG
AAGAAATTGGCAGAGGCGGCAAAGCTGTCCGCCGCCGCCACCCACATCGAGGCCCCGGCCACACAGGCTATCCCCAGG
GCCCCGTGTGCGCAGGGGATCGGTGGGTGGCAGCATTTGGTTGGTGGCGATAAAGTGGAAAAGCCCGTCCGGACTGAAG
GTCTCGTGGGCGGCGGCGAACAAGGCACACAGGGCCGTGCCTCCCCAAAACATGGACATCCCCAAAACACGGGCGCC
GACAACGGCAGACGATCCCTCTTGATGTTAAGTACAGGAGGAGCGCCCGCACCGCCACGTAACGTAGTAGCCGACG
ATGGCGGCCAGGATACAGCGCGGCCACCACCCCTCCGGTCAGCCCGTAATACATGCCCCGTGCCACCATCTCCAAC
GGCTTCAGGACCAAAAACGACCAAGGAACAGAATCACGCGCTTTGAAAAGACCCGGCTGGGTATGGGGCGGAAGACGC
GAGTATGCCGAACTGACAAAAAAATCAGAGGTGCCGTACGAGGACAATGAAAAGTGTTCCTCCAGCGGCAGTTCTCCC
TCCTCCCCCCCCGAAGGCGGCCTCGTCGACCAGATCTCGATCCACCAGAGGAAGGTCATCCCGCATGGTCATGGGGTGT
GCGGTGGAGGTGGGAGACCGAAACCGCAAAGGGTCGCTTACGTGAGCAGGATCCCGAGATCAAAGACACCCGGGTTT
TTGCACAAACACCACCCGGGTGTCATCCGCGGAGGCGAGTGTTTTGATAAGGCCGTTCGCGCCTTGATATAACCTTT
GATGTTGACCACAAAACCCGGAATTTACGCCTACGCCCCAATGCCACGCAAGATGAGGTAGGTAACCCCCCGTGGG
TGTGACGTTGCGTTTAGTTTCATTGGAGGCCAAGGGGAAAAATGGGGTGGGAGGAAACGGAAAACCCAGTAGGCCGTG
TCGGGAACACGCCCGGGGTGTCTCAAAAGGCAGGGTCCATACTACGGAAGCCGTGCTTGTATTTCGAGACCTGCCTG
TGCGACGCACGTGCGGGTTGCCTGTGTCCGGTTCGGCCCCACCGCGTGCGGCACGCACGAGGACGAGTCCGCGTGCT
TTATTGGCGTTCCAAGCGTTGCCCTCCAGTTTCTGTTGTGCGGTGTTCCCCCATACCCACGCCCACATCCACCGTAGGG
GGCCTCTGGGCGGTGTACGTGCGCGCCCGCGATGGAGCTTAGCTACGCCACCACCATGCACTACCGGGACGTTGTGT
TTTACGTACAAACGACCGAAACCGGGCCTACTTTGTGTGCGGGGGGTGTGTTTATTCCGTGGGGCGGCCGTGTGCCT
CGCAGCCCGGGGAGATTGCCAAGTTTGGTCTGGTCTGTCGAGGGACAGGCCCAGACGACCGCGTGGTCGCCAACTATG
TACGAAGCGAACTCCGACAACGCGGCCTGCAGGACGTGCGTCCCATTTGGGAGGACGAGGTGTTTCTGGACAGCGTGT
GTCTTCTAAACCCGAACGTGAGCTCCGAGCTGGATGTGATTAACACGAACGACGTGGAAGTGCTGGACGAATGTCTGG
CCGAGTACTGCACCTCGCTGCGAACCAGCCCCGGGTGTGCTAATATCCGGGCTGCGCGTGCGGGCGCAAGACAGAATCA
TCGAGTTGTTTGAACACCCAACGATAGTCAACGTTTCTCGCACTTTGTGTATACCCCGTCCCCATACGTGTTGCCCC
TGGCCCAGGCGCACCTCCCCGGCTCCCGAGCTCGCTGGAGGCCCTGGTGAGCGGCCTGTTTGACGGCATCCCCGCCC
CACGCCAGCCACTTGACGCCACAACCCGCGCACGGATGTGGTTATCACGGGCCCGCGCGCCCCACGACCCATCGCCG
GGTCGGGGGGCGGGTTCGGGGGGCGCGGGCGCCAAGCGGGCCACCGTCAGCGAGTTTCGTGCAAGTCAAACACATTGACC
GCGTGGGCCCCGCTGGCGTTTCGCGGGCGCCTCCGCCAAACAACACCGACTCGAGTTCCCTGGTGCCCGGGGGCCAGG
ATTCCGCCCCGCCCCGCCCCACGCTAAGGGAGCTGTGGTGGGTGTTTATGCCGAGACCGGGCGCTGGAGGAGCCCC
GCGCCGACTCTGGCCTCACCCGCGAGGAGGTACGTGCCGTACGTGGGTTCGGGAGCAGGCGTGGAAGTGTGTTGGCT
CCGCGGGGGCCCCGCGGGCGTTTATCGGGGCGCGTTGGGCCTGAGCCCCCTCCAAAAGCTGGCCGTTTACTACTATA
TCATCCACCGAGAGAGGCGCCTGTCCCCCTTCCCCGCGCTAGTCCGGCTCGTAGGCCGGTACACACAGCGCCACGGCC

10

20

30

40

TGTACGTCCTCGGCCCCGACGACCCAGTCTTGGCCGATGCCATCAACGGGCTGGTTTCGCGACGCGCTGGCGGCCGGAA
CCACAGCCGAGCAGCTCCTCATGTTTCGACCTTCTCCCCCAAAGGACGTGCCGGTGGGAAGCGACGTGCAGGCCGACA
GCACCGCTCTGCTGCGCTTTATAGAATCGCAACGTCTCGCCGTCCCCGGGGGGGTGATCTCCCCGAGCAGCTCGCGT
ACCTTGGTGCCTTCTGAGCGTGCTGTACGCTGGCCGCGGGCGCATGTCCGAGCAACGCACACCGCGCGGCTGACAG
GGGTGACCTCCCTGGTGCTAGCGGTGGGTGACGTGGACCGTCTTTCCGCGTTTGACCGCGGAGCGGCGGGCGCGGCCA
GCCGCACGCGGGCCCGGGGTACCTGGATGTGCTTCTTACCGTTTCGCTCGCTCGCTCCAAACACGGACAGTCTGTGT
AACAGACCCCAATAAACGTATGTGCTACACACCCCTTGTGTGTCAATGGACGCCTCTCCGGGGGGGAGAGGGGAAAC
AAAGAGGGGCTGGGGGAGCGGCACCACTGGGGCCTGAACAAACAAACCACAGACACGGTTACAGTTTATTCGGTCGGG
CGGATAAACGGCCGAAGCCACGCCCCCTTTATTTCGCGTCTCCAAAAAACGGGACACTTGTCCGGAGAACCTTTAGGA
TGCCAGCCAGGGCGGCGGTAATCATAACCACGCCAGCGCAGAGGCGGCCAGAAACCCGGGCGCAATTGCGGCCACGG
GCTGCGTGTCAAAGGCTAGCAAATGAATGACGGTTCCGTTTGAAATAGCAACAAGGCCGTGGACGGCACGTGCTCG
AAAACACGCTCGGGGCGCCCTCCGTGCGCCCGGCGGCGATTTGCTGCTGTGTGTGTGTCGCTATCCACCAGCAACACAG
ACATGACCTCCCCGCTGGGGTGTAGCGCATAAACACGGCCCCACGAGCCCCAGGTGCGCGTGGTTTTGGGTGCGCA
CCAGCCGCTTGGAATCGATATCCCGGGTGGAGCCTTCGCATGTGCGCGTGAGGTAGGTAGGAACAGTGGGCGTCGGA
CGTCGACGCCGGTGAGCTTGTAGCCGATCCCCGGGGCAGAGGGGAGTGGGTGACGACGTAGCTGGCGTTGTGGGTGA
TGGGTACCAGGATCCGTGGCTCGACGTTGGCAGACTGCCCCCGCACCGATGTGAGGCCTCAGGGACGAAGGCGCGGA
TCAGGGCGTTGTAGTGTGCCAGCGCGTCAGGGTCGAGGCGAGGCCGTGGGTCTGCTGGGCCAGGACTTCGACCGGGG
TCTCGGATCGGGTGGCTTGAGCCAGCGCTCCAGGATAAACACGCTCTCGTCTAGATCAAAGCGCAGGGAGGCCGCGC
ATGGCGAAAAGTGGTCCGGAAGCCAAAAGAGGGTTTTCTGGTGGTCGGCCCGGGCCAGCGCGGTCCGGAGGTCCGGCGT
TGGTTCGCTGCGGCGACGTTCGGACGTACACAGGGCCGATGCTATCAGAAAGCTCCGGCGGGCGCGTTCCTCGCTGCACCG
CCGAGGGGACGCCGCCAAGAACGGCTGCCGGAGGACAGCCGAGGCGTAAATAGCGCCCGGTGGACGACCGGGGTGG
TCAGCACGCGGGCCCCCTAGAACTCGGCATACAGGGCGTCGATGAGATGGGCTGCGCTGGGCGCCACTGCGTCGTACG
CCGAGGGGCTATCCAGCACGAAGGCCAGCTGATAGCCAGCGCGTGTATGCCAAGCTCTGTTTCGCGCTCCAGAATCT
CGGCCACCAGGTGCTGGAGCCGAGCCTCTAGCTGCAGGCGGGCCGTGGGATCCAAGACTGACACATTAACAAACACAG
AATCCGCGGCACAGCCCGCGGCCCCGCGGGCGGCCAACCCGGCAAGCGCGCGAGTGGGCCAAAAGCCTAGCAGGT
CGGAGAGGCAGACCGCGCCGTTTTCGCTGGGCGGCGTTACGAAAGCAAAACCCGACGTGCGGAGCAGCCCCGTAGGC
GCCAGAAGAGAGGGGGGCGCGGGCCCTGCTCGGCGCCCGCTCCCCGAGAAAACTCCGCGTATGCCCGCGACAGGA
ACTGGGCGTAGTTCGTGCCCTCCTCCGGGTAGCCGCCACGCGGCGGAGGGCGTCCAGCGCGGAGCCGTTGTGCGCCC
GCGTCAGGGACCCTAGGACAAAGACCCGATACCGGGGGCGCCCGGGGGCCCGGGAAGAGCCCCGGGGGGTTTTCTGT
CCGCGGGGTCCCCGACCCGATCTAGCGTCTGGCCCGCGGGGACCACCATCACTTCCACCGGAGGGCTGTGCTGCATGG
ATATCACGAGCCCCATGAATTCCCGCCCGTAGCGCGCGCGCACCAGCGCGGCATCGCACCCGAGCACCAGCTCCCCG
TCGTCCAGATGCCACGGGCCACGTGAGGCCGACGGGAGAAATACACGTACCTACCTGGGGATCTCAACAGGCCCC
GGGTGGCCAACCAGGTGCTGGACGCGTTGTGACGGTGCCTGATGTCCAGCTCCGTGCTCGGGTGCCGCCGGGGCCCCAA
CCGGCGGTGCGGGGGCGGTGTATCACGCGGCCCGCTTGGGTGGCTCGCCGTGCCACGTTGTCTCCCCGCGGGAACG
TCAGGGCCTCGGGTTCAGGGACGGCCGAAACGTTACCCAGGCCCGGAACGCAGCAACACGGAGGCGACTGGATTGT
ACAAGAGACCTTAAGGGGGGCGACCGAGGGGGGAGGCTGGGCGGTGCGCTCGACCGTGGTGGGGGCGGGCAGGCTCG
CGTTCGGGGGCGGGCCGAGCAGGTAGGTCTTCGGGATGTAAAGCAGCTGGCCGGGTCCCGCGGAACTCGGCCGTGG

10

20

30

40

TGACCAATACAAAACAAAAGCGCTCCTCGTACCAGCGAAGAAGGGGCAGAGATGCCGTAGTCAGGTTTAGTTTCGTCCG
GCGGCGCCAGAAATCCGCGCGGTGGTTTTTGGGGGTCGGGGGTGTTTGGCAGCCACAGACGCCCCGTGTTTGTGTGCG
GCCAGTACATGCGGTCCATGCCCAGGCCATCCAAAACCATGGGTCTGTCTGCTCAGTCCAGTCGTGGACCTGACCCC
ACGCAACGCCCCAAAATAATAACCCCCACGAACCATAAACCATTCCTCCATGGGGGACCCCGTCCCTAACCCACGGGGCC
CGTGGCTATGGCAGGGCTTGCCGCCCCGACGTTGGCTGCGAGCCCTGGGCCTTCACCCGAACCTGGGGGGTGGGGTGG
GGAAAAGGAAGAAACGCGGGCGTATTGGCCCCAATGGGGTCTCGGTGGGGTATCGACAGAGTGCCAGCCCTGGGACCG
AACCCCGCGTTTTATGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGTCTATAGCGCGGGTTC
CTTCCGGTATTGTCTCCTTCCGTGTTTCAGTTAGCCTCCCCATCTCCCGGGCAAACGTGCGCGCCAGGTCGCAGATC
GTCGGTATGGAGCCGGGGTGGTGACGTGGGTCTGGACCATCCCGGAGGTAAGTTGCAGCAGGGCGTCCCGGCAGCCG
GCGGGCGATTGGTCGTAATCCAGGATAAAGACGTGCATGGGACGGAGGCGTTTGGCCAAGACGTCCAAGGCCAGGCA
AACACGTTGTACAGGTCGCCGTTGGGGGCCAGCAACTCGGGGGCCGAAACAGGGTAAATAACGTGTCCCGATATGG
GGTCGTGGGCCCCGCTTGCTCTGGGGCTCGGCACCCTGGGGCGGCACGGCCGTCCCCGAAAGCTGTCCCAATCCTCC
CGCCACGACCCGCCGCCCTGCAGATACCGCACCGTATTGGCAAGCAGCCCGTAAACGCGGCGAATCGCGGCCAGCATA
GCCAGGTCAAGCCGCTCGCCGGGGCGCTGGCGTTTGGCCAGGCGGTTCGATGTGTCTGTCTCCGGAAGGGCCCCAAC
ACGATGTTTGTCCGGGCAAGGTGCGCGGGATGAGGGCCACGAACGCCAGCACGGCCTGGGGGGTTCATGCTGCCCATA
AGGTATCGCGCGGCCGGGTAGCACAGGAGGGCGGCATGGGATGGCGGTCAAGATGAGGGTGAGGGCCGGGGCGGG
GCATGTGAGCTCCAGCCTCCCCCGATATGAGGAGCCAGAACGGCGTCGGTCACGGCATAAGGCATGCCATTGTT
ATCTGGGCGCTTGTCTATTACACCGCCGCGTCCCCGGCCGATATCTCACCTGGTCGAGGCGGTGTTGTGTGGTGTAG
ATGTTTCGCGATTGTCTCGGAAGCCCCCAGCACCTGCCAGTAAGTCATCGGCTCGGGTACGTAGACGATATCGTCGCGC
GAACCCAGGGCCACCAGCAGTTGCGTGGTGGTGGTTTTTCCCATCCCGTGAGGACCGTCTATATAAACCCGCAGTAGC
GTGGGCATTTTCTGCTCCAGGCGGACTTCCGTGGCTTCTTGCTGCCGGCGAGGGCGCAACGCCGTACGTGCGTTGCTA
TGGCCGCGAGAACGCGCAGCCTGGTCGAACGCAGACGCGTGTGATGGCAGGGGTACGAAGCCATACGCGCTTCTACA
AGGCGCTTGCCGAAGAGGTGCGGGAGTTTTACGCCACCAAGATCTGCGGCACGCTGTTGACGCTGTTAAGCGGGTGC
TGCAGGGTCGCTCGGTGTTTCGAGGCCACACGCGTCACCTTAATATGCGAAGTGGACCTGGGACCGCGCCGCCCGGACT
GCATCTGCGTGTTTCGAATTTCGCCAATGACAAGACGCTGGGCGGGGTTTGTGTCTCATAGAACTAAAGACATGCAAAT
ATATTTCTTCCGGGGACACCGCCAGCAAACGCGAGCAACGGGCCACGGGGATGAAGCAGCTGCGCCACTCCCTGAAGC
TCCTGCAGTCCCTCGCGCCTCCGGGTGACAAGATAGTGTACCTGTGCCCCGTCTTGGTGTGTTGTGCGCCAACGGACGC
TCCGCGTCAGCCGCGTGACCCGGCTCGTCCCGCAGAAGGTCTCCGTAATATCACCGCAGTCGTGCGGATGCTCCAGA
GCCTGTCCACGTATACGGTCCCCATGGAGCCTAGGACCCAGCGAGCCCGTCGCCGCCGCGGCGCGCCGCCGGGGGT
CTGCGAGCAGACCGAAAAGGTCACACTCTGGGGCGCGGACCCGCCGAGTCAGCGGCCCGCCAATTACCACCCGCCG
ACCAAACCCCGCCTCCACGGAGGGCGGGGGGTGCTTAAGAGGATCGCGCGCTCTTCTGCGTGCCCGTGGCCACCA
AGACCAAACCCCGAGCCGCTCCGAATGAGAGTGTTCGTTCTTCCCCCTCCCCCGCGTCAGACAAACCCTAACCA
CCGCTTAAGCGGGCCCCGCGAGGTCCGAAGACTCATTTGGATCCGGCGGGAGCCACCCGACAACAGCCCCGGGTTTT
CCCACGCCAGACCGCGTCCGCTGTGCCATCGCGCCCCCTCATCCACCCCATCTTGTCCCAAATAAAACAAGGT
CTGGTAATTAGGACAACGACCGCAGTTCTCGTGTGTTATTTTCGCTCTCCGCTCTCGCAGATGGACCCGTACTGCCC
ATTTGACGCTCTGGACGTCTGGGAACACAGGCGCTTCATAGTCGCCGATTCCCGAACTTCATACCCCCGAGTTCCC
CCGGGACTTTTGGATGTGCGCCGTCTTTAACCTCCCCGGGAGACGGCGGCGGAGCAGGTGGTCTCTACAGGCCCA

