



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117980465 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 03

(21) 申请号 202280056356.X

(22) 申请日 2022.08.30

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/115420 2021.08.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/115822 2022.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/030312 ZH 2023.03.09

(71) 申请人 康霖生物科技(杭州)有限公司

地址 310018 浙江省杭州市经济技术开发区

区福城路291号4-301室

(72) 发明人 吴昊泉 孙保贞 党颖

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 涂滔

(51) Int.Cl.

C12N 1/20 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C07K 16/10 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(54) 发明名称

一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体

(57) 摘要

涉及一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体。通过把针对HIV感染人CD4+T细胞不同步骤中涉及的不同结合位点抗原的单克隆抗体的轻链和重链各自的可变区scFv的基因编码序列、结合人CD4受体位点的单克隆抗体的轻链和重链各自可变区scFv的基因编码序列、人IgG恒定区中Fc片段的基因编码序列、以及抑制HIV与CD4+T细胞膜融合的多肽的基因编码序列依次通过连接头多肽的编码序列连接,置于启动子以及分泌信号肽编码序列下游构建基因序列构建体,以表达单基因编码的分泌型类抗体蛋白分子。该重组的单基因构建体可以很方便地通过病毒载体导入目标组织细胞,且表达分泌的类抗体蛋白分子具有多抗原嗜性,能通过结合HIV感染人CD4+T细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而高效和广谱地阻断HIV对人CD4+T细胞的感染进程,并有效地避免由于HIV发生逃逸突变

而失去对HIV感染的抑制能力,从而达到单次注射给药即具有对HIV感染的长期甚至永久的治疗效果。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 3 月 9 日 (09.03.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/030312 A1

(51) 国际专利分类号:

C12N 1/20 (2006.01) *C07K 16/10* (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01) *A61K 39/42* (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/115822

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 30 日 (30.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2021/115420

2021 年 8 月 30 日 (30.08.2021) CN

(71) 申请人: 康霖生物科技(杭州)有限公司
(**KANGLIN BIOTECHNOLOGY (HANGZHOU) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路 291 号 4-301 室, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人: 吴昊泉(**WU, Haoquan**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路 291 号 4-301 室, Zhejiang 310018 (CN)。 孙保贞(**SUN, Baozhen**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路 291 号 4-301 室, Zhejiang 310018 (CN)。 党颖(**DANG, Ying**); 中国浙江省杭州市经济技术开发区福城路 291 号 4-301 室, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所(**LIU, SHEN & ASSOCIATES**); 中国北京市海淀区彩和坊路 10 号 1 号楼 10 层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) **Title:** GENE SEQUENCE CONSTRUCT FOR GENE THERAPY FOR HIV INFECTION

(54) 发明名称: 一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体

(57) **Abstract:** The present invention relates to a gene sequence construct for gene therapy for HIV infection. The gene sequence construct is constructed by means of sequentially connecting, via a coding sequence of a linker polypeptide, a gene coding sequence of a variable region scFv in each light chain and heavy chain of a monoclonal antibody against antigens at different binding sites involved in the different steps of HIV infection of a human CD4+ T cell, a gene coding sequence of a variable region scFv in each light chain and heavy chain of a monoclonal antibody bound to a human CD4 receptor site, a gene coding sequence of an Fc fragment in a human IgG constant region, and a gene coding sequence of a polypeptide for inhibiting the fusion of HIV and a CD4+ T cell membrane, and by placing the connected gene coding sequences downstream of a promoter and a secretion signal peptide coding sequence, thereby expressing a single-gene-encoded secretion-type antibody-like protein molecule. The recombinant single-gene construct can be conveniently introduced into a target tissue cell via a virus vector; and the expressed secretion-type antibody-like protein molecule has multi-antigen tropism, can realize the efficient and broad-spectrum blockade of the HIV infection process on a human CD4+ T cell by means of binding to multiple binding sites involved in the different steps of HIV infection of the human CD4+ T cell, and effectively avoids the loss of the ability to inhibit an HIV infection due to an HIV escape mutation, thereby achieving a long-term or even permanent treatment effect on HIV infection by means of a single injection.

(57) **摘要:** 涉及一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体。通过把针对 HIV 感染人 CD4+ T 细胞不同步骤中涉及的不同结合位点抗原的单克隆抗体的轻链和重链各自的可变区 scFv 的基因编码序列、结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链和重链各自可变区 scFv 的基因编码序列、人 IgG 恒定区中 Fc 片段的基因编码序列、以及抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列依次通过连接头多肽的编码序列连接, 置于启动子以及分泌信号肽编码序列下游构建成基因序列构建体, 以表达单基因编码的分泌型抗体蛋白分子。该重组的单基因构建体可以很方便地通过病毒载体导入目标组织细胞, 且表达分泌的类抗体蛋白分子具有多抗原嗜性, 能通过结合 HIV 感染人 CD4+ T 细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而高效和广谱地阻断 HIV 对人 CD4+ T 细胞的感染进程, 并有效地避免由于 HIV 发生逃逸突变而失去对 HIV 感染的抑制能力, 从而达到单次注射给药即具有对 HIV 感染的长期甚至永久的治疗效果。

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

一种用于艾滋病病毒感染基因治疗的基因序列构建体

本申请要求于 2021 年 8 月 30 日递交的 PCT 专利申请第 PCT/CN2021/115420 号的优先权，在此全文引用上述 PCT 专利申请的内容以
5 作为本申请的一部分。

技术领域

本发明属于基因治疗/生物医药技术领域，具体涉及到一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的基因序列构建体。该基因序列构建体可用于针对 HIV 感染的基因治疗。该基因序列构建体在体内外均可用于表达
10 具有广谱及高效中和 HIV 病毒活性的多嗜性中和类抗体蛋白，可用于重组病毒或非病毒载体递送的 HIV 感染基因治疗药物的临床研究及新药研发。

背景技术

由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感
15 染造成的艾滋病（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS），是危害当今世界最大的感染性疾病之一。全世界 3,790 万名 HIV 感染者中每年大约有 77 万人因艾滋病而死。随着抗艾滋病药物的发展，经积极治疗的艾滋病毒感染者的预期生存期已得到很大程度的延长，但鸡尾酒疗法的副作用及局限性，以及逐渐浮现的 HIV 耐药毒株仍然给广大艾滋病患者造成了长期的经济和社会负担、生活品质的明显下降及明显的痛苦。
20

所以尽管抗艾滋病领域已经取得了进展，但仍然有需要开发用于治疗艾滋病病毒感染的新的药物和方法。

发明内容

25 本发明创造了一系列基于重组病毒载体的抗艾滋病病毒基因治疗构建体。例如，将多种针对 HIV 的广谱中和抗体以及针对人 CD4 受体的中和抗体的单链抗体可变区片段（scFv），结合人源抗体恒定区中的 Fc 片段及 HIV 膜融合抑制多肽组合为一个简单高效的表达框架。

首先，这些用于 HIV 感染基因治疗的基因序列构建体包含一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽(由 2-50 氨基酸残基组成)的基因编码序列，以达到表达一种由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子，其具有两种或两种以上作用靶点。

具体地讲，其中所述抗体分子包含重链恒定区域和/或轻链恒定区域。

其中所述重链恒定区域包含 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 的重链恒定区域。

其中所述轻链恒定区域包含 κ 或 λ 轻链的轻链恒定区域。

而其中所述轻链可变区域包含 κ 或 λ 轻链的轻链可变区域。

以上所述的基因序列构建体，包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。

或者包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。

或者包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。

另外，以上所述的基因序列构建体，或可包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。这些多肽由 2-50 氨基酸残基组成。

或者包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

或者包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有四种或四种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有五种或五种以上作用靶点。

或者，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有六种或六种以上作用靶点。

以上任一项所述的基因序列构建体，包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

以上所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的具有抑制 HIV 感染能力的不带恒定区的单链抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列，其中所述的抗体分子的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (包括其剪切产物 gp120 和 gp41)的抗体分子的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列包含结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

以上任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能

力的抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (包括其剪切产物 gp120 和 gp41)的抗体分子的基因编码序列和结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列, 和其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

5 以上任一项所述的基因序列构建体, 其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (包括其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因
10 编码序列、(iii) 人 IgG 恒定区 Fc 片段的基因编码序列、以及(iv)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的短肽的基因编码序列, 其中抗体的轻链和重链的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

 以上任一项所述的基因序列构建体, 其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (包括其剪切产物 gp120 和 gp41)单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH)
15 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(iii)人 IgG 恒定区 Fc 片段的基因编码序列、以及(iv)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的短肽的基因编码序列, 其中抗体的轻链可变区 (VL)和重链可变区(VH)的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

20 以上任一项所述的基因序列构建体, 其另外包含启动子位于具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

 以上任一项所述的基因序列构建体, 其另外包含分泌信号肽编码序列位于具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力
25 的多肽的基因编码序列的上游。

 以上任一项所述的基因序列构建体, 其包含第一个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列, 第二个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列, 和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列, 其选自:

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3; 或
VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3-linker-peptide
inhibitor; 或

其它把 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合在构建体中按不同的先后次序
5 排列而成的构建体。

其中, VL2 和 VH2 分别为第一个抗体分子的轻链和重链的可变区片段;
VL1 和 VH1 分别为第二个抗体分子的轻链和重链的可变区片段; CH2-CH3 为
人 IgG 恒定区的 Fc 片段, linker 为连接头多肽; peptide inhibitor 为抑制 HIV
感染的多肽(例如, 抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽)。

10 以上所述的基因序列构建体, 其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-
VH1-linker-CH2-CH3, 或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的
先后次序排列而成的构建体。

以上所述的基因序列构建体, 其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-
VH1-linker-CH2-CH3-linker-peptide inhibitor, 或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和
15 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

以上所述的基因序列构建体, 其中 VL2 和 VH2 的蛋白序列包括 SEQ ID
NO: 2, 或其功能性片段, 或与其具有至少 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
98%, 或 99% 相同的同源序列。

以上所述的基因序列构建体, 其中 VL1 和 VH1 的蛋白序列包括 SEQ ID
20 NO: 3, 或其功能性片段, 或与其具有至少 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
98%, 或 99% 相同的同源序列。

以上所述的基因序列构建体, 其中连接头多肽(linker)的序列选自以下
的氨基酸序列: GGGGS、(GGGGS)²、(GGGGS)³、(GGGGS)⁴、(GGGGS)⁵、
(GGGGS)⁶、和(GGGGS)⁷, 或其它可选的连接头多肽序列。

25 以上所述的基因序列构建体, 其中抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多
肽(peptide inhibitor)可选自膜融合抑制多肽 P52、C34、T20 等。

其中, 膜融合抑制多肽 P52 的序列包括 SEQ ID NO: 5 或与其具有至少
75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 或 99% 相同的同源序列; C34 的多肽

序列包括 SEQ ID NO: 6 或与其具有至少 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 或 99% 相同的同源序列; T20 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 7 或与其具有至少 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 或 99% 相同的同源序列。

更进一步, 本发明也提供了一种包含前述任一项的构建体的病毒载体基因组以及相应的包含所述基因组的病毒载体系统。

以上所述的病毒载体系统可以是慢病毒载体系统或腺相关病毒载体系统。

其中, 慢病毒载体系统, 可以包含以上所述的任何一种构建体的病毒载体基因组以及其它编码和表达生产慢病毒所需的包装组件的核苷酸序列, 其会被导入生产细胞生产包含以上所述的构建体基因组的慢病毒颗粒。

而腺相关病毒载体系统, 可以包含以上所述的任何一种构建体的病毒载体基因组以及其它编码和表达生产腺相关病毒所需的包装组件的核苷酸序列, 其会被导入生产细胞生产包含以上所述的构建体基因组的腺相关病毒颗粒。

以上所述生产的任何一种病毒颗粒, 其包含前述的任一项所述的构建体的基因组, 转导细胞后可以表达抗 HIV 中和类抗体分子, 可以用于给病人给药以抑制或预防 HIV 感染。

本发明也提供了一种药物组合物, 其包含以上所述的一种病毒颗粒, 以及药学上可接受的载体或稀释剂, 或者在体外被以上所述的慢病毒颗粒所转导的细胞, 其包括但不限于被转导的肌肉细胞, 肝脏细胞, 或 CD4⁺ T 细胞。

以上所述的一种病毒颗粒或所述的包含以上病毒颗粒的药物组合物, 可以用于注射到体内以表达两种或两种以上作用靶点的抗体分子蛋白, 其成熟的分子可通过二硫键形成二聚体, 其可通过结合 HIV 感染人 CD4⁺ T 细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而有效和广谱地阻断 HIV 对人 CD4⁺ T 细胞的感染进程, 以用于对 HIV 感染的基因治疗, 从而达到对艾滋病病毒感染者的长期治疗。

本发明提供了一种抑制 HIV 感染的方法，包括向细胞施用以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

其中所述的细胞包含肌肉细胞，肝脏细胞，或 CD4+ T 细胞等。

而用以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物对以上所述的细胞可以在体外或体内进行转导。

本发明提供了一种在需要治疗的受试者中治疗 HIV 感染的方法，所述方法包括向该受试者施用治疗有效剂量的以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

其中所述的受试者包含 HIV 早期感染者或已经在接受鸡尾酒药物疗法的 HIV 感染者或对鸡尾酒药物疗法具有抗性的 HIV 感染者。

其中，给以上所述的受试者施用药物的方式为通过肌肉注射以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

或者，通过静脉注射以上所述的一种病毒颗粒或药物组合物或经其转导的 CD4+ T 细胞。

通过以上所述的方法注射到体内的病毒颗粒和药物组合物，其能表达具有多作用靶点的抗 HIV 的蛋白分子并分泌到血液中，其能作用于多个 HIV 感染的节点，而能高效地阻断 HIV 感染路径并有效地避免由于 HIV 发生逃逸突变而失去对 HIV 感染的抑制能力，从而达到单次注射给药即具有对 HIV 感染的长期甚至永久的治疗效果。

基于上述表达框架的由多个单链抗体可变区片段（scFv）组合成的类抗体分子经慢病毒以及腺相关病毒载体递送至小鼠体内后显示出有效的血药浓度，具有很强的体外细胞学 HIV-1 病毒中和活性，以及同时对 CXCR4 和 CCR5 两种嗜性病毒的广谱中和能力，为极具潜力的抗艾滋病病毒广谱中和抗体基因治疗药物开发技术路线。

本发明的应用范围包括各种形式基于广谱中和抗体基因化表达的抗艾滋病病毒的基因治疗。

附图说明

对本发明创造的附图详细说明。

图 1.预期三嗜性抗 HIV 中和类抗体的成熟分子结构示意图。

图 2.三嗜性抗 HIV 中和类抗体的基因序列构成示意图。

图 3.预期双嗜性抗 HIV 中和类抗体的成熟分子结构示意图。

图 4.双嗜性抗 HIV 中和类抗体的基因序列构成示意图。

5 图 5.双嗜性(KL-BsHIV01)或三嗜性(KL-BsHIV01-003)抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到慢病毒载体中的基因构建体的示意图。

图 6.本发明应用的最新一代慢病毒载体 pKL-kan-lenti-EF1 α -WPRE 的图谱。

10 图 7.本发明应用的最新一代腺相关病毒载体 pAAV-MCS-CMV-EGFP(反)的图谱。

图 8.双嗜性(KL-BsHIV01)或三嗜性(KL-BsHIV01-003)抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到腺相关病毒载体中的基因构建体的示意图。

15 图 9.Western 印迹分析检测抗 HIV 中和类抗体在 293T 细胞中的表达。用抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到腺相关病毒载体中的基因构建体的质粒转染 293T 细胞后，分别取相同体积的 293T 细胞培养上清作为样品在非还原条件下进行 Western 印迹分析，抗 HIV 中和类抗体的蛋白用羊抗人 IgG1 Fc 片段的抗体进行检测。M，预染的蛋白大小标记物；1，空白质粒转染对照；2，KL-BsHIV01；3，KL-BsHIV01-003；4，KL-BsHIV01-C34；5，KL-BsHIV01-T20。Western 印迹中大分子条带（远
20 大于 180 kDa）分别为预计的以二聚体形式存在的抗 HIV 中和类抗体分子（非还原条件下）。

25 图 10.Western 印迹分析检测抗 HIV 中和类抗体在 C2C12 肌管细胞中的表达。用抗 HIV 中和类抗体的基因序列克隆到腺相关病毒载体中的基因构建体的质粒及其它辅助质粒转染 293T 细胞后包装出来的重组腺相关病毒，经分离纯化后，以相同的感染系数感染转导 C2C12 细胞，分别取相同体积的 C2C12 细胞培养上清作为样品在非还原条件下进行 Western 印迹分析，抗 HIV 中和类抗体的蛋白用羊抗人 IgG1 Fc 片段的抗体进行检测。M，预染的蛋白大小标记物；1，KL-BsHIV01；2，KL-

BsHIV01-003; 3, KL-BsHIV01-C34; 4, KL-BsHIV01-T20。Western 印迹中大分子条带（远大于 180 kDa）分别为预计的二聚体形式存在的抗 HIV 中和类抗体分子（非还原条件下）。在 180 kDa 相当位置的条带为非特异性条带。

5 图 11.HIV 中和抗体慢病毒基因治疗载体转导的 293T 细胞培养上清对 HIV 病毒的中和活性。VCN，293T 细胞转导后慢病毒载体的拷贝数。

图 12.HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体转导的 C2C12 细胞培养上清对病毒的中和活性。

10 图 13.抗 HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达。分泌到小鼠血清中的抗 HIV 中和抗体的水平由 ELISA 方法进行测定。

图 14.不同浓度的分泌到小鼠血清中的双嗜性和三嗜性 HIV 中和类抗体对 HIV 毒株的中和活性。图中数据为每个样品进行三次平行测定的平均值 $\pm$ SD。本实验已重复两次以上。

15 具体实施方式

小部分精英感染者体内，经数年时间产生的具有 HIV-1 中和活性的广谱中和抗体（broadly neutralizing antibodies, bNAbs），能够高效及广谱的结合 HIV 病毒表面糖蛋白，中和 HIV 病毒对 CD4⁺T 细胞的感染活性，代表了一种很有前景的预防或抗 HIV-1 感染的方法。但其产生的具体机制并不明了，大多数 HIV-1 感染者体内仅能产生非中和抗体，目前尚未有研究能成功通过标准的免疫方法诱导健康受试者体内广谱中和抗体的产生。

25 不希望受理论束缚，据信在一些实施例，重组来源的针对 HIV-1 病毒的广谱中和抗体能有效降低患者体内病毒载量，即使不能彻底清除体内 HIV，也能帮助控制从 HIV 感染发展成艾滋病。与小分子抗艾滋病病毒药物相比，重组来源的中和抗体也能极大地减少毒副作用，同时增加病患用药的依从性。在临床上，重组广谱中和抗体既可以用于特定情

况下的疫苗替代产品预防艾滋病病毒感染的发生，也可以用作不同疾病阶段的抗病毒药物。

然而与高效抗艾滋病病毒小分子药物相同的是，特定的广谱中和抗体只针对单一病毒蛋白（HIV-gp160）的某一个单一表位，由病毒突变的逃逸现象仍然难以避免，并且由于广谱中和抗体研制、生产、使用成本均远高于小分子抗艾滋病病毒药物，联合用药不具优势，所以大量的在研抗艾滋病病毒广谱中和抗体药物至今难以用于临床。

针对以上问题，抗艾滋病病毒广谱中和抗体药物研发主要需要在以下两个方面取得突破：

1. 研发双嗜性、多嗜性中和抗体或类抗体大分子药物，以多靶点覆盖避免病毒突变产生的逃逸。

2. 蛋白广谱中和抗体或类抗体大分子药物基因化。以重组病毒或非病毒载体递送的抗艾滋病病毒感染基因治疗药物，以基因组整合或非整合的方式在机体内长期稳定表达中和抗体或类抗体大分子，一次治疗长期甚至终身有效，极大地减少大分子抗体药物的生产和使用成本。

本发明采用了一种多嗜性的抗体分子结构，即由连接头多肽（linker）串联两个或两个以上单克隆广谱中和抗体的单链可变区片段（scFv）组成抗原结合区域。

具体实施方式包括构建了一系列包含双嗜性/三嗜性抗体单链可变区片段（scFv）的抗体分子基因构建体，并将其克隆到重组腺相关病毒和重组慢病毒载体中。然后在 293T 细胞中包装相应的腺相关病毒和慢病毒，以一定生物学滴度病毒感染 293T 细胞以及分化及未分化肌肉细胞系。细胞上清中产生的抗体分子接受定量、定性检测，同时在 HIV-1 野生病毒株与病毒敏感报告基因细胞系 TZM-bl 的感染活性分析中检验其对 HIV-1 野生病毒株的中和活性。

下面结合实施例对本发明的抗 HIV 中和抗体结构、基因序列构建体组成、以及所涉及的专用术语做进一步的详细说明。

抗体：可以是一个免疫球蛋白、抗原结合片段、或由此衍生的能够特异性地识别和结合一个抗原（例如，HIV-1 gp41 抗原）的蛋白分子。本发明中的“抗体”是一个广义的定义，涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多嗜性抗体（例如，双嗜性抗体、三嗜性抗体）、以及抗体片段，只要它们具有特异性的抗原结合活性。具体的抗体的例子包括完整的免疫球蛋白以及保留对抗原结合亲和性的抗体变体和片段。抗体片段的例子包括但不限于可变区片段（Fv）、抗原结合片段（例如，经蛋白酶水解后产生的 Fab, Fab', Fab'-SH, 或 F(ab')₂）、单链抗体分子（例如，scFv）、双价抗体(diabodies)、纳米抗体、以及由抗体片段组合形成的多嗜性抗体。

抗体片段包括由完整抗体修饰产生的抗原结合片段或是利用重组 DNA 技术从头合成的抗原结合片段。

单链抗体（scFv）是通过基因工程得到的分子，包含一个或多个抗体的轻链可变区（VL）和重链可变区（VH），各片段之间由合适的连接头多肽串联成为一个融合的单链分子。VL 和 VH 在单链抗体分子中的串联次序的先后通常不影响其抗原结合功能，因此由两种串联方式（VL-VH 或 VH-VL）构成的单链抗体都会被使用。

一个抗体可以有一个或者多个抗原结合位点。在具有一个以上的抗原结合位点的情况下，这些结合位点之间可以是相同的或是不同的。比如说，一个自然产生的免疫球蛋白具有两个相同的抗原结合位点，而从免疫球蛋白经木瓜蛋白酶水解产生的 Fab 片段只有一个抗原结合位点，而双嗜性单链抗体（scFv）具有两个不同的抗原结合位点。

通常情况下，一个自然产生的免疫球蛋白由轻链和重链组成，链之间通过二硫键连接。免疫球蛋白的基因包括 γ 、 α 、 δ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、和 κ 恒定区基因以及无数的免疫球蛋白可变区基因。轻链具有 λ 和 κ 两种类型。重链具有五种主要的类型（ γ 、 α 、 δ 、 ϵ 、 μ ），决定了抗体分子的功能分型，分别为 IgG、IgA、IgD、IgE、和 IgM。

