(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106062199 B
(45)授权公告日 2019.12.03

(21)申请号 201480074534.7

(22)申请日 2014.12.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106062199 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(30)优先权数据
PCT/EP2014/072919 2014.10.24 EP
1322851.5 2013.12.23 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/079162 2014.12.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/097220 EN 2015.07.02

(73)专利权人 普西奥克瑟斯医疗有限公司
地址 英国牛津郡

(72)发明人 A·C·N·布朗 T·尼科尔森

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 赵蓉民 张全信

(51)Int.Cl.
C12N 15/86(2006.01)

(56)对比文件
CN 1519325 A,2004.08.11,
CN 1384885 A,2002.12.11,
Josephine M. Janssen等.Development of an AdEasy-based system to produce first- and second-generation adenoviral vectors with tropism for CAR- or CD46-positive cells.《The Journal of Gene medicine》.2013,第15卷(第1期),1-11.

审查员 吕小蒙

权利要求书2页 说明书56页
序列表238页 附图33页

(54)发明名称

制造腺病毒和相应质粒的方法

(57)摘要

本公开涉及制造包含一部分或全部的腺病毒基因组和一个或多个允许所述腺病毒基因组的快速和灵活操纵的原始限制性位点的腺病毒质粒的方法,和制备例如包含转基因的腺病毒构建体的方法。本公开还扩展至在所述方法中使用和由所述方法产生的新型中间体,所述方法的质粒和穿梭载体以及可从所述质粒和/或方法获得的腺病毒或腺病毒载体。本公开还涉及例如从本文公开的方法获得的病毒或载体在疗法中的用途,例如在癌症治疗中的用途。

CN 106062199 B

1.一种制备包含选择标记基因、低拷贝细菌复制起点和腺病毒基因组的穿梭载体的方法,所述腺病毒基因组包含5'ITR、3'ITR和L5基因,所述方法包括如下步骤:

a)制备包含相等比例的以下三个片段的腺病毒穿梭载体:

i)包含选择标记基因和低拷贝细菌复制起点的载体片段,其中所述载体片段的5'端起始于第一限制性酶位点并且在所述载体片段的3'端终止于第二限制性酶位点,

ii)包含所述腺病毒基因组的5'端的5'臂,所述腺病毒基因组包括所述5'ITR,其中所述5'臂的所述5'端起始于第二限制性酶位点并且在所述5'臂的所述3'端终止于第三限制性酶位点,

iii)包含所述腺病毒基因组的3'端的3'臂,所述腺病毒基因组包括所述3'ITR和所述L5基因,其中所述3'臂的所述5'端起始于第三限制性酶位点并且在所述3'臂的所述3'端终止于第一限制性酶位点,

和进行一步三元连接以:

在所述第一限制性酶位点将所述3'臂的所述3'端接合至所述载体片段的所述5'端,

在所述第二限制性酶位点将所述载体片段的所述3'端接合至所述5'臂的所述5'端,和

在所述第三限制性酶位点——至少所述L5基因,将所述5'臂的所述3'端接合至所述3'臂的所述5'端,

以形成布置成如下的环化穿梭载体:第一限制性酶位点,接着是载体片段,接着是第二限制性酶位点,接着是5'臂,接着是第三限制性酶位点,接着是3'臂,

b)将至少一个原始限制性位点和/或转基因引入所述穿梭载体中介于所述L5基因与选自包含E3位点、E4位点或所述位点两者的群组的位点之间的位置中。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述5'臂包含约2.4至4.7kb的腺病毒基因组的5'端。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述3'臂包含约3.3至4.8kb的腺病毒基因组的3'端。

4.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述3元连接是对于片段i)、ii)和iii)以1:1:1的比率进行的。

5.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一步三元连接进行至少50分钟。

6.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一步三元连接是在大约室温,例如20至25℃下进行的。

7.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述原始限制性位点独立地选自FseI、NotI、SbfI和SgfI,例如NotI或SbfI和SgfI或FseI和NotI和SbfI和SgfI。

8.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述第一限制性酶位点和第二限制性酶位点是相同的。

9.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述载体片段是脱磷酸化的。

10.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述复制起点是p15A。

11.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述选择标记基因是KanR。

12.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述腺病毒基因组是来自能够复制的腺病毒。

13.根据权利要求1或2所述的方法,其还包括步骤c):在步骤a)或步骤b)的穿梭载体与腺病毒基因组之间进行同源重组以形成质粒。

14.根据权利要求13所述的方法,其中步骤c)是在3.5:1.5的比率下进行的。

15.根据权利要求13所述的方法,其中步骤c)是在电感受态BJ5183细胞中进行的。

16.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述腺病毒基因组选自EnAd1、OvAd1、OvAd2、Ad3、Ad5和Ad11。

17.根据权利要求13所述的方法,其包括产生腺病毒,例如能够复制的腺病毒或复制缺陷型腺病毒载体的另一个步骤。

18.根据权利要求17所述的方法,其包括将腺病毒配制成药物组合物的另一个步骤。

19.一种穿梭载体、质粒、腺病毒或药物组合物,其可从根据权利要求1至18中的任一项所述的方法获得。

20.一种腺病毒质粒,其包含:

a)包含L5基因、E3位点和/或E4位点的腺病毒基因组,

b)在介于所述L5基因与选自包含所述E3位点、所述E4位点以及所述E3位点和所述E4位点中的每个的群组的位点之间的位置中的至少一个原始限制性位点,

c)低拷贝细菌复制起点,

d)选择标记基因;和

e)在介于E3位点与L5基因之间和/或L5基因与E4位点之间的位置中的一个或多个转基因和/或转基因盒。

21.根据权利要求20所述的腺病毒质粒,其中所述腺病毒基因组是B亚群腺病毒基因组,例如EnAd、OvAd1、OvAd2、Ad3、Ad11和Ad5,例如EnAd。

22.根据权利要求20或21所述的腺病毒质粒,其中所述原始限制性位点独立地选自FseI、NotI、SbfI和SgfI。

23.根据权利要求20或21所述的腺病毒质粒,其中所述原始限制性位点在所述L5基因与所述E3位点之间的位置中,例如其中所述原始限制性位点是NotI。

24.根据权利要求20或21所述的腺病毒质粒,其中在所述L5基因与所述E4位点之间的位置中存在至少两个原始限制性位点,例如其中所述两个原始限制性位点是SbfI和SgfI。

25.根据权利要求24所述的腺病毒质粒,其中在所述L5基因与所述E4位点之间的位置中存在三个原始限制性位点。

26.根据权利要求25所述的腺病毒质粒,其中所述三个原始限制性位点是SbfI、SgfI和FseI中的每一个。

27.根据权利要求20或21所述的腺病毒质粒,其还包含至少一个原始E1限制性位点。

28.根据权利要求20或21所述的腺病毒质粒,其中所述一个或多个转基因独立地选自:编码治疗蛋白的相关治疗基因、肽或RNA如抗体或抗体结构域、前药转化酶、免疫调节剂、酶、siRNA、转录因子、细胞内信号传导或表面膜蛋白、或抗原;和报道基因或成像剂,例如荧光素酶或eGFP。

29.腺病毒或包含根据权利要求20或21所述的腺病毒的药物组合物在制造用于治疗的药物中的用途。

制造腺病毒和相应质粒的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及制造包含一部分或全部的腺病毒基因组和一个或多个允许所述腺病毒基因组的快速和灵活操纵的原始限制性位点的腺病毒质粒的方法，和制备例如包含转基因的腺病毒构建体的方法。本公开还扩展至在所述方法中使用和由所述方法产生的新型中间体，所述方法的质粒和穿梭载体以及可从所述质粒和/或方法获得的腺病毒或腺病毒载体。本公开还涉及例如从本文公开的方法获得的病毒或载体在疗法中的用途，例如在癌症治疗中的用途。

背景技术

[0002] 出于许多原因希望将转基因插入腺病毒中，例如，使用有复制能力的病毒或复制缺陷型病毒载体来武装治疗性病毒以增加治疗效果或将基因递送至靶细胞。

[0003] 通常，为了将转基因插入病毒基因组中，产生包含腺病毒基因组的质粒，然后例如使用同源重组将所述转基因插入所述质粒中，然后从所述质粒切除病毒基因组。然而，出于本文中所述的原因，可以用于有复制能力的病毒和复制缺陷型病毒载体并且例如可以在已知和可预测的位置接受大的转基因的柔性质粒并不总是容易得到的，特别是如果所述转基因被插入不寻常的位置(例如E1或E3区外部)的话。

[0004] 与出于治疗和诊断目的将转基因插入腺病毒中相关的问题分为3个主要类别。首先，并非所有的腺病毒都是治疗和诊断应用的理想候选物，例如，Ad5(C亚群腺病毒)免疫性在人类群体中是普遍的并且因此所述病毒在其施用后被免疫系统迅速清除。为了克服这个问题，已经利用了存在较小普遍免疫性的腺病毒。然而，迄今为止大部分的基因组工作都是关于Ad5。因此，用于替代腺病毒的材料和资源往往不可用。

[0005] 其次，并非所有的腺病毒都可以接受大的转基因并且保持其作为活病毒的稳定性。此外，腺病毒基因组较大并且在不影响病毒功能的情况下插入额外遗传物质的空间很小，例如将病毒包装到病毒衣壳中的功能可能受到不利影响，这又可能影响病毒的感染性。

[0006] 为了克服这个问题，已经对基因组作出缺失。这种策略特别适合于复制缺陷型病毒载体，因为一个或多个复制所必需的基因被除去。这既限制了载体在体内复制的能力并且又在基因组中产生空间，从而允许插入大的转基因。这些转基因可以在体内表达，而与病毒载体不能复制无关。最频繁的是E1基因已经缺失。现有技术系统，例如ADEASY系统(Agilent Technologies)，允许将转基因插入E1区。在一些情况下，部分或全部的E3区缺失，参见例如WO2011/0123564，并且所述基因可被插入缺失区域中。

[0007] 因此，通常将转基因插入发生缺失的相同位置中。因此，转基因插入位点已经在很大程度上局限于早期基因的位置，这可能是有问题的，因为它更可能会影响病毒基因表达、病毒生命周期和/或复制速度。特别是，缺失E1区不适于有复制能力的腺病毒并且如所讨论的，它可能可用于插入转基因以使得它不在早期基因位置中以确保对病毒生命周期的影响被最小化。

[0008] 第三，腺病毒基因组不容易操纵，因为所述基因组是密集的并且具有很少的可在

其中安全插入转基因而不影响病毒生命周期和/或功能(例如转录)的基因间物质。此外,在基因间区域中存在很少的(如果有的话)限制性位点并且甚至更少,即在基因组中仅出现一次。后者是相关的,因为当限制性位点在病毒基因组中出现一次以上时,则使用所述限制性位点在一个位置中选择性插入转基因的能力严重受阻。

[0009] 因此,希望提供可以用于操纵有复制能力的病毒并且其中转基因可被插入从早期基因除去的位置中的质粒。

[0010] 有复制能力的病毒可以利用的一种策略是使用非偏向性插入转座子以将转基因插入基因组中(如Jin等,2004中所述)。所述转座子可被插入晚期基因中并且因此这种技术不会具有上述系统的缺点。Jin等假设,基因插入位置的位点受到所插入基因类型影响,并且同时可在插入后置换一些基因,在一些情况下这难以置换所插入的基因或者将置换基因插入不同的定向。转座子插入的随机特性提供了许多可能的插入位点。因此,结果是可能会损害插入的可预测性和再现性。此外,所述转座子本身与转基因一起插入基因组中并且在理论上可在稍后日期"移动"所述基因在病毒基因组中的位置。然而,尽管随机插入转座子是用于研究病毒基因组的奇妙工具,但这种方法的最大缺点在于它不允许病毒构建体的合理设计。

[0011] 因此,希望提供可以用于操纵有复制能力的病毒并且其中转基因可重现地插入从早期基因除去的位置中的质粒。

[0012] 本发明人着手于通过产生具有限制性位点组合的质粒来克服一种或多种上述问题,所述限制性位点可用于选择性地将转基因特异性插入并非早期基因位点的位置中。

[0013] 本发明人已经开发了在L5基因附近包含原始限制性位点的腺病毒质粒。本公开的质粒允许产生在非早期基因位点的位置中具有限制性位点/转基因的病毒,例如对于E1区完整的有复制能力的腺病毒或者例如E1和/或E3缺失或中断的复制缺陷型腺病毒。

发明内容

[0014] 在一个方面,提供制备包含选择标记基因和低拷贝细菌复制起点的穿梭载体的方法,所述腺病毒基因组包含5'ITR、3'ITR、L5基因,所述方法包括如下步骤:

[0015] a)制备包含连接相等比例的以下三个片段的腺病毒穿梭载体:

[0016] i)包含选择标记基因和低拷贝细菌复制起点的载体片段,其中所述载体片段的5'端起始于第一限制性酶位点并且在所述载体片段的3'端终止于第二限制性酶位点,

[0017] ii)包含所述腺病毒基因组的5'端的5'臂(包括所述5'ITR),其中所述5'臂的5'端起始于第二限制性酶位点并且在所述5'臂的3'端终止于第三限制性酶位点,

[0018] iii)包含所述腺病毒基因组的3'端的3'臂(包括所述3'ITR和所述L5基因),其中所述3'臂的5'端起始于第三限制性酶位点并且在所述3'臂的3'端终止于第一限制性酶位点,

[0019] 和进行一步三元连接以:

[0020] 在所述第一限制性酶位点将所述3'臂(片段iii)的3'端接合至所述载体片段(片段i)的5'端,

[0021] 在所述第二限制性酶位点将所述载体片段(片段i)的3'端接合至所述5'臂(片段ii)的5'端,和

[0022] 在所述第三限制性酶位点(至少L5基因)将所述5'臂(片段ii)的3'端接合至所述3'臂(片段iii)的5'端，

[0023] 以形成布置成如下的环化穿梭载体:第一限制性酶位点，接着是载体片段，接着是第二限制性酶位点，接着是5'臂，接着是第三限制性酶位点，接着是3'臂，

[0024] b)将至少一个原始限制性位点和/或转基因引入所述穿梭载体中介于所述L5基因与选自包含(或由以下组成)E3位点、E4位点或所述位点两者的群组的位点之间的位置中。

[0025] 在一个实施方案中，所述方法包括另一个步骤c)：

[0026] c)在步骤a)或步骤b)的穿梭载体与所述腺病毒基因组之间进行同源重组以形成质粒。

[0027] 在一个方面，提供制备包含腺病毒基因组、选择标记基因和低拷贝细菌复制起点的腺病毒质粒的方法，所述腺病毒基因组包含5'ITR、3'ITR、L5基因、E3位点和E4位点，所述方法包括如下步骤：

[0028] a)制备包含连接相等比例的以下三个片段的腺病毒穿梭载体：

[0029] i)包含选择标记基因和低拷贝细菌复制起点的载体片段，其中所述载体片段的5'端起始于第一限制性酶位点并且在所述载体片段的3'端终止于第二限制性酶位点，

[0030] ii)包含所述腺病毒基因组的5'端的5'臂(包括所述5'ITR)，其中所述5'臂的5'端起始于第二限制性酶位点并且在所述5'臂的3'端终止于第三限制性酶位点，

[0031] iii)包含所述腺病毒基因组的3'端的3'臂(包括所述3'ITR和所述L5基因)，其中所述3'臂的5'端起始于第三限制性酶位点并且在所述3'臂的3'端终止于第一限制性酶位点，

[0032] 和进行一步三元连接以：

[0033] 在所述第一限制性酶位点将所述3'臂(片段iii)的3'端接合至所述载体片段(片段i)的5'端，

[0034] 在所述第二限制性酶位点将所述载体片段(片段i)的3'端接合至所述5'臂(片段ii)的5'端，和

[0035] 在所述第三限制性酶位点将所述5'臂(片段ii)的3'端接合至所述3'臂(片段iii)的5'端，

[0036] 以形成布置成如下的环化穿梭载体:第一限制性酶位点，接着是载体片段，接着是第二限制性酶位点，接着是5'臂，接着是第三限制性酶位点，接着是3'臂，

[0037] b)将至少一个原始限制性位点引入所述穿梭载体中介于所述L5基因与选自包含(或由以下组成)E3位点、E4位点和所述位点两者的群组的位点之间的位置中，和

[0038] c)在步骤a)或步骤b)的穿梭载体与所述腺病毒基因组之间进行同源重组以形成质粒。

[0039] 在一个实施方案中，步骤b)是在步骤a)之前进行的。

[0040] 在一个实施方案中，步骤b)是在步骤a)之后进行的。

[0041] 在一个实施方案中，所述5'臂包含约2.4至4.7kb的腺病毒基因组的5'端。

[0042] 在一个实施方案中，所述3'臂包含约3.3至4.8kb的腺病毒基因组的3'端。

[0043] 在一个实施方案中，进行一步三元连接的时期是至少50分钟，例如1小时或更长，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时。

[0044] 在一个实施方案中，所述一步三元连接是在约10至40℃的温度范围中、例如20至25℃、例如在大约室温/环境温度下进行的。

[0045] 在一个实施方案中，所述腺病毒是人类腺病毒，例如B型亚群，例如选自EnAd、OvAd1、OvAd2、Ad3、Ad5(它是C群病毒)和Ad11的病毒。在一个实施方案中，所述腺病毒不是Ad5。在一个实施方案中，所述腺病毒不是A群病毒。在一个实施方案中，所述腺病毒不是C群病毒。

[0046] 在一个实施方案中，所述腺病毒是能够复制或有复制能力的，例如有复制能力的。在一个实施方案中，所述腺病毒不是条件性复制病毒。在一个实施方案中，所述腺病毒是复制缺陷型的。

[0047] 在一个实施方案中，原始限制性位点独立地选自FseI、NotI、SbfI和SgfI，例如NotI或SbfI和SgfI或FseI和NotI和SbfI和SgfI。

[0048] 在一个实施方案中，所述载体片段中的第一限制性位点和所述3'臂中的第一限制性位点是相同的。在一个实施方案中，所述载体片段中的第二限制性位点和所述5'臂中的第二限制性位点是相同的。在一个实施方案中，所述5'臂中的第三限制性位点和所述3'臂中的第三限制性位点是相同的。

[0049] 在一个实施方案中，所述第一限制性位点和所述第二限制性位点是相同的。

[0050] 在一个实施方案中，所述载体片段在连接之前被脱磷酸化。

[0051] 在一个实施方案中，所述复制起点是p15A。

[0052] 在一个实施方案中，所述选择标记基因是KanR或AmpR，例如KanR。

[0053] 在一个实施方案中，步骤c)是在步骤a)或b)的穿梭载体与腺病毒基因组分别为3.5份:1.5份的比率下，例如在电感受态BJ5183细胞中进行的。

[0054] 在一个实施方案中，所述方法包括将至少一种转基因插入例如除早期基因位置之外的位置(例如与纤维L5相关)中的另一个步骤。在一个实施方案中，所述转基因呈盒形式，例如其包含剪接受体序列。

[0055] 在一个实施方案中，所述转基因在内源腺病毒启动子、例如主要晚期启动子的控制下。在一个实施方案中，位于L5后的一个或多个基因在主要晚期启动子或E4启动子的控制下。在一个实施方案中，位于L5之前的一个或多个基因在主要晚期启动子或E3启动子的控制下。直接位于L5起始密码子之前的基因可能在主要晚期启动子的控制下并且通常将需要含有允许L5表达的调节元件。

[0056] 在一个实施方案中，位于L5之后的一个或多个基因在外源启动子的控制下。

[0057] 在一个实施方案中，所述方法还包括从质粒切除腺病毒基因组和形成病毒或病毒载体的步骤。

[0058] 因此，本公开的方法提供本公开的质粒和中间体如穿梭载体。

[0059] 在实施方案中，所述方法包括制备病毒或病毒载体的药物制剂的另一个步骤。

[0060] 在一个实施方案中，所述方法包括向有需要的患者施用根据本公开的病毒或病毒载体或药物组合物的另一个步骤。

[0061] 在一个实施方案中，提供一种腺病毒质粒，其包含：

[0062] a)包含L5基因、E3位点和E4位点的腺病毒基因组，

[0063] b)在介于L5基因与选自E3位点、E4位点以及E3和E4位点中的每个的位点之间的位

置中的至少一个原始限制性位点，

[0064] c)低拷贝细菌复制起点，和

[0065] d)选择标记基因。

[0066] 在一个实施方案中，所述质粒还包含转基因，例如呈转基因盒形式。

[0067] 在一个实施方案中，所述转基因选自包含以下的群组：编码治疗蛋白的相关治疗基因、肽或RNA如抗体或抗体结构域、前药转化酶、免疫调节剂、酶、siRNA、转录因子、细胞内信号传导或表面膜蛋白、抗原；和报道基因或成像剂，例如荧光素酶或eGFP。

[0068] 有利的是，所述方法提供产生新型腺病毒质粒和中间体穿梭载体的灵活手段，其中例如在步骤b)中引入原始限制性位点允许在调节早期基因表达的区域外部操纵腺病毒基因组。

附图说明

[0069] 图1示出ColoAd1基因组的示意图。早期基因(E1、E2、E3和E4)以深灰色显示并且晚期基因(L1、L2、L3、L4和L5)以浅灰色显示。

[0070] 图2示出ColoAd质粒-ColoAd2.0、ColoAd2.1和ColoAd2.4的示意图。

[0071] 图3示出ColoAd2.0、ColoAd2.1和Colo2.4质粒中的ColoAd1基因组序列的特定变异。以黑色示出的所有碱基对都是ColoAd1基因组序列额外的。示出特定限制性酶的序列和名称。

[0072] 图4示出显示ColoAd1基因组中的PspOMI限制性位点位置的示意图。

[0073] 图5示出ColoAd质粒构建的概述。

[0074] 图6示出ColoAd1穿梭载体的限制性位点图谱。

[0075] 图7示出用于插入ColoAd2.4质粒或ColoAd2.4穿梭载体中的通用转基因盒设计。

[0076] 图8示出具有p15A复制起点、卡那霉素抗性基因、ColoAd1的ITR、E1A、E1B基因、部分E2B基因、部分E3基因、纤维基因和E4基因的12kb ColoAd1穿梭载体。

[0077] 图9示出详述了PspOMI和AclI限制性位点的ColoAd1图谱。

[0078] 图10示出：

[0079] A-5'臂PCR扩增产物。含有由5'AscI和3'PspOMI限制性位点侧接的ColoAd1 5'ITR、E1A、E1B和部分E2B基因的约4.6kb片段。

[0080] B-3'臂PCR扩增产物。含有由5'PspOMI和3'AscI限制性位点侧接的ColoAd1的E3、纤维、E4和3'ITR的约4.5kb片段。

[0081] C-p15A-KanR载体片段PCR产物。含有5'和3'AscI限制性位点的约2.9kb片段。

[0082] 图11示出：

[0083] A-5'臂、3'臂和p15a KAN载体片段的PCR产物。产物分别是4.6kb、4.5kb和3kb。

[0084] B-5'臂和3'臂的PCR产物。

[0085] 图12示出AscI和AscI/PsPOMI消化的p15A-Kan载体片段以及5'和3'臂。消化产物以黑色框突出显示。

[0086] 图13示出显示引物结合区和每个PCR扩增的预期产物的示意图。

[0087] 图14示出显示代表性筛选克隆的PCR产物的凝胶。构建体13、14和16显示适当尺寸的PCR产物。这些构建体是在1:1:1(5'臂:3'臂:p15a载体片段)下的三向连接反应后产生

的。使用1:1:6或1:1:12连接比率的构建体都不显示适当尺寸的PCR产物。

[0088] 图15示出利用所选构建体的PspOMI或AscI/PspOMI的限制性分析。在1:1:1比率下的三向连接后产生的构建体13和16显示适当尺寸的消化产物。样品编号16(maxi)对应于已经从构建体16产生的消化maxi prep。

[0089] 图16示出显示来自使用制造ColoAd1穿梭载体的两步骤连接方法产生的构建体的PCR产物的凝胶。所筛选的构建体都不显示适当的PCR产物。

[0090] 图17示出ColoAd2.4穿梭载体。所述穿梭载体含有纤维基因下游的SgfI和SbfI原始限制性位点。

[0091] 图18示出侧接PsPOMI和AclI限制性位点的ColoAd2.4合成片段的示意图。

[0092] 图19示出假定ColoAd2.4穿梭载体构建体的限制性分析。所有5种构建体都显示对应于ColoAd2.4穿梭载体的适当尺寸的谱带;在EcoRV和SbfI消化后的3kb和9kb谱带。

[0093] 图20示出ColoAd2.0穿梭载体。所述穿梭载体含有纤维(L5)基因上游的原始FseI位点和2个polyA序列以及纤维(L5)基因下游的原始SgfI、NotI、SbfI位点。

[0094] 图21示出侧接PspOMI和AclI限制性位点的ColoAd2.0合成片段的示意图。

[0095] 图22示出利用酶FseI、AscI、SbfI或PspOMI进行的假定ColoAd2.0穿梭载体构建体的限制性分析。所有五种构建体都显示对应于ColoAd2.0穿梭载体的适当尺寸的谱带。

[0096] 图23示出ColoAd2.1穿梭载体。所述穿梭载体含有纤维(L5)基因上游的原始NotI位点。

[0097] 图24是用于构建用于插入ColoAd1穿梭载体中以产生ColoAd2.1穿梭载体的DNA片段(C)的PCR 1(A)和PCR 2(B)产物的示意图。

[0098] 图25示出假定ColoAd2.1穿梭载体构建体的限制性分析。所有5种构建体都显示对应于ColoAd2.1穿梭载体的适当尺寸的谱带;在AscI和NotI消化后的3kb、4kb和5kb谱带。

[0099] 图26示出重组ColoAd2.4质粒。所述重组体含有p15A复制起点、卡那霉素抗性和具有纤维下游的原始SgfI和SbfI限制性位点的ColoAd1基因组。

[0100] 图27示出:

[0101] A-铺有电穿孔的BJ5183细胞的LB+卡那霉素板。左侧板是阴性对照并且右侧板是ColoAd1+线性化ColoAd2.4穿梭载体重组。

[0102] B-限制性消化的ColoAd2.4重组体。用EcoRV和SbfI(E+S)消化候选重组体。重组体3、8和10显示22kb、5.5kb、4.7kb和2.8kb的谱带,指示适当形成的重组体。重组体此外用PspOMI(P)消化,得到16kb、12kb和7kb的谱带。

[0103] 图28示出假定ColoAd2.4重组体的限制性分析。重组体4在PspOMI消化(P)时显示16kb、12kb和7kb的适当尺寸的谱带并且在SbfI和EcoRV消化(E+S)时显示22kb、4.7kb、5.5kb和2.8kb的谱带。消化证实仅在#4中存在重组体ColoAd2.4。

[0104] 图29示出:

[0105] A-在5'臂-3'臂连接后的PCR扩增产物。使用0198(1)或0199(2)引物,在低体积连接后的PCR产生约9.1kb片段。在高体积连接后的PCR并不高效。

[0106] B-AscI消化的低体积5'臂-3'臂连接产物(约9.1kb,泳道1和2)和AscI消化的p15A-Kan载体片段(约3kb,泳道3)。

[0107] 图30示出质粒pNG-62的图谱。这是从质粒ColoAd2.4产生的并且含有p15A复制起

点、卡那霉素抗性盒和具有插入原始SgfI和SbfI限制性位点之间的GFP报道基因转基因盒的ColoAd1基因组。

[0108] 图31是pNG-62质粒中存在的转基因盒的示意图。所述盒含有分支剪接受体序列(bSA)、KOZAK序列、绿色荧光蛋白(GFP)cDNA和SV40晚期polyA序列。所述盒被用于插入ColoAd2.4载体中的SgfI和SbfI限制性位点侧接。

[0109] 图32是含有pNG-62转基因盒的限制性消化构建体。所有五种构建体都含有适当尺寸的盒。

[0110] 图33A-示出用酶NheI和EcoRV消化的pNG-62质粒的初步限制性分析。来自1.5:1连接比率的编号为1、2和3的构建体和来自2:1连接比率的编号为1、2和4的构建体显示对应于pNG-62质粒的适当谱带模式。

[0111] B-示出两种pNG-62构建体利用酶BglII或酶NheI和EcoRV的诊断限制性消化和用于构建pNG-62的质粒ColoAd2.4。DNA片段的谱带模式证实pNG-62质粒的构建。

[0112] 图34A-感染从转染NG-62基因组DNA的Hek293细胞收集的NG-62病毒粒子24小时(上图)或48小时(下图)的AD293细胞的明场显微镜图像。

[0113] B-对应于A中的明场图像的荧光显微镜图像,其示出感染NG-62病毒粒子24小时(上图)或48小时(下图)的AD293细胞中的GFP表达。

具体实施方式

[0114] 如本文所用的载体是指用作人工运载遗传物质到另一个构建体或细胞(例如它可以在其中复制和/或表达)中的运载体的DNA分子。制备穿梭载体的方法和所述穿梭载体本身已允许本发明人构建含有所有必要功能性以允许腺病毒基因组操纵的质粒。

[0115] 如本文所用的穿梭载体是指例如可以在两种类型的宿主细胞(通常是细菌和哺乳动物细胞)中繁殖的载体。

[0116] 现有技术穿梭载体通常在3'臂中仅含有最少量的腺病毒基因组DNA,例如约100个碱基对的反向末端重复(ITR)序列。这个3'片段足以允许重组,但不允许基因组在E4、E3和L5基因定位在其中的3'端的任何操纵。通常使用PCR方法和两个DNA片段的简单连接向小型穿梭载体组装短的3'臂。然而,产生较大穿梭载体(其中可以操纵多个腺病毒基因)的连接变得更困难和不可预测,这是因为使用了具有显著尺寸的三个DNA片段。

[0117] 通常,在根据本公开的方法中使用的3'臂(片段iii)适当时包括E3位点和/或E4位点。在一个实施方案中,所述3'臂包含3'ITR、L5和E3位点,例如作为病毒基因组的片段,即其中遗传元件具有对应于病毒中所通常存在的位置(并且例如所述片段不包含E4位点)。在一个实施方案中,所述3'臂包含3'ITR、L5和E4位点,例如作为病毒基因组的片段,即其中遗传元件具有对应于病毒中所天然存在的位置(并且例如所述片段不包含E3位点)。在一个实施方案中,所述3'臂包含3'ITR、L5、E3位点和E4位点,例如作为病毒基因组的片段,即其中遗传元件具有对应于病毒中所天然存在的位置。

[0118] 一般来说在现有技术中,当连接三段DNA以形成穿梭载体时,使用两步骤连接,其中在第一步骤中连接两段并且然后在第二步骤中连接第三段。这是因为将大的DNA段连接在一起是低效过程。令人惊讶的是,常用方法不能成功地产生所需尺寸的腺病毒穿梭载体和质粒。因此,在本发明人手中工作几个月之后,使用PCR方法和通过两步骤连接方法连接

两个DNA片段不产生任何腺病毒穿梭载体。

[0119] 本发明人通过使用本发明的一步三元连接方法克服了所述问题。令人惊讶的是，在各种条件下进行若干实验后，最终鉴别出稳固和有效的一步三元连接。三向连接中的DNA组分的比例在成功连接中似乎是重要的。所述单步骤方法有一点与直觉相反，因为在理论上同时组装三个DNA区段相比于同时组装两个DNA区段更困难。然而，本发明人已证实本文公开的方法起作用，从而允许制备所需尺寸的穿梭载体和质粒。

[0120] 一旦产生包含E3位点、L5基因和E4位点的穿梭载体，本发明人就能够将原始限制性位点引入穿梭载体中并且然后产生含有完全基因组的质粒，其中新型的原始限制性位点在从可引入转基因的早期基因中除去的位置中。在这个实施方案中，在步骤a)之后进行步骤b)，即引入限制性位点。可选方法是例如制备已经含有限制性位点和或转基因的3'臂(片段ii)。实现此举的一种方式是通过在进行连接步骤之前合成具有所有所需结构和功能的3'臂片段。在稍后实施方案中，在步骤a)之前进行步骤b)。如果需要可以反复不断地使用的克隆平台，则使用限制性位点。如果仅需要一种特异性病毒构建体，则可简单地仅插入转基因和使其起作用所需的机构。因此，在本公开的一个可选方面，不插入限制性位点，而是在所需位置中直接插入一个或多个转基因。

[0121] 显然，还可制备(例如合成)具有所需元件、序列和/或功能性的5'臂片段。

[0122] 当使用合成腺病毒片段时，它们可组装以提供完全起作用的病毒或病毒载体。

[0123] 如本文所用的DNA构建体是指穿梭载体或质粒。

[0124] 如本文所用的病毒构建体是指根据本公开的能够复制的病毒或复制缺陷型病毒。

[0125] 腺病毒

[0126] 本公开可广泛应用于所有类型的腺病毒并且特别适合于例如如表1中所示的人类腺病毒，例如B亚群腺病毒并且特别适合于嵌合腺病毒EnAd(Enadenotucirev)、OvAd1和OvAd2。

[0127] 除非上下文另有说明，否则如本文所用的腺病毒是提及任何来源、血清型的腺病毒的一般术语并且包括病毒载体。除非上下文另有说明，否则如本文所用的腺病毒基因组是指整个腺病毒的遗传DNA。

[0128] 基因组DNA是来自腺病毒基因组的部分或全部的DNA。

[0129] 腺病毒是具有约34至48千碱基对(Kb)的线性基因组的无包膜二十面体双链DNA病毒。由于基因组的尺寸，所述病毒可合并约另外10％的外来DNA的基因组而对其稳定性或其感染性无显著影响。因此较长序列的引入通常需要除去一些病毒基因。

[0130] 在一个实施方案中，所述腺病毒是人类腺病毒。如本文所用，人类腺病毒是指可以指定为超过50种目前已知的腺病毒血清型中的任一种的任何腺病毒，它们基于包括其血凝特性的各种属性而被分成A-F亚群(参见Shenk 2001)，并且进一步延伸到任何迄今为止尚未鉴别或未分类的腺病毒血清型。参见例如Strauss,"Adenovirus infections in humans,"《腺病毒(The Adenoviruses)》,Ginsberg,Plenum Press,New York,NY,第451-596页(1984)；和Shenk,"Adenoviridae:The Viruses and Their Replication,"《病毒学领域(Fields Virology)》,第2卷,第四版,Knipe,35ea.,Lippincott Williams&Wilkins,第2265-2267页(2001)，如表1中所示：

[0131]

亚群	腺病毒血清型
A	12、18、31
B	3、7、11、14、16、21、34、35、51
C	1、2、5、6
D	8-10、13、15、17、19、20、22-30、32、33、36-39、42-49、50
E	4
F	40、41

[0132] 迄今为止研究的所有人类腺病毒基因组都具有相同的一般结构，即编码特定功能的基因位于病毒基因组中的相同位置。病毒基因组的每个末端都具有被称为反向末端重复(或ITR)的短序列，这是病毒复制所需的。所述病毒基因组含有五个早期转录单元(E1A、E1B、E2、E3和E4)、三个延迟早期单元(IX、IVa2和E2晚期)和一个晚期单元(主要晚期)，其被加工以产生五个晚期mRNA家族(L1-L5)。由早期基因编码的蛋白质主要牵涉于复制和宿主细胞对感染反应的调节中，而晚期基因编码病毒结构蛋白。早期基因带有前缀字母E并且晚期基因带有前缀字母L。

[0133] 基因在Ad11基因组中的位置的总结提供于实施例中。

[0134] ITR是所有已知腺病毒共有的。反向末端重复(ITR)序列由于其对称性而被如此命名，并且是病毒染色体复制起点。这些序列的另一个特性是其形成发夹的能力。如本文所用的5'ITR是指在基因组的5'端的ITR。如本文所用的3'ITR是指在基因组的3'端的ITR。

[0135] 如本文所用的L5基因是指纤维基因。所述纤维基因编码作为腺病毒的主要衣壳组分的纤维蛋白。所述纤维在受体识别中起作用并且促进腺病毒选择性结合和感染细胞的能力。所述纤维基因可例如包含具有986个碱基对的区域。在一个实施方案中，所述纤维由基因组(例如Ad11基因组)的位置30811-31788限定，特别是如以引用的方式并入本文中的US7,459,153的SEQ ID NO:1中所限定或通过参考病毒保存Genbank登录号:AY598970。

[0136] 非人类腺病毒包括牛、猪、狗和黑猩猩病毒。

[0137] 在一个实施方案中，所述腺病毒基因组是B亚群腺病毒基因组。如本文所用的B亚群是指B血清型腺病毒。B亚群腺病毒包括Ad3、Ad7、Ad11、Ad14、Ad16、Ad21、Ad34、Ad35、Ad51。最广泛研究的腺病毒Ad5是C亚群腺病毒。Ad5免疫性是人类群体中常见的，这使其成为疗法的不良候选物，因为所述病毒可能被快速的免疫反应中和。

[0138] 在一个实施方案中，所述腺病毒选自EnAd(Enadenotucirev SEQ ID NO:1，也称为ColoAd1，有复制能力的溶瘤嵌合腺病毒，参见WO2005/118825)、OvAd1(参见WO2008080003-其中的SEQ ID NO:1并且以引用的方式并入本文中)、OvAd2(参见WO2008080003-其中的SEQ ID NO:2并且以引用的方式并入本文中)、Ad3(Genbank登录号:DQ086466)、Ad11如Ad11p(Genbank登录号:AY598970)和Ad5，例如EnAd(SEQ ID NO.1)、OvAd1或OvAd2，特别是EnAd。

[0139] 在一个实施方案中，在本公开的方法中使用的腺病毒基因组与EnAd(SEQ ID NO:1)具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。在一个实施方案中，所述腺病毒基因组与OvAd1(WO2008080003的SEQ ID NO:1)具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。在一个实施方案中，所述腺病毒基因组与OvAd2(WO2008080003的SEQ ID NO.2)具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、

99％或100％序列同一性。在一个实施方案中，所述腺病毒基因组与Ad3(Genbank登录号：DQ086466)具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。在一个实施方案中，所述腺病毒基因组与Ad11p(Genbank登录号:AY598970)具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％序列同一性。

[0140] 有利的是，EnAd具有野生型Ad11p衣壳，源自Ad3和Ad11的嵌合E2B区域以及E3和E4区域中的缺失(特别是缺失整个E3和缺失E4orf4)。这些结构变化在用于插入表达例如治疗剂或免疫调节剂的转基因盒的ColoAd1基因组中提供额外‘空间’。此外，因为它是B亚群腺病毒，所以在人类中预先存在的免疫性相比于Ad5是不太常见的。

[0141] EnAd中的结构变化产生比Ad11p小约3.5kb的基因组，从而为插入转基因盒提供额外“空间”。EnAd是适于递送广泛多种治疗蛋白的运载体，例如其增强EnAd的有效抗癌活性或与其协同作用。OvAd1和OvAd2也是与ColoAd1类似的嵌合腺病毒，其也在基因组中具有额外“空间”(参见WO2008/080003)。

[0142] 如本文所用的序列同一性是指两个多聚核苷酸或氨基酸序列在比较窗上，例如在其全长上是相同的(即，在核苷酸-核苷酸或残基-残基基础上)。术语“序列同一性百分比”是通过如下计算的：在比较窗上比较两个最佳比对序列，测定两个序列中出现的相同核酸碱基(例如，A、T、C、G、U或I)或残基的位置数以得到匹配位置数，将所述匹配位置数除以比较窗(即，窗口大小)中的总位置数，以及将结果乘以100以得到序列同一性百分比。

[0143] 如本文所用的术语“基本同一性”指示多聚核苷酸或氨基酸序列的特性，其中所述多聚核苷酸或氨基酸包含在至少18个核苷酸(6个氨基酸)位置的比较窗上，通常在至少24-48个核苷酸(8-16个氨基酸)位置的窗口上，相比于参考序列具有至少85％序列同一性、例如至少90％至95％序列同一性、特别是至少99％序列同一性的序列，其中所述序列同一性百分比是通过在比较窗上比较参考序列与所述序列来计算的，所述序列可包括参考序列的总共20％或更小的缺失或添加。所述参考序列可能是较大序列的子集。

[0144] 当用于描述多肽时，术语“相似性”是通过比较一个多肽的氨基酸序列和保守氨基酸替代物与第二多肽的序列来确定的。

[0145] 当用于描述多聚核苷酸时，术语“同源”指示两个多聚核苷酸或其指定序列当最佳比对和比较时是相同的，其中在至少70％的核苷酸、通常约75％至99％、并且特别是至少约98％至99％的核苷酸中具有适当的核苷酸插入或缺失。在一个实施方案中，在给定序列的全长上进行比较。

[0146] 在一个实施方案中，所述腺病毒基因组具有嵌合E2B区，例如重组嵌合腺病毒或者其变体或衍生物，其具有包含E2B区的基因组，其中所述E2B区包含源自第一腺病毒血清型的核酸序列和源自第二腺病毒血清型的核酸序列；其中所述第一血清型和第二血清型各自独立地选自B、C、D、E或F亚群腺病毒并且彼此不同；并且其中所述嵌合腺病毒是溶瘤的并且显示肿瘤细胞的增强治疗指数，特别是如以引用的方式并入本文中的WO2005/118825中所公开。

[0147] 在一个实施方案中，所述腺病毒基因组的部分或全部的E3区缺失或突变，例如E3区突变。在一个实施方案中，所述腺病毒基因组的部分或全部的E4区缺失或突变，例如E4orf4缺失。

[0148] 复制缺陷型和能够复制型

[0149] 在一个实施方案中，所用的腺病毒基因组是来自能够复制、特别是有复制能力的腺病毒。在一个实施方案中，本公开的病毒或病毒构建体是能够复制的，特别是有复制能力的。在一个实施方案中，EnAd能够复制。

[0150] 如本文所用的能够复制通常是指能够复制的病毒，例如无需包装细胞系。它们在本文中也被称为病毒、有复制能力的病毒(它是能够复制的病毒的亚群)，和条件性复制病毒(也是能够复制的病毒的亚群)或活病毒。因此，如本文所用的能够复制的病毒是指条件性复制病毒和有复制能力的病毒。

[0151] 如本文所用的条件性复制病毒是指可以在细胞、例如癌细胞中复制的病毒，其表达或过度表达或不足表达特定基因，例如不足表达p53基因的细胞。

[0152] 有复制能力的病毒是具有例如在体内和/或离体复制的所有必要机构而无需辅助病毒或补充性/包装细胞系的辅助的病毒。

[0153] 除非上下文另有说明，否则如本文所用的“病毒”(相对于上文定义的腺病毒)是指能够复制、例如有复制能力的病毒。因此，在一个实施方案中，如本文所用的病毒通常是指有复制能力的病毒，例如治疗性病毒，例如溶瘤病毒。

[0154] 在一个实施方案中，在根据本公开的方法中使用的腺病毒基因组是来自不能够复制的腺病毒载体。在一个实施方案中，本公开的病毒或病毒构建体是非复制型的(也称为复制缺陷型)。非复制型腺病毒、例如病毒载体(用作用于递送转基因的运载体，例如疫苗抗原、抗体的细胞内递送等)通常已除去复制所必需的一个或多个基因。除非另有说明，否则如本文所用的病毒载体是指复制缺陷型。

[0155] 复制缺陷型腺病毒是需要辅助病毒或补充性/包装细胞系来复制的那些腺病毒。通常需要包装细胞系来复制的腺病毒(例如包含转基因的那些)被称为病毒载体。在一个实施方案中，例如通过缺失部分或全部的E1区而使EnAd成为复制缺陷型。

[0156] 用于除去一个或多个复制必需基因的原因有两重。首先，考虑到所述载体由于其不能在体内复制而具有简化的安全性概况。其次，基因缺失允许通过在基因组中产生空间而插入大的转基因。这些转基因可以在体内表达，而与病毒载体不能复制无关。在一个实施方案中，在病毒载体的产生中从病毒缺失E1基因，并且可选地或另外在一些情况下，部分或全部的E3区缺失。

[0157] 包装细胞系是已经制备以向所讨论的病毒补充其中缺失的基因的重组细胞系。如本文所用的包装细胞是指能够提供病毒复制的必要元件的细胞，其中所述病毒在所述元件中是缺失的。包装细胞系的实例包括PerC6细胞系。在一个实施方案中，所述包装细胞系是HEK细胞。

[0158] 病毒基因

[0159] E1在病毒复制中起作用。通过缺失或突变E1区，病毒不能在没有特定“包装”细胞系的帮助下复制。

[0160] 在一个实施方案中，本公开的病毒载体的基因组中的E1区是完全或部分缺失的。在一个实施方案中，E1位点是E1区缺失或者其片段在5’臂中缺失。

[0161] 如本文所用的E1位点是指E1区的位置，而不考虑全部、部分或无区域是缺失还是置换。术语“E1位点”包括其中E1是突变的，部分缺失的，完全缺失的或完全完整的和非突变的。当片段或序列在E1区之后起始或在E1区之前终止时，所述E1位点可能不存在，例如包括

在与E1相关的任何非编码区域之后起始，例如在E2区中起始的序列。在一个实施方案中，所述E1位点由E1区或其功能片段或突变组成。在一个实施方案中，存在E1并且是完全的和/或功能性的。

[0162] E3编码对于调节宿主细胞对病毒感染的反应来说重要的蛋白。

[0163] 如本文所用的E3位点是指腺病毒基因组中存在E3基因或区域或者将预期存在E3基因或区域的位置。所述E3基因可完全存在，以片段形式存在或完全不存在，部分或完全突变。因此，如本文所用的E3位点是指E3区的位置，而不考虑全部、部分或无区域是缺失还是置换。假定腺病毒的基因组结构在所有已知人类腺病毒之间是均一的(参见图1)，本领域技术人员能够鉴别存在或缺失基因的E3位点。当所关注的片段或序列在E3区之外起始或在E3区之前终止，例如包括与E3相关的任何非编码区域，例如所述序列在L5区中起始时，所述E3位点实际上可能不存在。

[0164] 如本文所用的E4位点是指腺病毒基因组中存在E4基因或区域或者将预期存在E4基因或区域的位置。所述E4基因可完全存在，以片段形式存在或完全不存在，部分或完全突变。因此，如本文所用的E4位点是指E4区的位置，而不考虑全部、部分或无区域是缺失还是置换。假定腺病毒的基因组结构在所有已知人类腺病毒之间是均一的(参见图1)，本领域技术人员能够鉴别存在或缺失基因的E4位点。当所关注的片段或序列在E4区之外起始或在E4区之前终止，例如包括与E4相关的任何非编码区域，例如所述序列在L5区中起始时，所述E4位点实际上可能不存在。

[0165] L5基因编码晚期表达的衣壳蛋白纤维。

[0166] 在一个实施方案中，L5区是全长序列或其功能片段，例如保持50％或更多、例如60％、70％、80％、90％或100％的野生型基因的活性的片段，特别是在体外测定法中。在一个实施方案中，L5包含80％或更多的L5基因的基因组DNA，例如85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％。

[0167] 在一个实施方案中，部分或全部的E3、E4或L5基因独立地突变。

[0168] 如本文所用的突变的是指相关基因中的修饰，例如点突变、缺失突变、添加突变、正向突变、取代突变和/或移码突变。在一个或多个实施方案中，突变的遗传物质的量是相关序列的10％或更少。在必要基因例如L5(纤维基因)中，所述基因的功能在突变基因中得以维持，例如50、60、70、80、90或100的功能得以保持，或者功能增加，即大于未突变基因的100％。

[0169] 限制性位点

[0170] 如本文所用的限制性位点是被限制性酶特异性识别和切断的短DNA序列。

[0171] 如本文所用的合适的限制性位点是指可(结合适当的限制性酶)用于特异性裂解给定位置中、例如并非早期基因的DNA区域中的病毒的基因组DNA的位点。在一个实施方案中，所述DNA被裂解以促进转基因的插入。在一个实施方案中，合适的位点通常存在于基因组的5’端和/或病毒基因组的3’端或3’臂片段和/或5’臂片段中的相应位置附近，这允许DNA被线性化和操纵，例如如附图中所示。

[0172] 在一个实施方案中，合适的限制性位点位于距3’和/或5’ITRS的末端约4-5Kb以使得穿梭载体将具有约4-5Kb 3’和/或5’臂。有利的是，这允许穿梭载体与腺病毒基因组之间的有效同源重组。这种设计也允许穿梭载体含有E1基因(例如在5’臂中)和纤维和E4基因

(例如在3'臂中)以使得围绕这些基因的任何区域可被操纵以进行转基因盒插入。

[0173] 在一个实施方案中,所述穿梭载体包含1、2或3个另外的合适/原始限制性位点。在一个实施方案中,合适的限制性位点不是插入在穿梭载体中的任何其他位置。在一个实施方案中,限制性位点并入在至少一个早期基因或其部分(例如独立地选自E1、E2、E3和E4)周围,以向本领域技术人员提供操纵基因组的其他选择。

[0174] 合适的限制性限制通常将是原始限制性位点。在限制性位点上下文中的原始、新型、独特在本文中可互换使用,并且旨在是指可以特异性切断的限制性位点。当限制性位点或在一些情况下一对限制性位点仅出现在希望切断的位置中时,它们可被特异性切断。因此,如果限制性位点仅出现一次或者一对限制性位点在病毒基因组或基因组DNA中仅出现一次时,则这种或这些限制性位点(在一对的情况下)可以被适当的酶特异性切断。因此,在一个实施方案中,原始、新型或独特是指引入在病毒基因组或相关基因组DNA中任何地方先前不存在的一个限制性位点或一对限制性位点。因此,在一个实施方案中,合适的限制性位点对于腺病毒基因组是非天然的(外源的)。在一个实施方案中,所述原始限制性位点或一对限制性位点在病毒基因组或基因组DNA中仅出现一次。在一个实施方案中,合适的限制性位点将产生粘性端。在一个实施方案中,合适的限制性位点将通过适当的市售限制性酶裂解。

[0175] 因此,限制性位点是DNA序列中可被限制性酶、通常是序列特异性酶切断的位置。在一个实施方案中,所述限制性位点包含3至22个碱基对,例如4至22个、例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22个碱基对。

[0176] 如本文所用的引入的或引入通常是指插入在天然、野生型或起始腺病毒基因组中不存在的限制性位点。

[0177] 在一个实施方案中,如本文所用的原始限制性位点是指在质粒中或在病毒构建体中仅出现一次的限制性位点。这允许如下确定性:给定限制性酶将在仅一个已知位置中切断质粒。在本公开的上下文中,原始限制性位点通常是已经引入基因组中并且没有天然存在者。

[0178] 在一个实施方案中,如本文所用的原始限制性位点是指通过重组体技术引入腺病毒基因组中的限制性位点,特别是其中引入的限制性位点并非天然存在于病毒中并且从而当使用给定限制性酶时在切断基因组的病毒位置中提供特异性。

[0179] 因此,在另一个实施方案中,如本文所用的原始限制性位点是指在质粒、病毒或穿梭载体中仅出现一次的限制性位点。这允许如下确定性:给定限制性酶将在仅一个已知位置中切断质粒。

[0180] 特别是,所述原始限制性位点允许转基因盒在例如从早期基因除去的位置处插入基因组中。

[0181] 所述方法可广泛地应用于腺病毒并且可提供用于构建穿梭载体的适当5'和3'臂的合适限制性位点已经在ColoAd1、OvAd1、OvAd2、Ad3、Ad11和Ad5中鉴别。

[0182] 因此,本公开的方法可用作起始点以产生具有通过例如引入转基因赋予的增强活性的治疗性病毒。

[0183] 在一个实施方案中,所述原始限制性位点独立地选自FseI、NotI、SbfI和SgfI,例如NotI或SbfI和SgfI或FseI和NotI和SbfI和SgfI。在相同序列处切断的其他限制性酶是可

互换的。

[0184] 如本文所用的FseI是指在以下序列-GGCCGG/CC-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列处切断的其他限制性酶是可互换的。

[0185] 如本文所用的NotI是指在以下序列-GC/GGCCGC-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列处切断的其他限制性酶是可互换的。

[0186] 如本文所用的SbfI是指在以下序列-CCTGCA/GG-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列处切断的其他限制性酶是可互换的。

[0187] 如本文所用的SgfI是指在以下序列-GCGAT/CGC-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列处切断的其他限制性酶是可互换的。

[0188] 在一个实施方案中，两个或更多个原始限制性位点被插入在基因组中的给定位置。

[0189] 在一个实施方案中，所述原始限制性位点是在L5基因与E3位点之间的位置中的单一原始限制性位点。例如引入L5基因与E3位点之间的位置中的单一原始限制性位点，例如NotI。在一个实施方案中，这种单一原始限制性位点是引入质粒或病毒构建体中的唯一原始限制性位点。

[0190] 在一个实施方案中，所述原始限制性位点是在L5基因与E4位点之间的位置中的一个或两个(例如两个)原始限制性位点，例如引入L5基因与E4位点之间的位置中的两个原始限制性位点，例如一个SbfI位点和一个SgfI位点。在一个实施方案中，仅存在两个引入穿梭载体、质粒或病毒构建体中的原始限制性位点。

[0191] 在一个实施方案中，所述原始限制性位点是在L5基因与E3位点之间的位置中的单一原始限制性位点和在L5基因与E4位点之间的位置中的三个原始限制性位点，例如引入在L5基因与E3位点之间的位置中的单一原始限制性位点，例如一个FseI位点，和引入L5基因与E4位点之间的位置中的三个原始限制性位点，例如一个NotI位点、一个SlbfI位点和一个SgfI位点。在一个实施方案中，仅存在四个引入穿梭载体、质粒或病毒构建体中的原始限制性位点。

[0192] 在一个实施方案中，FseI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。RigI是与FseI在相同序列处切断的已知限制性酶，因此FseI限制性位点也被称为RigI限制性位点。

[0193] 在一个实施方案中，NotI是适合引入选自群组ColoAd1和Ad11的腺病毒基因组的原始限制性位点。CciNI是与NotI在相同序列处切断的已知限制性酶，因此NotI限制性位点也被称为CciNI限制性位点。

[0194] 在一个实施方案中，SbfI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。SdaI和Sse83871是与SbfI在相同序列处切断的已知限制性位点，因此SbfI限制性位点也被称为SdaI限制性位点或Sse83871限制性位点。

[0195] 在一个实施方案中，SgfI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。AsiSI、RgaI和SfaAI是与SgfI在相同序列处切断的已知限制性位点，因此SgfI限制性位点也被称为AsiSI限制性位点、RgaI限制性位点或SfaAI限制性位点。

[0196] 在一个实施方案中，ClaI是适合引入Ad5腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文

所用的ClaI是指在以下序列-AT/CGAT-被限制性酶切断的限制性位点。BspDI、ZhoI、BspDI、BanIII、Bsa29I、BseCI、BshVI、BsiXI、Bsp106I、BspXI、Bsu15I和BsuTUI是与ClaI在相同序列处切断的已知限制性位点，因此ClaI限制性位点也被称为BspDI限制性位点、ZhoI限制性位点、BspDI限制性位点、BanIII限制性位点、Bsa29I限制性位点、BseCI限制性位点、BshVI限制性位点、BsiXI限制性位点、Bsp106I限制性位点、BspXI限制性位点、Bsu15I限制性位点或BsuTUI限制性位点。

[0197] 在一个实施方案中，PacI是适合引入Ad5腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的PacI是指在以下序列-TTAAT/TAA-被限制性酶切断的限制性位点。

[0198] 在一个实施方案中，MluI是适合引入选自群组Ad3和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的MluI是指在以下序列-A/CGCGT-被限制性酶切断的限制性位点。

[0199] 在一个实施方案中，BstBI是适合引入Ad5腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的BstBI是指在以下序列-TT/CGAA-被限制性酶切断的限制性位点。SfuI、AsuII、Bpu14I、BsiCI、Bsp119I、BspT104I、Csp45I和NspV是与BstBI在相同序列被切断的已知限制性位点，因此BstBI限制性位点也被称为SfuI限制性位点、AsuII限制性位点、Bpu14I限制性位点、BsiCI限制性位点、Bsp119I限制性位点、BspT104I限制性位点、Csp45I限制性位点或NspV限制性位点。

[0200] 在一个实施方案中，BclI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、Ad5、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的BclI是指在以下序列-T/GATCA-被限制性酶切断的限制性位点。BsiQI、FbaI和Ksp221是与BclI在相同序列被切断的已知限制性位点，因此BclI限制性位点也被称为BsiQI限制性位点、FbaI限制性位点或Ksp221限制性位点。这些限制性位点通常不是优选的。

[0201] 在一个实施方案中，钝切限制性酶位点被用作原始限制性位点，例如PmeI、SrfI和SwaI。

[0202] 在一个实施方案中，PmeI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的PmeI是指在以下序列-GTTT/AAAC-被限制性酶切断的限制性位点。

[0203] 在一个实施方案中，SrfII是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、Ad5、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的SrfII是指在以下序列-GCCC/GGGC-被限制性酶切断的限制性位点。

[0204] 在一个实施方案中，SwaI是适合引入选自群组ColoAd1、Ad11、Ad3、Ad5、OvAd1和OvAd2的腺病毒基因组的原始限制性位点。如本文所用的SwaI是指在以下序列-ATTT/AAAT-被限制性酶切断的限制性位点。

[0205] 在一个实施方案中，除NotI之外的原始限制性位点是在L5基因与E3位点之间的位置中。在一个实施方案中，在L5基因与E4位点之间的位置中存在两个原始限制性位点，例如一个SbfI和一个SgfI。

[0206] 在一个实施方案中，存在4个原始限制性位点，其中一个原始限制性位点在L5基因与E3位点之间的位置中并且其中三个原始限制性位点在L5基因与E4位点之间的位置中。例如其中一个原始限制性位点是FseI并且三个原始限制性位点是SbfI、SgfI和NotI中的每一个。

[0207] 在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒基因组具有序列SEQ ID NO.32。在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒基因组具有序列SEQ ID NO.33。在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒基因组具有序列SEQ ID NO.34。

[0208] 在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒与SEQ ID NO.32具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％同一性。在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒与SEQ ID NO.33具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％同一性。在一个实施方案中，包含一个或多个原始限制性位点的腺病毒与SEQ ID NO.34具有至少95％序列同一性，例如96％、97％、98％、99％或100％同一性。

[0209] 所制备的质粒和穿梭载体具有位于腺病毒基因组周围的原始限制性位点的新型组合。这些然后可以被选择并用于对操纵部分腺病毒基因组提供控制。

[0210] 所述原始限制性位点被策略性地引入以按需要允许例如转基因插入在一个限制性位点的位置或者可选地用于在两个所选限制性位点之间缺失的基因组部分。

[0211] 在一个实施方案中，所述质粒还包含至少一个E1原始限制性位点。如本文所用的E1原始限制性位点是指引入腺病毒基因组的E1区中的限制性位点。在一些实施方案中，所述E1基因存在，但被所引入的E1原始限制性位点中断，在其他实施方案中，所述E1基因缺失并且被所引入的E1原始限制性位点置换，在其他实施方案中，所述E1基因存在，但其功能并未被所引入的E1原始限制性位点改变。

[0212] 在一个实施方案中，所述一个或多个限制性位点独立地选自：

[0213] ●被NotI和CciNI切断的序列GCGGCCGC，留下5’-GGCC悬端，

[0214] ●被FseI和RigI切断的序列GGCCGGCC，留下3’-CCGG悬端，

[0215] ●被AsiSI、RgaI、SgfI和SfaAI切断的序列GCGATCGC，留下3’-AT悬端

[0216] ●被SbfI、SdaI和Sse83871切断的序列CCTGCAGG，留下3’-TGCA悬端

[0217] ●被BclI、FbaI、Ksp221和BsiQ1切断的序列TGATCA，留下5’-GATC悬端

[0218] ●被I-Cre1切断的序列CAAAACGTCGTGAGACAGTTTG[SEQ ID NO:41]，留下3’-GTGA悬端

[0219] ●被I-CeuI切断的序列TAACTATAACGGTCCTAAGGTAGCGAA[SEQ ID NO:42]，留下3’CTAA悬端

[0220] ●被I-Sce1切断的序列TAGGGATAACAGGGTAAT[SEQ ID NO:43]，留下3’ATAA悬端

[0221] ●被SrfI切断的序列GCCCGGGC，留下钝端

[0222] ●被MssI、PmeI切断的序列GTTTAAAC，留下钝端

[0223] ●被SwaI、SmiI切断的序列ATTTAAAT，留下钝端

[0224] ●被AscI、PalA1和SgsI切断的序列GGCGCGCC，留下5’CGCG悬端

[0225] 切断相同识别位点的其他限制性酶也可能是合适的。

[0226] 在一个实施方案中，在3’臂和载体片段中存在的第一限制性位点是相同的限制性位点(即通过相同限制性酶切断的位点)。这促进载体片段的5’端与3’臂的3’端的接合。

[0227] 在一个实施方案中，在5’臂和载体片段中存在的第二限制性位点是相同的限制性位点(即通过相同限制性酶切断的位点)。这促进载体片段的3’端与5’臂的5’端的接合。

[0228] 在一个实施方案中，第一限制性酶位点和第二限制性酶位点独立地选自群组FseI、RigI、NotI、CciNI、SbfI、SdaI、Sse83871、SgfI、AsiSI、RgaI、SfaAI、ClaI、BspDI、ZhoI、BspDI、BanIII、Bsa29I、BseCI、BshVI、BsiXI、Bsp106I、BspXI、Bsu15I、BsuTUI、PacI、MluI、BstBI、SfuI、AsuII、Bpu14I、BsiCI、Bsp119I、BspT104I、Csp45I、NspV、BclI、BsiQI、fbaI、Ksp221、PmeI、SrfI和SwaI。

[0229] 在一个实施方案中，所述第一限制性位点是AscI。在一个实施方案中，所述第二限制性酶位点是AscI。如本文所用的AscI是指在以下序列-GG/CGCGCC-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列下切断的其他限制性酶是可互换的。在一个实施方案中，所述第一限制性位点和第二限制性位点是相同的。在一个实施方案中，所述第一限制性酶位点和第二限制性酶位点各自是AscI。

[0230] 在其中限制性酶位点被用作第一和/或第二或第三限制性酶位点的一个实施方案中，基因组DNA将在一个以上的位置中被切断。

[0231] 在一个实施方案中，腺病毒基因组或基因组DNA(例如5'臂)中的限制性位点包含限制性位点PspOMI，例如其位于基因组的位置4628、20891和27840或与其相应的位置。在一个实施方案中，所述腺病毒是EnAd或者基因组DNA是源自其。

[0232] 在一个实施方案中，所述第三限制性位点是指一种类型的限制性位点，例如PspOMI。因此，在一个实施方案中，3'臂和5'臂中的第三限制性位点是相同的。当3'臂和5'臂中的第三限制性位点的序列相同时，这促进在制备穿梭质粒时的5'臂的3'端与3'臂的5'端的接合。此外，穿梭载体可稍后在这个位点裂解以线性化序列并促进与包含腺病毒基因组的质粒的同源重组，参见例如图5。

[0233] 在一个实施方案中，第一位点和最后位点用于产生穿梭载体，例如如附图中所示。

[0234] 在一个实施方案中，限制性位点被设计成接近病毒基因组(例如EnAd基因组)的5'端以及病毒基因组的3'端，特别是距3'和5'ITRS的末端约4-5kb以使得所述穿梭载体具有约4-5kb 3'和5'臂，如图4中所示。因此，在一个实施方案中，PspOMI是5'臂和/或3'臂中的“第三限制性位点”。这对限制性位点允许基因组DNA被线性化并与病毒基因组(例如EnAd基因组)重组以形成质粒，而不向基因组序列引入任何不希望的改变。

[0235] 这种DNA量允许穿梭载体与病毒基因组(例如EnAd基因组)之间的有效同源重组。这些设计标准也确保了穿梭载体含有E1基因以及纤维和E4基因以使得这些基因和围绕这些基因的区域可按需要被操纵用于转基因盒插入。