10

20

30

40

GCGCACAGCGGCTGCCGCTGCCCTGGAGAACGCCGCCATGCAGGCGGCCGAGCTCCCCGTCGATATCGAGCGCCGGTT
ACGCCCCGATCGAACGGAACGTGCACAAGATCGCAGGCGCCCTGGAGGCGCTGGAGACGGCGGGCGCCGCCGAAGA
GGCGGATGCCGCGCGGGGATGAGCCGGCGGGTGGGGGCGACGGGGGGCGCCCCGAGTCTGGCCGTCGCGGAGAT
GGAGGTCCAGATCGTGCGCAACGACCCGCCGCTACGATACGACACCAACCTCCCCGTGGATCTGCTACACATGGTGT
CGCGGGCGCGGGGCGACCGGATCGTCGGGGGTGGTGTTCGGGACCTGGTACCGCACTATCCAGGACCGCACCATCAC
GGACTTTCCCCTGACCACCCGAGTGCCGACTTTTCGGGACGGCCGTATGTCCAAGACCTTCATGACGGCGCTGGTACT
GTCCCTGCAGTCGTGCGGCCGGCTGTATGTGGGCCAGCGCCACTATTCGCCCTTCGAGTGCGCCGTGTTGTGTCTCTA
CCTGCTGTACCGAAACACGCACGGGGCCGCCGACGATAGCGACCGCGCTCCGGTCACGTTTCGGGGATCTGCTGGGCCG
GCTGCCCCGCTACCTGGCGTGCTGGCCGCGGTGATCGGGACCGAGGGCGGCCGGCCACAGTACCGCTACCGCGACGA
CAAGCTCCCCAAGACGCAGTTTCGCGGCCGGCGGGGGCCGCTACGAACCGGAGCGCTGGCGTCGCACATCGTGATCGC
CACGCTGATGCACCACGGGGTGCTCCCGGCCGGCCCCGGGGGACGTCCCCGGGACGCGAGCACCCACGTTAACCCCGA
CGGCGTGGCGCACCACGACGACATAAACCGCGCCGCCGCCGCGTTCCTCAGCCGGGGCCACAACCTATTCCCTGTGGGA
GGACCAGACTCTGCTGCGGGCAACCGCGAACACCATAACGGCCCTGGGCGTTATCCAGCGGCTCCTCGCGAACGGCAA
CGTGTACGCGGACCGCTCAACAACCGCCTGCAGCTGGGCATGCTGATCCCCGGAGCCGTCCCTTCGGAGGCCATCAC
CCGTGGGGCCTCCGGGTCCGACTCGGGGGCCATCAAGAGCGGAGACAACAATCTGGAGGCGCTATGTGCCAATTACGT
GCTTCCGCTGTACCGGGCCGACCCGGCGGTGAGCTGACCCAGCTGTTTCCCGCCCTGGCCGCCCTGTGTCTTGACGC
CCAGGCGGGGGCGCCGGTTCGGGTGACGCGGGCGGGTGGTGGATATGTCATCGGGGGCCCGCCAGGCGGGCGCTGGTGCG
CCTACCGCCCTGGAACCTCATCAACCGCACCCGCACAAACCCCAACCCCGTGGGGGAGGTTATCCACGCCCACGACGC
CCTGGCGATCCAATACGAACAGGGGCTTGGCCTGCTGGCGCAGCAGGCACGCATTGGCTTGGGCTCCAACACCAAGCG
TTTCTCCGCGTTCAACGTTAGCAGCGACTACGACATGTTGTACTTTTATGTCTGGGGTTCATTCCACAGTACCTGTC
GGCGGTTTAGTGGGTGGTGGGCGAGGGGGAGGGGGCATTAGGGAGAAAGAAAGAGCCTCCGTTGGGTTTTCTTTG
TGCCTGTACTCAAAAGGTCATACCCCGTAAACGGCGGGCTCCAGTCCCGGCCCGGCGGTGGCGTGAACGCAACGGCG
GGAGCTGGGTTAGCGTTTAGTTTAGCATTCGCTCTCGCCTTTCCGCCCCCCCCGACCGTTGCGCCTTTTTTTTTTTT
CGTCCACCAAAGTCTCTGTGGGTGCGCGCATGACAGCCGATGCCCCGGGAGACCGGATGGAGGAGCCCCTGCCAGACA
GGGCCGTGCCCATTACGTGGCTGGGTTTTTGGCCCTGTATGACAGCGGGGACTCGGGCGAGTTGGCATTGGATCCGG
ATACGGTGCCTGCGGCCCTGCCTCCGGATAACCCACTCCCGATTAACTGGACCACCGCGCTGGCTGCGAGGTGGGGC
GGGTGCTGGCCGTGGTCGACGACCCCCGCGGGCCGTTTTTTGTGGGACTGATCGCCTGCGTGCAACTGGAGCGCGTCC
TCGAGACGGCCGCCAGCGCTGCGATTTTCGAGCGCCGCGGGCCGCCGCTCTCCCGGGAGGAGCGCCTGTTGTACCTGA
TCACCAACTACCTGCCCTCGGTCTCCCTGGCCACAAAACGCCTGGGGGCGAGGCGCACCCCGATCGCACGCTGTTTCG
CGCACGTGCGCTGTGCGCGATCGGGCGGGCGCTCGGCACTATCGTCACCTACGACACCGGTCTCGACGCCGCCATCG
CGCCCTTTCGCCACCTGTGCGCGCGCTCTCGCGAGGGGGCGCGGCGACTGGCCGCCGAGGCCGAGCTCGCGCTGTCCG
GACGCACCTGGGCGCCCGCGTGGAGGCGCTGACCCACACGCTGCTTTCCACCGCCGTTAACAACATGATGCTGCGGG
ACCGCTGGAGCCTGGTGGCCGAGCGGGCGGGCAGGCCGGGATCGCCGGACACACCTACCTCCAGGCGAGCGAAAAAT
TCAAATGTGGGGGGCGGAGCCTGTTTCCGCGCCGGCGCGCGGGTATAAGAACGGGGCCCCGGAGTCCACGGACATAC
CGCCCGGCTCGATCGCTGCCGCGCCGACGGGTGACCGGTGCCAATCGTCCGTGAGTGCGGGGTGCCTCGCCCCCGG
TACTGCCCCCATGAACCCGTTCCGGCATCGGGCACCCCGGCCCGCGCCCGGGCGACGGGAGCTACCTGTGGA
TCCCGGCCCTCCCATTAACAACAGCTCGTCGCCGGCCACGCCGCGCCCCAACCCAGCCGATTCCGCGTTTGGTTTTCC

10

20

30

40

CGGCTGCGGCGGGGGCCGTGGCCTATGGGCCTCACGGCGCGGGTCTTTCCCAGCATTACCCTCCCCACGTCGCCCCATC
AGTATCCCGGGGTGCTGTTCTCGGGACCCAGCCCACTCGAGGCGCAGATAGCCGCGTTGGTGGGGGCCATAGCCGCGG
ACCGCCAGGCGGGCGGTGAGACGGCCGCGGGAGACCCTGGGGTCCGGGGGTGCGGAAAGCGTCGCCGGTACGAGGCGG
GGCCGTGCGAGTCTACTGCGACCAGGACGAACCGGACGCGGACTACCCGTAACCCCGGGGAGGCTCGAGGCGGGC
CGCGCGGGGTGCGACTCTCGGCGCGCGGCCCGCCAGTCTCCCGGGACCAACGAGACCATCACGGCGCTGATGGGGGCGG
TGACGTCTCTGACAGCAGGAACCTGGCGCACATGCGGGCTCGGACCAGCGCCCCCTATGGAATGTACACGCCGGTGGCGC
ACTATCGCCCTCAGTGGGGGAGCCGGAACCAACAACGACCCACCCGGCCCTTTGTCCCCCGGAGGCCGTGTATCGCC
CCCCACCACACAGCGCCCCCTACGGTCCTCCCCAGGGTCCGGCGTCCCATGCCCCCACTCCCCCGTATGCCCCAGCTG
CCTGCCCCGCCAGGCCCGCCACCGCCCCCATGTCTTCCACCCAGACGCGCGCCCCCTCTACCGACGGAGCCCGCGTTCC
CCCCCGCCGCCACCGGATCCCAACCGGAGGCATCCAACGCGGAGGCCGGGGGCCCTTGTCAACGCCAGCAGCGCAGCAC
ACGTGGACGTTGACACGGCCCCGCGCCGCGGATTTGTTCTGCTCTCTCAGATGATGGGGGCCCGCTGATTGCCCCGGTCT
TTGGTACCATGGGATGTCTTACTGTATATCTTTTTAAATAAACAGGTAATACCAAATAAGACCCATTGGTGTATGTT
CTTTTTTTATTGGGAGGCGCGGGTAGGCGGGTAGCTTTACAATGCAAAAACCTTCGACGTGGAGGAAGCGTGGGGGG
GGGGAATCGGCACTGACCAAGGGGGTCCGTTTTGTACGGGAAAGGAAAGAGGAAACAGGCCGCGGACACCCGGGGGA
GTTTATGTGTTCCCTTTTCTTCTTCCACACACACAAAAGGCGTACCAAACAAACAAACCAAAGATGCACATGCGG
TTTAACACCCGTGGTTTTTTATTTACAACAAACCCCCCGTACAGGTCGTCTCGTCGGCGTCACCGTCTTTGTTGGGA
ACTTGGGTGTAGTTGGTGTGCGGCGCTTGCGCATGACCATGTCGGTGACCTTGGCGCTGAGCAGCGCGCTCGTGCCC
TTCTTCTTGGCCTTGTTGTTCCGTGCGCTCCATGGCAGACACCAGGGCCATGTACCGTATCATCTCCCGGCCCTCGGCT
AGCTTGGCCTCGTCAAAGTCGCGGCCCTCCTCGCCCTCCCCGACGCGTCCGGGTGGTGGGGTTCTTGAGCTCCTTG
GTGGTTAGCGGTACAGGGCCTTCATGGGGTTGCTCTGCAGCCGCATGACGTAGCGAAAGGCGAAGAAAGCCGCCGCC
AGGCCGGCCAGGACCAACAGACCCACGGCCAGCGCCCCAAAGGGGTGGACATGAAGGAGGACACGCCCCACAGGCC
GATACCACGCCGCCACGATGCCCATCACACCTTGCCGACCGCGCGCCCCAGGTGCGCCATCCCCTCGAAGAACGCG
CCCAGGCCCGCGAACATGGCGGCGTTGGCGTGGCGTGGATGACCGTGTCGATGTGCGCGAAGCGCAGGTCTGTCAGC
TGGTTGCGGCGCTGGACCTCCGTGTAGTCCAGCAGGCCGCTGTCTTGATCTCGTGGCGGGTGTACACCTCCAGGGGG
ACAAACTCGTGATCCTCCAGCATGGTGATGTTGAGGTGATGAAGGTGCTGACGGTGGTGATGTGCGGCGGGCTCAGC
TGGTGGGAGTACGCGTACTCCTCGAAGTACACGTAGCCCCCGCCGAAGGTGAAGTAGCGCCGGTGTCCACGGTGCAC
GGCTCGATCGCATCGCGCTCAGCCGAGCTCGTTGTTCTCCCCAGCTGCCCCTCGACCAACGGGCCCTGGTCTTCG
TACCGAAAGCTGACCAGGGGGCGGCTGTAGCAGGCCCGGGCCGCGAGCTGATGCGCATCGAGTTTTGGACGATCACG
TTGTCCGCGGCGACCGGCACGCACGTGGAGACGGCCATCACGTGCGCGAGCATCCGCGCGCTACCCGCCGGGCCACG
GTGGCCGAGGCGATGGCGTTGGGGTTCAGCTTGCGGGCCTCGTTCCACAGGGTCAGCTCGTGATTCTGCAGCTCGCAC
CACGCGATGGCAACGCGGCCCAACATATCGTTGACATGGCGCTGTATGTGTTGTACGTAACTGCAGCCGGGCGAAC
TCGATGGAGGAGGTGGTCTTGATGCGCTCCACGGACGCGTTGGCGCTGGCCCCGGGCGGCGGGGGCGTGGGGTTTGGG
GGCTTGCGGCTCTGCTCTCGGAGGTGTTCCCGCACGTACAGCTCCGCGAGCGTGTGCTGAGAAGGGGCTGGTACGCG
ATCAGAAAACCCCATTTGGCCAGGTAGTACTGCGGCTGGCCACCTTGATGTGCGTCGCGTTGTACCTGCGGGCGAAG
ATGCGGTCCATGGCGTCGCGGGCGTCCTTGCCGATGCAGTCCCCAGGTCCACGCGCGAGAGCGGGTACTCGGTGAGG
TTGGTGGTGAAGGTGGTGGATATGGCGTCGGAGGAGAATCGGAAGGAGCCCGCTACTCGGAGCGCAGCATCTCGTCC
ACCTCCTGCCACTTGGTCATGGTGCAGACCGACGGGCGCTTTGGCACCCAGTCCAGGCCACGGTGAACCTGGGGGTG

10

20

30

40

GTGAGCAGGTTCCGGGTGGTCGGCGCCGTGGCCCGGGCCTTGTTGGTGAGGTCGCGCGCGTAGAAGCCGTCAACCTGC
TTGAAGCGGTTCGGCGCGTAGCTGGTGTGTTTCGGTGTGCGACCCCTCCCGGTAGCCGTAAAACGGGGACATGTACACA
AAGTCGCCAGTCGCCAGCACAACTCGTCGTACGGGTACACCGAGCGCGCGTCCACCTCCTCGACGATGCAGTTTACC
GTCGTCCCGTACCGGTGGAACGCCTCCACCCGCGAGGGGTGTACTTGAGGTCGGTGGTGTGCCAGCCCCGGCTCGTG
CGGGTCGCGCGGTTCGGCCGGTTTCAGCTCCATGTTCGGTCTCGTGGTCTCCCGGTGAAACGCGGTGGTCTCCAGGTTG
TTGCGCACGTACTTGCCGTGGACCGACAGACCCCTTGCGCTTGATCTTGTCGATCACCTCCTCGAAGGGGACGGGG
GCGCGGTCTCAAAGATCCCCATAAACTGGGAGTAGCGGTGGCCGAACCACACCTGCGAAACGGTGACGTCTTTGTAG
TACATGGTGGCCTTGAACCTGTACGGGGCGATGTTCTCCTTGAAGACCACCGCGATGCCCTCCGTGTAGTTCTGACCC
TCGGGCCCGGTTCGGGCAGCGGGCGCGGCTGCTCGAAGTGCACCACCGTGGCGCCCGTGGGGGGTGGGCACACGTAAAAG
TTTGATCGGTGTTCTCCGCTTGATGTCCCGCAGGTGCTCGCGCAGGTTGGCGTGGCCCGCGGGCAGGTTCGCGTTG
TCGCCGGCGGGGCGCGGCGGCGGTGGGGGTTTCGGTTTTTTGTTCTTCTCGGTTTCGTGTCCCCCGTTGGGGCGGGG
CCAGGGGCGGGGCGCGCGCGGAGTGGCAGGTCCCCCGTTTCGCCGCTGGGTTCGCGGCCGCGACCCAGGCGTGCCGGGG
GAACTCGGAGCGCGCGACGCCACCGAGACCCCGAGCTCAACCCCAAGAGCGCCCATACGACGAACCACGGGCACCCCG
CGCGCGGGGGCGCCCTGGCGCATGGCGGGACTACGGGGGCGCGTCTGTCGCCCCCGTCAGGTAGCCTGGGGGCGAGGTG
CTGGAGGACCGAGTAGAGGATCGAGAAAACGTCTCGGTCTGACACCGACCGACCGGGGGCGGATACAGCCGTTCGGG
GGCGCTCTCGACGATGGCCACCGAGCGGACAGTCGGAGTCGTACGTGAGATATACGCCGGGCGGGTAACGGTAACGACC
TTCGGAGGTTCGGCGGCTGCAGTCCGGGCGGGCGCAACTCGAGCTCCCGCACCGGTAGACCGAGGCAAAGAGTGTGGT
GGCGATAATCAGCTCGGAATATATCGCCAGGCGGGCGCGCTGAGTGGGCGTTATTCGGAAATGCCGTCAAACAGTA
AAACCTCTGAAATTCGCTGACGGCCCAATCAGCACCCGAGCCCCCGCCCCATGATGAACCGGGCGAGCTCCTCCTT
CAGGTGCGGCAGGAGCCCCACGTTCTCGACGCTGTAATACAGCGCGGTGTTGGGGGGCTGGGCGAAGCTGTGGGTGGA
GTGATCAAAGAGGGGCGCGTTGACGAGCTCGAAGAAGCGATGGGTGATGCTGGGGAGCAGGGCGGGTCCACCTGGTG
TCGCAGGAGAGACGCTCGCATGAACCGGTGCGCGTTCGAACACGCGCGCGCGAGCGGTTGTGATGACCGTGCCCGC
GCCCCCGCTCAGGGCGCAGAAGCGCGCGCGCGCGCAAAGCCGTTGGCGACCGCGGCGGAACGTTCGCGGGCAGCACCTC
GCCGTGGACGCTGACCCGACGATCTTCTCGAGCTCCCGCGCTGCTCGCGGACGCGAGCGCCCCAGGCTGGCCAACGA
CCGCTTCGTACGGCGGTCCGCGTACAGCCGCGCTCGTCCCGCACGTCCGCGGCCGCTTGCGTGGCGATGTCCCCCA
CGTCTCGGGCCCCCTGCCCCCGGGCCCCGCGGGCAGGTTCTTCGTCTCGCCCCCGCCCCGGGAGCTCCCAACCCCCG
TGCCCCCTCCTCTACGGCGACACGGTCCCCGTGCTCGTTCGGGGCGCGCGCGCCCTTGGGCGCGTCCGCCGCGCCCC
CGCCCCCATGCGCGCCAGCACGCGACGCGAGCGCCTCCTCGTTCGCACTGTTTCGGGGCTGACGAGGCGCCGCAAGAGCGG
CGTTCGTACGGTGGTGGTTCGTAGCACGCGCGGATGAGCGCCTCGATCTGATCGTTCGGGTGACGTGGCCTGACCGCCGAT
TATTAGGGCGTCCACCATATCCAGCGCCGCCAGGTGGCTCCCGAACGCGCGATCGAAATGCTCCGCCCGCCGCCGAA
CAGCGCCAGTTCCACGGCCACCGCGCGGTCTCCTGCTGCAACTCGCGCCGCGCCAGCGCGGTTCAGGTTGCTGGCAAA
CGCGTCCATGGTGGTCTGGCCGGCGCGGTTCGCCGACGCGAGCCAGAATCGCAATTTCGTGATGGCGTACAGGCCGGG
CGTGGTGGCCTGAAACACGTTCGTGCGCCTCCAGCAGGGCGTTCGGCCTCCTTGCGGACCGAGTCGTTCTCGGGCGACGG
GTGGGGCTGCCGCTCGCCCCCGCGGTCCGGGCCAGCGCATGGTCCAACACGAGAGCGCCCGCGCGCGGTTCGGCGTC
CGACAGCCCGGCGGCGTGGGGCAGGTACCGCCGACGCTCGTTGGCGTCCAGCCGCACCTGCGCCTGCTGGGTGACGTG
GTTACAGATACGGTCCGCCAGGCGGGCGGGCGATCGTCGCCCTGGTTTCGCCGTACACACAGTTCTCGAAACAGAC
CGCGCAGGGGTGGGACGGGTTCGTAAGCTCCGGGGGACGATAAGGCCCGACCCACCGCCCCCACCATAAACTCCCCG