每一条重链和轻链包含一个恒定区和一个可变区。VH 表示抗体重链的可变区，包括抗原结合片段 Fv、scFv、或 Fab 的重链可变区。VL 表示抗体轻

链的可变区，包括抗原结合片段 Fv、scFv、或 Fab 的轻链可变区。在以下的实施例中，VH 和 VL 共同起到特异性地识别和结合抗原的作用。

VH 和 VL 包含三个被分隔开的高度可变区（也称作互补决定区（CDRs））以及骨架区。不同轻链和重链的骨架区的序列在同一种属内相对保守。一个抗体的骨架区决定了互补决定区在三维结构中的位置。互补决定区主要负责与一个抗原的抗原决定簇结合。轻链上的三个互补决定区从 N-末端到 C-末端分别标作为 LCDR1、LCDR2、和 LCDR3。重链上的三个互补决定区从 N-末端到 C-末端分别标作为 HCDR1、HCDR2、和 HCDR3。

本发明中 VH 和 VL 的蛋白序列包括以下实施例中公开的序列外，也包括其它任何携带其功能性片段的序列，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

抗体的恒定区片段：为免疫球蛋白除了近 N 端的氨基酸序列变化较大的可变区之外的氨基酸序列相对稳定的区域，包括抗原结合片段中的恒定结构域（位于铰链区 N 端，包括轻链恒定结构域和重链恒定结构域）以及重链的可结晶片段的恒定结构域（称作 Fc 片段，位于铰链区 C 端）。Fc 片段通常指的是免疫球蛋白 IgA，IgD，和 IgG 的最后两个恒定区结构域或是 IgE 和 IgM 的最后三个恒定区结构域。Fc 片段也可能包括位于其 N 端的部分或全部铰链区序列。

抗 HIV-1 中和抗体或抗原结合片段：该中和抗体或抗原结合片段特异性地结合 HIV-1 包膜蛋白（例如，结合到 gp41），从而抑制与 HIV-1 包膜相关的生物学功能（例如，结合目标受体的能力）。在以下实施例中，抗 HIV-1 中和抗体或抗原结合片段降低了不同嗜性的 HIV-1 毒株对细胞的感染滴度。

双嗜性或多嗜性抗体：该类抗体为由两种或两种以上不同的抗原结合域组成的重组分子，因而能结合两种或两种以上不同的抗原决定簇。双嗜性或多嗜性抗体包括由两种或两种以上不同的抗原结合域通过化学合成方式或基因工程方式连接而成的分子。抗原结合域可以通过连接头多肽连接。抗原结合域可以是单克隆抗体、抗原结合片段（例如，scFv 或 Fab）、或不同来源的抗原结合域的组合。

连接头多肽：用来把两个蛋白分子或片段连接成为一个连续的单一融合分子，例如，以下实施例中把两个或多个抗体分子或抗原结合片段（例如，scFv）连接成为具有两个或多个抗原结合位点的多嗜性抗体分子；或者仅是把一个抗体的轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）连接成为一个单链的抗原结合序列；或者把抗体分子或抗原结合片段与其它效应分子连接在一起，例如，抗原结合片段 scFv 与 HIV-1 膜融合抑制多肽的连接成为一个融合蛋白。连接头多肽通常富含甘氨酸(Gly 或 G)以提高连接头的灵活度，以及丝氨酸（Ser 或 S）或苏氨酸(Thr 或 T)以提高可溶性，例如，以下某些实施例中使用的不同长度的（GGGGS）ⁿ 连接头，n 可以是 1 或 1 以上。但实施例中使用的连接头多肽序列不仅限于此，也包括其它可选的连接头多肽序列。

抗原决定簇：为一个分子上面的特定的化学基团或多肽序列，其具有抗原性，即可以激发宿主特异的免疫反应。一个抗体特异性地结合一个多肽上的特定的抗原决定簇，比如在以下实施例中，能特异性地结合 gp41 上抗原决定簇的抗体。

HIV-1 包膜蛋白：HIV-1 包膜蛋白先是以一个大小为 845-870 个氨基酸残基的前体蛋白形式合成的，称作 HIV gp160。gp160 在宿主细胞内形成同源三聚体，被糖基化，经过剪切去除信号肽，继而被细胞内的一个蛋白酶在 511/512 氨基酸残基的位置切割产生 gp120 和 gp41 多肽链。gp120 和 gp41 在同源三聚体中以 gp120/gp41 原聚体的形式保持结合在一起。成熟的 gp120 由 HIV-1 包膜蛋白的 31-511 氨基酸残基组成，是一个高度 N-糖基化的蛋白，构成了 HIV-1 包膜蛋白三聚体暴露在包膜表面的结构域的绝大部分。gp120 负责与人 CD4 细胞受体以及辅助受体（例如，细胞趋化因子受体 CCR5 或 CXCR4）结合。gp41 由 HIV-1 包膜蛋白的 512-860 氨基酸残基组成，包括包膜内结构域、跨膜结构域、和包膜外结构域。gp41 的包膜外结构域包括 512-644 氨基酸残基，与 gp120 结合在一起形成原聚体，共同构成 HIV-1 包膜蛋白同源三聚体。HIV-1 包膜蛋白三聚体的突出包膜外的结构域会发生几次结构重排，从可以逃避抗体识别的与宿主细胞膜融合前的封闭结构，以及结合人 CD4 细胞受体和辅助受体的中间结构，到膜融合后结构。

HIV 膜融合抑制多肽：病毒和宿主细胞的膜融合是 HIV 对细胞感染的关键步骤。HIV 包膜上的糖蛋白 gp120/gp41 同源三聚体与人 CD4 细胞受体和辅助受体结合后，经历几步的结构变化，最后是 HIV 包膜上整合的 gp41 三聚体插入宿主细胞膜，完成病毒和宿主细胞膜的融合，HIV 的遗传物质进入细胞。

5 HIV 膜融合抑制多肽通过结合病毒的包膜蛋白，从而阻止其发生病毒和宿主 CD4 细胞膜融合必须的结构变化，因而阻止了 HIV 对 CD4 细胞的感染。本发明中使用的 HIV 膜融合抑制多肽包括以下实施例中披露的 P52、C34、T20 序列或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

10 **基因序列构建体：**为一个由重组的多核苷酸序列组成的载体，由表达调控序列与待表达的核酸序列相连而成。表达载体包含足够的顺式作用元件，其它的表达元件由宿主细胞提供。表达载体包括本发明中所有的载体，例如携带整合了重组多核苷酸序列的质粒和病毒（例如，重组慢病毒和重组腺相关病毒）。载体上携带可以使其在宿主细胞中复制的核酸序列（DNA 或
15 RNA），例如复制起始点，一个或者多个选择性标记基因，以及本发明中公开的其它基因结构。病毒载体为重组核酸载体，至少携带部分来自一个或者多个病毒的核酸序列。在以下某些实施例中，病毒载体包含编码所公开的能特异性结合 HIV-1 gp160 从而中和 HIV-1 的抗体或者抗原结合片段的一个或多个核酸序列。在有些实施例中，病毒载体可以是重组腺相关病毒（AAV）
20 载体或是重组慢病毒载体。这些病毒载体为复制缺陷型载体，需要其它的携带病毒复制必须的基因功能或组分的辅助质粒或载体在细胞中进行扩增和包装产生病毒颗粒。纯化制备后的病毒载体或病毒颗粒用于对病人进行治疗的过程中不会在宿主细胞中复制扩增。

HIV 感染的治疗：HIV 是一种能攻击人体免疫系统的病毒。它把人体免疫系统最重要的 CD4 T 淋巴细胞作为主要攻击目标，大量破坏该细胞，使
25 人体丧失免疫功能。许多急性 HIV 感染期的病人在感染后 2-4 周会有类似流感的症状，症状可能持续几天到几周的时间。急性感染期的病人的血液中有大量的 HIV，具有很强的感染性。之后进入无症状的慢性感染期，也称作

HIV 潜伏期。但病人体内的 HIV 依然活跃，在持续地增殖，会传播 HIV。HIV 在人体内的潜伏期平均为 8~9 年，在 HIV 病毒潜伏期内，HIV 感染者可以没有任何症状地生活和工作多年。但是 HIV 感染者如果不进行任何抗 HIV 感染治疗，经过潜伏期后会发展进入最严重的 HIV 感染期，即为，艾滋病阶段。艾滋病病人具有很高的病毒载量，很容易传染 HIV 给其他人，免疫系统严重受损，人体易于感染各种疾病，并发生恶性肿瘤，病死率较高。

目前在全世界范围内仍缺乏根治 HIV 感染的有效药物。现阶段的治疗目标是：最大限度和持久的降低病毒载量；获得免疫功能重建和维持免疫功能；提高生活质量；降低 HIV 相关的发病率和死亡率。目前普遍使用的抗 HIV 感染的方法为抗逆转录病毒联合疗法（即，鸡尾酒疗法），大大提高了抗 HIV 的疗效，显著改善了患者的生活质量和预后。鸡尾酒疗法开始得越早越好，比如在 HIV 感染的急性期，即感染后的前几个月，在确诊 HIV 感染后即开始治疗。但鸡尾酒疗法的副作用及局限性，比如需要保持长期持续服药的依从性，以及逐渐浮现的 HIV 耐药毒株仍然给广大艾滋病患者造成了长期的经济和社会负担、生活品质的明显下降及明显的痛苦。

从小部分精英感染者体内鉴定分离出来的具有 HIV-1 中和活性的广谱中和抗体，能够高效及广谱的结合 HIV 病毒表面糖蛋白，中和 HIV 病毒对人 CD4+T 细胞的感染活性，代表了一种很有前景的预防或抗 HIV-1 感染的方法。与小分子抗 HIV 药物相比，重组来源的中和抗体也能极大的减少毒副作用，同时增加病患用药的依从性。目前唯一获批临床使用的抗 HIV 中和抗体是针对人 T 细胞表面的 CD4 受体的 Ibalizumab，它通过结合 CD4 受体干扰 HIV 病毒表面糖蛋白与 CD4 受体的结合，从而中和病毒对 CD4+T 细胞的感染活性，对艾滋病病毒感染多重耐药病人显示出优秀的疗效。

但特定的广谱中和抗体只针对单一病毒蛋白（HIV-gp160）的某一个单一表位，由病毒突变产生的逃逸现象仍然难以避免，并且由于广谱中和抗体研制、生产、使用成本均远高于小分子抗艾滋病病毒药物，联合用药不具优势。本发明以研发双嗜性、多嗜性中和抗体或类抗体大分

子药物，以多靶点覆盖避免病毒突变产生的逃逸，以及把蛋白广谱中和抗体或类抗体大分子药物基因化作为抗 HIV 广谱中和抗体药物研发的突破。以重组病毒或非病毒载体递送的抗 HIV 感染基因治疗药物，以基因组整合或非整合的方式在机体内长期稳定表达中和抗体或类抗体大分子，一次治疗长期（例如，药效持续一年或数年）甚至终身有效，极大地减少大分子抗体药物的生产和使用成本。

以下实施例是对本发明的解释而本发明并不仅限于以下实施例。

实施例

一、表达 HIV 中和抗体的结构设计

本发明中应用的抗 HIV 中和抗体和类抗体分子的结构为三嗜性抗 HIV 中和类抗体分子：由蛋白分子的 N 端到 C 端分别是-信号肽-抗 HIV-gp41 广谱中和抗体单链可变区片段 (VH-(ggggs)ⁿlinker-VL)-(ggggs)ⁿlinker-抗人 CD4 抗体的单链可变区片段 (VH-(ggggs)ⁿlinker-VL)-人 IgG1 CH2-CH3-(ggggs)ⁿlinker-HIV 膜融合抑制短肽。所示基因编码序列在细胞中表达被翻译成蛋白后形成一个二聚体并被分泌出细胞外。预期抗 HIV 中和类抗体的成熟分子结构如图 1 显示，基因结构如图 2 显示。

二、表达 HIV 中和抗体的基因序列

其中抗 HIV-gp41 广谱中和抗体单链可变区片段 (scFv) 序列分别为：信号肽（蛋白序列见 SEQ ID NO: 1）；抗 HIV-1-gp41-MPER 单克隆抗体 (10E8v4-5R+100cF)-scFv（蛋白序列见 SEQ ID NO: 2）；抗人 CD4 单克隆抗体 (Ibalizumab) 的单链可变区片段 scFv(蛋白序列见 SEQ ID NO: 3)，人 IgG1 Fc 片段（蛋白序列见 SEQ ID NO: 4），HIV 膜融合抑制短肽 P52（蛋白序列见 SEQ ID NO: 5），HIV 膜融合抑制短肽 C34（蛋白序列见 SEQ ID NO: 6），HIV 膜融合抑制短肽 T20（蛋白序列见 SEQ ID NO: 7）。

三、共构建抗 HIV 中和抗体基因表达框架 4 个，分别是：

1. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF -scFv 的抗 HIV 双嗜性中

和类抗体分子 KL-BsHIV01 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 8) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 9) (如图 3 和图 4);

2. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF -scFv 的抗 HIV 三嗜性中和类抗体分子 KL-BsHIV01-003 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 10) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 11) (如图 1 和图 2);

3. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF -scFv 的抗 HIV 三嗜性中和类抗体分子 KL-BsHIV01-C34 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 12) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 13) (如图 1 和图 2);

4. 包含抗 HIV 中和抗体 10E8v4-5R+100cF -scFv 的抗 HIV 三嗜性中和类抗体分子 KL-BsHIV01-T20 (蛋白序列见 SEQ ID NO: 14) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 15) (如图 1 和图 2)。

四、HIV 中和抗体的基因治疗载体构建体示例

如图 5 所示, 将上述单抗分子基因表达框架以多片段重组连接的方式克隆到当前应用的最新一代慢病毒载体 pKL-kan-lenti-EF1 α -WPRE (图 6) (DNA 序列见 SEQ ID NO: 16) 中。所述慢病毒载体包括: 5'LTR, 其中用 CMV 启动子替换 LTR 的启动子区域; ψ 包装信号; 逆转录病毒输出元件 RRE; cPPT; 启动子 CBH; 编码 HIV 中和抗体抗体片段的多肽的多核苷酸; 转录后调节元件为 WPRE; PPT; Δ U3 3'LTR; 以及 poly(A)信号。本实施例设计的中和抗体基因表达框架 (图 4), 经南京金斯瑞生物技术有限公司合成后和 CBH 启动子 (序列见 SEQ ID NO: 17), 通过本领域熟知的以同源重组的方法克隆至慢病毒载体骨架 pKL-kan-lenti-EF1 α -WPRE 上的多克隆位点 EcoRI/EcoRV 之间 (图 6), 克隆完成后以测序确认序列信息, 质粒分别命名为 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01 (序列见 SEQ ID NO: 18) (图 5)。通过本领域熟知的以同源重组的方法将 HIV 融合抑制短肽 P52 或 C34 或 T20 的编码序列克隆至慢病毒载体骨架 pKL-kan-lenti-EF1 α -WPRE 上的多克隆位点 EcoRV 之间, 克隆完成后以测序确认序列信息, 质粒分别命名为

pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003 (序列见 SEQ ID NO: 19) (图 5)。

如图 5 所示,将存在于 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01 的 HIV 中和抗体基因表达框架 CBH-KL-BsHIV01, CBH-KL-BsHIV01-003, CBH-KL-BsHIV01-C34, CBH-KL-BsHIV01-T20 分别与 WPRE 以多片段重组连接的方式克隆到当前应用的最新一代腺相关病毒载体 pAAV-MCS-CMV-EGFP(反) (序列见 SEQ ID NO: 20) 的多克隆位点 MluI/SalI 之间 (见图 7)。所述腺相关病毒载体包括: AAV2 ITR; 启动子 CBH; 编码 HIV 中和抗体片段的多核苷酸; WPRE 及 SV40 poly(A) 信号; AAV2 ITR。质粒命名为 pAAV-CBH-KL-BsHIV01-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 21), pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 22), pAAV-CBH-KL-BsHIV01-C34-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 23) pAAV-CBH-KL-BsHIV01-T20-WPRE (序列见 SEQ ID NO: 24) (图 8)。

五、表达 HIV 中和抗体的病毒包装及纯化

以慢病毒载体 (pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01、pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003) 在 293T 细胞系中进行抗体基因治疗慢病毒载体的包装。将实施例 1 中构建的抗体基因慢病毒载体 (pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01、pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01-003、包膜质粒 (pKL-Kan-Vsvg, 其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 25 所示) 和包装质粒 (pKL-Kan-Rev, 其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 26 所示; pKL-Kan-GagPol, 其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 27 所示) 混合后同时共转染 293T 细胞 (购自美国模式菌种收集中心 (ATCC), ATCC 保藏号为 CRL-3216), 在该 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗慢病毒的包装。转染方法为 PEI 阳离子聚合物介导的真核细胞瞬时转染, PEI 阳离子聚合物为购自 Polysciences 的 PEI-Max 转染试剂 (购自 Polysciences, 货号: 24765-1), 转染操作参照生产商推荐标准化操作进行, 转染规模为 15cm 细胞培养皿。转染完成 48 小时后, 收获慢病毒

载体（转染细胞培养上清），首先在台式吊桶式离心机上，室温 4000rpm 离心 5 分钟去除细胞碎片，再 4℃ 10000g 离心 4 小时获得病毒颗粒沉淀，去除离心上清后，以 1 mL DMEM 完全培养基加入病毒颗粒沉淀中，以微量进样器重悬病毒颗粒，并将制备好的病毒重悬液分装冻存于-80℃备用。

以 AAV 表达载体（pAAV-CBH-KL-BsHIV01-WPRE，pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-WPRE，pAAV-CBH-KL-BsHIV01-C34-WPRE，pAAV-CBH-KL-BsHIV01-T20-WPRE）在 293T 细胞系中进行抗体基因治疗 AAV 载体的包装。将实施例 1 中构建的抗体基因 AAV 载体、衣壳质粒（AAV2/8，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 28 所示）和包装质粒（pHelper，其核苷酸序列如 SEQ ID NO: 29 所示）混合后同时共转染 293T 细胞，在该 293T 细胞系中进行 HIV 中和抗体基因治疗载体 AAV 的包装。转染方法为 PEI 阳离子聚合物介导的真核细胞瞬时转染，PEI 阳离子聚合物为购自 Polysciences 的 PEI-Max 转染试剂（购自 Polysciences，货号：24765-1），转染操作参照生产商推荐标准化操作进行，转染规模为 15cm 细胞培养皿。转染后 7h 吸弃上清，更换为 25ml 产毒培养基。转染完成 120 小时后，收集上清和细胞，4200rpm 离心 10min，离心完成后分离上清跟细胞，细胞加裂解液跟核酶，裂解消化 1h，10000g 离心 10min 取裂解液上清。将裂解液上清及培养基上清经亲和层析纯化后分装冻存于-80℃备用。

六、慢病毒基因治疗载体转导细胞上清表达的 HIV 中和抗体的功能验证

将包装好的慢病毒载体 pKL-Kan-lenti-CBH-KL-BsHIV01、pKL-Kan-lenti-CBH-BsHIV01-003 按照不同的 MOI 感染 293T 细胞。48 小时后收集上清和部分细胞。通过探针法检测慢病毒载体感染拷贝数。

1. 收集慢病毒载体感染 293T 细胞，用 PBS 清洗细胞后，4200rpm，5min 离心收集细胞，重悬以 20μl 快速抽提溶液(QE DNA Extraction Solution)并用 PCR 仪运行以下程序以裂解细胞和抽提总 DNA。

裂解细胞 PCR 程序：

温度	时间
65°C	15 min
68°C	15 min
95°C	10 min

通过本领域熟知的方法，以定量 PCR 计算出 293T 细胞感染慢病毒拷贝数(VCN)。

2. 将 TZM-bl 细胞按 2E4 cells/孔铺板。分别取 50 μ L VCN 为 0.05 和 0.25 的细胞抗体表达上清与 50 μ L HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后，37°C 孵育 30min，加入到 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照，不加 HIV 病毒的孔为 blank。在第 24h 时，弃上清，加入 100 μ L 细胞裂解液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 50 μ L 裂解的细胞加入 100 μ L 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示（图 11），在体外细胞试验中，在相同的感染拷贝数(VCN)时，HIV 中和抗体 KL-BsHIV01-003 慢病毒基因治疗载体转导 293T 细胞培养上清存在彻底中和 HIV 病毒的抗体，且中和效果显著优于 HIV 双特异性中和抗体 KL-BsHIV01 慢病毒基因治疗载体。

七、腺相关病毒基因治疗载体转导细胞上清表达的 HIV 中和抗体的功能验证

C2C12 小鼠成肌细胞 24 孔细胞培养板，每孔 1E5 cells。用 2% 马血清培养基分化成肌管细胞。将包装好的腺相关病毒 pAAV-CBH-KL-BsHIV01、pAAV-CBH-KL-BsHIV0-003、pAAV-CBH-KL-BsHIV01-C34、pAAV-CBH-KL-BsHIV01-T20 按照不同的 MOI 感染分化好的 C2C12 细胞。96 小时后收集上清。

1. 用合成的 HIV MPER 多肽包被酶标版（Corning，货号：42592），表达上清及纯化定量的 KL-BsHIV01 标准品为 1 级抗体，以 HRP 标记的羊抗人 IgG Fc（KPL，货号：04-10-20）作为 2 级抗体，用

TMB 显色，酶标仪检测 450nm 的 OD 值。ELISA 结果（表 1）显示抗 HIV 中和抗体腺相关病毒载体在体外转导细胞后能有效地表达 HIV 中和抗体，并将成熟的 HIV 中和抗体蛋白分泌到细胞培养上清中。MOI 相同时，KL-BsHIV01 在上清中的表达量最高，加 HIV 融合抑制短肽后表达量下降（另见图 9 和图 10）。

表 1. HIV 中和抗体腺相关病毒基因治疗载体转导的 C2C12 细胞培养上清抗体表达量 ELISA 检测

AAV 表达构建体	HIV 中和抗体浓度 (ng/mL)		
	MOI 8.00E+04	MOI 1.60E+05	MOI 3.20E+05
KL-BsHIV01	675.00	460.40	423.70
KL-BsHIV01-003	31.82	62.42	122.80
KL-BsHIV01-C34	43.05	43.43	60.49
KL-BsHIV01-T20	11.67	20.91	31.43

2. 将 TZM-bl 细胞按 2E4 cells/孔铺板。分别取含相同量抗体的细胞表达上清与 50 μ L HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后，37 $^{\circ}$ C 孵育 30min，加入到 TZM-bl 细胞中，只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照，不加 HIV 病毒的孔为 blank。在第 24h 时，弃上清，加入 100 μ L 细胞裂解液，10min 后收集裂解后的细胞，8000rpm 离心 5min。在 50 μ L 裂解的细胞加入 100 μ L 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示（图 12），在体外细胞试验中，加入相同量的 HIV 中和抗体时，其中在 KL-BsHIV01 加 HIV 融合抑制短肽的三嗜性 HIV 中和抗体有不弱于原本抗体的中和效果，其中 KL-BsHIV01-003 对 pAD-8 和 pNL-3 的中和效果要显著优于 HIV 双特异性中和抗体 KL-BsHIV01。

八、腺相关病毒基因治疗载体肌肉注射后在 BALB/c 小鼠中的表达

将 AAV 基因治疗载体 (pAAV-CBH-KL-BsHIV01-WPRE , pAAV-CBH-KL-BsHIV01-003-WPRE) 通过肌肉注射小鼠后肢股部肌肉。每隔 1 周取一次血, 分离血清, ELISA 检测血清中表达的抗体浓度。