[0236] 在一个实施方案中，所述第一限制性位点和第二限制性位点是相同限制性酶的底物并且第三限制性位点是不同限制性酶的底物。

[0237] 在一个实施方案中，所述第一限制性位点是与第二限制性位点不同的限制性酶的底物并且所述第三限制性位点是与第一限制性位点和第二限制性位点各自不同的限制性酶的底物。

[0238] 本发明人已经进一步鉴别出其他腺病毒基因组中的以下合适的限制性位点。

[0239] 在Ad5中，可使用酶SphI(-GCATG/C-)。所述限制性位点位于Ad5基因组中的位置3661和31220。这些位点是在E1B基因的末端和在纤维基因的起点并且产生PCR片段以用于3.6kb和4.7kb的穿梭载体构建。这些位点因此允许构建其中可将转基因插入E1区中或纤维基因附近的穿梭载体。

[0240] 在Ad3、OvAd1和OvAd2中，可使用位点AseI(-AT/TAAT-)。所述限制性位点位于Ad3基因组中的位置2469和31940，OvAd1基因组中的位置2488和31724，和OvAd2基因组中的位置2483和31949。对于所有基因组，这些位点位于E1B中和纤维基因内部并且产生PCR片段以用于2.5kb和3.4kb的穿梭载体构建。这些位点因此允许构建其中可将转基因插入E1区中或纤维基因附近的穿梭载体。

[0241] 在Ad11中，可使用PsiI(-TTA/TAA-)。不同于PspOMI、SphI和AseI，这种酶是钝切物。所述PsiI限制性位点位于Ad11基因组中的位置2648和30890。这些位点在E1B基因中和纤维基因的起点并且产生PCR片段以用于2.6kb和4kb的穿梭载体构建。如上述，这些位点因此允许构建其中可将原始限制性位点插入E1区中或纤维基因附近的穿梭载体。

[0242] 在扩增基因组的5'和3'端以产生3'臂和5'臂的过程中，通常将在PCR期间使用合适的引物来添加连接限制性位点。在扩增期间将相同的连接限制性位点插入含有细菌复制起点和选择标记基因的载体片段中。这种连接限制性位点被设计成允许腺病毒基因组与含有细菌复制起点和选择标记基因的载体片段接合。第一限制性酶位点、第二限制性酶位点和第三限制性酶位点都是连接限制性位点的实例。

[0243] 在一个实施方案中，3'臂和5'臂中的第三限制性位点是在含有腺病毒DNA的质粒中的相应位置中。在一个实施方案中，5'臂具有在5'ITR上游引入的连接限制性位点并且3'臂具有在3'ITR下游引入的连接限制性位点。所述限制性位点允许切除包含细菌复制起点和选择标记基因的载体片段。这些限制性位点(可选地被称为第一限制性酶位点和第二限制性酶位点)允许从质粒切除腺病毒基因组。

[0244] 在一个实施方案中，连接限制性位点是AscI。在相同序列下切断的其他限制性酶是可互换的。

[0245] 片段

[0246] 在制造穿梭载体的方法的上下文中的载体片段是指包含复制起点和选择标记的DNA片段。在一个实施方案中，所述载体片段是在2至4Kb长度的区域中。所述载体片段起始于载体片段的5'端，其中第一限制性酶位点被布置成允许与3'臂的3'端连接。其进一步包含低拷贝细菌复制起点和选择标记基因并且在载体片段的3'端终止于第二限制性酶位点，所述第二限制性酶位点被布置成允许与5'臂的5'端连接。在一个实施方案中，所述载体片段不大于3Kb。这足以包括复制起点和选择标记基因。

[0247] 如本文所用的5'臂是指例如距腺病毒基因组的5'端几千碱基对的DNA片段，其包括5'ITR(反向末端重复)。所述臂的精确长度是通过合适的限制性位点的位置来确定的。在一个实施方案中，所述5'臂在约2至5Kb长度、例如约2.1、2.2、2.3、2.4、2.5 2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8或4.9kb长度的区域中，并且含有E1位点，例如整个E1基因或已经缺失或部分缺失E1基因的位点。在一个实施方案中，所述5'臂长度是例如距EnAd基因组的5'端为4627个碱基对。

[0248] 所述5'臂在5'端起始于第二限制性位点(如上文所讨论被布置成允许与载体片段的3'端连接)，包含5'ITR并且在5'臂的3'端终止于第三限制性位点(被布置成允许与3'臂的5'端连接)。

[0249] 在一个实施方案中，所述5'臂包括非突变E1区并且因此可以用于制备有复制能力的病毒。

[0250] 在一个实施方案中,5'臂中的腺病毒基因组DNA量是最小的,例如ITR。在一个实施方案中,5'臂中的腺病毒基因组DNA量在100bp至5kb范围内。

[0251] 如本文所用的3'臂是指例如距腺病毒基因组的3'端为几千碱基对的DNA片段,其包括3'ITR(反向末端重复)。所述臂的精确长度是通过合适的限制性位点的位置来确定的。在一个实施方案中,所述3'臂在约3至5kb长、例如约3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8或4.9kb长的区域中,并且含有整个纤维(L5)基因。在一个实施方案中,所述3'臂长度是例如距EnAd的3'端为4482个碱基对。

[0252] 所述3'臂在3'臂的5'端起始于第三限制性位点(例如被布置成允许与5'臂的3'端连接),包含L5基因和3'ITR并且在3'端终止于第一限制性酶位点(例如被布置成允许与载体片段的5'端连接)。

[0253] 在一个实施方案中,所述3'臂含有纤维基因(也称为L5)。有利的是,在3'臂中包括纤维基因允许操纵晚期基因和在病毒工程改造中的更多灵活性。

[0254] 如本文所用的"在……之间的位置中"是指被指定区域邻接或夹合,例如一个指定区域(例如E3位点)的最后核酸与第二指定区域(例如L5基因)的第一核酸之间的任何位置。在本上下文中的第一核酸包括相关基因/区域的片段的第一核酸(即不限于全长基因的字面第一核酸,而是指指定为给定构建体中的基因的第一存在核酸)。在一个实施方案中,当在5'至3'方向上行进时,所述位置在L5基因的最后核酸与E4位点的第一核酸之间。

[0255] 在如本文所用的L5基因附近是指E3位点与L5基因之间的位置和/或L5基因与E4位点之间的位置。在一个实施方案中,一个或多个限制性位点独立地位于或插入非编码区中。在一个实施方案中,所插入的遗传物质不改变或中断L5基因的功能。

[0256] 特别有利的是将一个或多个转基因插入腺病毒基因组中的L5基因附近,因为在这个位置中的转基因不太可能干扰病毒稳定性和复制。在一个实施方案中,位于L5之后的基因可在主要晚期启动子的控制下或在E4启动子的控制下。在一个实施方案中,位于L5之后的基因可在外源启动子的控制下。在一个实施方案中,位于L5之前的基因可在主要晚期启动子或E3启动子的控制下。在一个实施方案中,直接位于L5起始密码子之前的基因可在主要晚期启动子的控制下并且通常将需要含有允许L5表达的调节元件。

[0257] 在一些情况下,插入与纤维基因邻接的转基因,例如其中所述转基因与L5基因直接相邻或在几个碱基内,可为有利的。在一个实施方案中,与基因组的E3侧上的L5基因邻接,并且例如允许相比于纤维后位点不同水平的转基因表达。

[0258] 在一个实施方案中,将转基因定位于与L5基因相邻的基因也允许调节纤维蛋白的表达,这又允许病毒活性的调节。

[0259] 因此,在一个实施方案中,转基因被插入在与纤维基因邻接的位置中,例如在基因组的E3侧上,在基因组的E4侧上或两者。

[0260] 在一个实施方案中,一个或多个转基因被独立地插入与基因组DNA相同的方向中。在一个实施方案中,所述一个或多个转基因被独立地插入与基因组DNA相反的方向中。

[0261] 在一个实施方案中,所述3'臂在5'至3'方向上包含:纤维基因;接着是E4位点,例如E4区或其片段;和又接着是ITR(反向重复区域)。

[0262] 在一个实施方案中,所述3'臂在5'至3'方向上包含:E3位点,例如E3区、其片段或其中缺失E3区的E3位点;接着是纤维基因;又接着是E4区或其片段(也称为E4位点),又接着

是ITR。在一个实施方案中，3'臂在2Kb至5Kb范围内。在一个实施方案中，与纤维基因相邻的是限制性位点，例如FseI，特别是在纤维的E3侧上。在一个实施方案中，与纤维基因相邻的是限制性位点，例如Sgf1和/或Sbf1，例如在纤维基因的E4侧上。在一个实施方案中，所述纤维基因被两个限制性位点(例如FseI)夹合，特别是在纤维的E3侧上并且Sgf1和/或Sbf1例如位于纤维基因的E4侧上。

[0263] 在一个实施方案中，所述E4位点还包含AcII位点，例如在本文附图、实施例和/或序列中所公开的位置。

[0264] 在一个实施方案中，5'臂和3'臂各自具有足够长度以促进有效同源重组，例如约2Kb至5Kb长。

[0265] 所述5'臂和/或所述3'臂可能是合成的。有利的是，使用合成5'和/或3'臂允许在连接之前将原始限制性位点引入臂中以形成穿梭载体。

[0266] 在一个实施方案中，在根据本公开的穿梭载体(例如EnAd穿梭载体)中，PspOMI是第三限制性酶位点。如本文所用的PspOMI是指在以下序列-G/GGCCC-被限制性酶切断的限制性位点。在相同序列下切断的其他限制性酶如ApaI和Bsp120I是可互换的。

[0267] 在一个实施方案中，提供将一个或多个原始限制性位点引入腺病毒穿梭载体中的方法，其包括如下步骤：

[0268] a)鉴别所述穿梭载体中的两个切除限制性位点和所述位点之间的DNA序列，

[0269] b)在步骤a)中鉴别的所述切除限制性位点消化所述穿梭载体以切除DNA区段，

[0270] c)合成DNA片段，其中所述DNA片段与还包含一个或多个原始限制性位点的来自步骤b)的穿梭载体的切除区段基本上相同，

[0271] d)纯化来自步骤b)的消化穿梭载体和来自步骤c)的DNA片段，

[0272] e)连接来自步骤d)的DNA片段和来自步骤d)的穿梭载体，和

[0273] f)通过用连接的穿梭载体转化细胞来鉴别适当组装的穿梭载体，在选择性培养基上生长和筛选菌落。

[0274] 在一个实施方案中，所述切除限制性位点是AclI。在相同序列切断的其他限制性酶是可互换的。如本文所用的AclI是指在以下序列-AA/CGTT-被限制性酶切断的限制性位点。

[0275] AclI与PspOMI一起使用以将原始限制性位点引入ColoAd1穿梭载体中，因为它们侧接纤维基因，从而允许切除这个区域和插入与所切除区域基本上相同的DNA片段。

[0276] 连接

[0277] 如本文所用的一步三元连接是指三个DNA序列在单个步骤中连接在一起以形成环状DNA。在一个实施方案中，进行筛选以建立在适当定向上由所有三个序列构成的DNA穿梭载体。

[0278] 如本文所用的适当定向旨在是指适用于重新组装/构建根据本公开的腺病毒的定向。

[0279] 如本文所用的相等比例是指所用DNA片段(序列)的比率是大致相同的，即使其中整个体积或浓度改变。在一个实施方案中，相等比例是指1:1:1比率的载体片段、5'臂和3'臂。如本文所用的连接比率是指提供连接DNA片段的比率或比例。

[0280] 在一个实施方案中，其中在每个片段中使用的第一限制性酶和第二限制性酶是相

同的，并且载体片段在一步三元连接之前被脱磷酸化。

[0281] 如本文所用的脱磷酸化是指通过水解从DNA除去磷酸根(PO_4^{3-})基团。有利的是，脱磷酸化增加了DNA片段的5'端和3'端保持自由以与不同DNA片段(其通常未脱磷酸化)相对于彼此连接的可能性。在一个实施方案中，脱磷酸化增加了后续连接步骤的成功性。

[0282] 如本文所用的连接是指例如使用连接酶将DNA分子的两端共价连接。

[0283] 在一个实施方案中，所述一步三元连接使用2份DNA连接酶、4份连接酶缓冲液和各2份的5'臂、3'臂和载体片段。

[0284] 如本文所用的份数是指用量例如体积，其绝对量可以改变，条件是混合物中的总比例保持相同，例如仅其中1份是10ml，则将使用20ml的DNA连接酶、40ml的连接酶缓冲液和20ml的5'臂和20ml的3'臂。

[0285] 在一个实施方案中，约2μl洗脱DNA含有约40ng DNA。在一个实施方案中，连接约120ng的DNA。在一个实施方案中，120ng的连接DNA由各约40ng的5'臂、3'臂和载体片段组成。

[0286] 如本文所用的DNA连接酶是指通过催化磷酸二酯键的形成来连接DNA分子(促进其接合)的酶。在一个实施方案中，所述DNA酶是T4DNA连接酶。T4DNA连接酶是源自噬菌体T4的酶。

[0287] 如本文所用的连接酶缓冲液是指例如含有氯化镁和ATP、例如50mM Tris-Hcl、10mM $MgCl_2$和1mM ATP的缓冲溶液。

[0288] 如本文所用的环化或环状是指线性DNA段的末端接合以形成圆或环。

[0289] 在一个实施方案中，一步三元连接进行至少30分钟，例如至少50分钟，例如约1小时，更具体地51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69或70分钟。

[0290] 在一个实施方案中，在大约室温，例如约15至25℃，例如16、17、18、19、20、21、22、23或24℃，优选地16至24℃下进行一步三元连接。

[0291] 在一个实施方案中，制造腺病毒穿梭载体的方法包括如下步骤：

[0292] a)鉴别腺病毒基因组中的合适的限制性位点，

[0293] b)产生5'PCR臂和3'PCR臂，例如通过扩增基因组的5'端和3'端和在其中ITR上游的每个末端插入连接限制性位点，

[0294] c)选择和扩增具有低拷贝细菌复制起点和选择标记基因和末端连接限制性位点的载体片段并终止于允许与5'臂和3'臂连接的连接限制性位点，

[0295] d)在约37℃下将来自步骤b)的5'PCR臂和3'PCR臂双重消化约2小时，其中所述双重消化发生在缓冲液、限制性酶和不含核酸酶的水中，接着在约65℃下热灭活约20分钟以获得5'臂和3'臂，

[0296] e)在约37℃下将来自步骤b)的载体片段单消化约2小时，其中所述单消化发生在缓冲液、限制性酶和不含核酸酶的水中，接着在约37℃下用碱性小牛磷酸酶处理约1小时，

[0297] f)将全部体积的步骤d)和e)的消化产物在约0.8％琼脂糖凝胶上分离，凝胶纯化并在洗脱缓冲液中洗脱，

[0298] g)在室温下在1:1:1连接比率的5'臂、3'臂和载体片段下使用DNA连接酶和连接酶缓冲液在一步三元连接中将来自步骤f)的消化3'臂、5'臂和载体片段连接约1小时，和

[0299] h)通过用连接穿梭载体转化细胞来鉴别适当组装的穿梭载体，在选择性培养基上

生长和筛选菌落。

[0300] 在一个实施方案中，上述方法中的步骤a)是任选的并且用所需限制性位点和/或转基因合成3'臂和/5'臂。

[0301] 在一个实施方案中，制造EnAd穿梭载体的方法包括如下步骤：

[0302] a)鉴别腺病毒基因组中的合适的限制性位点，

[0303] b)通过扩增基因组的5'端和3'端和在ITR上游的每个末端插入连接限制性位点来产生5'PCR臂和3'PCR臂，

[0304] c)选择和扩增具有低拷贝细菌复制起点和选择标记基因和末端连接限制性位点的载体片段并终止于允许与5'臂和3'臂连接的连接限制性位点，

[0305] d)在37℃下使用20μl来自步骤b)的DNA、4μl缓冲液4、2μl AscI、2μl PspOM1和8μl不含核酸酶的水或其等效物将5'PCR臂和3'PCR臂双重消化2小时，接着在65℃下热灭活20分钟以获得5'臂和3'臂，

[0306] e)在37℃下在20μl来自步骤b)的DNA、4μl缓冲液4、2μl AscI和8μl不含核酸酶的水或其等效物的浓度下将载体片段单消化2小时，接着在37℃下用1μl碱性小牛磷酸酶处理1小时，

[0307] f)将全部体积的步骤d)和e)的消化产物在0.8％琼脂糖凝胶上分离，凝胶纯化并在40μl洗脱缓冲液或其等效物中洗脱，

[0308] g)在室温下在1:1:1连接比率下在各2μl的5'臂、3'臂和载体下使用2μl T4DNA连接酶和4μl连接酶缓冲液在一步三元连接中将来自步骤f)的消化3'臂、5'臂和载体片段连接1小时，和

[0309] h)通过用连接穿梭载体转化细胞来鉴别适当组装的穿梭载体，在选择性培养基上生长和筛选菌落。

[0310] 在一个实施方案中，上述方法中的步骤a)是任选的并且用所需限制性位点和/或转基因合成3'臂和/5'臂。

[0311] 本领域技术人员应理解，可使用替代缓冲液、连接酶和体积并且比例是重要的而非绝对体积。

[0312] 如本文所用的扩增是指通常使用PCR增加单个或几个拷贝的DNA段(例如在几个数量级上)，产生数千至数百万拷贝的特定DNA序列的过程。

[0313] 如本文所用的单消化是指用已知靶向DNA序列中的给定位点的单一限制性酶消化所述DNA。

[0314] 如本文所用的双重消化是指用已知靶向DNA序列中的不同位点的两种不同限制性酶消化所述DNA。

[0315] 如本文所用的适当组装是指DNA段已经按照预期在适当定向和位置中连接以提供所需穿梭载体。

[0316] 如本文所用的转化是指由周围的外源遗传物质(外源DNA)的直接摄取、并入和表达产生的细胞的遗传变异。

[0317] 如本文所用的生长是指如本领域技术人员所通常理解的培养。

[0318] 如本文所用的筛选是指鉴别具有所需特性的细胞和/或DNA构建体。所用的典型方法包括(但不限于)使用跨越限制性位点的引物的PCR、限制性消化、DNA测序。

[0319] 如本文所用的上游是指在阅读方向(即5'至3')上之前。如本文所用的下游是指在阅读方向(即5'至3')上之后。

[0320] 如本文所用的切除是指除去。

[0321] 在一个实施方案中,所述质粒或穿梭载体还包含已经引入DNA构建体的一个或多个多聚腺苷酸化序列。

[0322] 如本文所用的合成是指例如DNA片段是通过合成化学技术制得的,例如在自动化合成中。

[0323] 如本文所用的DNA片段是指在通过本文公开的方法操纵后获得的DNA段、特别是一部分腺病毒基因组DNA或DNA序列。在一个实施方案中,沉默碱基变化是容许的。

[0324] 如本文所用的沉默碱基变化是指由于遗传密码冗余性不影响编码的氨基酸序列的核苷酸变化。

[0325] 如本文所用的基本上相同是指DNA片段与为添加一个或多个新型限制性位点而省去的穿梭载体段相同。

[0326] 如本文所用的纯化是指例如通过除去并非关注的DNA来净化所关注的DNA。

[0327] 在一个实施方案中,所述方法包括增殖本公开的穿梭载体例如以获得更大量的穿梭载体的另一个步骤。

[0328] 在一个实施方案中,将连接DNA转化到一个或多个细菌细胞中,例如约120ng的连接DNA被转化。在一个实施方案中,细菌细胞是超级感受态细菌细胞,例如获自Agilent的XL-10。可选地,通过与穿梭载体同源重组而制备的质粒可在例如大肠杆菌中复制,并且因此避免了重复穿梭载体的组装的需要。

[0329] 在穿梭载体中置换DNA片段

[0330] 在一个实施方案中,所述方法包括将DNA片段连接到穿梭载体中,例如在切除其一部分后,特别是引入限制性位点和/或转基因的步骤。在一个实施方案中,所用的比率是DNA片段与穿梭载体连接分别是3:1。如本文所用的3:1的片段与穿梭载体连接比率是指3份DNA片段与1份穿梭载体。

[0331] 在一个实施方案中,所述DNA片段是合成的或PCR产物。如本文所用的PCR产物是指使用PCR制造DNA片段。

[0332] 修饰穿梭载体的其他细节提供于实施例和附图中。

[0333] 因此,本公开首次提供腺病毒穿梭载体和质粒,其基本上是模块化的并且允许本领域技术人员随意地操纵腺病毒基因组。

[0334] 制备质粒

[0335] 如本文所用的质粒是指在物理上与细胞内的染色体DNA分离并且可以独立于细胞内的染色体DNA进行复制的小DNA分子。对于本公开的目的,质粒是通常包含基本上所有与包含细菌复制起点和选择标记基因的载体片段接合的腺病毒基因组的环状DNA载体(参见图2)。

[0336] 通常,根据本公开的质粒是通过线性化穿梭载体与腺病毒基因组的同源重组来制备的。在本上下文中的腺病毒基因组是指所有或几乎所有的腺病毒基因组。本领域技术人员应知道,这个步骤是重新组装腺病毒的一部分并且通常是实现本公开的腺病毒构建体的前体。因此,在重组步骤中使用的腺病毒基因组通常包含所有功能元件,其中例外或许是将

在最终腺病毒中的转基因。

[0337] 在一个实施方案中,进行同源重组的方法包括如下步骤:

[0338] a)通过在第三限制性酶位点消化来线性化穿梭载体,

[0339] b)在电感受态细胞中在线性化穿梭载体与腺病毒基因组之间进行同源重组,

[0340] c)通过使细胞在选择性培养基上生长并筛选菌落来鉴别适当重组的质粒。

[0341] 如本文所用的线性化是指通常通过用单一限制性酶消化DNA构建体而使环状DNA成为线性DNA的过程。

[0342] 在一个实施方案中,在3.5:1.5的穿梭载体与基因组比率下进行同源重组。

[0343] 如本文所用的电感受态是指借助于电穿孔转化的细胞。合适的电感受态细胞包括(但不限于)BJ5183细胞。

[0344] 如本文所用的适当重组是指已经历同源重组的质粒已经获得所需DNA序列。

[0345] 在一个实施方案中,所述方法包括将转基因盒引入质粒中相关限制性位点的其他步骤。相关限制性位点是指鉴别为存在于基因组中可用于插入转基因盒的位置的位点。通常,相关限制性位点是通过本文公开的方法引入穿梭载体和/或质粒中的原始限制性位点。

[0346] 在一个实施方案中,将转基因盒引入质粒中的步骤包括进行线性化质粒与转基因盒之间的连接。

[0347] 在一个实施方案中,将转基因盒引入质粒中的步骤包括:

[0348] -将质粒和转基因盒线性化,

[0349] -分离所述线性化DNA,

[0350] -纯化分离的线性化DNA,

[0351] -连接质粒和转基因盒,

[0352] -将所连接的DNA转化到例如大肠杆菌中,和

[0353] -选择适当转化的菌落。

[0354] 如本文所用的转基因盒是指例如任选地含有启动子的DNA区段,它是将决定转基因何地何时具活性的调节序列,或作为当mRNA分子将由剪接体裂解时决定的调节序列、蛋白质编码序列(即转基因)的剪接位点,通常源自相关蛋白的cDNA,任选地含有polyA序列和终止序列。图7表示通用转基因盒。

[0355] 在一个实施方案中,所述转基因盒包含外源启动子,例如哺乳动物启动子。

[0356] 在一个实施方案中,所述转基因盒包含调节元件,例如内部核糖体进入序列。

[0357] 在一个实施方案中,所述转基因盒包含polyA序列。

[0358] 在一个实施方案中,可以通过在序列的3'和5'端用限制性酶切断基因组以切除包含复制起点和选择标记基因的载体片段DNA而从质粒回收病毒或病毒载体。在一个实施方案中,同一限制性酶切断两个位点。然后可以将线性化DNA插入合适的宿主细胞例如HEK293细胞中以产生最终病毒或病毒载体。

[0359] 转基因

[0360] 在一个实施方案中,转基因盒中的一个或多个转基因选自:

[0361] 编码治疗蛋白的相关治疗基因、肽或RNA如抗体或抗体结构域、前药转化酶、免疫调节剂、酶、siRNA、转录因子、细胞内信号传导或表面膜蛋白、或抗原。

[0362] 如本文所用的抗体是指由免疫系统使用的B细胞产生以鉴别和中和外来病原体如

细菌和病毒的大的Y形蛋白。所述抗体识别外来抗原的独特部分。可使用广泛多种不同形式的抗体，包括单克隆抗体、多克隆抗体、双功能抗体、嵌合抗体、人源化抗体、双特异性和三特异性抗体、骆驼科动物抗体、Fab片段、Fc片段和Fv分子，包括单链Fv(ScFv)抗体。

[0363] 如本文所用的前药是指以非活性(或小于完全活性)衍生物形式施用且随后通常通过正常代谢过程或通过使用适当的酶而在体内转化成活性药理学剂的分子。因此，前药充当预期药物的一类前体。前药转化酶充当将前药转化成其药理学活性形式的酶。在一个实施方案中，根据本公开的病毒构建体在体内编码并表达前药和适当的转化酶。

[0364] 如本文所用的免疫调节剂是指免疫反应调节剂。免疫调节剂用于在所需方向上或在所需程度上调节免疫反应的质量和数量，如在免疫增强、免疫抑制或免疫耐受诱导中。在一个实施方案中，所述免疫调节剂是免疫刺激剂，例如佐剂，例如富含CpG的DNA序列。

[0365] 如本文所用的酶是指适合催化特定化学反应，例如调节化学反应进行的速率而自身在过程中无改变的蛋白质。在一个实施方案中，所述酶能够催化活生物体中的反应。

[0366] 如本文所用的报道基因是指产生容易在真核细胞中检测到的产物并且可以用作标志物以测定相关基因的存在或活性的基因。在一个实施方案中，报道基因DNA与相关DNA序列紧密连接或组合。在一个实施方案中，报道基因例如是荧光素酶和荧光蛋白如GFP。

[0367] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码报道基因以进行体外成像和定位，例如(但不限于)：钠碘转运体(NIS)、细胞内金属蛋白(例如铁蛋白、酪氨酸酶)、单纯疱疹病毒1型胸苷激酶(HSV1-tk)、GFP和其他荧光团、荧光素酶、雌激素受体和其他可诱导报道基因。

[0368] 在一个实施方案中，所述转基因不是报道基因或成像剂，例如荧光素酶或eGFP。

[0369] 如本文所用的外源哺乳动物启动子是指调节基因转录的DNA元件，通常位于相关基因上游。

[0370] 如本文所用的调节元件是指允许使用内源启动子如主要晚期启动子的DNA序列，或调节表达、例如多种基因的表达的其他DNA序列，例如多顺反子序列。

[0371] 如本文所用的内部核糖体进入序列(IRES)是指允许在信使RNA(mRNA)序列中部起始翻译的核苷酸序列。

[0372] 如本文所用的polyA序列是指通常含有AATAAA位点的DNA序列，其一旦被转录就可以被裂解并多聚腺苷酸化新生mRNA分子的多蛋白复合物识别。

[0373] 如本文所用的相关(治疗)基因是指适合产生药理学作用(通常是有益的药理学作用)的基因，例如在表达后，特别是所述活性可增强本公开的DNA构建体或腺病毒的效用或疗法，例如溶瘤病毒活性。

[0374] 设想多种不同类型的转基因(和其组合)，其编码本身用于调节肿瘤或免疫反应并治疗性地作用的分子，或者是直接或间接地抑制、激活或增强治疗分子的活性的药剂。可编码的分子包括蛋白配体或配体的活性结合片段，抗体(例如，全长或片段，例如Fv、ScFv、Fab、F(ab)'2或较小的特异性结合片段)，或其他靶标特异性结合蛋白或肽(例如可通过例如噬菌体展示等技术来选择)，天然或合成结合受体、配体或片段，调节编码靶标的基因的转录或翻译的特异性分子例如siRNA或shRNA分子，转录因子等。分子可呈与其他肽序列的融合蛋白形式，例如以增强其活性、稳定性、特异性等。在一个实施方案中，配体可与免疫球蛋白Fc区融合以形成二聚体并增强稳定性或提供效应功能。在一个实施方案中，所述转基因可编码例如与实体的融合蛋白，所述实体与对抗原呈递细胞如树突状细胞具特异性的抗

体或抗体片段例如抗DEC-205、抗甘露糖受体、抗dectin融合。

[0375] 在一个实施方案中，插入物还可编码可以例如用于检测感染根据本发明的腺病毒或腺病毒载体的细胞、肿瘤成像或引流淋巴和淋巴结等的报道基因。

[0376] 在一个实施方案中，所编码的蛋白质是下文列出的分子的人类、例如人类抗体或天然配体，或靶向其的siRNA分子，或肿瘤抗原。

[0377] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码T细胞共刺激受体或其配体，例如(但不限于)：OX40、OX40配体、CD27、CD28、CD30、CD40、CD40配体(CD40L)、CD137、GITR、4-1BB、ICOS、ICOS配体。

[0378] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码T细胞共抑制分子或其配体(检查点抑制受体和配体)，例如(但不限于)：细胞毒性T淋巴细胞相关性抗原-4(CTLA-4)，程序性细胞死亡-1(PD-1)，PD-配体-1(PD-L1，也称为B7-H1)，PD-配体-2(PD-L2，也称为B7-DC)，其他B7受体超家族如B7-H3、B7-H4，疱疹病毒进入介体(HVEM)，抑制性受体Ig样转录物-3(ILT-2)、ILT-3、ILT-4，T细胞免疫球蛋白粘蛋白-3(TIM-3)，淋巴细胞激活基因-3(LAG-3)，B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)，LIGHT(与淋巴毒素同源，展现可诱导表达，并且与HSV糖蛋白D竞争疱疹病毒进入介体，通过T淋巴细胞表达的受体)，CD160。

[0379] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码由调节T细胞(天然和诱导的Tregs、Tr1等)、骨髓源性抑制细胞(MDSC)和其他免疫抑制性免疫细胞表达的分子，例如(但不限于)：CD16、CD25、CD33、CD332、CD127、CD31、CD43、CD44、CD162、CD301a、CD301b和半乳糖凝集素-3。

[0380] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码树突状细胞(和其他抗原呈递细胞)受体或其配体，例如(但不限于)：Fms相关酪氨酸激酶3(FLT-3)、FLT-3配体、Toll样受体(TLR)和其配体(例如TLR-9、作为TLR-5配体的鞭毛蛋白)、CCR7(CD197)、CD1a、CD1c(BDCA-1)、CD11b、CD11c、CD80(B7-1)、CD83、CD86(B7-2)、CD123(IL-3Rα)、CD172a(SIRPα)、CD205(DEC205)、CD207(Langerin)、CD209(DC-SIGN)、CD273(B7-DC)、CD281(TLR1)、CD283(TLR3)、CD286(TLR6)、CD289(TLR9)、CD287(TLR7)、CXCR4(CD184)、GITR配体、IFN-α2、IL-12、IL-23、ILT1(CD85h)、ILT2(CD85j)、ILT3(CD85k)、ILT4(CD85d)、27D6 5148、42D1 5149、ILT5(CD85a)、ILT7(CD85g)、TSLP受体、CD141(BDCA-3)、CD303(CLEC4c、BDCA-2)、CADM1(NECL2)、CLEC9a、XCR1、CD304(神经纤毛蛋白-1、BDCA-4)。

[0381] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码抗原加工和呈递介体，例如(但不限于)：MHC II类反式激活子(CTIIA)、γ-IFN可诱导溶酶体硫醇还原酶(GILT)。

[0382] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码细胞因子或其受体，例如(但不限于)：白细胞介素-1α(IL-1α)、IL-1β、IL-6、IL-9、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-33、IL-35、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-5、IL-7、IL-10、IL-15、IL-21、IL-25、IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)、干扰素-α(IFNα)、干扰素-β(IFNβ)、干扰素γ(IFNγ)、肿瘤坏死因子-α(TNFα)、转化生长因子-β(TGFβ-不同亚型)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

[0383] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码趋化因子或趋化因子受体，例如(但不限于)：白细胞介素8(IL-8)、CCL5(RANTES)、CCL17、CCL22、CCL20、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CCR2、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CRTH2。

[0384] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码转录因子或其他转录调节子，例如(但不限于)：STAT3、STAT1、STAT4、STAT6、CTIIA、MyD88、NFκB家族成员。

[0385] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码前药转化酶或其他酶，例如(但不限于)：胞嘧啶脱氨酶和酪氨酸激酶。

[0386] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码细胞内运输分子或细胞功能调节剂，例如(但不限于)：热休克蛋白-70(HSp70)、细胞存活和死亡的调节剂(例如存活蛋白)。

[0387] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码肿瘤细胞或肿瘤微环境受体和产物，例如(但不限于)：EGF配体和受体：双调蛋白(amphiregulin)、β细胞素(betacelluin)(BTC)、神经调节素-1a(NRG1a)、NRG1b、NRG3、转化生长因子-a(TGFa)、LRIG1(富含亮氨酸的重复序列和含Ig样结构域1)、LRIG3、EGF、EGF-L6、Epigen、HB-EGF、EGFR(ErbB1)、Her2(ErbB2、Her3(ErbB3)、Her4(ErbB4)。

[0388] 在一个实施方案中，所述转基因或基因是如下分子家族的配体和受体，例如(但不限于)：刺猬蛋白(hedgehog)、FGF、IGF、Wnt、VEGF、TNF、TGFb、PDGF、Notch。

[0389] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码细胞内肿瘤细胞酶，例如(但不限于)：吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)。

[0390] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码用于被免疫细胞识别的抗原，例如(但不限于)：作为抗原(例如巨细胞病毒抗原、流感抗原、乙型肝炎表面和核心抗原、白喉类毒素、Crm197、破伤风类毒素)的来自传染性生物体的外来免疫原性蛋白，源自这些抗原的肽(其是已知T细胞或抗体表位)，或这些抗原的遗传工程改造的复合物或多聚体。

[0391] 在一个实施方案中，所述转基因或基因编码作为抗原的肿瘤源蛋白、源自这些抗原的肽(其是已知T细胞或抗体表位)，或这些抗原的遗传工程改造的复合物或多聚体。这些抗原可包括例如WT1、MUC1、LMP2、独特型、HPV E6和E7、EGFRvIII、HER-2/neu、MAGE A3、p53非突变体、p53突变体、NY-ESO-1、GD2、PSMA、PCSA、PSA、gp100、CEA、MelanA/MART1、Ras突变体、蛋白酶3(PR1)、bcr-abl、酪氨酸酶、存活蛋白、PSA、hTERT、肉瘤易位断裂点、EphA2PAP ML-IAP AFP EpCAM、ERG(TMPRSS2ETS融合基因)、NA17、PAX3、ALK、雄激素受体、细胞周期素B1、聚唾液酸、MYCN、Rhoc、TRP-2、GD3、岩藻糖基GM1、间皮素、PSCA、MAGE A1、sLe(a)、CYP1B1、PLAC1、GM3、BORIS、Tn、GloboH、ETV6-AML、NY-BR-1、RGS5、SART3、STn、碳酸酐酶IX、PAX5、OY-TES1、精子蛋白17、LCK、HMWMAA、AKAP-4、SSX2、XAGE 1、B7H3、豆荚蛋白、Tie 2、Page4、VEGFR2、MAD-CT-1、FAP、PDGFR-β、MAD-CT-2、Fos相关抗原1(Cheever等,2009)。

[0392] 如本文所用，pNG-62是指包含ColoAd2.4基因组的质粒和包含编码GFP的基因的转基因盒(参见SEQ ID NO:35，图30)。

[0393] 制备腺病毒

[0394] 本公开此外提供产生重组体腺病毒的方法，其中早期基因，例如病毒复制所必需的那些，特别是E1和/或E3可以保持完整，或其中根据预期目的缺失病毒复制所必需的基因的腺病毒载体。因此，本公开促进活的溶瘤病毒的遗传工程改造，例如在先前不可能的区域中向其武装治疗蛋白的能力。

[0395] 可提供根据本公开的最终腺病毒，其利用适当的限制性酶从质粒切除基因组DNA，接着例如进行连接步骤以完成、环化基因组。因此，可通过在序列的3'和5'端利用限制性酶切断基因组以切除包含复制起点和选择标记基因的载体片段DNA而从质粒回收病毒或病毒

载体。在一个实施方案中，同一限制性酶切断两个位点。然后可以将线性化DNA插入合适的宿主细胞例如HEK293细胞中以产生最终病毒或病毒载体。

[0396] 穿梭载体、质粒和腺病毒

[0397] 在一个实施方案中，提供例如可从本公开的方法以中间体形式获得的腺病毒穿梭载体。

[0398] 本公开的穿梭载体包含含有病毒纤维基因的3'臂。上文关于所述方法给出的穿梭载体的细节也与穿梭载体本身实施方案相关。本公开的穿梭载体含有相对大量的腺病毒基因组DNA，例如在约9Kb至约11.9Kb范围内。在一个实施方案中，50％或更多、例如60％、70％、75％或80％的穿梭载体是腺病毒基因组DNA。在一个实施方案中，所述穿梭载体总计为约15Kb或更小，例如14、13或12Kb。相比之下，现有技术载体的主要部分是转基因和调节元件。

[0399] 在一个方面，提供一种穿梭载体，其包含：

[0400] a)包含复制起点、选择标记的载体片段，

[0401] b)至少包含纤维基因(L5)和任选地还包含E3位点、E4或所述位点两者的3'臂。

[0402] 在一个实施方案中，所述穿梭载体不包含转基因和/或与转基因相关的任何调节元件，例如启动子、IRES序列是类似的。这是因为相对于简单地将一个转基因引入病毒中，如本公开中所用的穿梭载体被开发用于将机构引入病毒基因组中以促进病毒的灵活遗传工程改造。

[0403] 在一个实施方案中，所述穿梭载体是包含通过合适的限制性位点(上文描述为第三限制性酶位点)将腺病毒基因组的5'臂直接连接至腺病毒基因组的3'臂以使得所述腺病毒基因组的“中间序列”不存在的环状DNA穿梭载体。3'臂和5'臂一起在本文被称为穿梭载体的主要片段。主要片段的3'和5'端又通过连接限制性位点接合至含有低拷贝细菌复制起点和选择标记基因的载体片段(参见图6和图8)。

[0404] 可选地，如上文所讨论，所述穿梭载体可包含一个或多个转基因，例如在穿梭载体的3'臂中。

[0405] 在一个实施方案中，所述穿梭载体还包含5'臂。所述穿梭载体中使用的5'臂与其他地方定义的相关组分相同，例如描述于所述方法的上下文中。

[0406] 在一个实施方案中，所述穿梭载体包含至少一个原始限制性位点，例如已经使用本领域技术人员所熟悉的标准技术引入至基因组。

[0407] 在一个实施方案中，所述穿梭载体具有序列SEQ ID NO:2。在一个实施方案中，所述穿梭载体具有序列SEQ ID NO:15。在一个实施方案中，所述穿梭载体具有序列SEQ ID NO:17。在一个实施方案中，所述穿梭载体具有序列SEQ ID NO:26。

[0408] 在一个实施方案中，提供可通过本发明的方法获得的腺病毒质粒。

[0409] 在另一个方面，提供一种质粒，其包含：

[0410] a)包含L5基因、E3位点和E4位点的腺病毒基因组，

[0411] b)在所述L5基因与选自所述E3位点、所述E4位点以及所述E3位点和所述E4位点中的每一个的位点之间的位置中的至少一个原始限制性位点，

[0412] c)低拷贝细菌复制起点，和

[0413] d)选择标记基因。

[0414] 有利的是,新质粒提供在晚期表达的L5纤维基因附近的新型原始限制性位点。将转基因插入这个位置中不太可能干扰病毒稳定性和复制。在一个实施方案中,所述质粒包含已经使用本领域技术人员所熟悉的标准技术引入至基因组的至少一个原始限制性位点。在一个实施方案中,所述质粒还包含转基因盒。在一个实施方案中,所述质粒具有序列SEQ ID NO:28。在一个实施方案中,所述质粒具有序列SEQ ID NO:30。在一个实施方案中,所述质粒具有序列SEQ ID NO:31。

[0415] 在另一个方面,提供可从根据本发明的质粒获得的腺病毒或腺病毒载体。

[0416] 在一个实施方案中,腺病毒或病毒载体含有例如能够在不缺失任何基因组的情况下被插入的小的转基因。在一个实施方案中,腺病毒或腺病毒载体可含有能够在不缺失任何基因组(例如总共为4.5kb或更小的一个或多个基因)的情况下被插入的小的转基因。

[0417] 在一个实施方案中,可通过所述方法或从根据本公开的质粒获得的腺病毒或病毒载体可含有较大的转基因。在一个实施方案中,有复制能力的腺病毒在基因组中具有额外空间(例如EnAd),例如因为除去了复制不必需的基因,例如部分或全部的E3和/或E4orf4区缺失。在一个实施方案中,提供条件性复制的腺病毒,其中基因组中的空间已经通过缺失例如部分或全部的E3和/或E4orf4区而产生。

[0418] 在一个实施方案中,非复制腺病毒(即需要包装细胞系来复制的那些)具有一个或多个基因,例如早期基因缺失,例如部分或全部的一个或多个基因独立地选自E1、E2、E3和E4(例如E4orf4)。

[0419] 在一个实施方案中,所述工程改造的病毒是活的有复制能力的病毒。

[0420] 在一个实施方案中,所述工程改造的病毒是复制缺陷型病毒载体。在一个实施方案中,本公开的病毒载体中的E1基因缺失。在一个实施方案中,如本文所用的病毒载体是指用作将遗传物质(例如转基因)人工运载至可以在其中复制和/或表达的另一个细胞(例如哺乳动物细胞)中的运载体的DNA分子。

[0421] 在一个实施方案中,本公开的工程改造的腺病毒构建体包含一个或多个转基因。

[0422] 在一个实施方案中,在根据本公开的病毒或病毒载体中缺失部分或全部的E4基因,例如缺失基因的E4orf4区段。

[0423] 在一个实施方案中,在根据本公开的病毒或病毒载体中缺失部分或全部的E3基因。

[0424] 在一个实施方案中,在根据本公开的病毒或病毒载体中缺失E3基因和部分或全部的E4基因。

[0425] 在一个实施方案中,在根据本公开的病毒或病毒载体中缺失部分或全部的L5基因。在本公开的病毒中,允许L5的部分缺失,只要保持L5功能即可,因为这种功能是病毒复制所必需的。

[0426] 在一个实施方案中,在根据本公开的病毒或病毒载体中缺失部分或全部的E2区。

[0427] 在一个实施方案中,提供例如可从本公开的腺病毒质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体。

[0428] 在一个实施方案中,提供例如可从根据本发明的质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体在治疗中的用途。在另一个方面,提供可从根据本发明的质粒获得的腺病毒或腺病毒载体在治疗中的用途。

[0429] 本领域技术人员应理解，从本发明的质粒产生的腺病毒或腺病毒载体可以用作治疗剂(例如溶瘤剂)或用作疫苗，或用作其中病毒在没有包装细胞的辅助下不能复制的基因递送载体。

[0430] 在另一个方面，提供例如可从根据本发明的质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体在癌症治疗中的用途。

[0431] 在另一个方面，提供例如可从根据本发明的质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体在疫苗疗法中的用途。

[0432] 如本文所用的可通过……获得是指具有利用本公开的方法产生的实体的特性的任何质粒或腺病毒。在实施方案中，如本文所用的可从……获得是指可以从本发明的质粒切除的腺病毒基因组产生的任何腺病毒。

[0433] 在一个实施方案中，本公开的腺病毒或腺病毒载体可含有能够在不缺失任何基因组(例如总共为4.5kb或更小的一个或多个基因)的情况下被插入的小的转基因。

[0434] 在一个实施方案中，提供例如可从根据本发明的质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体在治疗中的用途。

[0435] 制剂和治疗方法

[0436] 在另一个方面，提供一种包含例如可从根据本发明的质粒获得的本公开的腺病毒或腺病毒载体和药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0437] 本领域技术人员应理解，从本发明的质粒产生的腺病毒可以用作治疗剂(例如溶瘤剂)或疫苗，或用作其中病毒在没有包装细胞的辅助下不能复制的基因递送载体(即是病毒载体)。

[0438] 在一个实施方案中，提供可从根据本发明的质粒获得的腺病毒或腺病毒载体在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0439] 如本文所用的基于疫苗的疗法是指包含编码一种或多种抗原的转基因的本发明的腺病毒载体的递送(例如肌内、皮下、皮内、局部、舌下、鼻内、口服、经引道或经直肠)或一系列这样的递送，以诱导免疫反应或者针对治疗益处定量地和/或定性地修改已建立的抗原免疫反应。由此每种递送可利用如本领域技术人员将理解的免疫调节剂(例如佐剂、免疫调节肽、蛋白质或小分子)配制或伴随着其的递送。

[0440] 在一个实施方案中，提供有效剂量的可从根据本公开的质粒获得的腺病毒或腺病毒载体和药学上可接受的赋形剂。

[0441] 所述药学上可接受的赋形剂或载体本身不应诱导对接受所述组合物的个体有害的抗体的产生并且不应该具毒性。合适的载体可以是大的缓慢代谢的大分子，例如蛋白质、多肽、脂质体、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物和非活性病毒粒子。

[0442] 可使用药学上可接受的盐，例如无机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐，或有机酸盐，例如乙酸盐、丙酸盐、丙二酸盐和苯甲酸盐。

[0443] 治疗组合物中的药学上可接受的载体可另外含有液体如水、盐水、甘油和乙醇。另外，辅助物质如润湿或乳化剂或pH缓冲物质可存在于这些组合物中。这样的载体能够使药物组合物配制成被患者摄取的片剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液和混悬液。

[0444] 合适的施用形式包括适合肠胃外施用，例如通过注射或输注，例如通过快速推注

或连续输注的形式。当产品是用于注射或输注时，其可采用于油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液形式并且其可含有配制剂，例如悬浮剂、防腐剂、稳定剂和/或分散剂。可选地，所述病毒可呈无水形式，以在使用前用适当的无菌液体重新配制。

[0445] 一旦被配制，本发明的组合物可以直接施用至受试者。待治疗的受试者可以是动物。然而，在一个或多个实施方案中，所述组合物适于施用至人类受试者。

[0446] 适宜地，在根据本公开的制剂中，最终制剂的pH与病毒的等电点值是不相似的，例如如果制剂的pH是7，则8-9或更高的pH可能是适当的。虽然不希望受理论束缚，但人们认为这可能最终提供具有改进稳定性的最终制剂，例如病毒保持在溶液中。

[0447] 本发明的药物组合物可通过任何数目的途径来施用，包括(但不限于)口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、经皮(例如，参见WO98/20734)、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下、阴道内或直肠途径。还可使用无针注射器(Hypospray)来施用本发明的药物组合物。通常，治疗组合物可制备成注射剂形式，即液体溶液或混悬液形式。还可制备适合在注射前溶解或悬浮在液体媒介物中的固体形式。

[0448] 所述组合物的直接递送通常将通过皮下、腹膜内、静脉内或肌内注射来实现，或者递送至组织的间隙空间。所述组合物还可以施用至病灶中。剂量治疗可以是单剂量方案或多剂量方案。

[0449] 应理解，所述组合物中的活性成分将是病毒。因而，它将容易在胃肠道中降解。因此，如果所述组合物是通过使用胃肠道的途径来施用，则所述组合物将需要含有保护病毒免于降解但一旦其已经从胃肠道吸收就释放病毒的试剂。

[0450] 药学上可接受的载体的详尽讨论可在《雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(Mack Publishing Company,N.J.1991)中提供。

[0451] 在一个实施方案中，所述制剂以用于局部施用(包括吸入)的制剂形式提供。

[0452] 合适的可吸入制剂包括可吸入粉末、含有推进剂气体的计量气雾剂或不含推进剂气体的可吸入溶液。含有活性物质的根据本公开的可吸入粉末可仅由上述活性物质组成或由上述活性物质与生理学上可接受的赋形剂的混合物组成。

[0453] 这些可吸入粉末可包括单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖和多糖(例如右旋糖苷)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、盐(例如氯化钠、碳酸钙)或这些物质彼此的混合物。适宜使用单糖或二糖，乳糖或葡萄糖的使用特别地但不排他地呈其水合物形式。

[0454] 在肺中沉积的粒子需要小于10微米、例如1-9微米、例如0.1至5μm、特别是1至5μm的粒度。活性成分(例如病毒)的粒度是最重要的。

[0455] 可用于制备可吸入气雾剂的推进剂气体是本领域中已知的。合适的推进剂气体选自烃类如正丙烷、正丁烷或异丁烷，和卤代烃如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氯化和/或氟化衍生物。上述推进剂气体可独立地或以其混合物形式使用。

[0456] 特别合适的推进剂气体是选自TG 11、TG 12、TG 134a和TG227的卤代烷烃衍生物。在上述卤代烃中，TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)和TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)和其混合物是特别合适的。

[0457] 含推进剂气体的可吸入气雾剂还可含有其他成分，例如共溶剂、稳定剂、表面活性剂(表面活化剂)、抗氧化剂、润滑剂和用于调节pH的装置。所有这些成分都是本领域中已知

的。

[0458] 根据本发明的含推进剂气体的可吸入气雾剂可含有至多5重量％的活性物质。根据本发明的气雾剂含有例如0.002重量％至5重量％、0.01重量％至3重量％、0.015重量％至2重量％、0.1重量％至2重量％、0.5重量％至2重量％或0.5重量％至1重量％的活性成分。

[0459] 可选地，向肺部的局部施用还可以通过液体溶液或混悬液制剂的施用，例如使用诸如喷雾器的装置，例如，连接至压缩机的喷雾器(例如，连接至Pari Master(R)压缩机的Pari LC-Jet Plus(R)喷雾器，由Pari Respiratory Equipment,Inc.,Richmond,Va.制造)。

[0460] 本发明的病毒可以分散在溶剂中，例如以溶液或混悬液形式递送。其可以悬浮在适当的生理溶液、例如盐水或其他药理学上可接受的溶剂或缓冲溶液中。本领域中已知的缓冲溶液可含有以每1ml水计0.05mg至0.15mg乙二胺四乙酸二钠、8.0mg至9.0mg NaCl、0.15mg至0.25mg聚山梨醇酯、0.25mg至0.30mg无水柠檬酸和0.45mg至0.55mg柠檬酸钠以达到约4.0至5.0的pH。混悬液可使用例如利用无菌等渗载体当场稀释的冻干病毒。

[0461] 治疗性混悬液或溶液制剂还可含有一种或多种赋形剂。赋形剂是本领域中熟知的并且包括缓冲剂(例如，柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂和碳酸氢盐缓冲剂)、氨基酸、尿素、醇、抗坏血酸、磷脂、蛋白质(例如，血清白蛋白)、EDTA、氯化钠、脂质体、甘露糖醇、山梨糖醇和甘油。溶液或混悬液可以封装在脂质体或可生物降解的微球中。所述制剂通常将以基本上无菌形式提供。

[0462] 无菌制造过程可包括病毒的产生和通过过滤用于制剂的缓冲溶剂/溶液来灭菌，将病毒无菌悬浮在无菌缓冲溶剂溶液中，和通过本领域普通技术人员所熟悉的方法将所述制剂分配到无菌容器中。

[0463] 包括用于喷雾、肠胃外、局部和口服剂量的根据本公开的制剂可例如以单剂量单位(例如呈密封塑料容器或小瓶形式)提供。在一个实施方案中，每个小瓶含有溶剂/溶液缓冲液体积(例如2mL体积)的单位剂量。

[0464] 除非上下文另有说明，否则溶剂、溶液、载体等在本文中可互换使用。

[0465] 在一个实施方案中，根据本公开的制剂(包括单位剂量制剂)被包装在箔包膜中。

[0466] 在一个实施方案中，用于治疗中的根据本公开的病毒构建体、制剂是经肠胃外施用的。在一个实施方案中，根据本公开的病毒构建体、制剂是局部地(例如经鼻内)施用至结肠、肺部、眼睛或类似物。在一个实施方案中，根据本公开的病毒构建体、制剂是经口施用的。

[0467] 在一个实施方案中，本文公开的病毒可适于经由喷雾递送。

[0468] 因此，提供本公开的腺病毒或包含其的组合物用于治疗例如癌症的用途，特别是通过向有需要的患者施用治疗有效量。此外提供本公开的腺病毒用于制造药物的用途。

[0469] 在本说明书的上下文中，“包含”应理解为“包括”。

[0470] 包含某些元件的本发明的方面也旨在扩展至“由相关元件组成”或“基本上由相关元件组成”的替代实施方案。

[0471] 在技术上适当时，本发明的实施方案可以组合。

[0472] 技术参考如专利和申请以引用的方式并入本文中。

[0473] 本文中特定和明确叙述的任何实施方案可单独地或与一种或多种其他实施方案组合构成免责声明的基础。

[0474] 本公开的方面在序列和附图中描述，其可构成修正的基础。附图和序列的公开内容一般适用于本公开的教导，而不旨在简单地视为非常具体的特征组合。申请GB1322851.5的优先权以引用的方式并入本文中，PCT申请PCT/EP2014/072919(包括其序列表)的内容也是如此。

[0475] 实施例

[0476] Ad11基因组：

[0477]

区域	DNA 序列	核苷酸数目/总	ORF	ORF 位置(nt)

[0478]

	（图谱单位）	基因组的%		
ITR	1-137 (0-0.38)	137/0.38	-	
E1 A	480-1504	1025/3.0	262R	568-1147、1232-1440
	(1.4-4.3)		231R	568-1054、1232-1440
			58R	568-639、1232-1336
E1 B	1556-3930	2375/6.8	21K	1610-2152
	(4.5-11.3)		55K	1915-3399
			IX	3483-3902
E2 A	23402-21803	1600/4•6	DNA 结合蛋白	23402-21846
	(67.3-62.7)		(DBP)	
E2 B	10342-3963	6380/18•3	IVa2	5588-5576、5297-3964
	(29.7-11.4)		聚合酶	8435-5067
			pTP	10354-8438
E3	26867-30625	3759/10.8	12.1K	27185-27502
	(77.2-88)		16.1K	27456-27851
			18.5K	27836-28336
			20.3K	28356-28901
			20.6K	28919-29482
			10.3K	29526-29801
			15.2K	29806-30210
			15.3K	30203-30610
E4	34493-31808	2686/7.7	125R	34413-34036
	(99.1-91.4)		130R	33990-33601
			117R	33604-33251
			122R	33242-32874
			299R	32971-32072
L1	10648-13614	2967/8.5	55K	10648-11814
	(3.6-39.1)		pIIIa	11840-13603

[0479]

L2	13683-17340	3658/10.5	五位体碱基	13683-15368
	(39.3-49.8)		pVIII	15380-15958
			V	16001-17056
			pX	17085-17315
L3	17399-21796	4398/12.6	pVI	17399-18139
	(50-62.6)		六位体	18255-21101
			23K 蛋白酶	21138-21767
L4	23433-27496	4064/11.7	100K 蛋白	23433-25871
	(67.3-79)		33K	25603-25921、26090-26452
			pVIII	26502-27185
L5	30812-31797	986/2.8	纤维	30812-31789
	(88.6-91.4)			
L6	33097-33915	819/2.4	169R	33097-33606
	(95.1-97.5)		未 知 蛋 白	
			(agnoprotein)	
ITR	34658-34794	137/0.38	-	
	(99.6-100)			

[0480] 实施例1ColoAd1穿梭载体的构建

[0481] 构建11978bp穿梭载体(被称为'ColoAd1穿梭载体'),其含有p15A细菌复制起点、卡那霉素抗性盒和通过PspOMI第三限制性酶位点接合的ColoAd1的5'和3'臂(参见图6)。

[0482] 通过PCR合成三个DNA片段:

[0483] 1)对应于具有5'AscI限制性位点和3'PspOMI限制性位点的5'4627bp的ColoAd1的"ColoAd1的5'臂",

[0484] 2)对应于具有5'PspOMI限制性位点和3'AscI限制性位点的3'4482bp的ColoAd1基因组的"ColoAd1的3'臂",和

[0485] 3)含有被AscI限制性位点侧接的低拷贝p15A复制起点和卡那霉素抗性盒的载体片段。

[0486] 5'臂和3'臂中的PspOMI第三限制性位点被选择为合适的限制性位点以允许穿梭载体被线性化并与ColoAd1基因组重组以形成质粒,而不向基因组序列引入任何不希望的变异。

[0487] 所述限制性位点被设计成接近ColoAd1基因组的5'端以及基因组的3'端,特别是距3'和5'ITRS的末端约4-5kb以使得所述穿梭载体具有约4-5kb 3'和5'臂,如图4中所示。

[0488] 通过PCR合成片段的细节

[0489] 用于PCR扩增的引物列于表1中:

[0490]

引物参考编号	引物名称	序列
0196 (SEQ ID NO: 3)	ColoSF 载体 Asc1 FWD	TTATAGGCGCGCCCTCTCTTAAGGTAGCATCGGG
0197 (SEQ ID NO: 4)	ColoSF 载体 Asc1 REV	TTATAGGCGCGCCGCTACCTTAAGAGAGAGGTTGA
0198 (SEQ ID NO: 5)	Colo FWD RVS Asc1	TTGGCGGCGCGCCTATCTATATAATATACC
0199 (SEQ ID NO: 6)	Colo FWD RVS Asc1 Nest	TTGGCGGCGCGCCTATCTA
0200 (SEQ ID NO: 7)	ColoAd1 5'反向	AATGCAAATCTGTGAGGGG
0201 (SEQ ID NO: 8)	ColoAd1 3'正向	CTTAGTGGTGTTGTGGTATTGG

[0491] 1)5'臂的产生

[0492] 为了扩增ColoAd1的E1A、E1B和E2B区和5'端,使用引物0198(SEQ ID NO.5)和0200(SEQ ID NO.7)在天然ColoAd1上进行PCR。将50μl反应体积用于根据下表2的PCR反应,并且PCR产物的示意图示于图10A中。

[0493] 表2

[0494]

试剂	体积(μl)	供应商
Phusion PCR 混合物	25	NEB M0531S
引物 0198 (SEQ ID NO: 5) (10μM)	2.5	Sigma
引物 0200 (SEQ ID NO: 7) (10μM)	2.5	Sigma
DNA (ColoAd1)	1	Ark Therapeutics
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0495] 2)3'臂的产生

[0496] 为了扩增ColoAd1的E3、纤维和E4区和3'端,使用引物0198(SEQ ID NO.5)和0201(SEQ ID NO.8)在天然ColoAd1上进行PCR。将50μl反应体积用于下表3中所详述的PCR反应并且PCR产物的示意图示于图10B中。

[0497] 表3：

[0498]

试剂	体积(μl)	供应商
Phusion PCR混合物	25	NEB M0531S
引物0198 (SEQ ID NO: 5) (10μM)	2.5	Sigma
引物0201 (SEQ ID NO: 8) (10μM)	2.5	Sigma
DNA (ColoAd1)	1	Ark Therapeutics
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0499] 3)载体片段的产生

[0500] 使用引物0196(SEQ ID NO.3)和0197(SEQ ID NO.4)在载体片段上进行第三PCR以产生含有具有5'和3'AscI限制性位点的p15A起点和卡那霉素抗性基因的约3kb片段(图10C)。将50μl反应体积用于如表4中所详述的PCR反应：

[0501]

[0502]

试剂	体积(μl)	供应商
Phusion PCR混合物	25	NEB M0531S
引物 0197 (SEQ ID NO: 4) (10μM)	2.5	Sigma
引物 0196 (SEQ ID NO: 3) (10μM)	2.5	Sigma
DNA (P15A载体)	1	Oxford Genetics
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0503] 所有PCR扩增都使用以下方案。表5：

[0504]

步骤编号	阶段	温度()	时间(秒)
步骤1	初始变性	98	60
步骤2	变性	98	8
步骤3	退火	60	20
步骤4	延伸	72	90
步骤5	最终延伸	72	300
步骤6	保持	4	保持

[0505] 进行30个循环的扩增:[步骤1]×1,[步骤2、步骤3、步骤4]×30,[步骤5]×1。

[0506] 然后将1μl的各PCR产物在1％琼脂糖凝胶上在150V下操作1小时(图11A)。根据制造商的方案通过离心柱方法(Spin Column Method)纯化整个体积的每种PCR产物并洗脱到40μl洗脱缓冲液中。

[0507] 重复5'和3'臂的PCR以获得更高的扩增产率。如先前所详述使用相同的程序和混合物并且将1μl产物在0.8％凝胶上在150V下操作1小时(图11B)。通过从0.8％琼脂糖凝胶进行凝胶提取来纯化整个体积的每种PCR产物并且在40μl洗脱缓冲液中洗脱。

[0508] 在PCR扩增后,尝试众多方法来将三个PCR片段'粘结'在一起以形成ColoAd1穿梭载体。一种方法尝试使用两步骤反应来连接PCR产物。这种方法是不成功的,其首先将5'臂连接至3'臂,接着进行第二连接反应以连接载体(细节参见下文)。

[0509] 第二种方法尝试在一步三元连接中将三种PCR产物连接在一起。为了确定使用这种方法成功连接的条件,DNA总量、DNA片段的比率、连接时间和温度以及载体的磷酸化状态改变。若干组合尝试是不成功的,直至达到起作用的方法。

[0510] 形成ColoAd1穿梭载体的一步三元连接

[0511] 根据下表,使用PspOMI和AscI将5'臂和3'臂(约4.6kb和约4.5kb)的PCR产物双重消化(参见表6)并且仅用AscI消化p15a-KAN载体(约3kb)的PCR产物(参见表7),在37℃下持续2小时。

[0512] 5'臂或3'臂表6:

[0513]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA (PCR 产物)	20	
缓冲液 4	4	NEB B7004S
PspOM1	2	NEB R0653S
AscI	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	8	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0514] p15A-Kan载体表7:

[0515]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA (PCR 产物)	20	
缓冲液 4	4	NEB B7004S
AscI	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	8	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0516] 将5'和3'臂消化物在65℃下热灭活20分钟。在37℃下用1μl碱性小牛磷酸酶(CIP)处理p15A-Kan载体片段1小时。

[0517] 将1μl的所有处理的限制性消化物在0.8%琼脂糖凝胶上操作(图12)。将整个体积的消化产物在0.8%琼脂糖凝胶上分离,凝胶纯化并在40μl洗脱缓冲液中洗脱。

[0518] 在室温下利用使用2μl T4DNA连接酶和4μl连接酶缓冲液的纯化消化产物进行一步三元连接1小时:按照表8,具有不同比率的片段。

[0519]

5’臂:3’臂:载体片段的比率	DNA量	穿梭载体的形成
1:1:6 (2μl:2μl:12μl)	约20ng:20ng:120ng	否
1:1:3 (2μl:2μl:6μl)	约20ng:20ng:60ng	否
1:1:1 (各2μl)	约20ng:20ng:20ng	是

[0520] 利用XL-10Gold超级感受态细胞通过在冰上温育30分钟而将整个连接混合物转化到细菌中,接着在42℃下热休克30秒。将500μl的每种转化培养物铺在LB+Kan板上并在37℃下温育过夜。将利用2μl T4DNA连接酶使用6μl脱磷酸化p15A-kan载体的对照铺在LB+Kan板上。在温育过夜后,菌落存在于除对照板之外的所有板上。

[0521] 菌落的诊断PCR筛选和限制性消化

[0522] 从每个板挑取4个菌落并在250rpm、37℃下在4ml LB肉汤中培养过夜。

[0523] 通过miniprep纯化DNA,其涉及根据制造商的miniprep方案通过碱性裂解从细菌收集DNA和在DNA结合柱上纯化DNA。将所述DNA在40μl缓冲液中洗脱。