10

20

30

40

AACGCGCTCCAGCGCGGCGGTGGCGCCGCGCGAGGGGGTGATGAGGTGGCAGTAGTTTAGCTGCTTTAGAAAGTTCTC
GACGTCGTGCAGGAAACACAGCTCCATATGGACGGTCCCGCCATACGTATCCAGCCTGACCCGTTGGTGATACGGACA
GGGTGCGGCCAGGCCCATGGTCTCCGTGAAAAACACCGCGACGTCTCCGCGGTGCGGAACGTCTCCAGGCTGCCCAG
GAGCCGCTCGCCCTCGCGCCACGCGTACTCTAGCAGCAACTCCAGGTGACCGACAGCGGGGTGAGAAAGGCCCCGGC
CTGGGCCTCCAGGCCCGGCCTCAGACGACGCCGCGAGCGCCCGCACCTGAAGCGCGTTTCAAGTTGAGTTGGGGAGCTT
CCCCCGTCCGATGTGGGGGTGCGACCGCCGGAGCAGCTCTATCTGAAACACATAGGTCTGCACCTGTCCGAGCAGGGC
TAACAACTTTTGACGGGCCACGGTGGGCTCGGACACCGGGGCGGCCATCTCGCGGCGCCGATCTGTACCGCGGCCGA
GTATGCGGTGGACCGAGGCGGTCCGTACGCTACCGGCGCTCTGGCTGAGCCCCGGGGTCCCCCTATTGCGGGCGGCCT
CCCGCGGGCCCGCGACCGGCAAGCCGGGAGTCGGCGGCGCGTGCCTTTCTGTTCTATTCCCAGACACCGCGGAGAGG
AATCACGGCCCCGCCCAGAGATATAGACACGGAACACAAACAAGCACGGATGTCTAGCAATAATTTATTTTACACACA
TTCCCCGCCCCGCCCTAGGTTCCCCCACCCCCAACCCCTCACAGCATATCCAACGTCAAGGTCTCCCTTTTTGTGCGG
GGGCCCCCTCCCCAAACGGGTTCATCCCCGTGGAACGCGCGTTTGCAGCGCGCAAATGCCGGTCCCGGGGCCCCCGGGCC
GCCGAACGGCGTCGCGTTGTCTGCTCCTCGCAGCCAAAATCCCCAAAGTTAAACACCTCCCCGACGTTGCCGAGTTGGCT
GACTAGGGCCTCGGCCTCGTGCGCCACCTCCAGGGCCGCGTCCGTGACCACTCGCCGTTGCCGCGCTCCAGGGCACG
TGCGGTGAGCTCCATCATCTCCTCGCTTAGGTACTCGTCTCCAGGAGCGCCAGCCAGTCTCGATCTGCAGCTGTTG
GGTGCGGGGCCCCAGGCTTTTCACGGTCGCCACGAACACGCTACTGGCGACGGCCGCCCCGCCCTCGGAGATAATGCC
CCGGAGCTGCTCGCACAGCGAGCTTTCTGTCGCTCCGCGCCGAGGCTCGAGGCCGCGCACACAAACCCGGCCCCGGGG
ACAGGCCAGGACGAACTTGCGGGTGCGGTCAAAAATAAGGAGCGGGCACGCGTTTTTTCGCCCCCATCAGGCTGGCCCA
GTTCCCGGCCTGAAACACACGGTCGTTGCCGGCCATGCCGTAGTATTTGCTGATGCTCAACCCCAACACGACCATGGG
GCGTGCCGCCATGACGGGCCGAGCAGGTTGCAGCTGGCGAACATGGAGGTCCACGCGCCCGGATGCGCGTCCACGGC
GTCCATCAGCGCGCGGGCCCCGGCCTCCAGGCCCCGCCCGCCCTGCGCGGACCACGCGGCCGCGCCTGCACGCTGGG
GGGACGGCGGGACCCCGGATGATGGCCGTGAGGGTGTGATGAAGTACGTGAGTGATCGCAGTACCGCAGAATCTG
GTTTGCCATGTAGTACATCGCCAGCTCGCTCACGTTGTTGGGGGCCAGGTTAATAAAGTTGATCGCGCCGTAGTCCAG
GGAAACTTTTTAATGAACGCGATGGTCTCGATGTCTCGCGCGACAGGAGCCGGGCGGGAAGCTGGTTGCGTTGGAG
GGCCGTCCAGAACCACTGCGGGTTGCGGTGGTTGGACCCGGGGGCTTGCCGTGGGGGAAGATGGCCGCGTGGAACCTG
CTTCAGCAGAAAGCCAGCGGTCCGAGGAGGATGTCCACGCGCTTGTGCGGCTTCTGGTAGGCGCTCTGGAGGCTGGC
GACCCGCGCCTTGCGGGCCTCGGACGCGTTGGCGCTCGCGCCCGCGAACAACACGCGGCTCTTGACGCGCAGCTCCTT
GGGAAACCCAGGCTCACGCGGGCAACGTGCGCCTCGAAGCTGCTCTCGGCGGGGGCCGTCTGGCCGGCCGTCAAGCT
GGGGGCGCAGATAGCCGACCCCTCCGAGAGCGCGACCGTCAGCGTTTTGGCCGACAGAAACCCGTTGTTAAACATGTC
CATCACGCGCCGCCGAGCACCAGTTGGAATTGATTGCGAAAGTTGCGCCCCCTCGACCGACTGCCCGGCGAACACCCC
GTGGCACTGGCTCAGGGCCAGGTCTGTTACACGGCGAGGTTGGATCGCCGCCCCGAGAAGCTGAAGCAGGGGGCACGG
CCCGCACGCGTACGGGTCCAGCGTCAGGGACATGGCGTGGTTGGCCTCGCCCAGACCGTCGCGAAACTTGAAGTTCTT
CCCCCTCCACCAGGTTGCGCATCAGCTGCTCCACCTCGCGGTCCACGACCTGCCTGACGTTGTTTACCACCGTATGCAG
GGCCTCGCGGTTGGTGATGATGGTCTCCAGCCGCCCCATGGCCGTGGGGACCGCCTGGTCCACGTAAGTGCAGGGTCTC
GAGTTGCGCCATGACGCGCTCGGTGCGCGCGCGGTACGTCTCCTGCATGATGGTCCGGGCGGTCTCGGATCCGTCCGC
GCGCTTCAGGGCCGAGAAGGCGGCGTAGTTTTCCAGCACGTGCGAGTCGCTGTACATGCTGTTTATGGTCCCGAAGAC
GCCGATGGCTCCGCGGGCGGCGCTGGCGAACTTGGGATGGCGCGCCCCGAGGCGCATGAGCGTCGTGTGTACGAGGC

10

20

30

40

GTGGCGCGTGTGCGAAGGTGCACAGGTTACAGGGCACGTCGGTCTGGTTGGAGTCCGCGACGTATCGAAACACGTCCAT
CTCCTGGCGCCCCGACGATCACGCCGCCGTGCGAGCGCTCCAGGTAAAAACAGCATCTTGGCCAGCAGCGCCGGGAAAA
CCCACACAACATGGCCAGGTGCTCGCCGGCAAATTCCTGGGTTCGCGCCGACGAGGGGCGCGGTGGGCCGACCCTCGAA
CCCGGGCACACGTGTCCCTCGCGGTCCACCTGTGGGTGGCCGCCACGTGGGTCCCGGGCACGAGGAAGAAGCGGTA
AAAGGAGGGTTTGTGTGGTCCTTTGGGTCCGCCGGGCGGCGTCTCCACCTCGGTGAGATGGAGGGCCGAGTTGGT
GCTAAATACCATGGCCCCACGAGTCCCGCGGCGCGCGCCAGGTACGCCCCGACGGCGTTGGCGCGGGCCGCGGCCGT
GTCCTGGCCCTCGAACAGCGGCCACGCGGAGATGTGGTGGGCGGCTCGTCAAAGACGGCCATCGACACGATAGACTC
GAGGGCCAGGGCGGCATCTCCGGCCATGACGGAGGCCAGGCGCTGTTGAAACCCGCCCCGAGGGCCCTTGCCGCCGCC
GTCACGCCCCGCCCGCGGGGTCTTACCCTGGCTGGCTTCGAAGGCCGTGAACGTAATGTGGCGGGGAGGGCGGCGCC
CTCGTGGTTTTTGTCAAACGCCAGGTGGGCGGCCGCGCGGGCCACGGCGTCCACGTTTCGGCATCGCAGTGCCACGGC
GGCGGGTCCCACGACCGCCTCGAACAGGAGGCGGTGGAGGGGGCGGTTAAAAACGGAAGCGGGTAGGTAAAATTCTC
CCCGATAGATCGGTGGTTGGCGTTGAACGGCTCTGCGATGACACGGCTAAAAATCCGGCATGAACAGCTGCAACGGGTA
CACGGGTATGCGGTGCACCTCCGCCCCGCCTATGGTTACCTTGTCCGAGCCTCCAGGTGCAGAAAGGTGTTGTTGAT
GCACACGGCCTCCTTGAAGCCCTCGGTAACGACCAGATACAGGAGGGCGCGGTCCGGGTCCAGGCCGAGGCGCTCACA
CAGCGCCTCCCCCGTCTGTCTGTGTTGAGGTGCGCGGGCGGGGGGTGTAGTCCGAAAAGCCAAAATGGCGGCGTGC
CCGCTCGCAGAGTCGCGTCAGGTTCCGGGCGCTGGGTGCTGGGTCCAGGTGCCGGCCGCGCGTGAAAGACGTACACGGA
CGAGCTGTAGTGCGAGGGCGTCAGTTTCAGGGACACCGCGGTACCCCCGAGCCCCGTGTCGCGAGAACCACGACCAC
GGCCACGTTGGCCTCAAAGCCGCTCTCCACGGTCAGGCCACGACCAGGGGCGCCACGGCGACGTGGCATCGCCGCT
GCGCGCCGACAGTAACGCCAGAAGCTCGATGCCTTCGGACGGACACGCGCGAGCGTACACGTATCCAGGGGGCCGGG
GGGGACCTTGATGGTGGTTGCCGTCTTGGGCTTTGTCTCCATGTCTTCTGTCAATCGGTCCGCGAACGGAGGTAATC
CCGGCACGACGACGGACGCCCCGACAAGGTATGTCTCCGAGCGTCAAATCCGGGGGGGGGCGGCGACGGTCAAGGGG
AGGGTTGGAGACCGGGGTGGGGAATGAATCCCTACCCTTACCGACAACCCCCGGGTAATCACGGGGTGCCGATGA
ACCCCGGCGGCGGCAACGCGGGGTCCCTGCGAGAGGCACAGATGCTTACGGTCAGGTGCTCCGGGTGGGTGCGTCT
GGTATGCGGTTGGTATATGTACACTTTACCTGGGGCGTGCCTGGCCGCCAGCCCCCTCCACGCCCCGCGCGTCAT
CAGCCGGTGGGCGTGCCGCTATTATAAAAAAGTGAGAACGCGAAGCGTTTCGCACTTTGTCTTAATAATATATATAT
TATTAGGACAAAGTGCGAACGCTTCGCGTTCTCACTTTTTTTTATAATAGCGCCACGCCCACGGGTACGTACGCTC
CTGTGCGCCGCCGGCGGTCCATAAGCCCGGCCGGCCGGGCGACGCGAATAAACCGGGCCGCGCGCGGGGCGCGCG
CAGCAGCTCGCCGCCGGATCCGCCAGACAAACAAGGCCCTTGACATGCCGGCCCCGGGCGAGCCTGGGGGTCCGGTA
ATTTTGCCATCCCACCAAGCGGCTTTTTGGGTTTTTCTCTTCCCCCTCCCCACATCCCCCTCTTTAGGGGTTCGG
GTGGTAACAACCGCGATGTTTTCCGGTGGCGGCGGCCGCTGTCCCCGAGGAAAGTCGGCGGCCAGGGCGGCGTCC
GGGTTTTTTGCGCCCGCGGCCCTCGCGGAGCCGGCGGGGACCCCCGCTTGTCTGAGGCAAACTTTTACAACCCC
TACCTCGCCCCAGTCGGGACGCAACAGAAGCCGACCGGGCCAACCCAGCGCCATACGTACTATAGCGAATGCGATGAA
TTTCGATTTCATCGCCCCGCGGTGCTGGACGAGGATGCCCCCGGAGAAGCGCGCCGGGGTGCACGACGGTCACCTC
AAGCGCGCCCCAAGGTGTACTGCGGGGGGACGAGCGCGACGTCTCCGCGTCGGGTGGGGCGGCTTCTGGCCGCGG
CGCTCGCGCCTGTGGGGCGCGGTGGACCACGCCCCGGCGGGGTCAACCCACCGTCACCGTCTTTACGTGTACGAC
ATCCTGGAGAACGTGGAGCACGCGTACGCATGCGCGCGGCCAGTTCCACGCGCGGTTTATGGACGCCATCACACCGA
CGGGGACCGTCATCACGCTCCTGGGCTGACTCCGGAAGGCCACCGGGTGGCCGTTACGTTTACGGCACGCGGCAGT

10

20

30

40

ACTTTTACATGAACAAGGAGGAGGTCGACAGGCACCTACAATGCCGCGCCCCACGAGATCTCTGCGAGCGCATGGCCG
CGGCCCTGCGCGAGTCCCCGGGCGCGTCGTTCCGCGGCATTTCCGCGGACCACTTCGAGGCGGAGGTGGTGGAGCGCA
CCGACGTGTACTACTACGAGACGCGCCCCGCTCTGTTTTACCGCGTCTACGTCCGAAGCGGGCGCGTGCTGTCTGCTACC
TGTGCGACAACCTTCTGCCCCGCCATCAAGAAGTACGAGGGTGGGGTTCGACGCCACCACCCGGTTCATCCTGGACAACC
CCGGGTTTCGTACCTTCGGCTGGTACCGTCTCAAACCGGGCCGGAACAACACGCTAGCCCAGCCGGCGGCCCGATGG
CCTTCGGGACATCCAGCGACGTGAGTTTAACTGTACGGCGGACAACCTGGCCATCGAGGGGGGCATGAGCGACCTAC
CGGCATACAAGCTCATGTGCTTCGATATCGAATGCAAGGCGGGGGGGAGGACGAGCTGGCCTTTCCGGTGGCCGGGC
ACCCGGAGGACCTGGTCATCCAGATATCCTGTCTGCTCTACGACCTGTCCACCACCGCCCTGGAGCACGTCTCTCTGT
TTTCGCTCGGTTCTGCGACCTCCCCGAATCCCACCTGAACGAGCTGGCGGCCAGGGGGCTGCCACGCCCCGTGGTTC
TGGAATTGACAGCGAATTGAGATGCTGTTGGCCTTCATGACCTTGTGAAACAGTACGGCCCCGAGTTCGTGACCG
GGTACAACATCATCAACTTCGACTGGCCCTTCTTGCTGGCCAAGCTGACGGACATTTACAAGGTCCCCCTGGACGGGT
ACGGCCGCATGAACGGCCGGGCGTGTTTCGCGTGTGGGACATAGGCCAGAGCCACTTCCAGAAGCGCAGCAAGATAA
AGGTGAACGGCATGGTGAACATCGACATGTACGGGATTATAACCGACAAGATCAAGCTCTCGAGCTACAAGCTCAACG
CCGTGGCCGAAGCCGTCCTGAAGGACAAGAAGAAGGACCTGAGCTATCGCGACATCCCCGCCTACTACGCCGCCGGGC
CCACGCAACGCGGGGTGATCGGCGAGTACTGCATACAGGATTCCTGCTGGTGGGCCAGCTGTTTTTTAAGTTTTTGC
CCCATCTGGAGCTCTCGGCCGTCGCGCGCTTGGCGGTATTAACATCACCCGCACCATCTACGACGGCCAGCAGATCC
GCGTCTTTACGTGCGCTGCTGCGCCTGGCCGACCAGAAGGGCTTTATCTGCCGGACACCCAGGGGCGATTTAGGGGCG
CCGGGGGGGAGGCGCCCAAGCGTCCGGCCGACGCCGGGAGGACGAGGAGCGGCCAGAGGAGGAGGGGGAGGACGAGG
ACGAACGCGAGGAGGGCGGGGGCGAGCGGGAGCCGGAGGGCGCGGGGAGACCGCCGGCCGGGCACGTGGGGTACCAGG
GGGCCAGGGTCTTGACCCCACTTCCGGGTTTCATGTGAACCCCGTGGTGGTGTTCGACTTTGCCAGCCTGTACCCCA
GCATCATCCAGGCCCCAACCTGTGCTTCAGCACGCTCTCCCTGAGGGCCGACGCAGTGGCGCACCTGGAGGCGGGCA
AGGACTACCTGGAGATCGAGGTGGGGGGGCGACGGCTGTTCTTCGTCAAGGCTCACGTGCGAGAGAGCCTCCTCAGCA
TCCTCCTGCGGGACTGGCTCGCCATGCGAAAGCAGATCCGCTCGCGGATTCCCCAGAGCAGCCCCGAGGAGGCCGTGC
TCCTGGACAAGCAACAGGCCGCCATCAAGGTCGTGTGTAACCTCGGTTTACGGGTTACGCGGAGTGCAGCACGGACTCC
TGCCGTGCCGTGACGTTGCCGCGACGGTGACGACCATCGGCCGCGAGATGCTGCTCGCGACCCGCGAGTACGTCCACG
CGCGCTGGGCGGCCTTCGAACAGCTCCTGGCCGATTTCCCGAGGCGGCCGACATGCGCGCCCCCGGGCCCTATTCCA
TGCGCATCATCTACGGGACACGGACTCCATCTTTGTGCTGTGCCGCGGCCTCACGGCCGCCGGGCTGACGGCCGTGG
GCGACAAGATGGCGAGCCACATCTCGCGCGCGCTGTTTCTGTCCCCCATCAAACCTCGAGTGCGAAAAGACGTTACCA
AGCTGCTGCTGATCGCCAAGAAAAAGTACATCGGCGTCATCTACGGGGTAAGATGCTCATCAAGGGCGTGGATCTGG
TGCGCAAAAACAACCTGCGCGTTTATCAACCGCACCTCCAGGGCCCTGGTCGACCTGCTGTTTTACGACGATACCGTAT
CCGGAGCGGCCCGCGCTTAGCCGAGCGCCCCGAGAGGAGTGGCTGGCGCGACCCCTGCCCGAGGGACTGCAGGCGT
TCGGGGCCGTCTCGTAGACGCCCATCGGCGCATACCGACCCGGAGAGGGACATCCAGGACTTTGTCCTCACCGCCG
AACTGAGCAGACACCCGCGCGGTACACCAACAAGCGCCTGGCCACCTGACGGTGTATTACAAGCTCATGGCCCGCC
GCGCGCAGGTCCCGTCCATCAAGGACCGGATCCCGTACGTGATCGTGGCCAGACCCGCGAGGTAGAGGAGACGGTCG
CGCGGCTGGCCGCCCTCCGCGAGCTCGACGCGCGCCCGCCAGGGGACGAGCCGCCCCCCCCCGGGCCCTGCCCTCCC
CGGCCAAGCGCCCCGGGAGACGCGGTTGCATGCCGACCCCGGGAGGCGCGTCCAAGCCCCGCAAGCTGCTGGTGT
CCGAGCTGGCCGAGGATCCCGCATACGCCATTGCCACGGCGTCGCCCTGAACACGGACTATTACTTCTCCACCTGT