1. 用合成的 HIV MPER 多肽包被酶标版 (Corning, 货号: 42592), 表达上清及纯化定量的 KL-BsHIV01 标准品为 1 级抗体, 以 HRP 标记的羊抗人 IgG Fc (KPL, 货号: 04-10-20) 作为 2 级抗体, 用 TMB 显色, 酶标仪检测 450nm 的 OD 值。ELISA 结果 (图 13) 显示抗 HIV 中和抗体腺相关病毒载体在小鼠体内能持续有效地表达 HIV 中和抗体。

2. 将 TZM-bl 细胞按 2E4 cells/孔铺板。分别取含相同量抗体的血清稀释液与 50 μ L HIV 病毒 pAD-8 或 pNL4-3 混合后, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30min, 加入到 TZM-bl 细胞中, 只加 pAD-8 或 pNL4-3 的孔为阴性对照, 不加 HIV 病毒的孔为 blank。过夜培养后, 弃上清, 加入 100 μ L 细胞裂解液, 10min 后收集裂解后的细胞, 8000rpm 离心 5min。在 50 μ L 裂解的细胞加入 100 μ L 萤火虫萤光素酶检测试剂。用化学发光功能的多功能酶标仪检测测定 RLU (relative light unit)。结果显示, 在细胞试验中, 抗 HIV 双嗜性(KL-BsHIV01)和三嗜性(KL-BsHIV01-003)中和抗体都具有很强的中和 HIV 的活性 (图 14), 其中和 HIV 毒株 pAD-8 的 IC50 分别为 0.878 ng/mL 和 0.150 ng/mL, 其中和 HIV 毒株 pNL4-3 的 IC50 分别为 0.117 ng/mL 和 0.017 ng/mL。很明显, 加入相同量的 HIV 中和抗体后, 三嗜性 HIV 中和抗体 KL-BsHIV01-003 对 pAD-8 和 pNL4-3 的中和效果要优于双嗜性 HIV 中和抗体 KL-BsHIV01 (图 14)。我司发明的这两种 HIV 中和抗体比已经报道的 HIV 广谱中和抗体具有更强的对 HIV 的中和活性。

SEQ ID NO: 1

MARPLCTL LLLMATLAGALA

SEQ ID NO: 2

SELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYASWYQKKPGQAPVLLFYGKNNR
 5 PSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQAEDEADYYCSSRDKSGSRLSVFGGGTKL
 TVLGGGGSGGGGSGGGGSEVRLRESGGGLVKPGGSLRLSCSASGDFDNDNAW
 MTWVRQPPGKGLEWVGRITGPGEWSVDYAESVKGRFTISRDN TKNTLYLE
 MNNVRTEDTGYFFCARTGKYDFWFGYPPGEEYFQDWGQGTLVIVSS

SEQ ID NO: 3

10 DIVMTQSPDSLAVSLGERVTMNCSSQSLLYSTNQKNYLAWYQQKPGQSPK
 LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFG
 GGTKLEIKRTVAGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKA
 SGYTFSTSYVIHWVRQKPGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTST
 STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LTVTVSS

SEQ ID NO: 4

15 EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 20 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 5

WEQKIEELLKKAEEQQKKNEEELKKLEK

SEQ ID NO: 6

YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQEELLELDKWASLWNWF

SEQ ID NO: 7

25 LLEQENKEQQNQSEEILSHILSTYNNIERDWEMW

SEQ ID NO: 8

MARPLCTL LLLMATLAGALASELTQDPAVSVALKQTVTITCRGDSLRSHYAS
 WYQKKPGQAPVLLFYGKNNRPSGIPDRFSGSASGNRASLTITGAQAEDEADY
 30 YCSSRDKSGSRLSVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVRLRESGGGLVK
 PGGSLRLSCSASGDFDNDNAWMTWVRQPPGKGLEWVGRITGPGEWSVDYAE
 SVKGRFTISRDN TKNTLYLEMNNVRTEDTGYFFCARTGKYDFWFGYPPGEE
 YFQDWGQGTLVIVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL
 AVSLGERVTMNCSSQSLLYSTNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
 35 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDVAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIKRTV
 AGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYTFSTSYVIH
 WVRQKPGQGLDWIGYINPYNDGTDYDEKFKGKATLTSDTSTSTAYMELSSLR
 SEDTAVYYCAREKDNYATGAWFAYWGQGT LTVTSSEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVE
 40 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

SEQ ID NO: 9

45 ATGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGC
 GCCCTCGCCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAA

GCAGACCGTGACAATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACTACG
CCTCCTGGTACCAGAAGAAGCCTGGCCAGGCCCGGCTGCTGCTGTTTTACG
GCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCC
TCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGA
5 GGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCG
TGTTTGGCGGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGA
GGAGGAGGCTCAGGCGGCGGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCG
GCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCC
TCCGGCTTCGATTTTGAACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCT
10 GGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCT
GGTCCGTGGATTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTTACAATCTCCAGG
GATAACACCAAGAACACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGA
GGATACCGGCTACTACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTG
GTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCA
15 CCCTGGTCATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGCGGCGGAAGC
GGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGACAT
CGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAG
TGACAATGAACTGTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAG
AAGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCT
20 GCTGATCTATTGGGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCA
GCGGATCCGGATCTGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGG
CCGAGGACGTGGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACA
TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGG
AGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGC
25 AGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCT
TGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGG
CAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAA
TGATGGCACCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACAT
CCGATAACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTG
30 AGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACC
GGAGCATGGTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCCCGTGTCTAG
CGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCAC
CAGAGCTGCTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTCTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGG
ATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC
35 GTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTA
CATATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
GGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCAAT
CGAGAAGACAATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTG
40 TACACCCTGCCACCCTCTCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCT
GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGA
GTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGG
ACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTA
GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTG
45 CACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTAG
SEQ ID NO: 10

25

26

GGAAGAATAACCGCCCATCCGGCATTCCGGATCGGTTCTCCGGAAGCGCA
AGTGGAATCGCGCCTCGCTGACAATAACAGGAGCGCAGGCAGAGGACG
AAGCAGACTACTATTGTTCAAGTAGGGATAAGAGCGGATCCAGGCTGAGC
GTGTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACAGTGCTTGGTGGGGGGGGCTCCGG
5 CGGCGGCGGCAGCGGAGGAGGGGGAAGTGAGGTTAGACTGAGGGAGTCC
GGCGGGGGGTTAGTCAAGCCAGGGGGCAGTCTCCGGCTTTCCTGCTCAGC
TAGTGGCTTCGATTTTCGATAACGCGTGGATGACTTGGGTCCGCCAGCCTCC
CGGGAAAGGGCTCGAGTGGGTGGGAAGAATCACAGGCCCCGGCGAGGGA
TGGTCCGTTGACTATGCAGAGTCTGTCAAGGGTTCGGTTCACTATCAGCCGA
10 GATAATACCAAGAACACTCTGTACTTGGAGATGAATAACGTGAGAACAGA
AGACACAGGATACTACTTCTGTGCTCGTACTGGCAAATATTATGACTTTTG
GTTCGGGTACCCACCGGGAGAGGAGTATTTCCAGGACTGGGGCCAGGGTA
CACTGGTCATTGTGTCTTCTGGTGGCGGAGGGTCTGGCGGAGGCGGATCC
GGCGGAGGTGGCTCAGGCGGAGGAGGGAGTGGCGGCGGCGGTTCTGACAT
15 CGTAATGACTCAGTCACCAGACTCTCTGGCCGTATCCTTAGGAGAGCGCGT
GACGATGAACTGCAAGTCTTCTCAGTCACTGCTTTACAGCACAAACCAA
AAAACCTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCTGGACAGAGCCCCAAGCTA
CTGATCTATTGGGCCTCGACTAGAGAAAGTGGGGTGCCCGACAGATTTTC
GGGGAGTGGCAGCGGTACAGATTTTACACTCACCATTTCTCAGTGCAGG
20 CAGAAGATGTGGCCGTGTACTATTGCCAACAGTATTACAGCTATCGGACA
TTTGGTGGTGGCACAAAGCTAGAGATTAAGAGGACCGTGGCCGGAGGTGG
CGGCAGTGGAGGGGGCGGGAGTGGGGGCGGAGGTTACAGGTGCAGCTG
CAACAGTCCGGGCCTGAAGTGGTTAAACCCGGAGCGAGCGTAAAGATGTC
TTGCAAGGCTTCCGGTTATACATTACATCATATGTCATTCACTGGGTGAG
25 GCAAAAGCCAGGGCAAGGTCTTGATTGGATAGGGTACATCAATCCTTACA
ATGATGGGACTGACTACGATGAGAAGTTCAAGGGAAAGGCAACCCTGACT
TCTGATACCTCCACGTCTACCGCTTACATGGAACCTAAGCTCCCTGCGTTCA
GAGGACACTGCCGTGTACTATTGTGCTCGGGAGAAAGATAACTATGCCAC
CGGCGCCTGGTTTGCCTACTGGGGCCAAGGCACCTTGGTGACCGTTAGCTC
30 CGAGCCGAAATCGTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTGTCTCTGCAC
CTGAGCTCCTGGGTGGGCCCTCTGTATTCCTCTTCCCTCCAAAACCAAAG
ACACGTTGATGATTAGCAGGACCCAGAAAGTAACATGCGTTGTGGTTCGAC
GTCTCACATGAAGACCCAGAGGTGAAATTTAATTGGTACGTCGATGGGGT
TGAAGTTCATAACGCCAAAACCTAAGCCGAGGGAGGAACAGTATAATAGCA
35 CTTATCGAGTGGTTTTAGTTTTGACCGTACTTCATCAAGACTGGCTGAACG
GGAAGGAATATAAGTGCAAGGTGAGTAATAAAGCACTGCCTGCGCCCATC
GAGAAAACGATCAGTAAAGCCAAGGGACAGCCTCGCGAACCCAGGTGT
ACACTCTTCCGCCCTCCCGGGACGAGCTCACCAAAAACCAGGTGTCCTTGA
CCTGTCTCGTCAAGGGCTTTTACCCATCAGATATCGCTGTGCAATGGGAAA
40 GTAACGGGCAGCCTGAAAACAATTACAAAACAACCCACCCGTCCTCGAT
TCAGATGGCAGCTTTTTTTTATACTCTAACTTACGGTGGACAAATCTCGC
TGGCAACAGGGGAATGTGTTTAGCTGCAGCGTCATGCACGAAGCTCTGCA
TAACCACTATAACCCAGAAAAGCCTGTCTCTCAGCCCCGGGAAAGGCGGAG
GAGGAAGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCGGGAGGAGGCGG
45 AAGCGGCGGAGGAGGCTCTTACACCTCCCTGATCCACTCCCTGATCGAGG

SEQ ID NO: 14

LLEQENKEQQNQSEEILSHILSTYNNIERDWEMW

SEQ ID NO: 15

AGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGGCGGGCTCCCAGGTGCAGCTGC
AGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCT
TGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGG
CAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAA
5 TGATGGCACCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACAT
CCGATACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTG
AGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACC
GGAGCATGGTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCAACCGTGTCTAG
CGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCAC
10 CAGAGCTGCTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTCTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGG
ATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC
GTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTA
CATATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAAC
15 GGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAAT
CGAGAAGACAATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTG
TACACCCTGCCACCCTCTCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCT
GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGA
GTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGG
20 ACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTA
GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTG
CACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGCGG
AGGAGGAAGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCGGGAGGAGGC
GGAAGCGGCGGAGGAGGCTCTCTGCTGGAGCAGGAGAACAAGGAGCAGC
25 AGAATCAGAGCGAGGAGATCCTGTCCCACATCCTGTCCACATACAACAAT
ATCGAGAGAGATTGGGAGATGTGGTAG
SEQ ID NO: 16
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGT
30 TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTACAGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
35 GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTACGTAAAGGGATTTTGGTCATGA
40 AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGT
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
45 TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG

TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTTCGCTTGGTGGTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
5 AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGCAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
10 TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
GGTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
CCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
15 CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
GGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTC
20 GTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGA
CCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCA
ATAAAGCTTGCCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGT
25 AACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAATACTCTAGCAGTGGCGCC
CGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGAC
TCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGC
CAAAAATTTTACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGT
ATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAATAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGG
30 AAAGAAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGA
TTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGA
CAGTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAAGTATAGTATTATATAATACA
GTAGCAACCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGC
TTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCG
35 GCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAAT
TATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCACCAAGGCA
AAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
TTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACG
GTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAAATTTGCTGAG
40 GGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCT
CCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGA
TTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTG
GAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACA
GAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAAC
45 CAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTG
GAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGT

AGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGT
TAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACC
CGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCC
ATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGG
5 GATTGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATA
CAAATAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGA
GACTAGCCTCGAGGCATGCCTGCAGGAATTCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA
GCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTTCGGCAATTGAACCG
GTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTC
10 CGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAAC
GTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCC
CGCGGGCCTGGCCTCTTACGGGTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACGC
CCCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAG
AGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCCTTCGCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGG
15 CTTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCT
GCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTT
TCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTTT
TTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGG
CGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCG
20 GCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAG
GCTGGCCCCGGTTCGGCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTG
CTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTC
ACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCGCTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCAC
GGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTC
25 GTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGT
GGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGAATTTGCCCT
TTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTT
CTTCCATTTAGGTGTCGTGAGGATCTATTTCCGGTGAGACCCAAGCTGGCTAGCTA
AACTTACGCGTGCCTCGGATCCTCCAGTGTGGTGTGCAGATATCCAGCACAGTCCCG
30 GGCCGAGTCTAGACGTTTAAACCCGCTGATCAGGTCGACAATCAACCTCTGGATTAC
AAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTG
GATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTC
TCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCA
GGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCA
35 TTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC
GGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG
CACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTCCATGGCTGCTCGC
CTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTC
AATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGT
40 CTTTCGCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCGCGGTAC
CTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAA
AGGGGGGACTGGAAGGGCTAATCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTT
GTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAG
GGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTG
45 CCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTG
GAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCA

AAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTAC
AAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCT
AGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCC
GCCCCTA ACTCCGCCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCAGTTCCGCCATTCTCCGCC
5 CATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAG
CTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCGCTAGCGTCGACCATTACTT
ATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTC
TCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATACCACCTTTCCCCTGAAGTGT
TCCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTG
10 TCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGA
CTGTCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCG
ACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCAGATCTGCTTCTCGCTCACTGACTCGC
TGCGCTCGGTCTGTTGGCTGCGGCCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATAC
GGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCA
15 GCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 17
CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCC
ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTA
20 TCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCCTGGCA
TTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTA
GTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGGCGGGGGCGGGGCGAG
25 GGGCGGGGGCGGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGGCGCGC
TCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCGGGCCCTATAAAAAGCGA
AGCGCGCGGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCG
CCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGA
GCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGG
30 TTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACCTGCCT
GAAATCACTTTTTTTTCAGGT
SEQ ID NO: 18
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
35 TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTACAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
40 GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGA
45 AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCAACACCCGTGCGTTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG

CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGT
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTCGGGC
5 ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTCGCTTGGTGGTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCCTTCAGTGAC
10 AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGACAGTTCATTACAGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
15 TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCC
GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
CCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
20 CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAA
25 GTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGA
CCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCA
ATAAAGCTTGCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGT
30 AACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCC
CGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGAC
TCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGC
CAAAAATTTTACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGT
ATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGG
35 AAAGAAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGA
TTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGA
CAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAAGTATGATCATTATATAATACA
GTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGC
TTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCG
40 GCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAAT
TATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCA
AAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
TTGGGTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACG
GTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAAATTTGCTGAG
45 GGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCT
CCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGA

TTTGGGGTTGCTCTGGAAAACATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTG
GAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACA
GAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAAC
CAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTG
5 GAATTGGTTTAAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGT
AGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGTCTGACTTTCTATAGTGAATAGAGT
TAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACC
CGACAGGCCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCC
ATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGG
10 GATTGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATA
CAAATAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGA
GACTAGCCTCGAGGCATGCCTGCAGGAATTCCGTACATAACTTACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCTGACCGCCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGT
15 AAATGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTG
ACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGG
ACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGT
GAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTG
TATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGG
20 CGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGA
GGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAG
GCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCT
GCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCGCCCG
GCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCC
25 GGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGG
TATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTTACGGTACCGGT
CGCCACCATGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGG
CGCCCTCGCCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGA
CCGTGACAATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCTCCTGGTACC
30 AGAAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCGCCCC
AGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAGCCAGCCTGAC
AATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATA
AGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGA
GGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGA
35 GAGAGTCCGGCGGCGGCGCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCC
GCCTCCGGCTTCGATTTTGAACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGC
AAGGGCCTGGAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGGCTGGTCCGTGGA
TTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAACA
CCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATACCGGCTACTACTTTTGC
40 GCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTA
CTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCA
GTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
CGGCTCCGACATCGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGA
GAGAGTGACAATGAACTGTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGA
45 AGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCT
ATTGGGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCAGCGGATCCGGATCT

GGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTAC
TATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGAT
CAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGC
GGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTC
5 CGTGAAGATGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTG
GGTGAGGCAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATA
ATGATGGCACCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGAT
ACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACAGC
CGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATGGTTTCGCAT
10 ATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGAGCCCAAGAGCTGTGACAAG
ACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTGCTGGGAGGGGCCCTCCGTGTTC
CTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGGATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACC
TGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAAGTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTC
15 TACATATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA
AGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGACA
ATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCACCCTC
TCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT
ATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTAC
20 AAGACCACACCTCCAGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGA
CAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACG
AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTAG
GATATCCAGCACAGTCCCGGGCCGAGTCTAGACGTTTAAACCCGCTGATCAGGTCTG
ACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATG
25 TTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCT
TCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGA
GGAGTTGTGGCCCGTTGTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGC
AACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCG
TTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGG
30 ACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGCTGGTGTGTCGGGGAAGCTGAC
GTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTC
TGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG
GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTT
GGGCCGCTCCCCGCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCT
35 TAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACCTCCAACGAA
GACAAGATCTGCTTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTG
GGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTG
AGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAAGTACAGATCCCT
CAGACCCTTTTAGTCACTGTGGAATACTCTAGCAGTAGTAGTTTATGTCATCTTATT
40 ATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTT
ATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTCACAAATAAA
GCATTTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATC
ATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCCTAACTCCGCCCCATCCCGCCCCCTAACTCCGCCC
AGTTCCGCCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCG
45 AGGCCGCTCGGCCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCC
GCTAGCGTCGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACC

CATTTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGAT
ACCACCTTTCCCTGAAGTGTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGC
CTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGA
AAAACAGGGGGCATGGTTTGACTGTCCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCACT
5 CACAGTGACCCGGAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCAGATC
TGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTTCGGCTGCGGCCGAGCGGTATC
AGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAA
AGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 19
10 GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACCAGGCGT
TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
15 TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
20 CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
25 GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
30 CGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGACGTTTCATTACGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAAAAGAA
35 CCGGGCGCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
TTGATCCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
40 GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
CCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
45 GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC

GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAA
GTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGA
5 CCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCA
ATAAAGCTTGCCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGT
AACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCC
CGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGAC
TCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGC
10 CAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGT
ATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGG
AAAGAAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGA
TTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGA
CAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACA
15 GTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGC
TTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCG
GCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAAT
TATATAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCA
AAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCC
20 TTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACG
GTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAAATTTGCTGAG
GGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCT
CCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGA
TTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTG
25 GAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACA
GAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAAC
CAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTG
GAATTGGTTTAAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGT
AGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGTCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGT
30 TAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACC
CGACAGGCCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCC
ATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAGAAAAGGGGG
GATTGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATA
CAAATAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGA
35 GACTAGCCTCGAGGCATGCCTGCAGGAATTCCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCTGACCGCCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGT
AAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTG
ACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGG
40 ACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGT
GAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTG
TATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGTCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGG
CGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGA
GGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAG
45 GCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCT
GCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCG

GCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCC
GGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGG
TATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTTCAGGTACCGGT
CGCCACCATGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGG
5 CGCCCTCGCCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGA
CCGTGACAATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACGCCTCCTGGTACC
AGAAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCGCCCC
AGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAGCCAGCCTGAC
AATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATA
10 AGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGA
GGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGA
GAGAGTCCGGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCC
GCCTCCGGCTTCGATTTTGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGC
AAGGGCCTGGAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGA
15 TTACGCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAACA
CCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACTACTTTTGC
GCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTA
CTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCA
GTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG
20 CGGCTCCGACATCGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGA
GAGAGTGACAATGAACTGTAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGA
AGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCT
ATTGGGCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCAGCGGATCCGGATCT
GGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTAC
25 TATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGAT
CAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGC
GGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTC
CGTGAAGATGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTG
GGTGAGGCAGAAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATA
30 ATGATGGCACCGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGAT
ACCAGCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACAGC
CGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATGGTTTCGAT
ATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGAGCCCAAGAGCTGTGACAAG
ACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTGCTGGGAGGGCCCTCCGTGTTT
35 CTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGGATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACC
TGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTC
TACATATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA
AGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGACA
40 ATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCACCCTC
TCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT
ATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTAC
AAGACCACACCTCCAGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGA
CAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACG
45 AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGC
GGAGGAGGAAGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCGGAGGAGGCGGAA

GCGGCGGAGGAGGCTCTTGGGAGCAGAAGATCGAGGAGCTGCTGAAGAAGGCCGA
GGAGCAGCAGAAGAAGAATGAGGAGGAGCTGAAGAAGCTGGAGAAGTAGGTCGAC
AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAGTATGTT
GCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
5 CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAG
GAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCA
ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTT
TCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGA
CAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGGAAGCTGACGT
10 CCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTG
CTACGTCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCT
CTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTTCGCTTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGG
CCGCTCCCCGCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAG
CCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCCTCCCAACGAAGAC
15 AAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGA
GCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCTTGAGT
GCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAG
ACCCTTTTAGTCAGTGTGAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATT
CAGTATTTATAAAGTGAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATT
20 GCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAAGC
ATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCATG
TCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCCTAACTCCGCCCCTCCCGCCCCCTAACTCCGCCAGT
TCCGCCATTCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGG
CCGCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCGCT
25 AGCGTCGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCAT
TTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATACC
ACCTTTCCCTGAAGTGTTCCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTG
GCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAA
ACAGGGGGCATGGTTTGAAGTGTCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCAC
30 AGTGACCCGGAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCGAGATCTGCT
TCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCT
CACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAA
CATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 20
35 ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCT
GGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAG
TCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGTTTTCCCTGGAA
GCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTT
TCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTG
40 GTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTTCAGCCCGAC
CGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGG
TGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATT
TGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTG
45 ATCCGGCAAACAAACCCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGAT
TACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA

CGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAA
GGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA AAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTA
TATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCT
CAGCGATCTGTCTATTTCTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAAC
5 TACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACC
CACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAG
CGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGG
GAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCT
ACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCC
10 AACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCT
TCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTA
TGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC
TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTC
TTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCT
15 CATCATTTGGAACCGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTC
ACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAAATGCCGCAAAAAGGGAA
TAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAA
GCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAA
20 ATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAA
GAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTT
CGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAG
ACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGC
GTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGA
25 TTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTGTAAACGTTAATATTTTGTAAATTCGCGT
TAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCCAAAATCC
CTTATAAATCAAAAGAATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGAACA
AGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTAT
CAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTTCGAGG
30 TGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACG
GGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGG
CGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCG
CGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTACTATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGA
AATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCTGCAGGCAGC
35 TGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCTTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGC
TGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA
ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCC
40 CACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTCT
ACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCC
ACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTTTAATTATTTTGTGTCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGC
45 CAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGG

CGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGAGTCGCTGCGACGCT
GCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGAC
TGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTA
ATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGTTGGGGTATTAATG
5 TTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTCAGGTACCGGTCGCCACCA
TGCGGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCG
CCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACGCCTCCTGGTACCAGAAGAA
GCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCAT
10 CCCCAGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCG
GCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGC
AGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGG
AAGCGGAGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCCTGCTCCGCCTCCGGC
15 TTCGATTTTGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTACGCCGA
GTCCGTGAAGGGCAGGTTCAATCTCCAGGGATAACACCAAGAACACCCTGTACC
TGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACTACTTTTTCGCCAGAAC
GGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGAT
20 TGGGGCCAGGGCACCTGGTCAATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGAC
CGGAAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGAC
ATCGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGAC
AATGAAGTGTAACTTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGGGCATC
25 TACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTACAGCGGATCCGGATCTGGAACCGACT
TCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTATTGCCAGC
AGTACTATAGCTACAGGACATTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACC
GTGGCCGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGG
TGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATG
30 TCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAG
AAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCAGCACAT
CCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACAGCCGTGTACTATT
GCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATGGTTCGCATATTGGGGACAG
35 GGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACACACACCTG
CCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTGCTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTGTTTCCCCC
TAAGCCAAAGGATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGG
TGGACGTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTACATATCG
40 CGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATA
AGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCAATCGAGAAGACAATCTCCAAG
GCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCACCCTCTCGCGACGA
GCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCG
ATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACA
45 CCTCCAGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC

ACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGCGGAGGAGGA
AGCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGAAGCGGCGGAG
GAGGCTCTCTGCTGGAGCAGGAGAACAAGGAGCAGCAGAATCAGAGCGAGGAGAT
CCTGTCCCACATCCTGTCCACATAACAATATCGAGAGAGATTGGGAGATGTGGTA
5 GGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCT
ATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCT
TTATGAGGAGTTGTGGCCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGC
TGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGAC
10 TTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC
TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAG
CTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGT
CCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCT
GCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCC
15 CTTTGGGCGCCTCCCCGCGAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
ATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAAC
CATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCA
GGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGTTTAAACAGGAACCCCTAGTGAT
GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAA
20 GGTCGCCCCGACGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAG
G

SEQ ID NO: 21

ACATGTGAGCAAAAAGGCCAGCAAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCT
GGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAG
25 TCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACCAGGCGTTTCCCCCTGGAA
GCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTT
TCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTTCG
GTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGAC
CGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
30 TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGG
TGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATT
TGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTG
ATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGAT
TACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA
35 CGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAA
GGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTA
TATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCT
CAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAAC
TACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACC
40 CACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAG
CGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGG
GAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGTTGTTGCCATTGCT
ACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCC
AACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCT
45 TCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTA
TGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC

TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTC
TTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCT
CATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTC
5 ACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAA
TAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAA
GCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAA
ATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAA
GAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTT
10 CGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAG
ACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGC
GTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGCGGGGCTGGCTTAATACTATGCGGCATCAGAGCAGA
TTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTGTAAACGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGT
TAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCC
15 CTTATAAATCAAAAGAATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGAACA
AGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTAT
CAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTTCGAGG
TGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACG
GGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAAGAAAGCGAAAGGAGCGGG
20 CGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCG
CGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTACTATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGA
AATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAAATACCGCATCAGGCGCCCCTGCAGGCAGC
TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
25 CATCACTAGGGGTTCCCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGC
TGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA
ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCC
CACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
GACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCT
30 ACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCC
ACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGC
CAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGG
35 CGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAGTCGCTGCGACGCT
GCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGAC
TGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTA
ATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGTTTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATG
TTTAATTACCTGGAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTTACGGTACCGGTCGCCACCA
40 TGGCGAGACCCCTGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCG
CCAGCGAGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCCTCCTGGTACCAGAAGAA
GCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCGCCCCAGCGGCAT
CCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAGCCAGCCTGACAATCACCG
45 GCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGC
AGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGG

AAGCGGAGGAGGAGGCTCAGGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCCTCCGGC
TTCGATTTTGAACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTACGCCGA
5 GTCCGTGAAGGGCAGGTTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAACACCCTGTACC
TGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACTACTTTTGCGCCAGAACA
GGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCGGCTACCCCCCTGGCGAGGAGTACTTCCAGGAT
TGGGGCCAGGGCACCTGGTCAATTGTGTCCAGCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGCGG
CGGAAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGAC
10 ATCGTGATGACCCAGTCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGAC
AATGAACGTGAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGGGCATC
TACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTTCAGCGGATCCGGATCTGGAACCGACT
TCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTATTGCCAGC
15 AGTACTATAGCTACAGGACATTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACC
GTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGG
TGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATG
TCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAG
AAGCCAGGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
20 CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCAGCACAT
CCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACAGCCGTGTACTATT
GCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATGGTTCGCATATTGGGGACAG
GGTACCCTGGTCAACCGTGTCTAGCGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACACACACCTG
CCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTGCTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTCTGTTTCCCC
25 TAAGCCAAAGGATACACTGATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGG
TGGACGTGTCTCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTACATATCG
CGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATA
AGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGACAATCTCCAAG
30 GCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCACCCTCTCGCGACGA
GCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCG
ATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACA
CCTCCAGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACA
AGTCTAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC
35 ACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTAGGTCGACAATC
AACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGT
ATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTT
GTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC
40 CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCC
CTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGG
GCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTT
CCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTAC
GTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGC
45 GGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCGC
CTCCCCGCGAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCA

TCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCT
GCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGG
AGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGTTTAAACAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC
TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACG
5 CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
SEQ ID NO: 22
ACATGTGAGCAAAAAGGCCAGCAAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
10 AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTTCGTTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCCGACCGCTGCGCCTTAT
CCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCAC
15 TGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT
GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGAC
AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTT
TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC
20 CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTT
AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTT
GGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA
25 CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGA
GACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGG
AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGT
CTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTT
TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGT
30 TTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACAT
GATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCG
TTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCAC
TGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
35 GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACT
TTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAG
GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAA
CTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGGTGAGCAAAAAC
AGGAAGGCCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
40 TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGA
AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGC
CCTTTTCGTCTCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGC
45 AGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGA
CAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCT

TA ACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTA CTGAGAGTGCACCATAAAATTG
TAAACGTTAATATTTTGT TAA AATTCGCGTTAAATTTTGT TAAATCAGCTC
ATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAA AATCCCTTATAAATCAAAAG
AATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGT TGTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCA
5 CTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCA
GGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTC
GAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGC
10 GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTAC
TATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGG
AGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCT
CACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCCGGGCGACCTTTGGTCGCC
CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC
15 ACTAGGGGTTCCCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTG
GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT
TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCC
20 AGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC
CCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATT
ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
25 CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGG
CGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAG
TCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCCCTCGCGC
CGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAGGGT
30 TTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC
TGCCTGAAATCACTTTTTTTTTCAGGTACCGGTCGCCACCATGGCGAGACCCC
TGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGCG
AGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCACTACGCCTCCTGGTACCAG
35 AAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCCGTGCTGCTGTTTTTACGGCAAGAATAACCG
CCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAG
CCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTAC
TGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGG
CACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCA
40 GGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGCGGCCTGGT
GAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATTT
TGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGG
AGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTAC
GCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAA
45 CACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATAACCGGCTACT
ACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCCGGCTACCCCC

CTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCATTGTG
TCCAGCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGCGGCGGAAGCGGCGGCGGCGGCT
CTGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAG
TCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAACTG
5 TAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGG
GCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCAGCGGATCCGGATC
TGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGG
CCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTCGGGCGGCGGC
10 ACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCG
GAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG
ACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAAGGCCA
GCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCCA
GGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
15 CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCA
GCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACA
GCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATG
GTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGAGCCCA
AGAGCTGTGACAAGACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTG
20 CTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGGATACACTG
ATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCA
CGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTACATATCGC
GTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGA
25 GTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGA
CAATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTG
CCACCCTCTCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCT
GGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATG
GCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGACTCCGAT
30 GGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAG
CAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC
TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGCGGAGGAGGAAG
CGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGAAGCGGC
GGAGGAGGCTCTTGGGAGCAGAAGATCGAGGAGCTGCTGAAGAAGGCCG
35 AGGAGCAGCAGAAGAAGAATGAGGAGGAGCTGAAGAAGCTGGAGAAGTA
GGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTAT
TCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCT
TTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATA
AATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAAC
40 GTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCA
TTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTAT
TGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG
CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGT
CCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGT
45 CCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCG
GCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGA

CGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCCCGCGAATTCGTTTATTTGTGA
AATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACA
AGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGAT
GTGGGAGGTTTTTTTAAAGTTTAAACAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGC
5 CACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT
CGCCCGACGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTG
CAGG

SEQ ID NO: 23

ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
10 GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCA
15 AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTAT
CCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCAC
TGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT
GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGAC
AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
20 TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTT
TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC
CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTT
AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTT
25 GGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA
CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGA
GACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGG
AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGT
30 CTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTT
TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGT
TTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACAT
GATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCG
TTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCAC
35 TGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACT
TAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAG
GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAA
40 CTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAC
AGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGA
45 AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGC
CCTTTCGTCTCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGC

AGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGA
CAAGCCCGTCAGGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGCTGGCT
TAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTG
TAAACGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTC
5 ATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGC AAAATCCCTTATAAATCAAAAG
AATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCA
CTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCA
GGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTC
GAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
10 GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGC
GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTAC
TATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGG
AGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCT
15 CACTGAGGCCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCC
CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC
ACTAGGGGGTTTCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTG
GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT
20 TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCC
AGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC
CCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATT
25 ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGG
CGGCGGCGGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAG
TCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGC
30 CGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAAGGT
TTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC
TGCCTGAAATCACTTTTTTTTACAGGTACCGGTCGCCACCATGGCGAGACCCC
TGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGCG
35 AGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACGCCTCCTGGTACCAG
AAGAAGCCTGGCCAGGCCCCCGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCG
CCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAG
CCAGCCTGACAATCACCGGCGCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTAC
40 TGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGG
CACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCA
GGCGGCGGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGGCGGCCTGGT
GAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATTT
TGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGG
45 AGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTAC
GCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAA

CACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATACCGGCTACT
ACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCGGCTACCCCC
CTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTG
TCCAGCGGCGGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCT
5 CTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAG
TCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAACTG
TAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGG
GCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTTCAGCGGATCCGGATC
10 TGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGG
CCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTTCGGCGGCGGC
ACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCG
GAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG
ACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAGGCCA
15 GCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCCA
GGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCA
GCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACA
GCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATG
20 GTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCCACCGTGTCTAGCGAGCCCA
AGAGCTGTGACAAGACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTG
CTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTGTTCCTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGGATACACTG
ATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCA
CGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAAGTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
25 ACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTACATATCGC
GTGGTGAAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGA
GTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGA
CAATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTG
CCACCCTCTCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCT
30 GGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATG
GCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGACTCCGAT
GGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAG
CAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC
TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGCGGAGGAGGAAG
35 CGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGAAGCGGC
GGAGGAGGCTCTCTGCTGGAGCAGGAGAACAAGGAGCAGCAGAATCAGA
GCGAGGAGATCCTGTCCACATCCTGTCCACATACAACAATATCGAGAGA
GATTGGGAGATGTGGTAGGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG
TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGG
40 ATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTC
ATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGT
GGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGGCTGACGCAA
CCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTT
TCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTG
45 CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGT
TGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT

GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAG
CGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTC
TTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCCGC
GAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATC
5 TAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATA
AGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAG
GTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTTAAAGTTTAAACAGGAACCCCTA
GTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC
GGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGA
10 GCGCGCAGCTGCCTGCAGG
SEQ ID NO: 24
ACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGC
GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC
15 AGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATAACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTT
CTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTAT
CCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCAC
20 TGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT
GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGAC
AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTT
TGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC
25 CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTT
AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTT
GGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA
30 CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGA
GACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGG
AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGT
CTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTT
TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGT
35 TTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACAT
GATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCG
TTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCAC
TGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
40 GCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACT
TTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAG
GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAA
CTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAC
AGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
45 TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTT
ATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACA

ATAGGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGA
AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGC
CCTTTCGTCTCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGC
AGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGA
5 CAAGCCCGTCAAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGGCTGGCT
TAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATAAAATTG
TAAACGTTAATAATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTC
ATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCCAAAATCCCTTATAAATCAAAAG
AATAGCCCGAGATAGGGTTGAGTGTGTTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCA
10 CTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCA
GGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCAAATCAAGTTTTTTGGGGTC
GAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGC
15 GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTAC
TATGGTTGCTTTGACGTATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGG
AGAAAATACCGCATCAGGCGCCCCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCT
CACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCGGCGACCTTTGGTCGCC
CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATC
20 ACTAGGGGGTTCCCTACGCGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCCTG
GCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTT
CCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT
TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTA
CGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCC
25 AGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC
CCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATT
ATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGG
30 CGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGG
CGGCGGCGGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAG
TCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGC
CGCCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCTGAGCAAGAGGTAAAGGT
35 TTAAGGGATGGTTGGTTGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTGGAGCACC
TGCCTGAAATCACTTTTTTTTTCAGGTACCGGTCGCCACCATGGCGAGACCCC
TGTGCACATTACTTCTGTTGATGGCTACCCTGGCAGGCGCCCTCGCCAGCG
AGCTGACACAGGACCCTGCCGTGTCCGTGGCCCTGAAGCAGACCGTGACA
ATCACCTGCAGAGGCGATTCCCTGAGATCCCCTACGCCTCCTGGTACCAG
40 AAGAAGCCTGGCCAGGCCCGGTGCTGCTGTTTTACGGCAAGAATAACCG
CCCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCAGCGCCTCCGGCAACAGAG
CCAGCCTGACAATCACCGGCGCCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTAC
TGCAGCTCCAGAGATAAGAGCGGCAGCAGACTGTCCGTGTTTGGCGGCGG
CACCAAGCTGACCGTGCTCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGCTCA
45 GGCGGCGGCGGCTCTGAGGTGAGGCTGAGAGAGTCCGGCGGCGGCCTGGT
GAAGCCCGGAGGATCTCTGAGGCTGTCCTGCTCCGCCTCCGGCTTCGATTT

TGACAATGCCTGGATGACCTGGGTGAGACAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGG
AGTGGGTGGGAAGGATCACAGGCCCCGGCGAGGGCTGGTCCGTGGATTAC
GCCGAGTCCGTGAAGGGCAGGTTACAATCTCCAGGGATAACACCAAGAA
CACCCTGTACCTGGAGATGAACAACGTGAGGACAGAGGATACCGGCTACT
5 ACTTTTGCGCCAGAACAGGCAAGTACTACGACTTTTGGTTCGGCTACCCCC
CTGGCGAGGAGTACTTCCAGGATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCATTGTG
TCCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCT
CTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCGTGATGACCCAG
TCTCCTGATAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGAGAGTGACAATGAACTG
10 TAAGTCTAGCCAGAGCCTGCTGTACTCCACCAACCAGAAGAATTACCTGG
CCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAAAGCTGCTGATCTATTGG
GCATCTACAAGGGAGAGCGGAGTGCCAGACAGATTCAGCGGATCCGGATC
TGGAACCGACTTCACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGGCCGAGGACGTGG
CCGTGTACTATTGCCAGCAGTACTATAGCTACAGGACATTCGGCGGCGGC
15 ACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGGAGGAGGAGGATCTGGCG
GAGGAGGGTCCGGCGGCGGCGGCGGCTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG
ACCAGAGGTGGTGAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGATGTCTTGTAAAGCCA
GCGGCTACACCTTCACATCCTATGTGATCCACTGGGTGAGGCAGAAGCCA
GGACAGGGACTGGACTGGATCGGCTACATCAACCCTTATAATGATGGCAC
20 CGACTACGATGAGAAGTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGACATCCGATACCA
GCACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAGGACACA
GCCGTGTACTATTGCGCCAGAGAGAAGGATAACTACGCAACCGGAGCATG
GTTTCGCATATTGGGGACAGGGTACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGAGCCCA
AGAGCTGTGACAAGACACACACCTGCCCTCCATGTCCAGCACCAGAGCTG
25 CTGGGAGGGCCCTCCGTGTTCTGTTTCCCCCTAAGCCAAAGGATACACTG
ATGATCTCCAGGACACCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCA
CGAGGATCCTGAGGTGAAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAATTCTACATATCGC
GTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGA
30 GTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCCCCAATCGAGAAGA
CAATCTCCAAGGCAAAGGGACAGCCAAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTG
CCACCCTCTCGCGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCT
GGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGATATTGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATG
GCCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGACTCCGAT
35 GGCTCTTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAG
CAGGGCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC
TACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGGGCGGAGGAGGAAG
CGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGCGGAAGCGGC
GGAGGAGGCTCTTACACCTCCCTGATCCACTCCCTGATCGAGGAGTCCCAG
40 AATCAGCAGGAGAAGAATGAGCAGGAGCTGCTGGAGCTGGATAAGTGGG
CCTCCCTGTGGAATTGGTTCTAGGTGACAAATCAACCTCTGGATTACAAAA
TTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG
TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT
TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGT
45 TGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACG
CAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA

CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCC
TTGCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGG
TGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCA
CCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATC
5 CAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGC
GTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCC
CGCGAATTCGTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACC
ATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCA
10 ATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCAATTTTATGTTT
CAGGTTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGTTTAAACAGGAACCC
CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG
GCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGC
GAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
SEQ ID NO: 25
15 GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
20 GTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATCGTCTTGAGTCCAACCCGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
25 CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTACGCCCATTC
30 GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
35 CGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGACGTTCAATCAGGGCACCGGACAGGTCGGTCTTGACAAAAAGAA
40 CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
45 GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC

CCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
5 GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTC
GTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGA
10 CGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCC
TCGAAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATG
GGACCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAG
GGGAGAAGTAACAGGGGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAAT
TTTAAAAAATGCTTTCTTCTTTTAATATACTTTTTTGTGTTATCTTATTTCTAATACTTTC
15 CCTAATCTCTTTCTTTTCAAGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTTCACCAT
TCTAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCAATATTTCTGCATAT
AAATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGCA
GCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATT
CTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTTCATACCTCTTATCTTCTCCAC
20 AGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGCACGTG
AGATCTGAATTCTGACACTATGAAGTGCCTTTTGTACTTAGCCTTTTTATTCAATTGGG
GTGAATTGCAAGTTCACCATAGTTTTTCCACACAACCAAAAAGGAACTGGAAAAA
TGTTCTTCTAATTACCATTATTGCCCCGTCAAGCTCAGATTTAAATTGGCATAATGAC
TTAATAGGCACAGCCTTACAAGTCAAAATGCCCAAGAGTCACAAGGCTATTCAAGC
25 AGACGGTTGGATGTGTCATGCTTCCAAATGGGTCACTACTTGTGATTTCCGCTGGTA
TGGACCGAAGTATATAACACATTCCATCCGATCCTTCACTCCATCTGTAGAACAATG
CAAGGAAAGCATTGAACAAACGAAACAAGGAACTTGGCTGAATCCAGGCTTCCCTC
CTCAAAGTTGTGGATATGCAACTGTGACGGATGCCGAAGCAGTGATTGTCCAGGTG
ACTCCTCACCATGTGCTGGTTGATGAATACACAGGAGAATGGGTTGATTCACAGTTC
30 ATCAACGGAAAATGCAGCAATTACATATGCCCCACTGTCCATAACTCTACAACCTGG
CATTCTGACTATAAGGTCAAAGGGCTATGTGATTCTAACCTCATTTCATGGACATC
ACCTTCTTCTCAGAGGACGGAGAGCTATCATCCCTGGGAAAGGAGGGCACAGGGTT
CAGAAGTAACTACTTTGCTTATGAACTGGAGGCAAGGCCTGCAAAATGCAATACT
GCAAGCATTGGGGAGTCAGACTCCCATCAGGTGTCTGGTTTCGAGATGGCTGATAAG
35 GATCTCTTTGCTGCAGCCAGATTCCCTGAATGCCCAGAAGGGTCAAGTATCTCTGCT
CCATCTCAGACCTCAGTGGATGTAAGTCTAATTCAGGACGTTGAGAGGATCTTGGAT
TATCCCTCTGCCAAGAAACCTGGAGCAAAATCAGAGCGGGTCTTCCAATCTCTCCA
GTGGATCTCAGCTATCTTGCTCCTAAAAACCCAGGAACCGGTCTGCTTTCACCATA
ATCAATGGTACCCTAAAATACTTTGAGACCAGATACATCAGAGTCGATATTGCTGCT
40 CCAATCCTCTCAAGAATGGTCGGAATGATCAGTGGAATACCACAGAAAGGGAAT
GTGGGATGACTGGGCACCATATGAAGACGTGGAAATTGGACCAATGGAGTTCTGA
GGACCAGTTCAGGATATAAGTTTCCTTTATACATGATTGGACATGGTATGTTGGACT
CCGATCTTCATCTTAGCTCAAAGGCTCAGGTGTTTGAACATCCTCACATTCAAGACG
CTGCTTCGCAACTTCCTGATGATGAGAGTTTATTTTTTGGTGATACTGGGCTATCCAA
45 AAATCCAATCGAGCTTGTAGAAGGTTGGTTTCAAGTGTGGAAAAGCTCTATTGCCTC
TTTTTTCTTTATCATAGGGTTAATCATTGGACTATTCTTGGTTCTCCGAGTTGGTATCC

ATCTTTGCATTAAATTAAGCACACCAAGAAAAGACAGATTTATACAGACATAGAG
ATGAACCGACTTGGAAGTAAGTCAAATCCTGCACAACAGATTCTTCATGTTTGGAC
CAAATCAACTTGTGATACCATGCTCAAAGAGGCCTCAATTATATTTGAGTTTTTAATT
TTTATGAAAAAAAAAAAAAAAAAACGGAATTCACCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATC
5 AGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCGCT
TTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACCTAAAC
TGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTA
TTTTCATTGCAATGATGTATTTAAATTATTTCTGAATATTTTACTAAAAAGGGAATGT
GGGAGGTCAGTGCATTTAAAACATAAAGAAATGAAGAGCTAGTTCAAACCTTGGA
10 AAATACACTATATCTTAAACTCCATGAAAGAAGGTGAGGCTGCAAACAGCTAATGC
ACATTGGCAACAGCCCCCTGATGCCTATGCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGATTCAA
GTAGAGGCTTGATTTGGAGGTTAAAGTTTTGCTATGCTGTATTTTAGTCGACCATTAC
TTATTGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTACTACCCATTTGCTTATCCTGCATC
TCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATACCACCTTTCCCTGAAGT
15 GTTCCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGT
TGCTCTGTGTGCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTT
GACTGTCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCT
CGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGAGATCTGCTTCCTCGCTCACTGACTC
GCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAAT
20 ACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGC
CAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 26
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
25 TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
30 GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT
TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGA
35 AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
40 TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTCACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
45 GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG

CTGCCTCGTCTTGCAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTCGGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
5 TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
GGTTAACTCTAGAGAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTA
ACGATGAGTTAGCAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATT
GGTGAAGTAAGGTGGTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGA
10 CATGGATTGGACGAACCACTGAATTCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCT
AGCTCGATAACAATAAACGCCATTTGACCATTACACATTGGTGTGCACCTCCAAGC
TCGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGA
CCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCCTCGAAGCTAGTCGATTAGG
CATCTCCTATGGCAGGAAGAAGCGGAGACAGCGACGAAGACCTCCTCAAGGCAGTC
15 AGACTCATCAAGTTTCTCTATCAAAGCAACCCACCTCCCAATCCCGAGGGGGACCCGA
CAGGCCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATT
CGATTAGTGAACGGATCCTTAGCACTTATCTGGGACGATCTGCGGAGCCTGTGCCTC
TTCAGCTACCACCGCTTGAGAGACTTACTCTTGATTGTAACGAGGATTGTGGAACCT
CTGGGACGCAGGGGGTGGGAAGCCCTCAAATATTGGTGAATCTCCTACAATATTG
20 GAGTCAGGAGCTAAAGAATAGTGCTGTTAGCTTGCTCAATGCCACAGCTATAGCAGT
AGCTGAGGGGACAGATAGGGTTATAGAAGTAGTACAAGAAGCTTGGCACTGGCCGT
CGTTTTACAACGTCGTGATCTGAGCCTGGGAGATCTCTGGCTAACTAGGGAACCCAC
TGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTT
GTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCAGGAAAACCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCC
25 TTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATC
GCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTC
TCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTGTGC
ACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTAT
CCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATACCACCTTTCC
30 CCTGAAGTGTTCTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCA
GCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGG
CATGGTTTGACTGTCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCACTCACAGTGACCCG
GAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGCCGCGAGATCTGCTTCTCGCTC
ACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAG
35 GCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGC
AAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA
SEQ ID NO: 27
GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAA
TCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
40 TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG
TATCTCAGTTCGGTGTAGGTCTGTTCTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC
GTTACAGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTA
AGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAG
45 GTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG
AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT

TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTG
CAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGA
AGCGCTTTTGAAGCTCGGATCCGAACAAACGACCCAACACCCGTGCGTTTTATTCTG
5 TCTTTTTATTGCCGATCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATG
CGCTGCGAATCGGGAGCGGCGATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGGTCAGCCCATT
GCCGCCAAGCTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTC
CGCCACACCCAGCCGGCCACAGTCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCA
TGATATTTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACACGACGAGATCCTCGCCGTGCGGC
10 ATGCTCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGCGAGCCCCTGATGCTCTTCG
TCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATG
CGATGTTTTCGCTTGGTGGTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGC
CGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAG
GAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGAC
15 AACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCAGCCACGATAGCCGCG
CTGCCTCGTCTTGCAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTCGGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTC
TGTTGTGCCCAGTCATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCCGAGAACCTGCG
TGCAATCCATCTTGTTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGAGC
20 TTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGC
AGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGCCTGCGCCGCGGCCAGCTGGCTAGCAATTCCCG
GGTTAACTCTAGAGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGG
TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
CCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
25 CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
TAAACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
GACTTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGC
GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAA
30 GTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGA
CGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCCC
TCGAAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCTGAGAACTTCAGGGTGAGTCTATG
35 GGACCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTTTCTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAG
GGGAGAAGTAACAGGGTACACATATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTGTAAT
TTTAAAAAATGCTTTCTTTCTTTAATATACTTTTTTGTGTTATCTTATTTCTAATACTTTC
CCTAATCTCTTTCTTTTCAGGGCAATAATGATACAATGTATCATGCCTCTTTGCACCAT
TCTAAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCAATATTTCTGCATAT
40 AAATATTTCTGCATATAAATTGTAAGTATGTAAGAGGTTTCATATTGCTAATAGCA
GCTACAATCCAGCTACCATTTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATT
CTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTTCATACCTCTTATCTTCTCCAC
AGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGCACGTG
AGATCTGAATTCGAGATCTGCCGCCGCCATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCG
45 GGGGAGAATTAGATCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAA
ATATAAATTAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTTCGCAGTTA

ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAA
CCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACC
CTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAA
GATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGAAAAAAGCACAGCAAGCAGCAGCTGAC
5 ACAGGACACAGCAATCAGGTCAGCCAAAATTACCCTATAGTGCAGAACATCCAGGG
GCAAATGGTACATCAGGCCATATCACCTAGAACTTTAAATGCATGGGTAAAAGTAG
TAGAAGAGAAGGCTTTCAGCCCAGAAGTGATACCCATGTTTTTCAGCATTATCAGAAG
GAGCCACCCCAAGATTTAAACACCATGCTAAACACAGTGGGGGGACATCAAGCA
GCCATGCAAATGTTAAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAAATGGGATAGAGT
10 GCATCCAGTGCATGCAGGGCCTATTGCACCAGGCCAGATGAGAGAACCAAGGGGAT
CAGACATCGCTGGAACACTAGTACCCTTCAGGAACAAATAGGATGGATGACACAT
AATCCACCTATCCCAGTAGGAGAAATCTATAAAAGATGGATAATCCTGGGATTAAA
TAAATAGTAAGAATGTATAGCCCTACCAGCATTCTGGACATAAGACAAGGACCAA
AGGAACCCTTTAGAGACTATGTAGACCGATTCTATAAACTCTAAGAGCCGAGCAA
15 GCTTCACAAGAGGTAATAAAATTGGATGACAGAAACCTTGTTGGTCCAAAATGCGAA
CCCAGATTGTAAGACTATTTTAAAAGCATTGGGACCAGGAGCGACACTAGAAGAAA
TGATGACAGCATGTCAGGGAGTGGGGGGACCCGGCCATAAAGCAAGAGTTTTGGCT
GAAGCAATGAGCCAAGTAACAAATCCAGCTACCATAATGATACAGAAAGGCAATTT
TAGGAACCAAAGAAAGACTGTAAAGTGTTCATTGTGGCAAAGAAGGGCACATAG
20 CCAAAAATTGCAGGGGCCCTAGGAAAAAGGGCTGTTGGAAATGTGGAAAGGAAGG
ACACCAAATGAAAGATTGTACTGAGAGACAGGCTAATTTTTTAGGGAAGATCTGGC
CTTCCCACAAGGGAAGGCCAGGGAATTTTCTTCAGAGCAGACCAGAGCCAACAGCC
CCACCAGAAGAGAGCTTCAGGTTTGGGGAAGAGACAACAACCTCCCTCTCAGAAGCA
GGAGCCGATAGACAAGGAAGTGTATCCTTTAGCTTCCCTCAGATCACTCTTTGGCAG
25 CGACCCCTCGTCACAATAAAGATAGGGGGGCAATTAAAGGAAGCTCTATTAGATAC
TGGTGCTGACGACACAGTATTAGAAGAAATGAATTTGCCAGGAAGATGGAAACCAA
AAATGATAGGGGGAATTGGAGGTTTTATCAAAGTAAGACAGTATGATCAGATACTC
ATAGAAATCTGCGGACATAAAGCTATAGGTACAGTATTAGTAGGACCTACACCTGTC
AACATAATTGGAAGAAATCTGTTGACTCAGATTGGCTGCACTTTAAATTTTCCATT
30 AGTCCTATTGAGACTGTACCAGTAAAATTAAGCCAGGAATGGATGGCCCAAAAGT
TAAACAATGGCCATTGACAGAAGAAAAAATAAAAGCATTAGTAGAAATTTGTACAG
AAATGGAAAAGGAAGGAAAAATTTCAAAAATTGGGCCTGAAAATCCATACAATACT
CCAGTATTTGCCATAAAGAAAAAAGACAGTACTAAATGGAGAAAAATTAGTAGATTT
CAGAGAACTTAATAAGAGAACTCAAGATTTCTGGGAAGTTCAATTAGGAATACCAC
35 ATCCTGCAGGGTTAAAACAGAAAAAATCAGTAACAGTACTGGATGTGGGCGATGCA
TATTTTTTCAGTTCCCTTAGATAAAGACTTCAGGAAGTATACTGCATTTACCATACTA
GTATAAACAATGAGACACCAGGGATTAGATATCAGTACAATGTGCTTCCACAGGGA
TGGAAAGGATCACCAGCAATATTCCAGTGTAGCATGACAAAAATCTTAGAGCCTTTT
AGAAAACAAAATCCAGACATAGTCATCTATCAATACATGGATGATTTGTATGTAGG
40 ATCTGACTTAGAAATAGGGCAGCATAGAACAAAAATAGAGGAACTGAGACAACATC
TGTTGAGGTGGGGATTTACCACACCAGACAAAAACATCAGAAAGAACCTCCATTC
CTTTGGATGGGTTATGAACTCCATCCTGATAAATGGACAGTACAGCCTATAGTGCTG
CCAGAAAAGGACAGCTGGACTGTCAATGACATACAGAAATTAGTGGGAAAATTGAA
TTGGGCAAGTCAGATTTATGCAGGGATTAAAGTAAGGCAATTATGTAACTTCTTAG
45 GGGAACCAAAGCACTAACAGAAGTAGTACCCTAACAGAAGAAGCAGAGCTAGAA
CTGGCAGAAAACAGGGAGATTCTAAAAGAACCGGTACATGGAGTGTATTATGACCC

ATCAAAAGACTTAATAGCAGAAATACAGAAGCAGGGGCAAGGCCAATGGACATATC
AAATTTATCAAGAGCCATTTAAAAATCTGAAAACAGGAAAGTATGCAAGAATGAAG
GGTGCCCACTAATGATGTGAAACAATTAACAGAGGCAGTACAAAAAATAGCCAC
AGAAAGCATAGTAATATGGGGAAAGACTCCTAAATTTAAATTACCCATACAAAAGG
5 AAACATGGGAAGCATGGTGGACAGAGTATTGGCAAGCCACCTGGATTCTGAGTGG
GAGTTTGTCAATACCCCTCCCTTAGTGAAGTTATGGTACCAGTTAGAGAAAGAACCC
ATAATAGGAGCAGAAACTTTCTATGTAGATGGGGCAGCCAATAGGGAAACTAAATT
AGGAAAAGCAGGATATGTAAGTACAGAGGAAGACAAAAAGTTGTCCCCCTAACGG
ACACAACAAATCAGAAGACTGAGTTACAAGCAATTCATCTAGCTTTGCAGGATTCTG
10 GGATTAGAAGTAAACATAGTGACAGACTCACAATATGCATTGGGAATCATTCAAGC
ACAACCAGATAAGAGTGAATCAGAGTTAGTCAGTCAAATAATAGAGCAGTTAATAA
AAAAGGAAAAAGTCTACCTGGCATGGGTACCAGCACACAAAGGAATTGGAGGAAA
TGAACAAGTAGATAAATTGGTCAGTGCTGGAATCAGGAAAGTACTATTTTTAGATGG
AATAGATAAGGCCCAAGAAGAACATGAGAAATATCACAGTAATTGGAGAGCAATG
15 GCTAGTGATTTTAACCTACCACCTGTAGTAGCAAAAGAAATAGTAGCCAGCTGTGAT
AAATGTCAGCTAAAAGGGGAAGCCATGCATGGACAAGTAGACTGTAGCCCAGGAAT
ATGGCAGCTAGATTGTACACATTTAGAAGGAAAAGTTATCTTGGTAGCAGTTCATGT
AGCCAGTGGATATATAGAAGCAGAAGTAATTCCAGCAGAGACAGGGCAAGAAACA
GCATACTTCCTCTTAAAATTAGCAGGAAGATGGCCAGTAAAAACAGTACATACAGA
20 CAATGGCAGCAATTTACCAGTACTACAGTTAAGGCCGCCTGTTGGTGGGCGGGGAT
CAAGCAGGAATTTGGCATTCCCTACAATCCGCAGTCACAAGGAGTAATAGAATCTAT
GAATAAAGAATTAAAGAAAATTATAGGACAGGTAAGAGATCAGGCTGAACATCTTA
AAACAGCAGTACAAATGGCAGTATTCATCCACAATTTTAAAAGAAAAGGGGGGATT
GGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAA
25 CTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTCGGGTTTATTACAGGG
ACAGCAGAGATCCAGTTTGGAAAGGACCAGCAAAGCTCCTCTGGAAAGGTGAAGGG
GCAGTAGTAATACAAGATAATAGTGACATAAAAGTAGTGCCAAGAAGAAAAGCAA
AGATCATCAGGGATTATGGAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGA
CAGGATGAGGATTAACACATGGAATTCCGGAGCGGCCGCAGGAGCTTTGTTCTTG
30 GGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTA
CAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGACAGCAGCAGAACAAATTTGCTGAGGGCT
ATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCA
GGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTT
GGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGA
35 GTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGA
GAAATTAACAATTACACAAGCTTCCGCGGAATTCACCCACCAGTGCAGGCTGCCTA
TCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCCACAAGTATCACTAAGCTCG
CTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCTTTGTTCCCTAAGTCCAACCTACTAA
ACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATT
40 TATTTTCATTGCAATGATGTATTTAAATTATTTCTGAATATTTTACTAAAAAGGGAAT
GTGGGAGGTCAGTGCATTTAAACATAAAGAAATGAAGAGCTAGTTCAAACCTTGG
GAAAATACACTATATCTTAAACTCCATGAAAGAAGGTGAGGCTGCAAACAGCTAAT
GCACATTGGCAACAGCCCCTGATGCCTATGCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGATTC
AAGTAGAGGCTTGATTTGGAGGTTAAAGTTTTGCTATGCTGTATTTTACATTACTTAT
45 TGTTTTAGCTGTCCTCATGAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTC
AGCCTTGACTCCACTCAGTTCTCTTGCTTAGAGATACCACCTTTCCCCTGAAGTGTTT

CTTCCATGTTTTACGGCGAGATGGTTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTC
TCTGTTGTCTTATAGAGGTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGACT
GTCCTGTGAGCCCTTCTTCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGAC
ATGGCAGTCTAGCACTAGTGCGGGCCGAGATCTGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTG
5 CGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACG
GTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAG
CAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGTCGACCATTACTTATTGTTTTAGCTGTCTCAT
GAATGTCTTTTCACTACCCATTTGCTTATCCTGCATCTCTCAGCCTTGACTCCACTCA
GTTCTCTTGCTTAGAGATAACACCTTTCCCCTGAAGTGTTCTTCCATGTTTTACGGC
10 GAGATGGTTTTCTCCTCGCCTGGCCACTCAGCCTTAGTTGTCTCTGTTGTCTTATAGAG
GTCTACTTGAAGAAGGAAAAACAGGGGGCATGGTTTGACTGTCCTGTGAGCCCTTCT
TCCCTGCCTCCCCCACTCACAGTGACCCGGAATCCCTCGACATGGCAGTCTAGCACT
AGTGCGGGCCGAGATCTGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGC
TGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCA
15 GGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACC
GTAAAAA
SEQ ID NO: 28
ATGCCGGGGTTTTACGAGATTGTGATTAAGGTCCCCAGCGACCTTGACGAGCATCTG
CCCGGCATTTCTGACAGCTTTGTGAAGTGGGTGGCCGAGAAGGAATGGGAGTTGCC
20 GCCAGATTCTGACATGGATCTGAATCTGATTGAGCAGGCACCCCTGACCGTGGCCGA
GAAGCTGCAGCGCGACTTTCTGACGGAATGGCGCCGTGTGAGTAAGGCCCCCGGAGG
CTCTTTTCTTTGTGCAATTTGAGAAGGGAGAGAGCTACTTCCACATGCACGTGCTCG
TGGAACCAACCGGGGTGAAATCCATGGTTTTGGGACGTTTCCTGAGTCAGATTCGCG
AAAAACTGATTCAGAGAATTTACCGCGGGATCGAGCCGACTTTGCCAACTGGTTTCG
25 CGGTCACAAAGACCAGAAATGGCGCCGGAGGCGGGAACAAGGTGGTGGATGAGTG
CTACATCCCCAATTACTTGCTCCCCAAAACCCAGCCTGAGCTCCAGTGGGCGTGGAC
TAATATGGAACAGTATTTAAGCGCCTGTTTGAATCTCACGGAGCGTAAACGGTTGGT
GGCGCAGCATCTGACGCACGTGTGCGCAGACGCAGGAGCAGAACAAAGAGAATCAG
AATCCCAATTCTGATGCGCCGGTGATCAGATCAAAAACCTTCAGCCAGGTACATGGA
30 GCTGGTCGGGTGGCTCGTGGACAAGGGGATTACCTCGGAGAAGCAGTGGATCCAGG
AGGACCAGGCCTCATACTCTCCTTCAATGCGGCCTCCAACCTCGCGGTCCCAAATCA
AGGCTGCCTTGGACAATGCGGGAAAGATTATGAGCCTGACTAAAACCGCCCCCGAC
TACCTGGTGGGCCAGCAGCCCGTGGAGGACATTTCCAGCAATCGGATTTATAAAATT
TTGGAATAAACGGGTACGATCCCCAATATGCGGCTTCCGTCTTTCTGGGATGGGCC
35 ACGAAAAAGTTCGGCAAGAGGAACACCATCTGGCTGTTTGGGCCTGCAACTACCGG
GAAGACCAACATCGCGGAGGCCATAGCCACACTGTGCCCTTCTACGGGTGCGTAA
ACTGGACCAATGAGAACTTTCCCTTCAACGACTGTGTGACAAGATGGTGATCTGGT
GGGAGGAGGGGAAGATGACCGCCAAGGTCTGGAGTCGGCCAAAGCCATTCTCGGA
GGAAGCAAGGTGCGCGTGGACCAGAAATGCAAGTCCTCGGCCAGATAGACCCGAC
40 TCCCGTGATCGTCACCTCCAACACCAACATGTGCGCCGTGATTGACGGGAACTCAAC
GACCTTCGAACACCAGCAGCCGTTGCAAGACCGGATGTTCAAATTTGAACTCACCCG
CCGTCTGGATCATGACTTTGGGAAGGTCACCAAGCAGGAAGTCAAAGACTTTTTCCG
GTGGGCAAAGGATCACGTGGTTGAGGTGGAGCATGAATTCTACGTCAAAAAGGGTG
GAGCCAAGAAAAGACCCGCCCCCAGTGACGCAGATATAAGTGAGCCCAAACGGGT
45 GCGCGAGTCAGTTGCGCAGCCATCGACGTCAGACGCGGAAGCTTCGATCAACTACG
CAGACAGGTACCAAAAACAAATGTTCTCGTCACGTGGGCATGAATCTGATGCTGTTTC

CCTGCAGACAATGCGAGAGAATGAATCAGAATTCAAATATCTGCTTCACTCACGGA
CAGAAAGACTGTTTAGAGTGCTTTCCCGTGTGAGAATCTCAACCCGTTTCTGTCGTC
AAAAAGGCGTATCAGAACTGTGCTACATTCATCATATCATGGGAAAGGTGCCAGA
CGCTTGCACTGCCTGCGATCTGGTCAATGTGGATTTGGATGACTGCATCTTTGAACA
5 ATAAATGATTTAAATCAGGTATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGG
ACAACCTCTCTGAGGGCATTTCGCGAGTGGTGGGCGCTGAAACCTGGAGCCCCGAAG
CCCAAAGCCAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCTTCCTGGCTA
CAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGCGG
ACGCAGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTGCAGGCGGGTGAC
10 AATCCGTACCTGCGGTATAACACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGA
AGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGG
TTCTCGAACCTCTCGGTCTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAG
AGACCGGTAGAGCCATCACCCAGCGTTCTCCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAA
GAAAGGCCAACAGCCCGCCAGAAAAAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGCGACTCAG
15 AGTCAGTTCCAGACCCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTGGTGTGG
GACCTAATAACAATGGCTGCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAAGGC
GCCGACGGAGTGGGTAGTTCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGCTGGGC
GACAGAGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAACCA
CCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGAGCCACCAACGACAACACCT
20 ACTTCGGCTACAGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTT
TTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGA
GACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGAGGTCACGCAGAATGAAGGC
ACCAAGACCATCGCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTTACGGACTCGGA
GTACCAGCTGCCGTACGTTCTCGGTCTGCCACCAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCC
25 GGCGGACGTGTTTCATGATTCCCCAGTACGGCTACCTAACACTCAACAACGGTAGTCA
GGCCGTGGGACGCTCCTCCTTCTACTGCCTGGAATACTTTTCCTTCGCAGATGCTGAG
AACCGGCAACAACCTTCCAGTTTACTTACACCTTCGAGGACGTGCCTTTCCACAGCAG
CTACGCCACAGCCAGAGCTTGGAACCGGCTGATGAATCCTCTGATTGACCAGTACCT
GTACTACTTGTCTCGGACTCAAACAACAGGAGGCACGGCAAATACGCAGACTCTGG
30 GCTTCAGCCAAGGTGGGCCTAATAACAATGGCCAATCAGGCAAAGAAGTGGCTGCCA
GGACCCTGTTACCGCCAACAACGCGTCTCAACGACAACCGGGCAAAACAACAATAG
CAACTTTGCCTGGACTGCTGGGACCAATAACCATCTGAATGGAAGAAATTTCATTGGC
TAATCCTGGCATCGCTATGGCAACACACAAAGACGACGAGGAGCGTTTTTTTCCAG
TAACGGGATCCTGATTTTTTGGCAAACAATAATGCTGCCAGAGACAATGCGGATTACA
35 GCGATGTCATGCTCACCAGCGAGGAAGAAATCAAAACCACTAACCTGTGGCTACA
GAGGAATACGGTATCGTGGCAGATAACTTGCAGCAGCAAAACACGGCTCCTCAAAT
TGGAAGTGTCAACAGCCAGGGGGCCTTACCCGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACG
TGTAACCTGCAGGGTCCCATCTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTCCACC
CGTCTCCGCTGATGGGCGGCTTTGGCCTGAAACATCCTCCGCCTCAGATCCTGATCA
40 AGAACACGCCTGTACCTGCGGATCCTCCGACCACCTTCAACCAGTCAAAGCTGAACT
CTTTCATCACGCAATACAGCACCGGACAGGTCAGCGTGGAATTGAATGGGAGCTG
CAGAAGGAAAACAGCAAGCGCTGGAACCCCGAGATCCAGTACACCTCCAATACTA
CAAATCTACAAGTGTGGACTTTGCTGTTAATACAGAAGGCGTGTACTCTGAACCCCG
CCCCATTGGCACCCGTTACCTCACCCGTAATCTGTAATTGCCTGTTAATCAATAAAC
45 CGGTTGATTTCGTTTCAGTTGAACTTTGGTCTCTGCGAAGGGCGAATTCGTTTAAACCT
GCAGGACTAGAGGTCCTGTATTAGAGGTCACGTGAGTGTTTTGCGACATTTTGCAC