[0524] 在12种纯化的DNA样品上进行诊断PCR以确定是否存在约12kb ColoAd1穿梭载体产物并且在适当定向上含有5’和3’臂(图13)。使用跨越应该已经发生连接的接点的引物,对于每种构建体使用三种独立的PCR。反应中使用的引物的序列示于下表9中。

[0525]

参考编号	引物名称	序列
0202(SEQ ID NO:9)	Kanr 5’臂FWD	ATCGCCTTCTATCGCCTTC
0203(SEQ ID NO:10)	Kanr 5’臂REV	AGCAGTGCAAATCACAGTC
0204(SEQ ID NO:11)	5’3’臂FWD	CAAACTGAGTCTGCTGTCG
0205(SEQ ID NO:12)	5’3’臂REV	ATAAAGGGGTGTTGGGAGG
0206(SEQ ID NO:13)	3’臂p15A FWD	CCCTCGTAAAACCTGTCATC
0207(SEQ ID NO:14)	3’臂p15A REV	CCCATTCGTCTCTCCATTC

[0526] 表9

[0527] 根据下表10-12中详述的混合物来设置PCR反应:

[0528] 表10混合物1:

[0529]

反应	体积(μl)
Taq PCR混合物	25
引物202(SEQ ID NO:9)	1
引物203(SEQ ID NO:10)	1
不含核酸酶的水	22

DNA	1

[0530] 表11混合物2：

[0531]

反应	体积(μl)
Taq PCR混合物	25
引物204(SEQ ID NO:11)	1
引物205(SEQ ID NO:12)	1
不含核酸酶的水	22
DNA	1

[0532] 表12混合物3：

[0533]

反应	体积(μl)
Taq PCR混合物	25

[0534]

引物206 (SEQ ID NO: 13)	1
引物207 (SEQ ID NO: 14)	1
不含核酸酶的水	22
DNA	1

[0535] 根据制造商对于TAQ聚合酶PCR混合物(Qiagen#201443)的说明书设置PCR程序。

[0536] 将1μl的PCR产物在1％琼脂糖凝胶上在150V下操作1小时(图14)。

[0537] 对于适当尺寸和定向的构建体，如图13中的示意图所详述预期1.3kb、1.4kb和1.1kb的3种PCR产物。仅样品13、14和16(图14)显示适当尺寸的产物。这些构建体都是使用1:1:1连接比率产生的。使用1:1:6和1:1:12比率的构建体未产生适当尺寸的片段(图14#17-24)。为了证实12kb ColoAd1穿梭载体在1:1:1连接样品中的存在，在37℃下在构建体选择上进行利用PspOMI的限制性消化或利用PspOMI和AscI的双重消化持续1小时。所用的消化反应详述于表13和表14中。

[0538] 表13单消化：

[0539]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（克隆）	3	
PspOMI	0.5	NEB B7004S
缓冲液4	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	14.5	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0540] 表14双重消化：

[0541]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（克隆）	3	
PspOMI	0.5	NEB B7004S
AscI	0.5	NEB R0653S

[0542]

缓冲液 4	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	14.5	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0543] 将1μl的每种消化物在0.8%凝胶上在150V下操作1小时(图15)。

[0544] 对于适当尺寸和定向的构建体,PspOMI消化物将预期得到单个约12kb谱带并且PspOMI/AscI消化将预期得到约3kb谱带和约4.7kb谱带。对于双重消化,由于存在这个尺寸的5'和3'臂,约4.7kb谱带将预期具有约3kb谱带的大约两倍强度。构建体13和16显示对应于ColoAd1穿梭载体的适当消化谱带模式(图8)。

[0545] 然后对构建体编号16测序,其证实ColoAd1穿梭载体SEQ ID NO:2的成功构建。

[0546] 实施例2ColoAd2.4穿梭载体的构建

[0547] 在实施例1中产生的ColoAd1穿梭载体含有仅在基因组中出现一次的11个独特(天然)限制性位点,其允许在穿梭载体中存在的ColoAd1基因组的任何区域的修饰(例如,E1区的修饰)。显示穿梭载体中存在的位点位置和ColoAd1基因的限制性图谱提供于图6中。

[0548] 两个独特(天然)限制性位点(PspOMI和AclI)分别在ColoAd1穿梭载体中的位置4634和6851侧接纤维(L5)基因。这些对应于原始PspOMI和AclI,其在ColoAd1基因组中的位置27839和30065侧接纤维(L5)基因(图9)。在ColoAd1穿梭载体中,这些位点允许这个区域中的DNA序列被切除并用修饰或不同的序列置换,或具有作为简单添加插入它们内的DNA序列。

[0549] 通过用合成DNA片段置换PspOMI与AclI限制性位点之间的DNA序列,从ColoAd1穿梭载体产生ColoAd2.4穿梭载体。所述合成DNA片段序列与其在ColoAd1穿梭载体中置换的序列相同,不同之处在于它含有纤维基因下游的另外19bp(GCGATCGCTACCCTGCAGG-SEQ ID NO.29,图3)。这些另外的碱基包括新的原始SgfI和SbfI限制性位点(图17)。

[0550] 被PspOMI和AclI位点侧接的合成DNA片段定购自MWG Eurofins(图18,SEQ ID NO.27)。所述合成片段提供于5.17kb AmpR pBluescript II SK质粒中。

[0551] 将ColoAd1穿梭载体和含有所述合成片段的pBluescript质粒在37℃下在表15中详述的反应中消化1小时:

[0552]

试剂	体积（插入物/载体）（μl）	供应商
DNA（pBSK 质粒/ColoAd1 穿梭载体）	4/10	
AclI	0.4	NEB R0598S
PspOMI	0.2	NEB R0653S
缓冲液 4	2	NEB R0558S
BSA	2	NEB B9001S
不含核酸酶的水	5.4/11.3	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0553] 将消化的穿梭载体和合成片段在0.8％琼脂糖凝胶上分离并且将适当尺寸的片段进行凝胶纯化并在40μl的不含核酸酶的水中洗脱。

[0554] 在室温下在10μl反应中使用3:1连接比率的插入物与穿梭载体在3μl:1μl的体积下利用1×连接酶缓冲液和1μl T4DNA连接酶将合成片段连接到ColoAd1穿梭载体中持续1小时。

[0555] 根据制造商的方案，通过在42℃下热休克将2μl的连接混合物转化到XL-1Blue细胞中。在转化后，从LB卡那霉素板挑取5个菌落并且在250rpm、37℃下在含有卡那霉素的3ml LB肉汤中培养过夜。根据制造商的方案对每种培养物进行Minipreps并且将纯化的DNA在40μl缓冲液中洗脱。

[0556] 为了证实含有原始限制性位点的ColoAd2.4穿梭载体的构建，对于5种样品中的每一种进行SbfI和SgfI限制性酶分析。如下表16中所详述来设置利用EcoRV和SbfI的限制性消化：

[0557]

试剂	体积（μl）	供应商

[0558]

DNA	3	
EcoRV HF	0.2	NEB R3195S
SbfI HF	0.2	NEB R3642L
BSA	2	NEB B9001S
NE 缓冲液 4	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	14.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0559] 所有5种消化物都产生适当尺寸的片段：3kb和9kb的谱带(图19)。

[0560] 在细菌中从甘油储备液扩增假定ColoAd2.4穿梭载体#5并且通过maxiprep收集并纯化DNA。对这种构建体#5测序，证实ColoAd2.4穿梭载体(SEQ ID No.26)的成功构建。

[0561] 实施例3ColoAd2.0穿梭载体的构建

[0562] 从实施例1中构建的ColoAd1穿梭载体产生ColoAd2.0穿梭载体(SEQ ID NO:15，图20)。用于产生ColoAd2.0穿梭载体的方法与用于产生ColoAd2.4穿梭载体的方法相同；使用实施例2中详述的PspOMI与AclI限制性位点之间的合成DNA片段的连接。

[0563] 用于构建ColoAd2.0穿梭载体的合成DNA片段序列与其在ColoAd1穿梭载体中置换的序列类似，不同之处在于它含有纤维(L5)基因上游的另外9bp，包含FseI原始限制性位点，和纤维基因下游的另外123bp，包含两个多聚腺苷酸化序列以及SgfI、NotI和SbfI原始限制性位点(SEQ ID NO:16，图21)。

[0564] 如由表17中的混合物所详述，通过利用酶FseI、AscI、NotI、SbfI或PspOMI在37℃下1小时的多种限制性消化来证实ColoAd2.0穿梭载体的构建：

[0565]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	3	
酶1(FseI、PspOMI)	0.2	NEB R0588S、NEB R0653S

[0566]

酶2(SbfI、AscI、NotI)	0.2	NEB R3642S、NEB R0558S、NEB R3189S
BSA	2	NEB B9001S
NE缓冲液4	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	14.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0567] 将2μl的每种消化物在1％琼脂糖凝胶上分离。所有构建体都显示每种消化物的适当谱带模式(图22)。选择ColoAd2.0穿梭载体构建体#4并测序，其证实ColoAd2.0穿梭载体(SEQ ID NO:15)的成功构建。

[0568] 实施例4.ColoAd2.1穿梭载体的构建

[0569] 通过用由两个PCR反应产生的DNA片段(SEQ ID NO:18)置换PspOMI与AclI限制性位点之间的DNA序列而从ColoAd1穿梭载体(在实施例中产生)产生ColoAd2.1穿梭载体(SEQ ID NO:17，图23)。所产生的DNA片段与其在ColoAd1穿梭载体中置换的序列相同，不同之处在于它含有纤维基因上游的另外9bp(AGCGGCCGC-SEQ ID NO:19，图3)。这些另外的碱基包括原始NotI限制性位点(图24C)。

[0570] 为了通过PCR将NotI限制性位点引入PspOMI-AclI侧接序列中，需要2个PCR反应。一种PCR(PCR 1)产生包括5'PspOMI限制性位点和所引入的3'NotI位点的片段(图24A)并且第二(PCR 2)产生包括所引入的5'NotI位点和3'AclI位点的片段(图24B)。在NotI位点连接这些PCR产物产生用于ColoAd2.0穿梭载体构建的ColoAd2.0DNA片段(图24C)。

[0571] 用于两种PCR反应的引物示于表18中：

[0572]

引物参考编号	引物名称	序列
0274(SEQ ID NO.20)	Bam-Not A Fwd	TTCGGATCCGGGCCCATACTAGTCTTGC
0275(SEQ ID NO.21)	Bam-Not A Rev	CATGCGGCCGCTCTGGGAAGAAAGACATGAAGA
0276(SEQ ID NO.22)	Not-EcoRI A Fwd	TATGCGGCCGCATGACCAAGAGAGTCCG
0277(SEQ ID NO.23)	Not-EcoRI A Rev	TGCGAATTCAACGTTGTCCATGGTACAGAC

[0573] PCR 1是使用引物0274(SEQ ID NO:20)和0275(SEQ ID NO:21)在ColoAd1基因组模板DNA上进行的。根据下表19,将50μl反应体积用于PCR 1反应,并且PCR 1产物的示意图示于图24A中(SEQ ID NO:24)。

[0574] 表19

[0575]

试剂	**体积(μl)**	**供应商**
Phusion PCR混合物	25	NEB M0531S
引物0274(SEQ ID NO:20)(10μM)	2.5	Sigma
引物0275(SEQ ID NO:21)(10μM)	2.5	Sigma
DNA(ColoAd1)	1	Ark Therapeutics
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0576] PCR 2是使用引物0276(SEQ ID NO:22)和0277(SEQ ID NO.23)在ColoAd1基因组模板DNA上进行的。根据下表20,将50μl反应体积用于PCR 2反应,并且PCR 2产物的示意图示于图24B中(SEQ ID NO:25)。

[0577] 表20

[0578]

试剂	**体积(μl)**	**供应商**
Phusion PCR混合物	25	NEB M0531S
引物0276(SEQ ID NO.22)(10μM)	2.5	Sigma
引物0277(SEQ ID NO.23)(10μM)	2.5	Sigma
DNA(ColoAd1)	1	Ark Therapeutics
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0579] 所述PCR反应都是根据表21中详述的程序进行的:

[0580]

步骤编号	阶段	温度（℃）	时间（秒）
步骤 1	初始变性	98	60
步骤 2	变性	98	8
步骤 3	退火	60	20

[0581]

步骤 4	延伸	72	90
步骤 5	最终延伸	72	300
步骤 6	保持	4	保持

[0582] 进行30个循环的扩增:[步骤1]×1,[步骤2、步骤3、步骤4]×30,[步骤5]×1。

[0583] 根据制造商的方案通过离心柱方法纯化整个体积的PCR产物并洗脱到40μl洗脱缓冲液中。

[0584] 然后用BamHI和NotI消化PCR 1产物(表22)并且此外在37℃下使用BglII和NotI(参见表23)消化克隆载体1小时。

[0585] 表22PCR产物:

[0586]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR 产物）	20	
缓冲液 4	5	NEB B7004S
BamHI	0.2	NEB R0136S
NotI	0.2	NEB R3189S
不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0587] 表23载体:

[0588]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	5	
缓冲液 4	2	NEB R7004S
BglII	0.2	NEB R0144S
NotI	0.2	NEB R3189S
不含核酸酶的水	10.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0589] 将消化载体和PCR 1产物在0.8%琼脂糖凝胶上分离并且将适当尺寸的片段进行

凝胶纯化并在40μl不含核酸酶的水中洗脱。

[0590] 在室温下使用3:1连接比率的插入物与载体在10μl:1μl的体积下利用1×连接酶缓冲液和1μl T4DNA连接酶在20μl反应物中将所述PCR 1产物连接至载体中持续1小时。

[0591] 根据制造商的方案通过在42℃下热休克将6μl的连接混合物转化至XL-1Blue细胞中。在转化后，从LB卡那霉素板挑取5个菌落并在250rpm、37℃下在含有卡那霉素的3ml LB肉汤中培养过夜。根据制造商的方案对于每个培养物进行Minipreps并且在40μl缓冲液中洗脱纯化DNA。

[0592] 为了证实载体含有PCR 1产物，对于5个样品中的每一个进行限制性酶分析。如表24中所详述在37℃下设置利用SpeI和AscI的限制性消化持续1小时：

[0593]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR产物）	20	
缓冲液4	5	NEB B7004S
SpeI	0.2	NEB R3133S
AscI	0.2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0594] 所有5种消化物都产生适当尺寸的片段：1.5kb和4kb的谱带。

[0595] 如表25中所详述，在37℃下利用NotI和EcoRI将PCR 2产物和含有PCR 1产物的新近产生的载体消化1小时：

[0596]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR产物）	20	
缓冲液4	5	NEB B7004S
EcoRI	0.2	NEB R0101S
NotI	0.2	NEB 3189S

[0597]

不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0598] 将含有PCR 1片段的消化载体和PCR 2产物在0.8％琼脂糖凝胶上分离并且将适当尺寸的片段进行凝胶纯化并在40μl不含核酸酶的水中洗脱。

[0599] 在室温下使用3:1连接比率的插入物与载体在10μl:1μl的体积下利用1×连接酶缓冲液和1μl T4DNA连接酶在20μl反应物中将所述PCR 2产物连接至载体中持续1小时。

[0600] 根据制造商的方案通过在42℃下热休克将6μl的连接混合物转化至XL-1Blue细胞中。在转化后，从LB卡那霉素板挑取5个菌落并在250rpm、37℃下在含有卡那霉素的3ml LB

肉汤中培养过夜。根据制造商的方案对于每个培养物进行Minipreps并且在40μl缓冲液中洗脱纯化DNA。

[0601] 为了证实载体含有由PCR1和PCR2产物组成的DNA片段，对于5个样品中的每一个进行限制性酶分析。如表26中所详述在37℃下设置利用PspOMI和AclI的限制性消化持续1小时：

[0602]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR产物）	20	
缓冲液4	5	NEB B7004S
PspOMI	0.2	NEB R0653S
AclI	0.2	NEB R0598S
不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0603] 所有5种消化物都产生适当尺寸的片段：2.3kb和3.15kb的谱带。为了证实载体中PspOMI与AclI位点之间的DNA片段的序列是正确的，对样品#5进行测序(SEQ ID NO.18)。

[0604] 然后从实施例1中构建的ColoAd1穿梭载体产生ColoAd2.1穿梭载体。用于将通过2个PCR反应产生的DNA片段连接至ColoAd1穿梭载体中的方法与实施例2中连接合成DNA片段以产生ColoAd2.4穿梭载体的方法相同。

[0605] 通过如表27中的混合物所详述在37℃下利用酶NotI和AscI进行限制性消化1小时来证实ColoAd2.1穿梭载体的构建：

[0606]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR产物）	20	
缓冲液4	5	NEB B7004S
AscI	0.2	NEB R0558S
NotI	0.2	NEB R3189S
不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0607] 将2μl的每种消化物在1％琼脂糖凝胶上分离，所有构建体都显示对应于ColoAd2.1穿梭载体的适当谱带模式(图25)。选择ColoAd2.1穿梭载体样品#4并测序，证实ColoAd2.1穿梭载体(SEQ ID NO.17)的成功构建。

[0608] 实施例5通过同源重组构建ColoAd2.4、ColoAd2.0或ColoAd2.1质粒

[0609] 通过同源重组从ColoAd2.0、ColoAd2.4和ColoAd2.1穿梭载体产生ColoAd2.0(SEQ ID NO.30)、ColoAd2.4(SEQ ID NO.28)和ColoAd2.1(SEQ ID NO.31)质粒。所述方法的示意图概述提供于图5中。

[0610] ColoAd2.0、ColoAd2.4和ColoAd2.1穿梭载体中的PspOMI位点允许所述穿梭载体被线性化以与电感受态大肠杆菌中的ColoAd1基因组进行同源重组。

[0611] 使用以下反应物在37℃下利用PspOMI将ColoAd2.4穿梭载体(SEQ ID NO.26)(68.6ng/μl)消化1小时：

[0612]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（PCR产物）	25 （×2）	
缓冲液4	5	NEB B7004S

[0613]

PspOMI	1	NEB R0598S
BSA	5	B9001S
不含核酸酶的水	19	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0614] 在37℃下用1μl CIP(小牛碱性磷酸酶)处理50μl消化物1小时。

[0615] 将消化物汇集并在用40μl NFW洗脱的Sigma Genelute Miniprep柱上纯化。

[0616] 利用3.5μl(23.4ng/μl)ColoAd2.4穿梭载体和1.5μl(36ng/μl)ColoAd1在40μl的电感受态BJ5183细胞(Agi lent)中进行重组。此外利用3.5μl的线性化载体(ColoAd2.4载体)在40μl BJ5183细胞中进行阴性对照。根据制造商的方案(#200154Agilent)通过电穿孔进行重组。

[0617] 将5μl培养物稀释并铺在LB琼脂+卡那霉素上并在37℃下温育过夜。

[0618] 所述阴性对照显示在LB+Kan板上存在很少正常尺寸的菌落，而重组板显示许多微小菌落和一些大型或中等菌落(图27A)。从实验板挑取48个菌落并在37℃、250rpm下接种到3ml LB肉汤+Kan中过夜。

[0619] 根据制造商的方案通过miniprep从细菌纯化DNA并在40μl不含核酸酶的水中洗脱。

[0620] 为了确定DNA样品中的重组体的存在，使用以下反应物利用EcoRV和SbfI消化候选物。表29：

[0621]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	12	
缓冲液 4	2	NEB B7004S
BSA	2	NEB B9001S
EcoRV	0.2	NEB R3195S
SbfI Hi Fi	0.2	NEB B7004S

[0622]

不含核酸酶的水	3.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0623] 将消化物在0.8%琼脂糖凝胶上在150V下操作1小时(图27B)。

[0624] 重组体#3、#8和#10显示在EcoRV/SbfI消化后的适当谱带并且根据制造商的方案将2μl的各物质转化到50μl XL-1Blue细胞中。将50μl细胞铺在LB和卡那霉素板上并在37℃下温育过夜。

[0625] 从#8板挑取7个菌落并在37℃、220rpm下在具有卡那霉素的3ml LB肉汤中生长过夜。根据制造商的方案在重组体克隆上进行Minipreps并且在40μl NFW中洗脱DNA。使用以下消化反应在37℃下设置诊断性限制性酶消化1小时。表30：

[0626]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	2	
缓冲液 4	2	NEB B7004S
BSA	2	NEB B9001S
EcoRV	0.2	NEB R3195S
SbfI-HF	0.2	NEB B7004S
不含核酸酶的水	13.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0627] 表31

[0628]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	2	
PspOMI	0.2	NEB R0598S
缓冲液 4	5	NEB R0558S
不含核酸酶的水	15.6	Fisher Scientific (BPE

[0629]

		2484-100)

[0630] 将消化物在0.8％琼脂糖凝胶上操作(图28)。

[0631] 在所消化的构建体中，重组体ColoAd2.4#4质粒具有适当的限制性模式。这种质粒因此从甘油储备液扩增并且通过maxiprep纯化DNA并测序(SEQ ID NO.28)。这证实了ColoAd2.4质粒的成功产生(图26)。

[0632] 图2中所示的ColoAd2.0(SEQ ID NO.30)、ColoAd2.4(SEQ ID NO.28)和ColoAd2.1(SEQ ID NO.31)质粒都是使用上述方法成功构建的。

[0633] 对所有质粒进行测序以确定在ColoAd1基因组序列中没有出现不希望的变化。

[0634] 实施例6穿梭载体的失败的两步骤连接

[0635] 如下表32中所详述，在37℃下通过PspOMI消化在实施例1中描述的20μl的ColoAd1 5’臂和3’臂PCR产物持续2小时：

[0636]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA（3’和 5’臂 PCR 产物）	20	
缓冲液 4	4	NEB B7004S
PspOMI	1.5	NEB R0653S
不含核酸酶的水	14.5	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0637] 将消化物在0.8％琼脂糖凝胶上分离，凝胶纯化并在30μl洗脱缓冲液中洗脱。将整个体积的洗脱产物用于连接反应。

[0638] 在室温下使用10μl(低)或25μl(高)的体积在1:1比率下连接5’臂和3’臂(约4.6kb和约4.5kb)片段持续2.5小时。表33：

[0639]

10:10 混合物	25:25 混合物	
10 μl 5’臂 DNA	25 μl 5’臂 DNA	

[0640]

10 μl 3'臂 DNA	25 μl 3'臂 DNA	
2 μl T4 DNA 连接酶	3 μl T4 DNA 连接酶	NEB M0202S
4 μl 连接酶缓冲液	6 μl 连接酶缓冲液	NEB B0202S

[0641] 将连接反应在70℃下热灭活5分钟并且在使用引物0199(SEQ ID NO.6)或引物0198(SEQ ID NO.5)的每组连接上进行两个PCR以扩增约9.1kb片段。

[0642] 将1μl的每种PCR产物在0.8%琼脂糖凝胶上操作(图29A)。

[0643] 将低体积连接后的PCR产物的总体积在0.8%琼脂糖凝胶上分离,凝胶纯化并洗脱到40μl洗脱缓冲液中。

[0644] 使用以下混合物,将连接的PCR 9kb产物和先前PCR扩增的约3kb p15A-Kan载体利用酶AscI在37℃下限制性消化2小时:

[0645] 表34

[0646]

试剂	**体积(μl)**	**供应商**
DNA (9kb 连接/p15a-Kan 载体)	20	
缓冲液 4	4	NEB B7004S
AscI	2	NEB R0558S
不含核酸酶的水	10	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0647] 将AscI消化的约9kb片段在65℃下热灭活20分钟并且在37℃下用1μl CIP处理AscI消化的p15a KAN载体1小时。

[0648] 将1μl消化产物在1%琼脂糖凝胶上操作以评估相对DNA浓度(图29B)。

[0649] 然后通过离心柱方法纯化整个体积的每种产物并在40μl洗脱缓冲液中洗脱。

[0650] 在室温下使用2μl的T4DNA连接酶和4μl连接酶缓冲液在以下比率下进行约9kb片段(5'臂-3'臂)与p15A-Kan载体之间的连接持续1.5小时:

[0651] 1:1(5μl);1:2(2μl:4μl);1:3(2μl:6μl);1:3(4μl:12μl);和1:3(3μl:9μl)

[0652] 根据制造商的方案(Stratagene#200314)通过热休克将整个体积的每种连接混合物转化到50μl的XL-10Gold超级感受态细胞中。

[0653] 将500μl的每种培养物铺在LB+卡那霉素板上并在37℃下温育过夜。菌落存在于板上并且在37℃、250rpm下在LB肉汤中扩增。根据制造商的方案,通过miniprep从细菌纯化DNA。

[0654] 通过与实施例1中所详述那些相同的诊断PCR和限制性消化方法对纯化DNA分析ColoAd1穿梭载体的存在。

[0655] 对于适当尺寸和定向的构建体，诊断PCR预期产生1.3kb、1.4kb和1.1kb谱带并且限制性消化预期产生单个约12kb谱带(对于PspOMI)和约3kb谱带和约4.7kb谱带(对于PspOMI/AscI)。根据任一诊断方法，所有样品都不显示适当的谱带(图16)。

[0656] 实施例7含有报道转基因盒(pNG-62)的ColoAd2.4质粒的构建

[0657] 使用实施例5中产生的ColoAd2.4质粒来构建称为pNG-62的质粒(SEQ ID NO.35，图30)，其在ColoAd2.4质粒独特限制性位点SgfI与SbfI之间含有报道基因转基因盒。所述转基因盒由分支剪接受体序列(bSA)、荧光报道基因、绿色荧光蛋白(GFP)和SV40晚期polyA序列(PA)组成。

[0658] 1)转基因盒的构建

[0659] 将含有具有3'SV40晚期polyA序列(mpSF-CMV-GFP-PA)的GFP序列的克隆载体用作用于构建转基因盒的PCR模板。

[0660] 通过PCR将分支剪接受体(bSA)和KOZAK序列5'-TGCTAATCTTCCTTTCTCTCTTCAGGCCGCC-3'(SEQ ID NO.36)添加至GFP基因的5'端。PCR引物也在bSA序列起始之前引入5'SgfI位点和在SV40polyA序列之后引入3'SbfI位点以得到转基因盒PCR产物(图31，SEQ ID NO.37)。用于扩增PCR产物的PCR引物详述于表35中：

[0661]

参考编号	引物名称	序列
0350 (SEQ ID NO: 39)	GFP Sgf bSA Fwd	TATGCGATCGCTGCTAATCCTTTCTCTCTTCAGGCCACCA TGGTGAGCAAGGGC
0323 (SEQ ID NO.40)	Luc Sbf PA Rev	CTGAAGAGAGAAACTACCTGCAGGACCACATTTGTAGAGG TTTTAC

[0662] 将50μl反应体积用于表36中详述的PCR反应：

[0663]

试剂	体积	供应商
DNA	1 μl	
PCR phusion 混合物	25 μl	NEB M0531S
正向引物- 0350	2.5 μl	Mwg Eurofins
反向引物- 0323	2.5 μl	Mwg Eurofins
不含核酸酶的水	19 μl	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0664] 根据表37中的程序进行PCR扩增：

[0665]

循环	步骤编号	阶段	温度（℃）	时间（秒）
1	步骤 1	初始变性	98	60
10	步骤 2	变性	98	20
	步骤 3	退火	57	30
	步骤 4	延伸	72	60
20	步骤 5	变性	98	20
	步骤 6	退火	65	30

[0666]

	步骤 7	延伸	72	60
1	步骤 8	最终延伸	72	300
	步骤 9	保持	4	保持

[0667] 通过在40μl NFW中洗脱的离心柱来纯化PCR产物。在37℃下利用酶SgfI和SbfI(表38)消化所述PCR产物和含有SgfI和SbfI限制性位点的亚克隆载体持续1小时。

[0668] 表38

[0669]

试剂	体积	供应商
PCR 产物/载体	20/4 μl	
SgfI	2 μl	
SbfI	1 μl	
BSA	5/2 μl	NEB B9001S
NE 缓冲液 4	5/2 μl	NEB R0558S
不含核酸酶的水	17/9 μl	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0670] 将消化产物在1％琼脂糖凝胶上分离并且将适当尺寸的片段进行凝胶纯化并在40

μl不含核酸酶的水中洗脱。

[0671] 在室温下使用3:1连接比率的插入物与载体在3μl:1μl的体积下利用1×连接酶缓冲液和1μl T4DNA连接酶在10μl反应物中将消化的纯化PCR产物连接至线性化载体中持续1小时。

[0672] 将1μl的连接反应物转化到50μl XL Gold细胞中并且将100μl铺在LB+氨苄青霉素(100μg/ml)板上。在生长过夜后,在培养板上存在>50个菌落。挑取5个菌落并在含有氨苄青霉素的3ml LB肉汤中培养过夜。通过miniprep纯化DNA并在40μl缓冲液中洗脱。

[0673] 为了确定转基因盒在载体中的存在,利用SgfI和SbfI限制性酶诊断性消化构建体。表39:

[0674]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA (PCR 产物)	20	
缓冲液 4	5	NEB B7004S
SgfI	0.2	NEB R0598S
SbfI	0.2	
不含核酸酶的水	19.6	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0675] 所有5种构建体都从消化产生适当尺寸的片段:1.1kb和4.7kb的谱带(图32)。因此对构建体#1测序并证实GFP转基因盒的成功构建(图31,SEQ ID NO.37)。

[0676] 2)质粒NG-62的构建

[0677] 使用表40中所示的反应物在37℃下利用SgfI和SbfI消化含有GFP转基因盒(576ng/μl)和ColoAd2.4质粒(583ng/μl)的构建体#1持续2小时:

[0678]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA (构建体 1/ColoAd 2.4 质粒)	5 (×2)	
SgfI	2	NEB R0630S
SbfI	1.5	NEB R3642S
缓冲液 4	2	NEB B7004S
BSA	2	NEB B9001S
不含核酸酶的水	7.5	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0679] 将消化物在0.8％琼脂糖凝胶上分离并且从所述凝胶切除适当尺寸的片段。然后使用QIAEX II试剂盒(QIAGEN)纯化ColoAd2.4质粒并且使用快速凝胶提取试剂盒(QIAGEN)纯化GFP转基因盒。

[0680] 使用1.5:1连接比率的插入物与载体(2.25μl:3.7μl)或2:1连接比率(3μl:4μl)将转基因盒(40ng/μl)连接至ColoAd2.4质粒(18ng/μl)中。在10μl反应体积中利用1×连接酶缓冲液和1μl T4DNA连接酶进行反应。在16℃下进行连接16小时。

[0681] 根据制造商的方案(Agilent)将4μl连接混合物转化至50μl XL-Blue细胞中并且将整个转化体积铺在含有卡那霉素的LB琼脂板上。在生长过夜后,从板挑取所有菌落并且在250rpm、37℃下在含有卡那霉素的3ml LB肉汤中培养过夜。

[0682] 通过miniprep纯化DNA并在40μl缓冲液中洗脱。

[0683] 为了确定是否已经产生pNG-62质粒,使用如表41中所详述的酶NheI和EcoRV通过限制性消化筛选构建体:

[0684]

试剂	体积(μl)	供应商
DNA	2	
NheI	0.6	NEB R0131S
EcoRV-HF	0.4	NEB R3159S
缓冲液4	2	NEB R0558S
BSA	2	NEB B9001S
不含核酸酶的水	13	Fisher Scientific(BPE 2484-100)

[0685] 将消化产物在0.8％琼脂糖凝胶上分离。在所筛选的构建体中,来自1.5:1比率连接的编号1、2和3以及来自2:1比率连接的编号1、2和4显示对应于12.3kb、9.7kb、5.5kb和3.1kb的质粒pNG-62的预期模式的谱带尺寸(图33A)。

[0686] 利用酶BglII或酶NheI和EcoRV对假定pNG-62构建体#2(1.5:1)和#1(2:1)进行进一步诊断性限制性消化(图33B)并且然后测序。这证实质粒pNG-62(SEQ ID NO 35,图30)的成功构建。

[0687] 实施例8NG-62病毒产生和转基因表达

[0688] 将实施例7中产生的质粒pNG-62线性化并用于产生含有ColoAd1基因组的活ColoAd1病毒粒子,所述ColoAd1基因组具有插入所引入的SgfI与SbfI限制性位点之间的纤维(L5)基因下游的报道基因(GFP)转基因盒。

[0689] 通过用酶AscI进行限制性消化,将质粒pNG-62(685ng/μl)线性化以产生NG-62病毒基因组(SEQ ID NO.38)。根据表42设置限制性消化反应并在37℃下进行2小时。

[0690] 表42

[0691]

试剂	体积(μl)	供应商
pNG-62 DNA (约 7 μg)	10	
AscI	2.5	NEB R0558S
缓冲液 4	5	NEB B7004S
不含核酸酶的水	32.5	Fisher Scientific (BPE 2484-100)

[0692] 将消化的pNG-62DNA用50μl不含核酸酶的水稀释并且然后通过苯酚/氯仿提取来纯化。然后将所提取的NG-62DNA在-20℃下在300μl>95％分子生物级乙醇和10μl 3M乙酸钠中沉淀16小时。

[0693] 通过在14000rpm下离心5分钟使沉淀的DNA形成团块并且在500μl70％乙醇中洗涤,然后再次在14000rpm下离心5分钟。将清洁的DNA团块风干,再次悬浮在含有15μl脂转染胺转染试剂的500μl OptiMEM中并在室温下温育30分钟。然后将转染混合物逐滴添加至含有Hek293细胞的T-25烧瓶中,生长至70％汇合。在37℃、5％CO_2下用转染混合物温育细胞2小时后,将4ml细胞培养基(补充有2％FBS的具有谷氨酰胺的高葡萄糖DMEM)添加至细胞并且将烧瓶在37℃、5％CO_2下温育。

[0694] 每24小时监测转染的Hek293细胞并且每48-72小时补充额外的培养基。通过在细胞单层中观测显著细胞病变效应(CPE)来监测病毒的产生。一旦观测到CPE,就通过三次冷冻-解冻循环从Hek293细胞收集病毒。将收集的NG-62病毒用于感染AD293细胞并通过在感染后24小时和48小时观测细胞单层中的显著CPE来证实活病毒产生(图34A)。此外通过免疫荧光成像在感染的AD293细胞中确定来自病毒的GFP转基因的高效表达(图34B)。

[0695] 参考文献

[0696] Shenk,(2001)"Adenoviridae:The Viruses and Their Replication,"in Fields Virology,Vol.2,Fourth Edition,Knipe,ea.,Lippincott,Williams&Wi lkins, pp.2265-2267

[0697] Jin et al(2004)"Identification of novel insertion sites in the Ad5genome that utilize the Ad splicing machinery for therapeutic gene expression"Molecular Therapy Vol.12(6)pp1052-63.

[0698] Cheever M.J.et al,The prioritization of cancer antigens:a National Cancer Institute pilot project for the acceleration of translational research.Clin Cancer Res 2009;15:5323-5337

序列表

<110> 普西奥克瑟斯医疗有限公司

<120> 制造腺病毒和相应质粒的方法

<130> P000095_WO

<150> 1322851.5
<151> 2013-12-23

<150> PCT/EP2014/072919
<151> 2014-10-24

<160> 43

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 32322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd1基因组

[0001]

<400> 1

tatctatata atatacctta tagatggaat ggtgccaata tgtaaatgag gtgattttaa 60

aaagtgtgga tcgtgtggtg attggctgtg gggttaacgg ctaaaagggg cggtgcgacc 120

gtgggaaaat gacgttttgt gggggtggag ttttttgca agttgtcgcg ggaaatgtga 180

cgcataaaaa ggctttttc tcacggaact acttagtttt cccacggtat ttaacaggaa 240

atgaggtagt tttgaccgga tgcaagtgaa aattgttgat tttcgcgcga aaactgaatg 300

aggaagtgtt tttctgaata atgtggtatt tatggcaggg tggagtattt gttcagggcc 360

aggtagactt tgacccatta cgtggaggtt tcgattaccg tgtttttac ctgaatttcc 420

gcgtaccgtg tcaaagtctt ctgtttttac gtaggtgtca gctgatcgct agggtattta 480

tacctcaggg tttgtgtcaa gaggccactc ttgagtgcca gcgagaagag ttttctcctc 540

tgcgccggca gtttaataat aaaaaaatga gagatttgcg atttctgcct caggaaataa 600

tctctgctga gactggaaat gaaatattgg agcttgtggt gcacgccctg atgggagacg 660

atccggagcc acctgtgcag ctttttgagc ctcctacgct tcaggaactg tatgatttag 720

aggtagaggg atcggaggat tctaatgagg aagctgtaaa tggctttttt accgattcta 780

tgcttttagc tgctaatgaa gggttagaat tagatccgcc tttggacact tttgatactc 840

caggggtaat tgtggaaagc ggtacaggtg taagaaaatt acctgatttg agttccgtgg 900

actgtgattt gcactgctat gaagacgggt ttcctccgag tgatgaggag gaccatgaaa 960

aggagcagtc catgcagact gcagcgggtg agggagtgaa ggctgccaat gttggttttc 1020

agttggattg cccggagctt cctggacatg gctgtaagtc ttgtgaattt cacaggaaaa 1080

atactggagt aaaggaactg ttatgttcgc tttgttatat gagaacgcac tgccacttta 1140

tttacagtaa gtgtgtttaa gttaaaattt aaaggaatat gctgtttttc acatgtatat 1200

tgagtgtgag ttttgtgctt cttattatag gtcctgtgtc tgatgctgat gaatcaccat 1260

ctcctgattc tactacctca cctcctgaga ttcaagcacc tgttcctgtg gacgtgcgca 1320

agcccattcc tgtgaagctt aagcctggga aacgtccagc agtggaaaaa cttgaggact 1380

tgttacaggg tggggacgga cctttggact tgagtacacg gaaacgtcca agacaataag 1440

tgttccatat ccgtgtttac ttaaggtgac gtcaatattt gtgtgacagt gcaatgtaat 1500

aaaaatatgt taactgttca ctggttttta ttgctttttg ggcggggact caggtatata 1560

[0002] agtagaagca gacctgtgtg gttagctcat aggagctggc tttcatccat ggaggtttgg 1620

gccattttgg aagaccttag gaagactagg caactgttag agaacgcttc ggacggagtc 1680

tccggttttt ggagattctg gttcgctagt gaattagcta gggtagtttt taggataaaa 1740

caggactata aacaagaatt tgaaaagttg ttggtagatt gcccaggact ttttgaagct 1800

cttaatttgg gccatcaggt tcactttaaa gaaaaagttt tatcagtttt agacttttca 1860

accccaggta gaactgctgc tgctgtggct tttcttactt ttatattaga taaatggatc 1920

ccgcagactc atttcagcag gggatacgtt ttggatttca tagccacagc attgtggaga 1980

acatggaagg ttcgcaagat gaggacaatc ttaggttact ggccagtgca gcctttgggt 2040

gtagcgggaa tcctgaggca tccaccggtc atgccagcgg ttctggagga ggaacagcaa 2100

gaggacaacc cgagagccgg cctggaccct ccagtggagg aggcggagta gctgacttgt 2160

ctcctgaact gcaacgggtg cttactggat ctacgtccac tggacgggat aggggcgtta 2220

agagggagag ggcatctagt ggtactgatg ctagatctga gttggcttta agtttaatga 2280

gtcgcagacg tcctgaaacc atttggtggc atgaggttca gaaagaggga agggatgaag 2340

tttctgtatt gcaggagaaa tattcactgg aacaggtgaa aacatgttgg ttggagcctg 2400

aggatgattg ggaggtggcc attaaaaatt atgccaagat agctttgagg cctgataaac 2460

agtataagat tactagacgg attaatatcc ggaatgcttg ttacatatct ggaaatgggg 2520

ctgaggtggt aatagatact caagacaagg cagttattag atgctgcatg atggatatgt 2580

ggcctggggt agtcggtatg gaagcagtaa cttttgtaaa tgttaagttt aggggagatg 2640

gttataatgg aatagtgttt atggccaata ccaaacttat attgcatggt tgtagctttt 2700

ttggtttcaa caatacctgt gtagatgcct ggggacaggt tagtgtacgg ggatgtagtt 2760

tctatgcgtg ttggattgcc acagctggca gaaccaagag tcaattgtct ctgaagaaat 2820

gcatatttca aagatgtaac ctgggcattc tgaatgaagg cgaagcaagg gtccgccact 2880

gcgcttctac agatactgga tgttttattt tgattaaggg aaatgccagc gtaaagcata 2940

acatgatttg cggtgcttcc gatgagaggc cttatcaaat gctcacttgt gctggtgggc 3000

attgtaatat gctggctact gtgcatattg tttcccatca acgcaaaaaa tggcctgttt 3060

ttgatcacaa tgtgatgacg aagtgtacca tgcatgcagg tgggcgtaga ggaatgttta 3120

tgccttacca gtgtaacatg aatcatgtga aagtgttgtt ggaaccagat gccttttcca 3180

[0003]

gaatgagcct aacaggaatt tttgacatga acatgcaaat ctggaagatc ctgaggtatg 3240

atgatacgag atcgagggta cgcgcatgcg aatgcggagg caagcatgcc aggttccagc 3300

cggtgtgtgt agatgtgact gaagatctca gaccggatca tttggttatt gcccgcactg 3360

gagcagagtt cggatccagt ggagaagaaa ctgactaagg tgagtattgg gaaaactttg 3420

gggtgggatt ttcagatgga cagattgagt aaaaatttgt tttttctgtc ttgcagctgt 3480

catgagtgga aacgcttctt ttaaggggggg agtcttcagc ccttatctga cagggcgtct 3540

cccatcctgg gcaggagttc gtcagaatgt tatgggatct actgtggatg gaagacccgt 3600

ccaacccgcc aattcttcaa cgctgaccta tgctacttta agttcttcac ctttggacgc 3660

agctgcagct gccgccgccg cttctgttgc cgctaacact gtgcttggaa tgggttacta 3720

tggaagcatc atggctaatt ccacttcctc taataaccct tctaccctga ctcaggacaa 3780

gttacttgtc cttttggccc agctggaggc tttgacccaa cgtctgggtg aactttctca 3840

gcaggtggtc gagttgcgag tacaaactga gtctgctgtc ggcacggcaa agtctaaata 3900

aaaaaatccc agaatcaatg aataaataaa caagcttgtt gttgatttaa aatcaagtgt 3960

ttttatttca tttttcgcgc acggtatgcc ctagaccacc gatctctatc attgagaact 4020

cggtggattt tttccaggat cctatagagg tgggattgaa tgtttagata catgggcatt 4080

aggccgtctt tggggtggag atagctccat tgaagggatt catgctccgg ggtagtgttg 4140

taaatcaccc agtcataaca aggtcgcagt gcatggtgtt gcacaatatc ttttagaagt 4200

aggctgattg ccacagataa gcccttggtg taggtgttta caaaccggtt gagctgggat 4260

gggtgcattc ggggtgaaat tatgtgcatt ttggattgga tttttaagtt ggcaatattg 4320

ccgccaagat cccgtcttgg gttcatgtta tgaaggacca ccaagacggt gtatccggta 4380

catttaggaa atttatcgtg cagcttggat ggaaaagcgt ggaaaaattt ggagacaccc 4440

ttgtgtcctc caagattttc catgcactca tccatgataa tagcaatggg gccgtgggca 4500

gcggcgcggg caaacacgtt ccgtgggtct gacacatcat agttatgttc ctgagttaaa 4560

tcatcataag ccattttaat gaatttgggg cggagagtac cagattgggg tatgaatgtt 4620

ccttcgggcc ccggagcata gttcccctca cagatttgca tttcccaagc tttcagttcc 4680

gagggtggaa tcatgtccac ctgggggggct atgaaaaaca ccgtttctgg ggcgggggtg 4740

[0004] attaattgtg atgatagcaa atttctgagc aattgagatt tgccacatcc ggtggggcca 4800

taaatgattc cgattacggg ttgcaggtgg tagtttaggg aacggcaact gccgtcttct 4860

cgaagcaagg gggccacctc gttcatcatt tcccttacat gcatattttc ccgcaccaaa 4920

tccattagga ggcgctctcc tcctagtgat agaagttctt gtagtgagga aaagtttttc 4980

agcggtttca gaccgtcagc catgggcatt ttggagagag tttgctgcaa aagttctagt 5040

ctgttccaca gttcagtgat gtgttctatg gcatctcgat ccagcagacc tcctcgtttc 5100

gcgggtttgg acggctcctg gaatagggta tgagacgatg ggcgtccagc gctgccaggg 5160

ttcggtcctt ccagggtctc agtgttcgag tcagggttgt ttccgtcaca gtgaaggggt 5220

gtgcgcctgc ttgggcgctt gccagggtgc gcttcagact catcctgctg gtcgaaaact 5280

tctgtcgctt ggcgccctgt atgtcggcca agtagcagtt taccatgagt tcgtagttga 5340

gcgcctcggc tgcgtggcct ttggcgcgga gcttaccttt ggaagttttc ttgcataccg 5400

ggcagtatag gcatttcagc gcatacaact tgggcgcaag gaaaacggat tctggggagt 5460

atgcatctgc gccgcaggag gcgcaaacag tttcacattc caccagccag gttaaatccg 5520

gttcattggg gtcaaaaaca agttttccgc catatttttt gatgcgtttc ttacctttgg 5580

tctccatgag ttcgtgtcct cgttgagtga caaacaggct gtccgtgtcc ccgtagactg 5640

attttacagg cctcttctcc agtggagtgc ctcggtcttc ttcgtacagg aactctgacc 5700

actctgatac aaaggcgcgc gtccaggcca gcacaaagga ggctatgtgg gaggggtagc 5760

gatcgttgtc aaccaggggg tccacctttt ccaaagtatg caaacacatg tcaccctctt 5820

caacatccag gaatgtgatt ggcttgtagg tgtatttcac gtgacctggg gtccccgctg 5880

gggggtata aaaggggcg gttctttgct cttcctcact gtcttccgga tcgctgtcca 5940

ggaacgtcag ctgttggggt aggtattccc tctcgaaggc gggcatgacc tctgcactca 6000

ggttgtcagt ttctaagaac gaggaggatt tgatattgac agtgccggtt gagatgcctt 6060

tcatgaggtt ttcgtccatc tggtcagaaa acacaatttt tttattgtca agtttggtgg 6120

caaatgatcc atacagggcg ttggataaaa gtttggcaat ggatcgcatg gtttggttct 6180

tttccttgtc cgcgcgctct ttggcggcga tgttgagttg gacatactcg cgtgccaggc 6240

acttccattc ggggaagata gttgttaatt catctggcac gattctcact tgccaccctc 6300

gattatgcaa ggtaattaaa tccacactgg tggccacctc gcctcgaagg ggttcattgg 6360

[0005]

tccaacagag cctacctcct ttcctagaac agaaaggggg aagtgggtct agcataagtt 6420

catcgggagg gtctgcatcc atggtaaaga ttcccggaag taaatcctta tcaaaatagc 6480

tgatgggagt ggggtcatct aaggccattt gccattctcg agctgccagt gcgcgctcat 6540

atgggttaag gggactgccc catggcatgg gatgggtgag tgcagaggca tacatgccac 6600

agatgtcata gacgtagatg ggatcctcaa agatgcctat gtaggttgga tagcatcgcc 6660

cccctctgat acttgctcgc acatagtcat atagttcatg tgatggcgct agcagccccg 6720

gacccaagtt ggtgcgattg ggtttttctg ttctgtagac gatctggcga aagatggcgt 6780

gagaattgga agagatggtg ggtctttgaa aaatgttgaa atgggcatga ggtagaccta 6840

cagagtctct gacaaagtgg gcataagatt cttgaagctt ggttaccagt tcggcggtga 6900

caagtacgtc tagggcgcag tagtcaagtg tttcttgaat gatgtcataa cctggttggt 6960

ttttcttttc ccacagttcg cggttgagaa ggtattcttc gcgatccttc cagtactctt 7020

ctagcggaaa cccgtctttg tctgcacggt aagatcctag catgtagaac tgattaactg 7080

ccttgtaagg gcagcagccc ttctctacgg gtagagagta tgcttgagca gcttttcgta 7140

gcgaagcgtg agtaagggca aaggtgtctc tgaccatgac tttgaggaat tggtatttga 7200

agtcgatgtc gtcacaggct ccctgttccc agagttggaa gtctacccgt ttcttgtagg 7260

cggggttggg caaagcgaaa gtaacatcat tgaagagaat cttgccggcc ctgggcatga 7320

aattgcgagt gatgcgaaaa ggctgtggta cttccgctcg gttattgata acctgggcag 7380

ctaggacgat ctcgtcgaaa ccgttgatgt tgtgtcctac gatgtataat tctatgaaac 7440

gcggcgtgcc tctgacgtga ggtagcttac tgagctcatc aaaggttagg tctgtggggt 7500

cagataaggc gtagtgttcg agagcccatt cgtgcaggtg aggattcgct ttaaggaagg 7560

aggaccagag gtccactgcc agtgctgttt gtaactggtc ccggtactga cgaaaatgcc 7620

gtccgactgc catttttct ggggtgacgc aatagaaggt ttgggggtcc tgccgccagc 7680

gatcccactt gagttttatg gcgaggtcat aggcgatgtt gacgagccgc tggtctccag 7740

agagtttcat gaccagcatg aaggggatta gctgcttgcc aaaggacccc atccaggtgt 7800

aggtttccac atcgtaggtg agaaagagcc tttctgtgcg aggatgagag ccaatcggga 7860

agaactggat ctcctgccac cagttggagg aatggctgtt gatgtgatgg aagtagaact 7920

[0006] ccctgcgacg cgccgagcat tcatgcttgt gcttgtacag acggccgcag tagtcgcagc 7980

gttgcacggg ttgtatctcg tgaatgagtt gtacctggct tcccttgacg agaaatttca 8040

gtgggaagcc gaggcctggc gattgtatct cgtgctttac tatgttgtct gcatcggcct 8100

gttcatcttc tgtctcgatg gtggtcatgc tgacgagccc tcgcgggagg caagtccaga 8160

cctcggcgcg gcaggggcgg agctcgagga cgagagcgcg caggctggag ctgtccaggg 8220

tcctgagacg ctgcggactc aggttagtag gcagtgtcag gagattaact tgcatgatct 8280

tttggagggc gtgcgggagg ttcagatagt acttgatctc aacgggtccg ttggtggaga 8340

tgtcgatggc ttgcagggtt ccgtgtccct tgggcgctac caccgtgccc ttgtttttca 8400

ttttggacgg cggtggctct gttgcttctt gcatgtttag aagcggtgtc gagggcgcgc 8460

accgggcggc aggggcggct cgggacccgg cggcatggct ggcagtggta cgtcggcgcc 8520

gcgcgcgggt aggttctggt actgcgccct gagaagactc gcatgcgcga cgacgcggcg 8580

gttgacatcc tggatctgac gcctctgggt gaaagctacc ggcccccgtga gcttgaacct 8640

gaaagagagt tcaacagaat caatctcggt atcgttgacg gcggcttgcc taaggatttc 8700

ttgcacgtca ccagagttgt cctggtaggc gatctccgcc atgaactgct cgatctcttc 8760

ctcttgaaga tctccgcggc ccgctctctc gacggtggcc gcgaggtcgt tggagatgcg 8820

cccaatgagt tgagagaatg cattcatgcc cgcctcgttc cagacgcggc tgtagaccac 8880

ggcccccacg ggatctctcg cgcgcatgac cacctgggcg aggttgagct ccacgtggcg 8940

ggtgaagacc gcatagttgc ataggcgctg gaaaaggtag ttgagtgtgg tggcgatgtg 9000

ctcggtgacg aagaaataca tgatccatcg tctcagcggc atctcgctga catcgcccag 9060

agcttccaag cgctccatgg cctcgtagaa gtccacggca aaattaaaaa actgggagtt 9120

tcgcgcggac acggtcaact cctcttccag aagacggata agttcggcga tggtggtgcg 9180

cacctcgcgc tcgaaagccc ctgggatttc ttcctcaatc tcttcttctt ccactaacat 9240

ctcttcctct tcaggtgggg ctgcaggagg aggggggaacg cggcgacgcc ggcggcgcac 9300

gggcagacgg tcgatgaatc tttcaatgac ctctccgcgg cggcggcgca tggtttcagt 9360

gacggcgcgg ccgttctcgc gcggtcgcag agtaaaaaca ccgccgcgca tctccttaaa 9420

gtggtgactg ggaggttctc cgtttgggag ggagagggcg ctgattatac attttattaa 9480

ttggcccgta gggactgcac gcagagatct gatcgtgtca agatccacgg gatctgaaaa 9540

[0007]

cctttcgacg aaagcgtcta accagtcaca gtcacaaggt aggctgagta cggcttcttg 9600

tgggcggggg tggttatgtg ttcggtctgg gtcttctgtt tcttcttcat ctcgggaagg 9660

tgagacgatg ctgctggtga tgaaattaaa gtaggcagtt ctaagacggc ggatggtggc 9720

gaggagcacc aggtctttgg gtccggcttg ctggatacgc aggcgattgg ccattcccca 9780

agcattatcc tgacatctag caagatcttt gtagtagtct tgcatgagcc gttctacggg 9840

cacttcttcc tcacccgttc tgccatgcat acgtgtgagt ccaaatccgc gcattggttg 9900

taccagtgcc aagtcagcta cgactctttc ggcgaggatg gcttgctgta cttgggtaag 9960

ggtggcttga aagtcatcaa aatccacaaa gcggtggtaa gctcctgtat taatggtgta 10020

agcacagttg gccatgactg accagttaac tgtctggtga ccagggcgca cgagctcggt 10080

gtatttaagg cgcgaatagg cgcgggtgtc aaagatgtaa tcgttgcagg tgcgcaccag 10140

atactggtac cctataagaa aatgcggcgg tggttggcgg tagagaggcc atcgttctgt 10200

agctggagcg ccaggggcga ggtcttccaa cataaggcgg tgatagccgt agatgtacct 10260

ggacatccag gtgattcctg cggcggtagt agaagcccga ggaaactcgc gtacgcggtt 10320

ccaaatgttg cgtagcggca tgaagtagtt cattgtaggc acggtttgac cagtgaggcg 10380

cgcgcagtca ttgatgctct atagacacgg agaaaatgaa agcgttcagc gactcgactc 10440

cgtagcctgg aggaacgtga acgggttggg tcgcggtgta ccccggttcg agacttgtac 10500

tcgagccggc cggagccgcg gctaacgtgg tattggcact cccgtctcga cccagcctac 10560

aaaaatccag gatacggaat cgagtcgttt tgctggtttc cgaatggcag ggaagtgagt 10620

cctatttttt ttttttgccg ctcagatgca tcccgtgctg cgacagatgc gccccccaaca 10680

acagcccccc tcgcagcagc agcagcagca atcacaaaag gctgtccctg caactactgc 10740

aactgccgcc gtgagcggtg cgggacagcc cgcctatgat ctggacttgg aagagggcga 10800

aggactggca cgtctaggtg cgccttcacc cgagcggcat ccgcgagttc aactgaaaaa 10860

agattctcgc gaggcgtatg tgccccaaca gaacctattt agagacagaa gcggcgagga 10920

gccggaggag atgcgagctt cccgctttaa cgcgggtcgt gagctgcgtc acggtttgga 10980

ccgaagacga gtgttgcggg acgaggattt cgaagttgat gaaatgacag ggatcagtcc 11040

tgccagggca cacgtggctg cagccaacct tgtatcggct tacgagcaga cagtaaagga 11100

[0008] agagcgtaac ttccaaaagt cttttaataa tcatgtgcga accctgattg cccgcgaaga 11160

agttaccctt ggtttgatgc atttgtggga tttgatggaa gctatcattc agaaccctac 11220

tagcaaacct ctgaccgccc agctgtttct ggtggtgcaa cacagcagag acaatgaggc 11280

tttcagagag gcgctgctga acatcaccga acccgagggg agatggttgt atgatcttat 11340

caacattcta cagagtatca tagtgcagga gcggagcctg ggcctggccg agaaggtggc 11400

tgccatcaat tactcggttt tgagcttggg aaaatattac gctcgcaaaa tctacaagac 11460

tccatacgtt cccatagaca aggaggtgaa gatagatggg ttctacatgc gcatgacgct 11520

caaggtcttg accctgagcg atgatcttgg ggtgtatcgc aatgacagaa tgcatcgcgc 11580

ggttagcgcc agcaggaggc gcgagttaag cgacagggaa ctgatgcaca gtttgcaaag 11640

agctctgact ggagctggaa ccgagggtga gaattacttc gacatgggag ctgacttgca 11700

gtggcagcct agtcgcaggg ctctgagcgc cgcgacggca ggatgtgagc ttccttacat 11760

agaagaggcg gatgaaggcg aggaggaaga gggcgagtac ttggaagact gatggcacaa 11820

cccgtgtttt ttgctagatg gaacagcaag caccggatcc cgcaatgcgg gcggcgctgc 11880

agagccagcc gtccggcatt aactcctcgg acgattggac ccaggccatg caacgtatca 11940

tggcgttgac gactcgcaac cccgaagcct ttagacagca accccaggcc aaccgtctat 12000

cggccatcat ggaagctgta gtgccttccc gctctaatcc cactcatgag aaggtcctgg 12060

ccatcgtgaa cgcgttggtg gagaacaaag ctattcgtcc agatgaggcc ggactggtat 12120

acaacgctct cttagaacgc gtggctcgct acaacagtag caatgtgcaa accaatttgg 12180

accgtatgat aacagatgta cgcgaagccg tgtctcagcg cgaaaggttc cagcgtgatg 12240

ccaacctggg ttcgctggtg gcgttaaatg ctttcttgag tactcagcct gctaatgtgc 12300

cgcgtggtca acaggattat actaactttt taagtgcttt gagactgatg gtatcagaag 12360

tacctcagag cgaagtgtat cagtccggtc ctgattactt ctttcagact agcagacagg 12420

gcttgcagac ggtaaatctg agccaagctt ttaaaaacct taaaggtttg tggggagtgc 12480

atgccccggt aggagaaaga gcaaccgtgt ctagcttgtt aactccgaac tcccgcctat 12540

tattactgtt ggtagctcct ttcaccgaca gcggtagcat cgaccgtaat tcctatttgg 12600

gttacctact aaacctgtat cgcgaagcca tagggcaaag tcaggtggac gagcagacct 12660

atcaagaaat tacccaagtc agtcgcgctt tgggacagga agacactggc agtttggaag 12720

[0009]

ccactctgaa cttcttgctt accaatcggt ctcaaaagat ccctcctcaa tatgctctta 12780

ctgcggagga ggagaggatc cttagatatg tgcagcagag cgtgggattg tttctgatgc 12840

aagaggggggc aactccgact gcagcactgg acatgacagc gcgaaatatg gagcccagca 12900

tgtatgccag taaccgacct ttcattaaca aactgctgga ctacttgcac agagctgccg 12960

ctatgaactc tgattatttc accaatgcca tcttaaaccc gcactggctg cccccacctg 13020

gtttctacac gggcgaatat gacatgcccg accctaatga cggatttctg tgggacgacg 13080

tggacagcga tgtttttca cctctttctg atcatcgcac gtggaaaaag gaaggcggcg 13140

atagaatgca ttcttctgca tcgctgtccg gggtcatggg tgctaccgcg gctgagcccg 13200

agtctgcaag tccttttcct agtctaccct tttctctaca cagtgtacgt agcagcgaag 13260

tgggtagaat aagtcgcccg agtttaatgg gcgaagagga gtatctaaac gattccttgc 13320

tcagaccggc aagagaaaaa aatttcccaa acaatggaat agaaagtttg gtggataaaa 13380

tgagtagatg gaagacttat gctcaggatc acagagacga gcctgggatc atggggatta 13440

caagtagagc gagccgtaga cgccagcgcc atgacagaca gaggggtctt gtgtgggacg 13500

atgaggattc ggccgatgat agcagcgtgc tggacttggg tgggagagga aggggcaacc 13560

cgtttgctca tttgcgccct cgcttgggtg gtatgttgta aaaaaaaata aaaaaaaaac 13620

tcaccaaggc catggcgacg agcgtacgtt cgttcttctt tattatctgt gtctagtata 13680

atgaggcgag tcgtgctagg cggagcggtg gtgtatccgg agggtcctcc tccttcgtac 13740

gagagcgtga tgcagcagca gcaggcgacg gcggtgatgc aatccccact ggaggctccc 13800

tttgtgcctc cgcgatacct ggcacctacg gagggcagaa acagcattcg ttattcggaa 13860

ctggcacctc agtacgatac caccaggttg tatctggtgg acaacaagtc ggcggacatt 13920

gcttctctga actatcagaa tgaccacagc aacttcttga ccacggtggt gcaaaacaat 13980

gactttaccc ctacggaagc cagcacccag accattaact ttgatgaacg atcgcggtgg 14040

ggcggtcagc taaagaccat catgcatact aacatgccaa acgtgaacga gtatatgttt 14100

agtaacaagt tcaaagcgcg tgtgatggtg tccagaaaac ctcccgacgg tgctgcagtt 14160

ggggatactt atgatcacaa gcaggatatt ttgaaatatg agtggttcga gtttactttg 14220

ccagaaggca acttttcagt tactatgact attgatttga tgaacaatgc catcatagat 14280

[0010] aattacttga aagtgggtag acagaatgga gtgcttgaaa gtgacattgg tgttaagttc 14340

gacaccagga acttcaagct gggatgggat cccgaaacca agttgatcat gcctggagtg 14400

tatacgtatg aagccttcca tcctgacatt gtcttactgc ctggctgcgg agtggatttt 14460

accgagagtc gtttgagcaa ccttcttggt atcagaaaaa aacagccatt tcaagagggt 14520

tttaagattt tgtatgaaga tttagaaggt ggtaatattc cggccctctt ggatgtagat 14580

gcctatgaga acagtaagaa agaacaaaaa gccaaaatag aagctgctac agctgctgca 14640

gaagctaagg caaacatagt tgccagcgac tctacaaggg ttgctaacgc tggagaggtc 14700

agaggagaca attttgcgcc aacacctgtt ccgactgcag aatcattatt ggccgatgtg 14760

tctgaaggaa cggacgtgaa actcactatt caacctgtag aaaaagatag taagaataga 14820

agctataatg tgttggaaga caaaatcaac acagcctatc gcagttggta tctttcgtac 14880

aattatggcg atcccgaaaa aggagtgcgt tcctggacat tgctcaccac ctcagatgtc 14940

acctgcggag cagagcaggt ctactggtcg cttccagaca tgatgaagga tcctgtcact 15000

ttccgctcca ctagacaagt cagtaactac cctgtggtgg gtgcagagct tatgcccgtc 15060

ttctcaaaga gcttctacaa cgaacaagct gtgtactccc agcagctccg ccagtccacc 15120

tcgcttacgc acgtcttcaa ccgctttcct gagaaccaga ttttaatccg tccgccggcg 15180

cccaccatta ccaccgtcag tgaaaacgtt cctgctctca cagatcacgg gaccctgccg 15240

ttgcgcagca gtatccgggg agtccaacgt gtgaccgtta ctgacgccag acgccgcacc 15300

tgtccctacg tgtacaaggc actgggcata gtcgcaccgc gcgtcctttc aagccgcact 15360

ttctaaaaaa aaaaaaaatg tccattctta tctcgcccag taataacacc ggttggggtc 15420

tgcgcgctcc aagcaagatg tacggaggcg cacgcaaacg ttctacccaa catcctgtcc 15480

gtgttcgcgg acattttcgc gctccatggg gcgccctcaa gggccgcact cgcgttcgaa 15540

ccaccgtcga tgatgtaatc gatcaggtgg ttgccgacgc ccgtaattat actcctactg 15600

cgcctacatc tactgtggat gcagttattg acagtgtagt ggctgacgct cgcaactatg 15660

ctcgacgtaa gagccggcga aggcgcattg ccagacgcca ccgagctacc actgccatgc 15720

gagccgcaag agctctgcta cgaagagcta gacgcgtggg gcgaagagcc atgcttaggg 15780

cggccagacg tgcagcttcg ggcgccagcg ccggcaggtc ccgcaggcaa gcagccgctg 15840

tcgcagcggc gactattgcc gacatggccc aatcgcgaag aggcaatgta tactgggtgc 15900

[0011]