10

20

30

40

TGGGGGCGGCGTGCGTGACATTCAAGGCCCTGTTTGGGAATAACGCCAAGATCACCGAGAGTCTGTTAAAAAGGTTTA
TTCCCGAAGTGTGGCACCCCCCGACGACGTGGCCGCGCGGCTCCGGGCCGAGGGTTCGGGGCGGTGGGTGCCGGCG
CTACGGCGGAGGAAACTCGTCGAATGTTGCATAGAGCCTTTGATACTCTAGCATGAGCCCCCGTCGAAGCTGATGTC
CCTCATTTTACAATAAATGTCTGCGGCCGACACGGTCGGAATCTCCGCGTCCGTGGGTTTCTCTGCGTTGCGCCGGAC
CACGAGCACAAACGTGCTCTGCCACACGTGGGCGACGAACCGGTACCCCGGGCACGCGGTGAGCATCCGGTCTATGAG
CCGGTAGTGACAGGTGGGCGGACGTGCCGGGAAAGATGACGTACAGCATGTGGCCCCGTAAGTGGGGTCCGGGTAAAA
CAACAGCCGCGGGTCGCACGCCCCGCTCCGCGCAGGATCGTGTGGACGAAAAAAGCTCGGGTTGGCCAAGAATCCC
GGCCAAGAGGTCCTGGAGGGGGGCGTTGTGGCGGTGCGCCAACACGACCAAGGAGGCCAGGAAGGCGCGATGCTCGAA
TATCGTGTGATCTGCTGCACGAAGGCCAGGATTAGGGCCTCGCGGCTGGTGGCGGCGAACC GCCCGTCTCCGCGCTT
GCACGCGGGACAGCAACCCCCGATGCCTAGGTAGTAGCCATCCCGGAGAGGGTCAGGCAGTTGTGCGCCACGGTCTG
GTCCAGACAGAAGGGCAGCGAGACGGGAGTGGTCTTACCAGGGGCACCAGAGCGAGCGCACGATGGCGATCTCCTC
GGAGGGCGTCTGGGCGAGGGCGGCGAAAAGGCCCGGATAGCGCTGGCGCTCGTGTAACACAGCTCCTGTTTGCGGGC
GTGAGGCGGCAGGCTCTTCCGGGAGGCCCGACGCACCACGCCAGAGTCCCGCCGGCCGAGAGGAGCGCGACCGCCG
GCGCTCCTTGCCGTGATAGGGCCCGGGCCGGGAGCCGCGCGATGGGGTTCGGTGTATACATAGGTACACAGGGTGT
GCTCCAGGGACAGGAGCGAGATCGAGTGGCGTCTAAGCAGCGCGCCCGCTCACGGACAAATGTGGCGAGCGCGGTGG
GCTTTGGTACAAATACCTGATACGTCTTGAAGGTGTAGATGAGGGCACGCAACGCTATGCAGACACGCCCCTCGAACT
CGTTCGCGCAGGCCAGTTTGGCCTTGTGGAGCAGCAGCTCGTCGGGATGGGTGGCGGGGGGATGGCCGAACAGAACCC
AGGGGTCAACCTCCATCTCCGTAATGGCGCACATGGGGTCACAGAACATGTGCTTAAAGATGGCCTCGGGCCCCGCGG
CCCGAAGCAGGCTCACAAACGGCCCCCGTCCCCGGGCTGCGTCTCGGGGTGAGCCTCGAGCTGGTCGACGACGGGTA
CGATACAGTCGAAGAGGCTCGTGTTGTTTTCCGAGTAGCGGACCACGGAGCCCCGGAGTCTGCGCAGGGCCAGCCAGT
AAGCACGCACCAGTAACAGGTTACACAGCAGGCATTCTCCGCCGGTGCGCCCGCGCCCCCGGCCGTGTTTCAGCACGG
TGGCCATCAGAGGGCCCAGGTCGAGGTCGGGCTGGGCATCGGGTTCGGTAAACTGCGCAAAGCGCGGAGCCACGTGCG
GCGTGCGTGCCCCGCGATGCGCTTCCCAGGACTGGCGGACCGTGGCGCGACGGGCCCTCCGCGGCAGCGCGCAGCTGGG
GCCCCGACTCCCAGACGGCGGGGGTGCCGCGCAGGAGCAGCAGGACCAGATCCGCGTACGCCCACGTATCCGGCGACT
CCTCCGGTCTCGCGTCCCCGGCGACCGTCTCGAATTCCCCGTGCGAGCGGGCGCGCGTACAGCAGCTGTCCCCGC
CCCCGCGCCGACCCTCCGTGCAGTCCAGGAGACGGGCGCAATCCTTCCAGTTCATCAGCGCGGTGGTGAGCGACGGCT
GCGTGCCGGATCCCGCCGACCCCGCCCCCTCCTCGCCCCGGAGGCCAAGGTTCCGATGAGGGCCCGGGTGGCAGACT
GCGCCAGGAACGAGTAGTTGGAGTACTGCACCTTGGCGGCTCCCGGGGAGGGCGAGGGCTTGGGTGCTTCTGGGCAT
GCCGCCCGGGCACCCCGCGTCCGTACGGAAGCAGCAGTGGAGAAAAAAGTGCCGGTGGATGTGTTTTATGGTGAGGG
CAAAGCGTGCGAAGGAGCCGACCAGGGTCGCCTTCTTGGTGCGCAGAAAGTGGCGGTCCATGACGTACACAACTCGA
ACGCGGCCACGAAGATGCTAGCGGCGCAGTGGGGCGCCCCCAGGCATTTGGCACAGAGAAACGCGTAATCGGCCACCC
ACTGAGGCGAGAGGCGGTAGGTTTGCTTGTACAGCTCGATGGTGCAGCAGACCAGACAGGGCCGGTCCAGCGCGAAGG
TGTCGATGGCCGCCGCGGAAAAGGGCCCGGTGTCCAAAAGCCCCCTCCCCACAGGGATCCGGGGGCGGGTTGCGGGGTC
CTCCGCGCCCCGCCGAACCCCTCCGTGCCCCGCCCCCGCGGGCCCTTGAGGGGGCGGTGACCACGTGCGCGGCGA
CGTCTCTGTCGAGCGTACCGACGGGCGGCACACCTATCACGTGACTGGCCGTGAGGAGCTCGGCGCAGAGAGCCTCGT
TAAGAGCCAGGAGGCTGGGATCGAAGGCCACATACGCGCGCTCGAACGCCCCCGCTTCCAGCTGCTGCCGGGGGACT
CTTCGCACACCGCGACGCTCGCCAGGACCCCGGGGGGCGAAGTTGCCATGGCTGGGCGGGAGGGGCGCACGCGCCAGC

10

20

30

40

GAAC TTTACGGGACACAATCCCCGACTGCGCGCTGCGGTCCCAGACCCTGGAGAGTCTAGACGCGCGCTACGTCTCGC
GAGACGGCGCGCATGACGCGGCCGTCTGGTTCGAGGATATGACCCCCGCCGAGCTGGAGGTTGTCTTCCCGACTACGG
ACGCCAAGCTGAACTACCTGTGCGGGACGCAGCGGCTGGCCTCCCTCCTGACGTACGCCGGGCTATATAAGCGCCCCG
ACGACGCGCGCGCCCGCAGACCCCGGACACCGCGTGTGTGCACGGCGAGCTGCTCGCCCGCAAGCGGGAAAGATTCTG
CGGCGGTTCATTAACCGGTTCTTGACCTGCACCAGATTCTGCGGGGCTGACGCGCGTGCTGTTGGGCGGGACGGTTCTG
CGAACCTTTTGGTGGGTTTACGCGGGCACGCACGCTCCCATCGCGGGCGCCATGGCGGGACTGGGCAAGCCCTACACC
GGCCACCCAGGTGACGCCTTCGAGGGTCTCGTTTTCAGCGAATTTCGGCTTATCGTCCCATCTACGTTGCGGGGCGGGGAC
GGGGAGGCGGGCCCTACTCTCCCTCCAGCCTCCCTCCAGGTGCGCCTTTCAGTTTCATGGCCATGACGGGTCCGAC
GAGTCGTTTCCCATCGAGTATGTACTGCGGCTTATGAACGACTGGGCGGAGGTCCCGTGCAACCCCTTACCTGCGCATA
CAGAACACCGCGGTGTCGGTGCTGTTTCAGGGGTTTTTTCATCGCCACACAACGCCCCGGGGGCGCGATTACGCCA
GAGCGGACCAATGTGATCCTGGGGTCCACCGAGACGACGGGGTTGTCCCTCGGCGACCTGGACACCATCAAGGGGCGG
CTCGGCCTGGATGCCCGGCCGATGATGGCCAGCATGTGGATCAGCTGCTTTGTGCGCATGCCCGCGTGACGCTCGCG
TTTCGGTTCATGGGCCCCGAAGATGCCGGACGGACGAGACGGATCCTGTGCCGCGCCGCGGAGCAGGCTATTACCCGT
CGCCGCCGAACCCGGCGGTCCCGGGAGGCGTACGGGGCCGAGGCCGGGCTGGGGGTGGCCGGAACGGGTTTCCGGGCC
AGGGGGGACGGTTTTTGGCCCGCTCCCTTGTAAACCAAGGGCCCTCCCGCCGTGGCACCAGGCCCTGCGGGGTCTT
AAGCACCTACGGATTGGCCCCCGCGCTCGTTTTTGGCGGCGGGACTCGTCTTGGGGGCCGCTATTTGGTGGGTGGTT
GGTGCTGGCGCGCGCCTATAAAAAAGGACGCACCGCCGCCCTAATCGCCAGTGCGTTCCCGACGCCTTCGCCCCACAC
AGCCCTCCCGACCGACACCCCATATCGCTTCCCGACCTCCGGTCCCGATGGCGTCCCGCAATTTACCGCCCCAACA
CCGTTACCACCGATAGCGTCCGGGCGCTTGGCATGCGCGGGCTCGTCTTGGCCACCAATAACTCTCAGTTTATCATGG
ATAACAACCACCCACACCCCGAGGGCACCAAGGGGCCGTGCGGGAGTTTCTCCGCGGTGAGGCGGCGGCACTGACGG
ACCTTGGTCTGGCCACGCAAAACAACAGTTTACCCCGCAGCCTATGTTGCGGGGCGACGCACCGGCCGCTGGTTGC
GGCCCGCTTTGGCCTGCGGCGCACCTATTACCTTTTGTGTTTCGAGAACCTTCGACGCCCCGGGACCCCGTGAGGCC
CAGGGAGTTCCTTCTGGGGTGTTTTAATCAATAAAAGACCACCAACGCACGAGCCTTGCCTTTAATGTCGTGTTTA
TTCAAGGGAGTGGGATAGGGTTCGACGGTTTGAACTTAACACACCAATAATCGAGCGCGTCTAGCCAGTAACATG
CGCACGTGATGTAGGCTGGTCAACACGGCGTCTGTGATGAAGCAGCGCCCCGGCGGGTCCGCTGTAAGTGTGTTGT
AGGCGGTAACAGGCGGGATCAGCACCGCCAGGGCGCTACGACCGGTGCGTTGCACGTAGCGTCGCGACAGAAGTGC
TTTGCCGATACGGGCGGGGGGCCGAATTGTAAGCGCGTCACCTCTTGGGAGTCATCGGCGGATAACGCACTGAATGGT
TCGTTGGTTATGGGGAGTGTGGTTCCTCAGGGAGTGGGTGCAACGCCCTCGGCCTCGGAATCCGAGAGGAACAACGAG
GTGGCGTCGGAGTCTTCGTCTGAGAGACATACAGGTCTGAAGCAGCGACACGGGCGGGGGGTAGCGTCGATGTGT
AGCGCGAGGGAGGATGCCACGAAGACACCCAGACAAGGAGCTGCCCCTGCGTGGATTTGTGGAAGACGCGGAAGCC
GGGACGGATGGGCGGTTTTTGGCGTGCCCGGAACCGAACC GCCGATACTCCCCGGGTGCTACATGCCGTTTTTGGGGC
TGGGGTTGGGGCTGGGGTTGGGGCTGGGGTTGGGGCTGGGGTTGGGGCTGGGGTTGGGGTTGGGGTTGGGGT
TGGGGCTGGGGTTGGGGTTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGC
TGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGC
CGGGGGCGCGCAGATGTGGTGGGCGTGGCCACCGGCTGCCGTGTAGTGGGGCGCGGGAAACCGGGCTCCGGGCGTA
ACACCGCCCTCCAGCGTCAAGTATGTGGGGGGCGGGCCTGACGTGCGGGGCGGGGTGACGGGTGGACCGCGGGAGGC
GGGGGAGAGGGACCTGCGGGAGAGGATGAGGTGCGCTCGGCCGGGTTCGCGCCTAAACAGGGGGCGGTGGGGTTCGGC

10

20

30

40

GGGTCCCAGGGTGAAGGGAGGGATTCCCGCGATTTCGGACAGCGACGCGACAGCGGGGCGCGTAAGGCGCCGCTGCGGC
CCGCCTACGGGAACCCTGGGGGGGGTTGGCGCGGGACCCGAGGTTAGCGGGGGGCGGCGGTTTTTCGCCCCCGGGCAA
ACCGTGCCGGTTGCGACCGGGGGCGGAACGGGATCGATAGGGAGAGCGGGAGAAGCCTGGCCGGCGGACTGGGGACCG
AGCGGGAGGGGCACACCAGACACCAAAGCGTGGGGCGCTGGCTCTGGGGGTTTGGGAGGGGCCGGGGGGCGCGCGAAA
TCGGTAACCGGGGCGACCGTGTCTGGGGAGGGCAGGCGGCCGCCAACCTGGGTGGTCTGCGGAAGCCTGGGTGGCGCGC
GCCAGGGAGCGTGCCCGGCGGTGTCTGGCGCGCGCGCGACCCGGACGAAGAAGCGGTAGAAGCGCGGGAGGAGGCGGGG
GGGCGGGGGGGCGGTGGCATCGGGGGGCGCCGGGGAACTTTGGGGGGACGGCAAGCGCCGGAAGTCTGCGGGGGGCC
ACGGGCGCCGGCCGCGTGTCTTTCGGCCGGGACGCCCCGCTGTGCTTCTGCGAGCCGTGACTGCCGGCCCAGGGGGCCGC
GGTGCACACTGGGACGTGGGGACGGACTGATCGGCGGTGGGCGAAAAGGGGTCCGGGGCAAGGAGGGGCGCGGGGCCG
CCGGAGTCTGTAGACGCGAGCTCCTCCAGGCCGTGAATCCATGCCACATGCGAGGGGGGACGGGCTCGCCGGGGGTG
GCGTCTGGTGAATAGCTGGGGGCCAGGCTTCCGGGCCCCAACGAGCCCTCCGCCCCAACAAAGGTCCGCCGGGCCGGGG
GTCGGGTTCGGGACCGAGGGGCTCTGGTCTGTCTGGGGGCGCGCTGGTACACCGGATGCCCCGGGAATAGCTCCCCGAC
AGGAGGGAGGCGTCGAACGGCCGCCCCGAGGATAGCTCGCGCGAGGAAGGGGTCTCTGTCTGGTGGCGCTCGCGGCGAGG
ACGTCTCTGCGCCGCCACCAACAAACGGGAGCTCCTCGGTGGCCTCGCTGCCAACAAACCGCACGTCTGGGGGGGCCGGGG
GGGTCCGGGTTTTCCACAACACCGCGACCGGGGTCTGAGATGTCCACGAGCACCAGGCACGGCGGGGCCCGGGCG
AGGGGCCGCTCGGCGATGAGCGCGGACAGGCGCGGGAGCTGTGCCGCCAGACACGCGTTTTTCGATCGGGTTAAGGTCG
GCGTGCAGGAGGCGGACGGCCACGTCTCGATGTCTGACGACACGGCATCGCGCAAGGCGGCGTCCGGCCCGCGAGCG
CGTGAGTCAAACAGCGTGAGGCACAGCTCCAGTTCCGACTCGCGGGAAAAGGCCGTGGTGTGCGGAGCGCCACGACG
ACGGGCGCGCCAGGAGCACTGCCGCCAGCACCAGGTCCATGGCCGTAACGCGCGCCGCGGGGGTGCGGTGGGTGGCG
GCGGCCGCGCACGGCGACGTGCTGGCCCGTGGGCCGGTAGAGGGCGTTGGGGGAGCGGGGGGTGACGCCTCGCGCCCC
CCCGAGGGGCTCAGCGTCTGCCCAGATTCCAGACGCGCGGTGAGAAAGGGCGTCGAAACTGTCATACTCTGTGTAGTCG
TCCGGAACATGCAGGTCAAAGAGCGGCCAGCGCGGTGCTTGGGAGACACATGCGCCCGAGGACGCTCACCGCCGCC
AGCGCCTGGGCGGGACTCAGCTTTCCAGCGCGGCGCCGCGCTCGGTTCCAGCTCGGGGACCGAGCGCCAGGGCGCC
AGGGGGTCTGGTTTTCGGACAACTTGCCGCGGCGCCAGTCTGCCAGCCGCGTGCCGAACATGAGGCCCCGGGTCTGGAGGG
CCTCCGGCCGAAAACGCTGGCAGCACGCGGATGCGGGCGTCTGGATGCGGGGTGAGGCGCTGCACGAATAGCATGGAA
TCTGCTGCGTTCTGAAACGCACGGGGGAGGGTGAGATGCATGTACTCGTGTGGCGGACCAGATCCAGGCGCCAAAAG
GTGTAAATGTGTTCCGGGGAGCTGGCCACCAGCGCCACCAGCACGTCTGTTCTCGTTAAAGGAAACGCGGTGCCTAGTG
GAGCTCTGGGGTCCGAGCGGCGGGCCCCGGGGCGCCGCGTACCCCCCATTCAGCTGGGCCCAGCGACACCCAAAC
TCGCGCGTGAGAGTGGTCTGCGACGAGGGGCGACGTAGAGCTCGGCCCGCCGATCCATCGAGGCCCCCATCTCGCCTGG
CGGTGGCGCACAAAGCGTCCGAAGAGCTGAAAGTTGGCGGCCTGGGCGTCTGCTGAGGGCCAGCTGAAACCGGTTGATG
ACGGTGAGGACGTACATGGCCGTGACGGTCTGAGGCGGACTCCAGGGTGTCCGTCTGGAAGCGGGGGGCGAATGCATGCC
GCCTCGGGACACATCAGCAGCGCGCCGAGCTTGTCTGTCACGGCCGGGAAGCAGAGCGCTACTGCAGTGCGGTTCCA
TCCGGGACCAAAAAGCTGGGGGCGAACGGCCTATCCAGCGTACTGGTGGCCTCGCGCAGCACCAGGGGGCCCCGGGCCT
CCGCTCACTCGCAGGTACGCCCTCGCCCCGGCGGCGCAGCATCTCGGGTCTGGCCTCTTGGCCGGGTGGGGCGGACGCC
CGGGCGCGGGCGTCTAGGGCGCGAAGATCCACGAGCAGGGGCGCGGGCGCGGCCCGCGCCCGCGCCGCTCTGGCCT
GTGGCCTTGGCGTACGCGCTATATAAGCCCATGCGGCGTTGGATGAGCTCCCCGCGCGCCCCGGAACCTCCTCCACCGCC
CATGGGGCCAGGTCCCCGGCCACCGCGTCCAATTCCGCCAACAGGCCCCCAGGGTGTCAAAGTTCATCTCCAGGCC