ACCATGTGGTCACGCTGGGTATTTAAGCCCGAGTGAGCACGCAGGGTCTCCATTTTG
AAGCGGGAGGTTTGAACGCGCAGCCGCCAAGCCGAATTCTGCAGATATCCATCACA
CTGGCGGCCGCTCGACTAGAGCGGCCGCCACCGCGGTGGAGCTCCAGCTTTTGTTC
CTTTAGTGAGGGTTAATTGCGCGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGT
5 GAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGT
AAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTG
CCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGC
GCGGGGAGAGGCGGTTTTCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCG
CTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATA
10 CGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCC
AGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTC
CGCCCCCTGACGAGCATCAGAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCC
GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCC
TGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTG
15 GCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCA
AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTA
ACTATCGTCTTGAGTCCAACCCCGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCA
CTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAG
TGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTG
20 AAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCAC
CGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGG
ATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAA
CTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCT
TTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTC
25 TGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGT
TCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTA
CCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGAT
TTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAAC
TTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
30 GCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACG
CTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTAC
ATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGT
CAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTC
TCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAG
35 TCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGG
GATAAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCT
TCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCC
ACTCGTGCACCCAACCTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCCAGCGTTTCTGGGTGAG
CAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATG
40 TTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGT
CTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCG
CGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAT
TCGCGTTAAATTTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCA
AAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTT
45 GGAACAAGAGTCCACTATTAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACC
GTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAGTTTTTTGGGG

TCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGC
TTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGA
GCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACGCTGCGCGTAACCACCACACC
CGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTTCGCCATTCAGGCTGCGCAA
5 CTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAG
GGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGA
CGTTGTAAAACGACGGCCAGTGAGCGCGCGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATT
GGGTACCGGGCCCCCCTCGATCGAGGTCGACGGTATCGGGGGAGCTCGCAGGGTC
TCCATTTTGAAGCGGGAGGTTTGAACGCGCAGCCGCC
10 SEQ ID NO: 29
GGTACCCAACCTCCATGCTTAACAGTCCCCAGGTACAGCCCACCCTGCGTCGCAACCA
GGAACAGCTCTACAGCTTCTTGAGCGCCACTCGCCCTACTTCCGCAGCCACAGTGC
GCAGATTAGGAGCGCCACTTCTTTTTGTCACTTGAAAAACATGTAAAAATAATGTAC
TAGGAGACACTTTCAATAAAGGCAAATGTTTTTATTTGTACACTCTCGGGTGATTATT
15 TACCCCCCACCCTTGCCGTCTGCGCCGTTTAAAAATCAAAGGGGTTCTGCCGCGCAT
CGCTATGCGCCACTGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTGTTTAGTGCTCCACTTAA
ACTCAGGCACAACCATCCGCGGCAGCTCGGTGAAGTTTTCACTCCACAGGCTGCGCA
CCATCACCAACGCGTTTAGCAGGTGCGGGCGCCGATATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGC
CTCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGATACACAGGGTTGCAGCACTGGAACACTATC
20 AGCGCCGGGTGGTGACGCTGGCCAGCACGCTCTTGTCGGAGATCAGATCCGCGTC
CAGGTCCTCCGCGTTGCTCAGGGCGAACGGAGTCAACTTTGGTAGCTGCCTTCCCAA
AAAGGGTGATGCCCAGGCTTTGAGTTGCACTCGCACCGTAGTGGCATCAGAAGGT
GACCGTGCCCGGTCTGGGCGTTAGGATACAGCGCCTGCATGAAAGCCTTGATCTGCT
TAAAAGCCACCTGAGCCTTTGCGCCTTCAGAGAAGAACATGCCGCAAGACTTGCCG
25 GAAACTGATTGGCCGGACAGGCCGCGTCATGCACGCAGCACCTTGCGTCGGTGTT
GGAGATCTGCACCACATTTTCGGCCCCACCGGTTCTTCACGATCTTGGCCTTGCTAGA
CTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTTTTCGCTCGTCACATCCATTTCAATCACGTGC
TCCTTATTTATCATAATGCTCCCGTGTAGACACTTAAGCTCGCCTTCGATCTCAGCGC
AGCGGTGCAGCCACAACGCGCAGCCCGTGGGCTCGTGGTGCTTGTAGGTTACCTCTG
30 CAAACGACTGCAGGTACGCCTGCAGGAATCGCCCCATCATCGTCACAAAGGTCTTGT
TGCTGGTGAAGGTCAGCTGCAACCCGCGGTGCTCCTCGTTTAGCCAGGTCTTGATA
CGGCCGCCAGAGCTTCCACTTGGTCAGGCAGTAGCTTGAAGTTTGCTTTAGATCGT
TATCCACGTGGTACTTGTCCATCAACGCGCGCGCAGCCTCCATGCCCTTCTCCACG
CAGACACGATCGGCAGGCTCAGCGGGTTTATCACCGTGCTTTCACCTTCCGCTTAC
35 TGGACTCTTCCTTTTCTCTTGCGTCCGCATACCCCGCGCCACTGGGTGCTCTTCATT
CAGCCGCCGCACCGTGCGCTTACCTCCCTTGCCGTGCTTGATTAGCACCGGTGGGTT
GCTGAAACCCACCATTGTAGCGCCACATCTTCTCTTCTCCTCGCTGTCCACGATC
ACCTCTGGGGATGGCGGGCGCTCGGGCTTGGGAGAGGGGGCGCTTCTTTTTCTTTTG
GACGCAATGGCCAAATCCGCCGTCGAGGTCGATGGCCGCGGGCTGGGTGTGCGCGG
40 CACCAGCGCATCTTGTGACGAGTCTTCTTCGTCCTCGGACTCGAGACGCCGCCTCAG
CCGCTTTTTTGGGGGCGCGCGGGGAGGCGGCGGCGACGGGACGACACGT
CCTCCATGGTTGGTGGACGTCGCGCCGCACCGCGTCCGCGCTCGGGGGTGGTTTCGC
GCTGCTCCTCTTCCCGACTGGCCATTTCTTCTCCTATAGGCAGAAAAAGATCATGG
AGTCAGTCGAGAAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTTTGAGTTCGCCACCACCGCC
45 TCCACCGATGCCGCCAACGCGCCTACCACCTTCCCCGTCGAGGCACCCCCGCTTGAG
GAGGAGGAAGTGATTATCGAGCAGGACCCAGGTTTTGTAAAGCGAAGACGACGAGGA

TCGCTCAGTACCAACAGAGGATAAAAAAGCAAGACCAGGACGACGCAGAGGGCAAAC
GAGGAACAAGTCGGGCGGGGGGACCAAAGGCATGGCGACTACCTAGATGTGGGAG
ACGACGTGCTGTTGAAGCATCTGCAGCGCCAGTGCGCCATTATCTGCGACGCGTTGC
AAGAGCGCAGCGATGTGCCCCCTCGCCATAGCGGATGTCAGCCTTGCCTACGAACGC
5 CACCTGTTCTCACCGCGCGTACCCCCCAAACGCCAAGAAAACGGCACATGCGAGCC
CAACCCGCGCCTCAACTTCTACCCCGTATTTGCCGTGCCAGAGGTGCTTGCCACCTA
TCACATCTTTTTTCCAAAACCTGCAAGATAACCCCTATCCTGCCGTGCCAACCGCAGCCG
AGCGGACAAGCAGCTGGCCTTGCGGCAGGGCGCTGTCATACCTGATATCGCCTCGCT
CGACGAAGTGCCAAAAATCTTTGAGGGTCTTGGACGCGACGAGAAAACGCGCGGCAA
10 ACGCTCTGCAACAAGAAAACAGCGAAAATGAAAGTCACTGTGGAGTGCTGGTGGAA
CTTGAGGGTGACAACGCGCGCCTAGCCGTGCTGAAACGCAGCATCGAGGTCACCCA
CTTTGCCTACCCGGCACTTAACCTACCCCCCAAGGTTATGAGCACAGTCATGAGCGA
GCTGATCGTGCGCCGTGCACGACCCCTGGAGAGGGATGCAAACTTGCAAGAACAAA
CCGAGGAGGGCCTACCCGCAGTTGGCGATGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTTGAGACG
15 CGCGAGCCTGCCGACTTGAGAGGAGCGACGCAAGCTAATGATGGCCGCAGTGCTTGT
TACCGTGGAGCTTGAGTGCATGCAGCGGTTCTTTGCTGACCCGGAGATGCAGCGCAA
GCTAGAGGAAACGTTGCACTACACCTTTCGCCAGGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCA
AAATTTCCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCCTACCTTGAATTTTGCACGAAA
ACCGCCTCGGGCAAACCGTGCTTCATTCACGCTCAAGGGCGAGGCGCGCCGCGAC
20 TACGTCCGCGACTGCGTTTACTTATTTCTGTGCTACACCTGGCAAACGGCCATGGGC
GTGTGGCAGCAATGCCTGGAGGAGCGCAACCTAAAGGAGCTGCAGAAGCTGCTAAA
GCAAACTTGAAGGACCTATGGACGGCCTTCAACGAGCGCTCCGTGGCCGCGCACC
TGGCGGACATTATCTTCCCCGAACGCCTGCTTAAACCCCTGCAACAGGGTCTGCCAG
ACTTCACCAGTCAAAGCATGTTGCAAACTTTAGGAACTTTATCCTAGAGCGTTTCAG
25 GAATTCTGCCCGCCACCTGCTGTGCGCTTCCTAGCGACTTTGTGCCCATTAAGTACC
GTGAATGCCCTCCGCCGCTTTGGGGTCACTGCTACCTTCTGCAGCTAGCCAACTACC
TTGCCTACCACTCCGACATCATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGCCTACTGGAGTGTC
ACTGTGCTGCAACCTATGCACCCCGCACCGCTCCCTGGTCTGCAATTCGCAACTGC
TTAGCGAAAGTCAAATTATCGGTACCTTTGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAAA
30 AGTCCGCGGCTCCGGGGTTGAACTCACTCCGGGGCTGTGGACGTGGGCTTACCTTC
GCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCCACGAGATTAGGTTCTACGAAGACCAAT
CCCGCCCGCCAAATGCGGAGCTTACCGCCTGCGTCATTACCCAGGGCCACATCCTTG
GCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCAAGAGTTTCTGCTACGAAAGGGACGG
GGGGTTTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTCAACCCAATCCCCCGCCGCC
35 GCAGCCCTATCAGCAGCCGCGGGCCCTTGCTTCCCAGGATGGCACCCAAAAAGAAG
CTGCAGCTGCCGCCGCCGCCACCCACGGACGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAGGC
AGAGGAGGTTTTTGACGAGGAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGACAGCCTAGAC
GAAGCTTCCGAGGCCGAAGAGGTGTCAGACGAAACACCGTCAACCTCGGTGCGATT
CCCCTCGCCGGCGCCCCAGAAATTGGCAACCGTTCCCAGCATCGCTACAACCTCCGC
40 TCCTCAGGCGCCGCCGGCCTGCTGCTCGCCGACCCAACCGTAGATGGGACACCAC
TGGAACCAGGGCCGGTAAGTCTAAGCAGCCGCCGCCGTTAGCCCAAGAGCAACAAC
AGCGCCAAGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAACGCCATAGTTGCTTGCTTG
CAAGACTGTGGGGGCAACATCTCCTTCGCCCCGCCGCTTTCTTCTCTACCATCACGGC
GTGGCCTTCCCCCGTAACATCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCTACTGCA
45 CCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCAACAGCAGCGGTACACAGAAGCAAAGGCGAC
CGGATAGCAAGACTCTGACAAAGCCCAAGAAATCCACAGCGGCGGCAGCAGCAGG

AGGAGGAGCGCTGCGTCTGGCGCCCAACGAACCCGTATCGACCCGCGAGCTTAGAA
ATAGGATTTTTTCCCACTCTGTATGCTATATTTCAACAAAGCAGGGGCCAAGAACAAG
AGCTGAAAATAAAAAACAGGTCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGCTGCCTGTATCACA
AAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAAGACGCGGAGGCTCTCTTCAGCAAA
5 TACTGCGCGCTGACTCTTAAGGACTAGTTTCGCGCCCTTTCTCAAATTTAAGCGCGA
AAACTACGTCACTCTCCAGCGGCCACACCCGGCGCCAGCACCTGTGCTCAGCGCCATT
ATGAGCAAGGAAATTCCCACGCCCTACATGTGGAGTTACCAGCCACAAATGGGACT
TGCGGCTGGAGCTGCCCAAGACTACTCAACCCGAATAAACTACATGAGCGCGGGAC
CCCACATGATATCCCGGGTCAACGGAATCCGCGCCCAACCGAAACCGAATTCTCCTCG
10 AACAGGCGGCTATTACCACCACACCTCGTAATAACCTTAATCCCCGTAGTTGGCCCCG
CTGCCCTGGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCACTGTGGTACTTCCCAGAGACG
CCCAGGCCGAAGTTCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTTGCGGGCGGGCTTTTCGT
CACAGGGTGCGGTGCGCCCGGGCGTTTTAGGGCGGAGTAACTTGCATGTATTGGGAAT
TGTAAGTTTTTTAAAAATGGGAAGTGACGTATCGTGGGAAAACGGAAGTGAAGATTTG
15 AGGAAGTTGTGGGTTTTTTGGCTTTTCGTTTCTGGGCGTAGGTTGCGGTGCGGTTTTCT
GGGTGTTTTTTGTGGACTTTAACC GTTACGTCATTTTTTAGTCCTATATATACTCGCTC
TGTAAGTTGGCCCTTTTTACACTGTGACTGATTGAGCTGGTGCCGTGTCGAGTGGTGT
TTTTAATAGGTTTTTTTTACTGGTAAGGCTGACTGTTATGGCTGCCGCTGTGGAAGCGC
TGATATGTTGTTCTGGAGCGGGAGGGTGCTATTTTGCCTAGGCAGGAGGGTTTTTCAG
20 GTGTTTATGTGTTTTTCTCTCCTATTAATTTTGTATACCTCCTATGGGGGCTGTAATG
TTGTCTCTACGCCTGCGGGTATGTATTCCCCCGGGCTATTTTCGGTTCGCTTTTTAGCAC
TGACCGATGTTAACCAACCTGATGTGTTTACCGAGTCTTACATTATGACTCCGGACA
TGACCGAGGAAGTGTGCGGTGGTGCTTTTTAATCACGGTGACCAGTTTTTTTACGGTC
ACGCCGGCATGGCCGTAGTCCGTCTTATGCTTATAAGGGTTGTTTTTCTGTGTTGTAAG
25 ACAGGCTTCTAATGTTTAAATGTTTTTTTTTTTTGTTATTTTATTTTGTGTTAATGCAG
GAACCCGCAGACATGTTTGAGAGAAAAATGGTGTCTTTTTTCTGTGGTGGTTCGGGAA
CTTACCTGCCTTTATCTGCATGAGCATGACTACGATGTGCTTGCTTTTTTTCGCGGAGG
CTTTGCCTGATTTTTTTGAGCAGCACCTTGCATTTTATATCGCCGCCCATGCAACAAGC
TTACATAGGGGCTACGCTGGTTAGCATAGCTCCGAGTATGCGTGTTCATAATCAGTGT
30 GGGTTCTTTTTGTCATGGTTCCTGGCGGGGAAGTGGCCGCGCTGGTCCGTGCAGACCT
GCACGATTATGTTTCAAGCTGGCCCTGCGAAGGGACCTACGGGATCGCGGTATTTTTGT
TAATGTTCCGCTTTTGAATCTTATACAGGTCTGTGAGGAACCTGAATTTTTGCAATCA
TGATTCGCTGCTTGAGGCTGAAGGTGGAGGGCGCTCTGGAGCAGATTTTTACAATGG
CCGGAAGTTAATATTCGGGATTTGCTTAGAGACATATTGATAAGGTGGCGAGATGAAA
35 ATTATTTGGGCATGGTTGAAGGTGCTGGAATGTTTATAGAGGAGATTCACCCTGAAG
GGTTTAGCCTTTACGTCCACTTGGACGTGAGGGCAGTTTGCCTTTTGAAGCCATTGT
GCAACATCTTACAAATGCCATTATCTGTTCTTTGGCTGTAGAGTTTGACCACGCCACC
GGAGGGGAGCGCGTTCACTTAATAGATCTTCATTTTGAGGTTTTGGATAATCTTTTG
GAATAAAAAAAAAAAAAACATGGTTCTTCCAGCTCTTCCCGCTCCTCCCGTGTGTGAC
40 TCGCAGAACGAATGTGTAGGTTGGCTGGGTGTGGCTTATTCTGCGGTGGTGGATGTT
ATCAGGGCAGCGGCGCATGAAGGAGTTTACATAGAACCCGAAGCCAGGGGGCGCCT
GGATGCTTTGAGAGAGTGGATATACTACAATACTACACAGAGCGAGCTAAGCGAC
GAGACCGGAGACGCAGATCTGTTTGTACGCCCCGCACCTGGTTTTGCTTCAGGAAAT
ATGACTACGTCCGGCGTTCCATTTGGCATGACACTACGACCAACACGATCTCGGTTG
45 TCTCGGCGCACTCCGTACAGTAGGGATCGCCTACCTCCTTTTGAGACAGAGACCCGC
GCTACCATACTGGAGGATCATCCGCTGCTGCCCGAATGTAACTTTGACAATGCAC

AACGTGAGTTACGTGCGAGGTCTTCCCTGCAGTGTGGGATTTACGCTGATTCAGGAA
TGGGTTGTTCCCTGGGATATGGTTCTGACGCGGGAGGAGCTTGTAACTCTGAGGAAG
TGTATGCACGTGTGCCTGTGTTGTGCCAACATTGATATCATGACGAGCATGATGATC
CATGGTTACGAGTCCTGGGCTCTCCACTGTCATTGTTCCAGTCCCGGTTCCCTGCAGT
5 GCATAGCCGGCGGGCAGGTTTTGGCCAGCTGGTTTAGGATGGTGGTGGATGGCGCC
ATGTTTAATCAGAGGTTTATATGGTACCGGGAGGTGGTGAATTACAACATGCCAAAA
GAGGTAATGTTTATGTCCAGCGTGTATGAGGGGTCGCCACTTAATCTACCTGCGC
TTGTGGTATGATGGCCACGTGGGTTCTGTGGTCCCCGCCATGAGCTTTGGATACAGC
GCCTTGCACTGTGGGATTTTGAACAATATTGTGGTGTCTGTGCTGCAGTTACTGTGCTG
10 ATTTAAGTGAGATCAGGGTGCGCTGCTGTGCCCGGAGGACAAGGCGTCTCATGCTGC
GGGCGGTGCGAATCATCGCTGAGGAGACCACTGCCATGTTGTATTCTGCAGGACG
GAGCGGCGGCGGCAGCAGTTTATTCGCGCGCTGCTGCAGCACCAACCGCCCTATCCTG
ATGCACGATTATGACTCTACCCCCATGTAGGCGTGGACTTCCCCTTCGCCGCCCGTT
GAGCAACCGCAAGTTGGACAGCAGCCTGTGGCTCAGCAGCTGGACAGCGACATGAA
15 CTTAAGCGAGCTGCCCCGGGAGTTTATTAATATCACTGATGAGCGTTTGGCTCGACA
GGAAACCGTGTGGAATATAACACCTAAGAATATGTCTGTTACCCATGATATGATGCT
TTTTAAGGCCAGCCGGGGAGAAAGGACTGTGTACTCTGTGTGTTGGGAGGGAGGTG
GCAGGTTGAATACTAGGGTTCTGTGAGTTTGATTAAGGTACGGTGATCAATATAAGC
TATGTGGTGGTGGGGCTATACTACTGAATGAAAAATGACTTGAAATTTTCTGCAATT
20 GAAAAATAAACACGTTGAAACATAACATGCAACAGGTTTACGATTCTTTATTCCTGG
GCAATGTAGGAGAAGGTGTAAGAGTTGGTAGCAAAAGTTTCAGTGGTGTATTTTCCA
CTTTCCCAGGACCATGTAAAAGACATAGAGTAAGTGCTTACCTCGCTAGTTTCTGTG
GATTCACTAGAATCGATGTAGGATGTTGCCCTCCTGACGCGGTAGGAGAAGGGGA
GGGTGCCCTGCATGTCTGCCGCTGCTCTTGCTCTTGCCGCTGCTGAGGAGGGGGGCG
25 CATCTGCCGCAGCACCGGATGCATCTGGGAAAAGCAAAAAGGGGCTCGTCCCTGT
TTCCGGAGGAATTTGCAAGCGGGGTCTTGATGACGGGGAGGCAAACCCCCGTTTCG
CCGCACTCCGGCCGGCCCGAGACTCGAACCAGGGGGTCTGCGACTCAACCCTTGGA
AAATAACCCTCCGGCTACAGGGAGCGAGCCACTTAATGCTTTTCGCTTTCCAGCCTAA
CCGCTTACGCCGCGCGCGGCCAGTGGCCAAAAAAGCTAGCGCAGCAGCCGCCGCGC
30 CTGGAAGGAAGCCAAAAGGAGCGCTCCCCCGTTGTCTGACGTCGCACACCTGGGTT
CGACACGCGGGCGGTAACCGCATGGATCACGGCGGACGGCCGGATCCGGGGTTCGA
ACCCCGGTCGTCCGCCATGATACCCTTGCGAATTTATCCACCAGACCACGGAAGAGT
GCCCCGTTACAGGCTCTCCTTTTGACGGTCTAGAGCGTCAACGACTGCGCACGCCT
CACCGGCCAGAGCGTCCCGACCATGGAGCACTTTTTGCCGCTGCGCAACATCTGGAA
35 CCGCGTCCGCGACTTTCCGCGCGCCTCCACCACCGCCGCCGGCATCACCTGGATGTC
CAGGTACATCTACGGATTACGTGACGTTTAAACCATATGATCAGCTCACTCAAAGG
CGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCA
TAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGC
40 GAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTG
CGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGG
GAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTG
TTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCGACCGCTGCGCCT
TATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGG
45 CAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAG
TTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGC

GCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
CAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGA
AAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGG
AACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACC
5 TAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
ACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGT
CTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGG
AGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCG
GCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGG
10 TCCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTA
AGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTG
GTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGTCCGGTTCCCAACGATCAAGG
CGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCG
ATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTG
15 CATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACT
CAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCGGCGT
CAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAAGTTTAAAAGTGCTCATCATTGGA
AAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTTCG
ATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTT
20 CTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGAC
ACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAG
GGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATA
GGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTT
TGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGA
25 AATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTG
TTCCAGTTTGGAAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGG
CGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAG
TTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCC
GATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
30 AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAA
CCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGATGGATCC

权利要求书

1. 一种用于艾滋病病毒(HIV)感染基因治疗的基因序列构建体,其包含一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽(由 2-50 氨基酸残基组成)的基因编码序列,以
5 达到表达一种由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子,其具有两种或两种以上作用靶点。
2. 根据权利要求 1 所述的基因序列构建体,其中所述抗体分子包含重链恒定区域和/或轻链恒定区域。
- 10 3. 根据权利要求 2 所述的基因序列构建体,其中所述重链恒定区域包含 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 的重链恒定区域。
4. 根据权利要求 2 或 3 所述的基因序列构建体,其中所述轻链恒定区域包含 κ 或 λ 轻链的轻链恒定区域。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的基因序列构建体,其包含二个或二
15 个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的基因序列构建体,其包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的基因序列构建体,其包含四个或四个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列。
- 20 8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的基因序列构建体,其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的基因序列构建体,其包含三个或三个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的基因序列构建体,其包含四个或四
25 个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的基因序列构建体,其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有四种或四种以上作用靶点。

5 13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有五种或五种以上作用靶点。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有六种或六种以上作用靶点。