gtgacgctgc caccggtcaa cgtgtacccg tgcgcacccg tccccctcgc acttagaaga 15960

tactgagcag tctccgatgt tgtgtcccag cggcgaggat gtccaagcgc aaatacaagg 16020

aagaaatgct gcaggttatc gcacctgaag tctacggcca accgttgaag gatgaaaaaa 16080

aaccccgcaa aatcaagcgg gttaaaaagg acaaaaaaga agaggaagat ggcgatgatg 16140

ggctggcgga gtttgtgcgc gagtttgccc cacggcgacg cgtgcaatgg cgtgggcgca 16200

aagttcgaca tgtgttgaga cctggaactt cggtggtctt tacacccggc gagcgttcaa 16260

gcgctacttt taagcgttcc tatgatgagg tgtacgggga tgatgatatt cttgagcagg 16320

cggctgaccg attaggcgag tttgcttatg gcaagcgtag tagaataact tccaaggatg 16380

agacagtgtc gataccttg gatcatggaa atcccacccc tagtcttaaa ccggtcactt 16440

tgcagcaagt gttacccgta actccgcgaa caggtgttaa acgcgaaggt gaagatttgt 16500

atcccactat gcaactgatg gtacccaaac gccagaagtt ggaggacgtt ttggagaaag 16560

taaaagtgga tccagatatt caacctgagg ttaaagtgag acccattaag caggtagcgc 16620

ctggtctggg ggtacaaact gtagacatta agattcccac tgaaagtatg gaagtgcaaa 16680

ctgaacccgc aaagcctact gccacctcca ctgaagtgca aacggatcca tggatgccca 16740

tgcctattac aactgacgcc gccggtccca ctcgaagatc ccgacgaaag tacggtccag 16800

caagtctgtt gatgcccaat tatgttgtac acccatctat tattcctact cctggttacc 16860

gaggcactcg ctactatcgc agccgaaaca gtacctcccg ccgtcgccgc aagacacctg 16920

caaatcgcag tcgtcgccgt agacgcacaa gcaaaccgac tcccggcgcc ctggtgcggc 16980

aagtgtaccg caatggtagt gcggaacctt tgacactgcc gcgtgcgcgt taccatccga 17040

gtatcatcac ttaatcaatg ttgccgctgc ctccttgcag atatggccct cacttgtcgc 17100

cttcgcgttc ccatcactgg ttaccgagga agaaactcgc gccgtagaag agggatgttg 17160

ggacgcggaa tgcgacgcta caggcgacgg cgtgctatcc gcaagcaatt gcggggtggt 17220

tttttaccag ccttaattcc aattatcgct gctgcaattg gcgcgatacc aggcatagct 17280

tccgtggcgg ttcaggcctc gcaacgacat tgacattgga aaaaaacgta taaataaaaa 17340

aaaaaaaata caatggactc tgacactcct ggtcctgtga ctatgttttc ttagagatgg 17400

aagacatcaa tttttcatcc ttggctccgc gacacggcac gaagccgtac atgggcacct 17460

[0012] ggagcgacat cggcacgagc caactgaacg ggggcgcctt caattggagc agtatctgga 17520

gcgggcttaa aaattttggc tcaaccataa aaacatacgg gaacaaagct tggaacagca 17580

gtacaggaca ggcgcttaga aataaactta aagaccagaa cttccaacaa aaagtagtcg 17640

atgggatagc ttccggcatc aatggagtgg tagatttggc taaccaggct gtgcagaaaa 17700

agataaacag tcgtttggac ccgccgccag caaccccagg tgaaatgcaa gtggaggaag 17760

aaattcctcc gccagaaaaa cgaggcgaca agcgtccgcg tcccgatttg gaagagacgc 17820

tggtgacgcg cgtagatgaa ccgccttctt atgaggaagc aacgaagctt ggaatgccca 17880

ccactagacc gatagcccca atggccaccg gggtgatgaa accttctcag ttgcatcgac 17940

ccgtcacctt ggatttgccc cctccccctg ctgctactgc tgtacccgct tctaagcctg 18000

tcgctgcccc gaaaccagtc gccgtagcca ggtcacgtcc cgggggcgct cctcgtccaa 18060

atgcgcactg gcaaaatact ctgaacagca tcgtgggtct aggcgtgcaa agtgtaaaac 18120

gccgtcgctg cttttaatta aatatggagt agcgcttaac ttgcctatct gtgtatatgt 18180

gtcattacac gccgtcacag cagcagagga aaaaaggaag aggtcgtgcg tcgacgctga 18240

gttactttca agatggccac cccatcgatg ctgccccaat gggcatacat gcacatcgcc 18300

ggacaggatg cttcggagta cctgagtccg ggtctggtgc agttcgcccg cgccacagac 18360

acctacttca atctgggaaa taagtttaga aatcccaccg tagcgccgac ccacgatgtg 18420

accaccgacc gtagccagcg gctcatgttg cgcttcgtgc ccgttgaccg ggaggacaat 18480

acatactctt acaaagtgcg gtacaccctg gccgtgggcg acaacagagt gctggatatg 18540

gccagcacgt tctttgacat taggggtgtg ttggacagag gtcccagttt caaaccctat 18600

tctggtacgg cttacaactc cctggctcct aaaggcgctc caaatacatc tcagtggatt 18660

gcagaaggtg taaaaaatac aactggtgag gaacacgtaa cagaagagga aaccaatact 18720

actacttaca cttttggcaa tgctcctgta aaagctgaag ctgaaattac aaaagaagga 18780

ctcccagtag gtttggaagt ttcagatgaa gaaagtaaac cgatttatgc tgataaaaca 18840

tatcagccag aacctcagct gggagatgaa acttggactg accttgatgg aaaaaccgaa 18900

aagtatggag gcagggctct caaacccgat actaagatga aaccatgcta cgggtccttt 18960

gccaaaccta ctaatgtgaa aggcggtcag gcaaaacaaa aaacaacgga gcagccaaat 19020

cagaaagtcg aatatgatat cgacatggag ttttttgatg cggcatcgca gaaaacaaac 19080

[0013]

ttaagtccta aaattgtcat gtatgcagaa aatgtaaatt tggaaactcc agacactcat 19140

gtagtgtaca aacctggaac agaagacaca agttccgaag ctaatttggg acaacaatct 19200

atgcccaaca gacccaacta cattggcttc agagataact ttattggact tatgtactat 19260

aacagtactg gtaacatggg ggtgctggct ggtcaagcgt ctcagttaaa tgcagtggtt 19320

gacttgcagg acagaaacac agaactttct taccaactct tgcttgactc tctgggcgac 19380

agaaccagat actttagcat gtggaatcag gctgtggaca gttatgatcc tgatgtacgt 19440

gttattgaaa atcatggtgt ggaagatgaa cttcccaact actgttttcc actggacggc 19500

ataggtgttc caacaaccag ttacaaatca atagttccaa atggagacaa tgcgcctaat 19560

tggaaggaac ctgaagtaaa tggaacaagt gagatcggac agggtaattt gtttgccatg 19620

gaaattaacc ttcaagccaa tctatggcga agtttccttt attccaatgt ggctctatat 19680

ctcccagact cgtacaaata caccccgtcc aatgtcactc ttccagaaaa caaaaacacc 19740

tacgactaca tgaacgggcg ggtggtgccg ccatctctag tagacaccta tgtgaacatt 19800

ggtgccaggt ggtctctgga tgccatggac aatgtcaacc cattcaacca ccaccgtaac 19860

gctggcttgc gttaccgatc catgcttctg ggtaacggac gttatgtgcc tttccacata 19920

caagtgcctc aaaaattctt cgctgttaaa aacctgctgc ttctcccagg ctcctacact 19980

tatgagtgga actttaggaa ggatgtgaac atggttctac agagttccct cggtaacgac 20040

ctgcgggtag atggcgccag catcagtttc acgagcatca acctctatgc tacttttttc 20100

cccatggctc acaacaccgc ttccaccctt gaagccatgc tgcggaatga caccaatgat 20160

cagtcattca acgactacct atctgcagct aacatgctct accccattcc tgccaatgca 20220

accaatattc ccatttccat tccttctcgc aactgggcgg ctttcagagg ctggtcattt 20280

accagactga aaaccaaaga aactccctct ttggggtctg gatttgaccc ctactttgtc 20340

tattctggtt ctattcccta cctggatggt accttctacc tgaaccacac ttttaagaag 20400

gtttccatca tgtttgactc ttcagtgagc tggcctggaa atgacaggtt actatctcct 20460

aacgaatttg aaataaagcg cactgtggat ggcgaaggct acaacgtagc ccaatgcaac 20520

atgaccaaag actggttctt ggtacagatg ctcgccaact acaacatcgg ctatcagggc 20580

ttctacattc cagaaggata caaagatcgc atgtattcat ttttcagaaa cttccagccc 20640

[0014] atgagcaggc aggtggttga tgaggtcaat tacaaagact tcaaggccgt cgccataccc 20700

taccaacaca acaactctgg ctttgtgggt tacatggctc cgaccatgcg ccaaggtcaa 20760

ccctatcccg ctaactatcc ctatccactc attggaacaa ctgccgtaaa tagtgttacg 20820

cagaaaaagt tcttgtgtga cagaaccatg tggcgcatac cgttctcgag caacttcatg 20880

tctatggggg cccttacaga cttgggacag aatatgctct atgccaactc agctcatgct 20940

ctggacatga cctttgaggt ggatcccatg gatgagccca ccctgcttta tcttctcttc 21000

gaagttttcg acgtggtcag agtgcatcag ccacaccgcg gcatcatcga ggcagtctac 21060

ctgcgtacac cgttctcggc cggtaacgct accacgtaag aagcttcttg cttcttgcaa 21120

atagcagctg caaccatggc ctgcggatcc caaaacggct ccagcgagca agagctcaga 21180

gccattgtcc aagacctggg ttgcggaccc tatttttgg gaacctacga taagcgcttc 21240

ccggggttca tggccccga taagctcgcc tgtgccattg taaatacggc cggacgtgag 21300

acgggggggag agcactggtt ggctttcggt tggaacccac gttctaacac ctgctacctt 21360

tttgatcctt ttggattctc ggatgatcgt ctcaaacaga tttaccagtt tgaatatgag 21420

ggtctcctgc gccgcagcgc tcttgctacc aaggaccgct gtattacgct ggaaaaatct 21480

acccagaccg tgcagggtcc ccgttctgcc gcctgcggac ttttctgctg catgttcctt 21540

cacgcctttg tgcactggcc tgaccgtccc atggacggaa accccaccat gaaattgcta 21600

actggagtgc caaacaacat gcttcattct cctaaagtcc agcccaccct gtgtgacaat 21660

caaaaagcac tctaccattt tcttaatacc cattcgcctt attttcgctc ccatcgtaca 21720

cacatcgaaa gggccactgc gttcgaccgt atggatgttc aataatgact catgtaaaca 21780

acgtgttcaa taaacatcac tttatttttt tacatgtatc aaggctctgc attacttatt 21840

tatttacaag tcgaatgggt tctgacgaga atcagaatga cccgcaggca gtgatacgtt 21900

gcggaactga tacttgggtt gccacttgaa ttcgggaatc accaacttgg gaaccggtat 21960

atcgggcagg atgtcactcc acagctttct ggtcagctgc aaagctccaa gcaggtcagg 22020

agccgaaatc ttgaaatcac aattaggacc agtgctttga gcgcgagagt tgcggtacac 22080

cggattgcag cactgaaaca ccatcagcga cggatgtctc acgcttgcca gcacggtggg 22140

atctgcaatc atgcccacat ccagatcttc agcattggca atgctgaacg gggtcatctt 22200

gcaggtctgc ctacccatgg cgggcaccca attaggcttg tggttgcaat cgcagtgcag 22260

[0015]

ggggatcagt atcatcttgg cctgatcctg tctgattcct ggatacacgg ctctcatgaa 22320

agcatcatat tgcttgaaag cctgctgggc tttactaccc tcggtataaa acatcccgca 22380

ggacctgctc gaaaactggt tagctgcaca gccggcatca ttcacacagc agcgggcgtc 22440

attgttagct atttgcacca cacttctgcc ccagcggttt tgggtgattt tggttcgctc 22500

gggattctcc tttaaggctc gttgtccgtt ctcgctggcc acatccatct cgataatctg 22560

ctccttctga atcataatat tgccatgcag gcacttcagc ttgccctcat aatcattgca 22620

gccatgaggc cacaacgcac agcctgtaca ttcccaatta tggtgggcga tctgagaaaa 22680

agaatgtatc attccctgca gaaatcttcc catcatcgtg ctcagtgtct tgtgactagt 22740

gaaagttaac tggatgcctc ggtgctcctc gtttacgtac tggtgacaga tgcgcttgta 22800

ttgttcgtgt tgctcaggca ttagtttaaa agaggttcta agttcgttat ccagcctgta 22860

cttctccatc agcagacaca tcacttccat gcctttctcc caagcagaca ccaggggcaa 22920

gctaatcgga ttcttaacag tgcaggcagc agctccttta gccagagggt catctttagc 22980

gatcttctca atgcttcttt tgccatcctt ctcaacgatg cgcacgggcg ggtagctgaa 23040

acccactgct acaagttgcg cctcttctct ttcttcttcg ctgtcttgac tgatgtcttg 23100

catggggata tgtttggtct tccttggctt ctttttgggg ggtatcggag gaggaggact 23160

gtcgctccgt tccggagaca gggaggattg tgacgtttcg ctcaccatta ccaactgact 23220

gtcggtagaa gaacctgacc ccacacggcg acaggtgttt ctcttcgggg gcagaggtgg 23280

aggcgattgc gaagggctgc ggtccgacct ggaaggcgga tgactggcag aaccccttcc 23340

gcgttcgggg gtgtgctccc tgtggcggtc gcttaactga tttccttcgc ggctggccat 23400

tgtgttctcc taggcagaga aacaacagac atggaaactc agccattgct gtcaacatcg 23460

ccacgagtgc catcacatct cgtcctcagc gacgaggaaa aggagcagag cttaagcatt 23520

ccaccgccca gtcctgccac cacctctacc ctagaagata aggaggtcga cgcatctcat 23580

gacatgcaga ataaaaaagc gaaagagtct gagacagaca tcgagcaaga cccgggctat 23640

gtgacaccgg tggaacacga ggaagagttg aaacgctttc tagagagaga ggatgaaaac 23700

tgcccaaaac aacgagcaga taactatcac caagatgctg gaaataggga tcagaacacc 23760

gactacctca tagggcttga cggggaagac gcgctcctta aacatctagc aagacagtcg 23820

[0016] ctcatagtca aggatgcatt attggacaga actgaagtgc ccatcagtgt ggaagagctc 23880

agccgcgcct acgagcttaa cctcttttca cctcgtactc cccccaaacg tcagccaaac 23940

ggcacctgcg agccaaatcc tcgcttaaac ttttatccag cttttgctgt gccagaagta 24000

ctggctacct atcacatctt ttttaaaaat caaaaaattc cagtctcctg ccgcgctaat 24060

cgcacccgcg ccgatgccct actcaatctg ggacctggtt cacgcttacc tgatatagct 24120

tccttggaag aggttccaaa gatcttcgag ggtctgggca ataatgagac tcgggccgca 24180

aatgctctgc aaaagggaga aaatggcatg gatgagcatc acagcgttct ggtggaattg 24240

gaaggcgata atgccagact cgcagtactc aagcgaagca tcgaggtcac acacttcgca 24300

tatcccgctg tcaacctgcc ccctaaagtc atgacggcgg tcatggacca gttactcatt 24360

aagcgcgcaa gtccccttc agaagacatg catgacccag atgcctgtga tgagggtaaa 24420

ccagtggtca gtgatgagca gctaacccga tggctgggca ccgactctcc cagggatttg 24480

gaagagcgtc gcaagcttat gatggccgtg gtgctggtta ccgtagaact agagtgtctc 24540

cgacgtttct ttaccgattc agaaaccttg cgcaaactcg aagagaatct gcactacact 24600

tttagacacg gctttgtgcg gcaggcatgc aagatatcta acgtggaact caccaacctg 24660

gtttcctaca tgggtattct gcatgagaat cgcctaggac aaagcgtgct gcacagcacc 24720

ctgaaggggg aagcccgccg tgattacatc cgcgattgtg tctatctgta cctgtgccac 24780

acgtggcaaa ccggcatggg tgtatggcag caatgtttag aagaacagaa cttgaaagag 24840

cttgacaagc tcttacagaa atctcttaag gttctgtgga cagggttcga cgagcgcacc 24900

gtcgcttccg acctggcaga cctcatcttc ccagagcgtc tcagggttac tttgcgaaac 24960

ggattgcctg actttatgag ccagagcatg cttaacaatt ttcgctcttt catcctggaa 25020

cgctccggta tcctgcccgc cacctgctgc gcactgccct ccgactttgt gcctctcacc 25080

taccgcgagt gccccccgcc gctatggagt cactgctacc tgttccgtct ggccaactat 25140

ctctcctacc actcggatgt gatcgaggat gtgagcggag acggcttgct ggagtgtcac 25200

tgccgctgca atctgtgcac gccccaccgg tccctagctt gcaacccccа gttgatgagc 25260

gaaacccaga taataggcac ctttgaattg caaggcccca gcagccaagg cgatgggtct 25320

tctcctgggc aaagtttaaa actgaccccg ggactgtgga cctccgccta cttgcgcaag 25380

tttgctccgg aagattacca cccctatgaa atcaagttct atgaggacca atcacagcct 25440

[0017]

ccaaaggccg aactttcggc ctgcgtcatc acccaggggg caattctggc ccaattgcaa 25500

gccatccaaa aatcccgcca agaatttcta ctgaaaaagg gtaagggggt ctaccttgac 25560

ccccagaccg gcgaggaact caacacaagg ttccctcagg atgtcccaac gacgagaaaa 25620

caagaagttg aaggtgcagc cgccgccccc agaagatatg gaggaagatt gggacagtca 25680

ggcagaggag gcggaggagg acagtctgga ggacagtctg gaggaagaca gtttggagga 25740

ggaaaacgag gaggcagagg aggtggaaga agtaaccgcc gacaaacagt tatcctcggc 25800

tgcggagaca agcaacagcg ctaccatctc cgctccgagt cgaggaaccc ggcggcgtcc 25860

cagcagtaga tgggacgaga ccggacgctt cccgaaccca accagcgctt ccaagaccgg 25920

taagaaggat cggcagggat acaagtcctg gcgggggcat aagaatgcca tcatctcctg 25980

cttgcatgag tgcgggggca acatatcctt cacgcggcgc tacttgctat tccaccatgg 26040

ggtgaacttt ccgcgcaatg ttttgcatta ctaccgtcac ctccacagcc cctactatag 26100

ccagcaaatc ccggcagtct cgacagataa agacagcggc ggcgacctcc aacagaaaac 26160

cagcagcggc agttagaaaa tacacaacaa gtgcagcaac aggaggatta aagattacag 26220

ccaacgagcc agcgcaaacc cgagagttaa gaaatcggat ctttccaacc ctgtatgcca 26280

tcttccagca gagtcggggt caagagcagg aactgaaaat aaaaaaccga tctctgcgtt 26340

cgctcaccag aagttgtttg tatcacaaga gcgaagatca acttcagcgc actctcgagg 26400

acgccgaggc tctcttcaac aagtactgcg cgctgactct taaagagtag gcagcgaccg 26460

cgcttattca aaaaaggcgg gaattacatc atcctcgaca tgagtaaaga aattcccacg 26520

ccttacatgt ggagttatca accccaaatg ggattggcgg caggcgcctc ccaggactac 26580

tccacccgca tgaattggct cagcgccggg ccttctatga tttctcgagt taatgatata 26640

cgcgcctacc gaaaccaaat acttttggaa cagtcagctc ttaccaccac gccccgccaa 26700

caccttaatc ccagaaattg gcccgccgcc ctagtgtacc aggaaagtcc cgctcccacc 26760

actgtattac ttcctcgaga cgcccaggcc gaagtccaaa tgactaatgc aggtgcgcag 26820

ttagctggcg gctccaccct atgtcgtcac aggcctcggc ataatataaa acgcctgatg 26880

atcagaggcc gaggtatcca gctcaacgac gagtcggtga gctctccgct tggtctacga 26940

ccagacggaa tctttcagat tgccggctgc gggagatctt ccttcacccc tcgtcaggct 27000

[0018] gttctgactt tggaaagttc gtcttcgcaa ccccgctcgg gcggaatcgg gaccgttcaa 27060

tttgtggagg agtttactcc ctctgtctac ttcaacccct tctccggatc tcctgggcat 27120

tacccggacg agttcatacc gaacttcgac gcgattagcg agtcagtgga cggctacgat 27180

tgatgtctgg tgacgcggct gagctatctc ggctgcgaca tctagaccac tgccgccgct 27240

ttcgctgctt tgcccgggaa ctcattgagt tcatctactt cgaactcccc aaggatcacc 27300

ctcaaggtcc ggcccacgga gtgcggattt ctatcgaagg caaaatagac tctcgcctgc 27360

aacgaatttt ctcccagcgg cccgtgctga tcgagcgaga ccagggaaac accacggttt 27420

ccatctactg catttgtaat caccccggat tgcatgaaag cctttgctgt cttatgtgta 27480

ctgagtttaa taaaaactga attaagactc tcctacggac tgccgcttct tcaacccgga 27540

ttttacaacc agaagaacga aacttttcct gtcgtccagg actctgttaa cttcaccttt 27600

cctactcaca aactagaagc tcaacgacta caccgctttt ccagaagcat tttccctact 27660

aatactactt tcaaaaccgg aggtgagctc caaggtcttc ctacagaaaa cccttgggtg 27720

gaagcgggcc ttgtagtgct aggaattctt gcgggtgggc ttgtgattat tctttgctac 27780

ctatacacac cttgcttcac tttcttagtg gtgttgtggt attggtttaa aaaatggggc 27840

ccatactagt cttgcttgtt ttactttcgc ttttggaacc gggttctgcc aattacgatc 27900

catgtctaga cttcgaccca gaaaactgca cacttacttt tgcacccgac acaagccgca 27960

tctgtggagt tcatcgcctc tcttacgaac ttggccccca acgacaaaaa tttacctgca 28020

tggtgggaat caaccccata gttatcaccc agcaaagtgg agatactaag ggttgcattc 28080

actgctcctg cgattccatc gagtgcacct acaccctgct gaagacccta tgcggcctaa 28140

gagacctgct accaatgaat taaaaaatga ttaataaaaa atcacttact tgaaatcagc 28200

aataaggtct ctgttgaaat tttctcccag cagcacctca cttccctctt cccaactctg 28260

gtattctaaa ccccgttcag cggcatactt tctccatact ttaaagggga tgtcaaattt 28320

tagctcctct cctgtaccca caatcttcat gtctttcttc ccagatgacc aagagagtcc 28380

ggctcagtga ctccttcaac cctgtctacc cctatgaaga tgaaagcacc tcccaacacc 28440

cctttataaa cccagggttt atttccccaa atggcttcac acaaagccca aacggagttc 28500

ttactttaaa atgtttaacc ccactaacaa ccacaggcgg atctctacag ctaaaagtgg 28560

gagggggact tacagtggat gacaccaacg gttttttgaa agaaaacata agtgccacca 28620

[0019]

caccactcgt taagactggt cactctatag gtttaccact aggagccgga ttgggaacga 28680

atgaaaataa actttgtatc aaattaggac aaggacttac attcaattca aacaacattt 28740

gcattgatga caatattaac accttatgga caggagtcaa ccccaccgaa gccaactgtc 28800

aaatcatgaa ctccagtgaa tctaatgatt gcaaattaat tctaacacta gttaaaactg 28860

gagcactagt cactgcattt gtttatgtta taggagtatc taacaatttt aatatgctaa 28920

ctacacacag aaatataaat tttactgcag agctgttttt cgattctact ggtaatttac 28980

taactagact ctcatccctc aaaactccac ttaatcataa atcaggacaa aacatggcta 29040

ctggtgccat tactaatgct aaaggtttca tgcccagcac gactgcctat cctttcaatg 29100

ataattctag agaaaaagaa aactacattt acggaacttg ttactacaca gctagtgatc 29160

gcactgcttt tcccattgac atatctgtca tgcttaaccg aagagcaata aatgacgaga 29220

catcatattg tattcgtata acttggtcct ggaacacagg agatgcccca gaggtgcaaa 29280

cctctgctac aaccctagtc acctccccat ttacctttta ctacatcaga gaagacgact 29340

gacaaataaa gtttaacttg tttatttgaa aatcaattca caaaatccga gtagttattt 29400

tgcctccccc ttcccattta acagaataca ccaatctctc cccacgcaca gctttaaaca 29460

tttggatacc attagatata gacatggttt tagattccac attccaaaca gtttcagagc 29520

gagccaatct ggggtcagtg atagataaaa atccatcggg atagtctttt aaagcgcttt 29580

cacagtccaa ctgctgcgga tgcgactccg gagtctggat cacggtcatc tggaagaaga 29640

acgatgggaa tcataatccg aaaacggtat cggacgattg tgtctcatca aacccacaag 29700

cagccgctgt ctgcgtcgct ccgtgcgact gctgtttatg ggatcagggt ccacagtgtc 29760

ctgaagcatg attttaatag cccttaacat caactttctg gtgcgatgcg cgcagcaacg 29820

cattctgatt tcactcaaat ctttgcagta ggtacaacac attattacaa tattgtttaa 29880

taaaccataa ttaaaagcgc tccagccaaa actcatatct gatataatcg cccctgcatg 29940

accatcatac caaagtttaa tataaattaa atgacgttcc ctcaaaaaca cactacccac 30000

atacatgatc tcttttggca tgtgcatatt aacaatctgt ctgtaccatg gacaacgttg 30060

gttaatcatg caacccaata taaccttccg gaaccacact gccaacaccg ctcccccagc 30120

catgcattga agtgaaccct gctgattaca atgacaatga agaacccaat tctctcgacc 30180

[0020] gtgaatcact tgagaatgaa aaatatctat agtggcacaa catagacata aatgcatgca 30240

tcttctcata atttttaact cctcaggatt tagaaacata tcccagggaa taggaagctc 30300

ttgcagaaca gtaaagctgg cagaacaagg aagaccacga acacaactta cactatgcat 30360

agtcatagta tcacaatctg gcaacagcgg gtggtcttca gtcatagaag ctcgggtttc 30420

attttcctca caacgtggta actgggctct ggtgtaaggg tgatgtctgg cgcatgatgt 30480

cgagcgtgcg cgcaaccttg tcataatgga gttgcttcct gacattctcg tattttgtat 30540

agcaaaacgc ggccctggca gaacacactc ttcttcgcct tctatcctgc cgcttagcgt 30600

gttccgtgtg atagttcaag tacaaccaca ctcttaagtt ggtcaaaaga atgctggctt 30660

cagttgtaat caaaactcca tcgcatctaa tcgttctgag gaaatcatcc aagcaatgca 30720

actggattgt gtttcaagca ggagaggaga gggaagagac ggaagaacca tgttaatttt 30780

tattccaaac gatctcgcag tacttcaaat tgtagatcgc gcagatggca tctctcgccc 30840

ccactgtgtt ggtgaaaaag cacagctaga tcaaaagaaa tgcgattttc aaggtgctca 30900

acggtggctt ccagcaaagc ctccacgcgc acatccaaga acaaaagaat accaaaagaa 30960

ggagcatttt ctaactcctc aatcatcata ttacattcct gcaccattcc cagataattt 31020

tcagctttcc agccttgaat tattcgtgtc agttcttgtg gtaaatccaa tccacacatt 31080

acaaacaggt cccggagggc gccctccacc accattctta aacacaccct cataatgaca 31140

aaatatcttg ctcctgtgtc acctgtagcg aattgagaat ggcaacatca attgacatgc 31200

ccttggctct aagttcttct ttaagttcta gttgtaaaaa ctctctcata ttatcaccaa 31260

actgcttagc cagaagcccc ccgggaacaa gagcagggga cgctacagtg cagtacaagc 31320

gcagacctcc ccaattggct ccagcaaaaa caagattgga ataagcatat tgggaaccgc 31380

cagtaatatc atcgaagttg ctggaaatat aatcaggcag agtttcttgt aaaaattgaa 31440

taaaagaaaa atttgccaaa aaaacattca aaacctctgg gatgcaaatg caataggtta 31500

ccgcgctgcg ctccaacatt gttagttttg aattagtctg caaaaataaa aaaaaaaaca 31560

agcgtcatat catagtagcc tgacgaacag atggataaat cagtctttcc atcacaagac 31620

aagccacagg gtctccagct cgaccctcgt aaaacctgtc atcatgatta aacaacagca 31680

ccgaaagttc ctcgcggtga ccagcatgaa taattcttga tgaagcatac aatccagaca 31740

tgttagcatc agttaacgag aaaaaacagc caacatagcc tttgggtata attatgctta 31800

[0021]

atcgtaagta tagcaaagcc acccctcgcg gatacaaagt aaaaggcaca ggagaataaa 31860

aaatataatt atttctctgc tgctgttcag gcaacgtcgc ccccggtccc tctaaataca 31920

catacaaagc ctcatcagcc atggcttacc agacaaagta cagcgggcac acaaagcaca 31980

agctctaaag tgactctcca acctctccac aatatatata tacacaagcc ctaaactgac 32040

gtaatgggag taaagtgtaa aaaatcccgc caaacccaac acacaccccg aaactgcgtc 32100

accagggaaa agtacagttt cacttccgca atcccaacag gcgtaacttc ctctttctca 32160

cggtacgtga tatcccacta acttgcaacg tcattttccc acggtcgcac cgccccttt 32220

agccgttaac cccacagcca atcaccacac gatccacact ttttaaaatc acctcattta 32280

catattggca ccattccatc tataaggtat attatataga ta 32322

<210> 2
<211> 11978
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd1穿梭载体

<400> 2

ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

[0022] tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

[0023]

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

[0024] tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg 4680

ttctgccaat tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc 4740

[0025]

acccgacaca agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg 4800

acaaaaattt acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga 4860

tactaagggt tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa 4920

gaccctatgc ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc 4980

acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt 5040

ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta 5100

aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca 5160

gatgaccaag agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccct atgaagatga 5220

aagcacctcc caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca 5280

aagcccaaac ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc 5340

tctacagcta aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga 5400

aaacataagt gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg 5460

agccggattg ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt 5520

caattcaaac aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc 5580

caccgaagcc aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct 5640

aacactagtt aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa 5700

caattttaat atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga 5760

ttctactggt aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc 5820

aggacaaaac atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac 5880

tgcctatcct ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta 5940

ctacacagct agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag 6000

agcaataaat gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga 6060

tgccccagag gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta 6120

catcagagaa gacgactgac aaataaagtt taacttgttt atttgaaaat caattcacaa 6180

aatccgagta gttattttgc ctccccccttc ccatttaaca gaatacacca atctctcccc 6240

acgcacagct ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag attccacatt 6300

ccaaacagtt tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc catcgggata 6360

gtcttttaaa gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag tctggatcac 6420

ggtcatctgg aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg acgattgtgt 6480

ctcatcaaac ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct gtttatggga 6540

tcagggtcca cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa ctttctggtg 6600

cgatgcgcgc agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt acaacacatt 6660

attacaatat tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact catatctgat 6720

ataatcgccc ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg acgttccctc 6780

aaaaacacac tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac aatctgtctg 6840

taccatggac aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa ccacactgcc 6900

aacaccgctc ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg acaatgaaga 6960

acccaattct ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt ggcacaacat 7020

agacataaat gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag aaacatatcc 7080

[0026] cagggaatag gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag accacgaaca 7140

caacttacac tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg gtcttcagtc 7200

atagaagctc gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt gtaagggtga 7260

tgtctggcgc atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt gcttcctgac 7320

attctcgtat tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc ttcgccttct 7380

atcctgccgc ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc ttaagttggt 7440

caaaagaatg ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg ttctgaggaa 7500

atcatccaag caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg aagagacgga 7560

agaaccatgt taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt agatcgcgca 7620

gatggcatct ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca aaagaaatgc 7680

gattttcaag gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccaagaaca 7740

aaagaatacc aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta cattcctgca 7800

ccattcccag ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt tcttgtggta 7860

aatccaatcc acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc attcttaaac 7920

acaccctcat aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat tgagaatggc 7980

aacatcaatt gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt gtaaaaactc 8040

tctcatatta tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag caggggacgc 8100

tacagtgcag tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa gattggaata 8160

agcatattgg gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat caggcagagt 8220

ttcttgtaaa aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa cctctgggat 8280

gcaaatgcaa taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat tagtctgcaa 8340

aaataaaaaa aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg gataaatcag 8400

tctttccatc acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa acctgtcatc 8460

atgattaaac aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa ttcttgatga 8520

agcatacaat ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa catagccttt 8580

gggtataatt atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat acaaagtaaa 8640

aggcacagga gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca acgtcgcccc 8700

[0027]

cggtccctct aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga caaagtacag 8760

cgggcacaca aagcacaagc tctaaagtga ctctccaacc tctccacaat atatatatac 8820

acaagcccta aactgacgta atgggagtaa agtgtaaaaa atcccgccaa acccaacaca 8880

caccccgaaa ctgcgtcacc agggaaaagt acagtttcac ttccgcaatc ccaacaggcg 8940

taacttcctc tttctcacgg tacgtgatat cccactaact tgcaacgtca ttttcccacg 9000

gtcgcaccgc ccctttagc cgttaacccc acagccaatc accacacgat ccacactttt 9060

taaaatcacc tcatttacat attggcacca ttccatctat aaggtatatt atatagatag 9120

gcgcgccctc tcttaaggta gcatcgggat cgagtccctg agagaacatc ctcaatcccg 9180

atctatcctt agatccgagg aatatcgaaa tcagttacgc tagggataac agggtaatat 9240

agcatcccct cggattgcta tctaccggct cgtcagctat gatctctcga tttcgatcaa 9300

gaaatctcat tggttacctt gggctatcga aaccagtcaa gtcagctact tggcgagatc 9360

gacttgtctg agtttcgact acgctcagaa ttgcgtcagc gcctatcgcc aggtattact 9420

ccaatcccga atatccgagc ctgagagaac atcctcaatc ccgatctatc cttagatccg 9480

aggaatatcg aaatcgttta aatcttttct tgatggtaaa tcattcgaat ataagaatgg 9540

agagacgaat ggggaaacga caaagatgac attctttggt ccttctggtg aggttctcaa 9600

gtttttggtt aatcctgtca acaacttata tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt 9660

tgaagagata aattgcactg aaatctagta atattttatc tgattaataa gatgatcttc 9720

ttgagatcgt tttggtctgc gcgtaatctc ttgctctgaa aacgaaaaaa ccgccttgca 9780

gggcggtttt tcgaaggttc tctgagctac caactctttg aaccgaggta actggcttgg 9840

cagagcgcag tcaccaaaac ttgtcctttc agtttagcct taaccggcgc atgacttcaa 9900

gactaactct gctaaatcaa ttaccagtgg ctgctgccag tggtgctttt gcatgtcttt 9960

ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcggac tgaacggggg 10020

gttcgtgcat acagtccagc ttggagcgaa ctgcctaccc ggaactgagt gtcaggcgtg 10080

gaatgagaca aacgcggcca taacagcgga atgacaccgg taaaccgaaa ggcaggaaca 10140

ggagagcgca cgagggagcc gccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg 10200

tttcgccacc actgatttga gcgtcagatt tcgtgatgct tgtcaggggg gcggagccta 10260

[0028] tggaaaaacg gctttgccgc ggccctctca cttccctgtt aagtatcttc ctggcatctt 10320

ccaggaaatc tccgccccgt tcgtaagcca tttccgctcg ccgcagtcga acgaccgagc 10380

gtagcgagtc agtgagcgag gaagcggaat atatcctgta tcacatattc tgctgacgca 10440

ccggtgcggc ctttttttctc ctgccacatg aagcacttca ctgacaccct catcagtgcc 10500

aacatagtaa gccagtatac actccgctaa tttaaacgtg gtgtaccgag aacgatcctc 10560

tcagtgcgat ctcgacgatc agtggtattc cgacatatcg ttgcttggca gtcagccagt 10620

cgatcctagc ttgggaccca ggaagtccaa tcgtcagata ttgtactcag cctggtcacg 10680

gcagcgtacc gatctcgtaa ctataacggt cctaaggtag cgaactagat attgatagtc 10740

tgatcggtca acgtataatc gagtcctagc ttttgcaaac atctatcaag agacaggatc 10800

agcaggaggc tttcgcatga ttgaacaaga tggattgcac gcaggttctc cggcggcttg 10860

ggtggagagg ctattcggct atgactgggc acaacagaca atcggctgct ctgatgccgc 10920

cgtgttccgg ctgtcagcgc aggggcgtcc ggttcttttt gtcaagaccg acctgtccgg 10980

tgccctgaat gaactgcaag acgaggcagc gcggctatcg tggctggcga cgacgggcgt 11040

tccttgcgcg gctgtgctcg acgttgtcac tgaagcggga agggactggc tgctattggg 11100

cgaagtgccg gggcaggatc tcctgtcatc tcaccttgct cctgccgaga aagtatccat 11160

catggctgat gcaatgcggc ggctgcatac gcttgatccg gctacctgcc cattcgacca 11220

ccaagcgaaa catcgcatcg agcgagcacg tactcggatg gaagccggtc ttgtcgatca 11280

ggatgatctg gacgaagagc atcaggggct cgcgccagcc gaactgttcg ccaggctcaa 11340

ggcgtctatg cccgacggcg aggatctcgt cgtgacccac ggcgatgcct gcttgccgaa 11400

tatcatggtg gaaaatggcc gcttttctgg attcatcgac tgtggccgtc tgggtgtggc 11460

ggaccgctat caggacatag cgttggctac ccgtgatatt gctgaagagc ttggcggcga 11520

atgggctgac cgcttccttg tgctttacgg tatcgccgcg cccgattcgc agcgcatcgc 11580

cttctatcgc cttcttgacg agttcttctg accgattcta ggtgcattgg cgcagaaaaa 11640

aatgcctgat gcgacgctgc gcgtcttata ctcccacata tgccagattc agcaacggat 11700

acggcttccc caacttgccc acttccatac gtgtcctcct taccagaaat ttatccttaa 11760

ggtccgtaac tataacggtc ctaaggtagc gaatcgacct agctctatcg aatctccctc 11820

gtttcgagct tacgcgaact agcctctggc gatagcatcc gaggggcagg catctatgtc 11880

[0029] gggtgcggag aaagaggtaa tgtcaagttc gatctgattg cttggcataa agtccgatgg 11940

ttcgagtaga ctcagttcaa cctctctctt aaggtagc 11978

<210> 3
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物196

<400> 3
ttataggcgc gccctctctt aaggtagcat cggg 34

<210> 4
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物197

<400> 4

ttataggcgc gccgctacct taagagagag gttga 35

<210> 5
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物198

<400> 5
ttggcggcgc gcctatctat ataatatacc 30

<210> 6
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物199

<400> 6
ttggcggcgc gcctatcta 19

[0030]

<210> 7
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物200

<400> 7
aatgcaaatc tgtgagggg 19

<210> 8
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物201

<400> 8
cttagtggtg ttgtggtatt gg 22

<210> 9
<211> 19

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物202

<400> 9
atcgccttct atcgccttc 19

<210> 10
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物203

<400> 10
agcagtgcaa atcacagtc 19

<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

[0031]

<220>
<223> 引物204

<400> 11
caaactgagt ctgctgtcg 19

<210> 12
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物205

<400> 12
ataaaggggt gttgggagg 19

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物206

<400> 13
ccctcgtaaa acctgtcatc 20

<210> 14
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物207

<400> 14
cccattcgtc tctccattc 19

<210> 15
<211> 12105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.0穿梭载体

<400> 15

[0032]

ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

[0033]

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

[0034] cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg 4680

ttctgccaat tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc 4740

acccgacaca agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg 4800

[0035]

acaaaaattt acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga 4860

tactaagggt tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa 4920

gaccctatgc ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc 4980

acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt 5040

ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta 5100

aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca 5160

gtggccggcc atgaccaaga gagtccggct cagtgactcc ttcaaccctg tctaccccta 5220

tgaagatgaa agcacctccc aacacccctt tataaaccca gggtttattt ccccaaatgg 5280

cttcacacaa agcccaaacg gagttcttac tttaaaatgt ttaaccccac taacaaccac 5340

aggcggatct ctacagctaa aagtgggagg gggacttaca gtggatgaca ccaacggttt 5400

tttgaaagaa aacataagtg ccaccacacc actcgttaag actggtcact ctataggttt 5460

accactagga gccggattgg gaacgaatga aaataaactt tgtatcaaat taggacaagg 5520

acttacattc aattcaaaca acatttgcat tgatgacaat attaacacct tatggacagg 5580

agtcaacccc accgaagcca actgtcaaat catgaactcc agtgaatcta atgattgcaa 5640

attaattcta acactagtta aaactggagc actagtcact gcatttgttt atgttatagg 5700

agtatctaac aattttaata tgctaactac acacagaaat ataaatttta ctgcagagct 5760

gtttttcgat tctactggta atttactaac tagactctca tccctcaaaa ctccacttaa 5820

tcataaatca ggacaaaaca tggctactgg tgccattact aatgctaaag gtttcatgcc 5880

cagcacgact gcctatcctt tcaatgataa ttctagagaa aaagaaaact acatttacgg 5940

aacttgttac tacacagcta gtgatcgcac tgcttttccc attgacatat ctgtcatgct 6000

taaccgaaga gcaataaatg acgagacatc atattgtatt cgtataactt ggtcctggaa 6060

cacaggagat gccccagagg tgcaaacctc tgctacaacc ctagtcacct ccccatttac 6120

cttttactac atcagagaag acgactgaca aataaaatcg ctatccatcg aagatggatg 6180

tgtgttggtt ttttgtgtga tttgtgcgat cgctatgcgg ccgcttacct gcaggggtta 6240

ccacacaaaa aaccaacaca ccctaaagct cgatctccga cttgtttatt tgaaaatcaa 6300

ttcacaaaat ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca tttaacagaa tacaccaatc 6360

[0036] tctccccacg cacagcttta aacatttgga taccattaga tatagacatg gttttagatt 6420

ccacattcca aacagtttca gagcgagcca atctggggtc agtgatagat aaaaatccat 6480

cgggatagtc ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg cggatgcgac tccggagtct 6540

ggatcacggt catctggaag aagaacgatg ggaatcataa tccgaaaacg gtatcggacg 6600

attgtgtctc atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt cgctccgtgc gactgctgtt 6660

tatgggatca gggtccacag tgtcctgaag catgatttta atagccctta acatcaactt 6720

tctggtgcga tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc aaatctttgc agtaggtaca 6780

acacattatt acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa gcgctccagc caaaactcat 6840

atctgatata atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt ttaatataaa ttaaatgacg 6900

ttccctcaaa aacacactac ccacatacat gatctctttt ggcatgtgca tattaacaat 6960

ctgtctgtac catggacaac gttggttaat catgcaaccc aatataacct tccggaacca 7020

cactgccaac accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa ccctgctgat tacaatgaca 7080

atgaagaacc caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa tgaaaaatat ctatagtggc 7140

acaacataga cataaatgca tgcatcttct cataattttt aactcctcag gatttagaaa 7200

catatcccag ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag ctggcagaac aaggaagacc 7260

acgaacacaa cttacactat gcatagtcat agtatcacaa tctggcaaca gcgggtggtc 7320

ttcagtcata gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt ggtaactggg ctctggtgta 7380

agggtgatgt ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac cttgtcataa tggagttgct 7440

tcctgacatt ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct ggcagaacac actcttcttc 7500

gccttctatc ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt caagtacaac cacactctta 7560

agttggtcaa aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac tccatcgcat ctaatcgttc 7620

tgaggaaatc atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca agcaggagag gagagggaag 7680

agacggaaga accatgttaa tttttattcc aaacgatctc gcagtacttc aaattgtaga 7740

tcgcgcagat ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa aaagcacagc tagatcaaaa 7800

gaaatgcgat tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca aagcctccac gcgcacatcc 7860

aagaacaaaa gaataccaaa agaaggagca ttttctaact cctcaatcat catattacat 7920

tcctgcacca ttcccagata attttcagct ttccagcctt gaattattcg tgtcagttct 7980

[0037]

tgtggtaaat ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga gggcgccctc caccaccatt 8040

cttaaacaca ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg tgtcacctgt agcgaattga 8100

gaatggcaac atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc ttctttaagt tctagttgta 8160

aaaactctct catattatca ccaaactgct tagccagaag ccccccggga acaagagcag 8220

gggacgctac agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt ggctccagca aaaacaagat 8280

tggaataagc atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa gttgctggaa atataatcag 8340

gcagagtttc ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc caaaaaaaca ttcaaaacct 8400

ctgggatgca aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa cattgttagt tttgaattag 8460

tctgcaaaaa taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt agcctgacga acagatggat 8520

aaatcagtct ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc agctcgaccc tcgtaaaacc 8580

tgtcatcatg attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg gtgaccagca tgaataattc 8640

ttgatgaagc atacaatcca gacatgttag catcagttaa cgagaaaaaa cagccaacat 8700

agcctttggg tataattatg cttaatcgta agtatagcaa agccaccccc cgcggataca 8760

aagtaaaagg cacaggagaa taaaaaatat aattatttct ctgctgctgt tcaggcaacg 8820

tcgcccccgg tccctctaaa tacacataca aagcctcatc agccatggct taccagacaa 8880

agtacagcgg gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc tccaacctct ccacaatata 8940

tatatacaca agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt gtaaaaaatc ccgccaaacc 9000

caacacacac cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca gtttcacttc cgcaatccca 9060

acaggcgtaa cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc actaacttgc aacgtcattt 9120

tcccacggtc gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca gccaatcacc acacgatcca 9180

cacttttaa aatcacctca tttacatatt ggcaccattc catctataag gtatattata 9240

tagataggcg cgccctctct taaggtagca tcgggatcga gtccctgaga gaacatcctc 9300

aatcccgatc tatccttaga tccgaggaat atcgaaatca gttacgctag ggataacagg 9360

gtaatatagc atcccctcgg attgctatct accggctcgt cagctatgat ctctcgattt 9420

cgatcaagaa atctcattgg ttaccttggg ctatcgaaac cagtcaagtc agctacttgg 9480

cgagatcgac ttgtctgagt ttcgactacg ctcagaattg cgtcagcgcc tatcgccagg 9540

[0038] tattactcca atcccgaata tccgagcctg agagaacatc ctcaatcccg atctatcctt 9600

agatccgagg aatatcgaaa tcgtttaaat cttttcttga tggtaaatca ttcgaatata 9660

agaatggaga gacgaatggg gaaacgacaa agatgacatt ctttggtcct tctggtgagg 9720

ttctcaagtt tttggttaat cctgtcaaca acttatatcg tatggggctg acttcaggtg 9780

ctacatttga agagataaat tgcactgaaa tctagtaata ttttatctga ttaataagat 9840

gatcttcttg agatcgtttt ggtctgcgcg taatctcttg ctctgaaaac gaaaaaaccg 9900

ccttgcaggg cggtttttcg aaggttctct gagctaccaa ctctttgaac cgaggtaact 9960

ggcttggcag agcgcagtca ccaaaacttg tcctttcagt ttagccttaa ccggcgcatg 10020

acttcaagac taactctgct aaatcaatta ccagtggctg ctgccagtgg tgcttttgca 10080

tgtctttccg ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcggactga 10140

acgggggttt cgtgcataca gtccagcttg gagcgaactg cctacccgga actgagtgtc 10200

aggcgtggaa tgagacaaac gcggccataa cagcggaatg acaccggtaa accgaaaggc 10260

aggaacagga gagcgcacga gggagccgcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc 10320

tgtcgggttt cgccaccact gatttgagcg tcagatttcg tgatgcttgt caggggggcg 10380

gagcctatgg aaaaacggct ttgccgcggc cctctcactt ccctgttaag tatcttcctg 10440

gcatcttcca ggaaatctcc gccccgttcg taagccattt ccgctcgccg cagtcgaacg 10500

accgagcgta gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaatata tcctgtatca catattctgc 10560

tgacgcaccg gtgcggcctt ttttctcctg ccacatgaag cacttcactg acaccctcat 10620

cagtgccaac atagtaagcc agtatacact ccgctaattt aaacgtggtg taccgagaac 10680

gatcctctca gtgcgatctc gacgatcagt ggtattccga catatcgttg cttggcagtc 10740

agccagtcga tcctagcttg ggacccagga agtccaatcg tcagatattg tactcagcct 10800

ggtcacggca gcgtaccgat ctcgtaacta taacggtcct aaggtagcga actagatatt 10860

gatagtctga tcggtcaacg tataatcgag tcctagcttt tgcaaacatc tatcaagaga 10920

caggatcagc aggaggcttt cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccgg 10980

cggcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg 11040

atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgtccggt tctttttgtc aagaccgacc 11100

tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg gctatcgtgg ctggcgacga 11160

[0039]

cgggcgttcc ttgcgcggct gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc 11220

tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gccgagaaag 11280

tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct acctgcccat 11340

tcgaccacca agcgaaacat cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg 11400

tcgatcagga tgatctggac gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca 11460

ggctcaaggc gtctatgccc gacggcgagg atctcgtcgt gacccacggc gatgcctgct 11520

tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggccgtctgg 11580

gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctacccg tgatattgct gaagagcttg 11640

gcggcgaatg ggctgaccgc ttccttgtgc tttacggtat cgccgcgccc gattcgcagc 11700

gcatcgcctt ctatcgcctt cttgacgagt tcttctgacc gattctaggt gcattggcgc 11760

agaaaaaaat gcctgatgcg acgctgcgcg tcttatactc ccacatatgc cagattcagc 11820

aacggatacg gcttccccaa cttgcccact tccatacgtg tcctccttac cagaaattta 11880

tccttaaggt ccgtaactat aacggtccta aggtagcgaa tcgacctagc tctatcgaat 11940

ctccctcgtt tcgagcttac gcgaactagc ctctggcgat agcatccgag gggcaggcat 12000

ctatgtcggg tgcggagaaa gaggtaatgt caagttcgat ctgattgctt ggcataaagt 12060

ccgatggttc gagtagactc agttcaacct ctctcttaag gtagc 12105

<210> 16
<211> 2350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.0合成片段

<400> 16
gggcccatac tagtcttgct tgttttactt tcgcttttgg aaccgggttc tgccaattac 60

gatccatgtc tagacttcga cccagaaaac tgcacactta cttttgcacc cgacacaagc 120

cgcatctgtg gagttcatcg cctctcttac gaacttggcc cccaacgaca aaaatttacc 180

tgcatggtgg gaatcaaccc catagttatc acccagcaaa gtggagatac taagggttgc 240

attcactgct cctgcgattc catcgagtgc acctacaccc tgctgaagac cctatgcggc 300

[0040] ctaagagacc tgctaccaat gaattaaaaa atgattaata aaaaatcact tacttgaaat 360

cagcaataag gtctctgttg aaattttctc ccagcagcac ctcacttccc tcttcccaac 420

tctggtattc taaaccccgt tcagcggcat actttctcca tactttaaag gggatgtcaa 480

attttagctc ctctcctgta cccacaatct tcatgtcttt cttcccagtg gccggccatg 540

accaagagag tccggctcag tgactccttc aaccctgtct acccctatga agatgaaagc 600

acctcccaac acccctttat aaacccaggg tttatttccc caaatggctt cacacaaagc 660

ccaaacggag ttcttacttt aaaatgttta accccactaa caaccacagg cggatctcta 720

cagctaaaag tgggaggggg acttacagtg gatgacacca acggtttttt gaaagaaaac 780

ataagtgcca ccacaccact cgttaagact ggtcactcta taggtttacc actaggagcc 840

ggattgggaa cgaatgaaaa taaactttgt atcaaattag gacaaggact tacattcaat 900

tcaaacaaca tttgcattga tgacaatatt aacaccttat ggacaggagt caaccccacc 960

gaagccaact gtcaaatcat gaactccagt gaatctaatg attgcaaatt aattctaaca 1020

ctagttaaaa ctggagcact agtcactgca tttgtttatg ttataggagt atctaacaat 1080

tttaatatgc taactacaca cagaaatata aattttactg cagagctgtt tttcgattct 1140

actggtaatt tactaactag actctcatcc ctcaaaactc cacttaatca taaatcagga 1200

caaaacatgg ctactggtgc cattactaat gctaaaggtt tcatgcccag cacgactgcc 1260

tatcctttca atgataattc tagagaaaaa gaaaactaca tttacggaac ttgttactac 1320

acagctagtg atcgcactgc ttttcccatt gacatatctg tcatgcttaa ccgaagagca 1380

ataaatgacg agacatcata ttgtattcgt ataacttggt cctggaacac aggagatgcc 1440

ccagaggtgc aaacctctgc tacaacccta gtcacctccc catttacctt ttactacatc 1500

agagaagacg actgacaaat aaaatcgcta tccatcgaag atggatgtgt gttggttttt 1560

tgtgtgattt gtgcgatcgc tatgcggccg cttacctgca ggggttacca cacaaaaaac 1620

caacacaccc taaagctcga tctccgactt gtttatttga aaatcaattc acaaaatccg 1680

agtagttatt ttgcctcccc cttcccattt aacagaatac accaatctct ccccacgcac 1740

agctttaaac atttggatac cattagatat agacatggtt ttagattcca cattccaaac 1800

agtttcagag cgagccaatc tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg gatagtcttt 1860

taaagcgctt tcacagtcca actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga tcacggtcat 1920

[0041]

ctggaagaag aacgatggga atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt gtgtctcatc 1980

aaacccacaa gcagccgctg tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat gggatcaggg 2040

tccacagtgt cctgaagcat gattttaata gcccttaaca tcaactttct ggtgcgatgc 2100

gcgcagcaac gcattctgat ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca cattattaca 2160

atattgttta ataaaccata attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc tgatataatc 2220

gcccctgcat gaccatcata ccaaagttta atataaatta aatgacgttc cctcaaaaac 2280

acactaccca catacatgat ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg tctgtaccat 2340

ggacaacgtt 2350

<210> 17
<211> 11987
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.1穿梭载体

<400> 17

ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

[0042] cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

[0043]

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

ctttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

[0044] tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg 4680

ttctgccaat tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc 4740

acccgacaca agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg 4800

[0045]

acaaaaattt acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga 4860

tactaagggt tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa 4920

gaccctatgc ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc 4980

acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt 5040

ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta 5100

aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca 5160

gagcggccgc atgaccaaga gagtccggct cagtgactcc ttcaaccctg tctaccccta 5220

tgaagatgaa agcacctccc aacacccctt tataaaccca gggtttattt ccccaaatgg 5280

cttcacacaa agcccaaacg gagttcttac tttaaaatgt ttaaccccac taacaaccac 5340

aggcggatct ctacagctaa aagtgggagg gggacttaca gtggatgaca ccaacggttt 5400

tttgaaagaa aacataagtg ccaccacacc actcgttaag actggtcact ctataggttt 5460

accactagga gccggattgg gaacgaatga aaataaactt tgtatcaaat taggacaagg 5520

acttacattc aattcaaaca acatttgcat tgatgacaat attaacacct tatggacagg 5580

agtcaacccc accgaagcca actgtcaaat catgaactcc agtgaatcta atgattgcaa 5640

attaattcta acactagtta aaactggagc actagtcact gcatttgttt atgttatagg 5700

agtatctaac aattttaata tgctaactac acacagaaat ataaatttta ctgcagagct 5760

gtttttcgat tctactggta atttactaac tagactctca tccctcaaaa ctccacttaa 5820

tcataaatca ggacaaaaca tggctactgg tgccattact aatgctaaag gtttcatgcc 5880

cagcacgact gcctatcctt tcaatgataa ttctagagaa aaagaaaact acatttacgg 5940

aacttgttac tacacagcta gtgatcgcac tgcttttccc attgacatat ctgtcatgct 6000

taaccgaaga gcaataaatg acgagacatc atattgtatt cgtataactt ggtcctggaa 6060

cacaggagat gccccagagg tgcaaacctc tgctacaacc ctagtcacct ccccatttac 6120

cttttactac atcagagaag acgactgaca aataaagttt aacttgttta tttgaaaatc 6180

aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc tccccccttcc catttaacag aatacaccaa 6240

tctctcccca cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca tggttttaga 6300

ttccacattc caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag ataaaaatcc 6360

atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg actccggagt 6420

ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa cggtatcgga 6480

cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt gcgactgctg 6540

tttatgggat cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct taacatcaac 6600

tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt gcagtaggta 6660

caacacatta ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca gccaaaactc 6720

atatctgata taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata aattaaatga 6780

cgttccctca aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg catattaaca 6840

atctgtctgt accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac cttccggaac 6900

cacactgcca acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg attacaatga 6960

caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat atctatagtg 7020

gcacaacata gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc aggatttaga 7080

aacatatccc agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga acaaggaaga 7140

[0046] ccacgaacac aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa cagcgggtgg 7200

tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg ggctctggtg 7260

taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat aatggagttg 7320

cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac acactcttct 7380

tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca accacactct 7440

taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc atctaatcgt 7500

tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag aggagaggga 7560

agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact tcaaattgta 7620

gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca gctagatcaa 7680

aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc acgcgcacat 7740

ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc atcatattac 7800

attcctgcac cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt cgtgtcagtt 7860

cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc tccaccacca 7920

ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct gtagcgaatt 7980

gagaatggca acatcaattg acatgccctt ggctctaagt tcttctttaa gttctagttg 8040

taaaaactct ctcatattat caccaaactg cttagccaga agcccccccgg gaacaagagc 8100

aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag caaaaacaag 8160

attggaataa gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg aaatataatc 8220

aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa cattcaaaac 8280

ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta gttttgaatt 8340

agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac gaacagatgg 8400

ataaatcagt ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac cctcgtaaaa 8460

cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag catgaataat 8520

tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa aacagccaac 8580

atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc ctcgcggata 8640

caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct gttcaggcaa 8700

cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg cttaccagac 8760

[0047]

aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct ctccacaata 8820

tatatataca caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa tcccgccaaa 8880

cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact tccgcaatcc 8940

caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt gcaacgtcat 9000

tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca ccacacgatc 9060

cacacttttt aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata aggtatatta 9120

tatagatagg cgcgccctct cttaaggtag catcgggatc gagtccctga gagaacatcc 9180

tcaatcccga tctatcctta gatccgagga atatcgaaat cagttacgct agggataaca 9240

gggtaatata gcatcccctc ggattgctat ctaccggctc gtcagctatg atctctcgat 9300

ttcgatcaag aaatctcatt ggttaccttg ggctatcgaa accagtcaag tcagctactt 9360

ggcgagatcg acttgtctga gtttcgacta cgctcagaat tgcgtcagcg cctatcgcca 9420

ggtattactc caatcccgaa tatccgagcc tgagagaaca tcctcaatcc cgatctatcc 9480

ttagatccga ggaatatcga aatcgtttaa atcttttctt gatggtaaat cattcgaata 9540

taagaatgga gagacgaatg gggaaacgac aaagatgaca ttctttggtc cttctggtga 9600

ggttctcaag tttttggtta atcctgtcaa caacttatat cgtatggggc tgacttcagg 9660

tgctacattt gaagagataa attgcactga aatctagtaa tattttatct gattaataag 9720

atgatcttct tgagatcgtt ttggtctgcg cgtaatctct tgctctgaaa acgaaaaaac 9780

cgccttgcag ggcggttttt cgaaggttct ctgagctacc aactctttga accgaggtaa 9840

ctggcttggc agagcgcagt caccaaaact tgtcctttca gtttagcctt aaccggcgca 9900

tgacttcaag actaactctg ctaaatcaat taccagtggc tgctgccagt ggtgcttttg 9960

catgtctttc cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcggact 10020

gaacgggggg ttcgtgcata cagtccagct tggagcgaac tgcctacccg gaactgagtg 10080

tcaggcgtgg aatgagacaa acgcggccat aacagcggaa tgacaccggt aaaccgaaag 10140

gcaggaacag gagagcgcac gagggagccg ccaggggaa acgcctggta tctttatagt 10200

cctgtcgggt ttcgccacca ctgatttgag cgtcagattt cgtgatgctt gtcaggggg 10260

cggagcctat ggaaaaacgg ctttgccgcg gccctctcac ttccctgtta agtatcttcc 10320

[0048] tggcatcttc caggaaatct ccgccccgtt cgtaagccat ttccgctcgc cgcagtcgaa 10380

cgaccgagcg tagcgagtca gtgagcgagg aagcggaata tatcctgtat cacatattct 10440

gctgacgcac cggtgcggcc ttttttctcc tgccacatga agcacttcac tgacaccctc 10500

atcagtgcca acatagtaag ccagtataca ctccgctaat ttaaacgtgg tgtaccgaga 10560

acgatcctct cagtgcgatc tcgacgatca gtggtattcc gacatatcgt tgcttggcag 10620

tcagccagtc gatcctagct tgggacccag gaagtccaat cgtcagatat tgtactcagc 10680

ctggtcacgg cagcgtaccg atctcgtaac tataacggtc ctaaggtagc gaactagata 10740

ttgatagtct gatcggtcaa cgtataatcg agtcctagct tttgcaaaca tctatcaaga 10800

gacaggatca gcaggaggct ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc 10860

ggcggcttgg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa tcggctgctc 10920

tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca ggggcgtccg gttctttttg tcaagaccga 10980

cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggcgac 11040

gacgggcgtt ccttgcgcgg ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct 11100

gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa 11160

agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgccc 11220

attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct 11280

tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc 11340

caggctcaag gcgtctatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccacg gcgatgcctg 11400

cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact gtggccgtct 11460

gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct 11520

tggcggcgaa tgggctgacc gcttccttgt gctttacggt atcgccgcgc ccgattcgca 11580

gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga ccgattctag gtgcattggc 11640

gcagaaaaaa atgcctgatg cgacgctgcg cgtcttatac tcccacatat gccagattca 11700

gcaacggata cggcttcccc aacttgccca cttccatacg tgtcctcctt accagaaatt 11760

tatccttaag gtccgtaact ataacggtcc taaggtagcg aatcgaccta gctctatcga 11820

atctccctcg tttcgagctt acgcgaacta gcctctggcg atagcatccg aggggcaggc 11880

atctatgtcg ggtgcggaga aagaggtaat gtcaagttcg atctgattgc ttggcataaa 11940

[0049]

gtccgatggt tcgagtagac tcagttcaac ctctctctta aggtagc 11987

<210> 18
<211> 2232
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> - ColoAd2.1 DNA (PCR)片段