10

20

30

40

ACCCTTGGCACCACCTCGTCCCGCAGCCGGGCGCTCAGGTCGGCGTGTTGGGCCACGCGCCCCCGAGCTCCTCCACG
GCCCCGGCCCCGCTCGGCGCTCTTGGCGCCAGGACGCCCTGGTACTTGGCGGGAAGGCGCTCGTAGTCCCGCTGGGCT
CGCAGCCCCGACACAGTGTGGTGGTGTCTTGCAGGGCGCGAAGCTGCTCGCATGCCGCGCGAAATCCCTCGGGCGAT
TTCCAGGCCCCCCCCGGAACGCGGCCGAAGCGACCCCATACCTCGTCCCACTCCGCCTCGGCCTCCTCGAAAGACCTC
CGCAGGGCCTCGACGCGGCGACGGGTGTGAAGAGCGACTGCAGGCGCGGCCCTGTGCGCTCAGGAGGCCCGGGCCG
TCGCCGCTGGCCGCGCTTAGCGGGTGCGTCTCAAAGGTGCGCTGGGCATGTTCCAACCAGGCGACCGCCTGCACGTG
AGCTCGCGCGCCTTCTCCGTCTGGTCCAACAGAATCTCGACCTGATCCGCGATCTCCTCCGCGAGCGCGCCTGGTCC
AGCGTCTTGGCCACGGTCGCCGGGACGGCAACCACCTTCAGCAGGGTCTTCAGATTGGCCAGACCCTCGGCCTCGAGC
TGGGCCCGGCGCTCGCGCGCGGCCAGCACCTCCCGCAACCCCGCCGTGACCCGCTCGGTGGCTTCGGCGCGCTGCTGT
TTGGCGCGCACACGGCGTCTTGGTATCGGCCAGGTCTGTGGGTACGAATGCGACGTAGTCGGCGTACGCCGTG
TCCTTCACGGGGCTCTGGTCCACGCGCTCCAGCGCCGCCACACAGCCACCAGCGCGTCTCGCTCGGGCAGGGCAGG
GTGACCCCTGCCCGACAAGCTCGGCGGCCCGCCCGGGTCTGTGCGCACCGCGATATCTCCTCCGCGGCGGCGGCC
AGGTCCAGCGCCACGCTTCCGATCGCGCGCCGCGCGTGGGCCGGAGGGCGTCCAGGCGATCGCGGATATCCACGTAC
TCGGCGTAGCCCTTTTGAAAAACGGCACGTACTGGCGCAGGGCCGGCACGCCCCCAAGTCTTCCGACAGGTGTAGG
ACGGCCTCGTGGTAGTCGATAAACCCGTCTTTCACCTGGGCCCGCTCCAGCAGCCCCCGCGAGCCGCGAGAAGCCGC
GCCAGGGGCTCGGTGTCCACCCGAAACATGTGCGCGTACGTGTGCGCCGCGGCCCGAAGGCCGCGCTCCAGTCGATG
CGGTGAATGGCTGCGAGCGGGGGAGCATGGGGTGGCGCTGGTTCTCGGGGGTGTATGGGTAAACGCAAGGGCCGTC
TCCAGGGCAAGGGTCACCGCCTTGGCGTTGGTTCCAGCGCCTGCTCGGCCCGCTTTCGGAAGTCCCGGGGGTTGTAG
CCGTGCGTGCCCGCCAGCGCCTGCAGGCGACGGAGCTCGACCACGTCAAACCTCGGCACCGCTTTCACGCGGTCCAGC
ACGGCCTCCACGTGCGCGGCCCCAGCGCTCGTGGCTACTGCGGGCGCGCTGGGCCGCCATCTTCTCTCTGAGGTGCGCG
GTGGCGGCCTCAAGTTCGTGCGCGCGCGTGCCTGGCGCCGATGACCTTTCAGCTCCTGCAGGGCGCGCCCGCTG
GGGAGTGGTCCCCGGCCGTCCCTTCGGCGTGCAACAGGCCCCGAACCTGCCCTCGTGGCCCGCGAGGCTTTCGCG
GCGCCGGTGGTGCAGCGCGTGCAGGCGCTGGATCAGGGAGGCATGCTCTCCCTCCGGTTGGTTGGCGGCCCGGCGCAC
TGGACGACAAGGTGCGCGGCAGCCGACCCTAAGGTCTGAGCTGGCGATGGCCCCCGCGCGTCCAGGGCCAACCGA
GTCGCTTGACGTATCCCGCGGCGCTGTGCGCCATGGCCGCTAGGAAGGCCAGGGGGGAGGCCGGGTGCTGGCGGCC
GCGCCCAGGGCCGTCACTGCGTCGACCAGGACGCGGTGCGCCCGCACGGCCGATCCACCGTCGACGCGGGGTCTGCC
GTCGCGACGGCGGCGCTGCCGGCGTTGATGGCGTTCGAGACGGCGTGGGCTATGATCGGGGCGTGATCGGCGAAGAAC
TGCAAGAGAAAACGGAGTCTCGGGGGCGTTGGCGAACAGGTTCTTCAGCACCACCACGAAGCTGGGATGCAAGCCGGAC
AGAGCCGTGCGCGTGTCCGGAGTCGGGTGCTCCAGGGCATCTCGGTACTGCCCCAGCAGCCCCACATGTCCGCCCGC
AGCGCCGCCGTAACTCCGGGGGCGCCCCCGAACGGCCTCGGGGAGGTCCGACCAGCCCGCCGGCAGGGAGGCCCGC
AGGGTCTGTCAGGACGGCCGACAGGCCTTTAGCCCCACAAAGTCAGGGAGGGGCCGAGGACCCCTGGAGTTTGTGC
AAGAATTCTCCCGGCGTGCAGGGCCACCTTCGCCCGCTCCCGCGCTCCCTCGAGCATTGCTTCCAGGGAGCGCGCG
CGCTCCCGCAAACGGGCACGCGCATCGGGGGCGAGCTCTGCCGTGAGCTTGGCGGCATCCATGGCCCGCGCTGCCGC
AGCGCTTCCTCGGCCATGCGCGTGGCCTCTGGCGACAGCCCGCCGTCGTGCGGGTAGGGCGACGCGCCGGGCGCAGGA
ACAAAGGCCGCGTCTGTCCAGCTGCTGGCCAGGGCCGCATCTAGGGCGTCGAAGCGCCGCGAGCTCGGCCAGACCC
GAGCTGCGGCGCGCCTGCTGGTCTTAATGTGCGCGATGCTGCGCGCCAGCTCGTCCAGCGGCTTGCCTTCTATCAGC
CCTTGGTTGGCGGCGTCCGTGAGGACGGAGAGCCAGGCCGCCAGGTCTCGGGGGCGTCCAGCGTCTGGCCCCGCTGT

10

20

30

40

ATCAGATCCCACAGGATGGCCGTGGGGCTGGTCGCGATCGGGGGCGGGCGGGAATGGCGGCGCTCTGCGCGATG
TCCCGCGTGTGCTGGTCGAAGACAGGCAGGGACTCTAGCAGCTGGACCACGGGCACGACGGCGGCCGAAGCCACGTGA
AACCGGCGGTTCGTTGTTGTCGCTGGCCTGCAGAGCCTTGGCGCTGTATACGGCCCCCGGTAAAAGTACTCCTTAACC
GCGCCCTCGATCGCCGACGGGCCTGGGTCCGCACCTCCTCCAGCCGAACCTGAACGGCCTCGGGGGCCAGGGGGGGT
GGGCGCGGAGCCCCCTGCGGGGCGCCCCGGCCGGGGCGGGCATTACGCCGAGGGGGCCGGCGTGCTGTGAGACCGCG
TCGACCCCGCGAGCGAGGGCGTCGAGGGCCTCGCGCATCTGGCGATCCTCCGCCTCCACCCTAATCTCTTCGCCACGG
GCAAATTTGGCCAGAGCCTGGACTCTATACAGAAGCGTTCTGGGTGCGTCGGGGTGGCGGGGGCAAAAAGGGTGTCC
GGGTGGGCCTGCGAGCGCTCCAGAAGCCACTCGCCGAGGCGTGTATACAGATTGGCCGGCGGGGGCCGCGCAAGCTGC
AGCTCCAGGTCCGCGAGTTCCCCGTAAAAGGCGTCCGTCTCCCGAATGACATCCCTAGCCACAAGGATCAGCTTCGCC
AGCGCCAGGCGACCGATCAGAGAGTTTTCTGTCAGCACGTGCTGGACGAGGGGCAGATGGGCGGCCACGTGGGCCAGG
CTCAGGCGCGTGGAGGCCAGAAAGTCCCCACGGCCGTTTTCCGGGGCAGCATGCTCAGGGTAACTCCAGCAGGGCG
GCGGCCGGGCCGGCCACCCGGCCTGGGTGTGCGTCGGGGCCCCGTCTCGATGAGAAAGGCGAGGACGCGTTCAAAG
AAAAAATAACACAGAGCTCCAGCAGCCCCGAGAAGCCGGATACGGCGACCGTAAGGCGCTGATGGTGAGCCGCGAA
CACGCGGCGACCTCGCGGGCCAGGGCGGCGGAGCACGCGGTGAACCTAACCGCCGTGGCGGCCACGTTGGGTGGGCC
TCGAACAGCTGGGCAAGGTCTGCGCCCCGGGGCTCGGGTGAGCGGCGAGTCTTCAGCGCCTCGAGGGCCTGCGAGGAC
GCCGGAACCGTGGGCCCCGTGCTCCTCGCCCGCCTCGGCGACCGGCGGCCCGCCGGGTGGGGGGTGGCGAGGCGAGG
ACAGGCTCCGGAACGGAGGCGGGGACCGCGGCCCCGACGGGGGTTTTGCCCTTTGGGGGTGGATTTCTTCTTGGTTTTG
GCAGGGGGGGCCGAGCGTTTCTTTTTCTCCCCGAAGTCAGGTCTTCGACGCTGGAAGGCGGAGTCCAGGTGGGTGCG
CGGCGCTTGGGAAGGCCGGCCGAGTAGCGTGCCCGGTGCCGACCAACCGGGACGACGCCCATCTCCAGGACCCGCATG
TCGTGCTCATCTTCTTCGCGCCGCTCTGCGGCGGGGGGCTTGGGGGCGGAGGGAGGCGGTGGTGGGATCGCGGAGGGT
GGGTGCGGCGAGGGTGGGTGCGCGGAGGGGGGATCCGTGGGTGGGGTACCCTTCAGGGCCACCGCCATACATCGTCG
GGCGCCCGATTGCGGCGCTTGGCCTCTGGTTTTGCGGACGGACCGGCCGTCCCCGGGATGTCTCGGAGGCCCTGTGCG
TCGCGACGGGGCCGGGTGGGTGGCGGCGACTGGGCGGCTGTGGGCGGGTGGGGCCCCGTGCCCCCTACCCCTCCCGG
GGGCCACGCCGACGAGGGCTCCCCAGGCCCGCGATCTCGCCCCGAGGGGTGCGTGATGGCCACGCGCCGTTCG
CTGAACGCTTCGTCTGCAAGTAAGTCTCGCTGGCCCCGTAAAGATGCAGAGCCGCGGCCGTCAAGTCCGAGGAGCC
GCGGGTTCCGGGGCCGACGGCACGAAAAACACCATGGCTCCCGCCACCGTACGTCCGGGCGATCGCGGGTGTAAATAC
GTCAGGTATGGATACATGTCCCCCGCCGCACTTTGGCGATGAACGCGGGGGTGCCCTCCGGAAGGCCGTGCGGGTCA
AAAAGGTATGCGGTGTCGCCGTCCCTGAACAACCCATCCCTAGGGGGCCAATGGTTAGGAGCGGTGTACGACAGGGGG
CGCAGGGGCCACGGGCCGGCGAAGAACGTGTGTGCGGGGCATTGTGTCTCCAGCAGGCCCCGCGGGGCTCCCCGAAG
AAGCCACCTCGCCGTATACGCGCGAGAAGACACAGCGCAGTCCGCCGCGCGCCCTGGGTACTCGAGGAAGTTGGGG
AGCTCGACGATCGAACACATGCGCGGCGGGCCAGGGCCCCGCGGTGCGCGCGCTCCACTCGCCCCCTCGACCAAACAA
CCCTCGATGGCCTCCGCGGACAGAACGTGCGGAGGGGCCACATCAAATATGAGGCTGAGAAAGGACAGCGACGAGCGC
ATGCACGATACCGACCCCCCGGCTCCAGGTGGGCGCGAACTGGTTCCGAGCACCGGTGACCACGATGTGCGGATCC
CCCCCGCTTCCATCGTGGAGTGGGTGGGGTGCCGCGATCATATGTGCCCTACTGGCCAGAGACCGGCCCTGTTTA
TGGACCGGACCCCCGGGGTGTAGTGTGTTTTCCGCCACCCATGCCCCGTACCATGGCCCCGGTTCCCTGATTAGGCT
ACGAGTCGCGGTGATCGCTTCCAAAAACCGAGCTGCGTTTTGTCTGTCTTGATCTTTCCCCCCCCCCCCCGCCGCCG
CACACCATAACACCGAGAACAACACACGGGGGTGGGCGTAACATAATAAAGCTTTATTGGTAACTAGTTAACGGCAAG

10

20

30

40

TCCGTGGGTGGCGCGACGGTGTCTCCGGGCTCATCTCGTCGTCTCGACGGGGGTGTTGGAATGAGGCGCCCCCTCG
CGGTCCGCCTGGCGTGGGCCGTGCCCATAGGCCTCCGGCTTCTGTGCGTCCATGGGCATAGGCGCGGGGAGACTGTTT
CCGGCGTCGCGGACCTCCAGGTCCCTGGGAGACTCCGGTCCGGCTAACGGACGAAACGCGGAAGCGCGAAACACGCCG
TCGGTGACCCGCGAGGAGCTCGTTCATCAGTAACCAATCCATACTCAGCGTAACGGCCAGCCCCCTGGCGAGACAGATCC
ACGGAATCCGGAACCGCGGTCTGTCTGGCCCAGGGGGCCGAGGCTGTAGTCCCCCAGGCCCCCTAGGTGCGGACGGCTC
GTAAGCACGACGCGGTGCGGCCGCGGGGCTTTGCGGGGGGGCGTCTCGGGCGCATGCGCCATTACCTCTCGGATGGCC
GCGGCGCGCTGGTGGCCGAGCTGACCAAGGGCGCCACGACCACGGCGCGCTCCGTCTGCAGGCCCTTCCACGTGTCTG
TGGAGTTCTTGACAAACTCGGCCACGGGCTCGGGTCCCGCGGCCGCGCGCGCGGCTTGATAGCAGGCCGAGAGACGC
CGCCAGCGCGCTAGAAACTGACCCATGAAGCAAAACCCGGGGACCTGGTCTCCCGACAGCAGCTTCGACGCCCGGGCG
TGAATGCCGGACACGACGGACAGAAACCCGTGAATTTGCGCGCGGACCACGGCCAGCAGTTGTCTCTGTGCGACACC
TGGGCCGCCAGCTCGTCGACACCCCCAGGTGCGCCGTGGTTTCGGTGATGACGGAACGCAGGCTCGCGAGGGACGCG
ACCAGCGCGCGCTTGGCGTCTGTGATACATGCTGCAGTACTGACTCACCGCTCCCCCATGGCCTCGGGGGGCCAGGGC
CCCAGGCGGTGCGGCGTGTCCCCGACCACCGCATACAGGCGGCGCCCGTCTCGTCTCGAACCGACACTCGAAAAAGGCG
GAGAGCGTGCGCATGTGCAGCCGAGCAGCAGATGGCGTCTTCCAGTTGGCGAATCAGGGGGTCTGCGCGCTCGGCG
AGGTCTGCAGCACCCCCCGGGCGGCCAGGGCGTACATGCTAATCAACAGGAGGCTGGTGGCCACCTCGGGGGCGGG
GGGGGCTGCAGCTGGACCAGGGGCCGCGAGCTGCTCGACGGCACCCCTGGAGATCACGTACAGCTCCCGGAGCAGCTGC
TCTATGTTGTGCGCCATCTGCATAGTGGGGCCGAGGCCGCCCGGGCGGCCGGTTTCGAGGAGGGTAATCAGCGCGCCC
AGTTTGGTGGCATGGCCCTCGACCGTGGGGAGATAGCCCAGCCCAAAGTCCCGGGCCCAGGCCAACACACGCAGGGCG
AACTCGACCGGGCGTGGAAGGTAGGCCGCGCTACACGTGGCCCTCAACGCGTCCCCGACCACCAGGGCCAGAACGTAG
GGGACGAAGCCCGGGTGGCGGAGGACGTTGGGGTGAATGCCCTCGAGGGCGGGGAAGCGGATCTGGGTGCGCGCGGCC
AGGTGGACAGAGGGGGCGTGGCTGGGCTGCCCCAGGGGAGAAGCGCGGACAGCGGCGTGGCCGGGGTGGTGGGGTG
ATGTCCCAGTGGGTCTGACCATACACGTGATCCAGATGAGCGCCGTCTCGCGGAGAAGGCTGGGTTGACCGGAAC
AAGCGGCGCTCGGCCGTCTCAAACCTCCCCACGAGCGCCCGCCGAGGCTCGCCAGATGTTCCGTGCGCACGGCCGGA
CCCATGATACGCGCCAGCGTCTGGCTCAGAACGCCCCCGACAGGCCGACCGCTCGCAGAGCCGCCCGTGCCTGTGC
TCGCTGGCGCCCTGGACCCGCTGAAAGTTTTTACGTAGTTGGCATAGTACCCGTATTTCCCGCGCCAGACCAAACAG
TTCGACCCCGCGAGGGCAATGCACCCAAAGAGCTGCTGGACTTCGCCGAGTCCGTGGCCGGCGGGCGTCCGCGCGGGG
ACGCCCCCGCCAGAAACCCCTCCAGGGCCGAAAGGTAGTGCCTGCAGTGCAGGGCGTGAACCCAGCGTCGATCAGG
GTGTTGATCACCACGGAGGGCGAATTGGTATTCTGGATCAACGTCCACGTCTGCTGCAGCAGAGCCAACAGCCGCTGC
TGGGCGCCGGCGAGGGCTGCTCCCCGAGCTGCAGCAGGCTGGAGACGGCAGGCTGGAAGACTGCCAGTGCCGACGAA
CTCAGGAACGGCACGTGGGATCAAACACGGCCACGTCCGTCCGCACGCGCGCCATTAGCGTCCCCGGGGGCGCACAG
GCCGAGCGCGGGCTGACGCGGCTGAGGGCCGTGCACACGCGCACCTCCTCGCGGCTGCGAACCATCTTGTGTCCTCC
AGTGGCGGAATCATATGGCCGGGTGATCTCCCGCACGGTGTGCTGAAACTGCGCCAACAGGGGCGGGGACCACA
GCCCCCGCTCGGGGGTCTGAGGTAAGTCCGTCACCGAGGGCCAAAGTAAAGAGGGGGCGTGTGAGGGGAGTGGGGT
GCGTCTGCTATGCGCTGGAGGTGCGCCGAGAAGCGTACCCGATTACTCACCAGGGCCAAGAACCGGAGGCCCTCT
TGCACGAACGGGGCGGGGAAGAGCAGGCTGTACGCCGGGGTGGTAAGGTTTCGCGCTGGGCTGCCCCAACGGGACCGGC
GCCATCTTGAGCGAGCTCTCCCCAAGGGCCTCGATGGAGGTCCGCGGGCTCATGGCCAAGCAGCTCTTGGTGACGGTT
TGCCAGCGGTCTATCCACTCCACGGCGCACTGGCGGACGCGGACCGGGCCCAGGGCCGCCGCGGTGCGAGGCCGGCGG