10 15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列。

16. 根据权利要求 15 所述的基因序列构建体，其中由单基因编码的包含抗 HIV 感染的抗体分子和多肽的融合蛋白分子具有三种或三种以上作用靶点。

15 17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列，其中所述的抗体分子的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的多肽的基因编码序列之间通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

20 20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 的抗体分子的基因编码序列。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列包含结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的基因序列构建体，其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

23. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的基因序列构建体，其包含二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其中所述的二个或二个以上具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列包含抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 的抗体分子的基因编码序列和结合人 CD4 受体位点的抗体分子的基因编码序列，和其中所述的一个或多个具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列包含抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的基因序列构建体，其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (或者其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2 和 LCDR3) 和重链互补决定区 (HCDR1, HCDR2 和 HCDR3) 的基因编码序列、(iii)人 IgG Fc 片段的基因编码序列、以及(iv)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因编码序列，其中抗体的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的基因序列构建体，其包括(i)抗 HIV-1-gp160 (包括其剪切产物 gp120 和 gp41) 单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(ii)结合人 CD4 受体位点的单克隆抗体的轻链可变区 (VL) 和重链可变区 (VH) 的基因编码序列、(iii)人 IgG Fc 片段的基因编码序列、以及(iv)抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽的基因

编码序列，其中抗体的编码序列可以不分先后的次序通过连接头多肽的编码序列直接或间接串联而成。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的基因序列构建体，其另外包含启动子位于具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的基因序列构建体，其另外包含分泌信号肽编码序列位于具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列的上游。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的基因序列构建体，其包含第一个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列，第二个具有抑制 HIV 感染能力的抗体分子的基因编码序列，和具有抑制 HIV 感染能力的多肽的基因编码序列，其选自：

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3；或

VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3-linker-peptide inhibitor；或

其它把 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合在构建体中按不同的先后次序排列而成的构建体；

其中，VL2 和 VH2 分别为第一个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；VL1 和 VH1 分别为第二个抗体分子的轻链和重链的可变区片段；CH2-CH3 为人 IgG 的恒定区 Fc 片段，linker 为连接头多肽；peptide inhibitor 为抑制 HIV 感染的多肽（例如，抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽）。

29. 根据权利要求 28 所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

30. 根据权利要求 28 所述的基因序列构建体，其为 VL2-linker-VH2-linker-VL1-linker-VH1-linker-CH2-CH3-linker-peptide inhibitor，或把其中 VL2 和 VH2 或 VL1 和 VH1 的组合按不同的先后次序排列而成的构建体。

31. 根据权利要求 28、29、和 30 所述的基因序列构建体，其中 VL2 和 VH2 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 2, 或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

32. 根据权利要求 28、29、和 30 所述的基因序列构建体，其中 VL1 和 VH1 的蛋白序列包括 SEQ ID NO: 3, 或其功能性片段，或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

33. 根据权利要求 28、29、和 30 所述的基因序列构建体，其中连接头多肽（linker）的序列选自以下的氨基酸序列：GGGGS、(GGGGS)²、(GGGGS)³、(GGGGS)⁴、(GGGGS)⁵、(GGGGS)⁶、和 (GGGGS)⁷，或其它可选的连接头多肽序列。

34. 根据权利要求 28 和 30 所述的基因序列构建体，其中抑制 HIV 与 CD4+ T 细胞膜融合的多肽(peptide inhibitor)可选自膜融合抑制多肽 P52、C34、T20 等。

35. 根据权利要求 34 所述的基因序列构建体，其中，膜融合抑制多肽 P52 的序列包括 SEQ ID NO: 5 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列；C34 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 6 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列；T20 的多肽序列包括 SEQ ID NO: 7 或与其具有至少 75%，80%，85%，90%，95%，98%，或 99% 相同的同源序列。

36. 病毒载体基因组，其包含前述权利要求中任一项的构建体。

37. 病毒载体系统，其包含根据权利要求 36 的基因组。

38. 根据权利要求 37 的病毒载体系统，其为慢病毒载体系统或腺相关病毒载体系统。

39. 根据权利要求 38 的慢病毒载体系统，其包含权利要求 36 的基因组以及其它编码和表达生产慢病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含权利要求 36 的基因组的慢病毒颗粒。

40. 根据权利要求 38 的腺相关病毒载体系统，其包含权利要求 36 的基因组以及其它编码和表达生产腺相关病毒所需的包装组件的核苷酸序列，其会被导入生产细胞生产包含权利要求 36 的基因组的腺相关病毒颗粒。

5 41. 一种病毒颗粒，其包含根据权利要求 1-35 中任一项所述的构建体的基因组。

42. 药物组合物，其包含根据权利要求 41 所述的一种病毒颗粒，以及药学上可接受的载体或稀释剂，或者在体外被根据权利要求 39 所述的慢病毒颗粒所转导的细胞，其包括但不限于被转导的肌肉细胞，肝脏细胞，或 CD4+ T 细胞。

10 43. 根据权利要求 39-41 所述的病毒颗粒或根据权利要求 42 所述的药物组合物，其用于注射到体内以表达两种或两种以上作用靶点的类抗体分子蛋白，其成熟的分子可通过二硫键形成二聚体，其可通过结合 HIV 感染人 CD4+ T 细胞不同步骤中涉及的多个结合位点从而高效和广谱地阻断 HIV 对人 CD4+ T 细胞的感染进程，以用于对 HIV 感染的基因治疗，从而达到对艾
15 滋病病毒感染者的长期治疗。

44. 一种抑制 HIV 感染的方法，包括向细胞施用权利要求 39-42 所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

45. 根据权利要求 44 所述的方法，其中所述的细胞包含肌肉细胞，肝脏细胞，或 CD4+ T 细胞等。

20 46. 根据权利要求 44 所述的方法，其方法包括使用根据权利要求 39-42 所述的一种病毒颗粒或药物组合物在体外或体内对权利要求 45 所述的细胞进行转导。

47. 一种在需要治疗的受试者中治疗 HIV 感染的方法，所述方法包括向该受试者施用治疗有效剂量的权利要求 39-42 所述的一种病毒颗粒或药物组
25 合物。

48. 根据权利要求 47 所述的方法，其中所述的受试者包含 HIV 早期感染者或已经在接受鸡尾酒药物疗法的 HIV 感染者或对鸡尾酒药物疗法具有抗性的 HIV 感染者。

49. 根据权利要求 43 所述的方法，通过肌肉注射根据权利要求 39-42 所述的一种病毒颗粒或药物组合物。

50. 根据权利要求 43 所述的方法，通过静脉注射根据权利要求 39-42 所述的一种病毒颗粒或药物组合物或经其转导的 CD4+ T 细胞。

- 5 51. 根据权利要求 49 和 50 所述的方法注射到体内的病毒颗粒和药物组合物，其能表达具有多作用靶点的抗 HIV 的蛋白分子并分泌到血液中，其能作用于多个 HIV 感染的节点，而能高效地阻断 HIV 感染路径并有效地避免由于 HIV 发生逃逸突变而失去对 HIV 感染的抑制能力，从而达到单次注射给药即具有对 HIV 感染的长期（例如，药效持续一年或数年）甚至永久的治疗效果。