<400> 18
gggcccatac tagtcttgct tgttttactt tcgcttttgg aaccgggttc tgccaattac 60

gatccatgtc tagacttcga cccagaaaac tgcacactta cttttgcacc cgacacaagc 120

cgcatctgtg gagttcatcg cctctcttac gaacttggcc cccaacgaca aaaatttacc 180

tgcatggtgg gaatcaaccc catagttatc acccagcaaa gtggagatac taagggttgc 240

attcactgct cctgcgattc catcgagtgc acctacaccc tgctgaagac cctatgcggc 300

ctaagagacc tgctaccaat gaattaaaaa atgattaata aaaaatcact tacttgaaat 360

cagcaataag gtctctgttg aaattttctc ccagcagcac ctcacttccc tcttcccaac 420

tctggtattc taaaccccgt tcagcggcat actttctcca tactttaaag gggatgtcaa 480

attttagctc ctctcctgta cccacaatct tcatgtcttt cttcccagag cggccgcatg 540

accaagagag tccggctcag tgactccttc aaccctgtct acccctatga agatgaaagc 600

acctcccaac acccctttat aaacccaggg tttatttccc caaatggctt cacacaaagc 660

ccaaacggag ttcttacttt aaaatgttta accccactaa caaccacagg cggatctcta 720

cagctaaaag tgggaggggg acttacagtg gatgacacca acggtttttt gaaagaaaac 780

ataagtgcca ccacaccact cgttaagact ggtcactcta taggtttacc actaggagcc 840

ggattgggaa cgaatgaaaa taaactttgt atcaaattag gacaaggact tacattcaat 900

tcaaacaaca tttgcattga tgacaatatt aacaccttat ggacaggagt caaccccacc 960

gaagccaact gtcaaatcat gaactccagt gaatctaatg attgcaaatt aattctaaca 1020

ctagttaaaa ctggagcact agtcactgca tttgtttatg ttataggagt atctaacaat 1080

tttaatatgc taactacaca cagaaatata aattttactg cagagctgtt tttcgattct 1140

actggtaatt tactaactag actctcatcc ctcaaaactc cacttaatca taaatcagga 1200

[0050] caaaacatgg ctactggtgc cattactaat gctaaaggtt tcatgcccag cacgactgcc 1260

tatcctttca atgataattc tagagaaaaa gaaaactaca tttacggaac ttgttactac 1320

acagctagtg atcgcactgc ttttcccatt gacatatctg tcatgcttaa ccgaagagca 1380

ataaatgacg agacatcata ttgtattcgt ataacttggt cctggaacac aggagatgcc 1440

ccagaggtgc aaacctctgc tacaacccta gtcacctccc catttacctt ttactacatc 1500

agagaagacg actgacaaat aaagtttaac ttgtttattt gaaaatcaat tcacaaaatc 1560

cgagtagtta ttttgcctcc cccttcccat ttaacagaat acaccaatct ctccccacgc 1620

acagctttaa acatttggat accattagat atagacatgg ttttagattc cacattccaa 1680

acagtttcag agcgagccaa tctggggtca gtgatagata aaaatccatc gggatagtct 1740

tttaaagcgc tttcacagtc caactgctgc ggatgcgact ccggagtctg gatcacggtc 1800

atctggaaga agaacgatgg gaatcataat ccgaaaacgg tatcggacga ttgtgtctca 1860

tcaaacccac aagcagccgc tgtctgcgtc gctccgtgcg actgctgttt atgggatcag 1920

ggtccacagt gtcctgaagc atgattttaa tagcccttaa catcaacttt ctggtgcgat 1980

gcgcgcagca acgcattctg atttcactca aatctttgca gtaggtacaa cacattatta 2040

caatattgtt taataaacca taattaaaag cgctccagcc aaaactcata tctgatataa 2100

tcgcccctgc atgaccatca taccaaagtt taatataaat taaatgacgt tccctcaaaa 2160

acacactacc cacatacatg atctcttttg gcatgtgcat attaacaatc tgtctgtacc 2220

atggacaacg tt 2232

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物274

<400> 20
ttcggatccg ggcccatact agtcttgc 28

[0051]

<210> 21
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物275

<400> 21
catgcggccg ctctgggaag aaagacatga aga 33

<210> 22
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物276

<400> 22
tatgcggccg catgaccaag agagtccg 28

<210> 23
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物277

<400> 23
tgcgaattca acgttgtcca tggtacagac 30

<210> 24
<211> 543
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.1 PCR 1片段

<400> 24
ggatccgggc ccatactagt cttgcttgtt ttactttcgc ttttggaacc gggttctgcc 60

aattacgatc catgtctaga cttcgaccca gaaaactgca cacttacttt tgcacccgac 120

acaagccgca tctgtggagt tcatcgcctc tcttacgaac ttggcccccа acgacaaaaa 180

[0052] tttacctgca tggtgggaat caaccccata gttatcaccc agcaaagtgg agatactaag 240

ggttgcattc actgctcctg cgattccatc gagtgcacct acaccctgct gaagacccta 300

tgcggcctaa gagacctgct accaatgaat taaaaaatga ttaataaaaa atcacttact 360

tgaaatcagc aataaggtct ctgttgaaat tttctcccag cagcacctca cttccctctt 420

cccaactctg gtattctaaa ccccgttcag cggcatactt tctccatact ttaaagggga 480

tgtcaaattt tagctcctct cctgtaccca caatcttcat gtctttcttc ccagagcggc 540

cgc 543

<210> 25
<211> 1709
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.1 PCR 2片段

<400> 25
gcggccgcat gaccaagaga gtccggctca gtgactcctt caaccctgtc tacccctatg 60

aagatgaaag cacctcccaa caccccttta taaacccagg gtttatttcc ccaaatggct 120

tcacacaaag cccaaacgga gttcttactt taaaatgttt aaccccacta acaaccacag 180

gcggatctct acagctaaaa gtgggagggg gacttacagt ggatgacacc aacggttttt 240

tgaaagaaaa cataagtgcc accacaccac tcgttaagac tggtcactct ataggtttac 300

cactaggagc cggattggga acgaatgaaa ataaactttg tatcaaatta ggacaaggac 360

ttacattcaa ttcaaacaac atttgcattg atgacaatat taacacctta tggacaggag 420

tcaaccccac cgaagccaac tgtcaaatca tgaactccag tgaatctaat gattgcaaat 480

taattctaac actagttaaa actggagcac tagtcactgc atttgtttat gttataggag 540

tatctaacaa ttttaatatg ctaactacac acagaaatat aaattttact gcagagctgt 600

ttttcgattc tactggtaat ttactaacta gactctcatc cctcaaaact ccacttaatc 660

ataaatcagg acaaaacatg gctactggtg ccattactaa tgctaaaggt ttcatgccca 720

gcacgactgc ctatcctttc aatgataatt ctagagaaaa agaaaactac atttacggaa 780

cttgttacta cacagctagt gatcgcactg cttttcccat tgacatatct gtcatgctta 840

accgaagagc aataaatgac gagacatcat attgtattcg tataacttgg tcctggaaca 900

[0053] caggagatgc cccagaggtg caaacctctg ctacaaccct agtcacctcc ccatttacct 960

tttactacat cagagaagac gactgacaaa taaagtttaa cttgtttatt tgaaaatcaa 1020

ttcacaaaat ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca tttaacagaa tacaccaatc 1080

tctccccacg cacagcttta aacatttgga taccattaga tatagacatg gttttagatt 1140

ccacattcca aacagtttca gagcgagcca atctggggtc agtgatagat aaaaatccat 1200

cgggatagtc ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg cggatgcgac tccggagtct 1260

ggatcacggt catctggaag aagaacgatg ggaatcataa tccgaaaacg gtatcggacg 1320

attgtgtctc atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt cgctccgtgc gactgctgtt 1380

tatgggatca gggtccacag tgtcctgaag catgatttta atagccctta acatcaactt 1440

tctggtgcga tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc aaatctttgc agtaggtaca 1500

acacattatt acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa gcgctccagc caaaactcat 1560

atctgatata atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt ttaatataaa ttaaatgacg 1620

ttccctcaaa aacacactac ccacatacat gatctctttt ggcatgtgca tattaacaat 1680

ctgtctgtac catggacaac gttgaattc 1709

<210> 26
<211> 11997
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.4穿梭载体

<400> 26

[0054]

ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

[0055] ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

[0056]

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg 4680

ttctgccaat tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc 4740

acccgacaca agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg 4800

acaaaaattt acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga 4860

tactaagggt tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa 4920

gaccctatgc ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc 4980

acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt 5040

ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta 5100

aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca 5160

gatgaccaag agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccct atgaagatga 5220

[0057] aagcacctcc caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca 5280

aagcccaaac ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc 5340

tctacagcta aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga 5400

aaacataagt gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg 5460

agccggattg ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt 5520

caattcaaac aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc 5580

caccgaagcc aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct 5640

aacactagtt aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa 5700

caattttaat atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga 5760

ttctactggt aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc 5820

aggacaaaac atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac 5880

tgcctatcct ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta 5940

ctacacagct agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag 6000

agcaataaat gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga 6060

tgccccagag gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta 6120

catcagagaa gacgactgac aaataaagtt tgcgatcgct accctgcagg aacttgttta 6180

tttgaaaatc aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc tccccccttcc catttaacag 6240

aatacaccaa tctctcccca cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca 6300

tggttttaga ttccacattc caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag 6360

ataaaaatcc atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg 6420

actccggagt ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa 6480

cggtatcgga cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt 6540

gcgactgctg tttatgggat cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct 6600

taacatcaac tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt 6660

gcagtaggta caacacatta ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca 6720

gccaaaactc atatctgata taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata 6780

aattaaatga cgttccctca aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg 6840

[0058]

catattaaca atctgtctgt accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac 6900

cttccggaac cacactgcca acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg 6960

attacaatga caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat 7020

atctatagtg gcacaacata gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc 7080

aggatttaga aacatatccc agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga 7140

acaaggaaga ccacgaacac aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa 7200

cagcgggtgg tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg 7260

ggctctggtg taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat 7320

aatggagttg cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac 7380

acactcttct tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca 7440

accacactct taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc 7500

atctaatcgt tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag 7560

aggagaggga agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact 7620

tcaaattgta gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca 7680

gctagatcaa aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc 7740

acgcgcacat ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc 7800

atcatattac attcctgcac cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt 7860

cgtgtcagtt cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc 7920

tccaccacca ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct 7980

gtagcgaatt gagaatggca acatcaattg acatgccctt ggctctaagt tcttctttaa 8040

gttctagttg taaaaactct ctcatattat caccaaactg cttagccaga agccccccgg 8100

gaacaagagc aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag 8160

caaaaacaag attggaataa gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg 8220

aaatataatc aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa 8280

cattcaaaac ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta 8340

gttttgaatt agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac 8400

[0059] gaacagatgg ataaatcagt ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac 8460

cctcgtaaaa cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag 8520

catgaataat tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa 8580

aacagccaac atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc 8640

ctcgcggata caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct 8700

gttcaggcaa cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg 8760

cttaccagac aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct 8820

ctccacaata tatatataca caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa 8880

tcccgccaaa cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact 8940

tccgcaatcc caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt 9000

gcaacgtcat tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca 9060

ccacacgatc cacacttttt aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata 9120

aggtatatta tatagatagg cgcgccctct cttaaggtag catcgggatc gagtccctga 9180

gagaacatcc tcaatcccga tctatcctta gatccgagga atatcgaaat cagttacgct 9240

agggataaca gggtaatata gcatcccctc ggattgctat ctaccggctc gtcagctatg 9300

atctctcgat ttcgatcaag aaatctcatt ggttaccttg ggctatcgaa accagtcaag 9360

tcagctactt ggcgagatcg acttgtctga gtttcgacta cgctcagaat tgcgtcagcg 9420

cctatcgcca ggtattactc caatcccgaa tatccgagcc tgagagaaca tcctcaatcc 9480

cgatctatcc ttagatccga ggaatatcga aatcgtttaa atcttttctt gatggtaaat 9540

cattcgaata taagaatgga gagacgaatg gggaaacgac aaagatgaca ttctttggtc 9600

cttctggtga ggttctcaag tttttggtta atcctgtcaa caacttatat cgtatggggc 9660

tgacttcagg tgctacattt gaagagataa attgcactga aatctagtaa tattttatct 9720

gattaataag atgatcttct tgagatcgtt ttggtctgcg cgtaatctct tgctctgaaa 9780

acgaaaaaac cgccttgcag ggcggttttt cgaaggttct ctgagctacc aactctttga 9840

accgaggtaa ctggcttggc agagcgcagt caccaaaact tgtcctttca gtttagcctt 9900

aaccggcgca tgacttcaag actaactctg ctaaatcaat taccagtggc tgctgccagt 9960

ggtgcttttg catgtctttc cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag 10020

[0060]

cggtcggact gaacgggggg ttcgtgcata cagtccagct tggagcgaac tgcctacccg 10080

gaactgagtg tcaggcgtgg aatgagacaa acgcggccat aacagcggaa tgacaccggt 10140

aaaccgaaag gcaggaacag gagagcgcac gagggagccg ccaggggaa acgcctggta 10200

tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacca ctgatttgag cgtcagattt cgtgatgctt 10260

gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgg ctttgccgcg gccctctcac ttccctgtta 10320

agtatcttcc tggcatcttc caggaaatct ccgccccgtt cgtaagccat ttccgctcgc 10380

cgcagtcgaa cgaccgagcg tagcgagtca gtgagcgagg aagcggaata tatcctgtat 10440

cacatattct gctgacgcac cggtgcggcc ttttttctcc tgccacatga agcacttcac 10500

tgacaccctc atcagtgcca acatagtaag ccagtataca ctccgctaat ttaaacgtgg 10560

tgtaccgaga acgatcctct cagtgcgatc tcgacgatca gtggtattcc gacatatcgt 10620

tgcttggcag tcagccagtc gatcctagct tgggacccag gaagtccaat cgtcagatat 10680

tgtactcagc ctggtcacgg cagcgtaccg atctcgtaac tataacggtc ctaaggtagc 10740

gaactagata ttgatagtct gatcggtcaa cgtataatcg agtcctagct tttgcaaaca 10800

tctatcaaga gacaggatca gcaggaggct ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg 10860

caggttctcc ggcggcttgg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa 10920

tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca ggggcgtccg gttctttttg 10980

tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt 11040

ggctggcgac gacgggcgtt ccttgcgcgg ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa 11100

gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc 11160

ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg 11220

ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg 11280

aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg 11340

aactgttcgc caggctcaag gcgtctatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccacg 11400

gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact 11460

gtggccgtct gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg 11520

ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc gcttccttgt gctttacggt atcgccgcgc 11580

[0061] ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga ccgattctag 11640

gtgcattggc gcagaaaaaa atgcctgatg cgacgctgcg cgtcttatac tcccacatat 11700

gccagattca gcaacggata cggcttcccc aacttgccca cttccatacg tgtcctcctt 11760

accagaaatt tatccttaag gtccgtaact ataacggtcc taaggtagcg aatcgaccta 11820

gctctatcga atctccctcg tttcgagctt acgcgaacta gcctctggcg atagcatccg 11880

aggggcaggc atctatgtcg ggtgcggaga aagaggtaat gtcaagttcg atctgattgc 11940

ttggcataaa gtccgatggt tcgagtagac tcagttcaac ctctctctta aggtagc 11997

<210> 27
<211> 2242
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.4合成片段

<400> 27
gggcccatac tagtcttgct tgttttactt tcgcttttgg aaccgggttc tgccaattac 60

gatccatgtc tagacttcga cccagaaaac tgcacactta cttttgcacc cgacacaagc 120

cgcatctgtg gagttcatcg cctctcttac gaacttggcc cccaacgaca aaaatttacc 180

tgcatggtgg gaatcaaccc catagttatc acccagcaaa gtggagatac taagggttgc 240

attcactgct cctgcgattc catcgagtgc acctacaccc tgctgaagac cctatgcggc 300

ctaagagacc tgctaccaat gaattaaaaa atgattaata aaaaatcact tacttgaaat 360

cagcaataag gtctctgttg aaattttctc ccagcagcac ctcacttccc tcttcccaac 420

tctggtattc taaaccccgt tcagcggcat actttctcca tactttaaag gggatgtcaa 480

attttagctc ctctcctgta cccacaatct tcatgtcttt cttcccagat gaccaagaga 540

gtccggctca gtgactcctt caaccctgtc taccctatg aagatgaaag cacctcccaa 600

caccccttta taaacccagg gtttatttcc ccaaatggct tcacacaaag cccaaacgga 660

gttcttactt taaaatgttt aaccccacta acaaccacag gcggatctct acagctaaaa 720

gtgggagggg gacttacagt ggatgacacc aacggttttt tgaaagaaaa cataagtgcc 780

accacaccac tcgttaagac tggtcactct ataggtttac cactaggagc cggattggga 840

acgaatgaaa ataaactttg tatcaaatta ggacaaggac ttacattcaa ttcaaacaac 900

[0062]

atttgcattg atgacaatat taacacctta tggacaggag tcaaccccac cgaagccaac 960

tgtcaaatca tgaactccag tgaatctaat gattgcaaat taattctaac actagttaaa 1020

actggagcac tagtcactgc atttgtttat gttataggag tatctaacaa ttttaatatg 1080

ctaactacac acagaaatat aaatttact gcagagctgt ttttcgattc tactggtaat 1140

ttactaacta gactctcatc cctcaaaact ccacttaatc ataaatcagg acaaaacatg 1200

gctactggtg ccattactaa tgctaaaggt ttcatgccca gcacgactgc ctatcctttc 1260

aatgataatt ctagagaaaa agaaaactac atttacggaa cttgttacta cacagctagt 1320

gatcgcactg cttttcccat tgacatatct gtcatgctta accgaagagc aataaatgac 1380

gagacatcat attgtattcg tataacttgg tcctggaaca caggagatgc cccagaggtg 1440

caaacctctg ctacaaccct agtcacctcc ccatttacct tttactacat cagagaagac 1500

gactgacaaa taaagtttgc gatcgctacc ctgcaggaac ttgtttattt gaaaatcaat 1560

tcacaaaatc cgagtagtta ttttgcctcc cccttcccat ttaacagaat acaccaatct 1620

ctccccacgc acagctttaa acatttggat accattagat atagacatgg ttttagattc 1680

cacattccaa acagtttcag agcgagccaa tctggggtca gtgatagata aaaatccatc 1740

gggatagtct tttaaagcgc tttcacagtc caactgctgc ggatgcgact ccggagtctg 1800

gatcacggtc atctggaaga agaacgatgg gaatcataat ccgaaaacgg tatcggacga 1860

ttgtgtctca tcaaacccac aagcagccgc tgtctgcgtc gctccgtgcg actgctgttt 1920

atgggatcag ggtccacagt gtcctgaagc atgattttaa tagcccttaa catcaacttt 1980

ctggtgcgat gcgcgcagca acgcattctg atttcactca aatctttgca gtaggtacaa 2040

cacattatta caatattgtt taataaacca taattaaaag cgctccagcc aaaactcata 2100

tctgatataa tcgcccctgc atgaccatca taccaaagtt taatataaat taaatgacgt 2160

tccctcaaaa acacactacc cacatacatg atctcttttg gcatgtgcat attaacaatc 2220

tgtctgtacc atggacaacg tt 2242

<210> 28
<211> 35208
<212> DNA
<213> 人工序列

[0063] <220>
<223> ColoAd2.4质粒

<400> 28
ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

[0064]

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

[0065] gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggcccc ggagcatagt tcccctcaca gatttgcatt tcccaagctt 4680

[0066]

tcagttccga gggtggaatc atgtccacct ggggggctat gaaaaacacc gtttctgggg 4740

cgggggtgat taattgtgat gatagcaaat ttctgagcaa ttgagatttg ccacatccgg 4800

tggggccata aatgattccg attacgggtt gcaggtggta gtttagggaa cggcaactgc 4860

cgtcttctcg aagcaagggg gccacctcgt tcatcatttc ccttacatgc atattttccc 4920

gcaccaaatc cattaggagg cgctctcctc ctagtgatag aagttcttgt agtgaggaaa 4980

agtttttcag cggtttcaga ccgtcagcca tgggcatttt ggagagagtt tgctgcaaaa 5040

gttctagtct gttccacagt tcagtgatgt gttctatggc atctcgatcc agcagacctc 5100

ctcgtttcgc gggtttggac ggctcctgga atagggtatg agacgatggg cgtccagcgc 5160

tgccagggtt cggtccttcc agggtctcag tgttcgagtc agggttgttt ccgtcacagt 5220

gaaggggtgt gcgcctgctt gggcgcttgc cagggtgcgc ttcagactca tcctgctggt 5280

cgaaaacttc tgtcgcttgg cgccctgtat gtcggccaag tagcagttta ccatgagttc 5340

gtagttgagc gcctcggctg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg aagttttctt 5400

gcataccggg cagtataggc atttcagcgc atacaacttg ggcgcaagga aaacggattc 5460

tggggagtat gcatctgcgc cgcaggaggc gcaaacagtt tcacattcca ccagccaggt 5520

taaatccggt tcattggggt caaaaacaag ttttccgcca tatttttga tgcgtttctt 5580

acctttggtc tccatgagtt cgtgtcctcg ttgagtgaca aacaggctgt ccgtgtcccc 5640

gtagactgat tttacaggcc tcttctccag tggagtgcct cggtcttctt cgtacaggaa 5700

ctctgaccac tctgatacaa aggcgcgcgt ccaggccagc acaaaggagg ctatgtggga 5760

ggggtagcga tcgttgtcaa ccaggggggtc caccttttcc aaagtatgca aacacatgtc 5820

accctcttca acatccagga atgtgattgg cttgtaggtg tatttcacgt gacctggggt 5880

ccccgctggg ggggtataaa agggggcggt tctttgctct tcctcactgt cttccggatc 5940

gctgtccagg aacgtcagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg gcatgacctc 6000

tgcactcagg ttgtcagttt ctaagaacga ggaggatttg atattgacag tgccggttga 6060

gatgcctttc atgaggtttt cgtccatctg gtcagaaaac acaatttttt tattgtcaag 6120

tttggtggca aatgatccat acagggcgtt ggataaaagt ttggcaatgg atcgcatggt 6180

ttggttcttt tccttgtccg cgcgctcttt ggcggcgatg ttgagttgga catactcgcg 6240

[0067] tgccaggcac ttccattcgg ggaagatagt tgttaattca tctggcacga ttctcacttg 6300

ccaccctcga ttatgcaagg taattaaatc cacactggtg gccacctcgc ctcgaagggg 6360

ttcattggtc caacagagcc tacctccttt cctagaacag aaaggggggaa gtgggtctag 6420

cataagttca tcgggagggt ctgcatccat ggtaaagatt cccggaagta aatccttatc 6480

aaaatagctg atgggagtgg ggtcatctaa ggccatttgc cattctcgag ctgccagtgc 6540

gcgctcatat gggttaaggg gactgcccca tggcatggga tgggtgagtg cagaggcata 6600

catgccacag atgtcataga cgtagatggg atcctcaaag atgcctatgt aggttggata 6660

gcatcgcccc cctctgatac ttgctcgcac atagtcatat agttcatgtg atggcgctag 6720

cagccccgga cccaagttgg tgcgattggg tttttctgtt ctgtagacga tctggcgaaa 6780

gatggcgtga gaattggaag agatggtggg tctttgaaaa atgttgaaat gggcatgagg 6840

tagacctaca gagtctctga caaagtgggc ataagattct tgaagcttgg ttaccagttc 6900

ggcggtgaca agtacgtcta gggcgcagta gtcaagtgtt tcttgaatga tgtcataacc 6960

tggttggttt ttcttttccc acagttcgcg gttgagaagg tattcttcgc gatccttcca 7020

gtactcttct agcggaaacc cgtctttgtc tgcacggtaa gatcctagca tgtagaactg 7080

attaactgcc ttgtaagggc agcagccctt ctctacgggt agagagtatg cttgagcagc 7140

ttttcgtagc gaagcgtgag taagggcaaa ggtgtctctg accatgactt tgaggaattg 7200

gtatttgaag tcgatgtcgt cacaggctcc ctgttcccag agttggaagt ctacccgttt 7260

cttgtaggcg gggttgggca aagcgaaagt aacatcattg aagagaatct tgccggccct 7320

gggcatgaaa ttgcgagtga tgcgaaaagg ctgtggtact tccgctcggt tattgataac 7380

ctgggcagct aggacgatct cgtcgaaacc gttgatgttg tgtcctacga tgtataattc 7440

tatgaaacgc ggcgtgcctc tgacgtgagg tagcttactg agctcatcaa aggttaggtc 7500

tgtggggtca gataaggcgt agtgttcgag agcccattcg tgcaggtgag gattcgcttt 7560

aaggaaggag gaccagaggt ccactgccag tgctgtttgt aactggtccc ggtactgacg 7620

aaaatgccgt ccgactgcca ttttttctgg ggtgacgcaa tagaaggttt gggggtcctg 7680

ccgccagcga tcccacttga gttttatggc gaggtcatag gcgatgttga cgagccgctg 7740

gtctccagag agtttcatga ccagcatgaa ggggattagc tgcttgccaa aggaccccat 7800

ccaggtgtag gtttccacat cgtaggtgag aaagagcctt tctgtgcgag gatgagagcc 7860

[0068]

aatcgggaag aactggatct cctgccacca gttggaggaa tggctgttga tgtgatggaa 7920

gtagaactcc ctgcgacgcg ccgagcattc atgcttgtgc ttgtacagac ggccgcagta 7980

gtcgcagcgt tgcacgggtt gtatctcgtg aatgagttgt acctggcttc ccttgacgag 8040

aaatttcagt gggaagccga ggcctggcga ttgtatctcg tgctttacta tgttgtctgc 8100

atcggcctgt tcatcttctg tctcgatggt ggtcatgctg acgagccctc gcgggaggca 8160

agtccagacc tcggcgcggc aggggcggag ctcgaggacg agagcgcgca ggctggagct 8220

gtccagggtc ctgagacgct gcggactcag gttagtaggc agtgtcagga gattaacttg 8280

catgatcttt tggagggcgt gcgggaggtt cagatagtac ttgatctcaa cgggtccgtt 8340

ggtggagatg tcgatggctt gcagggttcc gtgtcccttg ggcgctacca ccgtgccctt 8400

gtttttcatt ttggacggcg gtggctctgt tgcttcttgc atgtttagaa gcggtgtcga 8460

gggcgcgcac cgggcggcag gggcggctcg ggacccggcg gcatggctgg cagtggtacg 8520

tcggcgccgc gcgcgggtag gttctggtac tgcgccctga gaagactcgc atgcgcgacg 8580

acgcggcggt tgacatcctg gatctgacgc ctctgggtga aagctaccgg ccccgtgagc 8640

ttgaacctga aagagagttc aacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcttgccta 8700

aggatttctt gcacgtcacc agagttgtcc tggtaggcga tctccgccat gaactgctcg 8760

atctcttcct cttgaagatc tccgcggccc gctctctcga cggtggccgc gaggtcgttg 8820

gagatgcgcc caatgagttg agagaatgca ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg 8880

tagaccacgg cccccacggg atctctcgcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc 8940

acgtggcggg tgaagaccgc atagttgcat aggcgctgga aaaggtagtt gagtgtggtg 9000

gcgatgtgct cggtgacgaa gaaatacatg atccatcgtc tcagcggcat ctcgctgaca 9060

tcgcccagag cttccaagcg ctccatggcc tcgtagaagt ccacggcaaa attaaaaaac 9120

tgggagtttc gcgcggacac ggtcaactcc tcttccagaa gacggataag ttcggcgatg 9180

gtggtgcgca cctcgcgctc gaaagcccct gggatttctt cctcaatctc ttcttcttcc 9240

actaacatct cttcctcttc aggtggggct gcaggaggag ggggaacgcg gcgacgccgg 9300

cggcgcacgg gcagacggtc gatgaatctt tcaatgacct ctccgcggcg gcggcgcatg 9360

gtttcagtga cggcgcggcc gttctcgcgc ggtcgcagag taaaaacacc gccgcgcatc 9420

[0069] tccttaaagt ggtgactggg aggttctccg tttgggaggg agagggcgct gattatacat 9480

tttattaatt ggcccgtagg gactgcacgc agagatctga tcgtgtcaag atccacggga 9540

tctgaaaacc tttcgacgaa agcgtctaac cagtcacagt cacaaggtag gctgagtacg 9600

gcttcttgtg ggcgggggtg gttatgtgtt cggtctgggt cttctgtttc ttcttcatct 9660

cgggaaggtg agacgatgct gctggtgatg aaattaaagt aggcagttct aagacggcgg 9720

atggtggcga ggagcaccag gtctttgggt ccggcttgct ggatacgcag gcgattggcc 9780

attccccaag cattatcctg acatctagca agatctttgt agtagtcttg catgagccgt 9840

tctacgggca cttcttcctc acccgttctg ccatgcatac gtgtgagtcc aaatccgcgc 9900

attggttgta ccagtgccaa gtcagctacg actctttcgg cgaggatggc ttgctgtact 9960

tgggtaaggg tggcttgaaa gtcatcaaaa tccacaaagc ggtggtaagc tcctgtatta 10020

atggtgtaag cacagttggc catgactgac cagttaactg tctggtgacc agggcgcacg 10080

agctcggtgt atttaaggcg cgaataggcg cgggtgtcaa agatgtaatc gttgcaggtg 10140

cgcaccagat actggtaccc tataagaaaa tgcggcggtg gttggcggta gagaggccat 10200

cgttctgtag ctggagcgcc aggggcgagg tcttccaaca taaggcggtg atagccgtag 10260

atgtacctgg acatccaggt gattcctgcg gcggtagtag aagcccgagg aaactcgcgt 10320

acgcggttcc aaatgttgcg tagcggcatg aagtagttca ttgtaggcac ggtttgacca 10380

gtgaggcgcg cgcagtcatt gatgctctat agacacggag aaaatgaaag cgttcagcga 10440

ctcgactccg tagcctggag gaacgtgaac gggttgggtc gcggtgtacc ccggttcgag 10500

acttgtactc gagccggccg gagccgcggc taacgtggta ttggcactcc cgtctcgacc 10560

cagcctacaa aaatccagga tacggaatcg agtcgttttg ctggtttccg aatggcaggg 10620

aagtgagtcc tatttttttt ttttgccgct cagatgcatc ccgtgctgcg acagatgcgc 10680

ccccaacaac agccccccctc gcagcagcag cagcagcaat cacaaaaggc tgtccctgca 10740

actactgcaa ctgccgccgt gagcggtgcg ggacagcccg cctatgatct ggacttggaa 10800

gagggcgaag gactggcacg tctaggtgcg ccttcacccg agcggcatcc gcgagttcaa 10860

ctgaaaaaag attctcgcga ggcgtatgtg ccccaacaga acctatttag agacagaagc 10920

ggcgaggagc cggaggagat gcgagcttcc cgctttaacg cgggtcgtga gctgcgtcac 10980

ggtttggacc gaagacgagt gttgcgggac gaggatttcg aagttgatga aatgacaggg 11040

[0070]

atcagtcctg ccagggcaca cgtggctgca gccaaccttg tatcggctta cgagcagaca 11100

gtaaaggaag agcgtaactt ccaaaagtct tttaataatc atgtgcgaac cctgattgcc 11160

cgcgaagaag ttacccttgg tttgatgcat ttgtgggatt tgatggaagc tatcattcag 11220

aaccctacta gcaaacctct gaccgcccag ctgtttctgg tggtgcaaca cagcagagac 11280

aatgaggctt tcagagaggc gctgctgaac atcaccgaac ccgaggggag atggttgtat 11340

gatcttatca acattctaca gagtatcata gtgcaggagc ggagcctggg cctggccgag 11400

aaggtggctg ccatcaatta ctcggttttg agcttgggaa aatattacgc tcgcaaaatc 11460

tacaagactc catacgttcc catagacaag gaggtgaaga tagatgggtt ctacatgcgc 11520

atgacgctca aggtcttgac cctgagcgat gatcttgggg tgtatcgcaa tgacagaatg 11580

catcgcgcgg ttagcgccag caggaggcgc gagttaagcg acagggaact gatgcacagt 11640

ttgcaaagag ctctgactgg agctggaacc gagggtgaga attacttcga catgggagct 11700

gacttgcagt ggcagcctag tcgcagggct ctgagcgccg cgacggcagg atgtgagctt 11760

ccttacatag aagaggcgga tgaaggcgag gaggaagagg gcgagtactt ggaagactga 11820

tggcacaacc cgtgtttttt gctagatgga acagcaagca ccggatcccg caatgcgggc 11880

ggcgctgcag agccagccgt ccggcattaa ctcctcggac gattggaccc aggccatgca 11940

acgtatcatg gcgttgacga ctcgcaaccc cgaagccttt agacagcaac cccaggccaa 12000

ccgtctatcg gccatcatgg aagctgtagt gccttcccgc tctaatccca ctcatgagaa 12060

ggtcctggcc atcgtgaacg cgttggtgga gaacaaagct attcgtccag atgaggccgg 12120

actggtatac aacgctctct tagaacgcgt ggctcgctac aacagtagca atgtgcaaac 12180

caatttggac cgtatgataa cagatgtacg cgaagccgtg tctcagcgcg aaaggttcca 12240

gcgtgatgcc aacctgggtt cgctggtggc gttaaatgct ttcttgagta ctcagcctgc 12300

taatgtgccg cgtggtcaac aggattatac taacttttta agtgctttga gactgatggt 12360

atcagaagta cctcagagcg aagtgtatca gtccggtcct gattacttct ttcagactag 12420

cagacagggc ttgcagacgg taaatctgag ccaagctttt aaaaacctta aaggtttgtg 12480

gggagtgcat gccccggtag gagaaagagc aaccgtgtct agcttgttaa ctccgaactc 12540

ccgcctatta ttactgttgg tagctccttt caccgacagc ggtagcatcg accgtaattc 12600

[0071] ctatttgggt tacctactaa acctgtatcg cgaagccata gggcaaagtc aggtggacga 12660

gcagacctat caagaaatta cccaagtcag tcgcgctttg ggacaggaag acactggcag 12720

tttggaagcc actctgaact tcttgcttac caatcggtct caaaagatcc ctcctcaata 12780

tgctcttact gcggaggagg agaggatcct tagatatgtg cagcagagcg tgggattgtt 12840

tctgatgcaa gaggggggcaa ctccgactgc agcactggac atgacagcgc gaaatatgga 12900

gcccagcatg tatgccagta accgaccttt cattaacaaa ctgctggact acttgcacag 12960

agctgccgct atgaactctg attatttcac caatgccatc ttaaacccgc actggctgcc 13020

cccacctggt ttctacacgg gcgaatatga catgcccgac cctaatgacg gatttctgtg 13080

ggacgacgtg gacagcgatg ttttttcacc tctttctgat catcgcacgt ggaaaaagga 13140

aggcggcgat agaatgcatt cttctgcatc gctgtccggg gtcatgggtg ctaccgcggc 13200

tgagcccgag tctgcaagtc cttttcctag tctacccttt tctctacaca gtgtacgtag 13260

cagcgaagtg ggtagaataa gtcgcccgag tttaatgggc gaagaggagt atctaaacga 13320

ttccttgctc agaccggcaa gagaaaaaaa tttcccaaac aatggaatag aaagtttggt 13380

ggataaaatg agtagatgga agacttatgc tcaggatcac agagacgagc ctgggatcat 13440

ggggattaca agtagagcga gccgtagacg ccagcgccat gacagacaga ggggtcttgt 13500

gtgggacgat gaggattcgg ccgatgatag cagcgtgctg gacttgggtg ggagaggaag 13560

gggcaacccg tttgctcatt tgcgccctcg cttgggtggt atgttgtaaa aaaaaataaa 13620

aaaaaaactc accaaggcca tggcgacgag cgtacgttcg ttcttcttta ttatctgtgt 13680

ctagtataat gaggcgagtc gtgctaggcg gagcggtggt gtatccggag ggtcctcctc 13740

cttcgtacga gagcgtgatg cagcagcagc aggcgacggc ggtgatgcaa tccccactgg 13800

aggctccctt tgtgcctccg cgatacctgg cacctacgga gggcagaaac agcattcgtt 13860

attcggaact ggcacctcag tacgatacca ccaggttgta tctggtggac aacaagtcgg 13920

cggacattgc ttctctgaac tatcagaatg accacagcaa cttcttgacc acggtggtgc 13980

aaaacaatga ctttacccct acggaagcca gcacccagac cattaacttt gatgaacgat 14040

cgcggtgggg cggtcagcta aagaccatca tgcatactaa catgccaaac gtgaacgagt 14100

atatgtttag taacaagttc aaagcgcgtg tgatggtgtc cagaaaacct cccgacggtg 14160

ctgcagttgg ggatacttat gatcacaagc aggatatttt gaaatatgag tggttcgagt 14220

[0072]

ttactttgcc agaaggcaac ttttcagtta ctatgactat tgatttgatg aacaatgcca 14280

tcatagataa ttacttgaaa gtgggtagac agaatggagt gcttgaaagt gacattggtg 14340

ttaagttcga caccaggaac ttcaagctgg gatgggatcc cgaaaccaag ttgatcatgc 14400

ctggagtgta tacgtatgaa gccttccatc ctgacattgt cttactgcct ggctgcggag 14460

tggattttac cgagagtcgt ttgagcaacc ttcttggtat cagaaaaaaa cagccatttc 14520

aagagggttt taagattttg tatgaagatt tagaaggtgg taatattccg gccctcttgg 14580

atgtagatgc ctatgagaac agtaagaaag aacaaaaagc caaaatagaa gctgctacag 14640

ctgctgcaga agctaaggca aacatagttg ccagcgactc tacaagggtt gctaacgctg 14700

gagaggtcag aggagacaat tttgcgccaa cacctgttcc gactgcagaa tcattattgg 14760

ccgatgtgtc tgaaggaacg gacgtgaaac tcactattca acctgtagaa aaagatagta 14820

agaatagaag ctataatgtg ttggaagaca aaatcaacac agcctatcgc agttggtatc 14880

tttcgtacaa ttatggcgat cccgaaaaag gagtgcgttc ctggacattg ctcaccacct 14940

cagatgtcac ctgcggagca gagcaggtct actggtcgct tccagacatg atgaaggatc 15000

ctgtcacttt ccgctccact agacaagtca gtaactaccc tgtggtgggt gcagagctta 15060

tgcccgtctt ctcaaagagc ttctacaacg aacaagctgt gtactcccag cagctccgcc 15120

agtccacctc gcttacgcac gtcttcaacc gctttcctga gaaccagatt ttaatccgtc 15180

cgccggcgcc caccattacc accgtcagtg aaaacgttcc tgctctcaca gatcacggga 15240

ccctgccgtt gcgcagcagt atccggggag tccaacgtgt gaccgttact gacgccagac 15300

gccgcacctg tccctacgtg tacaaggcac tgggcatagt cgcaccgcgc gtcctttcaa 15360

gccgcacttt ctaaaaaaaa aaaaaatgtc cattcttatc tcgcccagta ataacaccgg 15420

ttggggtctg cgcgctccaa gcaagatgta cggaggcgca cgcaaacgtt ctacccaaca 15480

tcctgtccgt gttcgcggac attttcgcgc tccatggggc gccctcaagg gccgcactcg 15540

cgttcgaacc accgtcgatg atgtaatcga tcaggtggtt gccgacgccc gtaattatac 15600

tcctactgcg cctacatcta ctgtggatgc agttattgac agtgtagtgg ctgacgctcg 15660

caactatgct cgacgtaaga gccggcgaag gcgcattgcc agacgccacc gagctaccac 15720

tgccatgcga gccgcaagag ctctgctacg aagagctaga cgcgtggggc gaagagccat 15780

[0073] gcttagggcg gccagacgtg cagcttcggg cgccagcgcc ggcaggtccc gcaggcaagc 15840

agccgctgtc gcagcggcga ctattgccga catggcccaa tcgcgaagag gcaatgtata 15900

ctgggtgcgt gacgctgcca ccggtcaacg tgtacccgtg cgcacccgtc cccctcgcac 15960

ttagaagata ctgagcagtc tccgatgttg tgtcccagcg gcgaggatgt ccaagcgcaa 16020

atacaaggaa gaaatgctgc aggttatcgc acctgaagtc tacggccaac cgttgaagga 16080

tgaaaaaaaa ccccgcaaaa tcaagcgggt taaaaaggac aaaaaagaag aggaagatgg 16140

cgatgatggg ctggcggagt ttgtgcgcga gtttgcccca cggcgacgcg tgcaatggcg 16200

tgggcgcaaa gttcgacatg tgttgagacc tggaacttcg gtggtcttta cacccggcga 16260

gcgttcaagc gctactttta agcgttccta tgatgaggtg tacggggatg atgatattct 16320

tgagcaggcg gctgaccgat taggcgagtt tgcttatggc aagcgtagta gaataacttc 16380

caaggatgag acagtgtcga taccttgga tcatggaaat cccaccccta gtcttaaacc 16440

ggtcactttg cagcaagtgt tacccgtaac tccgcgaaca ggtgttaaac gcgaaggtga 16500

agatttgtat cccactatgc aactgatggt acccaaacgc cagaagttgg aggacgtttt 16560

ggagaaagta aaagtggatc cagatattca acctgaggtt aaagtgagac ccattaagca 16620

ggtagcgcct ggtctggggg tacaaactgt agacattaag attcccactg aaagtatgga 16680

agtgcaaact gaacccgcaa agcctactgc cacctccact gaagtgcaaa cggatccatg 16740

gatgcccatg cctattacaa ctgacgccgc cggtcccact cgaagatccc gacgaaagta 16800

cggtccagca agtctgttga tgcccaatta tgttgtacac ccatctatta ttcctactcc 16860

tggttaccga ggcactcgct actatcgcag ccgaaacagt acctcccgcc gtcgccgcaa 16920

gacacctgca aatcgcagtc gtcgccgtag acgcacaagc aaaccgactc ccggcgccct 16980

ggtgcggcaa gtgtaccgca atggtagtgc ggaacctttg acactgccgc gtgcgcgtta 17040

ccatccgagt atcatcactt aatcaatgtt gccgctgcct ccttgcagat atggccctca 17100

cttgtcgcct tcgcgttccc atcactggtt accgaggaag aaactcgcgc cgtagaagag 17160

ggatgttggg acgcggaatg cgacgctaca ggcgacggcg tgctatccgc aagcaattgc 17220

ggggtggttt tttaccagcc ttaattccaa ttatcgctgc tgcaattggc gcgataccag 17280

gcatagcttc cgtggcggtt caggcctcgc aacgacattg acattggaaa aaaacgtata 17340

aataaaaaaa aaaaaataca atggactctg acactcctgg tcctgtgact atgttttctt 17400

[0074]

agagatggaa gacatcaatt tttcatcctt ggctccgcga cacggcacga agccgtacat 17460

gggcacctgg agcgacatcg gcacgagcca actgaacggg ggcgccttca attggagcag 17520

tatctggagc gggcttaaaa attttggctc aaccataaaa acatacggga acaaagcttg 17580

gaacagcagt acaggacagg cgcttagaaa taaacttaaa gaccagaact tccaacaaaa 17640

agtagtcgat gggatagctt ccggcatcaa tggagtggta gatttggcta accaggctgt 17700

gcagaaaaag ataaacagtc gtttggaccc gccgccagca accccaggtg aaatgcaagt 17760

ggaggaagaa attcctccgc cagaaaaacg aggcgacaag cgtccgcgtc ccgatttgga 17820

agagacgctg gtgacgcgcg tagatgaacc gccttcttat gaggaagcaa cgaagcttgg 17880

aatgcccacc actagaccga tagccccaat ggccaccggg gtgatgaaac cttctcagtt 17940

gcatcgaccc gtcaccttgg atttgccccc tccccctgct gctactgctg tacccgcttc 18000

taagcctgtc gctgccccga aaccagtcgc cgtagccagg tcacgtcccg ggggcgctcc 18060

tcgtccaaat gcgcactggc aaaatactct gaacagcatc gtgggtctag gcgtgcaaag 18120

tgtaaaacgc cgtcgctgct tttaattaaa tatggagtag cgcttaactt gcctatctgt 18180

gtatatgtgt cattacacgc cgtcacagca gcagaggaaa aaaggaagag gtcgtgcgtc 18240

gacgctgagt tactttcaag atggccaccc catcgatgct gccccaatgg gcatacatgc 18300

acatcgccgg acaggatgct tcggagtacc tgagtccggg tctggtgcag ttcgcccgcg 18360

ccacagacac ctacttcaat ctgggaaata agtttagaaa tcccaccgta gcgccgaccc 18420

acgatgtgac caccgaccgt agccagcggc tcatgttgcg cttcgtgccc gttgaccggg 18480

aggacaatac atactcttac aaagtgcggt acaccctggc cgtgggcgac aacagagtgc 18540

tggatatggc cagcacgttc tttgacatta ggggtgtgtt ggacagaggt cccagtttca 18600

aaccctattc tggtacggct tacaactccc tggctcctaa aggcgctcca aatacatctc 18660

agtggattgc agaaggtgta aaaaatacaa ctggtgagga acacgtaaca gaagaggaaa 18720

ccaatactac tacttacact tttggcaatg ctcctgtaaa agctgaagct gaaattacaa 18780

aagaaggact cccagtaggt ttggaagttt cagatgaaga aagtaaaccg atttatgctg 18840

ataaaacata tcagccagaa cctcagctgg gagatgaaac ttggactgac cttgatggaa 18900

aaaccgaaaa gtatggaggc agggctctca aacccgatac taagatgaaa ccatgctacg 18960

[0075] ggtcctttgc caaacctact aatgtgaaag gcggtcaggc aaaacaaaaa acaacggagc 19020

agccaaatca gaaagtcgaa tatgatatcg acatggagtt ttttgatgcg gcatcgcaga 19080

aaacaaactt aagtcctaaa attgtcatgt atgcagaaaa tgtaaatttg gaaactccag 19140

acactcatgt agtgtacaaa cctggaacag aagacacaag ttccgaagct aatttgggac 19200

aacaatctat gcccaacaga cccaactaca ttggcttcag agataacttt attggactta 19260

tgtactataa cagtactggt aacatggggg tgctggctgg tcaagcgtct cagttaaatg 19320

cagtggttga cttgcaggac agaaacacag aactttctta ccaactcttg cttgactctc 19380

tgggcgacag aaccagatac tttagcatgt ggaatcaggc tgtggacagt tatgatcctg 19440

atgtacgtgt tattgaaaat catggtgtgg aagatgaact tcccaactac tgttttccac 19500

tggacggcat aggtgttcca acaaccagtt acaaatcaat agttccaaat ggagacaatg 19560

cgcctaattg gaaggaacct gaagtaaatg gaacaagtga gatcggacag ggtaatttgt 19620

ttgccatgga aattaacctt caagccaatc tatggcgaag tttcctttat tccaatgtgg 19680

ctctatatct cccagactcg tacaaataca ccccgtccaa tgtcactctt ccagaaaaca 19740

aaaacaccta cgactacatg aacgggcggg tggtgccgcc atctctagta gacacctatg 19800

tgaacattgg tgccaggtgg tctctggatg ccatggacaa tgtcaaccca ttcaaccacc 19860

accgtaacgc tggcttgcgt taccgatcca tgcttctggg taacggacgt tatgtgcctt 19920

tccacataca agtgcctcaa aaattcttcg ctgttaaaaa cctgctgctt ctcccaggct 19980

cctacactta tgagtggaac tttaggaagg atgtgaacat ggttctacag agttccctcg 20040

gtaacgacct gcgggtagat ggcgccagca tcagtttcac gagcatcaac ctctatgcta 20100

ctttttccc catggctcac aacaccgctt ccacccttga agccatgctg cggaatgaca 20160

ccaatgatca gtcattcaac gactacctat ctgcagctaa catgctctac cccattcctg 20220

ccaatgcaac caatattccc atttccattc cttctcgcaa ctgggcggct ttcagaggct 20280

ggtcatttac cagactgaaa accaaagaaa ctccctcttt ggggtctgga tttgacccct 20340

actttgtcta ttctggttct attccctacc tggatggtac cttctacctg aaccacactt 20400

ttaagaaggt ttccatcatg tttgactctt cagtgagctg gcctggaaat gacaggttac 20460

tatctcctaa cgaatttgaa ataaagcgca ctgtggatgg cgaaggctac aacgtagccc 20520

aatgcaacat gaccaaagac tggttcttgg tacagatgct cgccaactac aacatcggct 20580

[0076]

atcagggctt ctacattcca gaaggataca aagatcgcat gtattcattt ttcagaaact 20640

tccagcccat gagcaggcag gtggttgatg aggtcaatta caaagacttc aaggccgtcg 20700

ccatacccta ccaacacaac aactctggct ttgtgggtta catggctccg accatgcgcc 20760

aaggtcaacc ctatcccgct aactatccct atccactcat tggaacaact gccgtaaata 20820

gtgttacgca gaaaaagttc ttgtgtgaca gaaccatgtg gcgcataccg ttctcgagca 20880

acttcatgtc tatgggggcc cttacagact tgggacagaa tatgctctat gccaactcag 20940

ctcatgctct ggacatgacc tttgaggtgg atcccatgga tgagcccacc ctgctttatc 21000

ttctcttcga agttttcgac gtggtcagag tgcatcagcc acaccgcggc atcatcgagg 21060

cagtctacct gcgtacaccg ttctcggccg gtaacgctac cacgtaagaa gcttcttgct 21120

tcttgcaaat agcagctgca accatggcct gcggatccca aaacggctcc agcgagcaag 21180

agctcagagc cattgtccaa gacctgggtt gcggacccta ttttttggga acctacgata 21240

agcgcttccc ggggttcatg gcccccgata agctcgcctg tgccattgta aatacggccg 21300

gacgtgagac ggggggagag cactggttgg ctttcggttg gaacccacgt tctaacacct 21360

gctacctttt tgatcctttt ggattctcgg atgatcgtct caaacagatt taccagtttg 21420

aatatgaggg tctcctgcgc cgcagcgctc ttgctaccaa ggaccgctgt attacgctgg 21480

aaaaatctac ccagaccgtg cagggtcccc gttctgccgc ctgcggactt ttctgctgca 21540

tgttccttca cgcctttgtg cactggcctg accgtcccat ggacggaaac cccaccatga 21600

aattgctaac tggagtgcca aacaacatgc ttcattctcc taaagtccag cccaccctgt 21660

gtgacaatca aaaagcactc taccattttc ttaataccca ttcgccttat tttcgctccc 21720

atcgtacaca catcgaaagg gccactgcgt tcgaccgtat ggatgttcaa taatgactca 21780

tgtaaacaac gtgttcaata aacatcactt tatttttta catgtatcaa ggctctgcat 21840

tacttattta tttacaagtc gaatgggttc tgacgagaat cagaatgacc cgcaggcagt 21900

gatacgttgc ggaactgata cttgggttgc cacttgaatt cgggaatcac caacttggga 21960

accggtatat cgggcaggat gtcactccac agctttctgg tcagctgcaa agctccaagc 22020

aggtcaggag ccgaaatctt gaaatcacaa ttaggaccag tgctttgagc gcgagagttg 22080

cggtacaccg gattgcagca ctgaaacacc atcagcgacg gatgtctcac gcttgccagc 22140

[0077] acggtgggat ctgcaatcat gcccacatcc agatcttcag cattggcaat gctgaacggg 22200

gtcatcttgc aggtctgcct acccatggcg ggcacccaat taggcttgtg gttgcaatcg 22260

cagtgcaggg ggatcagtat catcttggcc tgatcctgtc tgattcctgg atacacggct 22320

ctcatgaaag catcatattg cttgaaagcc tgctgggctt tactaccctc ggtataaaac 22380

atcccgcagg acctgctcga aaactggtta gctgcacagc cggcatcatt cacacagcag 22440

cgggcgtcat tgttagctat ttgcaccaca cttctgcccc agcggttttg ggtgattttg 22500

gttcgctcgg gattctcctt taaggctcgt tgtccgttct cgctggccac atccatctcg 22560

ataatctgct ccttctgaat cataatattg ccatgcaggc acttcagctt gccctcataa 22620

tcattgcagc catgaggcca caacgcacag cctgtacatt cccaattatg gtgggcgatc 22680

tgagaaaaag aatgtatcat tccctgcaga aatcttccca tcatcgtgct cagtgtcttg 22740

tgactagtga aagttaactg gatgcctcgg tgctcctcgt ttacgtactg gtgacagatg 22800

cgcttgtatt gttcgtgttg ctcaggcatt agtttaaaag aggttctaag ttcgttatcc 22860

agcctgtact tctccatcag cagacacatc acttccatgc ctttctccca agcagacacc 22920

aggggcaagc taatcggatt cttaacagtg caggcagcag ctcctttagc cagagggtca 22980

tctttagcga tcttctcaat gcttcttttg ccatccttct caacgatgcg cacgggcggg 23040

tagctgaaac ccactgctac aagttgcgcc tcttctcttt cttcttcgct gtcttgactg 23100

atgtcttgca tggggatatg tttggtcttc cttggcttct ttttgggggg tatcggagga 23160

ggaggactgt cgctccgttc cggagacagg gaggattgtg acgtttcgct caccattacc 23220

aactgactgt cggtagaaga acctgacccc acacggcgac aggtgtttct cttcgggggc 23280

agaggtggag gcgattgcga agggctgcgg tccgacctgg aaggcggatg actggcagaa 23340

ccccttccgc gttcgggggt gtgctccctg tggcggtcgc ttaactgatt tccttcgcgg 23400

ctggccattg tgttctccta ggcagagaaa caacagacat ggaaactcag ccattgctgt 23460

caacatcgcc acgagtgcca tcacatctcg tcctcagcga cgaggaaaag gagcagagct 23520

taagcattcc accgcccagt cctgccacca cctctaccct agaagataag gaggtcgacg 23580

catctcatga catgcagaat aaaaaagcga aagagtctga gacagacatc gagcaagacc 23640

cgggctatgt gacaccggtg gaacacgagg aagagttgaa acgctttcta gagagagagg 23700

atgaaaactg cccaaaacaa cgagcagata actatcacca agatgctgga aatagggatc 23760

[0078]

agaacaccga ctacctcata gggcttgacg gggaagacgc gctccttaaa catctagcaa 23820

gacagtcgct catagtcaag gatgcattat tggacagaac tgaagtgccc atcagtgtgg 23880

aagagctcag ccgcgcctac gagcttaacc tcttttcacc tcgtactccc cccaaacgtc 23940

agccaaacgg cacctgcgag ccaaatcctc gcttaaactt ttatccagct tttgctgtgc 24000

cagaagtact ggctacctat cacatctttt ttaaaaatca aaaaattcca gtctcctgcc 24060

gcgctaatcg cacccgcgcc gatgccctac tcaatctggg acctggttca cgcttacctg 24120

atatagcttc cttggaagag gttccaaaga tcttcgaggg tctgggcaat aatgagactc 24180

gggccgcaaa tgctctgcaa aagggagaaa atggcatgga tgagcatcac agcgttctgg 24240

tggaattgga aggcgataat gccagactcg cagtactcaa gcgaagcatc gaggtcacac 24300

acttcgcata tcccgctgtc aacctgcccc ctaaagtcat gacggcggtc atggaccagt 24360

tactcattaa gcgcgcaagt ccccctttcag aagacatgca tgacccagat gcctgtgatg 24420

agggtaaacc agtggtcagt gatgagcagc taacccgatg gctgggcacc gactctccca 24480

gggatttgga agagcgtcgc aagcttatga tggccgtggt gctggttacc gtagaactag 24540

agtgtctccg acgtttcttt accgattcag aaaccttgcg caaactcgaa gagaatctgc 24600

actacacttt tagacacggc tttgtgcggc aggcatgcaa gatatctaac gtggaactca 24660

ccaacctggt ttcctacatg ggtattctgc atgagaatcg cctaggacaa agcgtgctgc 24720

acagcaccct gaaaggggaa gcccgccgtg attacatccg cgattgtgtc tatctgtacc 24780

tgtgccacac gtggcaaacc ggcatgggtg tatggcagca atgtttagaa gaacagaact 24840

tgaaagagct tgacaagctc ttacagaaat ctcttaaggt tctgtggaca gggttcgacg 24900

agcgcaccgt cgcttccgac ctggcagacc tcatcttccc agagcgtctc agggttactt 24960

tgcgaaacgg attgcctgac tttatgagcc agagcatgct taacaatttt cgctctttca 25020

tcctggaacg ctccggtatc ctgcccgcca cctgctgcgc actgccctcc gactttgtgc 25080

ctctcaccta ccgcgagtgc cccccgccgc tatggagtca ctgctacctg ttccgtctgg 25140

ccaactatct ctcctaccac tcggatgtga tcgaggatgt gagcggagac ggcttgctgg 25200

agtgtcactg ccgctgcaat ctgtgcacgc cccaccggtc cctagcttgc aacccccagt 25260

tgatgagcga aacccagata ataggcacct ttgaattgca aggccccagc agccaaggcg 25320

[0079] atgggtcttc tcctgggcaa agtttaaaac tgaccccggg actgtggacc tccgcctact 25380

tgcgcaagtt tgctccggaa gattaccacc cctatgaaat caagttctat gaggaccaat 25440

cacagcctcc aaaggccgaa ctttcggcct gcgtcatcac ccaggggcca attctggccc 25500

aattgcaagc catccaaaaa tcccgccaag aatttctact gaaaaagggt aaggggtct 25560

accttgaccc ccagaccggc gaggaactca acacaaggtt ccctcaggat gtcccaacga 25620

cgagaaaaca agaagttgaa ggtgcagccg ccgcccccag aagatatgga ggaagattgg 25680

gacagtcagg cagaggaggc ggaggaggac agtctggagg acagtctgga ggaagacagt 25740

ttggaggagg aaaacgagga ggcagaggag gtggaagaag taaccgccga caaacagtta 25800

tcctcggctg cggagacaag caacagcgct accatctccg ctccgagtcg aggaacccgg 25860

cggcgtccca gcagtagatg ggacgagacc ggacgcttcc cgaacccaac cagcgcttcc 25920

aagaccggta agaaggatcg gcagggatac aagtcctggc gggggcataa gaatgccatc 25980

atctcctgct tgcatgagtg cgggggcaac atatccttca cgcggcgcta cttgctattc 26040

caccatgggg tgaactttcc gcgcaatgtt ttgcattact accgtcacct ccacagcccc 26100

tactatagcc agcaaatccc ggcagtctcg acagataaag acagcggcgg cgacctccaa 26160

cagaaaacca gcagcggcag ttagaaaata cacaacaagt gcagcaacag gaggattaaa 26220

gattacagcc aacgagccag cgcaaacccg agagttaaga aatcggatct ttccaaccct 26280

gtatgccatc ttccagcaga gtcggggtca agagcaggaa ctgaaaataa aaaaccgatc 26340

tctgcgttcg ctcaccagaa gttgtttgta tcacaagagc gaagatcaac ttcagcgcac 26400

tctcgaggac gccgaggctc tcttcaacaa gtactgcgcg ctgactctta aagagtaggc 26460

agcgaccgcg cttattcaaa aaaggcggga attacatcat cctcgacatg agtaaagaaa 26520

ttcccacgcc ttacatgtgg agttatcaac cccaaatggg attggcggca ggcgcctccc 26580

aggactactc cacccgcatg aattggctca gcgccgggcc ttctatgatt tctcgagtta 26640

atgatatacg cgcctaccga aaccaaatac ttttggaaca gtcagctctt accaccacgc 26700

cccgccaaca ccttaatccc agaaattggc ccgccgccct agtgtaccag gaaagtcccg 26760

ctcccaccac tgtattactt cctcgagacg cccaggccga agtccaaatg actaatgcag 26820

gtgcgcagtt agctggcggc tccaccctat gtcgtcacag gcctcggcat aatataaaac 26880

gcctgatgat cagaggccga ggtatccagc tcaacgacga gtcggtgagc tctccgcttg 26940

[0080]

gtctacgacc agacggaatc tttcagattg ccggctgcgg gagatcttcc ttcacccctc 27000

gtcaggctgt tctgactttg gaaagttcgt cttcgcaacc ccgctcgggc ggaatcggga 27060

ccgttcaatt tgtggaggag tttactccct ctgtctactt caaccccttc tccggatctc 27120

ctgggcatta cccggacgag ttcataccga acttcgacgc gattagcgag tcagtggacg 27180

gctacgattg atgtctggtg acgcggctga gctatctcgg ctgcgacatc tagaccactg 27240

ccgccgcttt cgctgctttg cccgggaact cattgagttc atctacttcg aactccccaa 27300

ggatcaccct caaggtccgg cccacggagt gcggatttct atcgaaggca aaatagactc 27360

tcgcctgcaa cgaattttct cccagcggcc cgtgctgatc gagcgagacc agggaaacac 27420

cacggtttcc atctactgca tttgtaatca ccccggattg catgaaagcc tttgctgtct 27480

tatgtgtact gagtttaata aaaactgaat taagactctc ctacggactg ccgcttcttc 27540

aacccggatt ttacaaccag aagaacgaaa cttttcctgt cgtccaggac tctgttaact 27600

tcacctttcc tactcacaaa ctagaagctc aacgactaca ccgcttttcc agaagcattt 27660

tccctactaa tactactttc aaaaccggag gtgagctcca aggtcttcct acagaaaacc 27720

cttgggtgga agcgggcctt gtagtgctag gaattcttgc gggtgggctt gtgattattc 27780

tttgctacct atacacacct tgcttcactt tcttagtggt gttgtggtat tggtttaaaa 27840

aatggggccc atactagtct tgcttgtttt actttcgctt ttggaaccgg gttctgccaa 27900

ttacgatcca tgtctagact tcgacccaga aaactgcaca cttacttttg cacccgacac 27960

aagccgcatc tgtggagttc atcgcctctc ttacgaactt ggcccccaac gacaaaaatt 28020

tacctgcatg gtgggaatca accccatagt tatcacccag caaagtggag atactaaggg 28080

ttgcattcac tgctcctgcg attccatcga gtgcacctac accctgctga agaccctatg 28140

cggcctaaga gacctgctac caatgaatta aaaaatgatt aataaaaaat cacttacttg 28200

aaatcagcaa taaggtctct gttgaaattt tctcccagca gcacctcact tccctcttcc 28260

caactctggt attctaaacc ccgttcagcg gcatactttc tccatacttt aaaggggatg 28320

tcaaatttta gctcctctcc tgtacccaca atcttcatgt ctttcttccc agatgaccaa 28380

gagagtccgg ctcagtgact ccttcaaccc tgtctacccc tatgaagatg aaagcacctc 28440

ccaacacccc tttataaacc cagggtttat ttccccaaat ggcttcacac aaagcccaaa 28500

[0081] cggagttctt actttaaaat gtttaacccc actaacaacc acaggcggat ctctacagct 28560

aaaagtggga gggggactta cagtggatga caccaacggt tttttgaaag aaaacataag 28620

tgccaccaca ccactcgtta agactggtca ctctataggt ttaccactag gagccggatt 28680

gggaacgaat gaaaataaac tttgtatcaa attaggacaa ggacttacat tcaattcaaa 28740

caacatttgc attgatgaca atattaacac cttatggaca ggagtcaacc ccaccgaagc 28800

caactgtcaa atcatgaact ccagtgaatc taatgattgc aaattaattc taacactagt 28860

taaaactgga gcactagtca ctgcatttgt ttatgttata ggagtatcta acaattttaa 28920

tatgctaact acacacagaa atataaattt tactgcagag ctgtttttcg attctactgg 28980

taatttacta actagactct catccctcaa aactccactt aatcataaat caggacaaaa 29040

catggctact ggtgccatta ctaatgctaa aggtttcatg cccagcacga ctgcctatcc 29100

tttcaatgat aattctagag aaaaagaaaa ctacatttac ggaacttgtt actacacagc 29160

tagtgatcgc actgcttttc ccattgacat atctgtcatg cttaaccgaa gagcaataaa 29220

tgacgagaca tcatattgta ttcgtataac ttggtcctgg aacacaggag atgccccaga 29280

ggtgcaaacc tctgctacaa ccctagtcac ctccccattt acctttttact acatcagaga 29340

agacgactga caaataaagt ttgcgatcgc taccctgcag gaacttgttt atttgaaaat 29400

caattcacaa aatccgagta gttattttgc ctccccttc ccatttaaca gaatacacca 29460

atctctcccc acgcacagct ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag 29520

attccacatt ccaaacagtt tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc 29580

catcgggata gtcttttaaa gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag 29640

tctggatcac ggtcatctgg aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg 29700

acgattgtgt ctcatcaaac ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct 29760

gtttatggga tcagggtcca cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa 29820

ctttctggtg cgatgcgcgc agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt 29880

acaacacatt attacaatat tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact 29940

catatctgat ataatcgccc ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg 30000

acgttccctc aaaaacacac tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac 30060

aatctgtctg taccatggac aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa 30120