10

20

30

40

AATCCAGCGCATGGGACGTGTCGGAGCCGGTGACCGCGAGGATGGTGTCTTGATGACCTCCATCTCCCGGAAGGCCT
GGTCGGGGGGCCTCGGGGAGAGCCACCACCAAGCGGTGTACGAGCAACCCGGGGAGGTTCTCGGCCAAGAGCGCGTCT
CCGGAAGCCCGTGGGCCCCGGTGGAACGCGCACAGGTGTTCCAGCAGCGGCCGCCAGCATGCCCCGCGCGTCTGCCGGGG
CGATGGCCGTTTCCCGACAACAGAAACGCCGCCATGGCGGCGCGCAGCTTGGCCGTGGCCAGAAACGCCGGGTCTGCCG
CCCCGTTTGGCGTCTCGGCCGTGGGGGTTGGCGGTTGGCGAAGGCCGGCTAGGCTCGCCAATAGGCGCTGCATAGGTC
CGTCCGAGGGCGGACCGGCGGGTGAGGTCTGTACGACGGGGGCTCGGACGGGAGACCGCGGTCTGCCATGACGCCCCG
GCTCGCGTGGGTGGGGGACAGCGTAGACCAACGACGAGACCGGGCGGGAATGACTGTCTGTGCGCTGTAGGGAGCGGCG
AATTATCGATCCCCTGCGGCCCTCCAGGAACCCCGCAGGCGTTGCGAGTACCCCCGCGTCTTCGCGGGGTGTTATACGG
CCACTTAAGTCCCGGCATCCCGTTTCGCGGACCCAGGCCCGGGGGATTGTCCGGATGTGCGGGCAGCCCGGACGGCGTG
GGTTGCGGACTTTCTGCGGGGCGGCCCAAATGGCCCTTTAAACGTGTGTATACGGACGCGCGCGGGCCAGTCGGCCAAC
ACAACCCACCGGAGGCGGTAGCCGCGTTTGGCTGTGGGTGGGTGGTTCCGCCTTGTGTGAGTGTCTTTGACCCCC
CCCCCCCCCTCCCCGGGTCTTGCTAGGTGCGGATCTGTGGTTCGCAATGAAGACCAATCCGCTACCCGCAACCCCTT
CCGTGTGGGGCGGGAGTACCGTGGAATCCCCCACCACACGCGATACCGCGGGGCGAGGGCCTGCTTCGGCGCGTCC
TGCGCCCCCGATCTCTCGCCGCGACGGCCCAGTGCTCCCCAGGGGGTTCGGGACCCCGGAGGGCGGCCAGCACGCTGT
GGTTGCTTGGCCTGGACGGCACAGACGCGCCCCCTGGGGCGTGACCCCCAACGACGATACCGAACAGGCCCTGGACA
AGATCCTGCGGGGCACCATGCGCGGGGGGGCGGCCCTGATCGGCTCCCCGCGCCATCATCTAACCCGCCAAGTGATCC
TGACGGATCTGTGCCAACCCAACGCGGATCGTGCCGGGACGCTGCTTCTGGCGCTGCGGCACCCCGCCGACCTGCCTC
ACCTGGCCACACGCGCGCCCCGCCAGGCCGGCAGACCGAGCGGCTGGGCGAGGCCTGGGGCCAGCTGATGGAGGCGA
CCGCCCTGGGGTCGGGGCGAGCCGAGAGCGGGTGCACGCGCGCGGGCCTCGTGTCTGTTAACTTCTTGGTGGCGGCGT
GTGCCGCTCTGACGACGCGCGCGACGCGCCGATGCGGTACGGGCCACGTACCGGCAACTACCGCGGGACGCGGG
TGGGGGCGCGCTGGATCGTTTTTCCGAGTGTCTGCGCGCATGGTTACACGACGCTCTTCCCCACGAGGTATGCG
GGTTTTTCGGGGGGCTGGTGTCTGGGTACCCAGGACGAGCTAGCGAGCGTCACCGCCGTGTGCGCCGGGCCCCAGG
AGGCGGCGCACACCGGCCACCCGGGCGGGCCCCGCTCGGCCGTGATCCTCCCGCGTGTGCGTTCTGTGGACCTGGACG
CCGAGCTGGGGCTGGGGGGCCCGGGCGCGCGTTTCTGTACCTGGTATTCACTTACCGCCAGCGCCGGGACCAGGAGC
TGTGTTGTGTACGTGATCAAGAGCCAGTCCCCCGCGCGGGTTGGAGCCGGCCCTGGAGCGGCTGTTTGGGCGCC
TCCGATCACCAACAGATTACGGCACCGAGGACATGACGCCCCGGCCCCAAACCGAAACCCGACTTCCCCCTCG
CGGGCTGGCCGCAATCCCCAAACCCCGCGTTGCTCGGCTGGCCAGGTCACGAACCCCCAGTTCGCCGACAGGCTGT
ACCGCTGGCAGCCGACCTTCGGGGGCGCCCCACCGCACGCACCTGTACGTACGCCGCCTTTGCGAGCTCGGCATGA
TGCCCGAGGATAGTCCCGCTGCCTGCACCGCACCGAGCGCTTTGGGGCGGTGAGCGTCCCGTGTATTCTGGAAG
GCGTGGTGTGGCGCCCCGGCGAGTGGCGGGCATGCGCGTGAGCGTAGCAAACGCCCCGCCACACAACGCTCCGCCCC
CAACCCCTTCCCCGCTGTCACTCGTGGTTCTGTTGACCCGACGTCCGCCAAATAAAGCCACTGAAACCCGAAACGCGA
GTGTTGTAACGTCTTTGGGCGGGAGGAAGCCCGTATAGCATACATTATACGAAGTTATAGCGCGAAGTTCCTATTCT
CTAGAAAGTATAGGAACTTCGAATTGGTCGACGGATCCAACCGCGGAAGACCCAGGCCGCTCGGGTGTAACGTTAGA
CCGAGTTCGCCGGGCGGCTCCGCGGGCCAGGGCCCGGGCACGGGCCTCGGGCCCCAGGCACGGCCGATGACCGCCT
CGGCCTCCGCCACCCGGCGCCGAACCGAGCCCGGTGCGCCCGCTCGCGGGCCACGAGCCGCGGCGGCCAGGCGGG
CGGCCGAGGCCAGACCACAGGTGGCGCACCCGGACGTGGGGCGAGAAGCGCACCCGCGTGGGGGTGCGGGGGTTCG
CGGGGTGCGGGGGGCTTCGGCGCCCCCTCCCCGCCGCGCGTTCGAGGCGCAGGCGCGCCAGGTGCTCTGCGGTGA

10

20

30

40

CGCGCAGGCGGAGGGCGAGGCGCGGCGGAAGGCGGAAGGGGCGTGAGGGGGGTGGGAGGGGTAGCCCCGCCCCCG
 GGCCCGCGCCGGGCGGTGGGGCCGGGGCCGGGGGCGGCGGCGGTGGGCCGGGCTCTGGCGCCGGCTCGGGCGGGG
 GGCTGTCCGGCCAGTCTGTCGTCATCGTCGTCGTCGACGCGGACTCGGGAACGTGGAGCCACTGGCGCAGCAGCAGCG
 AACAAGAAGGCGGGGGCCACTGGCGGGGGGCGGCGGCGGGGCGGCCGCGGCTCCTGACCACGGGTTCGAGT
 TGGGCGTGAGGTTACCTGGGACTGTGCGGTTGGGACGGCGCCCTGGGCCGGGCGGCCGGGGGCGGCGGGGGCCGC
 GATGGCGGCGGCGGCGGGCCATGATCAAGCTCATGGCGCCGCGCTCTGCTTCTGGAAGGCTGCGCTCCGCGGCGTGGA
 TGCTCCGGGAAAGTTGCGCTCCGCGGCAGGGATGCTCCTGGGAAGGTTGCGCTCCGCGGCAGGGATGCTCTGGGAA
 GGCTGGTCTTGGCCAGGATCGGGAACGCGCCGCTCGCTCTGCTTCTCTTGTCTTCGCTTGTCTCTGGATGGAACCAG
 ATTTGGTCTGAGTAGCTGTGAGCGTCTGGTGACCTGCTCGCCGCCCTGCGCCTTTAAGGAGTCTTCACCGGCCCGCG
 CCACTCTCCGCTGGGCCAATCAGCGAGCCGGAGGAGGCCCTTGGGGCCAGGAATCTTCCAGCAGTTTCGCGTCTGGTGG
 AGCTTCCCCGCTCCCTTGAGTAATCGGAGTTGTGGGTTCCGCCCTTGTCCAGAACTCTCCAGAGGTTTCTGGGGTTC
 ACTGGAGAGTACGGATTCTGAGGGGGAGGGTGTGGGGAAGTGCTGGTGCTACTAGTGACACTGTTGCTATGGCGACG
 CATTACTAAGGCTGTGTGGAATGGACAAGAAAGATCACCTCTAGCTCGGTGTTGTGTACAGTTTGTGTGATTTGTG
 GGGTTTCGCCAACTCGCACAGTTCTGAATATGGGGTTAAAGGCTAAAACTTAAGGGCTAAAACTTCTCCCCGCCAAG
 TTTAGGAGACCCAGGGAGATGCCTGGGGGCGTGTCCGGTGACGTGATCCTCTCCAATCGCGTTACAATGGCAGTGCTG
 CCTCTGACCTCATGGACTAATTTAGGAAGTAGAGGCTCTGTCCAGCACAGGCTCAAAGTTGCCGGGAGGGGCGGGGT
 GGGGGTGGGGGGGACCCCGGCTGCTCAGTTTGGATGTTCTGGAGCTCGGTACCCGCGATCGCCCCTAGAGGATCTA
 CTAGTCATATGGATAAGCCTGGGAACCTCGTCCAGGTGTCTGCAACCGAGAGTTCTCAGCCTCCAGCAGAGTCTGGT
 GGGGAGTGGGAGATAGGGTCAGCTCCAGCTGAGGTAGCATGTCTGCCACTGCAGGATCAATCTCTATTGTGACCAT
 TGTCATATAAAAGCCACACAGTCATATAACCCACAGATATATACTTAGCCAACCCATATTTGAGACACAGGGAGACCCC
 ACATGCAGATTCCCACAGTCGAGGCGAGGGCCAAATGAATTGCTAACACTTATATCAGACTCCTCAGATCAGTCTCCG
 CCTCCCCACCAAGGCCAAGGCCGATGACCTCATCCTCTGGGAGGGAGGCCGATTCTCATGCTAATTATTGCCTTTTG
 TCCACACTACCATCTGGAGGGCCTAAGAAGGGAGGGCTCCTCAGGGGAAGTGGAATTCTCAGGCTGTTCCCAGGGGA
 TGGCTCTCTCTGCCCCAGAGCTGGTAACAGACAAAAGCAAATGAATTGAGCTCCCCTTCTCAAATCCTTTTCAG
 ACCTCAAACGCCAGTGGTTACATTCTCAGAGCTGCCTGGACCCCTCCCCTCAGAGGACTGACTGGGGCTAAAGCCCT
 CATCTCAGGATCACAACTCTTCAGGGATCGGATCTCGGCCCGGGCTAGCACGCGTAAGAGCTCGGTACCTATCGATA
 GAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTAGTTTGTGTTTGTTCGTTTGTGTTTGTG
 GAGAGCGTATGTTAGTACTATCGATTACACAAAAAACCAACACACAGATGTAATGAAAATAAGATATTTTATTGCG
 GCGATCCGGAACCCCTAAT (SEQ ID NO: 1)

10

20

30

【 0 1 1 3 】

SEQ ID NO: 2 ネスチンプロモーター

aacctgaag agtttgtgat cctgagatga gggctttagc cccagtcagt cctctgaggg 60
 gaagggtcca ggcagctctg aggaatgtaa ccaactggcgt ttgaggtctg aaaaggattt 120
 ggagaagggg agctgaattc atttgctttt gtctgttacc agctctgggg gcagagagag 180
 agccatcccc tgggaacagc ctgagaattc ccacttcccc tgaggagccc tccttctta 240
 ggccctccag atggtagtgt ggacaaaagg caataattag catgagaatc ggcctccctc 300
 ccagaggatg aggtcatcgg ccttggcctt ggggtggggag gcggagactg atctgaggag 360
 tctgatataa gtgttagcaa ttcatttggc cctgcctccg actgtgggaa tctgcatgtg 420

40

gggtctccct gtgtctcaaa tatgggttg ctaagtatat atctgtgggt atatgactgt 480
 gtggctttta tatgacaatg gtcacaatag agattgatcc tgcagtggca ggacatgcta 540
 cctcagctgg agctgacctc atctccccac tccccaccag gactctgctg gaggctgaga 600
 actctcgggt gcagacacct ggacgaggtt caggcttata atatgactag tagatcctct 660
 agggggcgatc gcgggtaccg agctccagga acatccaaac tgagcagccg ggggtccccc 720
 cccccccac cccgccctc cggcaactt tgagcctgtg ctgggacaga gcctctagtt 780
 cctaaattag tccatgaggt cagaggcagc actgccattg taacgcgatt ggagaggatc 840
 acgtcaccgg acacgcccc aggcattctc ctgggtctcc taaactggc ggggagaagt 900
 tttagccctt aagttttagc ctttaacccc catattcaga actgtgcgag ttggcgaaac 960
 cccacaaatc acaaaaact gtacacaaca ccgagctaga ggtgatcttt cttgtccatt 1020
 ccacacaggc cttagtaatg cgtcgccata gcaacagtgt cactagtagc accagcactt 1080
 cccacacccc tccccctcag gaatccgtac tctccagtga accccagaaa cctctggaga 1140
 gttctggaca agggcggaac ccacaactcc gattactcaa gggaggcggg gaagctccac 1200
 cagacgcgaa actgttgaa gattcctggc cccaaggcct cctccggctc gctgattggc 1260
 ccagcggaga gtggcgggg cgggtgaaga ctcttaaag gcgcagggcg gcgagcaggt 1320
 caccagacgc tgacagctac tcagaacaa atctggttcc atccagagac aagcgaagac 1380
 aagagaagca gagcgagcgg cgcgttccc atcctcgcc aggaccagcc tccccagag 1440
 catccctgcc gcggagcgca acctcccag gagcatccct gccgcggagc gcaacttcc 1500
 ccggagcatc cagcccgcg agcgcagcct 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)

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

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.

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"

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

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"

Region 580..1113

/region_name="Ribonuc_red_lgC"

/note="Ribonucleotide reductase, barrel domain; pfam02867"

/db_xref="CDD:251578"

CDS 1..1137

10

20

30

40

/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 vearapvggq eaggpsaatq geaagaplah ghhyvcqrn gvmvlsdktp
 61 gsasyrisdn nfvcgsnct miidgdvvrq rqqdpgaaas papfvavtni gagsdggtag
 121 vafggtprrs agtstgtqta dyp tealggp pppprftlgg gccscrdtrr rsavfgegged
 181 pvgpaefvsd drssdsdsdd sedtdsetls hassdvsgga tyddaldsds ssddslqidg
 241 pvcprwsndt apldvcpgtg pggadaggps avdphaptpe agaglaadpa varddaegls
 301 dprprlgtgt aypvpleltp enacavarfl gdavnrepal mleyfrcar eetkrvpprt
 361 fgspprlted dfgllnyalv emqrlcldvp pvppnaympy yleyvtrlv ngfkplvsrs
 421 arlyrilgvl vhlrirtrea sfeewlske valdfglter lreheaqlvi laqaldhydc
 481 lihstphltv erglqsalky eefylkrfgg hmesvfmqmy triagflacr atrgmrhial
 541 gregswwemf kffhrlydh qivpstpaml nlgtmnyts scylvnpqat tnkatlrait
 601 snvsailarn ggiglcvaqf ndsgpgtasv mpalkvldsl vaahnkesar ptgacvylep
 661 whtdvavrln mkgvlgagea qrcdnifsal wmpdlffkrl irhldgeknv twtlfdrrts
 721 msladfhege feklyqhlev mgfgeqipi q elaygivrsa attgspfvvmf kdavnrhyy
 781 dtqgaaiags nlctevhpa skrsgvcnl gsvnlarcvs rqtfdgrrl davqacvlmv
 841 nimidstlqp tpqctrngdn lrmgigmqg lhtacklgl dlesaeqdl nkhaevmll
 901 samktsnalc vrgarpfnhf krsmyragrf hwerfpdarp ryegewemlr qsmmkhglrn
 961 sqfvalmpta asaqlsdvse gfaplfnlf skvtrdgetl rpnllllkel ertfsgkrl
 1021 evmdsladqk wsvaqalpcl ephplrrfk tafdydqkl idlcadrpy vdhqsmtly
 1081 vtekadgltl astlrvllvh aykrglktgm yyckvrkatn sgvfsgddni vmmscal (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

aacctgaag agtttgtgat cctgagatga gggcttagc cccagtcagt cctctgaggg 60
 gaagggtcca ggcagctctg aggaatgtaa ccactggcgt ttgaggctg aaaaggattt 120
 ggagaagggg agctgaattc atttgctttt gtctgttacc agctctgggg gcagagagag 180
 agccatcccc tgggaacagc ctgagaattc ccactcccc tgaggagccc tcccttctta 240
 ggccctccag atggtagtgt ggacaaaagg caataattag catgagaatc ggccctccctc 300
 ccagaggatg aggtcatcgg ccttgccctt ggggtggggag gcggagactg atctgaggag 360
 tctgatataa gtgttagcaa tcatattggc cctgcctccg actgtgggaa tctgcatgtg 420
 gggctccct gtgtcctaaa tatgggttgg ctaagtatat atctgtgggt atatgactgt 480
 gtggctttta tatgacaatg gtcacaatag agattgatcc tgcagtggca ggacatgcta 540
 cctcagctgg agctgacctc atctcccccac tccccaccag gactctgctg gaggctgaga 600
 actctcggtt gcagacacct ggacgaggtt 630 (SEQ ID NO: 4)

【 0 1 1 6 】

hsp68 : 熱ショックタンパク質68 SEQ ID NO: 5

10

20

30

40

caggcttattc atagactag tagatcctct aggggcgac gcggtaccg agtccagga 60
 acatccaaac tgagcagccg gggcccccc cccccccac cccgcccctc ccggcaactt 120
 tgagcctgtg ctgggacaga gcctctagtt cctaaattag tccatgaggt cagaggcagc 180
 actgccattg taacgcgatt ggagaggatc acgtaccgg acacgcccc aggcattctc 240
 ctgggtctcc taaacttggc ggggagaagt ttagccctt aagttttagc cttaacccc 300
 cataatcaga actgtgcgag ttggcgaaac cccacaaatc acaacaaact gtacacaaca 360
 ccgagctaga ggtgatcttt ctgtccatt ccacacaggc cttagtaatg cgtcgccata 420
 gcaacagtgt cactagtagc accagcactt cccacacccc tccccctcag gaatccgtac 480
 tctccagtga accccagaaa cctctggaga gtcttgaca agggcggaac ccacaactcc 540
 gattactcaa gggaggcggg gaagctccac cagacgcgaa actgctggaa gattcctggc 600
 cccaaggcct cctccggctc gctgattggc ccagcggaga gtgggcgggg ccggtgaaga 660
 ctctctaaag gcgcagggcg gcgagcaggt caccagacgc tgacagctac tcagaaccaa 720
 atctggttcc atccagagac aagcgaagac aagagaagca gagcgcgagg cgcggtcccc 780
 atcctcggcc aggaccagcc ttccccagag catccctgcc gcggagcgca accttcccag 840
 gagcatccct gccgcggagc gcaactttcc ccgagcctc cagcccgagg agcgcagcct 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 caggtaggtg ctttggaaac ttgccggctg ccgtgctcct gtgagcttgc gtcctcccc