10

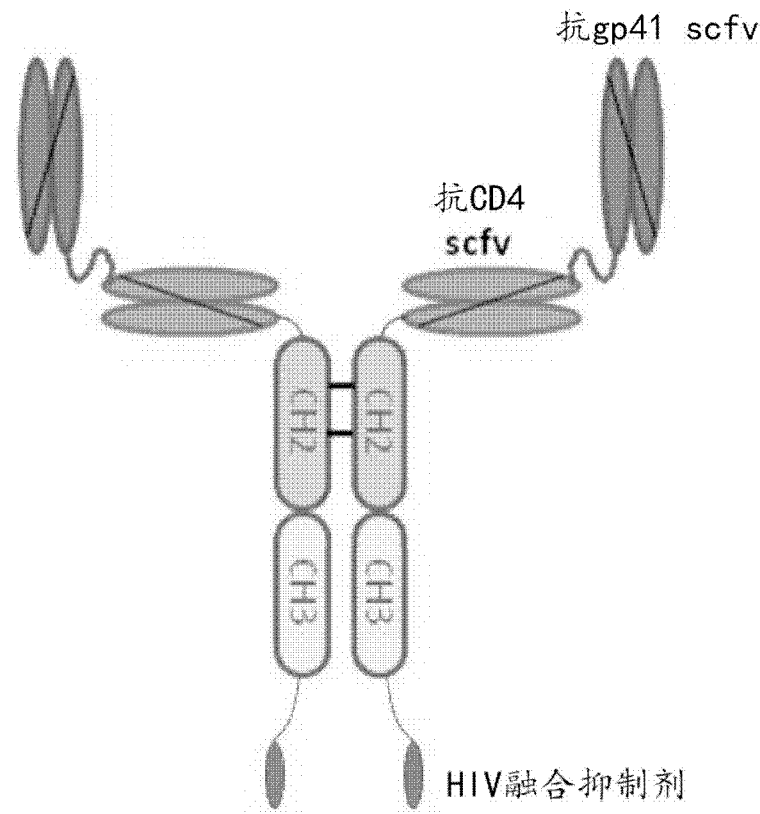


图 1



图 2

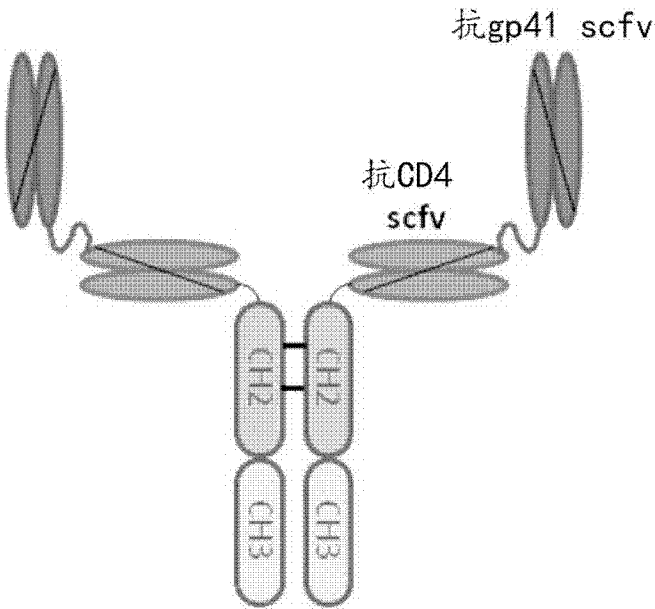


图 3

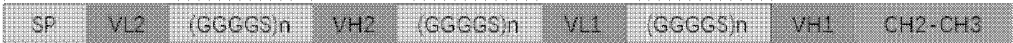


图 4

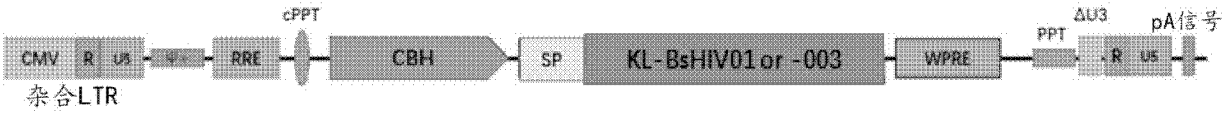


图 5

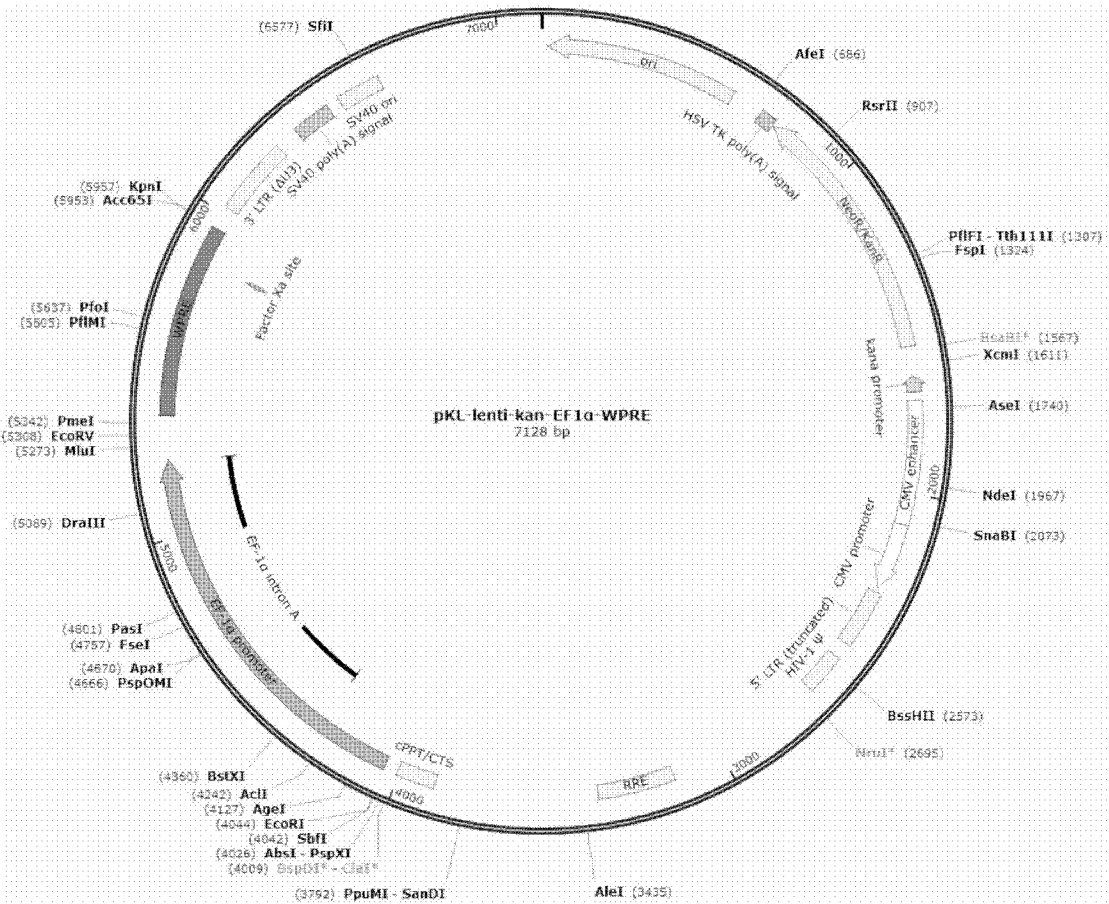


图 6

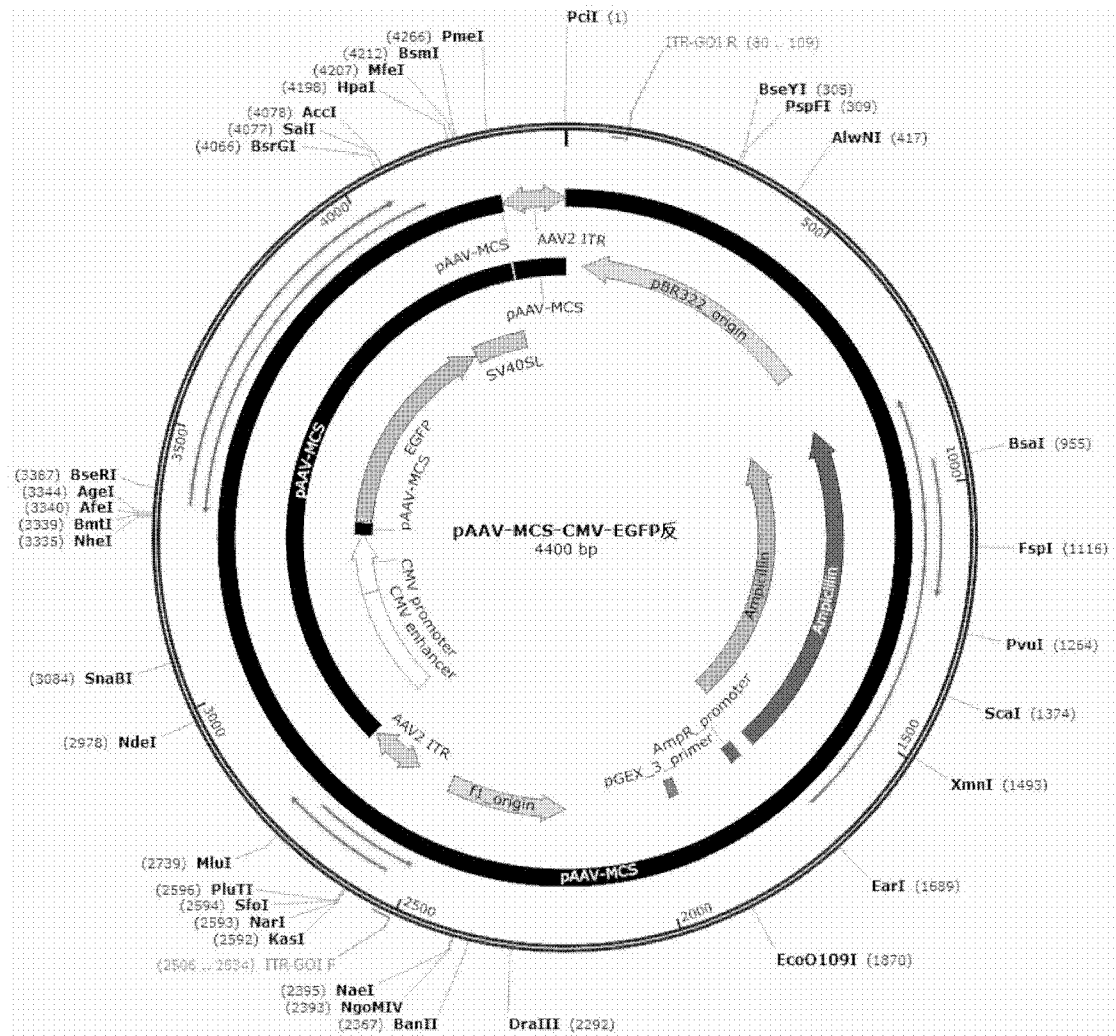


图 7



图 8

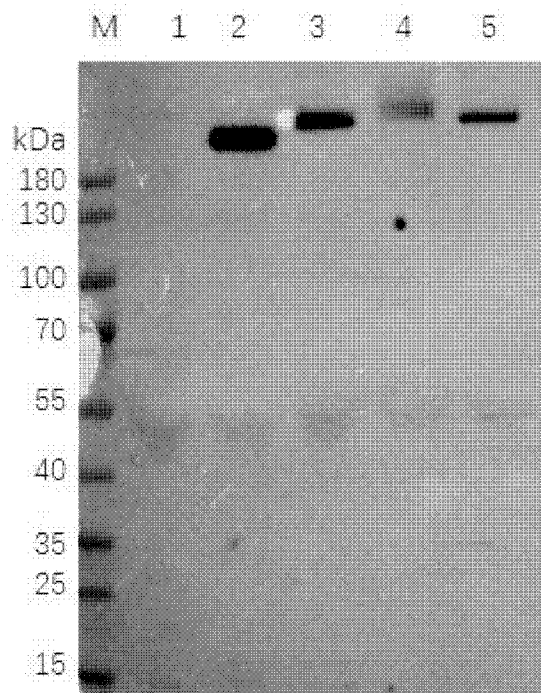


图 9

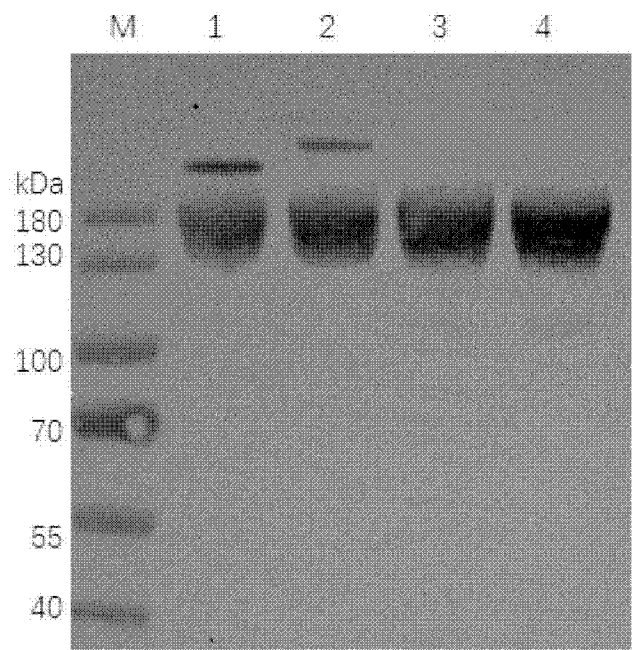


图 10

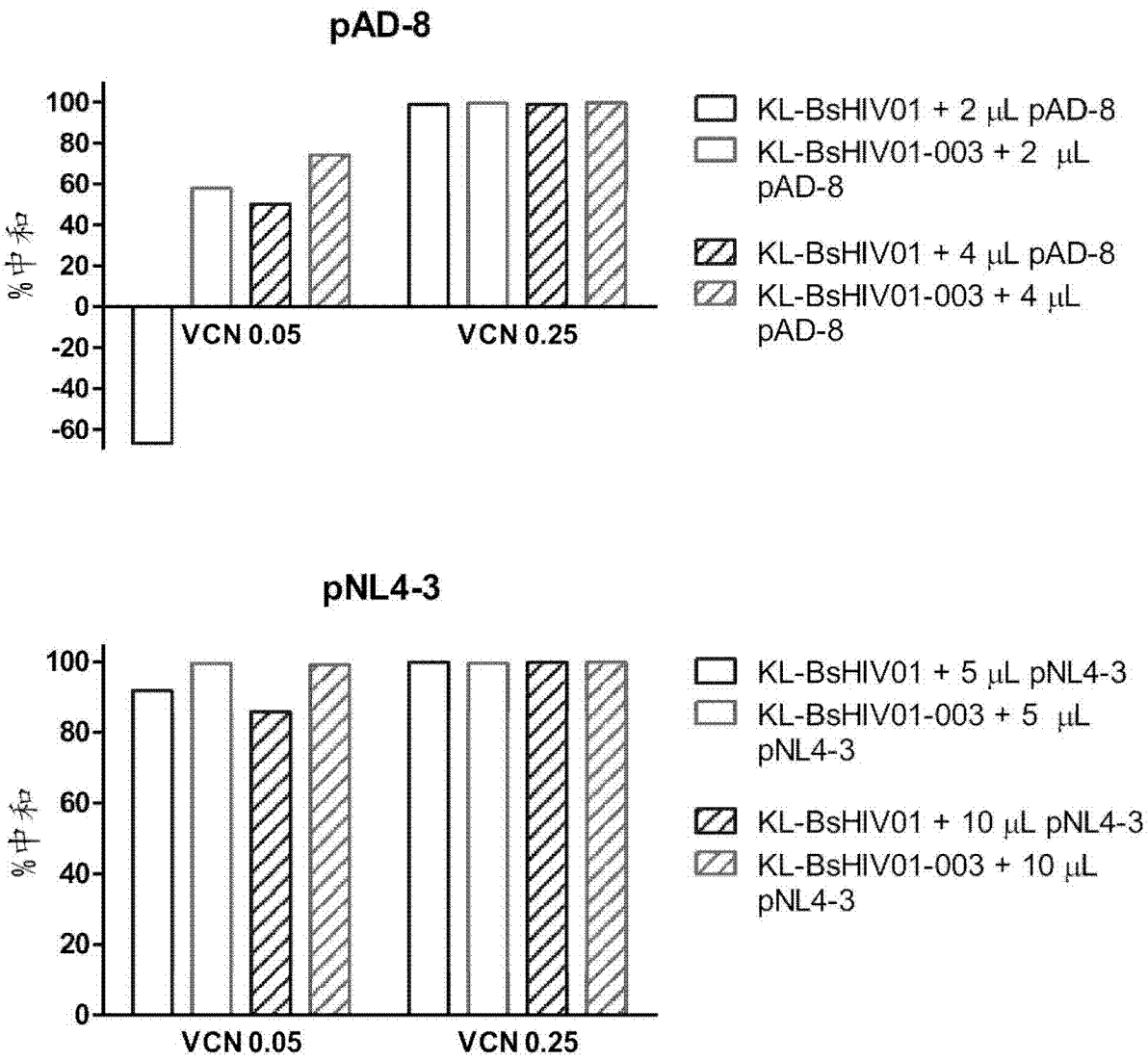


图 11

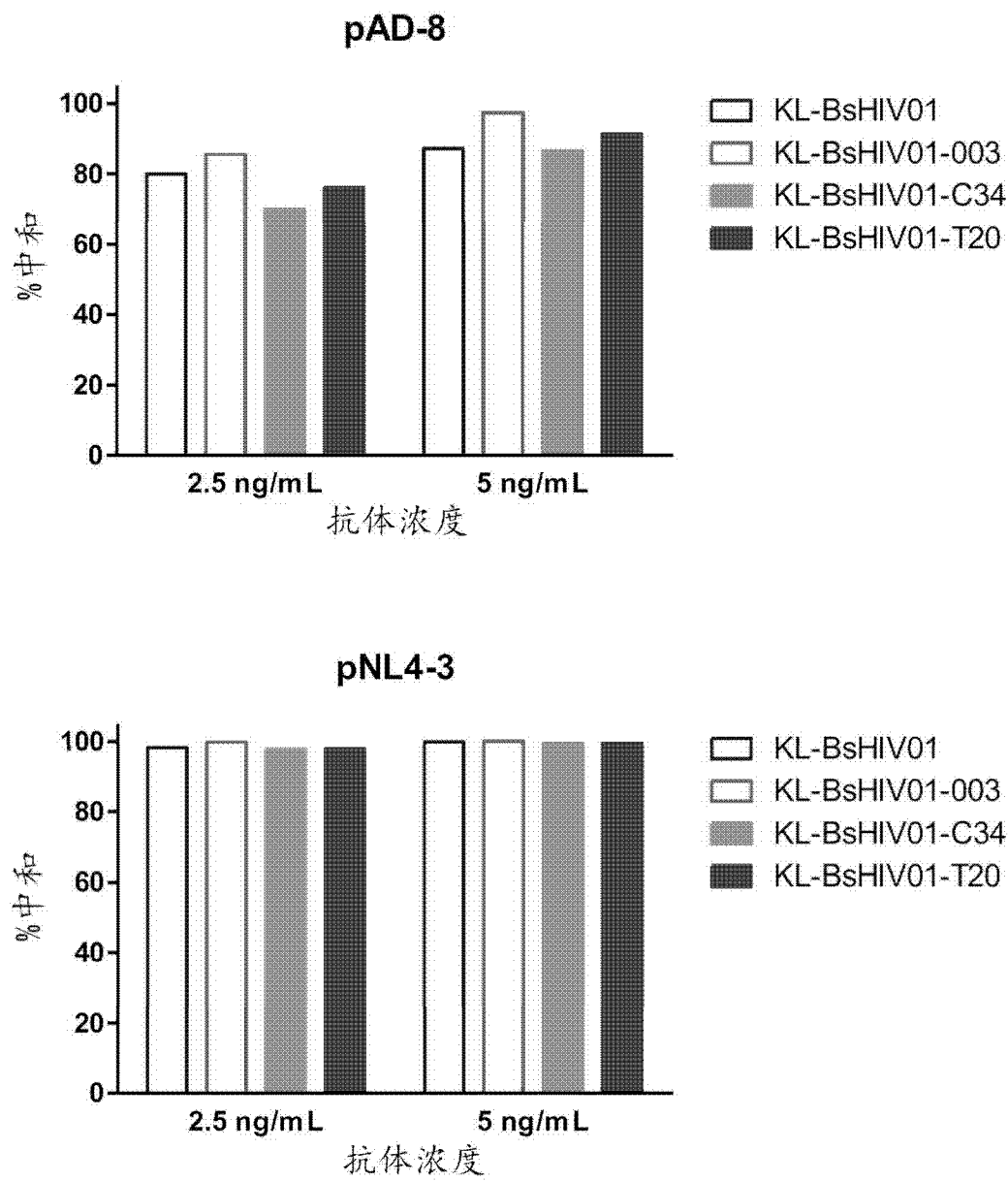


图 12

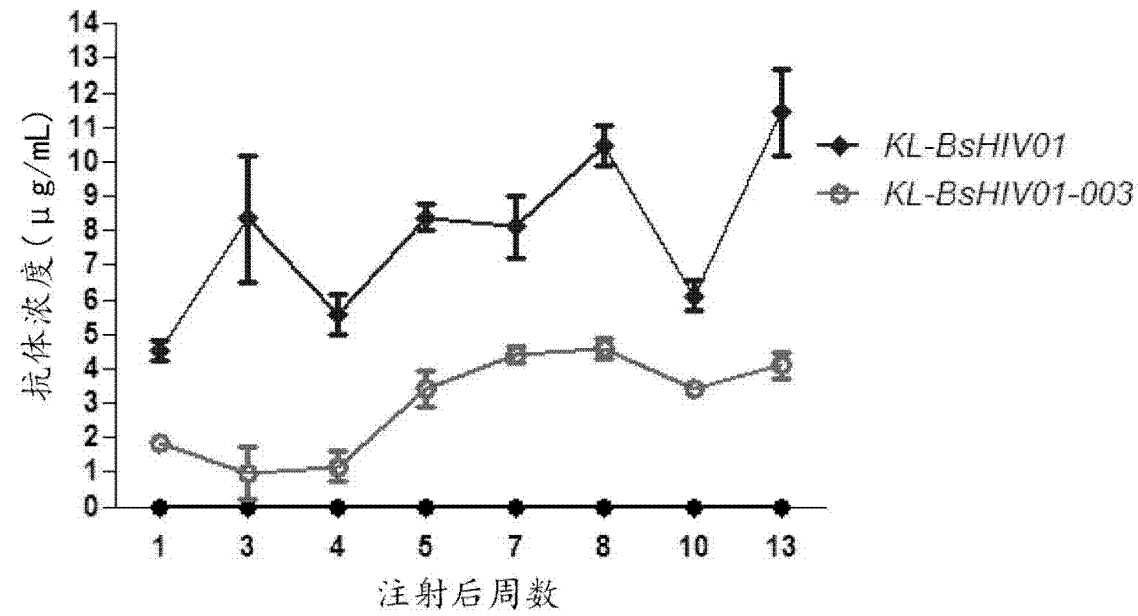


图 13

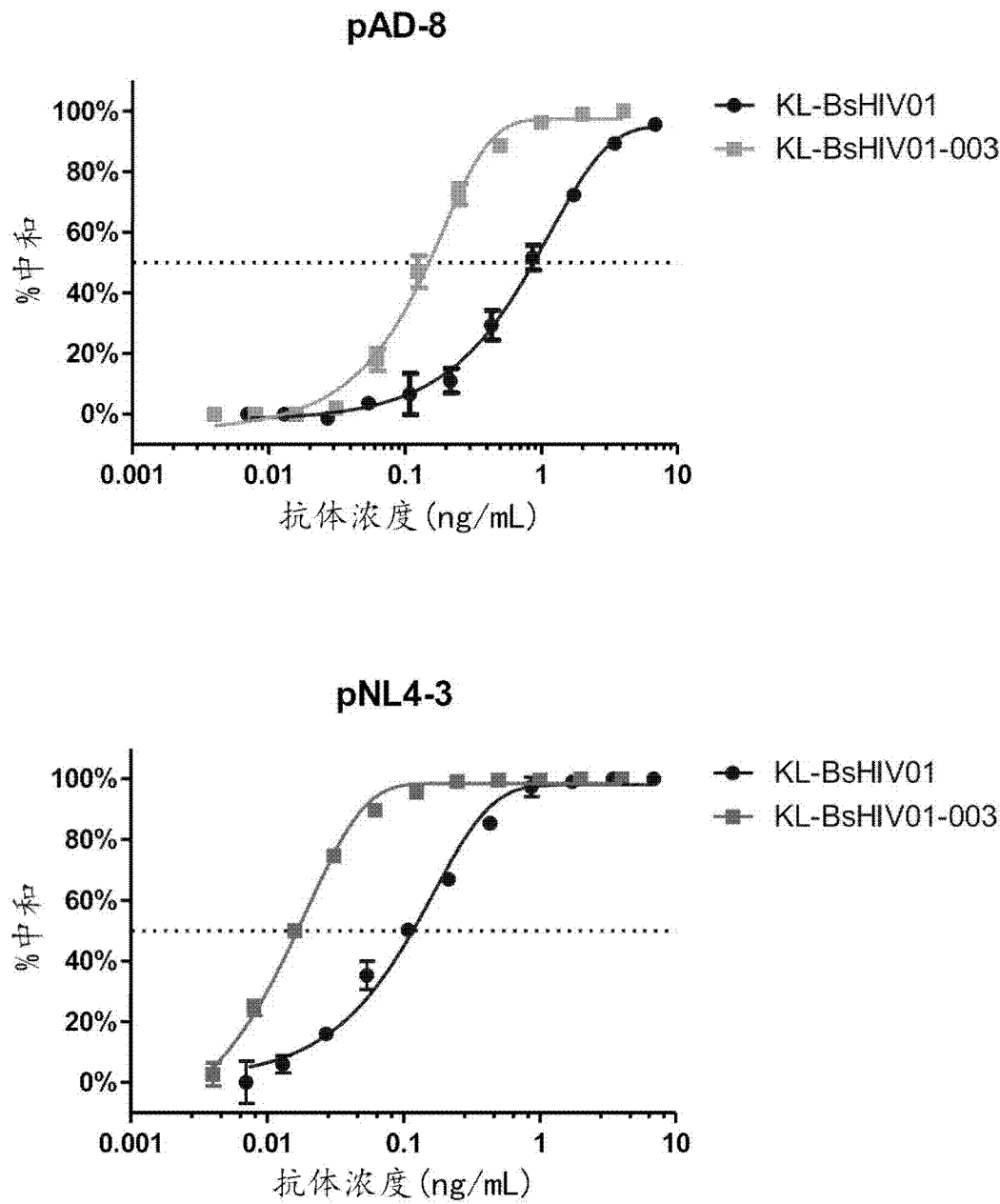


图 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 1/20(2006.01)i; C12N 15/62(2006.01)i; C12N 7/01(2006.01)i; C12N 5/10(2006.01)i; C07K 16/10(2006.01)i;
A61K 39/42(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N; C07K; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; DWPI; CNTXT; EPTXT; WOTXT; USTXT; CNKI; ISI web of science ; 百度学术, BAIDU SCHOLAR; pudmed, STN, genbank, 中文专利序列检索系统, China Patents Sequence Search System: 康霖生物科技 (杭州) 有限公司, 吴昊泉, HIV, 融合蛋白, fusion protein, CD4, CCR5, gp160, gp120, gp41, MPER, hu5A8, imab, 抗体, scfv, 恒定区, 膜融合抑制剂, HIV fusion inhibitor, P52, C34, T20, SEQ ID NOs: 2, 3, 5-7

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left-hand column, third-to-last paragraph to right-hand column, paragraph 3, and page 3, figure 1	1, 5-7, 11-18, 20-23, 26-27, 36-51
X	CN 101500615 A (HOFFMANN LA ROCHE) 05 August 2009 (2009-08-05) claims 1-26, and description, page 12	1-4, 8-10, 17, 19-20, 22
Y	FALKENHAGEN, A. et al. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" <i>Gene Therapy</i> , 05 December 2013 (2013-12-05), page 2, left-hand column, third-to-last paragraph to right-hand column, paragraph 3, and page 3, figure 1	24-25, 28-35
Y	CN 101500615 A (HOFFMANN LA ROCHE) 05 August 2009 (2009-08-05) claims 1-26, and description, page 12	24-25, 28-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2022

Date of mailing of the international search report

30 November 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115822

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AU 2013251184 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 14 November 2013 (2013-11-14) abstract, and description, pages 3-4	1-4, 8-10, 17, 19-20, 22
X	CN 102883740 A (NEW YORK BLOOD CENTER, INC.) 16 January 2013 (2013-01-16) claims 1-12	1, 5-7, 11-18, 20-23, 26-27, 36-51
A	CN 111819196 A (AARON DIAMOND AIDS RES CENTER) 23 October 2020 (2020-10-23) entire document	1-51
A	CN 111944025 A (INSTITUTE OF PATHOGEN BIOLOGY, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 17 November 2020 (2020-11-17) entire document	1-51
A	CN 1425072 A (HEINRICH-PETTE-INST) 18 June 2003 (2003-06-18) entire document	1-51
A	CN 107922474 A (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD.) 17 April 2018 (2018-04-17) entire document	1-51
A	陈文江 (CHEN, Wenjiang). "HIV-1 gp120真核表达载体的构建及表达 (Non-official translation: Construction and Expression of HIV-1 gp120 Eukaryotic Expression Vector)" <i>中国现代药物应用 (Chinese Journal of Modern Drug Application)</i> , Vol. 7, No. 3, 10 February 2013 (2013-02-10), pages 129-131	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115822

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

[1] The actually submitted sequence table is an XML file of the standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/115822

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **44-50**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 43-50 relate to a method for inhibiting or treating HIV infection, which belongs to a method for treating a disease as defined in PCT Rule 39.1(iv). An international search was made on the basis of a corresponding pharmaceutical use.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/115822

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101500615	A	05 August 2009	None			
AU	2013251184	A1	14 November 2013	None			
CN	102883740	A	16 January 2013	EP	2566493	A1	13 March 2013
				AU	2011248279	A1	01 November 2012
				CA	2794632	A1	10 November 2011
				WO	2011140092	A1	10 November 2011
				IL	222835	D0	31 December 2012
				US	2011269676	A1	03 November 2011
CN	111819196	A	23 October 2020	TW	201938583	A	01 October 2019
				JP	2021506945	A	22 February 2021
				WO	2019135921	A1	11 July 2019
				EP	3728311	A1	28 October 2020
				AU	2018399587	A1	09 July 2020
				CA	3085351	A1	11 July 2019
CN	111944025	A	17 November 2020	None			
CN	1425072	A	18 June 2003	CA	2392468	A1	31 May 2001
				US	7790870	B1	07 September 2010
				JP	2003529339	A	07 October 2003
				ZA	200204710	B	15 May 2003
				EA	200200598	A1	26 December 2002
				NO	20022468	D0	24 May 2002
				WO	0137881	A2	31 May 2001
				DE	19957838	A1	13 June 2001
				DE	50015431	D1	11 December 2008
				SK	7132002	A3	08 October 2002
				ES	2315247	T3	01 April 2009
				AU	3004101	A	04 June 2001
				HU	0203518	A2	28 February 2003
				BR	0015942	A	27 August 2002
				EP	1234044	A2	28 August 2002
				PL	358785	A1	23 August 2004
				KR	20020060752	A	18 July 2002
				UA	78968	C2	10 May 2007
				AT	412757	T	15 November 2008
				HK	1049186	A1	02 May 2003
				CZ	20021764	A3	12 February 2003
CN	107922474	A	17 April 2018	KR	20170138558	A	15 December 2017
				IL	255122	D0	31 December 2017
				EP	3985020	A1	20 April 2022
				US	2019359688	A1	28 November 2019
				AU	2019226255	A1	26 September 2019
				EA	201792269	A1	30 April 2018
				CL	2017002687	A1	20 April 2018
				JP	2021035951	A	04 March 2021
				PH	12017501914	A1	05 March 2018
				MX	2017013687	A	06 July 2018
				PT	3286212	T	24 August 2021
				PE	20180162	A1	18 January 2018
				AU	2016252008	A1	09 November 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/115822

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MA 56222 A	20 April 2022
		WO 2016171980 A1	27 October 2016
		US 2018111980 A1	26 April 2018
		CO 2017011583 A2	19 April 2018
		EP 3286212 A1	28 February 2018
		JP 2018516247 A	21 June 2018
		ES 2884267 T3	10 December 2021
		SG 11201708441 R A	29 November 2017
		UY 36650 A	30 November 2016
		TW 201643185 A	16 December 2016
		BR 112017022790 A2	17 July 2018
		HK 1243432 A1	13 July 2018
		CR 20170482 A	07 March 2018
		MA 41943 A	28 February 2018
		DO P2017000246 A	31 January 2018
		CA 2983276 A1	27 October 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/115822

A. 主题的分类 C12N 1/20(2006.01)i; C12N 15/62(2006.01)i; C12N 7/01(2006.01)i; C12N 5/10(2006.01)i; C07K 16/10(2006.01)i; A61K 39/42(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C12N; C07K; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;DWPI;CNTXT;EPTXT;WOTXT;USTXT;CNKI;ISI web of science ;百度学术;pubmed, STN, genbank, 中文专利 序列检索系统: 康霖生物科技(杭州)有限公司, 吴昊泉, HIV, 融合蛋白, fusion protein, CD4, CCR5, gp160, gp120, gp41, MPER, hu5A8, imab, 抗体, scfv, 恒定区, 膜融合抑制剂, HIV fusion inhibitor, P52, C34, T20, SEQ ID NOs: 2, 3, 5-7																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1</td> <td>1、5-7、11-18、20-23、26-27、36-51</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页</td> <td>1-4、8-10、17、19-20、22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1</td> <td>24-25、28-35</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页</td> <td>24-25、28-35</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1	1、5-7、11-18、20-23、26-27、36-51	X	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页	1-4、8-10、17、19-20、22	Y	FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1	24-25、28-35	Y	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页	24-25、28-35
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1	1、5-7、11-18、20-23、26-27、36-51															
X	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页	1-4、8-10、17、19-20、22															
Y	FALKENHAGEN, A.等. "A novel gene therapy strategy using secreted multifunctional anti-HIV proteins to confer protection to gene-modified and unmodified target cells" Gene Therapy, 2013年12月5日 (2013 - 12 - 05), 第2页左栏倒数第3段-右栏第3段、第3页图1	24-25、28-35															
Y	CN 101500615 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年8月5日 (2009 - 08 - 05) 权利要求1-26, 说明书第12页	24-25、28-35															
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2022年11月17日		国际检索报告邮寄日期 2022年11月30日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 张丽颖 电话号码 86-(10)-53961978															

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	AU 2013251184 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2013年11月14日 (2013 - 11 - 14) 摘要、说明书第3-4页	1-4、8-10、 17、19-20、22
X	CN 102883740 A (纽约血库公司) 2013年1月16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-12	1、5-7、11-18、20- 23、26-27、36-51
A	CN 111819196 A (艾伦戴蒙德艾滋病研究中心) 2020年10月23日 (2020 - 10 - 23) 全文	1-51
A	CN 111944025 A (中国医学科学院病原生物学研究所) 2020年11月17日 (2020 - 11 - 17) 全文	1-51
A	CN 1425072 A (海因里希-佩蒂-协会) 2003年6月18日 (2003 - 06 - 18) 全文	1-51
A	CN 107922474 A (VIIV保健英国第五有限公司) 2018年4月17日 (2018 - 04 - 17) 全文	1-51
A	陈文江. "HIV-1 gp120真核表达载体的构建及表达" 中国现代药物应用, 第7卷, 第3期, 2013年2月10日 (2013 - 02 - 10), 第129-131页	1-51

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列 (续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

3. 补充意见:

[1] 实际提交的序列表是ST. 26标准的XML文件。

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第I页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 44-50
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求43-50涉及一种抑制HIV感染或治疗HIV感染的方法，其属于PCT细则39.1(iv)规定的疾病的治疗方法，国际检索基于相应的制药用途作出。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/115822

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101500615	A	2009年8月5日	无			
AU	2013251184	A1	2013年11月14日	无			
CN	102883740	A	2013年1月16日	EP	2566493	A1	2013年3月13日
				AU	2011248279	A1	2012年11月1日
				CA	2794632	A1	2011年11月10日
				WO	2011140092	A1	2011年11月10日
				IL	222835	D0	2012年12月31日
				US	2011269676	A1	2011年11月3日
CN	111819196	A	2020年10月23日	TW	201938583	A	2019年10月1日
				JP	2021506945	A	2021年2月22日
				WO	2019135921	A1	2019年7月11日
				EP	3728311	A1	2020年10月28日
				AU	2018399587	A1	2020年7月9日
				CA	3085351	A1	2019年7月11日
CN	111944025	A	2020年11月17日	无			
CN	1425072	A	2003年6月18日	CA	2392468	A1	2001年5月31日
				US	7790870	B1	2010年9月7日
				JP	2003529339	A	2003年10月7日
				ZA	200204710	B	2003年5月15日
				EA	200200598	A1	2002年12月26日
				NO	20022468	D0	2002年5月24日
				WO	0137881	A2	2001年5月31日
				DE	19957838	A1	2001年6月13日
				DE	50015431	D1	2008年12月11日
				SK	7132002	A3	2002年10月8日
				ES	2315247	T3	2009年4月1日
				AU	3004101	A	2001年6月4日
				HU	0203518	A2	2003年2月28日
				BR	0015942	A	2002年8月27日
				EP	1234044	A2	2002年8月28日
				PL	358785	A1	2004年8月23日
				KR	20020060752	A	2002年7月18日
				UA	78968	C2	2007年5月10日
				AT	412757	T	2008年11月15日
				HK	1049186	A1	2003年5月2日
				CZ	20021764	A3	2003年2月12日
CN	107922474	A	2018年4月17日	KR	20170138558	A	2017年12月15日
				IL	255122	D0	2017年12月31日
				EP	3985020	A1	2022年4月20日
				US	2019359688	A1	2019年11月28日
				AU	2019226255	A1	2019年9月26日
				EA	201792269	A1	2018年4月30日
				CL	2017002687	A1	2018年4月20日
				JP	2021035951	A	2021年3月4日
				PH	12017501914	A1	2018年3月5日
				MX	2017013687	A	2018年7月6日
				PT	3286212	T	2021年8月24日
				PE	20180162	A1	2018年1月18日
				AU	2016252008	A1	2017年11月9日

国际申请号
PCT/CN2022/115822

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)	
	MA	56222	A	2022年4月20日
	WO	2016171980	A1	2016年10月27日
	US	2018111980	A1	2018年4月26日
	CO	2017011583	A2	2018年4月19日
	EP	3286212	A1	2018年2月28日
	JP	2018516247	A	2018年6月21日
	ES	2884267	T3	2021年12月10日
	SG	11201708441R	A	2017年11月29日
	UY	36650	A	2016年11月30日
	TW	201643185	A	2016年12月16日
	BR	112017022790	A2	2018年7月17日
	HK	1243432	A1	2018年7月13日
	CR	20170482	A	2018年3月7日
	MA	41943	A	2018年2月28日
	DO	P2017000246	A	2018年1月31日
	CA	2983276	A1	2016年10月27日