[0082]

ccacactgcc aacaccgctc ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg 30180

acaatgaaga acccaattct ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt 30240

ggcacaacat agacataaat gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag 30300

aaacatatcc cagggaatag gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag 30360

accacgaaca caacttacac tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg 30420

gtcttcagtc atagaagctc gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt 30480

gtaagggtga tgtctggcgc atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt 30540

gcttcctgac attctcgtat tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc 30600

ttcgccttct atcctgccgc ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc 30660

ttaagttggt caaaagaatg ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg 30720

ttctgaggaa atcatccaag caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg 30780

aagagacgga agaaccatgt taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt 30840

agatcgcgca gatggcatct ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca 30900

aaagaaatgc gattttcaag gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca 30960

tccaagaaca aaagaatacc aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta 31020

cattcctgca ccattcccag ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt 31080

tcttgtggta aatccaatcc acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc 31140

attcttaaac acaccctcat aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat 31200

tgagaatggc aacatcaatt gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt 31260

gtaaaaactc tctcatatta tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag 31320

caggggacgc tacagtgcag tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa 31380

gattggaata agcatattgg gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat 31440

caggcagagt ttcttgtaaa aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa 31500

cctctgggat gcaaatgcaa taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat 31560

tagtctgcaa aaataaaaaa aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg 31620

gataaatcag tctttccatc acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa 31680

[0083] acctgtcatc atgattaaac aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa 31740

ttcttgatga agcatacaat ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa 31800

catagccttt gggtataatt atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat 31860

acaaagtaaa aggcacagga gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca 31920

acgtcgcccc cggtccctct aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga 31980

caaagtacag cgggcacaca aagcacaagc tctaaagtga ctctccaacc tctccacaat 32040

atatatatac acaagcccta aactgacgta atgggagtaa agtgtaaaaa atcccgccaa 32100

acccaacaca caccccgaaa ctgcgtcacc agggaaaagt acagtttcac ttccgcaatc 32160

ccaacaggcg taacttcctc tttctcacgg tacgtgatat cccactaact tgcaacgtca 32220

ttttcccacg gtcgcaccgc ccctttagc cgttaacccc acagccaatc accacacgat 32280

ccacactttt taaaatcacc tcatttacat attggcacca ttccatctat aaggtatatt 32340

atatagatag gcgcgccctc tcttaaggta gcatcgggat cgagtccctg agagaacatc 32400

ctcaatcccg atctatcctt agatccgagg aatatcgaaa tcagttacgc tagggataac 32460

agggtaatat agcatcccct cggattgcta tctaccggct cgtcagctat gatctctcga 32520

tttcgatcaa gaaatctcat tggttacctt gggctatcga aaccagtcaa gtcagctact 32580

tggcgagatc gacttgtctg agtttcgact acgctcagaa ttgcgtcagc gcctatcgcc 32640

aggtattact ccaatcccga atatccgagc ctgagagaac atcctcaatc ccgatctatc 32700

cttagatccg aggaatatcg aaatcgttta aatcttttct tgatggtaaa tcattcgaat 32760

ataagaatgg agagacgaat ggggaaacga caaagatgac attctttggt ccttctggtg 32820

aggttctcaa gtttttggtt aatcctgtca acaacttata tcgtatgggg ctgacttcag 32880

gtgctacatt tgaagagata attgcactg aaatctagta atattttatc tgattaataa 32940

gatgatcttc ttgagatcgt tttggtctgc gcgtaatctc ttgctctgaa aacgaaaaaa 33000

ccgccttgca gggcggtttt tcgaaggttc tctgagctac caactctttg aaccgaggta 33060

actggcttgg cagagcgcag tcaccaaaac ttgtcctttc agtttagcct taaccggcgc 33120

atgacttcaa gactaactct gctaaatcaa ttaccagtgg ctgctgccag tggtgctttt 33180

gcatgtcttt ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcggac 33240

tgaacggggg gttcgtgcat acagtccagc ttggagcgaa ctgcctaccc ggaactgagt 33300

[0084]

gtcaggcgtg gaatgagaca aacgcggcca taacagcgga atgacaccgg taaaccgaaa 33360

ggcaggaaca ggagagcgca cgagggagcc gccaggggga aacgcctggt atctttatag 33420

tcctgtcggg tttcgccacc actgatttga gcgtcagatt tcgtgatgct tgtcaggggg 33480

gcggagccta tggaaaaacg gctttgccgc ggccctctca cttccctgtt aagtatcttc 33540

ctggcatctt ccaggaaatc tccgccccgt tcgtaagcca tttccgctcg ccgcagtcga 33600

acgaccgagc gtagcgagtc agtgagcgag gaagcggaat atatcctgta tcacatattc 33660

tgctgacgca ccggtgcggc ctttttttctc ctgccacatg aagcacttca ctgacaccct 33720

catcagtgcc aacatagtaa gccagtatac actccgctaa tttaaacgtg gtgtaccgag 33780

aacgatcctc tcagtgcgat ctcgacgatc agtggtattc cgacatatcg ttgcttggca 33840

gtcagccagt cgatcctagc ttgggaccca ggaagtccaa tcgtcagata ttgtactcag 33900

cctggtcacg gcagcgtacc gatctcgtaa ctataacggt cctaaggtag cgaactagat 33960

attgatagtc tgatcggtca acgtataatc gagtcctagc ttttgcaaac atctatcaag 34020

agacaggatc agcaggaggc tttcgcatga ttgaacaaga tggattgcac gcaggttctc 34080

cggcggcttg ggtggagagg ctattcggct atgactgggc acaacagaca atcggctgct 34140

ctgatgccgc cgtgttccgg ctgtcagcgc aggggcgtcc ggttcttttt gtcaagaccg 34200

acctgtccgg tgccctgaat gaactgcaag acgaggcagc gcggctatcg tggctggcga 34260

cgacgggcgt tccttgcgcg gctgtgctcg acgttgtcac tgaagcggga agggactggc 34320

tgctattggg cgaagtgccg gggcaggatc tcctgtcatc tcaccttgct cctgccgaga 34380

aagtatccat catggctgat gcaatgcggc ggctgcatac gcttgatccg gctacctgcc 34440

cattcgacca ccaagcgaaa catcgcatcg agcgagcacg tactcggatg gaagccggtc 34500

ttgtcgatca ggatgatctg gacgaagagc atcaggggct cgcgccagcc gaactgttcg 34560

ccaggctcaa ggcgtctatg cccgacggcg aggatctcgt cgtgacccac ggcgatgcct 34620

gcttgccgaa tatcatggtg gaaaatggcc gcttttctgg attcatcgac tgtggccgtc 34680

tgggtgtggc ggaccgctat caggacatag cgttggctac ccgtgatatt gctgaagagc 34740

ttggcggcga atgggctgac cgcttccttg tgctttacgg tatcgccgcg cccgattcgc 34800

agcgcatcgc cttctatcgc cttcttgacg agttcttctg accgattcta ggtgcattgg 34860

[0085] cgcagaaaaa aatgcctgat gcgacgctgc gcgtcttata ctcccacata tgccagattc 34920

agcaacggat acggcttccc caacttgccc acttccatac gtgtcctcct taccagaaat 34980

ttatccttaa ggtccgtaac tataacggtc ctaaggtagc gaatcgacct agctctatcg 35040

aatctccctc gtttcgagct tacgcgaact agcctctggc gatagcatcc gaggggcagg 35100

catctatgtc gggtgcggag aaagaggtaa tgtcaagttc gatctgattg cttggcataa 35160

agtccgatgg ttcgagtaga ctcagttcaa cctctctctt aaggtagc 35208

<210> 29
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 19bp插入物ColoAd2.4

<400> 29
gcgatcgcta ccctgcagg 19

<210> 30
<211> 35316

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.0质粒

<400> 30

[0086]

ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

[0087] tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

[0088]

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggcccc ggagcatagt tcccctcaca gatttgcatt tcccaagctt 4680

tcagttccga gggtggaatc atgtccacct ggggggctat gaaaaacacc gtttctgggg 4740

cgggggtgat taattgtgat gatagcaaat ttctgagcaa ttgagatttg ccacatccgg 4800

tggggccata aatgattccg attacgggtt gcaggtggta gtttagggaa cggcaactgc 4860

cgtcttctcg aagcaagggg gccacctcgt tcatcatttc ccttacatgc atattttccc 4920

gcaccaaatc cattaggagg cgctctcctc ctagtgatag aagttcttgt agtgaggaaa 4980

agtttttcag cggtttcaga ccgtcagcca tgggcatttt ggagagagtt tgctgcaaaa 5040

gttctagtct gttccacagt tcagtgatgt gttctatggc atctcgatcc agcagacctc 5100

ctcgtttcgc gggtttggac ggctcctgga atagggtatg agacgatggg cgtccagcgc 5160

tgccagggtt cggtccttcc agggtctcag tgttcgagtc agggttgttt ccgtcacagt 5220

gaaggggtgt gcgcctgctt gggcgcttgc cagggtgcgc ttcagactca tcctgctggt 5280

cgaaaacttc tgtcgcttgg cgccctgtat gtcggccaag tagcagttta ccatgagttc 5340

[0089] gtagttgagc gcctcggctg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg aagttttctt 5400

gcataccggg cagtataggc atttcagcgc atacaacttg ggcgcaagga aaacggattc 5460

tggggagtat gcatctgcgc cgcaggaggc gcaaacagtt tcacattcca ccagccaggt 5520

taaatccggt tcattggggt caaaaacaag ttttccgcca tatttttga tgcgtttctt 5580

acctttggtc tccatgagtt cgtgtcctcg ttgagtgaca aacaggctgt ccgtgtcccc 5640

gtagactgat tttacaggcc tcttctccag tggagtgcct cggtcttctt cgtacaggaa 5700

ctctgaccac tctgatacaa aggcgcgcgt ccaggccagc acaaaggagg ctatgtggga 5760

ggggtagcga tcgttgtcaa ccaggggtc caccttttcc aaagtatgca aacacatgtc 5820

accctcttca acatccagga atgtgattgg cttgtaggtg tatttcacgt gacctggggt 5880

ccccgctggg ggggtataaa agggggcggt tctttgctct tcctcactgt cttccggatc 5940

gctgtccagg aacgtcagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg gcatgacctc 6000

tgcactcagg ttgtcagttt ctaagaacga ggaggatttg atattgacag tgccggttga 6060

gatgcctttc atgaggtttt cgtccatctg gtcagaaaac acaatttttt tattgtcaag 6120

tttggtggca aatgatccat acagggcgtt ggataaaagt ttggcaatgg atcgcatggt 6180

ttggttcttt tccttgtccg cgcgctcttt ggcggcgatg ttgagttgga catactcgcg 6240

tgccaggcac ttccattcgg ggaagatagt tgttaattca tctggcacga ttctcacttg 6300

ccaccctcga ttatgcaagg taattaaatc cacactggtg gccacctcgc ctcgaagggg 6360

ttcattggtc caacagagcc tacctccttt cctagaacag aaaggggaa gtgggtctag 6420

cataagttca tcgggagggt ctgcatccat ggtaaagatt cccggaagta aatccttatc 6480

aaaatagctg atgggagtgg ggtcatctaa ggccatttgc cattctcgag ctgccagtgc 6540

gcgctcatat gggttaaggg gactgcccca tggcatggga tgggtgagtg cagaggcata 6600

catgccacag atgtcataga cgtagatggg atcctcaaag atgcctatgt aggttggata 6660

gcatcgcccc cctctgatac ttgctcgcac atagtcatat agttcatgtg atggcgctag 6720

cagccccgga cccaagttgg tgcgattggg tttttctgtt ctgtagacga tctggcgaaa 6780

gatggcgtga gaattggaag agatggtggg tctttgaaaa atgttgaaat gggcatgagg 6840

tagacctaca gagtctctga caaagtgggc ataagattct tgaagcttgg ttaccagttc 6900

ggcggtgaca agtacgtcta gggcgcagta gtcaagtgtt tcttgaatga tgtcataacc 6960

[0090]

tggttggttt ttcttttccc acagttcgcg gttgagaagg tattcttcgc gatccttcca 7020

gtactcttct agcggaaacc cgtctttgtc tgcacggtaa gatcctagca tgtagaactg 7080

attaactgcc ttgtaagggc agcagccctt ctctacgggt agagagtatg cttgagcagc 7140

ttttcgtagc gaagcgtgag taagggcaaa ggtgtctctg accatgactt tgaggaattg 7200

gtatttgaag tcgatgtcgt cacaggctcc ctgttcccag agttggaagt ctacccgttt 7260

cttgtaggcg gggttgggca aagcgaaagt aacatcattg aagagaatct tgccggccct 7320

gggcatgaaa ttgcgagtga tgcgaaaagg ctgtggtact tccgctcggt tattgataac 7380

ctgggcagct aggacgatct cgtcgaaacc gttgatgttg tgtcctacga tgtataattc 7440

tatgaaacgc ggcgtgcctc tgacgtgagg tagcttactg agctcatcaa aggttaggtc 7500

tgtggggtca gataaggcgt agtgttcgag agcccattcg tgcaggtgag gattcgcttt 7560

aaggaaggag gaccagaggt ccactgccag tgctgtttgt aactggtccc ggtactgacg 7620

aaaatgccgt ccgactgcca ttttttctgg ggtgacgcaa tagaaggttt gggggtcctg 7680

ccgccagcga tcccacttga gttttatggc gaggtcatag gcgatgttga cgagccgctg 7740

gtctccagag agtttcatga ccagcatgaa ggggattagc tgcttgccaa aggaccccat 7800

ccaggtgtag gtttccacat cgtaggtgag aaagagcctt tctgtgcgag gatgagagcc 7860

aatcgggaag aactggatct cctgccacca gttggaggaa tggctgttga tgtgatggaa 7920

gtagaactcc ctgcgacgcg ccgagcattc atgcttgtgc ttgtacagac ggccgcagta 7980

gtcgcagcgt tgcacgggtt gtatctcgtg aatgagttgt acctggcttc ccttgacgag 8040

aaatttcagt gggaagccga ggcctggcga ttgtatctcg tgctttacta tgttgtctgc 8100

atcggcctgt tcatcttctg tctcgatggt ggtcatgctg acgagccctc gcgggaggca 8160

agtccagacc tcggcgcggc aggggcggag ctcgaggacg agagcgcgca ggctggagct 8220

gtccagggtc ctgagacgct gcggactcag gttagtaggc agtgtcagga gattaacttg 8280

catgatcttt tggagggcgt gcgggaggtt cagatagtac ttgatctcaa cgggtccgtt 8340

ggtggagatg tcgatggctt gcagggttcc gtgtcccttg ggcgctacca ccgtgccctt 8400

gtttttcatt ttggacggcg gtggctctgt tgcttcttgc atgtttagaa gcggtgtcga 8460

gggcgcgcac cgggcggcag gggcggctcg ggacccggcg gcatggctgg cagtggtacg 8520

[0091] tcggcgccgc gcgcgggtag gttctggtac tgcgccctga gaagactcgc atgcgcgacg 8580

acgcggcggt tgacatcctg gatctgacgc ctctgggtga aagctaccgg ccccgtgagc 8640

ttgaacctga aagagagttc aacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcttgccta 8700

aggatttctt gcacgtcacc agagttgtcc tggtaggcga tctccgccat gaactgctcg 8760

atctcttcct cttgaagatc tccgcggccc gctctctcga cggtggccgc gaggtcgttg 8820

gagatgcgcc caatgagttg agagaatgca ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg 8880

tagaccacgg cccccacggg atctctcgcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc 8940

acgtggcggg tgaagaccgc atagttgcat aggcgctgga aaaggtagtt gagtgtggtg 9000

gcgatgtgct cggtgacgaa gaaatacatg atccatcgtc tcagcggcat ctcgctgaca 9060

tcgcccagag cttccaagcg ctccatggcc tcgtagaagt ccacggcaaa attaaaaaac 9120

tgggagtttc gcgcggacac ggtcaactcc tcttccagaa gacggataag ttcggcgatg 9180

gtggtgcgca cctcgcgctc gaaagcccct gggatttctt cctcaatctc ttcttcttcc 9240

actaacatct cttcctcttc aggtggggct gcaggaggag ggggaacgcg gcgacgccgg 9300

cggcgcacgg gcagacggtc gatgaatctt tcaatgacct ctccgcggcg gcggcgcatg 9360

gtttcagtga cggcgcggcc gttctcgcgc ggtcgcagag taaaaacacc gccgcgcatc 9420

tccttaaagt ggtgactggg aggttctccg tttgggaggg agagggcgct gattatacat 9480

tttattaatt ggcccgtagg gactgcacgc agagatctga tcgtgtcaag atccacggga 9540

tctgaaaacc tttcgacgaa agcgtctaac cagtcacagt cacaaggtag gctgagtacg 9600

gcttcttgtg ggcgggggtg gttatgtgtt cggtctgggt cttctgtttc ttcttcatct 9660

cgggaaggtg agacgatgct gctggtgatg aaattaaagt aggcagttct aagacggcgg 9720

atggtggcga ggagcaccag gtctttgggt ccggcttgct ggatacgcag gcgattggcc 9780

attccccaag cattatcctg acatctagca agatctttgt agtagtcttg catgagccgt 9840

tctacgggca cttcttcctc acccgttctg ccatgcatac gtgtgagtcc aaatccgcgc 9900

attggttgta ccagtgccaa gtcagctacg actctttcgg cgaggatggc ttgctgtact 9960

tgggtaaggg tggcttgaaa gtcatcaaaa tccacaaagc ggtggtaagc tcctgtatta 10020

atggtgtaag cacagttggc catgactgac cagttaactg tctggtgacc agggcgcacg 10080

agctcggtgt atttaaggcg cgaataggcg cgggtgtcaa agatgtaatc gttgcaggtg 10140

[0092]

cgcaccagat actggtaccc tataagaaaa tgcggcggtg gttggcggta gagaggccat 10200

cgttctgtag ctggagcgcc aggggcgagg tcttccaaca taaggcggtg atagccgtag 10260

atgtacctgg acatccaggt gattcctgcg gcggtagtag aagcccgagg aaactcgcgt 10320

acgcggttcc aaatgttgcg tagcggcatg aagtagttca ttgtaggcac ggtttgacca 10380

gtgaggcgcg cgcagtcatt gatgctctat agacacggag aaaatgaaag cgttcagcga 10440

ctcgactccg tagcctggag gaacgtgaac gggttgggtc gcggtgtacc ccggttcgag 10500

acttgtactc gagccggccg gagccgcggc taacgtggta ttggcactcc cgtctcgacc 10560

cagcctacaa aaatccagga tacggaatcg agtcgttttg ctggtttccg aatggcaggg 10620

aagtgagtcc tatttttttt ttttgccgct cagatgcatc ccgtgctgcg acagatgcgc 10680

ccccaacaac agccccccctc gcagcagcag cagcagcaat cacaaaaggc tgtccctgca 10740

actactgcaa ctgccgccgt gagcggtgcg ggacagcccg cctatgatct ggacttggaa 10800

gagggcgaag gactggcacg tctaggtgcg ccttcacccg agcggcatcc gcgagttcaa 10860

ctgaaaaaag attctcgcga ggcgtatgtg ccccaacaga acctatttag agacagaagc 10920

ggcgaggagc cggaggagat gcgagcttcc cgctttaacg cgggtcgtga gctgcgtcac 10980

ggtttggacc gaagacgagt gttgcgggac gaggatttcg aagttgatga aatgacaggg 11040

atcagtcctg ccagggcaca cgtggctgca gccaaccttg tatcggctta cgagcagaca 11100

gtaaaggaag agcgtaactt ccaaaagtct tttaataatc atgtgcgaac cctgattgcc 11160

cgcgaagaag ttacccttgg tttgatgcat ttgtgggatt tgatggaagc tatcattcag 11220

aaccctacta gcaaacctct gaccgcccag ctgtttctgg tggtgcaaca cagcagagac 11280

aatgaggctt tcagagaggc gctgctgaac atcaccgaac ccgaggggag atggttgtat 11340

gatcttatca acattctaca gagtatcata gtgcaggagc ggagcctggg cctggccgag 11400

aaggtggctg ccatcaatta ctcggttttg agcttgggaa aatattacgc tcgcaaaatc 11460

tacaagactc catacgttcc catagacaag gaggtgaaga tagatgggtt ctacatgcgc 11520

atgacgctca aggtcttgac cctgagcgat gatcttgggg tgtatcgcaa tgacagaatg 11580

catcgcgcgg ttagcgccag caggaggcgc gagttaagcg acagggaact gatgcacagt 11640

ttgcaaagag ctctgactgg agctggaacc gagggtgaga attacttcga catgggagct 11700

[0093] gacttgcagt ggcagcctag tcgcagggct ctgagcgccg cgacggcagg atgtgagctt 11760

ccttacatag aagaggcgga tgaaggcgag gaggaagagg gcgagtactt ggaagactga 11820

tggcacaacc cgtgtttttt gctagatgga acagcaagca ccggatcccg caatgcgggc 11880

ggcgctgcag agccagccgt ccggcattaa ctcctcggac gattggaccc aggccatgca 11940

acgtatcatg gcgttgacga ctcgcaaccc cgaagccttt agacagcaac cccaggccaa 12000

ccgtctatcg gccatcatgg aagctgtagt gccttcccgc tctaatccca ctcatgagaa 12060

ggtcctggcc atcgtgaacg cgttggtgga gaacaaagct attcgtccag atgaggccgg 12120

actggtatac aacgctctct tagaacgcgt ggctcgctac aacagtagca atgtgcaaac 12180

caatttggac cgtatgataa cagatgtacg cgaagccgtg tctcagcgcg aaaggttcca 12240

gcgtgatgcc aacctgggtt cgctggtggc gttaaatgct ttcttgagta ctcagcctgc 12300

taatgtgccg cgtggtcaac aggattatac taacttttta agtgctttga gactgatggt 12360

atcagaagta cctcagagcg aagtgtatca gtccggtcct gattacttct ttcagactag 12420

cagacagggc ttgcagacgg taaatctgag ccaagctttt aaaaacctta aaggtttgtg 12480

gggagtgcat gccccggtag gagaaagagc aaccgtgtct agcttgttaa ctccgaactc 12540

ccgcctatta ttactgttgg tagctccttt caccgacagc ggtagcatcg accgtaattc 12600

ctatttgggt tacctactaa acctgtatcg cgaagccata gggcaaagtc aggtggacga 12660

gcagacctat caagaaatta cccaagtcag tcgcgctttg ggacaggaag acactggcag 12720

tttggaagcc actctgaact tcttgcttac caatcggtct caaaagatcc ctcctcaata 12780

tgctcttact gcggaggagg agaggatcct tagatatgtg cagcagagcg tgggattgtt 12840

tctgatgcaa gaggggggcaa ctccgactgc agcactggac atgacagcgc gaaatatgga 12900

gcccagcatg tatgccagta accgaccttt cattaacaaa ctgctggact acttgcacag 12960

agctgccgct atgaactctg attatttcac caatgccatc ttaaacccgc actggctgcc 13020

cccacctggt ttctacacgg gcgaatatga catgcccgac cctaatgacg gatttctgtg 13080

ggacgacgtg gacagcgatg ttttttcacc tctttctgat catcgcacgt ggaaaaagga 13140

aggcggcgat agaatgcatt cttctgcatc gctgtccggg gtcatgggtg ctaccgcggc 13200

tgagcccgag tctgcaagtc cttttcctag tctacccttt tctctacaca gtgtacgtag 13260

cagcgaagtg ggtagaataa gtcgcccgag tttaatgggc gaagaggagt atctaaacga 13320

[0094]

ttccttgctc agaccggcaa gagaaaaaaa tttcccaaac aatggaatag aaagtttggt 13380

ggataaaatg agtagatgga agacttatgc tcaggatcac agagacgagc ctgggatcat 13440

ggggattaca agtagagcga gccgtagacg ccagcgccat gacagacaga ggggtcttgt 13500

gtgggacgat gaggattcgg ccgatgatag cagcgtgctg gacttgggtg ggagaggaag 13560

gggcaacccg tttgctcatt tgcgccctcg cttgggtggt atgttgtaaa aaaaaataaa 13620

aaaaaaactc accaaggcca tggcgacgag cgtacgttcg ttcttcttta ttatctgtgt 13680

ctagtataat gaggcgagtc gtgctaggcg gagcggtggt gtatccggag ggtcctcctc 13740

cttcgtacga gagcgtgatg cagcagcagc aggcgacggc ggtgatgcaa tccccactgg 13800

aggctccctt tgtgcctccg cgatacctgg cacctacgga gggcagaaac agcattcgtt 13860

attcggaact ggcacctcag tacgatacca ccaggttgta tctggtggac aacaagtcgg 13920

cggacattgc ttctctgaac tatcagaatg accacagcaa cttcttgacc acggtggtgc 13980

aaaacaatga ctttacccct acggaagcca gcacccagac cattaacttt gatgaacgat 14040

cgcggtgggg cggtcagcta aagaccatca tgcatactaa catgccaaac gtgaacgagt 14100

atatgtttag taacaagttc aaagcgcgtg tgatggtgtc cagaaaacct cccgacggtg 14160

ctgcagttgg ggatacttat gatcacaagc aggatatttt gaaatatgag tggttcgagt 14220

ttactttgcc agaaggcaac ttttcagtta ctatgactat tgatttgatg aacaatgcca 14280

tcatagataa ttacttgaaa gtgggtagac agaatggagt gcttgaaagt gacattggtg 14340

ttaagttcga caccaggaac ttcaagctgg gatgggatcc cgaaaccaag ttgatcatgc 14400

ctggagtgta tacgtatgaa gccttccatc ctgacattgt cttactgcct ggctgcggag 14460

tggattttac cgagagtcgt ttgagcaacc ttcttggtat cagaaaaaaa cagccatttc 14520

aagagggttt taagattttg tatgaagatt tagaaggtgg taatattccg gccctcttgg 14580

atgtagatgc ctatgagaac agtaagaaag aacaaaaagc caaaatagaa gctgctacag 14640

ctgctgcaga agctaaggca aacatagttg ccagcgactc tacaagggtt gctaacgctg 14700

gagaggtcag aggagacaat tttgcgccaa cacctgttcc gactgcagaa tcattattgg 14760

ccgatgtgtc tgaaggaacg gacgtgaaac tcactattca acctgtagaa aaagatagta 14820

agaatagaag ctataatgtg ttggaagaca aaatcaacac agcctatcgc agttggtatc 14880

[0095] tttcgtacaa ttatggcgat cccgaaaaag gagtgcgttc ctggacattg ctcaccacct 14940

cagatgtcac ctgcggagca gagcaggtct actggtcgct tccagacatg atgaaggatc 15000

ctgtcacttt ccgctccact agacaagtca gtaactaccc tgtggtgggt gcagagctta 15060

tgcccgtctt ctcaaagagc ttctacaacg aacaagctgt gtactcccag cagctccgcc 15120

agtccacctc gcttacgcac gtcttcaacc gctttcctga gaaccagatt ttaatccgtc 15180

cgccggcgcc caccattacc accgtcagtg aaaacgttcc tgctctcaca gatcacggga 15240

ccctgccgtt gcgcagcagt atccggggag tccaacgtgt gaccgttact gacgccagac 15300

gccgcacctg tccctacgtg tacaaggcac tgggcatagt cgcaccgcgc gtcctttcaa 15360

gccgcacttt ctaaaaaaaa aaaaaatgtc cattcttatc tcgcccagta ataacaccgg 15420

ttggggtctg cgcgctccaa gcaagatgta cggaggcgca cgcaaacgtt ctacccaaca 15480

tcctgtccgt gttcgcggac attttcgcgc tccatggggc gccctcaagg gccgcactcg 15540

cgttcgaacc accgtcgatg atgtaatcga tcaggtggtt gccgacgccc gtaattatac 15600

tcctactgcg cctacatcta ctgtggatgc agttattgac agtgtagtgg ctgacgctcg 15660

caactatgct cgacgtaaga gccggcgaag gcgcattgcc agacgccacc gagctaccac 15720

tgccatgcga gccgcaagag ctctgctacg aagagctaga cgcgtggggc gaagagccat 15780

gcttagggcg gccagacgtg cagcttcggg cgccagcgcc ggcaggtccc gcaggcaagc 15840

agccgctgtc gcagcggcga ctattgccga catggcccaa tcgcgaagag gcaatgtata 15900

ctgggtgcgt gacgctgcca ccggtcaacg tgtacccgtg cgcacccgtc cccctcgcac 15960

ttagaagata ctgagcagtc tccgatgttg tgtcccagcg gcgaggatgt ccaagcgcaa 16020

atacaaggaa gaaatgctgc aggttatcgc acctgaagtc tacggccaac cgttgaagga 16080

tgaaaaaaaa ccccgcaaaa tcaagcgggt taaaaaggac aaaaaagaag aggaagatgg 16140

cgatgatggg ctggcggagt ttgtgcgcga gtttgcccca cggcgacgcg tgcaatggcg 16200

tgggcgcaaa gttcgacatg tgttgagacc tggaacttcg gtggtcttta cacccggcga 16260

gcgttcaagc gctactttta agcgttccta tgatgaggtg tacggggatg atgatattct 16320

tgagcaggcg gctgaccgat taggcgagtt tgcttatggc aagcgtagta gaataacttc 16380

caaggatgag acagtgtcga taccttgga tcatggaaat cccaccccta gtcttaaacc 16440

ggtcactttg cagcaagtgt tacccgtaac tccgcgaaca ggtgttaaac gcgaaggtga 16500

[0096]

agatttgtat cccactatgc aactgatggt acccaaacgc cagaagttgg aggacgtttt 16560

ggagaaagta aaagtggatc cagatattca acctgaggtt aaagtgagac ccattaagca 16620

ggtagcgcct ggtctggggg tacaaactgt agacattaag attcccactg aaagtatgga 16680

agtgcaaact gaacccgcaa agcctactgc cacctccact gaagtgcaaa cggatccatg 16740

gatgcccatg cctattacaa ctgacgccgc cggtcccact cgaagatccc gacgaaagta 16800

cggtccagca agtctgttga tgcccaatta tgttgtacac ccatctatta ttcctactcc 16860

tggttaccga ggcactcgct actatcgcag ccgaaacagt acctcccgcc gtcgccgcaa 16920

gacacctgca aatcgcagtc gtcgccgtag acgcacaagc aaaccgactc ccggcgccct 16980

ggtgcggcaa gtgtaccgca atggtagtgc ggaacctttg acactgccgc gtgcgcgtta 17040

ccatccgagt atcatcactt aatcaatgtt gccgctgcct ccttgcagat atggccctca 17100

cttgtcgcct tcgcgttccc atcactggtt accgaggaag aaactcgcgc cgtagaagag 17160

ggatgttggg acgcggaatg cgacgctaca ggcgacggcg tgctatccgc aagcaattgc 17220

ggggtggttt tttaccagcc ttaattccaa ttatcgctgc tgcaattggc gcgataccag 17280

gcatagcttc cgtggcggtt caggcctcgc aacgacattg acattggaaa aaaacgtata 17340

aataaaaaaa aaaaaataca atggactctg acactcctgg tcctgtgact atgttttctt 17400

agagatggaa gacatcaatt tttcatcctt ggctccgcga cacggcacga agccgtacat 17460

gggcacctgg agcgacatcg gcacgagcca actgaacggg ggcgccttca attggagcag 17520

tatctggagc gggcttaaaa attttggctc aaccataaaa acatacggga acaaagcttg 17580

gaacagcagt acaggacagg cgcttagaaa taaacttaaa gaccagaact tccaacaaaa 17640

agtagtcgat gggatagctt ccggcatcaa tggagtggta gatttggcta accaggctgt 17700

gcagaaaaag ataaacagtc gtttggaccc gccgccagca accccaggtg aaatgcaagt 17760

ggaggaagaa attcctccgc cagaaaaacg aggcgacaag cgtccgcgtc ccgatttgga 17820

agagacgctg gtgacgcgcg tagatgaacc gccttcttat gaggaagcaa cgaagcttgg 17880

aatgcccacc actagaccga tagccccaat ggccaccggg gtgatgaaac cttctcagtt 17940

gcatcgaccc gtcaccttgg atttgccccc tccccctgct gctactgctg tacccgcttc 18000

taagcctgtc gctgccccga aaccagtcgc cgtagccagg tcacgtcccg ggggcgctcc 18060

[0097] tcgtccaaat gcgcactggc aaaatactct gaacagcatc gtgggtctag gcgtgcaaag 18120

tgtaaaacgc cgtcgctgct tttaattaaa tatggagtag cgcttaactt gcctatctgt 18180

gtatatgtgt cattacacgc cgtcacagca gcagaggaaa aaaggaagag gtcgtgcgtc 18240

gacgctgagt tactttcaag atggccaccc catcgatgct gccccaatgg gcatacatgc 18300

acatcgccgg acaggatgct tcggagtacc tgagtccggg tctggtgcag ttcgcccgcg 18360

ccacagacac ctacttcaat ctgggaaata agtttagaaa tcccaccgta gcgccgaccc 18420

acgatgtgac caccgaccgt agccagcggc tcatgttgcg cttcgtgccc gttgaccggg 18480

aggacaatac atactcttac aaagtgcggt acaccctggc cgtgggcgac aacagagtgc 18540

tggatatggc cagcacgttc tttgacatta ggggtgtgtt ggacagaggt cccagtttca 18600

aaccctattc tggtacggct tacaactccc tggctcctaa aggcgctcca aatacatctc 18660

agtggattgc agaaggtgta aaaaatacaa ctggtgagga acacgtaaca gaagaggaaa 18720

ccaatactac tacttacact tttggcaatg ctcctgtaaa agctgaagct gaaattacaa 18780

aagaaggact cccagtaggt ttggaagttt cagatgaaga aagtaaaccg atttatgctg 18840

ataaaacata tcagccagaa cctcagctgg gagatgaaac ttggactgac cttgatggaa 18900

aaaccgaaaa gtatggaggc agggctctca aacccgatac taagatgaaa ccatgctacg 18960

ggtcctttgc caaacctact aatgtgaaag gcggtcaggc aaaacaaaaa acaacggagc 19020

agccaaatca gaaagtcgaa tatgatatcg acatggagtt ttttgatgcg gcatcgcaga 19080

aaacaaactt aagtcctaaa attgtcatgt atgcagaaaa tgtaaatttg gaaactccag 19140

acactcatgt agtgtacaaa cctggaacag aagacacaag ttccgaagct aatttgggac 19200

aacaatctat gcccaacaga cccaactaca ttggcttcag agataacttt attggactta 19260

tgtactataa cagtactggt aacatggggg tgctggctgg tcaagcgtct cagttaaatg 19320

cagtggttga cttgcaggac agaaacacag aactttctta ccaactcttg cttgactctc 19380

tgggcgacag aaccagatac tttagcatgt ggaatcaggc tgtggacagt tatgatcctg 19440

atgtacgtgt tattgaaaat catggtgtgg aagatgaact tcccaactac tgttttccac 19500

tggacggcat aggtgttcca acaaccagtt acaaatcaat agttccaaat ggagacaatg 19560

cgcctaattg gaaggaacct gaagtaaatg gaacaagtga gatcggacag ggtaatttgt 19620

ttgccatgga aattaacctt caagccaatc tatggcgaag tttcctttat tccaatgtgg 19680

[0098]

ctctatatct cccagactcg tacaaataca ccccgtccaa tgtcactctt ccagaaaaca 19740

aaaacaccta cgactacatg aacgggcggg tggtgccgcc atctctagta gacacctatg 19800

tgaacattgg tgccaggtgg tctctggatg ccatggacaa tgtcaaccca ttcaaccacc 19860

accgtaacgc tggcttgcgt taccgatcca tgcttctggg taacggacgt tatgtgcctt 19920

tccacataca agtgcctcaa aaattcttcg ctgttaaaaa cctgctgctt ctcccaggct 19980

cctacactta tgagtggaac tttaggaagg atgtgaacat ggttctacag agttccctcg 20040

gtaacgacct gcgggtagat ggcgccagca tcagtttcac gagcatcaac ctctatgcta 20100

ctttttccc catggctcac aacaccgctt ccacccttga agccatgctg cggaatgaca 20160

ccaatgatca gtcattcaac gactacctat ctgcagctaa catgctctac cccattcctg 20220

ccaatgcaac caatattccc atttccattc cttctcgcaa ctgggcggct ttcagaggct 20280

ggtcatttac cagactgaaa accaaagaaa ctccctcttt ggggtctgga tttgacccct 20340

actttgtcta ttctggttct attccctacc tggatggtac cttctacctg aaccacactt 20400

ttaagaaggt ttccatcatg tttgactctt cagtgagctg gcctggaaat gacaggttac 20460

tatctcctaa cgaatttgaa ataaagcgca ctgtggatgg cgaaggctac aacgtagccc 20520

aatgcaacat gaccaaagac tggttcttgg tacagatgct cgccaactac aacatcggct 20580

atcagggctt ctacattcca gaaggataca aagatcgcat gtattcattt ttcagaaact 20640

tccagcccat gagcaggcag gtggttgatg aggtcaatta caaagacttc aaggccgtcg 20700

ccataccta ccaacacaac aactctggct ttgtgggtta catggctccg accatgcgcc 20760

aaggtcaacc ctatcccgct aactatccct atccactcat tggaacaact gccgtaaata 20820

gtgttacgca gaaaaagttc ttgtgtgaca gaaccatgtg gcgcataccg ttctcgagca 20880

acttcatgtc tatgggggcc cttacagact tgggacagaa tatgctctat gccaactcag 20940

ctcatgctct ggacatgacc tttgaggtgg atcccatgga tgagcccacc ctgctttatc 21000

ttctcttcga agttttcgac gtggtcagag tgcatcagcc acaccgcggc atcatcgagg 21060

cagtctacct gcgtacaccg ttctcggccg gtaacgctac cacgtaagaa gcttcttgct 21120

tcttgcaaat agcagctgca accatggcct gcggatccca aaacggctcc agcgagcaag 21180

agctcagagc cattgtccaa gacctgggtt gcggacccta ttttttggga acctacgata 21240

[0099] agcgcttccc ggggttcatg gcccccgata agctcgcctg tgccattgta aatacggccg 21300

gacgtgagac ggggggagag cactggttgg ctttcggttg gaacccacgt tctaacacct 21360

gctacctttt tgatcctttt ggattctcgg atgatcgtct caaacagatt taccagtttg 21420

aatatgaggg tctcctgcgc cgcagcgctc ttgctaccaa ggaccgctgt attacgctgg 21480

aaaaatctac ccagaccgtg cagggtcccc gttctgccgc ctgcggactt ttctgctgca 21540

tgttccttca cgcctttgtg cactggcctg accgtcccat ggacggaaac cccaccatga 21600

aattgctaac tggagtgcca aacaacatgc ttcattctcc taaagtccag cccaccctgt 21660

gtgacaatca aaaagcactc taccattttc ttaataccca ttcgccttat tttcgctccc 21720

atcgtacaca catcgaaagg gccactgcgt tcgaccgtat ggatgttcaa taatgactca 21780

tgtaaacaac gtgttcaata aacatcactt tatttttta catgtatcaa ggctctgcat 21840

tacttattta tttacaagtc gaatgggttc tgacgagaat cagaatgacc cgcaggcagt 21900

gatacgttgc ggaactgata cttgggttgc cacttgaatt cgggaatcac caacttggga 21960

accggtatat cgggcaggat gtcactccac agctttctgg tcagctgcaa agctccaagc 22020

aggtcaggag ccgaaatctt gaaatcacaa ttaggaccag tgctttgagc gcgagagttg 22080

cggtacaccg gattgcagca ctgaaacacc atcagcgacg gatgtctcac gcttgccagc 22140

acggtgggat ctgcaatcat gcccacatcc agatcttcag cattggcaat gctgaacggg 22200

gtcatcttgc aggtctgcct acccatggcg ggcacccaat taggcttgtg gttgcaatcg 22260

cagtgcaggg ggatcagtat catcttggcc tgatcctgtc tgattcctgg atacacggct 22320

ctcatgaaag catcatattg cttgaaagcc tgctgggctt tactaccctc ggtataaaac 22380

atcccgcagg acctgctcga aaactggtta gctgcacagc cggcatcatt cacacagcag 22440

cgggcgtcat tgttagctat ttgcaccaca cttctgcccc agcggttttg ggtgattttg 22500

gttcgctcgg gattctcctt taaggctcgt tgtccgttct cgctggccac atccatctcg 22560

ataatctgct ccttctgaat cataatattg ccatgcaggc acttcagctt gccctcataa 22620

tcattgcagc catgaggcca caacgcacag cctgtacatt cccaattatg gtgggcgatc 22680

tgagaaaaag aatgtatcat tccctgcaga aatcttccca tcatcgtgct cagtgtcttg 22740

tgactagtga aagttaactg gatgcctcgg tgctcctcgt ttacgtactg gtgacagatg 22800

cgcttgtatt gttcgtgttg ctcaggcatt agtttaaaag aggttctaag ttcgttatcc 22860

[0100]

agcctgtact tctccatcag cagacacatc acttccatgc ctttctccca agcagacacc 22920

aggggcaagc taatcggatt cttaacagtg caggcagcag ctcctttagc cagagggtca 22980

tctttagcga tcttctcaat gcttcttttg ccatccttct caacgatgcg cacgggcggg 23040

tagctgaaac ccactgctac aagttgcgcc tcttctcttt cttcttcgct gtcttgactg 23100

atgtcttgca tggggatatg tttggtcttc cttggcttct ttttgggggg tatcggagga 23160

ggaggactgt cgctccgttc cggagacagg gaggattgtg acgtttcgct caccattacc 23220

aactgactgt cggtagaaga acctgacccc acacggcgac aggtgtttct cttcgggggc 23280

agaggtggag gcgattgcga agggctgcgg tccgacctgg aaggcggatg actggcagaa 23340

ccccttccgc gttcgggggt gtgctccctg tggcggtcgc ttaactgatt tccttcgcgg 23400

ctggccattg tgttctccta ggcagagaaa caacagacat ggaaactcag ccattgctgt 23460

caacatcgcc acgagtgcca tcacatctcg tcctcagcga cgaggaaaag gagcagagct 23520

taagcattcc accgcccagt cctgccacca cctctaccct agaagataag gaggtcgacg 23580

catctcatga catgcagaat aaaaaagcga aagagtctga gacagacatc gagcaagacc 23640

cgggctatgt gacaccggtg gaacacgagg aagagttgaa acgctttcta gagagagagg 23700

atgaaaactg cccaaaacaa cgagcagata actatcacca agatgctgga aatagggatc 23760

agaacaccga ctacctcata gggcttgacg gggaagacgc gctccttaaa catctagcaa 23820

gacagtcgct catagtcaag gatgcattat tggacagaac tgaagtgccc atcagtgtgg 23880

aagagctcag ccgcgcctac gagcttaacc tcttttcacc tcgtactccc cccaaacgtc 23940

agccaaacgg cacctgcgag ccaaatcctc gcttaaactt ttatccagct tttgctgtgc 24000

cagaagtact ggctacctat cacatctttt ttaaaaatca aaaaattcca gtctcctgcc 24060

gcgctaatcg cacccgcgcc gatgccctac tcaatctggg acctggttca cgcttacctg 24120

atatagcttc cttggaagag gttccaaaga tcttcgaggg tctgggcaat aatgagactc 24180

gggccgcaaa tgctctgcaa aagggagaaa atggcatgga tgagcatcac agcgttctgg 24240

tggaattgga aggcgataat gccagactcg cagtactcaa gcgaagcatc gaggtcacac 24300

acttcgcata tcccgctgtc aacctgcccc ctaaagtcat gacggcggtc atggaccagt 24360

tactcattaa gcgcgcaagt ccccttcag aagacatgca tgacccagat gcctgtgatg 24420

[0101] agggtaaacc agtggtcagt gatgagcagc taacccgatg gctgggcacc gactctccca 24480

gggatttgga agagcgtcgc aagcttatga tggccgtggt gctggttacc gtagaactag 24540

agtgtctccg acgtttcttt accgattcag aaaccttgcg caaactcgaa gagaatctgc 24600

actacacttt tagacacggc tttgtgcggc aggcatgcaa gatatctaac gtggaactca 24660

ccaacctggt ttcctacatg ggtattctgc atgagaatcg cctaggacaa agcgtgctgc 24720

acagcaccct gaaggggggaa gcccgccgtg attacatccg cgattgtgtc tatctgtacc 24780

tgtgccacac gtggcaaacc ggcatgggtg tatggcagca atgtttagaa gaacagaact 24840

tgaaagagct tgacaagctc ttacagaaat ctcttaaggt tctgtggaca gggttcgacg 24900

agcgcaccgt cgcttccgac ctggcagacc tcatcttccc agagcgtctc agggttactt 24960

tgcgaaacgg attgcctgac tttatgagcc agagcatgct taacaatttt cgctctttca 25020

tcctggaacg ctccggtatc ctgcccgcca cctgctgcgc actgccctcc gactttgtgc 25080

ctctcaccta ccgcgagtgc cccccgccgc tatggagtca ctgctacctg ttccgtctgg 25140

ccaactatct ctcctaccac tcggatgtga tcgaggatgt gagcggagac ggcttgctgg 25200

agtgtcactg ccgctgcaat ctgtgcacgc cccaccggtc cctagcttgc aacccccagt 25260

tgatgagcga aacccagata ataggcacct ttgaattgca aggccccagc agccaaggcg 25320

atgggtcttc tcctgggcaa agtttaaaac tgaccccggg actgtggacc tccgcctact 25380

tgcgcaagtt tgctccggaa gattaccacc cctatgaaat caagttctat gaggaccaat 25440

cacagcctcc aaaggccgaa ctttcggcct gcgtcatcac ccaggggca attctggccc 25500

aattgcaagc catccaaaaa tcccgccaag aatttctact gaaaaagggt aaggggtct 25560

accttgaccc ccagaccggc gaggaactca acacaaggtt ccctcaggat gtcccaacga 25620

cgagaaaaca agaagttgaa ggtgcagccg ccgcccccag aagatatgga ggaagattgg 25680

gacagtcagg cagaggaggc ggaggaggac agtctggagg acagtctgga ggaagacagt 25740

ttggaggagg aaaacgagga ggcagaggag gtggaagaag taaccgccga caaacagtta 25800

tcctcggctg cggagacaag caacagcgct accatctccg ctccgagtcg aggaacccgg 25860

cggcgtccca gcagtagatg ggacgagacc ggacgcttcc cgaacccaac cagcgcttcc 25920

aagaccggta agaaggatcg gcagggatac aagtcctggc gggggcataa gaatgccatc 25980

atctcctgct tgcatgagtg cgggggcaac atatccttca cgcggcgcta cttgctattc 26040

[0102]

caccatgggg tgaactttcc gcgcaatgtt ttgcattact accgtcacct ccacagcccc 26100

tactatagcc agcaaatccc ggcagtctcg acagataaag acagcggcgg cgacctccaa 26160

cagaaaacca gcagcggcag ttagaaaata cacaacaagt gcagcaacag gaggattaaa 26220

gattacagcc aacgagccag cgcaaacccg agagttaaga aatcggatct ttccaaccct 26280

gtatgccatc ttccagcaga gtcggggtca agagcaggaa ctgaaaataa aaaaccgatc 26340

tctgcgttcg ctcaccagaa gttgtttgta tcacaagagc gaagatcaac ttcagcgcac 26400

tctcgaggac gccgaggctc tcttcaacaa gtactgcgcg ctgactctta aagagtaggc 26460

agcgaccgcg cttattcaaa aaaggcggga attacatcat cctcgacatg agtaaagaaa 26520

ttcccacgcc ttacatgtgg agttatcaac cccaaatggg attggcggca ggcgcctccc 26580

aggactactc cacccgcatg aattggctca gcgccgggcc ttctatgatt tctcgagtta 26640

atgatatacg cgcctaccga aaccaaatac ttttggaaca gtcagctctt accaccacgc 26700

cccgccaaca ccttaatccc agaaattggc ccgccgccct agtgtaccag gaaagtcccg 26760

ctcccaccac tgtattactt cctcgagacg cccaggccga agtccaaatg actaatgcag 26820

gtgcgcagtt agctggcggc tccaccctat gtcgtcacag gcctcggcat aatataaaac 26880

gcctgatgat cagaggccga ggtatccagc tcaacgacga gtcggtgagc tctccgcttg 26940

gtctacgacc agacggaatc tttcagattg ccggctgcgg gagatcttcc ttcacccctc 27000

gtcaggctgt tctgactttg gaaagttcgt cttcgcaacc ccgctcgggc ggaatcggga 27060

ccgttcaatt tgtggaggag tttactccct ctgtctactt caaccccttc tccggatctc 27120

ctgggcatta cccggacgag ttcataccga acttcgacgc gattagcgag tcagtggacg 27180

gctacgattg atgtctggtg acgcggctga gctatctcgg ctgcgacatc tagaccactg 27240

ccgccgcttt cgctgctttg cccgggaact cattgagttc atctacttcg aactccccaa 27300

ggatcaccct caaggtccgg cccacggagt gcggatttct atcgaaggca aaatagactc 27360

tcgcctgcaa cgaattttct cccagcggcc cgtgctgatc gagcgagacc agggaaacac 27420

cacggtttcc atctactgca tttgtaatca ccccggattg catgaaagcc tttgctgtct 27480

tatgtgtact gagtttaata aaaactgaat taagactctc ctacggactg ccgcttcttc 27540

aacccggatt ttacaaccag aagaacgaaa cttttcctgt cgtccaggac tctgttaact 27600

[0103] tcacctttcc tactcacaaa ctagaagctc aacgactaca ccgcttttcc agaagcattt 27660

tccctactaa tactactttc aaaaccggag gtgagctcca aggtcttcct acagaaaacc 27720

cttgggtgga agcgggcctt gtagtgctag gaattcttgc gggtgggctt gtgattattc 27780

tttgctacct atacacacct tgcttcactt tcttagtggt gttgtggtat tggtttaaaa 27840

aatggggccc atactagtct tgcttgtttt actttcgctt ttggaaccgg gttctgccaa 27900

ttacgatcca tgtctagact tcgacccaga aaactgcaca cttacttttg cacccgacac 27960

aagccgcatc tgtggagttc atcgcctctc ttacgaactt ggcccccaac gacaaaaatt 28020

tacctgcatg gtgggaatca accccatagt tatcacccag caaagtggag atactaaggg 28080

ttgcattcac tgctcctgcg attccatcga gtgcacctac accctgctga agaccctatg 28140

cggcctaaga gacctgctac caatgaatta aaaaatgatt aataaaaaat cacttacttg 28200

aaatcagcaa taaggtctct gttgaaattt tctcccagca gcacctcact tccctcttcc 28260

caactctggt attctaaacc ccgttcagcg gcatactttc tccatacttt aaaggggatg 28320

tcaaatttta gctcctctcc tgtacccaca atcttcatgt ctttcttccc agtggccggc 28380

catgaccaag agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccc atgaagatga 28440

aagcacctcc caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca 28500

aagcccaaac ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc 28560

tctacagcta aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga 28620

aaacataagt gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg 28680

agccggattg ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt 28740

caattcaaac aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc 28800

caccgaagcc aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct 28860

aacactagtt aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa 28920

caattttaat atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga 28980

ttctactggt aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc 29040

aggacaaaac atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac 29100

tgcctatcct ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta 29160

ctacacagct agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag 29220

[0104]

agcaataaat gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga 29280

tgccccagag gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta 29340

catcagagaa gacgactgac aaataaaatc gctatccatc gaagatggat gtgtgttggt 29400

tttttgtgtg atttgtgcga tcgctatgcg gccgcttacc tgcaggggtt accacacaaa 29460

aaaccaacac accctaaagc tcgatctccg acttgtttat ttgaaaatca attcacaaaa 29520

tccgagtagt tattttgcct ccccccttccc atttaacaga atacaccaat ctctccccac 29580

gcacagcttt aaacatttgg ataccattag atatagacat ggttttagat tccacattcc 29640

aaacagtttc agagcgagcc aatctggggt cagtgataga taaaaatcca tcgggatagt 29700

cttttaaagc gctttcacag tccaactgct gcggatgcga ctccggagtc tggatcacgg 29760

tcatctggaa gaagaacgat gggaatcata atccgaaaac ggtatcggac gattgtgtct 29820

catcaaaccc acaagcagcc gctgtctgcg tcgctccgtg cgactgctgt ttatgggatc 29880

agggtccaca gtgtcctgaa gcatgatttt aatagccctt aacatcaact ttctggtgcg 29940

atgcgcgcag caacgcattc tgatttcact caaatctttg cagtaggtac aacacattat 30000

tacaatattg tttaataaac cataattaaa agcgctccag ccaaaactca tatctgatat 30060

aatcgcccct gcatgaccat cataccaaag tttaatataa attaaatgac gttccctcaa 30120

aaacacacta cccacataca tgatctcttt tggcatgtgc atattaacaa tctgtctgta 30180

ccatggacaa cgttggttaa tcatgcaacc caatataacc ttccggaacc acactgccaa 30240

caccgctccc ccagccatgc attgaagtga accctgctga ttacaatgac aatgaagaac 30300

ccaattctct cgaccgtgaa tcacttgaga atgaaaaata tctatagtgg cacaacatag 30360

acataaatgc atgcatcttc tcataatttt taactcctca ggatttagaa acatatccca 30420

gggaatagga agctcttgca gaacagtaaa gctggcagaa caaggaagac cacgaacaca 30480

acttacacta tgcatagtca tagtatcaca atctggcaac agcgggtggt cttcagtcat 30540

agaagctcgg gtttcatttt cctcacaacg tggtaactgg gctctggtgt aagggtgatg 30600

tctggcgcat gatgtcgagc gtgcgcgcaa ccttgtcata atggagttgc ttcctgacat 30660

tctcgtattt tgtatagcaa aacgcggccc tggcagaaca cactcttctt cgccttctat 30720

cctgccgctt agcgtgttcc gtgtgatagt tcaagtacaa ccacactctt aagttggtca 30780

[0105] aaagaatgct ggcttcagtt gtaatcaaaa ctccatcgca tctaatcgtt ctgaggaaat 30840

catccaagca atgcaactgg attgtgtttc aagcaggaga ggagagggaa gagacggaag 30900

aaccatgtta atttttattc caaacgatct cgcagtactt caaattgtag atcgcgcaga 30960

tggcatctct cgccccccact gtgttggtga aaaagcacag ctagatcaaa agaaatgcga 31020

ttttcaaggt gctcaacggt ggcttccagc aaagcctcca cgcgcacatc caagaacaaa 31080

agaataccaa aagaaggagc attttctaac tcctcaatca tcatattaca ttcctgcacc 31140

attcccagat aattttcagc tttccagcct tgaattattc gtgtcagttc ttgtggtaaa 31200

tccaatccac acattacaaa caggtcccgg agggcgccct ccaccaccat tcttaaacac 31260

accctcataa tgacaaaata tcttgctcct gtgtcacctg tagcgaattg agaatggcaa 31320

catcaattga catgcccttg gctctaagtt cttctttaag ttctagttgt aaaaactctc 31380

tcatattatc accaaactgc ttagccagaa gccccccggg aacaagagca ggggacgcta 31440

cagtgcagta caagcgcaga cctccccaat tggctccagc aaaaacaaga ttggaataag 31500

catattggga accgccagta atatcatcga agttgctgga aatataatca ggcagagttt 31560

cttgtaaaaa ttgaataaaa gaaaaatttg ccaaaaaaac attcaaaacc tctgggatgc 31620

aaatgcaata ggttaccgcg ctgcgctcca acattgttag ttttgaatta gtctgcaaaa 31680

ataaaaaaaa aaacaagcgt catatcatag tagcctgacg aacagatgga taaatcagtc 31740

tttccatcac aagacaagcc acagggtctc cagctcgacc ctcgtaaaac ctgtcatcat 31800

gattaaacaa cagcaccgaa agttcctcgc ggtgaccagc atgaataatt cttgatgaag 31860

catacaatcc agacatgtta gcatcagtta acgagaaaaa acagccaaca tagcctttgg 31920

gtataattat gcttaatcgt aagtatagca aagccacccc tcgcggatac aaagtaaaag 31980

gcacaggaga ataaaaaata taattatttc tctgctgctg ttcaggcaac gtcgcccccg 32040

gtccctctaa atacacatac aaagcctcat cagccatggc ttaccagaca aagtacagcg 32100

ggcacacaaa gcacaagctc taaagtgact ctccaacctc tccacaatat atatatacac 32160

aagccctaaa ctgacgtaat gggagtaaag tgtaaaaaat cccgccaaac ccaacacaca 32220

ccccgaaact gcgtcaccag ggaaaagtac agtttcactt ccgcaatccc aacaggcgta 32280

acttcctctt tctcacggta cgtgatatcc cactaacttg caacgtcatt ttcccacggt 32340

cgcaccgccc cttttagccg ttaaccccac agccaatcac cacacgatcc acacttttta 32400

[0106]

aaatcacctc atttacatat tggcaccatt ccatctataa ggtatattat atagataggc 32460

gcgccctctc ttaaggtagc atcgggatcg agtccctgag agaacatcct caatcccgat 32520

ctatccttag atccgaggaa tatcgaaatc agttacgcta gggataacag ggtaatatag 32580

catcccctcg gattgctatc taccggctcg tcagctatga tctctcgatt tcgatcaaga 32640

aatctcattg gttaccttgg gctatcgaaa ccagtcaagt cagctacttg gcgagatcga 32700

cttgtctgag tttcgactac gctcagaatt gcgtcagcgc ctatcgccag gtattactcc 32760

aatcccgaat atccgagcct gagagaacat cctcaatccc gatctatcct tagatccgag 32820

gaatatcgaa atcgtttaaa tcttttcttg atggtaaatc attcgaatat aagaatggag 32880

agacgaatgg ggaaacgaca aagatgacat tctttggtcc ttctggtgag gttctcaagt 32940

ttttggttaa tcctgtcaac aacttatatc gtatggggct gacttcaggt gctacatttg 33000

aagagataaa ttgcactgaa atctagtaat attttatctg attaataaga tgatcttctt 33060

gagatcgttt tggtctgcgc gtaatctctt gctctgaaaa cgaaaaaacc gccttgcagg 33120

gcggtttttc gaaggttctc tgagctacca actctttgaa ccgaggtaac tggcttggca 33180

gagcgcagtc accaaaactt gtcctttcag tttagcctta accggcgcat gacttcaaga 33240

ctaactctgc taaatcaatt accagtggct gctgccagtg gtgcttttgc atgtctttcc 33300

gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcggactg aacgggggt 33360

tcgtgcatac agtccagctt ggagcgaact gcctacccgg aactgagtgt caggcgtgga 33420

atgagacaaa cgcggccata acagcggaat gacaccggta aaccgaaagg caggaacagg 33480

agagcgcacg agggagccgc caggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt 33540

tcgccaccac tgatttgagc gtcagatttc gtgatgcttg tcaggggggc ggagcctatg 33600

gaaaaacggc tttgccgcgg ccctctcact tccctgttaa gtatcttcct ggcatcttcc 33660

aggaaatctc cgccccgttc gtaagccatt tccgctcgcc gcagtcgaac gaccgagcgt 33720

agcgagtcag tgagcgagga agcggaatat atcctgtatc acatattctg ctgacgcacc 33780

ggtgcggcct tttttctcct gccacatgaa gcacttcact gacaccctca tcagtgccaa 33840

catagtaagc cagtatacac tccgctaatt taaacgtggt gtaccgagaa cgatcctctc 33900

agtgcgatct cgacgatcag tggtattccg acatatcgtt gcttggcagt cagccagtcg 33960

[0107] atcctagctt gggacccagg aagtccaatc gtcagatatt gtactcagcc tggtcacggc 34020

agcgtaccga tctcgtaact ataacggtcc taaggtagcg aactagatat tgatagtctg 34080

atcggtcaac gtataatcga gtcctagctt ttgcaaacat ctatcaagag acaggatcag 34140

caggaggctt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg gcggcttggg 34200

tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct gatgccgccg 34260

tgttccggct gtcagcgcag gggcgtccgg ttctttttgt caagaccgac ctgtccggtg 34320

ccctgaatga actgcaagac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggcgacg acgggcgttc 34380

cttgcgcggc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg ctattgggcg 34440

aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa gtatccatca 34500

tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgccca ttcgaccacc 34560

aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga agccggtctt gtcgatcagg 34620

atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc aggctcaagg 34680

cgtctatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccacgg cgatgcctgc ttgccgaata 34740

tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg tggccgtctg ggtgtggcgg 34800

accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc tgaagagctt ggcggcgaat 34860

gggctgaccg cttccttgtg ctttacggta tcgccgcgcc cgattcgcag cgcatcgcct 34920

tctatcgcct tcttgacgag ttcttctgac cgattctagg tgcattggcg cagaaaaaaa 34980

tgcctgatgc gacgctgcgc gtcttatact cccacatatg ccagattcag caacggatac 35040

ggcttcccca acttgcccac ttccatacgt gtcctcctta ccagaaattt atccttaagg 35100

tccgtaacta taacggtcct aaggtagcga atcgacctag ctctatcgaa tctccctcgt 35160

ttcgagctta cgcgaactag cctctggcga tagcatccga ggggcaggca tctatgtcgg 35220

gtgcggagaa agaggtaatg tcaagttcga tctgattgct tggcataaag tccgatggtt 35280

cgagtagact cagttcaacc tctctcttaa ggtagc 35316

<210> 31
<211> 35198
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0108] <223> ColoAd2.1质粒

<400> 31
ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

[0109] aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

[0110]