86281 ggtttcctt gcgtcccg cttccggacc tgctctcgcc tatctcttt ggctctcgt

86341 gcgattcgtc aggcagcggc cttgtcgaat ctgcaccca ccactcgccg gacccgccga

86401 cgtccccctc cgagcccgcc gaaaccggc gcgtctgtt aaatggccag ccgcccagcc

86461 gcatcctctc ccgtcgaagc gcgggccccg gttgggggac aggaggccgg cggccccagc

86521 gcagccaccc agggggaggc cggcggggcc cctctcgccc acggccacca cgtgtactgc

86581 cagcgagtca atggcgtgat ggtgctttcc gacaagacgc ccgggtccgc gtcctaccgc

86641 atcagcgata gcaactttgt ccaatgtgt tccaactgca ccatgatcat cgacggagac

86701 gtggtgcgcg ggcgccccca ggaccgggg gccgcggcat cccccgtcc ctctgttgcg

10

20

30

86761 gtgacaaaca tcggagccgg cagcgacggc gggaccgccc tcgtggcatt cgggggaacc
 86821 ccacgtcgt cggcggggac gtctaccgt acccagacgg ccgacgtccc caccgaggcc
 86881 ctltgggggcc cccctctcc tccccgttc accctgggtg gcggctgttg ttctgtcgc
 86941 gacacacggc gccgctctgc ggtattcggg ggggaggggg atccagtcgg ccccgaggag
 87001 ttctgtcgg acgaccggtc gtccgattcc gactcggatg actcggagga caccgactcg
 87061 gagacgtgt cacacgcctc ctccgacgtg tccggcgggg ccacgtacga cgacgccctt
 87121 gactccgatt cgtcatcgga tgactccctg cagatagatg gccccgtgtg tcgccgtgg
 87181 agcaatgaca ccgcgccctt ggatgtttgc cccgggaccc ccggcccggg cggcgacgcc
 87241 ggtggtccct cagcggtaga cccacacgcg ccgacgccag aggccggcgc tggcttgcg
 87301 gccgatcccg ccgtggcccg ggacgacgcg gaggggcttt cggacccccg gccacgtctg
 87361 ggaacgggca cggcctaccc cgtccccctg gaactcacgc ccgagaacgc ggaggccgtg
 87421 gcgcgcttc tgggagatgc cgtgaaccgc gaaccgcgc tcatgctgga gtactttgc
 87481 cgggtgcgcc gcgaggaaac caagcgtgc cccccagga cattcggcag cccccctgc
 87541 ctacggagg acgactttgg gcttctaac tacgcgctg tggagatgca gcgcctgtg
 87601 ctggacgttc ctccggtccc gccgaacga tacatgccct attatctcag ggagtatgtg
 87661 acgcggctgg tcaacgggt caagccgtg gtgagccgt ccgctgcct ttaccgac
 87721 ctgggggttc tggtcacat gcggatccgg accgggagg cctccttga ggagtggctg
 87781 cgatccaagg aagtggccct ggattttggc ctgacggaaa ggcttcgca gcacgaagcc
 87841 cagctgtgta tcttgccca ggctctggac cattacgact gtctgatcca cagcacaccg
 87901 cacacgtgg tcgagcgggg gctgcaatc gccctgaagt atgaggagt ttacctaaag
 87961 cgttttggcg ggcaactat ggagtccgtc ttccagatgt acaccgcat cggcgctt
 88021 ttggcctgcc ggccacgcg cggcatgcgc cacatcggc tggggcgaga ggggtcgtg
 88081 tgggaaatgt tcaagtctt ttccaccgc ctctacgacc accagatgt accgtgacc
 88141 cccgccatgc tgaacctggg gaccgcaac tactacacct ccagctgcta cctgtaaac
 88201 cccagggcca ccacaacaa ggcgacctg cgggccatca ccagcaacgt cagtccatc
 88261 ctgcgccga acggggcat cgggctatgc gtgcaggcgt ttaacgactc cggccccgg
 88321 accgccagcg tcatccccg cctcaaggtc ctgactgc tggggcggc gcacaacaa
 88381 gagagcgcgc gtccgaccgg cgcgtcgtg tacctggagc cgtggcacac cgacgtcgg
 88441 gccgtgtcc ggatgaagg ggtcctgcc ggcgaagg cccagcgtg cgacaatat
 88501 ttacgcgcc tctggatgcc agacctgtt tcaagcgcc tgattcgcca cctggacggc
 88561 gagaagaacg tcatatggac cctgttcgac cgggacacca gcatgtcgt cggcacttt
 88621 cacggggagg agtgcagaa gctctaccag cacctcagg tcatgggtt cggcgagcag
 88681 ataccatcc aggagctggc ctatggcatt gtgcgcagt cggccacgac cgggagcccc
 88741 ttctcatgt tcaaagacgc ggtgaaccgc cactacatct acgacacca gggggcgcc
 88801 atcgccggt ccaacctctg caccgagatc gtccatccgg cctccaagcg atccagtgg
 88861 gtctgaacc tgggaagcgt gaatctggc cgatgcgtc ccaggcagac gtttacttt
 88921 gggcggtcc gcgacgccgt gcaggcgtg gtgctgatgg tgaacatcat gatcgacagc

10

20

30

40

88981 acgtacaac ccacgcccc gtgcacccgc ggcaacgaca acctgcggtc catgggaatc
 89041 ggcatgcagg gcctgcacac ggcctgcctg aagctggggc tggatctgga gtctgccgaa
 89101 tttaggacc tgaacaaca catcgccgag gtgatctgc tctcggcgat gaagaccagc
 89161 aacgcgctgt gcgttcgagg ggcctgtccc ttaaccact ttaagcgag catgtatgc
 89221 gccggccgt ttaactggga gcgcttccg gacgcccggc cgcggtacga gggcgagtgg
 89281 gagatgtac gccagagcat gatgaacac ggcctgcgca acagccagt tctcgcgtg
 89341 atgccaccg ccgctcggc gcagatctc gacgtcagc agggcttgc cccctgttc
 89401 accaacctgt tcagcaagg gaccgggac ggcgagacgc tgcgccccaa cagctcctg
 89461 ctaaaggaa tggaacgac gtttagcggg aagcgctcc tggagtgat ggacagtctc
 89521 gacgccaagc agtggtcctg ggcgagggc ctcctgtcc tggagccac caccctctc
 89581 cggcgattca agaccgctt tgaactgac cagaagtgc tgaatgacct gtgtcggac
 89641 cgcgccccct acgtcgacca tagccaatcc atgacctgt atgtacgga gaaggcggac
 89701 gggacctcc cagcctccac cctgtccgc ctctgttc acgcatataa gcgcggacta
 89761 aaaacaggga tgaactact caaggtcgc aaggcgacca acagcgggt ctgtggcggc
 89821 gacgacaaca ttgtctgat gagctcgcg ctgtgacga caaacccct ccgcggcagg
 89881 cccgcccca ctgtctgcg cgtccacgc tctccctgc tgccatgat tccgcggccc
 89941 cagcctctc cccgctctg acggccctta cgggacgag cgcgacggcg gacctggcga
 90001 tcagattcc aaagtcccc gacccgaga ggtacttcta cactccag tctccgaca
 90061 ttaaccact gcgtccctc agcatctta accgtggct gaaaccgag ctgttttcg
 90121 tgggggacga ggaggacgc tcaagctt cagaggcga gctcagctt taccgttcc
 90181 tcttcgtt cctgtcggc gccgacgacc tggttacgga aaacctgggc ggcctctccg
 90241 gcctgttga gcagaaggac attctccact actacgtgga gcaggaatgc atcgaagtgc
 90301 tacactcgc cgtgtacaac atcatccagc tgggtctt ccacaacaac gaccaggcgc
 90361 gccgcagta cgtggcggg accatcaacc acccgccat ccgcgccaag gtgactggt
 90421 tggaaagcg ggtgcggga tgcgctccg ttccgaaaa gtctattctc atgacctca
 90481 tcgaggcat ctttttgc gcctgttg ccgcatcgc ctacttgc accaacaac
 90541 ttctcgggt cactgccag taaacgacc tcatcagcc ggacgaggcc gtgcacaga
 90601 cggcctcgt ttacatctac aacaactacc tcggcgggca cgcaagccc ccgccgacc
 90661 gcgtgtacgg gctgtccgc caggcggtc agatcgagat cggattatc cgaatccagg
 90721 cggcgacga cagccatct ctgagcccg cgcgctggc ggcatcgaa aactacgtc
 90781 gattcagcg ggatgcctg ttggcctta tccatgaa gccactgtt tccgccccac
 90841 ccccgacgc cagcttccg ctgagccta tctccacga caaacacacc aatttttcg
 90901 agtgcgag cactcctac gccggggcgc tctcaacga tctgtgagt tcggggcgcg
 90988 ctctaccg tgttgccca taataaac

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

>fHSV Quik-1のdel-seq (SEQ ID NO: 7)

aataaagccactgaaacccgaaacgcgagtggtgtaacgtcctttgggcgggaggaagccacaaatgca
aatgggatalacatggaaggaacacacccccgtgactcaggacatcgggtgtccttttgggtttactgaa
actggcccgccccacccctgcgcgatgtggataaaaagccagcgcggtggttaggggtaccacaggt
gggtgctttggaaactgccggtcgcgtgctcctgtgagcttgcgtccctccccggttctcttgcgt
cccgcttccggacctgctctcgcctactcttcttggctctcgggtcgattcgtcaggcagcgcccttg
tcgaatctcagccccaccactcgcggagcccgacgtccctcagcttgcattgcctgcaggtcgagcc
cgccgaaacccgcccgtctgttgaatggccagccgccccgcccgcacctctcccgctgaagcgcgggc
cccggttgggggacaggagccggcgccccagcgagccacccagggggagggcccgccggggccctctc
ggccgcggccaccacgtgtactgccagcgagtcaatggcgtgatgggtcttccgacaagacggccgggt
ccgctcctaccgatcagcgatagcaactttgtccaatgtggttccaactgcacatgatcatagacgg
agacgtggtgcgcggcgccccagagccggggcgccggcatccccgctcccttctgttcggtgaca
aacatcggagccggcagcgacggcgggaccgcccgtcgtggcattcgggggaacccacgtcgtcggcg
ggagctctaccggtaccagacgaccgacgtccccaccgagggcccttgggggccccctctctccccg
cttcacctgggtggcggtgttctctgtcgcgacacggcgccgctctcgggtattcgggggggag
ggggatcgatccatcgcccatggtgagcaagggcgaggagctgtaccgggggtggtcccatcctgg
tcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtccggcgagggcgagggcgatgccaccta
cggcaagctgacctgaagtcatctgcaccaccggcaagctgccgtgccctggccaccctcgtgacc
acctgacctacggcgtgcagtgtctcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttctcaagt
ccgcatgcccgaaggctacgtccaggagcgaccatcttcttaaggacgacggcaactacaagaccg
cgccgaggtgaagtgcaggcgacacctggtgaaccgcatcagctgaaggcgatcacttcaaggag
gacggcaacatctggggcacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatggccgaca
agcagaagaacggcatcaaggtgaactcaagatccgccacaacatcaggagcggcagcgtgcagctcgc
cgaccactaccagcagaacccccatcggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactacctgagc
accagtcgccctgagcaagaccccaacgagaagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccg
cgccgggatcactctcggtatggacgagctgtacaagtaagcgccgatcc (SEQ ID NO: 7)

【 0 1 1 9 】

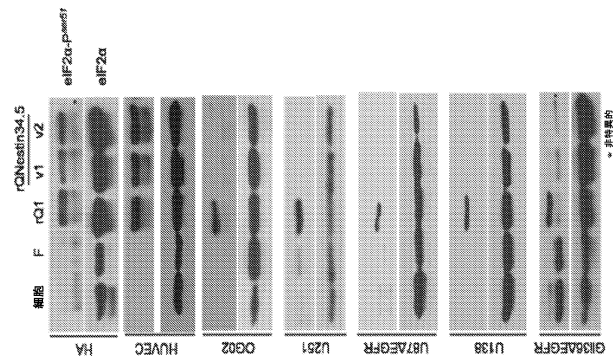
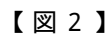
>PCR-del-GFP-FRT-Gm-F&R (SEQ ID NO: 08)

10

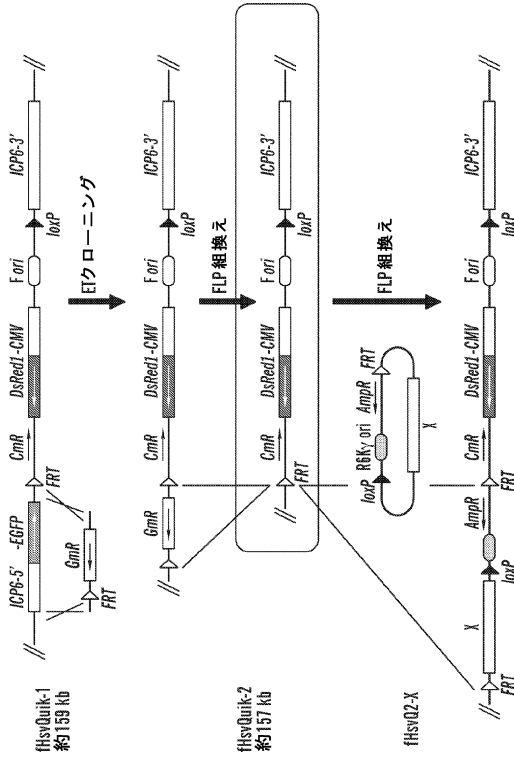
20

30

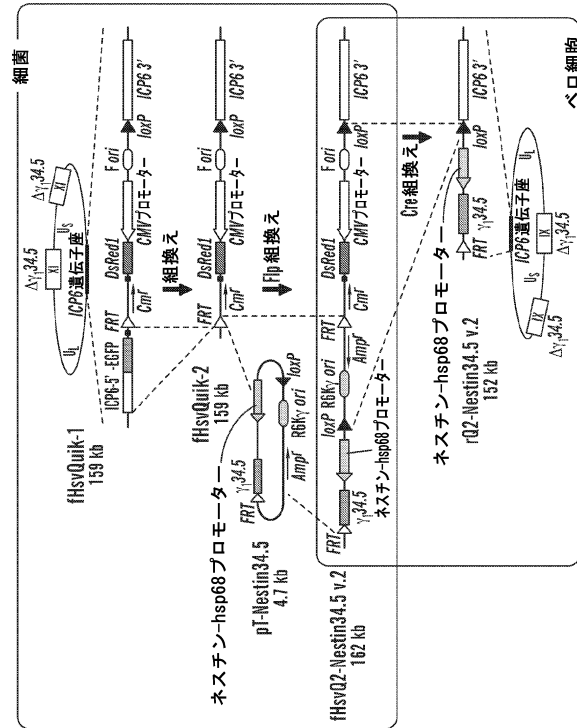
20



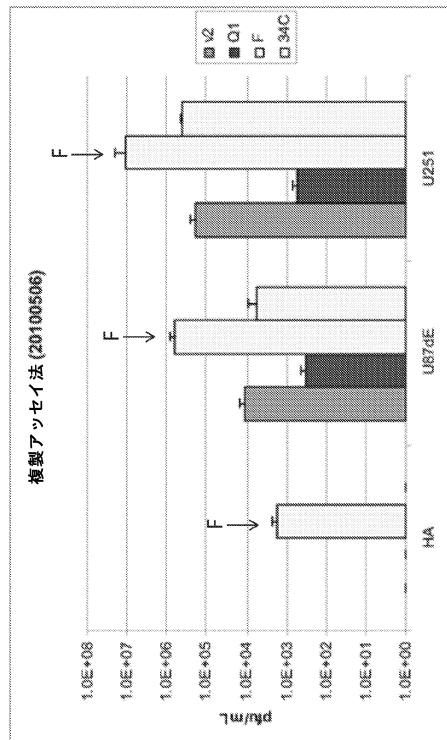
【 図 3 】



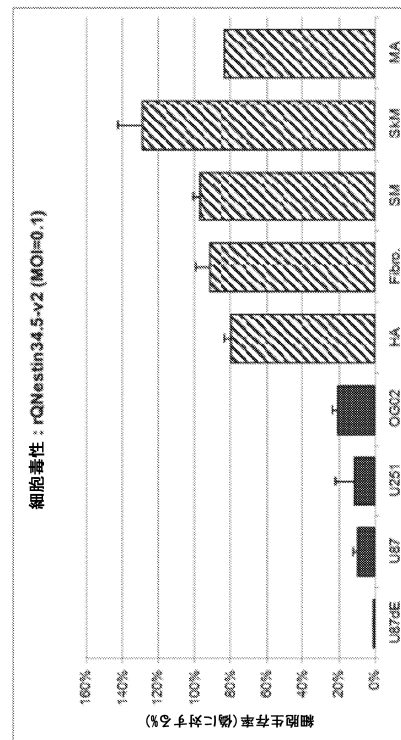
【 図 4 】



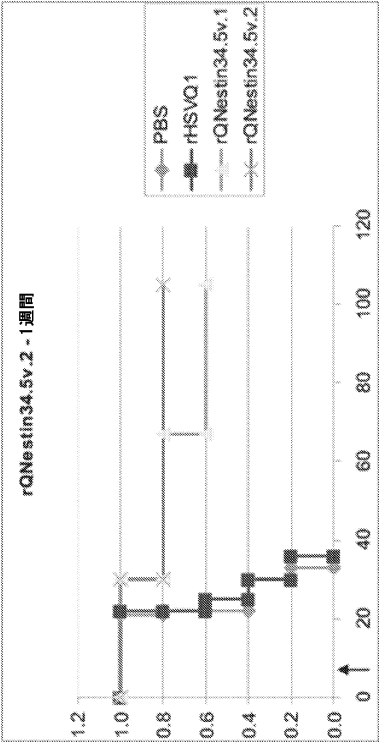
【 図 5 】



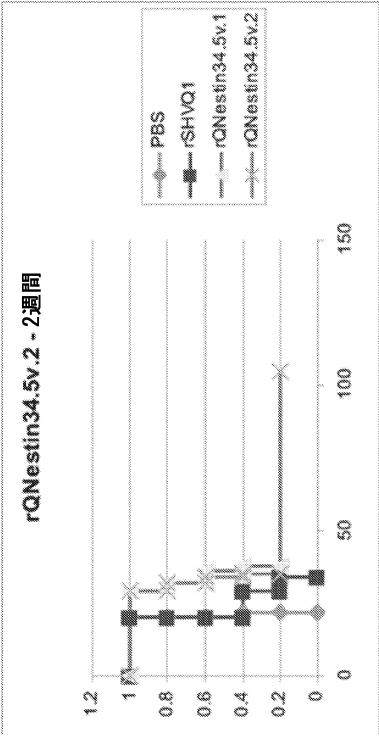
【 図 6 】



【図 7 A】



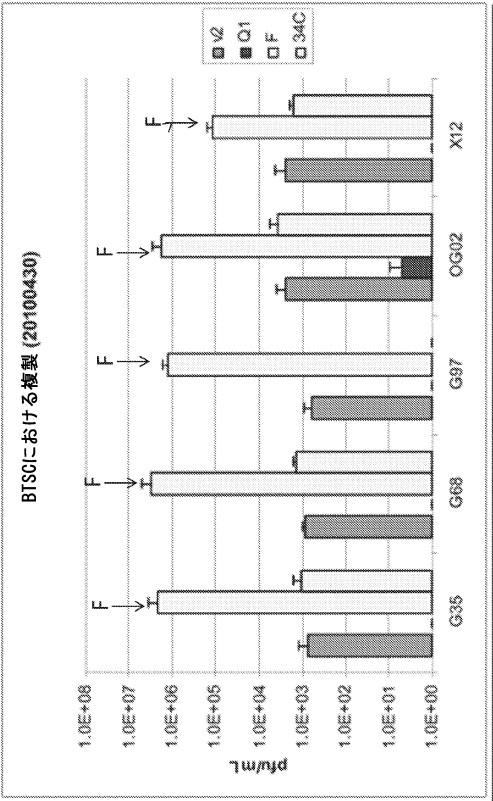
【図 7 B】



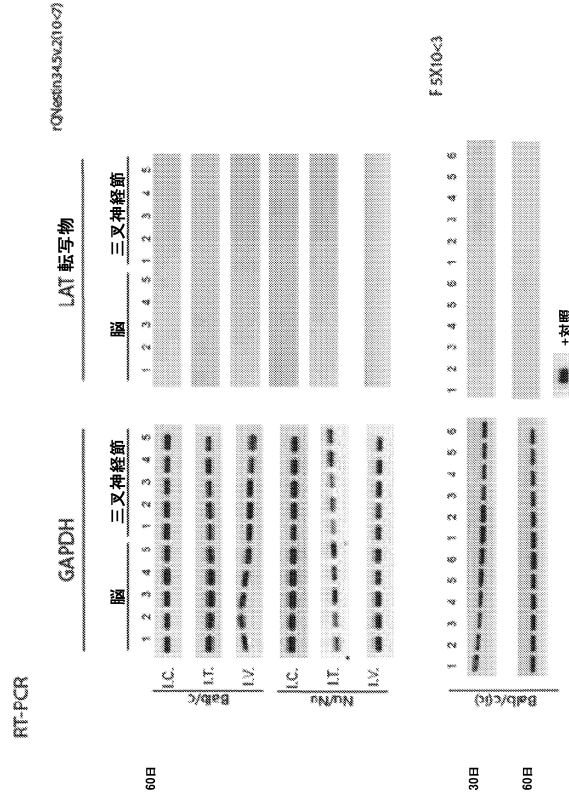
【図 8】

表1 - Balb/cマウスにおけるrQNestin34.5v.2の毒性						
実験番号	ウイルス	マウスの年齢	経路	用量 (Pfu)	死亡した匹数/注射された匹数	死亡日
1	rQNestin34.5v.2	8週	頭蓋内	10 ⁷	0/6	
1	F株	8週	頭蓋内	10 ⁵	2/2	6日目
1	PBS	8週	頭蓋内	-	0/1	
2	rQNestin34.5v.2	8週	頭蓋内	10 ⁷	0/5	
3	rQNestin34.5v.2	8週	頭蓋内	10 ⁷	1/22	3日目
4	rQNestin34.5v.2	8週	肝内	10 ⁷	0/10	
4	F株	8週	肝内	10 ⁵	0/4	
4	PBS	8週	肝内	-	0/5	
5	rQNestin34.5v.2	8週	静脈内	10 ⁷	0/10	
5	F株	8週	静脈内	10 ⁵	0/4	
5	PBS	8週	静脈内	-	0/5	
6	rQNestin34.5v.2	6カ月	頭蓋内	10 ⁷	0/5	
6	F株	6カ月	頭蓋内	10 ⁵	3/5	7、8、12日目
6	PBS	6カ月	頭蓋内	-	0/5	

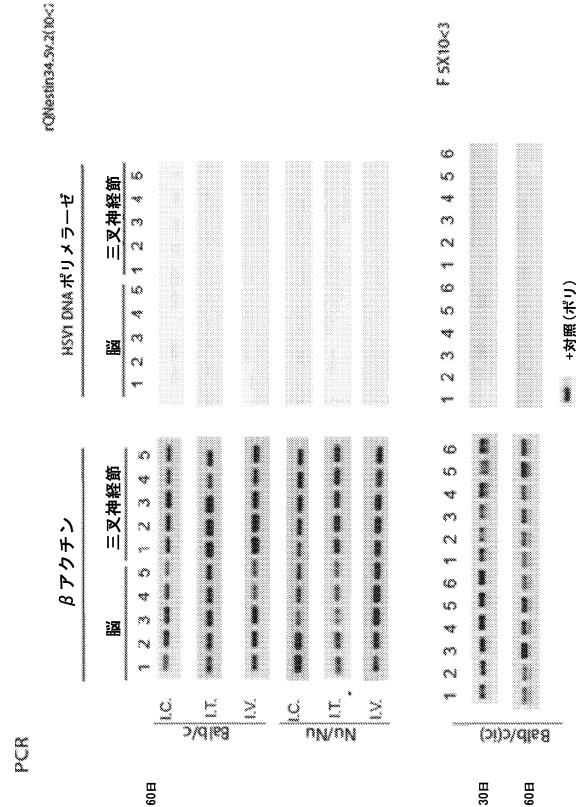
【図 9】



【図 10】

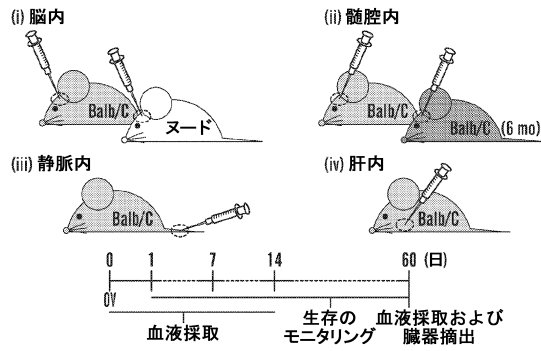


【図 11】



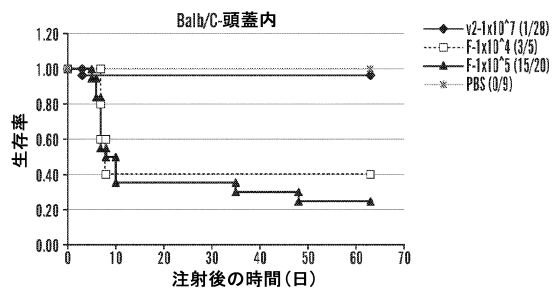
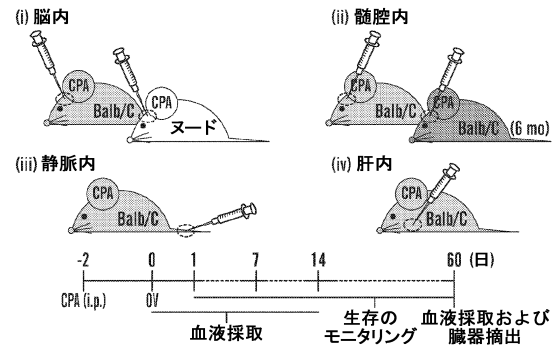
【図 12】

rQNestin34.5-v.2をインビ投与した際の毒性の判定

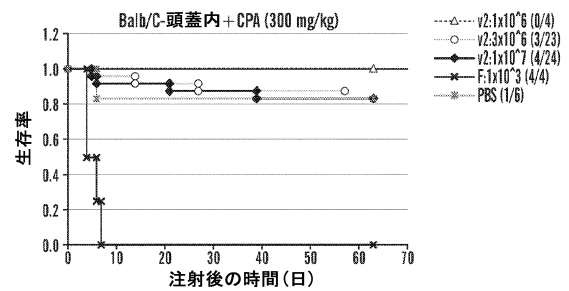


【図 13】

CPAの存在下でrQNestin34.5-v.2をインビ投与した際の毒性の判定

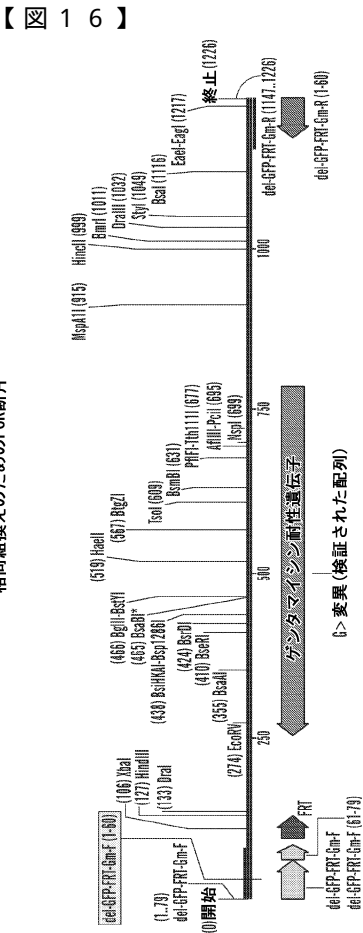


B

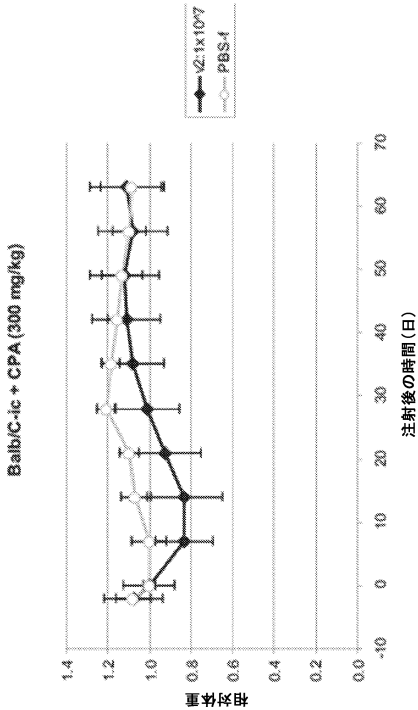


B

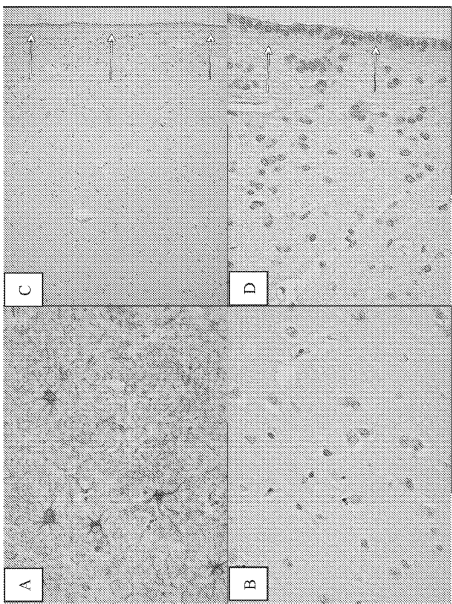
相同組換えのためのPCR断片



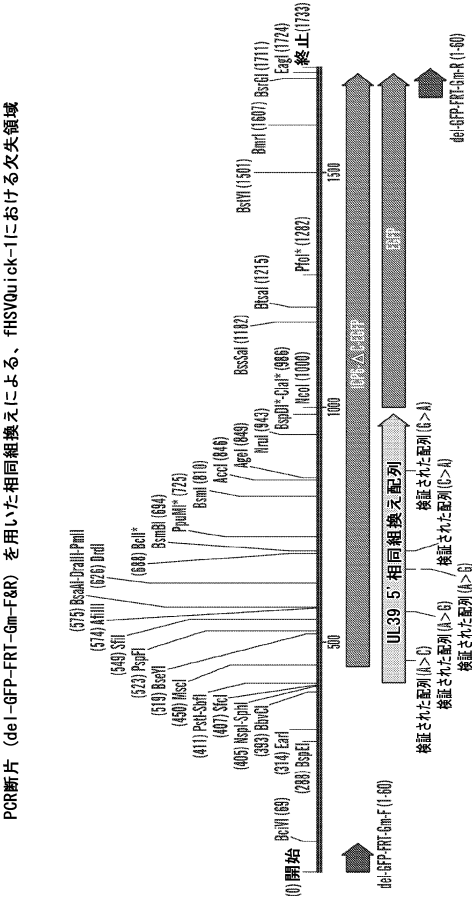
【図 14】



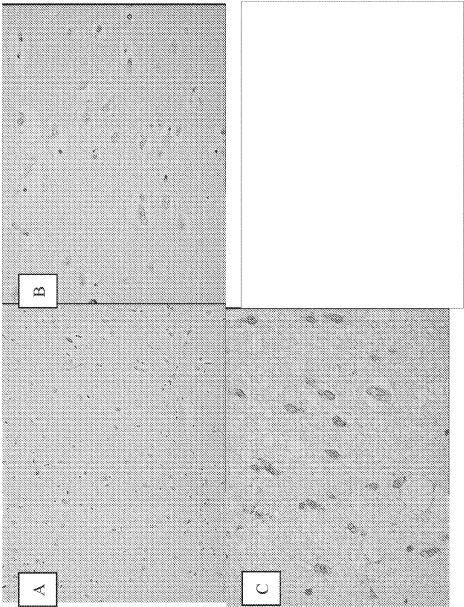
【図 17】



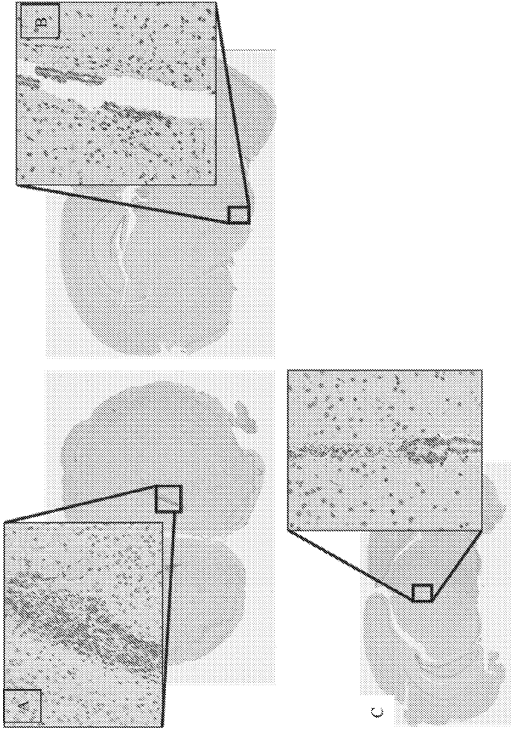
【図 15】



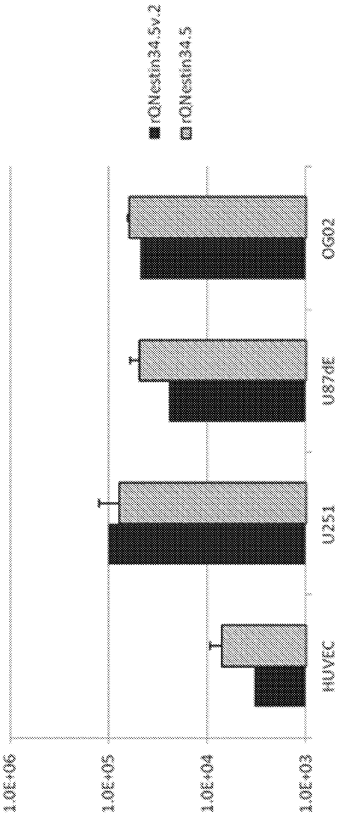
【図 18】



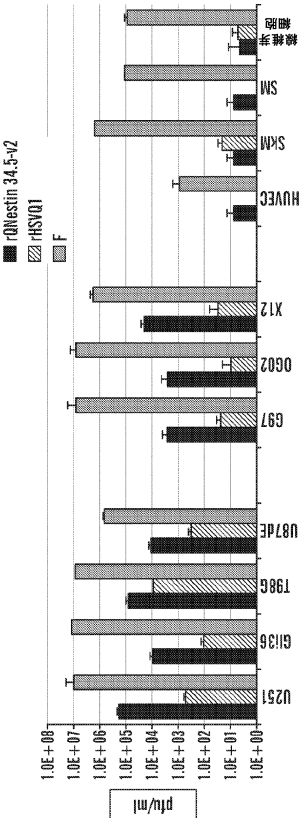
【図 19】



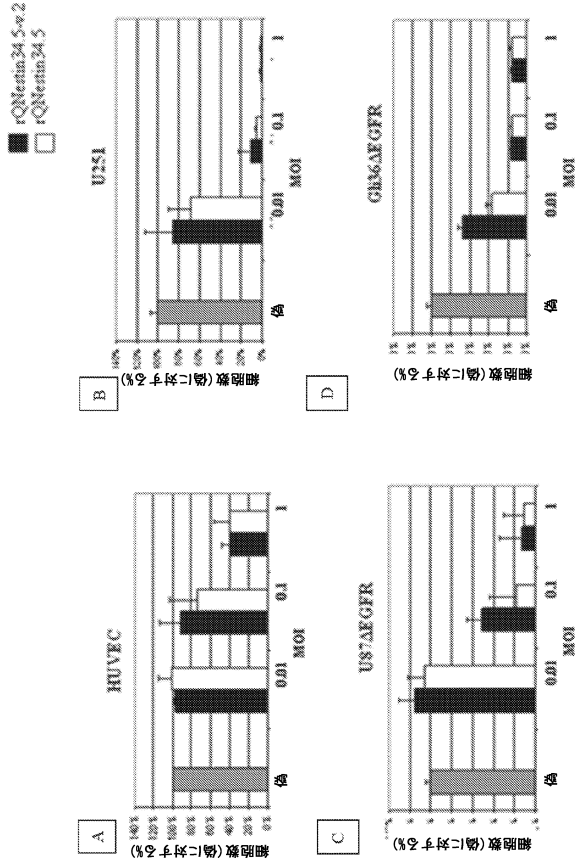
【図 20】



【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 1 2 1

(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 0 2 4 4 6 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
3 2 アpartment 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 0 2 4 9 3 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 斉藤 貴子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 8 5 2 9 (WO, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 7 2 6 8 6 (US, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 1 0 3 2 3 7 (WO, A 1)
KAMBARA, H. et al., Cyclophosphamide allows for in vivo dose reduction of a potent onc
olytic virus, Cancer Research, 2 0 0 5 年, Vol.65, No.24, P.11255-11258

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 1 2 N A 6 1 K A 6 1 P
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S (S T N)
U n i P r o t / G e n e S e q
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)