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

tgaatgttcc ttcgggcccc ggagcatagt tcccctcaca gatttgcatt tcccaagctt 4680

[0111] tcagttccga gggtggaatc atgtccacct ggggggctat gaaaaacacc gtttctgggg 4740

cgggggtgat taattgtgat gatagcaaat ttctgagcaa ttgagatttg ccacatccgg 4800

tggggccata aatgattccg attacgggtt gcaggtggta gtttagggaa cggcaactgc 4860

cgtcttctcg aagcaagggg gccacctcgt tcatcatttc ccttacatgc atattttccc 4920

gcaccaaatc cattaggagg cgctctcctc ctagtgatag aagttcttgt agtgaggaaa 4980

agtttttcag cggtttcaga ccgtcagcca tgggcatttt ggagagagtt tgctgcaaaa 5040

gttctagtct gttccacagt tcagtgatgt gttctatggc atctcgatcc agcagacctc 5100

ctcgtttcgc gggtttggac ggctcctgga atagggtatg agacgatggg cgtccagcgc 5160

tgccagggtt cggtccttcc agggtctcag tgttcgagtc agggttgttt ccgtcacagt 5220

gaaggggtgt gcgcctgctt gggcgcttgc cagggtgcgc ttcagactca tcctgctggt 5280

cgaaaacttc tgtcgcttgg cgccctgtat gtcggccaag tagcagttta ccatgagttc 5340

gtagttgagc gcctcggctg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg aagttttctt 5400

gcataccggg cagtataggc atttcagcgc atacaacttg ggcgcaagga aaacggattc 5460

tggggagtat gcatctgcgc cgcaggaggc gcaaacagtt tcacattcca ccagccaggt 5520

taaatccggt tcattggggt caaaaacaag ttttccgcca tatttttga tgcgtttctt 5580

accttggtc tccatgagtt cgtgtcctcg ttgagtgaca aacaggctgt ccgtgtcccc 5640

gtagactgat tttacaggcc tcttctccag tggagtgcct cggtcttctt cgtacaggaa 5700

ctctgaccac tctgatacaa aggcgcgcgt ccaggccagc acaaaggagg ctatgtggga 5760

ggggtagcga tcgttgtcaa ccaggggtc caccttttcc aaagtatgca aacacatgtc 5820

accctcttca acatccagga atgtgattgg cttgtaggtg tatttcacgt gacctggggt 5880

ccccgctggg ggggtataaa agggggcggt tctttgctct tcctcactgt cttccggatc 5940

gctgtccagg aacgtcagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg gcatgacctc 6000

tgcactcagg ttgtcagttt ctaagaacga ggaggatttg atattgacag tgccggttga 6060

gatgcctttc atgaggtttt cgtccatctg gtcagaaaac acaatttttt tattgtcaag 6120

tttggtggca aatgatccat acagggcgtt ggataaaagt ttggcaatgg atcgcatggt 6180

ttggttcttt tccttgtccg cgcgctcttt ggcggcgatg ttgagttgga catactcgcg 6240

tgccaggcac ttccattcgg ggaagatagt tgttaattca tctggcacga ttctcacttg 6300

[0112]

ccaccctcga ttatgcaagg taattaaatc cacactggtg gccacctcgc ctcgaagggg 6360

ttcattggtc caacagagcc tacctccttt cctagaacag aaaaggggaa gtgggtctag 6420

cataagttca tcgggagggt ctgcatccat ggtaaagatt cccggaagta aatccttatc 6480

aaaatagctg atgggagtgg ggtcatctaa ggccatttgc cattctcgag ctgccagtgc 6540

gcgctcatat gggttaaggg gactgcccca tggcatggga tgggtgagtg cagaggcata 6600

catgccacag atgtcataga cgtagatggg atcctcaaag atgcctatgt aggttggata 6660

gcatcgcccc cctctgatac ttgctcgcac atagtcatat agttcatgtg atggcgctag 6720

cagccccgga cccaagttgg tgcgattggg tttttctgtt ctgtagacga tctggcgaaa 6780

gatggcgtga gaattggaag agatggtggg tctttgaaaa atgttgaaat gggcatgagg 6840

tagacctaca gagtctctga caaagtgggc ataagattct tgaagcttgg ttaccagttc 6900

ggcggtgaca agtacgtcta gggcgcagta gtcaagtgtt tcttgaatga tgtcataacc 6960

tggttggttt ttcttttccc acagttcgcg gttgagaagg tattcttcgc gatccttcca 7020

gtactcttct agcggaaacc cgtctttgtc tgcacggtaa gatcctagca tgtagaactg 7080

attaactgcc ttgtaagggc agcagccctt ctctacgggt agagagtatg cttgagcagc 7140

ttttcgtagc gaagcgtgag taagggcaaa ggtgtctctg accatgactt tgaggaattg 7200

gtatttgaag tcgatgtcgt cacaggctcc ctgttcccag agttggaagt ctacccgttt 7260

cttgtaggcg gggttgggca aagcgaaagt aacatcattg aagagaatct tgccggccct 7320

gggcatgaaa ttgcgagtga tgcgaaaagg ctgtggtact tccgctcggt tattgataac 7380

ctgggcagct aggacgatct cgtcgaaacc gttgatgttg tgtcctacga tgtataattc 7440

tatgaaacgc ggcgtgcctc tgacgtgagg tagcttactg agctcatcaa aggttaggtc 7500

tgtggggtca gataaggcgt agtgttcgag agcccattcg tgcaggtgag gattcgcttt 7560

aaggaaggag gaccagaggt ccactgccag tgctgtttgt aactggtccc ggtactgacg 7620

aaaatgccgt ccgactgcca ttttttctgg ggtgacgcaa tagaaggttt gggggtcctg 7680

ccgccagcga tcccacttga gttttatggc gaggtcatag gcgatgttga cgagccgctg 7740

gtctccagag agtttcatga ccagcatgaa ggggattagc tgcttgccaa aggaccccat 7800

ccaggtgtag gtttccacat cgtaggtgag aaagagcctt tctgtgcgag gatgagagcc 7860

[0113] aatcgggaag aactggatct cctgccacca gttggaggaa tggctgttga tgtgatggaa 7920

gtagaactcc ctgcgacgcg ccgagcattc atgcttgtgc ttgtacagac ggccgcagta 7980

gtcgcagcgt tgcacgggtt gtatctcgtg aatgagttgt acctggcttc ccttgacgag 8040

aaatttcagt gggaagccga ggcctggcga ttgtatctcg tgctttacta tgttgtctgc 8100

atcggcctgt tcatcttctg tctcgatggt ggtcatgctg acgagccctc gcgggaggca 8160

agtccagacc tcggcgcggc aggggcggag ctcgaggacg agagcgcgca ggctggagct 8220

gtccagggtc ctgagacgct gcggactcag gttagtaggc agtgtcagga gattaacttg 8280

catgatcttt tggagggcgt gcgggaggtt cagatagtac ttgatctcaa cgggtccgtt 8340

ggtggagatg tcgatggctt gcagggttcc gtgtcccttg ggcgctacca ccgtgccctt 8400

gtttttcatt ttggacggcg gtggctctgt tgcttcttgc atgtttagaa gcggtgtcga 8460

gggcgcgcac cgggcggcag gggcggctcg ggacccggcg gcatggctgg cagtggtacg 8520

tcggcgccgc gcgcgggtag gttctggtac tgcgccctga gaagactcgc atgcgcgacg 8580

acgcggcggt tgacatcctg gatctgacgc ctctgggtga aagctaccgg ccccgtgagc 8640

ttgaacctga aagagagttc aacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcttgccta 8700

aggatttctt gcacgtcacc agagttgtcc tggtaggcga tctccgccat gaactgctcg 8760

atctcttcct cttgaagatc tccgcggccc gctctctcga cggtggccgc gaggtcgttg 8820

gagatgcgcc caatgagttg agagaatgca ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg 8880

tagaccacgg cccccacggg atctctcgcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc 8940

acgtggcggg tgaagaccgc atagttgcat aggcgctgga aaaggtagtt gagtgtggtg 9000

gcgatgtgct cggtgacgaa gaaatacatg atccatcgtc tcagcggcat ctcgctgaca 9060

tcgcccagag cttccaagcg ctccatggcc tcgtagaagt ccacggcaaa attaaaaaac 9120

tgggagtttc gcgcggacac ggtcaactcc tcttccagaa gacggataag ttcggcgatg 9180

gtggtgcgca cctcgcgctc gaaagcccct gggatttctt cctcaatctc ttcttcttcc 9240

actaacatct cttcctcttc aggtggggct gcaggaggag ggggaacgcg gcgacgccgg 9300

cggcgcacgg gcagacggtc gatgaatctt tcaatgacct ctccgcggcg gcggcgcatg 9360

gtttcagtga cggcgcggcc gttctcgcgc ggtcgcagag taaaaacacc gccgcgcatc 9420

tccttaaagt ggtgactggg aggttctccg tttgggaggg agagggcgct gattatacat 9480

[0114]

tttattaatt ggcccgtagg gactgcacgc agagatctga tcgtgtcaag atccacggga 9540

tctgaaaacc tttcgacgaa agcgtctaac cagtcacagt cacaaggtag gctgagtacg 9600

gcttcttgtg ggcgggggtg gttatgtgtt cggtctgggt cttctgtttc ttcttcatct 9660

cgggaaggtg agacgatgct gctggtgatg aaattaaagt aggcagttct aagacggcgg 9720

atggtggcga ggagcaccag gtctttgggt ccggcttgct ggatacgcag gcgattggcc 9780

attccccaag cattatcctg acatctagca agatctttgt agtagtcttg catgagccgt 9840

tctacgggca cttcttcctc acccgttctg ccatgcatac gtgtgagtcc aaatccgcgc 9900

attggttgta ccagtgccaa gtcagctacg actctttcgg cgaggatggc ttgctgtact 9960

tgggtaaggg tggcttgaaa gtcatcaaaa tccacaaagc ggtggtaagc tcctgtatta 10020

atggtgtaag cacagttggc catgactgac cagttaactg tctggtgacc agggcgcacg 10080

agctcggtgt atttaaggcg cgaataggcg cgggtgtcaa agatgtaatc gttgcaggtg 10140

cgcaccagat actggtaccc tataagaaaa tgcggcggtg gttggcggta gagaggccat 10200

cgttctgtag ctggagcgcc aggggcgagg tcttccaaca taaggcggtg atagccgtag 10260

atgtacctgg acatccaggt gattcctgcg gcggtagtag aagcccgagg aaactcgcgt 10320

acgcggttcc aaatgttgcg tagcggcatg aagtagttca ttgtaggcac ggtttgacca 10380

gtgaggcgcg cgcagtcatt gatgctctat agacacggag aaaatgaaag cgttcagcga 10440

ctcgactccg tagcctggag gaacgtgaac gggttgggtc gcggtgtacc ccggttcgag 10500

acttgtactc gagccggccg gagccgcggc taacgtggta ttggcactcc cgtctcgacc 10560

cagcctacaa aaatccagga tacggaatcg agtcgttttg ctggtttccg aatggcaggg 10620

aagtgagtcc tatttttttt ttttgccgct cagatgcatc ccgtgctgcg acagatgcgc 10680

ccccaacaac agccccccctc gcagcagcag cagcagcaat cacaaaaggc tgtccctgca 10740

actactgcaa ctgccgccgt gagcggtgcg ggacagcccg cctatgatct ggacttggaa 10800

gagggcgaag gactggcacg tctaggtgcg ccttcacccg agcggcatcc gcgagttcaa 10860

ctgaaaaaag attctcgcga ggcgtatgtg ccccaacaga acctatttag agacagaagc 10920

ggcgaggagc cggaggagat gcgagcttcc cgctttaacg cgggtcgtga gctgcgtcac 10980

ggtttggacc gaagacgagt gttgcgggac gaggatttcg aagttgatga aatgacaggg 11040

[0115] atcagtcctg ccagggcaca cgtggctgca gccaaccttg tatcggctta cgagcagaca 11100

gtaaaggaag agcgtaactt ccaaaagtct tttaataatc atgtgcgaac cctgattgcc 11160

cgcgaagaag ttacccttgg tttgatgcat ttgtgggatt tgatggaagc tatcattcag 11220

aaccctacta gcaaacctct gaccgcccag ctgtttctgg tggtgcaaca cagcagagac 11280

aatgaggctt tcagagaggc gctgctgaac atcaccgaac ccgaggggag atggttgtat 11340

gatcttatca acattctaca gagtatcata gtgcaggagc ggagcctggg cctggccgag 11400

aaggtggctg ccatcaatta ctcggttttg agcttgggaa aatattacgc tcgcaaaatc 11460

tacaagactc catacgttcc catagacaag gaggtgaaga tagatgggtt ctacatgcgc 11520

atgacgctca aggtcttgac cctgagcgat gatcttgggg tgtatcgcaa tgacagaatg 11580

catcgcgcgg ttagcgccag caggaggcgc gagttaagcg acagggaact gatgcacagt 11640

ttgcaaagag ctctgactgg agctggaacc gagggtgaga attacttcga catgggagct 11700

gacttgcagt ggcagcctag tcgcagggct ctgagcgccg cgacggcagg atgtgagctt 11760

ccttacatag aagaggcgga tgaaggcgag gaggaagagg gcgagtactt ggaagactga 11820

tggcacaacc cgtgtttttt gctagatgga acagcaagca ccggatcccg caatgcgggc 11880

ggcgctgcag agccagccgt ccggcattaa ctcctcggac gattggaccc aggccatgca 11940

acgtatcatg gcgttgacga ctcgcaaccc cgaagccttt agacagcaac cccaggccaa 12000

ccgtctatcg gccatcatgg aagctgtagt gccttcccgc tctaatccca ctcatgagaa 12060

ggtcctggcc atcgtgaacg cgttggtgga gaacaaagct attcgtccag atgaggccgg 12120

actggtatac aacgctctct tagaacgcgt ggctcgctac aacagtagca atgtgcaaac 12180

caatttggac cgtatgataa cagatgtacg cgaagccgtg tctcagcgcg aaaggttcca 12240

gcgtgatgcc aacctgggtt cgctggtggc gttaaatgct ttcttgagta ctcagcctgc 12300

taatgtgccg cgtggtcaac aggattatac taacttttta agtgctttga gactgatggt 12360

atcagaagta cctcagagcg aagtgtatca gtccggtcct gattacttct ttcagactag 12420

cagacagggc ttgcagacgg taaatctgag ccaagctttt aaaaacctta aaggtttgtg 12480

gggagtgcat gccccggtag gagaaagagc aaccgtgtct agcttgttaa ctccgaactc 12540

ccgcctatta ttactgttgg tagctccttt caccgacagc ggtagcatcg accgtaattc 12600

ctatttgggt tacctactaa acctgtatcg cgaagccata gggcaaagtc aggtggacga 12660

[0116]

gcagacctat caagaaatta cccaagtcag tcgcgctttg ggacaggaag acactggcag 12720

tttggaagcc actctgaact tcttgcttac caatcggtct caaaagatcc ctcctcaata 12780

tgctcttact gcggaggagg agaggatcct tagatatgtg cagcagagcg tgggattgtt 12840

tctgatgcaa gaggggcaa ctccgactgc agcactggac atgacagcgc gaaatatgga 12900

gcccagcatg tatgccagta accgaccttt cattaacaaa ctgctggact acttgcacag 12960

agctgccgct atgaactctg attatttcac caatgccatc ttaaacccgc actggctgcc 13020

cccacctggt ttctacacgg gcgaatatga catgcccgac cctaatgacg gatttctgtg 13080

ggacgacgtg gacagcgatg ttttttcacc tctttctgat catcgcacgt ggaaaaagga 13140

aggcggcgat agaatgcatt cttctgcatc gctgtccggg gtcatgggtg ctaccgcggc 13200

tgagcccgag tctgcaagtc cttttcctag tctacccttt tctctacaca gtgtacgtag 13260

cagcgaagtg ggtagaataa gtcgcccgag tttaatgggc gaagaggagt atctaaacga 13320

ttccttgctc agaccggcaa gagaaaaaaa tttcccaaac aatggaatag aaagtttggt 13380

ggataaaatg agtagatgga agacttatgc tcaggatcac agagacgagc ctgggatcat 13440

ggggattaca agtagagcga gccgtagacg ccagcgccat gacagacaga ggggtcttgt 13500

gtgggacgat gaggattcgg ccgatgatag cagcgtgctg gacttgggtg ggagaggaag 13560

gggcaacccg tttgctcatt tgcgccctcg cttgggtggt atgttgtaaa aaaaaataaa 13620

aaaaaaactc accaaggcca tggcgacgag cgtacgttcg ttcttcttta ttatctgtgt 13680

ctagtataat gaggcgagtc gtgctaggcg gagcggtggt gtatccggag ggtcctcctc 13740

cttcgtacga gagcgtgatg cagcagcagc aggcgacggc ggtgatgcaa tccccactgg 13800

aggctccctt tgtgcctccg cgatacctgg cacctacgga gggcagaaac agcattcgtt 13860

attcggaact ggcacctcag tacgatacca ccaggttgta tctggtggac aacaagtcgg 13920

cggacattgc ttctctgaac tatcagaatg accacagcaa cttcttgacc acggtggtgc 13980

aaaacaatga ctttacccct acggaagcca gcacccagac cattaacttt gatgaacgat 14040

cgcggtgggg cggtcagcta aagaccatca tgcatactaa catgccaaac gtgaacgagt 14100

atatgtttag taacaagttc aaagcgcgtg tgatggtgtc cagaaaacct cccgacggtg 14160

ctgcagttgg ggatacttat gatcacaagc aggatatttt gaaatatgag tggttcgagt 14220

[0117] ttactttgcc agaaggcaac ttttcagtta ctatgactat tgatttgatg aacaatgcca 14280

tcatagataa ttacttgaaa gtgggtagac agaatggagt gcttgaaagt gacattggtg 14340

ttaagttcga caccaggaac ttcaagctgg gatgggatcc cgaaaccaag ttgatcatgc 14400

ctggagtgta tacgtatgaa gccttccatc ctgacattgt cttactgcct ggctgcggag 14460

tggattttac cgagagtcgt ttgagcaacc ttcttggtat cagaaaaaaa cagccatttc 14520

aagagggttt taagattttg tatgaagatt tagaaggtgg taatattccg gccctcttgg 14580

atgtagatgc ctatgagaac agtaagaaag aacaaaaagc caaaatagaa gctgctacag 14640

ctgctgcaga agctaaggca aacatagttg ccagcgactc tacaagggtt gctaacgctg 14700

gagaggtcag aggagacaat tttgcgccaa cacctgttcc gactgcagaa tcattattgg 14760

ccgatgtgtc tgaaggaacg gacgtgaaac tcactattca acctgtagaa aaagatagta 14820

agaatagaag ctataatgtg ttggaagaca aaatcaacac agcctatcgc agttggtatc 14880

tttcgtacaa ttatggcgat cccgaaaaag gagtgcgttc ctggacattg ctcaccacct 14940

cagatgtcac ctgcggagca gagcaggtct actggtcgct tccagacatg atgaaggatc 15000

ctgtcacttt ccgctccact agacaagtca gtaactaccc tgtggtgggt gcagagctta 15060

tgcccgtctt ctcaaagagc ttctacaacg aacaagctgt gtactcccag cagctccgcc 15120

agtccacctc gcttacgcac gtcttcaacc gctttcctga gaaccagatt ttaatccgtc 15180

cgccggcgcc caccattacc accgtcagtg aaaacgttcc tgctctcaca gatcacggga 15240

ccctgccgtt gcgcagcagt atccggggag tccaacgtgt gaccgttact gacgccagac 15300

gccgcacctg tccctacgtg tacaaggcac tgggcatagt cgcaccgcgc gtcctttcaa 15360

gccgcacttt ctaaaaaaaa aaaaaatgtc cattcttatc tcgcccagta ataacaccgg 15420

ttggggtctg cgcgctccaa gcaagatgta cggaggcgca cgcaaacgtt ctacccaaca 15480

tcctgtccgt gttcgcggac attttcgcgc tccatggggc gccctcaagg gccgcactcg 15540

cgttcgaacc accgtcgatg atgtaatcga tcaggtggtt gccgacgccc gtaattatac 15600

tcctactgcg cctacatcta ctgtggatgc agttattgac agtgtagtgg ctgacgctcg 15660

caactatgct cgacgtaaga gccggcgaag gcgcattgcc agacgccacc gagctaccac 15720

tgccatgcga gccgcaagag ctctgctacg aagagctaga cgcgtggggc gaagagccat 15780

gcttagggcg gccagacgtg cagcttcggg cgccagcgcc ggcaggtccc gcaggcaagc 15840

[0118]

agccgctgtc gcagcggcga ctattgccga catggcccaa tcgcgaagag gcaatgtata 15900

ctgggtgcgt gacgctgcca ccggtcaacg tgtacccgtg cgcacccgtc cccctcgcac 15960

ttagaagata ctgagcagtc tccgatgttg tgtcccagcg gcgaggatgt ccaagcgcaa 16020

atacaaggaa gaaatgctgc aggttatcgc acctgaagtc tacggccaac cgttgaagga 16080

tgaaaaaaaa ccccgcaaaa tcaagcgggt taaaaaggac aaaaaagaag aggaagatgg 16140

cgatgatggg ctggcggagt ttgtgcgcga gtttgcccca cggcgacgcg tgcaatggcg 16200

tgggcgcaaa gttcgacatg tgttgagacc tggaacttcg gtggtcttta cacccggcga 16260

gcgttcaagc gctactttta agcgttccta tgatgaggtg tacggggatg atgatattct 16320

tgagcaggcg gctgaccgat taggcgagtt tgcttatggc aagcgtagta gaataacttc 16380

caaggatgag acagtgtcga taccttgga tcatggaaat cccaccccta gtcttaaacc 16440

ggtcactttg cagcaagtgt tacccgtaac tccgcgaaca ggtgttaaac gcgaaggtga 16500

agatttgtat cccactatgc aactgatggt acccaaacgc cagaagttgg aggacgtttt 16560

ggagaaagta aaagtggatc cagatattca acctgaggtt aaagtgagac ccattaagca 16620

ggtagcgcct ggtctggggg tacaaactgt agacattaag attcccactg aaagtatgga 16680

agtgcaaact gaacccgcaa agcctactgc cacctccact gaagtgcaaa cggatccatg 16740

gatgcccatg cctattacaa ctgacgccgc cggtcccact cgaagatccc gacgaaagta 16800

cggtccagca agtctgttga tgcccaatta tgttgtacac ccatctatta ttcctactcc 16860

tggttaccga ggcactcgct actatcgcag ccgaaacagt acctcccgcc gtcgccgcaa 16920

gacacctgca aatcgcagtc gtcgccgtag acgcacaagc aaaccgactc ccggcgccct 16980

ggtgcggcaa gtgtaccgca atggtagtgc ggaacctttg acactgccgc gtgcgcgtta 17040

ccatccgagt atcatcactt aatcaatgtt gccgctgcct ccttgcagat atggccctca 17100

cttgtcgcct tcgcgttccc atcactggtt accgaggaag aaactcgcgc cgtagaagag 17160

ggatgttggg acgcggaatg cgacgctaca ggcgacggcg tgctatccgc aagcaattgc 17220

ggggtggttt tttaccagcc ttaattccaa ttatcgctgc tgcaattggc gcgataccag 17280

gcatagcttc cgtggcggtt caggcctcgc aacgacattg acattggaaa aaaacgtata 17340

aataaaaaaa aaaaaataca atggactctg acactcctgg tcctgtgact atgttttctt 17400

[0119] agagatggaa gacatcaatt tttcatcctt ggctccgcga cacggcacga agccgtacat 17460

gggcacctgg agcgacatcg gcacgagcca actgaacggg ggcgccttca attggagcag 17520

tatctggagc gggcttaaaa attttggctc aaccataaaa acatacggga acaaagcttg 17580

gaacagcagt acaggacagg cgcttagaaa taaacttaaa gaccagaact tccaacaaaa 17640

agtagtcgat gggatagctt ccggcatcaa tggagtggta gatttggcta accaggctgt 17700

gcagaaaaag ataaacagtc gtttggaccc gccgccagca accccaggtg aaatgcaagt 17760

ggaggaagaa attcctccgc cagaaaaacg aggcgacaag cgtccgcgtc ccgatttgga 17820

agagacgctg gtgacgcgcg tagatgaacc gccttcttat gaggaagcaa cgaagcttgg 17880

aatgcccacc actagaccga tagccccaat ggccaccggg gtgatgaaac cttctcagtt 17940

gcatcgaccc gtcaccttgg atttgccccc tccccctgct gctactgctg tacccgcttc 18000

taagcctgtc gctgccccga aaccagtcgc cgtagccagg tcacgtcccg ggggcgctcc 18060

tcgtccaaat gcgcactggc aaaatactct gaacagcatc gtgggtctag gcgtgcaaag 18120

tgtaaaacgc cgtcgctgct tttaattaaa tatggagtag cgcttaactt gcctatctgt 18180

gtatatgtgt cattacacgc cgtcacagca gcagaggaaa aaaggaagag gtcgtgcgtc 18240

gacgctgagt tactttcaag atggccaccc catcgatgct gccccaatgg gcatacatgc 18300

acatcgccgg acaggatgct tcggagtacc tgagtccggg tctggtgcag ttcgcccgcg 18360

ccacagacac ctacttcaat ctgggaaata agtttagaaa tcccaccgta gcgccgaccc 18420

acgatgtgac caccgaccgt agccagcggc tcatgttgcg cttcgtgccc gttgaccggg 18480

aggacaatac atactcttac aaagtgcggt acaccctggc cgtgggcgac aacagagtgc 18540

tggatatggc cagcacgttc tttgacatta ggggtgtgtt ggacagaggt cccagtttca 18600

aaccctattc tggtacggct tacaactccc tggctcctaa aggcgctcca aatacatctc 18660

agtggattgc agaaggtgta aaaaatacaa ctggtgagga acacgtaaca gaagaggaaa 18720

ccaatactac tacttacact tttggcaatg ctcctgtaaa agctgaagct gaaattacaa 18780

aagaaggact cccagtaggt ttggaagttt cagatgaaga aagtaaaccg atttatgctg 18840

ataaaacata tcagccagaa cctcagctgg gagatgaaac ttggactgac cttgatggaa 18900

aaaccgaaaa gtatggaggc agggctctca aacccgatac taagatgaaa ccatgctacg 18960

ggtcctttgc caaacctact aatgtgaaag gcggtcaggc aaaacaaaaa acaacggagc 19020

[0120]

agccaaatca gaaagtcgaa tatgatatcg acatggagtt ttttgatgcg gcatcgcaga 19080

aaacaaactt aagtcctaaa attgtcatgt atgcagaaaa tgtaaatttg gaaactccag 19140

acactcatgt agtgtacaaa cctggaacag aagacacaag ttccgaagct aatttgggac 19200

aacaatctat gcccaacaga cccaactaca ttggcttcag agataacttt attggactta 19260

tgtactataa cagtactggt aacatggggg tgctggctgg tcaagcgtct cagttaaatg 19320

cagtggttga cttgcaggac agaaacacag aactttctta ccaactcttg cttgactctc 19380

tgggcgacag aaccagatac tttagcatgt ggaatcaggc tgtggacagt tatgatcctg 19440

atgtacgtgt tattgaaaat catggtgtgg aagatgaact tcccaactac tgttttccac 19500

tggacggcat aggtgttcca acaaccagtt acaaatcaat agttccaaat ggagacaatg 19560

cgcctaattg gaaggaacct gaagtaaatg gaacaagtga gatcggacag ggtaatttgt 19620

ttgccatgga aattaacctt caagccaatc tatggcgaag tttcctttat tccaatgtgg 19680

ctctatatct cccagactcg tacaaataca ccccgtccaa tgtcactctt ccagaaaaca 19740

aaaacaccta cgactacatg aacgggcggg tggtgccgcc atctctagta gacacctatg 19800

tgaacattgg tgccaggtgg tctctggatg ccatggacaa tgtcaaccca ttcaaccacc 19860

accgtaacgc tggcttgcgt taccgatcca tgcttctggg taacggacgt tatgtgcctt 19920

tccacataca agtgcctcaa aaattcttcg ctgttaaaaa cctgctgctt ctcccaggct 19980

cctacactta tgagtggaac tttaggaagg atgtgaacat ggttctacag agttccctcg 20040

gtaacgacct gcgggtagat ggcgccagca tcagtttcac gagcatcaac ctctatgcta 20100

ctttttccc catggctcac aacaccgctt ccacccttga agccatgctg cggaatgaca 20160

ccaatgatca gtcattcaac gactacctat ctgcagctaa catgctctac cccattcctg 20220

ccaatgcaac caatattccc atttccattc cttctcgcaa ctgggcggct ttcagaggct 20280

ggtcatttac cagactgaaa accaaagaaa ctccctcttt ggggtctgga tttgacccct 20340

actttgtcta ttctggttct attccctacc tggatggtac cttctacctg aaccacactt 20400

ttaagaaggt ttccatcatg tttgactctt cagtgagctg gcctggaaat gacaggttac 20460

tatctcctaa cgaatttgaa ataaagcgca ctgtggatgg cgaaggctac aacgtagccc 20520

aatgcaacat gaccaaagac tggttcttgg tacagatgct cgccaactac aacatcggct 20580

[0121] atcagggctt ctacattcca gaaggataca aagatcgcat gtattcattt ttcagaaact 20640

tccagcccat gagcaggcag gtggttgatg aggtcaatta caaagacttc aaggccgtcg 20700

ccatacccta ccaacacaac aactctggct ttgtgggtta catggctccg accatgcgcc 20760

aaggtcaacc ctatcccgct aactatccct atccactcat tggaacaact gccgtaaata 20820

gtgttacgca gaaaaagttc ttgtgtgaca gaaccatgtg gcgcataccg ttctcgagca 20880

acttcatgtc tatgggggcc cttacagact tgggacagaa tatgctctat gccaactcag 20940

ctcatgctct ggacatgacc tttgaggtgg atcccatgga tgagcccacc ctgctttatc 21000

ttctcttcga agttttcgac gtggtcagag tgcatcagcc acaccgcggc atcatcgagg 21060

cagtctacct gcgtacaccg ttctcggccg gtaacgctac cacgtaagaa gcttcttgct 21120

tcttgcaaat agcagctgca accatggcct gcggatccca aaacggctcc agcgagcaag 21180

agctcagagc cattgtccaa gacctgggtt gcggacccta ttttttggga acctacgata 21240

agcgcttccc ggggttcatg gccccgata agctcgcctg tgccattgta aatacggccg 21300

gacgtgagac ggggggagag cactggttgg ctttcggttg gaacccacgt tctaacacct 21360

gctacctttt tgatcctttt ggattctcgg atgatcgtct caaacagatt taccagtttg 21420

aatatgaggg tctcctgcgc cgcagcgctc ttgctaccaa ggaccgctgt attacgctgg 21480

aaaaatctac ccagaccgtg cagggtcccc gttctgccgc ctgcggactt ttctgctgca 21540

tgttccttca cgcctttgtg cactggcctg accgtcccat ggacggaaac cccaccatga 21600

aattgctaac tggagtgcca aacaacatgc ttcattctcc taaagtccag cccaccctgt 21660

gtgacaatca aaaagcactc taccattttc ttaataccca ttcgccttat tttcgctccc 21720

atcgtacaca catcgaaagg gccactgcgt tcgaccgtat ggatgttcaa taatgactca 21780

tgtaaacaac gtgttcaata aacatcactt tatttttta catgtatcaa ggctctgcat 21840

tacttattta tttacaagtc gaatgggttc tgacgagaat cagaatgacc cgcaggcagt 21900

gatacgttgc ggaactgata cttgggttgc cacttgaatt cgggaatcac caacttggga 21960

accggtatat cgggcaggat gtcactccac agctttctgg tcagctgcaa agctccaagc 22020

aggtcaggag ccgaaatctt gaaatcacaa ttaggaccag tgctttgagc gcgagagttg 22080

cggtacaccg gattgcagca ctgaaacacc atcagcgacg gatgtctcac gcttgccagc 22140

acggtgggat ctgcaatcat gcccacatcc agatcttcag cattggcaat gctgaacggg 22200

[0122]

gtcatcttgc aggtctgcct acccatggcg ggcacccaat taggcttgtg gttgcaatcg 22260

cagtgcaggg ggatcagtat catcttggcc tgatcctgtc tgattcctgg atacacggct 22320

ctcatgaaag catcatattg cttgaaagcc tgctgggctt tactaccctc ggtataaaac 22380

atcccgcagg acctgctcga aaactggtta gctgcacagc cggcatcatt cacacagcag 22440

cgggcgtcat tgttagctat ttgcaccaca cttctgcccc agcggttttg ggtgattttg 22500

gttcgctcgg gattctcctt taaggctcgt tgtccgttct cgctggccac atccatctcg 22560

ataatctgct ccttctgaat cataatattg ccatgcaggc acttcagctt gccctcataa 22620

tcattgcagc catgaggcca caacgcacag cctgtacatt cccaattatg gtgggcgatc 22680

tgagaaaaag aatgtatcat tccctgcaga aatcttccca tcatcgtgct cagtgtcttg 22740

tgactagtga aagttaactg gatgcctcgg tgctcctcgt ttacgtactg gtgacagatg 22800

cgcttgtatt gttcgtgttg ctcaggcatt agtttaaaag aggttctaag ttcgttatcc 22860

agcctgtact tctccatcag cagacacatc acttccatgc ctttctccca agcagacacc 22920

aggggcaagc taatcggatt cttaacagtg caggcagcag ctcctttagc cagagggtca 22980

tctttagcga tcttctcaat gcttcttttg ccatccttct caacgatgcg cacgggcggg 23040

tagctgaaac ccactgctac aagttgcgcc tcttctcttt cttcttcgct gtcttgactg 23100

atgtcttgca tggggatatg tttggtcttc cttggcttct ttttgggggg tatcggagga 23160

ggaggactgt cgctccgttc cggagacagg gaggattgtg acgtttcgct caccattacc 23220

aactgactgt cggtagaaga acctgacccc acacggcgac aggtgtttct cttcgggggc 23280

agaggtggag gcgattgcga agggctgcgg tccgacctgg aaggcggatg actggcagaa 23340

ccccttccgc gttcgggggt gtgctccctg tggcggtcgc ttaactgatt tccttcgcgg 23400

ctggccattg tgttctccta ggcagagaaa caacagacat ggaaactcag ccattgctgt 23460

caacatcgcc acgagtgcca tcacatctcg tcctcagcga cgaggaaaag gagcagagct 23520

taagcattcc accgcccagt cctgccacca cctctaccct agaagataag gaggtcgacg 23580

catctcatga catgcagaat aaaaaagcga aagagtctga gacagacatc gagcaagacc 23640

cgggctatgt gacaccggtg gaacacgagg aagagttgaa acgctttcta gagagagagg 23700

atgaaaactg cccaaaacaa cgagcagata actatcacca agatgctgga aatagggatc 23760

[0123] agaacaccga ctacctcata gggcttgacg gggaagacgc gctccttaaa catctagcaa 23820

gacagtcgct catagtcaag gatgcattat tggacagaac tgaagtgccc atcagtgtgg 23880

aagagctcag ccgcgcctac gagcttaacc tcttttcacc tcgtactccc cccaaacgtc 23940

agccaaacgg cacctgcgag ccaaatcctc gcttaaactt ttatccagct tttgctgtgc 24000

cagaagtact ggctacctat cacatctttt ttaaaaatca aaaaattcca gtctcctgcc 24060

gcgctaatcg cacccgcgcc gatgccctac tcaatctggg acctggttca cgcttacctg 24120

atatagcttc cttggaagag gttccaaaga tcttcgaggg tctgggcaat aatgagactc 24180

gggccgcaaa tgctctgcaa aagggagaaa atggcatgga tgagcatcac agcgttctgg 24240

tggaattgga aggcgataat gccagactcg cagtactcaa gcgaagcatc gaggtcacac 24300

acttcgcata tcccgctgtc aacctgcccc ctaaagtcat gacggcggtc atggaccagt 24360

tactcattaa gcgcgcaagt ccccttcag aagacatgca tgacccagat gcctgtgatg 24420

agggtaaacc agtggtcagt gatgagcagc taacccgatg gctgggcacc gactctccca 24480

gggatttgga agagcgtcgc aagcttatga tggccgtggt gctggttacc gtagaactag 24540

agtgtctccg acgtttcttt accgattcag aaaccttgcg caaactcgaa gagaatctgc 24600

actacacttt tagacacggc tttgtgcggc aggcatgcaa gatatctaac gtggaactca 24660

ccaacctggt ttcctacatg ggtattctgc atgagaatcg cctaggacaa agcgtgctgc 24720

acagcaccct gaaaggggaa gcccgccgtg attacatccg cgattgtgtc tatctgtacc 24780

tgtgccacac gtggcaaacc ggcatgggtg tatggcagca atgtttagaa gaacagaact 24840

tgaaagagct tgacaagctc ttacagaaat ctcttaaggt tctgtggaca gggttcgacg 24900

agcgcaccgt cgcttccgac ctggcagacc tcatcttccc agagcgtctc agggttactt 24960

tgcgaaacgg attgcctgac tttatgagcc agagcatgct taacaatttt cgctctttca 25020

tcctggaacg ctccggtatc ctgcccgcca cctgctgcgc actgccctcc gactttgtgc 25080

ctctcaccta ccgcgagtgc cccccgccgc tatggagtca ctgctacctg ttccgtctgg 25140

ccaactatct ctcctaccac tcggatgtga tcgaggatgt gagcggagac ggcttgctgg 25200

agtgtcactg ccgctgcaat ctgtgcacgc cccaccggtc cctagcttgc aacccccagt 25260

tgatgagcga aacccagata ataggcacct ttgaattgca aggccccagc agccaaggcg 25320

atgggtcttc tcctgggcaa agtttaaaac tgaccccggg actgtggacc tccgcctact 25380

[0124]

tgcgcaagtt tgctccggaa gattaccacc cctatgaaat caagttctat gaggaccaat 25440

cacagcctcc aaaggccgaa ctttcggcct gcgtcatcac ccaggggcca attctggccc 25500

aattgcaagc catccaaaaa tcccgccaag aatttctact gaaaaagggt aaggggtct 25560

accttgaccc ccagaccggc gaggaactca acacaaggtt ccctcaggat gtcccaacga 25620

cgagaaaaca agaagttgaa ggtgcagccg ccgcccccag aagatatgga ggaagattgg 25680

gacagtcagg cagaggaggc ggaggaggac agtctggagg acagtctgga ggaagacagt 25740

ttggaggagg aaaacgagga ggcagaggag gtggaagaag taaccgccga caaacagtta 25800

tcctcggctg cggagacaag caacagcgct accatctccg ctccgagtcg aggaacccgg 25860

cggcgtccca gcagtagatg ggacgagacc ggacgcttcc cgaacccaac cagcgcttcc 25920

aagaccggta agaaggatcg gcagggatac aagtcctggc gggggcataa gaatgccatc 25980

atctcctgct tgcatgagtg cgggggcaac atatccttca cgcggcgcta cttgctattc 26040

caccatgggg tgaactttcc gcgcaatgtt ttgcattact accgtcacct ccacagcccc 26100

tactatagcc agcaaatccc ggcagtctcg acagataaag acagcggcgg cgacctccaa 26160

cagaaaacca gcagcggcag ttagaaaata cacaacaagt gcagcaacag gaggattaaa 26220

gattacagcc aacgagccag cgcaaacccg agagttaaga aatcggatct ttccaaccct 26280

gtatgccatc ttccagcaga gtcggggtca agagcaggaa ctgaaaataa aaaaccgatc 26340

tctgcgttcg ctcaccagaa gttgtttgta tcacaagagc gaagatcaac ttcagcgcac 26400

tctcgaggac gccgaggctc tcttcaacaa gtactgcgcg ctgactctta aagagtaggc 26460

agcgaccgcg cttattcaaa aaaggcggga attacatcat cctcgacatg agtaaagaaa 26520

ttcccacgcc ttacatgtgg agttatcaac cccaaatggg attggcggca ggcgcctccc 26580

aggactactc cacccgcatg aattggctca gcgccgggcc ttctatgatt tctcgagtta 26640

atgatatacg cgcctaccga aaccaaatac ttttggaaca gtcagctctt accaccacgc 26700

cccgccaaca ccttaatccc agaaattggc ccgccgccct agtgtaccag gaaagtcccg 26760

ctcccaccac tgtattactt cctcgagacg cccaggccga agtccaaatg actaatgcag 26820

gtgcgcagtt agctggcggc tccaccctat gtcgtcacag gcctcggcat aatataaaac 26880

gcctgatgat cagaggccga ggtatccagc tcaacgacga gtcggtgagc tctccgcttg 26940

[0125] gtctacgacc agacggaatc tttcagattg ccggctgcgg gagatcttcc ttcacccctc 27000

gtcaggctgt tctgactttg gaaagttcgt cttcgcaacc ccgctcgggc ggaatcggga 27060

ccgttcaatt tgtggaggag tttactccct ctgtctactt caaccccttc tccggatctc 27120

ctgggcatta cccggacgag ttcataccga acttcgacgc gattagcgag tcagtggacg 27180

gctacgattg atgtctggtg acgcggctga gctatctcgg ctgcgacatc tagaccactg 27240

ccgccgcttt cgctgctttg cccgggaact cattgagttc atctacttcg aactccccaa 27300

ggatcaccct caaggtccgg cccacggagt gcggatttct atcgaaggca aaatagactc 27360

tcgcctgcaa cgaattttct cccagcggcc cgtgctgatc gagcgagacc agggaaacac 27420

cacggtttcc atctactgca tttgtaatca ccccggattg catgaaagcc tttgctgtct 27480

tatgtgtact gagtttaata aaaactgaat taagactctc ctacggactg ccgcttcttc 27540

aacccggatt ttacaaccag aagaacgaaa cttttcctgt cgtccaggac tctgttaact 27600

tcacctttcc tactcacaaa ctagaagctc aacgactaca ccgcttttcc agaagcattt 27660

tccctactaa tactactttc aaaaccggag gtgagctcca aggtcttcct acagaaaacc 27720

cttgggtgga agcgggcctt gtagtgctag gaattcttgc gggtgggctt gtgattattc 27780

tttgctacct atacacacct tgcttcactt tcttagtggt gttgtggtat tggtttaaaa 27840

aatggggccc atactagtct tgcttgtttt actttcgctt ttggaaccgg gttctgccaa 27900

ttacgatcca tgtctagact tcgacccaga aaactgcaca cttacttttg cacccgacac 27960

aagccgcatc tgtggagttc atcgcctctc ttacgaactt ggcccccaac gacaaaaatt 28020

tacctgcatg gtgggaatca accccatagt tatcacccag caaagtggag atactaaggg 28080

ttgcattcac tgctcctgcg attccatcga gtgcacctac accctgctga agaccctatg 28140

cggcctaaga gacctgctac caatgaatta aaaaatgatt aataaaaaat cacttacttg 28200

aaatcagcaa taaggtctct gttgaaattt tctcccagca gcacctcact tccctcttcc 28260

caactctggt attctaaacc ccgttcagcg gcatactttc tccatacttt aaaggggatg 28320

tcaaatttta gctcctctcc tgtacccaca atcttcatgt ctttcttccc agagcggccg 28380

catgaccaag agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccc atgaagatga 28440

aagcacctcc caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca 28500

aagcccaaac ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc 28560

[0126]

tctacagcta aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga 28620

aaacataagt gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg 28680

agccggattg ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt 28740

caattcaaac aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc 28800

caccgaagcc aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct 28860

aacactagtt aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa 28920

caattttaat atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga 28980

ttctactggt aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc 29040

aggacaaaac atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac 29100

tgcctatcct ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta 29160

ctacacagct agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag 29220

agcaataaat gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga 29280

tgccccagag gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta 29340

catcagagaa gacgactgac aaataaagtt taacttgttt atttgaaaat caattcacaa 29400

aatccgagta gttattttgc ctccccttc ccatttaaca gaatacacca atctctcccc 29460

acgcacagct ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag attccacatt 29520

ccaaacagtt tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc catcgggata 29580

gtcttttaaa gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag tctggatcac 29640

ggtcatctgg aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg acgattgtgt 29700

ctcatcaaac ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct gtttatggga 29760

tcagggtcca cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa ctttctggtg 29820

cgatgcgcgc agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt acaacacatt 29880

attacaatat tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact catatctgat 29940

ataatcgccc ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg acgttccctc 30000

aaaaacacac tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac aatctgtctg 30060

taccatggac aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa ccacactgcc 30120

[0127] aacaccgctc ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg acaatgaaga 30180

acccaattct ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt ggcacaacat 30240

agacataaat gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag aaacatatcc 30300

cagggaatag gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag accacgaaca 30360

caacttacac tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg gtcttcagtc 30420

atagaagctc gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt gtaagggtga 30480

tgtctggcgc atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt gcttcctgac 30540

attctcgtat tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc ttcgccttct 30600

atcctgccgc ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc ttaagttggt 30660

caaaagaatg ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg ttctgaggaa 30720

atcatccaag caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg aagagacgga 30780

agaaccatgt taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt agatcgcgca 30840

gatggcatct ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca aaagaaatgc 30900

gattttcaag gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccaagaaca 30960

[0128]

aaagaatacc aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta cattcctgca 31020

ccattcccag ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt tcttgtggta 31080

aatccaatcc acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc attcttaaac 31140

acaccctcat aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat tgagaatggc 31200

aacatcaatt gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt gtaaaaactc 31260

tctcatatta tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag caggggacgc 31320

tacagtgcag tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa gattggaata 31380

agcatattgg gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat caggcagagt 31440

ttcttgtaaa aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa cctctgggat 31500

gcaaatgcaa taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat tagtctgcaa 31560

aaataaaaaa aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg gataaatcag 31620

tctttccatc acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa acctgtcatc 31680

atgattaaac aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa ttcttgatga 31740

agcatacaat ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa catagccttt 31800

gggtataatt atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat acaaagtaaa 31860

aggcacagga gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca acgtcgcccc 31920

cggtccctct aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga caaagtacag 31980

cgggcacaca aagcacaagc tctaaagtga ctctccaacc tctccacaat atatatatac 32040

acaagcccta aactgacgta atgggagtaa agtgtaaaaa atcccgccaa acccaacaca 32100

caccccgaaa ctgcgtcacc agggaaaagt acagtttcac ttccgcaatc ccaacaggcg 32160

taacttcctc tttctcacgg tacgtgatat cccactaact tgcaacgtca ttttcccacg 32220

gtcgcaccgc ccctttagc cgttaacccc acagccaatc accacacgat ccacactttt 32280

taaaatcacc tcatttacat attggcacca ttccatctat aaggtatatt atatagatag 32340

gcgcgccctc tcttaaggta gcatcgggat cgagtccctg agagaacatc ctcaatcccg 32400

atctatcctt agatccgagg aatatcgaaa tcagttacgc tagggataac agggtaatat 32460

agcatcccct cggattgcta tctaccggct cgtcagctat gatctctcga tttcgatcaa 32520

gaaatctcat tggttacctt gggctatcga aaccagtcaa gtcagctact tggcgagatc 32580

gacttgtctg agtttcgact acgctcagaa ttgcgtcagc gcctatcgcc aggtattact 32640

ccaatcccga atatccgagc ctgagagaac atcctcaatc ccgatctatc cttagatccg 32700

aggaatatcg aaatcgttta aatcttttct tgatggtaaa tcattcgaat ataagaatgg 32760

agagacgaat ggggaaacga caaagatgac attctttggt ccttctggtg aggttctcaa 32820

gtttttggtt aatcctgtca acaacttata tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt 32880

tgaagagata aattgcactg aaatctagta atattttatc tgattaataa gatgatcttc 32940

ttgagatcgt tttggtctgc gcgtaatctc ttgctctgaa aacgaaaaaa ccgccttgca 33000

gggcggtttt tcgaaggttc tctgagctac caactctttg aaccgaggta actggcttgg 33060

cagagcgcag tcaccaaaac ttgtcctttc agtttagcct taaccggcgc atgacttcaa 33120

gactaactct gctaaatcaa ttaccagtgg ctgctgccag tggtgctttt gcatgtcttt 33180

ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcggac tgaacggggg 33240

gttcgtgcat acagtccagc ttggagcgaa ctgcctaccc ggaactgagt gtcaggcgtg 33300

[0129] gaatgagaca aacgcggcca taacagcgga atgacaccgg taaaccgaaa ggcaggaaca 33360

ggagagcgca cgagggagcc gccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg 33420

tttcgccacc actgatttga gcgtcagatt tcgtgatgct tgtcaggggg gcggagccta 33480

tggaaaaacg gctttgccgc ggccctctca cttccctgtt aagtatcttc ctggcatctt 33540

ccaggaaatc tccgccccgt tcgtaagcca tttccgctcg ccgcagtcga acgaccgagc 33600

gtagcgagtc agtgagcgag gaagcggaat atatcctgta tcacatattc tgctgacgca 33660

ccggtgcggc ctttttttctc ctgccacatg aagcacttca ctgacaccct catcagtgcc 33720

aacatagtaa gccagtatac actccgctaa tttaaacgtg gtgtaccgag aacgatcctc 33780

tcagtgcgat ctcgacgatc agtggtattc cgacatatcg ttgcttggca gtcagccagt 33840

cgatcctagc ttgggaccca ggaagtccaa tcgtcagata ttgtactcag cctggtcacg 33900

gcagcgtacc gatctcgtaa ctataacggt cctaaggtag cgaactagat attgatagtc 33960

tgatcggtca acgtataatc gagtcctagc ttttgcaaac atctatcaag agacaggatc 34020

agcaggaggc tttcgcatga ttgaacaaga tggattgcac gcaggttctc cggcggcttg 34080

ggtggagagg ctattcggct atgactgggc acaacagaca atcggctgct ctgatgccgc 34140

cgtgttccgg ctgtcagcgc aggggcgtcc ggttcttttt gtcaagaccg acctgtccgg 34200

tgccctgaat gaactgcaag acgaggcagc gcggctatcg tggctggcga cgacgggcgt 34260

tccttgcgcg gctgtgctcg acgttgtcac tgaagcggga agggactggc tgctattggg 34320

cgaagtgccg gggcaggatc tcctgtcatc tcaccttgct cctgccgaga aagtatccat 34380

catggctgat gcaatgcggc ggctgcatac gcttgatccg gctacctgcc cattcgacca 34440

ccaagcgaaa catcgcatcg agcgagcacg tactcggatg gaagccggtc ttgtcgatca 34500

ggatgatctg gacgaagagc atcaggggct cgcgccagcc gaactgttcg ccaggctcaa 34560

ggcgtctatg cccgacggcg aggatctcgt cgtgacccac ggcgatgcct gcttgccgaa 34620

tatcatggtg gaaaatggcc gcttttctgg attcatcgac tgtggccgtc tgggtgtggc 34680

ggaccgctat caggacatag cgttggctac ccgtgatatt gctgaagagc ttggcggcga 34740

atgggctgac cgcttccttg tgctttacgg tatcgccgcg cccgattcgc agcgcatcgc 34800

cttctatcgc cttcttgacg agttcttctg accgattcta ggtgcattgg cgcagaaaaa 34860

aatgcctgat gcgacgctgc gcgtcttata ctcccacata tgccagattc agcaacggat 34920

[0130]

acggcttccc caacttgccc acttccatac gtgtcctcct taccagaaat ttatccttaa 34980

ggtccgtaac tataacggtc ctaaggtagc gaatcgacct agctctatcg aatctccctc 35040

gtttcgagct tacgcgaact agcctctggc gatagcatcc gaggggcagg catctatgtc 35100

gggtgcggag aaagaggtaa tgtcaagttc gatctgattg cttggcataa agtccgatgg 35160

ttcgagtaga ctcagttcaa cctctctctt aaggtagc 35198

<210> 32
<211> 32350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.4基因组

<400> 32
cgcgcctatc tatataatat accttataga tggaatggtg ccaatatgta aatgaggtga 60

ttttaaaaag tgtggatcgt gtggtgattg gctgtggggt taacggctaa aaggggcggt 120

gcgaccgtgg gaaaatgacg ttttgtgggg gtggagtttt tttgcaagtt gtcgcgggaa 180

atgtgacgca taaaaaggct tttttctcac ggaactactt agttttccca cggtatttaa 240

caggaaatga ggtagttttg accggatgca agtgaaaatt gttgattttc gcgcgaaaac 300

tgaatgagga agtgtttttc tgaataatgt ggtatttatg gcagggtgga gtatttgttc 360

agggccaggt agactttgac ccattacgtg gaggtttcga ttaccgtgtt ttttacctga 420

atttccgcgt accgtgtcaa agtcttctgt ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg 480

tatttatacc tcagggtttg tgtcaagagg ccactcttga gtgccagcga gaagagtttt 540

ctcctctgcg ccggcagttt aataataaaa aaatgagaga tttgcgattt ctgcctcagg 600

aaataatctc tgctgagact ggaaatgaaa tattggagct tgtggtgcac gccctgatgg 660

gagacgatcc ggagccacct gtgcagcttt ttgagcctcc tacgcttcag gaactgtatg 720

atttagaggt agagggatcg gaggattcta atgaggaagc tgtaaatggc ttttttaccg 780

attctatgct tttagctgct aatgaagggt tagaattaga tccgcctttg gacacttttg 840

atactccagg ggtaattgtg gaaagcggta caggtgtaag aaaattacct gatttgagtt 900

ccgtggactg tgatttgcac tgctatgaag acgggtttcc tccgagtgat gaggaggacc 960

[0131] atgaaaagga gcagtccatg cagactgcag cgggtgaggg agtgaaggct gccaatgttg 1020

gttttcagtt ggattgcccg gagcttcctg gacatggctg taagtcttgt gaatttcaca 1080

ggaaaaatac tggagtaaag gaactgttat gttcgctttg ttatatgaga acgcactgcc 1140

actttattta cagtaagtgt gtttaagtta aaatttaaag gaatatgctg tttttcacat 1200

gtatattgag tgtgagtttt gtgcttctta ttataggtcc tgtgtctgat gctgatgaat 1260

caccatctcc tgattctact acctcacctc ctgagattca agcacctgtt cctgtggacg 1320

tgcgcaagcc cattcctgtg aagcttaagc ctgggaaacg tccagcagtg gaaaaacttg 1380

aggacttgtt acagggtggg gacggacctt tggacttgag tacacggaaa cgtccaagac 1440

aataagtgtt ccatatccgt gtttacttaa ggtgacgtca atatttgtgt gacagtgcaa 1500

tgtaataaaa atatgttaac tgttcactgg tttttattgc tttttgggcg gggactcagg 1560

tatataagta gaagcagacc tgtgtggtta gctcatagga gctggctttc atccatggag 1620

gtttgggcca ttttggaaga ccttaggaag actaggcaac tgttagagaa cgcttcggac 1680

ggagtctccg gtttttggag attctggttc gctagtgaat tagctagggt agtttttagg 1740

ataaaacagg actataaaca agaatttgaa aagttgttgg tagattgccc aggacttttt 1800

gaagctctta atttgggcca tcaggttcac tttaaagaaa aagttttatc agttttagac 1860

ttttcaaccc caggtagaac tgctgctgct gtggcttttc ttacttttat attagataaa 1920

tggatcccgc agactcattt cagcagggga tacgttttgg atttcatagc cacagcattg 1980

tggagaacat ggaaggttcg caagatgagg acaatcttag gttactggcc agtgcagcct 2040

ttgggtgtag cgggaatcct gaggcatcca ccggtcatgc cagcggttct ggaggaggaa 2100

cagcaagagg acaacccgag agccggcctg gaccctccag tggaggaggc ggagtagctg 2160

acttgtctcc tgaactgcaa cgggtgctta ctggatctac gtccactgga cgggataggg 2220

gcgttaagag ggagagggca tctagtggta ctgatgctag atctgagttg gctttaagtt 2280

taatgagtcg cagacgtcct gaaaccattt ggtggcatga ggttcagaaa gagggaaggg 2340

atgaagtttc tgtattgcag gagaaatatt cactggaaca ggtgaaaaca tgttggttgg 2400

agcctgagga tgattgggag gtggccatta aaaattatgc caagatagct ttgaggcctg 2460

ataaacagta taagattact agacggatta atatccggaa tgcttgttac atatctggaa 2520

atggggctga ggtggtaata gatactcaag acaaggcagt tattagatgc tgcatgatgg 2580

[0132]

atatgtggcc tggggtagtc ggtatggaag cagtaacttt tgtaaatgtt aagtttaggg 2640

gagatggtta taatggaata gtgtttatgg ccaataccaa acttatattg catggttgta 2700

gctttttgg tttcaacaat acctgtgtag atgcctgggg acaggttagt gtacggggat 2760

gtagtttcta tgcgtgttgg attgccacag ctggcagaac caagagtcaa ttgtctctga 2820

agaaatgcat atttcaaaga tgtaacctgg gcattctgaa tgaaggcgaa gcaagggtcc 2880

gccactgcgc ttctacagat actggatgtt ttattttgat taagggaaat gccagcgtaa 2940

agcataacat gatttgcggt gcttccgatg agaggcctta tcaaatgctc acttgtgctg 3000

gtgggcattg taatatgctg gctactgtgc atattgtttc ccatcaacgc aaaaaatggc 3060

ctgtttttga tcacaatgtg atgacgaagt gtaccatgca tgcaggtggg cgtagaggaa 3120

tgtttatgcc ttaccagtgt aacatgaatc atgtgaaagt gttgttggaa ccagatgcct 3180

tttccagaat gagcctaaca ggaatttttg acatgaacat gcaaatctgg aagatcctga 3240

ggtatgatga tacgagatcg agggtacgcg catgcgaatg cggaggcaag catgccaggt 3300

tccagccggt gtgtgtagat gtgactgaag atctcagacc ggatcatttg gttattgccc 3360

gcactggagc agagttcgga tccagtggag aagaaactga ctaaggtgag tattgggaaa 3420

actttggggt gggattttca gatggacaga ttgagtaaaa atttgttttt tctgtcttgc 3480

agctgtcatg agtggaaacg cttcttttaa ggggggagtc ttcagccctt atctgacagg 3540

gcgtctccca tcctgggcag gagttcgtca gaatgttatg ggatctactg tggatggaag 3600

acccgtccaa cccgccaatt cttcaacgct gacctatgct actttaagtt cttcaccttt 3660

ggacgcagct gcagctgccg ccgccgcttc tgttgccgct aacactgtgc ttggaatggg 3720

ttactatgga agcatcatgg ctaattccac ttcctctaat aacccttcta ccctgactca 3780

ggacaagtta cttgtccttt tggcccagct ggaggctttg acccaacgtc tgggtgaact 3840

ttctcagcag gtggtcgagt tgcgagtaca aactgagtct gctgtcggca cggcaaagtc 3900

taaataaaaa aatcccagaa tcaatgaata aataaacaag cttgttgttg atttaaaatc 3960

aagtgttttt atttcatttt tcgcgcacgg tatgccctag accaccgatc tctatcattg 4020

agaactcggt ggatttttc caggatccta tagaggtggg attgaatgtt tagatacatg 4080

ggcattaggc cgtctttggg gtggagatag ctccattgaa gggattcatg ctccggggta 4140

[0133] gtgttgtaaa tcacccagtc ataacaaggt cgcagtgcat ggtgttgcac aatatctttt 4200

agaagtaggc tgattgccac agataagccc ttggtgtagg tgtttacaaa ccggttgagc 4260

tgggatgggt gcattcgggg tgaaattatg tgcattttgg attggatttt taagttggca 4320

atattgccgc caagatcccg tcttgggttc atgttatgaa ggaccaccaa gacggtgtat 4380

ccggtacatt taggaaattt atcgtgcagc ttggatggaa aagcgtggaa aaatttggag 4440

acacccttgt gtcctccaag attttccatg cactcatcca tgataatagc aatggggccg 4500

tgggcagcgg cgcgggcaaa cacgttccgt gggtctgaca catcatagtt atgttcctga 4560

gttaaatcat cataagccat tttaatgaat ttggggcgga gagtaccaga ttggggtatg 4620

aatgttcctt cgggccccgg agcatagttc ccctcacaga tttgcatttc ccaagctttc 4680

agttccgagg gtggaatcat gtccacctgg ggggctatga aaaacaccgt ttctggggcg 4740

ggggtgatta attgtgatga tagcaaattt ctgagcaatt gagatttgcc acatccggtg 4800

gggccataaa tgattccgat tacgggttgc aggtggtagt ttagggaacg gcaactgccg 4860

tcttctcgaa gcaagggggc cacctcgttc atcatttccc ttacatgcat attttcccgc 4920

accaaatcca ttaggaggcg ctctcctcct agtgatagaa gttcttgtag tgaggaaaag 4980

ttttcagcg gtttcagacc gtcagccatg ggcattttgg agagagtttg ctgcaaaagt 5040

tctagtctgt tccacagttc agtgatgtgt tctatggcat ctcgatccag cagacctcct 5100

cgtttcgcgg gtttggacgg ctcctggaat agggtatgag acgatgggcg tccagcgctg 5160

ccagggttcg gtccttccag ggtctcagtg ttcgagtcag ggttgtttcc gtcacagtga 5220

aggggtgtgc gcctgcttgg gcgcttgcca gggtgcgctt cagactcatc ctgctggtcg 5280

aaaacttctg tcgcttggcg ccctgtatgt cggccaagta gcagtttacc atgagttcgt 5340

agttgagcgc ctcggctgcg tggcctttgg cgcggagctt acctttggaa gttttcttgc 5400

ataccgggca gtataggcat ttcagcgcat acaacttggg cgcaaggaaa acggattctg 5460

gggagtatgc atctgcgccg caggaggcgc aaacagtttc acattccacc agccaggtta 5520

aatccggttc attggggtca aaaacaagtt ttccgccata ttttttgatg cgtttcttac 5580

ctttggtctc catgagttcg tgtcctcgtt gagtgacaaa caggctgtcc gtgtccccgt 5640

agactgattt tacaggcctc ttctccagtg gagtgcctcg gtcttcttcg tacaggaact 5700

ctgaccactc tgatacaaag gcgcgcgtcc aggccagcac aaaggaggct atgtgggagg 5760

[0134]

ggtagcgatc gttgtcaacc agggggtcca ccttttccaa agtatgcaaa cacatgtcac 5820

cctcttcaac atccaggaat gtgattggct tgtaggtgta tttcacgtga cctggggtcc 5880

ccgctggggg ggtataaaag ggggcggttc tttgctcttc ctcactgtct tccggatcgc 5940

tgtccaggaa cgtcagctgt tggggtaggt attccctctc gaaggcgggc atgacctctg 6000

cactcaggtt gtcagtttct aagaacgagg aggatttgat attgacagtg ccggttgaga 6060

tgcctttcat gaggttttcg tccatctggt cagaaaacac aatttttta ttgtcaagtt 6120

tggtggcaaa tgatccatac agggcgttgg ataaaagttt ggcaatggat cgcatggttt 6180

ggttcttttc cttgtccgcg cgctctttgg cggcgatgtt gagttggaca tactcgcgtg 6240

ccaggcactt ccattcgggg aagatagttg ttaattcatc tggcacgatt ctcacttgcc 6300

accctcgatt atgcaaggta attaaatcca cactggtggc cacctcgcct cgaaggggtt 6360

cattggtcca acagagccta cctcctttcc tagaacagaa agggggaagt gggtctagca 6420

taagttcatc gggagggtct gcatccatgg taaagattcc cggaagtaaa tccttatcaa 6480

aatagctgat gggagtgggg tcatctaagg ccatttgcca ttctcgagct gccagtgcgc 6540

gctcatatgg gttaagggga ctgccccatg gcatgggatg ggtgagtgca gaggcataca 6600

tgccacagat gtcatagacg tagatgggat cctcaaagat gcctatgtag gttggatagc 6660

atcgcccccc tctgatactt gctcgcacat agtcatatag ttcatgtgat ggcgctagca 6720

gccccggacc caagttggtg cgattgggtt tttctgttct gtagacgatc tggcgaaaga 6780

tggcgtgaga attggaagag atggtgggtc tttgaaaaat gttgaaatgg gcatgaggta 6840

gacctacaga gtctctgaca aagtgggcat aagattcttg aagcttggtt accagttcgg 6900

cggtgacaag tacgtctagg gcgcagtagt caagtgtttc ttgaatgatg tcataacctg 6960

gttggttttt cttttcccac agttcgcggt tgagaaggta ttcttcgcga tccttccagt 7020

actcttctag cggaaacccg tctttgtctg cacggtaaga tcctagcatg tagaactgat 7080

taactgcctt gtaagggcag cagcccttct ctacgggtag agagtatgct tgagcagctt 7140

ttcgtagcga agcgtgagta agggcaaagg tgtctctgac catgactttg aggaattggt 7200

atttgaagtc gatgtcgtca caggctccct gttcccagag ttggaagtct acccgtttct 7260

tgtaggcggg gttgggcaaa gcgaaagtaa catcattgaa gagaatcttg ccggccctgg 7320

[0135] gcatgaaatt gcgagtgatg cgaaaaggct gtggtacttc cgctcggtta ttgataacct 7380

gggcagctag gacgatctcg tcgaaaccgt tgatgttgtg tcctacgatg tataattcta 7440

tgaaacgcgg cgtgcctctg acgtgaggta gcttactgag ctcatcaaag gttaggtctg 7500

tggggtcaga taaggcgtag tgttcgagag cccattcgtg caggtgagga ttcgctttaa 7560

ggaaggagga ccagaggtcc actgccagtg ctgtttgtaa ctggtcccgg tactgacgaa 7620

aatgccgtcc gactgccatt ttttctgggg tgacgcaata gaaggtttgg gggtcctgcc 7680

gccagcgatc ccacttgagt tttatggcga ggtcataggc gatgttgacg agccgctggt 7740

ctccagagag tttcatgacc agcatgaagg ggattagctg cttgccaaag gaccccatcc 7800

aggtgtaggt ttccacatcg taggtgagaa agagcctttc tgtgcgagga tgagagccaa 7860

tcgggaagaa ctggatctcc tgccaccagt tggaggaatg gctgttgatg tgatggaagt 7920

agaactccct gcgacgcgcc gagcattcat gcttgtgctt gtacagacgg ccgcagtagt 7980

cgcagcgttg cacgggttgt atctcgtgaa tgagttgtac ctggcttccc ttgacgagaa 8040

atttcagtgg gaagccgagg cctggcgatt gtatctcgtg ctttactatg ttgtctgcat 8100

cggcctgttc atcttctgtc tcgatggtgg tcatgctgac gagccctcgc gggaggcaag 8160

tccagacctc ggcgcggcag gggcggagct cgaggacgag agcgcgcagg ctggagctgt 8220

ccagggtcct gagacgctgc ggactcaggt tagtaggcag tgtcaggaga ttaacttgca 8280

tgatcttttg gagggcgtgc gggaggttca gatagtactt gatctcaacg ggtccgttgg 8340

tggagatgtc gatggcttgc agggttccgt gtcccttggg cgctaccacc gtgcccttgt 8400

ttttcatttt ggacggcggt ggctctgttg cttcttgcat gtttagaagc ggtgtcgagg 8460

gcgcgcaccg ggcggcaggg gcggctcggg acccggcggc atggctggca gtggtacgtc 8520

ggcgccgcgc gcgggtaggt tctggtactg cgccctgaga agactcgcat gcgcgacgac 8580

gcggcggttg acatcctgga tctgacgcct ctgggtgaaa gctaccggcc ccgtgagctt 8640

gaacctgaaa gagagttcaa cagaatcaat ctcggtatcg ttgacggcgg cttgcctaag 8700

gatttcttgc acgtcaccag agttgtcctg gtaggcgatc tccgccatga actgctcgat 8760

ctcttcctct tgaagatctc cgcggcccgc tctctcgacg gtggccgcga ggtcgttgga 8820

gatgcgccca atgagttgag agaatgcatt catgcccgcc tcgttccaga cgcggctgta 8880

gaccacggcc cccacgggat ctctcgcgcg catgaccacc tgggcgaggt tgagctccac 8940

[0136]

gtggcgggtg aagaccgcat agttgcatag gcgctggaaa aggtagttga gtgtggtggc 9000

gatgtgctcg gtgacgaaga aatacatgat ccatcgtctc agcggcatct cgctgacatc 9060

gcccagagct tccaagcgct ccatggcctc gtagaagtcc acggcaaaat taaaaaactg 9120

ggagtttcgc gcggacacgg tcaactcctc ttccagaaga cggataagtt cggcgatggt 9180

ggtgcgcacc tcgcgctcga aagcccctgg gatttcttcc tcaatctctt cttcttccac 9240

taacatctct tcctcttcag gtggggctgc aggaggaggg ggaacgcggc gacgccggcg 9300

gcgcacgggc agacggtcga tgaatctttc aatgacctct ccgcggcggc ggcgcatggt 9360

ttcagtgacg gcgcggccgt tctcgcgcgg tcgcagagta aaaacaccgc cgcgcatctc 9420

cttaaagtgg tgactgggag gttctccgtt tgggagggag agggcgctga ttatacattt 9480

tattaattgg cccgtaggga ctgcacgcag agatctgatc gtgtcaagat ccacgggatc 9540

tgaaaacctt tcgacgaaag cgtctaacca gtcacagtca caaggtaggc tgagtacggc 9600

ttcttgtggg cgggggtggt tatgtgttcg gtctgggtct tctgtttctt cttcatctcg 9660

ggaaggtgag acgatgctgc tggtgatgaa attaaagtag gcagttctaa gacggcggat 9720

ggtggcgagg agcaccaggt ctttgggtcc ggcttgctgg atacgcaggc gattggccat 9780

tccccaagca ttatcctgac atctagcaag atctttgtag tagtcttgca tgagccgttc 9840

tacgggcact tcttcctcac ccgttctgcc atgcatacgt gtgagtccaa atccgcgcat 9900

tggttgtacc agtgccaagt cagctacgac tctttcggcg aggatggctt gctgtacttg 9960

ggtaagggtg gcttgaaagt catcaaaatc cacaaagcgg tggtaagctc ctgtattaat 10020

ggtgtaagca cagttggcca tgactgacca gttaactgtc tggtgaccag ggcgcacgag 10080

ctcggtgtat ttaaggcgcg aataggcgcg ggtgtcaaag atgtaatcgt tgcaggtgcg 10140

caccagatac tggtacccta taagaaaatg cggcggtggt tggcggtaga gaggccatcg 10200

ttctgtagct ggagcgccag gggcgaggtc ttccaacata aggcggtgat agccgtagat 10260

gtacctggac atccaggtga ttcctgcggc ggtagtagaa gcccgaggaa actcgcgtac 10320

gcggttccaa atgttgcgta gcggcatgaa gtagttcatt gtaggcacgg tttgaccagt 10380

gaggcgcgcg cagtcattga tgctctatag acacggagaa aatgaaagcg ttcagcgact 10440

cgactccgta gcctggagga acgtgaacgg gttgggtcgc ggtgtacccc ggttcgagac 10500

[0137] ttgtactcga gccggccgga gccgcggcta acgtggtatt ggcactcccg tctcgaccca 10560

gcctacaaaa atccaggata cggaatcgag tcgttttgct ggtttccgaa tggcagggaa 10620

gtgagtccta ttttttttttt ttgccgctca gatgcatccc gtgctgcgac agatgcgccc 10680

ccaacaacag ccccctcgc agcagcagca gcagcaatca caaaaggctg tccctgcaac 10740

tactgcaact gccgccgtga gcggtgcggg acagcccgcc tatgatctgg acttggaaga 10800

gggcgaagga ctggcacgtc taggtgcgcc ttcacccgag cggcatccgc gagttcaact 10860

gaaaaaagat tctcgcgagg cgtatgtgcc ccaacagaac ctatttagag acagaagcgg 10920

cgaggagccg gaggagatgc gagcttcccg ctttaacgcg ggtcgtgagc tgcgtcacgg 10980

tttggaccga agacgagtgt tgcgggacga ggatttcgaa gttgatgaaa tgacagggat 11040

cagtcctgcc agggcacacg tggctgcagc caaccttgta tcggcttacg agcagacagt 11100

aaaggaagag cgtaacttcc aaaagtcttt taataatcat gtgcgaaccc tgattgcccg 11160

cgaagaagtt acccttggtt tgatgcattt gtgggatttg atggaagcta tcattcagaa 11220

ccctactagc aaacctctga ccgcccagct gtttctggtg gtgcaacaca gcagagacaa 11280

tgaggctttc agagaggcgc tgctgaacat caccgaaccc gaggggagat ggttgtatga 11340

tcttatcaac attctacaga gtatcatagt gcaggagcgg agcctgggcc tggccgagaa 11400

ggtggctgcc atcaattact cggttttgag cttgggaaaa tattacgctc gcaaaatcta 11460

caagactcca tacgttccca tagacaagga ggtgaagata gatgggttct acatgcgcat 11520

gacgctcaag gtcttgaccc tgagcgatga tcttggggtg tatcgcaatg acagaatgca 11580

tcgcgcggtt agcgccagca ggaggcgcga gttaagcgac agggaactga tgcacagttt 11640

gcaaagagct ctgactggag ctggaaccga gggtgagaat tacttcgaca tgggagctga 11700

cttgcagtgg cagcctagtc gcagggctct gagcgccgcg acggcaggat gtgagcttcc 11760

ttacatagaa gaggcggatg aaggcgagga ggaagagggc gagtacttgg aagactgatg 11820

gcacaacccg tgttttttgc tagatggaac agcaagcacc ggatcccgca atgcgggcgg 11880

cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag gccatgcaac 11940

gtatcatggc gttgacgact cgcaacccccg aagcctttag acagcaaccc caggccaacc 12000

gtctatcggc catcatggaa gctgtagtgc cttcccgctc taatcccact catgagaagg 12060

tcctggccat cgtgaacgcg ttggtggaga acaaagctat tcgtccagat gaggccggac 12120

[0138]

tggtatacaa cgctctctta gaacgcgtgg ctcgctacaa cagtagcaat gtgcaaacca 12180

atttggaccg tatgataaca gatgtacgcg aagccgtgtc tcagcgcgaa aggttccagc 12240

gtgatgccaa cctgggttcg ctggtggcgt taaatgcttt cttgagtact cagcctgcta 12300

atgtgccgcg tggtcaacag gattatacta acttttaag tgctttgaga ctgatggtat 12360

cagaagtacc tcagagcgaa gtgtatcagt ccggtcctga ttacttcttt cagactagca 12420

gacagggctt gcagacggta aatctgagcc aagcttttaa aaacctttaa aggtttgtgg 12480

ggagtgcatg ccccggtagg agaaagagca accgtgtcta gcttgttaac tccgaactcc 12540

cgcctattat tactgttggt agctcctttc accgacagcg gtagcatcga ccgtaattcc 12600

tatttgggtt acctactaaa cctgtatcgc gaagccatag ggcaaagtca ggtggacgag 12660

cagacctatc aagaaattac ccaagtcagt cgcgctttgg gacaggaaga cactggcagt 12720

ttggaagcca ctctgaactt cttgcttacc aatcggtctc aaaagatccc tcctcaatat 12780

gctcttactg cggaggagga gaggatcctt agatatgtgc agcagagcgt gggattgttt 12840

ctgatgcaag agggggcaac tccgactgca gcactggaca tgacagcgcg aaatatggag 12900

cccagcatgt atgccagtaa ccgacctttc attaacaaac tgctggacta cttgcacaga 12960

gctgccgcta tgaactctga ttatttcacc aatgccatct taaacccgca ctggctgccc 13020

ccacctggtt tctacacggg cgaatatgac atgcccgacc ctaatgacgg atttctgtgg 13080

gacgacgtgg acagcgatgt tttttcacct ctttctgatc atcgcacgtg gaaaaaggaa 13140

ggcggcgata gaatgcattc ttctgcatcg ctgtccgggg tcatgggtgc taccgcggct 13200

gagcccgagt ctgcaagtcc ttttcctagt ctacccttt ctctacacag tgtacgtagc 13260

agcgaagtgg gtagaataag tcgcccgagt ttaatgggcg aagaggagta tctaaacgat 13320

tccttgctca gaccggcaag agaaaaaaat ttcccaaaca atggaataga aagtttggtg 13380

gataaaatga gtagatggaa gacttatgct caggatcaca gagacgagcc tgggatcatg 13440

gggattacaa gtagagcgag ccgtagacgc cagcgccatg acagacagag gggtcttgtg 13500

tgggacgatg aggattcggc cgatgatagc agcgtgctgg acttgggtgg gagaggaagg 13560

ggcaacccgt ttgctcattt gcgccctcgc ttgggtggta tgttgtaaaa aaaaataaaa 13620

aaaaaactca ccaaggccat ggcgacgagc gtacgttcgt tcttctttat tatctgtgtc 13680

[0139] tagtataatg aggcgagtcg tgctaggcgg agcggtggtg tatccggagg gtcctcctcc 13740

ttcgtacgag agcgtgatgc agcagcagca ggcgacggcg gtgatgcaat ccccactgga 13800

ggctcccttt gtgcctccgc gatacctggc acctacggag ggcagaaaca gcattcgtta 13860

ttcggaactg gcacctcagt acgataccac caggttgtat ctggtggaca acaagtcggc 13920

ggacattgct tctctgaact atcagaatga ccacagcaac ttcttgacca cggtggtgca 13980

aaacaatgac tttaccccta cggaagccag cacccagacc attaactttg atgaacgatc 14040

gcggtggggc ggtcagctaa agaccatcat gcatactaac atgccaaacg tgaacgagta 14100

tatgtttagt aacaagttca aagcgcgtgt gatggtgtcc agaaaacctc ccgacggtgc 14160

tgcagttggg gatacttatg atcacaagca ggatattttg aaatatgagt ggttcgagtt 14220

tactttgcca gaaggcaact tttcagttac tatgactatt gatttgatga acaatgccat 14280

catagataat tacttgaaag tgggtagaca gaatggagtg cttgaaagtg acattggtgt 14340

taagttcgac accaggaact tcaagctggg atgggatccc gaaaccaagt tgatcatgcc 14400

tggagtgtat acgtatgaag ccttccatcc tgacattgtc ttactgcctg gctgcggagt 14460

ggattttacc gagagtcgtt tgagcaacct tcttggtatc agaaaaaaac agccatttca 14520

agagggtttt aagattttgt atgaagattt agaaggtggt aatattccgg ccctcttgga 14580

tgtagatgcc tatgagaaca gtaagaaaga acaaaaagcc aaaatagaag ctgctacagc 14640

tgctgcagaa gctaaggcaa acatagttgc cagcgactct acaagggttg ctaacgctgg 14700

agaggtcaga ggagacaatt ttgcgccaac acctgttccg actgcagaat cattattggc 14760

cgatgtgtct gaaggaacgg acgtgaaact cactattcaa cctgtagaaa aagatagtaa 14820

gaatagaagc tataatgtgt tggaagacaa aatcaacaca gcctatcgca gttggtatct 14880

ttcgtacaat tatggcgatc ccgaaaaagg agtgcgttcc tggacattgc tcaccacctc 14940

agatgtcacc tgcggagcag agcaggtcta ctggtcgctt ccagacatga tgaaggatcc 15000

tgtcactttc cgctccacta gacaagtcag taactaccct gtggtgggtg cagagcttat 15060

gcccgtcttc tcaaagagct tctacaacga acaagctgtg tactcccagc agctccgcca 15120

gtccacctcg cttacgcacg tcttcaaccg ctttcctgag aaccagattt taatccgtcc 15180

gccggcgccc accattacca ccgtcagtga aaacgttcct gctctcacag atcacgggac 15240

cctgccgttg cgcagcagta tccggggagt ccaacgtgtg accgttactg acgccagacg 15300

[0140]

ccgcacctgt ccctacgtgt acaaggcact gggcatagtc gcaccgcgcg tcctttcaag 15360

ccgcactttc taaaaaaaaa aaaaatgtcc attcttatct cgcccagtaa taacaccggt 15420

tggggtctgc gcgctccaag caagatgtac ggaggcgcac gcaaacgttc tacccaacat 15480

cctgtccgtg ttcgcggaca ttttcgcgct ccatggggcg ccctcaaggg ccgcactcgc 15540

gttcgaacca ccgtcgatga tgtaatcgat caggtggttg ccgacgcccg taattatact 15600

cctactgcgc ctacatctac tgtggatgca gttattgaca gtgtagtggc tgacgctcgc 15660

aactatgctc gacgtaagag ccggcgaagg cgcattgcca gacgccaccg agctaccact 15720

gccatgcgag ccgcaagagc tctgctacga agagctagac gcgtggggcg aagagccatg 15780

cttagggcgg ccagacgtgc agcttcgggc gccagcgccg gcaggtcccg caggcaagca 15840

gccgctgtcg cagcggcgac tattgccgac atggcccaat cgcgaagagg caatgtatac 15900

tgggtgcgtg acgctgccac cggtcaacgt gtacccgtgc gcacccgtcc ccctcgcact 15960

tagaagatac tgagcagtct ccgatgttgt gtcccagcgg cgaggatgtc caagcgcaaa 16020

tacaaggaag aaatgctgca ggttatcgca cctgaagtct acggccaacc gttgaaggat 16080

gaaaaaaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaggaca aaaaagaaga ggaagatggc 16140

gatgatgggc tggcggagtt tgtgcgcgag tttgccccac ggcgacgcgt gcaatggcgt 16200

gggcgcaaag ttcgacatgt gttgagacct ggaacttcgg tggtctttac acccggcgag 16260

cgttcaagcg ctacttttaa gcgttcctat gatgaggtgt acggggatga tgatattctt 16320

gagcaggcgg ctgaccgatt aggcgagttt gcttatggca agcgtagtag aataacttcc 16380

aaggatgaga cagtgtcgat acccttggat catggaaatc ccacccctag tcttaaaccg 16440

gtcactttgc agcaagtgtt acccgtaact ccgcgaacag gtgttaaacg cgaaggtgaa 16500

gatttgtatc ccactatgca actgatggta cccaaacgcc agaagttgga ggacgttttg 16560

gagaaagtaa aagtggatcc agatattcaa cctgaggtta aagtgagacc cattaagcag 16620

gtagcgcctg gtctgggggt acaaactgta gacattaaga ttcccactga aagtatggaa 16680

gtgcaaactg aacccgcaaa gcctactgcc acctccactg aagtgcaaac ggatccatgg 16740

atgcccatgc ctattacaac tgacgccgcc ggtcccactc gaagatcccg acgaaagtac 16800

ggtccagcaa gtctgttgat gcccaattat gttgtacacc catctattat tcctactcct 16860

[0141] ggttaccgag gcactcgcta ctatcgcagc cgaaacagta cctcccgccg tcgccgcaag 16920

acacctgcaa atcgcagtcg tcgccgtaga cgcacaagca aaccgactcc cggcgccctg 16980

gtgcggcaag tgtaccgcaa tggtagtgcg gaacctttga cactgccgcg tgcgcgttac 17040

catccgagta tcatcactta atcaatgttg ccgctgcctc cttgcagata tggccctcac 17100

ttgtcgcctt cgcgttccca tcactggtta ccgaggaaga aactcgcgcc gtagaagagg 17160

gatgttggga cgcggaatgc gacgctacag gcgacggcgt gctatccgca agcaattgcg 17220

gggtggtttt ttaccagcct taattccaat tatcgctgct gcaattggcg cgataccagg 17280

catagcttcc gtggcggttc aggcctcgca acgacattga cattggaaaa aaacgtataa 17340

ataaaaaaaa aaaaatacaa tggactctga cactcctggt cctgtgacta tgttttctta 17400

gagatggaag acatcaattt ttcatccttg gctccgcgac acggcacgaa gccgtacatg 17460

ggcacctgga gcgacatcgg cacgagccaa ctgaacgggg gcgccttcaa ttggagcagt 17520

atctggagcg ggcttaaaaa ttttggctca accataaaaa catacgggaa caaagcttgg 17580

aacagcagta caggacaggc gcttagaaat aaacttaaag accagaactt ccaacaaaaa 17640

gtagtcgatg ggatagcttc cggcatcaat ggagtggtag atttggctaa ccaggctgtg 17700

[0142]

cagaaaaaga taaacagtcg tttggacccg ccgccagcaa ccccaggtga aatgcaagtg 17760

gaggaagaaa ttcctccgcc agaaaaacga ggcgacaagc gtccgcgtcc cgatttggaa 17820

gagacgctgg tgacgcgcgt agatgaaccg ccttcttatg aggaagcaac gaagcttgga 17880

atgcccacca ctagaccgat agccccaatg gccaccgggg tgatgaaacc ttctcagttg 17940

catcgacccg tcaccttgga tttgcccccc ccccctgctg ctactgctgt acccgcttct 18000

aagcctgtcg ctgccccgaa accagtcgcc gtagccaggt cacgtcccgg gggcgctcct 18060

cgtccaaatg cgcactggca aaatactctg aacagcatcg tgggtctagg cgtgcaaagt 18120

gtaaaacgcc gtcgctgctt ttaattaaat atggagtagc gcttaacttg cctatctgtg 18180

tatatgtgtc attacacgcc gtcacagcag cagaggaaaa aaggaagagg tcgtgcgtcg 18240

acgctgagtt actttcaaga tggccacccc atcgatgctg ccccaatggg catacatgca 18300

catcgccgga caggatgctt cggagtacct gagtccgggt ctggtgcagt tcgcccgcgc 18360

cacagacacc tacttcaatc tgggaaataa gtttagaaat cccaccgtag cgccgaccca 18420

cgatgtgacc accgaccgta gccagcggct catgttgcgc ttcgtgcccg ttgaccggga 18480

ggacaataca tactcttaca aagtgcggta caccctggcc gtgggcgaca acagagtgct 18540

ggatatggcc agcacgttct ttgacattag gggtgtgttg gacagaggtc ccagtttcaa 18600

accctattct ggtacggctt acaactccct ggctcctaaa ggcgctccaa atacatctca 18660

gtggattgca gaaggtgtaa aaaatacaac tggtgaggaa cacgtaacag aagaggaaac 18720

caatactact acttacactt ttggcaatgc tcctgtaaaa gctgaagctg aaattacaaa 18780

agaaggactc ccagtaggtt tggaagtttc agatgaagaa agtaaaccga tttatgctga 18840

taaaacatat cagccagaac ctcagctggg agatgaaact tggactgacc ttgatggaaa 18900

aaccgaaaag tatggaggca gggctctcaa acccgatact aagatgaaac catgctacgg 18960

gtcctttgcc aaacctacta atgtgaaagg cggtcaggca aaacaaaaaa caacggagca 19020

gccaaatcag aaagtcgaat atgatatcga catggagttt tttgatgcgg catcgcagaa 19080

aacaaactta agtcctaaaa ttgtcatgta tgcagaaaat gtaaatttgg aaactccaga 19140

cactcatgta gtgtacaaac ctggaacaga agacacaagt tccgaagcta atttgggaca 19200

acaatctatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gataacttta ttggacttat 19260

gtactataac agtactggta acatgggggt gctggctggt caagcgtctc agttaaatgc 19320

agtggttgac ttgcaggaca gaaacacaga actttcttac caactcttgc ttgactctct 19380

gggcgacaga accagatact ttagcatgtg gaatcaggct gtggacagtt atgatcctga 19440

tgtacgtgtt attgaaaatc atggtgtgga agatgaactt cccaactact gttttccact 19500

ggacggcata ggtgttccaa caaccagtta caaatcaata gttccaaatg gagacaatgc 19560

gcctaattgg aaggaacctg aagtaaatgg aacaagtgag atcggacagg gtaatttgtt 19620

tgccatggaa attaaccttc aagccaatct atggcgaagt ttcctttatt ccaatgtggc 19680

tctatatctc ccagactcgt acaaatacac cccgtccaat gtcactcttc cagaaaacaa 19740

aaacacctac gactacatga acgggcgggt ggtgccgcca tctctagtag acacctatgt 19800

gaacattggt gccaggtggt ctctggatgc catggacaat gtcaacccat tcaaccacca 19860

ccgtaacgct ggcttgcgtt accgatccat gcttctgggt aacggacgtt atgtgccttt 19920

ccacatacaa gtgcctcaaa aattcttcgc tgttaaaaac ctgctgcttc tcccaggctc 19980

ctacacttat gagtggaact ttaggaagga tgtgaacatg gttctacaga gttccctcgg 20040

[0143] taacgacctg cgggtagatg gcgccagcat cagtttcacg agcatcaacc tctatgctac 20100

ttttttcccc atggctcaca acaccgcttc caccccttgaa gccatgctgc ggaatgacac 20160

caatgatcag tcattcaacg actacctatc tgcagctaac atgctctacc ccattcctgc 20220

caatgcaacc aatattccca tttccattcc ttctcgcaac tgggcggctt tcagaggctg 20280

gtcatttacc agactgaaaa ccaaagaaac tccctctttg gggtctggat ttgaccccta 20340

ctttgtctat tctggttcta ttccctacct ggatggtacc ttctacctga accacacttt 20400

taagaaggtt tccatcatgt ttgactcttc agtgagctgg cctggaaatg acaggttact 20460

atctcctaac gaatttgaaa taaagcgcac tgtggatggc gaaggctaca acgtagccca 20520

atgcaacatg accaaagact ggttcttggt acagatgctc gccaactaca acatcggcta 20580

tcagggcttc tacattccag aaggatacaa agatcgcatg tattcatttt tcagaaactt 20640

ccagcccatg agcaggcagg tggttgatga ggtcaattac aaagacttca aggccgtcgc 20700

cataccctac caacacaaca actctggctt tgtgggttac atggctccga ccatgcgcca 20760

aggtcaaccc tatcccgcta actatcccta tccactcatt ggaacaactg ccgtaaatag 20820

tgttacgcag aaaaagttct tgtgtgacag aaccatgtgg cgcataccgt tctcgagcaa 20880

cttcatgtct atgggggccc ttacagactt gggacagaat atgctctatg ccaactcagc 20940

tcatgctctg gacatgacct ttgaggtgga tcccatggat gagcccaccc tgctttatct 21000

tctcttcgaa gttttcgacg tggtcagagt gcatcagcca caccgcggca tcatcgaggc 21060

agtctacctg cgtacaccgt tctcggccgg taacgctacc acgtaagaag cttcttgctt 21120

cttgcaaata gcagctgcaa ccatggcctg cggatcccaa aacggctcca gcgagcaaga 21180

gctcagagcc attgtccaag acctgggttg cggaccctat tttttgggaa cctacgataa 21240

gcgcttcccg gggttcatgg cccccgataa gctcgcctgt gccattgtaa atacggccgg 21300

acgtgagacg gggggagagc actggttggc tttcggttgg aacccacgtt ctaacacctg 21360

ctacctttt gatccttttg gattctcgga tgatcgtctc aaacagattt accagtttga 21420

atatgagggt ctcctgcgcc gcagcgctct tgctaccaag gaccgctgta ttacgctgga 21480

aaaatctacc cagaccgtgc agggtccccg ttctgccgcc tgcggacttt tctgctgcat 21540

gttccttcac gcctttgtgc actggcctga ccgtcccatg gacggaaacc ccaccatgaa 21600

attgctaact ggagtgccaa acaacatgct tcattctcct aaagtccagc ccaccctgtg 21660

[0144]

tgacaatcaa aaagcactct accattttct taatacccat tcgccttatt ttcgctccca 21720

tcgtacacac atcgaaaggg ccactgcgtt cgaccgtatg gatgttcaat aatgactcat 21780

gtaaacaacg tgttcaataa acatcacttt atttttttac atgtatcaag gctctgcatt 21840

acttatttat ttacaagtcg aatgggttct gacgagaatc agaatgaccc gcaggcagtg 21900

atacgttgcg gaactgatac ttgggttgcc acttgaattc gggaatcacc aacttgggaa 21960

ccggtatatc gggcaggatg tcactccaca gctttctggt cagctgcaaa gctccaagca 22020

ggtcaggagc cgaaatcttg aaatcacaat taggaccagt gctttgagcg cgagagttgc 22080

ggtacaccgg attgcagcac tgaaacacca tcagcgacgg atgtctcacg cttgccagca 22140

cggtgggatc tgcaatcatg cccacatcca gatcttcagc attggcaatg ctgaacgggg 22200

tcatcttgca ggtctgccta cccatggcgg gcacccaatt aggcttgtgg ttgcaatcgc 22260

agtgcagggg gatcagtatc atcttggcct gatcctgtct gattcctgga tacacggctc 22320

tcatgaaagc atcatattgc ttgaaagcct gctgggcttt actaccctcg gtataaaaca 22380

tcccgcagga cctgctcgaa aactggttag ctgcacagcc ggcatcattc acacagcagc 22440

gggcgtcatt gttagctatt tgcaccacac ttctgcccca gcggttttgg gtgattttgg 22500

ttcgctcggg attctccttt aaggctcgtt gtccgttctc gctggccaca tccatctcga 22560

taatctgctc cttctgaatc ataatattgc catgcaggca cttcagcttg ccctcataat 22620

cattgcagcc atgaggccac aacgcacagc ctgtacattc ccaattatgg tgggcgatct 22680

gagaaaaaga atgtatcatt ccctgcagaa atcttcccat catcgtgctc agtgtcttgt 22740

gactagtgaa agttaactgg atgcctcggt gctcctcgtt tacgtactgg tgacagatgc 22800

gcttgtattg ttcgtgttgc tcaggcatta gtttaaaaga ggttctaagt tcgttatcca 22860

gcctgtactt ctccatcagc agacacatca cttccatgcc tttctcccaa gcagacacca 22920

ggggcaagct aatcggattc ttaacagtgc aggcagcagc tcctttagcc agagggtcat 22980

ctttagcgat cttctcaatg cttcttttgc catccttctc aacgatgcgc acgggcgggt 23040

agctgaaacc cactgctaca agttgcgcct cttctctttc ttcttcgctg tcttgactga 23100

tgtcttgcat ggggatatgt ttggtcttcc ttggcttctt tttgggggggt atcggaggag 23160

gaggactgtc gctccgttcc ggagacaggg aggattgtga cgtttcgctc accattacca 23220

[0145] actgactgtc ggtagaagaa cctgacccca cacggcgaca ggtgtttctc ttcgggggca 23280

gaggtggagg cgattgcgaa gggctgcggt ccgacctgga aggcggatga ctggcagaac 23340

cccttccgcg ttcgggggtg tgctccctgt ggcggtcgct taactgattt ccttcgcggc 23400

tggccattgt gttctcctag gcagagaaac aacagacatg gaaactcagc cattgctgtc 23460

aacatcgcca cgagtgccat cacatctcgt cctcagcgac gaggaaaagg agcagagctt 23520

aagcattcca ccgcccagtc ctgccaccac ctctacccta gaagataagg aggtcgacgc 23580

atctcatgac atgcagaata aaaaagcgaa agagtctgag acagacatcg agcaagaccc 23640

gggctatgtg acaccggtgg aacacgagga agagttgaaa cgctttctag agagagagga 23700

tgaaaactgc ccaaaacaac gagcagataa ctatcaccaa gatgctggaa atagggatca 23760

gaacaccgac tacctcatag ggcttgacgg ggaagacgcg ctccttaaac atctagcaag 23820

acagtcgctc atagtcaagg atgcattatt ggacagaact gaagtgccca tcagtgtgga 23880

agagctcagc cgcgcctacg agcttaacct cttttcacct cgtactcccc ccaaacgtca 23940

gccaaacggc acctgcgagc caaatcctcg cttaaacttt tatccagctt ttgctgtgcc 24000

agaagtactg gctacctatc acatcttttt taaaaatcaa aaaattccag tctcctgccg 24060

cgctaatcgc acccgcgccg atgccctact caatctggga cctggttcac gcttacctga 24120

tatagcttcc ttggaagagg ttccaaagat cttcgagggt ctgggcaata atgagactcg 24180

ggccgcaaat gctctgcaaa agggagaaaa tggcatggat gagcatcaca gcgttctggt 24240

ggaattggaa ggcgataatg ccagactcgc agtactcaag cgaagcatcg aggtcacaca 24300

cttcgcatat cccgctgtca acctgccccc taaagtcatg acggcggtca tggaccagtt 24360

actcattaag cgcgcaagtc ccctttcaga agacatgcat gacccagatg cctgtgatga 24420

gggtaaacca gtggtcagtg atgagcagct aacccgatgg ctgggcaccg actctcccag 24480

ggatttggaa gagcgtcgca agcttatgat ggccgtggtg ctggttaccg tagaactaga 24540

gtgtctccga cgtttcttta ccgattcaga aaccttgcgc aaactcgaag agaatctgca 24600

ctacactttt agacacggct ttgtgcggca ggcatgcaag atatctaacg tggaactcac 24660

caacctggtt tcctacatgg gtattctgca tgagaatcgc ctaggacaaa gcgtgctgca 24720

cagcaccctg aaggggggaag cccgccgtga ttacatccgc gattgtgtct atctgtacct 24780

gtgccacacg tggcaaaccg gcatgggtgt atggcagcaa tgtttagaag aacagaactt 24840

[0146]

gaaagagctt gacaagctct tacagaaatc tcttaaggtt ctgtggacag ggttcgacga 24900

gcgcaccgtc gcttccgacc tggcagacct catcttccca gagcgtctca gggttacttt 24960

gcgaaacgga ttgcctgact ttatgagcca gagcatgctt aacaattttc gctctttcat 25020

cctggaacgc tccggtatcc tgcccgccac ctgctgcgca ctgccctccg actttgtgcc 25080

tctcacctac cgcgagtgcc ccccgccgct atggagtcac tgctacctgt tccgtctggc 25140

caactatctc tcctaccact cggatgtgat cgaggatgtg agcggagacg gcttgctgga 25200

gtgtcactgc cgctgcaatc tgtgcacgcc ccaccggtcc ctagcttgca acccccagtt 25260

gatgagcgaa acccagataa taggcacctt tgaattgcaa ggccccagca gccaaggcga 25320

tgggtcttct cctgggcaaa gtttaaaact gaccccggga ctgtggacct ccgcctactt 25380

gcgcaagttt gctccggaag attaccaccc ctatgaaatc aagttctatg aggaccaatc 25440

acagcctcca aaggccgaac tttcggcctg cgtcatcacc caggggggcaa ttctggccca 25500

attgcaagcc atccaaaaat cccgccaaga atttctactg aaaaagggta agggggtcta 25560

ccttgacccc cagaccggcg aggaactcaa cacaaggttc cctcaggatg tcccaacgac 25620

gagaaaacaa gaagttgaag gtgcagccgc cgcccccaga agatatggag gaagattggg 25680

acagtcaggc agaggaggcg gaggaggaca gtctggagga cagtctggag gaagacagtt 25740

tggaggagga aaacgaggag gcagaggagg tggaagaagt aaccgccgac aaacagttat 25800

cctcggctgc ggagacaagc aacagcgcta ccatctccgc tccgagtcga ggaacccggc 25860

ggcgtcccag cagtagatgg gacgagaccg gacgcttccc gaacccaacc agcgcttcca 25920

agaccggtaa gaaggatcgg cagggataca agtcctggcg ggggcataag aatgccatca 25980

tctcctgctt gcatgagtgc gggggcaaca tatccttcac gcggcgctac ttgctattcc 26040

accatggggt gaactttccg cgcaatgttt tgcattacta ccgtcacctc cacagcccct 26100

actatagcca gcaaatcccg gcagtctcga cagataaaga cagcggcggc gacctccaac 26160

agaaaaccag cagcggcagt tagaaaatac acaacaagtg cagcaacagg aggattaaag 26220

attacagcca acgagccagc gcaaacccga gagttaagaa atcggatctt tccaaccctg 26280

tatgccatct tccagcagag tcggggtcaa gagcaggaac tgaaaataaa aaaccgatct 26340

ctgcgttcgc tcaccagaag ttgtttgtat cacaagagcg aagatcaact tcagcgcact 26400

[0147] ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag tactgcgcgc tgactcttaa agagtaggca 26460

gcgaccgcgc ttattcaaaa aaggcgggaa ttacatcatc ctcgacatga gtaaagaaat 26520

tcccacgcct tacatgtgga gttatcaacc ccaaatggga ttggcggcag gcgcctccca 26580

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggcct tctatgattt ctcgagttaa 26640

tgatatacgc gcctaccgaa accaaatact tttggaacag tcagctctta ccaccacgcc 26700

ccgccaacac cttaatccca gaaattggcc cgccgcccta gtgtaccagg aaagtcccgc 26760

tcccaccact gtattacttc ctcgagacgc ccaggccgaa gtccaaatga ctaatgcagg 26820

tgcgcagtta gctggcggct ccaccctatg tcgtcacagg cctcggcata atataaaacg 26880

cctgatgatc agaggccgag gtatccagct caacgacgag tcggtgagct ctccgcttgg 26940

tctacgacca gacggaatct ttcagattgc cggctgcggg agatcttcct tcacccctcg 27000

tcaggctgtt ctgactttgg aaagttcgtc ttcgcaaccc cgctcgggcg gaatcgggac 27060

cgttcaattt gtggaggagt ttactccctc tgtctacttc aaccccttct ccggatctcc 27120

tgggcattac ccggacgagt tcataccgaa cttcgacgcg attagcgagt cagtggacgg 27180

ctacgattga tgtctggtga cgcggctgag ctatctcggc tgcgacatct agaccactgc 27240

cgccgctttc gctgctttgc ccgggaactc attgagttca tctacttcga actccccaag 27300

gatcaccctc aaggtccggc ccacggagtg cggatttcta tcgaaggcaa aatagactct 27360

cgcctgcaac gaattttctc ccagcggccc gtgctgatcg agcgagacca gggaaacacc 27420

acggtttcca tctactgcat ttgtaatcac cccggattgc atgaaagcct ttgctgtctt 27480

atgtgtactg agtttaataa aaactgaatt aagactctcc tacggactgc cgcttcttca 27540

acccggattt tacaaccaga agaacgaaac ttttcctgtc gtccaggact ctgttaactt 27600

caccttcct actcacaaac tagaagctca acgactacac cgcttttcca gaagcatttt 27660

ccctactaat actactttca aaaccggagg tgagctccaa ggtcttccta cagaaaaccc 27720

ttgggtggaa gcgggccttg tagtgctagg aattcttgcg ggtgggcttg tgattattct 27780

ttgctaccta tacacacctt gcttcacttt cttagtggtg ttgtggtatt ggtttaaaaa 27840

atggggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg ttctgccaat 27900

tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc acccgacaca 27960

agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg acaaaaattt 28020

[0148]

acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga tactaagggt 28080

tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa gaccctatgc 28140

ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga 28200

aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc 28260

aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta aaggggatgt 28320

caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca gatgaccaag 28380

agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccct atgaagatga aagcacctcc 28440

caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca aagcccaaac 28500

ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc tctacagcta 28560

aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga aaacataagt 28620

gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg agccggattg 28680

ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt caattcaaac 28740

aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc caccgaagcc 28800

aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct aacactagtt 28860

aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa caattttaat 28920

atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga ttctactggt 28980

aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc aggacaaaac 29040

atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac tgcctatcct 29100

ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta ctacacagct 29160

agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag agcaataaat 29220

gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga tgccccagag 29280

gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta catcagagaa 29340

gacgactgac aaataaagtt tgcgatcgct accctgcagg aacttgttta tttgaaaatc 29400

aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc tccccccttcc catttaacag aatacaccaa 29460

tctctcccca cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca tggttttaga 29520

ttccacattc caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag ataaaaatcc 29580

[0149] atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg actccggagt 29640

ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa cggtatcgga 29700

cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt gcgactgctg 29760

tttatgggat cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct taacatcaac 29820

tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt gcagtaggta 29880

caacacatta ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca gccaaaactc 29940

atatctgata taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata aattaaatga 30000

cgttccctca aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg catattaaca 30060

atctgtctgt accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac cttccggaac 30120

cacactgcca acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg attacaatga 30180

caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat atctatagtg 30240

gcacaacata gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc aggatttaga 30300

aacatatccc agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga acaaggaaga 30360

ccacgaacac aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa cagcgggtgg 30420

tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg ggctctggtg 30480

taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat aatggagttg 30540

cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac acactcttct 30600

tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca accacactct 30660

taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc atctaatcgt 30720

tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag aggagaggga 30780

agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact tcaaattgta 30840

gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca gctagatcaa 30900

aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc acgcgcacat 30960

ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc atcatattac 31020

attcctgcac cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt cgtgtcagtt 31080

cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc tccaccacca 31140

ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct gtagcgaatt 31200

[0150]

gagaatggca acatcaattg acatgcccтt ggctctaagt tcttctttaa gttctagttg 31260

taaaaactct ctcatattat caccaaactg cttagccaga agcccccggg gaacaagagc 31320

aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag caaaaacaag 31380

attggaataa gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg aaatataatc 31440

aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa cattcaaaac 31500

ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta gttttgaatt 31560

agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac gaacagatgg 31620

ataaatcagt ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac cctcgtaaaa 31680

cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag catgaataat 31740

tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa aacagccaac 31800

atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc ctcgcggata 31860

caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct gttcaggcaa 31920

cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg cttaccagac 31980

aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct ctccacaata 32040

tatatataca caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa tcccgccaaa 32100

cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact tccgcaatcc 32160

caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt gcaacgtcat 32220

tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca ccacacgatc 32280

cacacttttt aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata aggtatatta 32340

tatagatagg 32350

<210> 33
<211> 32458
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ColoAd2.0基因组

<400> 33
cgcgcctatc tatataatat accttataga tggaatggtg ccaatatgta aatgaggtga 60

[0151] ttttaaaaag tgtggatcgt gtggtgattg gctgtggggt taacggctaa aaggggcggt 120

gcgaccgtgg gaaaatgacg ttttgtgggg gtggagtttt tttgcaagtt gtcgcgggaa 180

atgtgacgca taaaaaggct tttttctcac ggaactactt agttttccca cggtatttaa 240

caggaaatga ggtagttttg accggatgca agtgaaaatt gttgattttc gcgcgaaaac 300

tgaatgagga agtgtttttc tgaataatgt ggtatttatg gcagggtgga gtatttgttc 360

agggccaggt agactttgac ccattacgtg gaggtttcga ttaccgtgtt ttttacctga 420

atttccgcgt accgtgtcaa agtcttctgt ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg 480

tatttatacc tcagggtttg tgtcaagagg ccactcttga gtgccagcga gaagagtttt 540

ctcctctgcg ccggcagttt aataataaaa aaatgagaga tttgcgattt ctgcctcagg 600

aaataatctc tgctgagact ggaaatgaaa tattggagct tgtggtgcac gccctgatgg 660

gagacgatcc ggagccacct gtgcagcttt ttgagcctcc tacgcttcag gaactgtatg 720

atttagaggt agagggatcg gaggattcta atgaggaagc tgtaaatggc ttttttaccg 780

attctatgct tttagctgct aatgaagggt tagaattaga tccgcctttg gacacttttg 840

atactccagg ggtaattgtg gaaagcggta caggtgtaag aaaattacct gatttgagtt 900

[0152]

ccgtggactg tgatttgcac tgctatgaag acgggtttcc tccgagtgat gaggaggacc 960

atgaaaagga gcagtccatg cagactgcag cgggtgaggg agtgaaggct gccaatgttg 1020

gttttcagtt ggattgcccg gagcttcctg gacatggctg taagtcttgt gaatttcaca 1080

ggaaaaatac tggagtaaag gaactgttat gttcgctttg ttatatgaga acgcactgcc 1140

actttattta cagtaagtgt gtttaagtta aaatttaaag gaatatgctg tttttcacat 1200

gtatattgag tgtgagtttt gtgcttctta ttataggtcc tgtgtctgat gctgatgaat 1260

caccatctcc tgattctact acctcacctc ctgagattca agcacctgtt cctgtggacg 1320

tgcgcaagcc cattcctgtg aagcttaagc ctgggaaacg tccagcagtg gaaaaacttg 1380

aggacttgtt acagggtggg gacggacctt tggacttgag tacacggaaa cgtccaagac 1440

aataagtgtt ccatatccgt gtttacttaa ggtgacgtca atatttgtgt gacagtgcaa 1500

tgtaataaaa atatgttaac tgttcactgg tttttattgc tttttgggcg gggactcagg 1560

tatataagta gaagcagacc tgtgtggtta gctcatagga gctggctttc atccatggag 1620

gtttgggcca ttttggaaga ccttaggaag actaggcaac tgttagagaa cgcttcggac 1680

ggagtctccg gtttttggag attctggttc gctagtgaat tagctagggt agtttttagg 1740

ataaaacagg actataaaca agaatttgaa aagttgttgg tagattgccc aggacttttt 1800

gaagctctta atttgggcca tcaggttcac tttaaagaaa aagttttatc agttttagac 1860

ttttcaaccc caggtagaac tgctgctgct gtggcttttc ttacttttat attagataaa 1920

tggatcccgc agactcattt cagcagggga tacgttttgg atttcatagc cacagcattg 1980

tggagaacat ggaaggttcg caagatgagg acaatcttag gttactggcc agtgcagcct 2040

ttgggtgtag cgggaatcct gaggcatcca ccggtcatgc cagcggttct ggaggaggaa 2100

cagcaagagg acaacccgag agccggcctg gaccctccag tggaggaggc ggagtagctg 2160

acttgtctcc tgaactgcaa cgggtgctta ctggatctac gtccactgga cgggataggg 2220

gcgttaagag ggagagggca tctagtggta ctgatgctag atctgagttg gctttaagtt 2280

taatgagtcg cagacgtcct gaaaccattt ggtggcatga ggttcagaaa gagggaaggg 2340

atgaagtttc tgtattgcag gagaaatatt cactggaaca ggtgaaaaca tgttggttgg 2400

agcctgagga tgattgggag gtggccatta aaaattatgc caagatagct ttgaggcctg 2460

ataaacagta taagattact agacggatta atatccggaa tgcttgttac atatctggaa 2520

atggggctga ggtggtaata gatactcaag acaaggcagt tattagatgc tgcatgatgg 2580

atatgtggcc tggggtagtc ggtatggaag cagtaacttt tgtaaatgtt aagtttaggg 2640

gagatggtta taatggaata gtgtttatgg ccaataccaa acttatattg catggttgta 2700

gctttttgg tttcaacaat acctgtgtag atgcctgggg acaggttagt gtacggggat 2760

gtagtttcta tgcgtgttgg attgccacag ctggcagaac caagagtcaa ttgtctctga 2820

agaaatgcat atttcaaaga tgtaacctgg gcattctgaa tgaaggcgaa gcaagggtcc 2880

gccactgcgc ttctacagat actggatgtt ttattttgat taagggaaat gccagcgtaa 2940

agcataacat gatttgcggt gcttccgatg agaggcctta tcaaatgctc acttgtgctg 3000

gtgggcattg taatatgctg gctactgtgc atattgtttc ccatcaacgc aaaaaatggc 3060

ctgtttttga tcacaatgtg atgacgaagt gtaccatgca tgcaggtggg cgtagaggaa 3120

tgtttatgcc ttaccagtgt aacatgaatc atgtgaaagt gttgttggaa ccagatgcct 3180

tttccagaat gagcctaaca ggaatttttg acatgaacat gcaaatctgg aagatcctga 3240

[0153] ggtatgatga tacgagatcg agggtacgcg catgcgaatg cggaggcaag catgccaggt 3300

tccagccggt gtgtgtagat gtgactgaag atctcagacc ggatcatttg gttattgccc 3360

gcactggagc agagttcgga tccagtggag aagaaactga ctaaggtgag tattgggaaa 3420

actttggggt gggattttca gatggacaga ttgagtaaaa atttgttttt tctgtcttgc 3480

agctgtcatg agtggaaacg cttcttttaa ggggggagtc ttcagccctt atctgacagg 3540

gcgtctccca tcctgggcag gagttcgtca gaatgttatg ggatctactg tggatggaag 3600

acccgtccaa cccgccaatt cttcaacgct gacctatgct actttaagtt cttcaccttt 3660

ggacgcagct gcagctgccg ccgccgcttc tgttgccgct aacactgtgc ttggaatggg 3720

ttactatgga agcatcatgg ctaattccac ttcctctaat aacccttcta ccctgactca 3780

ggacaagtta cttgtccttt tggcccagct ggaggctttg acccaacgtc tgggtgaact 3840

ttctcagcag gtggtcgagt tgcgagtaca aactgagtct gctgtcggca cggcaaagtc 3900

taaataaaaa aatcccagaa tcaatgaata aataaacaag cttgttgttg atttaaaatc 3960

aagtgttttt atttcatttt tcgcgcacgg tatgccctag accaccgatc tctatcattg 4020

agaactcggt ggatttttc caggatccta tagaggtggg attgaatgtt tagatacatg 4080

ggcattaggc cgtctttggg gtggagatag ctccattgaa gggattcatg ctccggggta 4140

gtgttgtaaa tcacccagtc ataacaaggt cgcagtgcat ggtgttgcac aatatctttt 4200

agaagtaggc tgattgccac agataagccc ttggtgtagg tgtttacaaa ccggttgagc 4260

tgggatgggt gcattcgggg tgaaattatg tgcattttgg attggatttt taagttggca 4320

atattgccgc caagatcccg tcttgggttc atgttatgaa ggaccaccaa gacggtgtat 4380

ccggtacatt taggaaattt atcgtgcagc ttggatggaa aagcgtggaa aaatttggag 4440

acacccttgt gtcctccaag attttccatg cactcatcca tgataatagc aatggggccg 4500

tgggcagcgg cgcgggcaaa cacgttccgt gggtctgaca catcatagtt atgttcctga 4560

gttaaatcat cataagccat tttaatgaat ttggggcgga gagtaccaga ttggggtatg 4620

aatgttcctt cgggccccgg agcatagttc ccctcacaga tttgcatttc ccaagctttc 4680

agttccgagg gtggaatcat gtccacctgg ggggctatga aaaacaccgt ttctggggcg 4740

ggggtgatta attgtgatga tagcaaattt ctgagcaatt gagatttgcc acatccggtg 4800

gggccataaa tgattccgat tacgggttgc aggtggtagt ttagggaacg gcaactgccg 4860

[0154]

tcttctcgaa gcaagggggc cacctcgttc atcatttccc ttacatgcat attttcccgc 4920

accaaatcca ttaggaggcg ctctcctcct agtgatagaa gttcttgtag tgaggaaaag 4980

tttttcagcg gtttcagacc gtcagccatg ggcattttgg agagagtttg ctgcaaaagt 5040

tctagtctgt tccacagttc agtgatgtgt tctatggcat ctcgatccag cagacctcct 5100

cgtttcgcgg gtttggacgg ctcctggaat agggtatgag acgatgggcg tccagcgctg 5160

ccagggttcg gtccttccag ggtctcagtg ttcgagtcag ggttgtttcc gtcacagtga 5220

aggggtgtgc gcctgcttgg gcgcttgcca gggtgcgctt cagactcatc ctgctggtcg 5280

aaaacttctg tcgcttggcg ccctgtatgt cggccaagta gcagtttacc atgagttcgt 5340

agttgagcgc ctcggctgcg tggcctttgg cgcggagctt acctttggaa gttttcttgc 5400

ataccgggca gtataggcat ttcagcgcat acaacttggg cgcaaggaaa acggattctg 5460

gggagtatgc atctgcgccg caggaggcgc aaacagtttc acattccacc agccaggtta 5520

aatccggttc attggggtca aaaacaagtt ttccgccata ttttttgatg cgtttcttac 5580

ctttggtctc catgagttcg tgtcctcgtt gagtgacaaa caggctgtcc gtgtccccgt 5640

agactgattt tacaggcctc ttctccagtg gagtgcctcg gtcttcttcg tacaggaact 5700

ctgaccactc tgatacaaag gcgcgcgtcc aggccagcac aaaggaggct atgtgggagg 5760

ggtagcgatc gttgtcaacc agggggtcca ccttttccaa agtatgcaaa cacatgtcac 5820

cctcttcaac atccaggaat gtgattggct tgtaggtgta tttcacgtga cctggggtcc 5880

ccgctggggg ggtataaaag ggggcggttc tttgctcttc ctcactgtct tccggatcgc 5940

tgtccaggaa cgtcagctgt tggggtaggt attccctctc gaaggcgggc atgacctctg 6000

cactcaggtt gtcagtttct aagaacgagg aggatttgat attgacagtg ccggttgaga 6060

tgcctttcat gaggttttcg tccatctggt cagaaaacac aatttttta ttgtcaagtt 6120

tggtggcaaa tgatccatac agggcgttgg ataaaagttt ggcaatggat cgcatggttt 6180

ggttcttttc cttgtccgcg cgctctttgg cggcgatgtt gagttggaca tactcgcgtg 6240

ccaggcactt ccattcgggg aagatagttg ttaattcatc tggcacgatt ctcacttgcc 6300

accctcgatt atgcaaggta attaaatcca cactggtggc cacctcgcct cgaaggggtt 6360

cattggtcca acagagccta cctcctttcc tagaacagaa agggggaagt gggtctagca 6420

[0155] taagttcatc gggagggtct gcatccatgg taaagattcc cggaagtaaa tccttatcaa 6480

aatagctgat gggagtgggg tcatctaagg ccatttgcca ttctcgagct gccagtgcgc 6540

gctcatatgg gttaagggga ctgccccatg gcatgggatg ggtgagtgca gaggcataca 6600

tgccacagat gtcatagacg tagatgggat cctcaaagat gcctatgtag gttggatagc 6660

atcgcccccc tctgatactt gctcgcacat agtcatatag ttcatgtgat ggcgctagca 6720

gccccggacc caagttggtg cgattgggtt tttctgttct gtagacgatc tggcgaaaga 6780

tggcgtgaga attggaagag atggtgggtc tttgaaaaat gttgaaatgg gcatgaggta 6840

gacctacaga gtctctgaca aagtgggcat aagattcttg aagcttggtt accagttcgg 6900

cggtgacaag tacgtctagg gcgcagtagt caagtgtttc ttgaatgatg tcataacctg 6960

gttggttttt cttttcccac agttcgcggt tgagaaggta ttcttcgcga tccttccagt 7020

actcttctag cggaaacccg tctttgtctg cacggtaaga tcctagcatg tagaactgat 7080

taactgcctt gtaagggcag cagcccttct ctacgggtag agagtatgct tgagcagctt 7140

ttcgtagcga agcgtgagta agggcaaagg tgtctctgac catgactttg aggaattggt 7200

atttgaagtc gatgtcgtca caggctccct gttcccagag ttggaagtct acccgtttct 7260

tgtaggcggg gttgggcaaa gcgaaagtaa catcattgaa gagaatcttg ccggccctgg 7320

gcatgaaatt gcgagtgatg cgaaaaggct gtggtacttc cgctcggtta ttgataacct 7380

gggcagctag gacgatctcg tcgaaaccgt tgatgttgtg tcctacgatg tataattcta 7440

tgaaacgcgg cgtgcctctg acgtgaggta gcttactgag ctcatcaaag gttaggtctg 7500

tggggtcaga taaggcgtag tgttcgagag cccattcgtg caggtgagga ttcgctttaa 7560

ggaaggagga ccagaggtcc actgccagtg ctgtttgtaa ctggtcccgg tactgacgaa 7620

aatgccgtcc gactgccatt ttttctgggg tgacgcaata gaaggtttgg gggtcctgcc 7680

gccagcgatc ccacttgagt tttatggcga ggtcataggc gatgttgacg agccgctggt 7740

ctccagagag tttcatgacc agcatgaagg ggattagctg cttgccaaag gaccccatcc 7800

aggtgtaggt ttccacatcg taggtgagaa agagcctttc tgtgcgagga tgagagccaa 7860

tcgggaagaa ctggatctcc tgccaccagt tggaggaatg gctgttgatg tgatggaagt 7920

agaactccct gcgacgcgcc gagcattcat gcttgtgctt gtacagacgg ccgcagtagt 7980

cgcagcgttg cacgggttgt atctcgtgaa tgagttgtac ctggcttccc ttgacgagaa 8040

[0156]

atttcagtgg gaagccgagg cctggcgatt gtatctcgtg ctttactatg ttgtctgcat 8100

cggcctgttc atcttctgtc tcgatggtgg tcatgctgac gagccctcgc gggaggcaag 8160

tccagacctc ggcgcggcag gggcggagct cgaggacgag agcgcgcagg ctggagctgt 8220

ccagggtcct gagacgctgc ggactcaggt tagtaggcag tgtcaggaga ttaacttgca 8280

tgatcttttg gagggcgtgc gggaggttca gatagtactt gatctcaacg ggtccgttgg 8340

tggagatgtc gatggcttgc agggttccgt gtcccttggg cgctaccacc gtgcccttgt 8400

ttttcatttt ggacggcggt ggctctgttg cttcttgcat gtttagaagc ggtgtcgagg 8460

gcgcgcaccg ggcggcaggg gcggctcggg acccggcggc atggctggca gtggtacgtc 8520

ggcgccgcgc gcgggtaggt tctggtactg cgccctgaga agactcgcat gcgcgacgac 8580

gcggcggttg acatcctgga tctgacgcct ctgggtgaaa gctaccggcc ccgtgagctt 8640

gaacctgaaa gagagttcaa cagaatcaat ctcggtatcg ttgacggcgg cttgcctaag 8700

gatttcttgc acgtcaccag agttgtcctg gtaggcgatc tccgccatga actgctcgat 8760

ctcttcctct tgaagatctc cgcggcccgc tctctcgacg gtggccgcga ggtcgttgga 8820

gatgcgccca atgagttgag agaatgcatt catgcccgcc tcgttccaga cgcggctgta 8880

gaccacggcc cccacgggat ctctcgcgcg catgaccacc tgggcgaggt tgagctccac 8940

gtggcgggtg aagaccgcat agttgcatag gcgctggaaa aggtagttga gtgtggtggc 9000

gatgtgctcg gtgacgaaga aatacatgat ccatcgtctc agcggcatct cgctgacatc 9060

gcccagagct tccaagcgct ccatggcctc gtagaagtcc acggcaaaat taaaaaactg 9120

ggagtttcgc gcggacacgg tcaactcctc ttccagaaga cggataagtt cggcgatggt 9180

ggtgcgcacc tcgcgctcga aagcccctgg gatttcttcc tcaatctctt cttcttccac 9240

taacatctct tcctcttcag gtggggctgc aggaggaggg ggaacgcggc gacgccggcg 9300

gcgcacgggc agacggtcga tgaatctttc aatgacctct ccgcggcggc ggcgcatggt 9360

ttcagtgacg gcgcggccgt tctcgcgcgg tcgcagagta aaaacaccgc cgcgcatctc 9420

cttaaagtgg tgactgggag gttctccgtt tgggagggag agggcgctga ttatacattt 9480

tattaattgg cccgtaggga ctgcacgcag agatctgatc gtgtcaagat ccacgggatc 9540

tgaaaacctt tcgacgaaag cgtctaacca gtcacagtca caaggtaggc tgagtacggc 9600

[0157] ttcttgtggg cgggggtggt tatgtgttcg gtctgggtct tctgtttctt cttcatctcg 9660

ggaaggtgag acgatgctgc tggtgatgaa attaaagtag gcagttctaa gacggcggat 9720

ggtggcgagg agcaccaggt ctttgggtcc ggcttgctgg atacgcaggc gattggccat 9780

tccccaagca ttatcctgac atctagcaag atctttgtag tagtcttgca tgagccgttc 9840

tacgggcact tcttcctcac ccgttctgcc atgcatacgt gtgagtccaa atccgcgcat 9900

tggttgtacc agtgccaagt cagctacgac tctttcggcg aggatggctt gctgtacttg 9960

ggtaagggtg gcttgaaagt catcaaaatc cacaaagcgg tggtaagctc ctgtattaat 10020

ggtgtaagca cagttggcca tgactgacca gttaactgtc tggtgaccag ggcgcacgag 10080

ctcggtgtat ttaaggcgcg aataggcgcg ggtgtcaaag atgtaatcgt tgcaggtgcg 10140

caccagatac tggtacccta taagaaaatg cggcggtggt tggcggtaga gaggccatcg 10200

ttctgtagct ggagcgccag gggcgaggtc ttccaacata aggcggtgat agccgtagat 10260

gtacctggac atccaggtga ttcctgcggc ggtagtagaa gcccgaggaa actcgcgtac 10320

gcggttccaa atgttgcgta gcggcatgaa gtagttcatt gtaggcacgg tttgaccagt 10380

gaggcgcgcg cagtcattga tgctctatag acacggagaa aatgaaagcg ttcagcgact 10440

cgactccgta gcctggagga acgtgaacgg gttgggtcgc ggtgtacccc ggttcgagac 10500

ttgtactcga gccggccgga gccgcggcta acgtggtatt ggcactcccg tctcgaccca 10560

gcctacaaaa atccaggata cggaatcgag tcgttttgct ggtttccgaa tggcagggaa 10620

gtgagtccta ttttttttt ttgccgctca gatgcatccc gtgctgcgac agatgcgccc 10680

ccaacaacag ccccctcgc agcagcagca gcagcaatca caaaaggctg tccctgcaac 10740

tactgcaact gccgccgtga gcggtgcggg acagcccgcc tatgatctgg acttggaaga 10800

gggcgaagga ctggcacgtc taggtgcgcc ttcacccgag cggcatccgc gagttcaact 10860

gaaaaaagat tctcgcgagg cgtatgtgcc ccaacagaac ctatttagag acagaagcgg 10920

cgaggagccg gaggagatgc gagcttcccg ctttaacgcg ggtcgtgagc tgcgtcacgg 10980

tttggaccga agacgagtgt tgcgggacga ggatttcgaa gttgatgaaa tgacagggat 11040

cagtcctgcc agggcacacg tggctgcagc caaccttgta tcggcttacg agcagacagt 11100

aaaggaagag cgtaacttcc aaaagtcttt taataatcat gtgcgaaccc tgattgcccg 11160

cgaagaagtt acccttggtt tgatgcattt gtgggatttg atggaagcta tcattcagaa 11220

[0158]

ccctactagc aaacctctga ccgcccagct gtttctggtg gtgcaacaca gcagagacaa 11280

tgaggctttc agagaggcgc tgctgaacat caccgaaccc gaggggagat ggttgtatga 11340

tcttatcaac attctacaga gtatcatagt gcaggagcgg agcctgggcc tggccgagaa 11400

ggtggctgcc atcaattact cggttttgag cttgggaaaa tattacgctc gcaaaatcta 11460

caagactcca tacgttccca tagacaagga ggtgaagata gatgggttct acatgcgcat 11520

gacgctcaag gtcttgaccc tgagcgatga tcttggggtg tatcgcaatg acagaatgca 11580

tcgcgcggtt agcgccagca ggaggcgcga gttaagcgac agggaactga tgcacagttt 11640

gcaaagagct ctgactggag ctggaaccga gggtgagaat tacttcgaca tgggagctga 11700

cttgcagtgg cagcctagtc gcagggctct gagcgccgcg acggcaggat gtgagcttcc 11760

ttacatagaa gaggcggatg aaggcgagga ggaagagggc gagtacttgg aagactgatg 11820

gcacaacccg tgtttttgc tagatggaac agcaagcacc ggatcccgca atgcgggcgg 11880

cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag gccatgcaac 11940

gtatcatggc gttgacgact cgcaaccccg aagcctttag acagcaaccc caggccaacc 12000

gtctatcggc catcatggaa gctgtagtgc cttcccgctc taatcccact catgagaagg 12060

tcctggccat cgtgaacgcg ttggtggaga acaaagctat tcgtccagat gaggccggac 12120

tggtatacaa cgctctctta gaacgcgtgg ctcgctacaa cagtagcaat gtgcaaacca 12180

atttggaccg tatgataaca gatgtacgcg aagccgtgtc tcagcgcgaa aggttccagc 12240

gtgatgccaa cctgggttcg ctggtggcgt taaatgcttt cttgagtact cagcctgcta 12300

atgtgccgcg tggtcaacag gattatacta acttttaag tgctttgaga ctgatggtat 12360

cagaagtacc tcagagcgaa gtgtatcagt ccggtcctga ttacttcttt cagactagca 12420

gacagggctt gcagacggta aatctgagcc aagcttttaa aaacctttaa aggtttgtgg 12480

ggagtgcatg ccccggtagg agaaagagca accgtgtcta gcttgttaac tccgaactcc 12540

cgcctattat tactgttggt agctcctttc accgacagcg gtagcatcga ccgtaattcc 12600

tatttgggtt acctactaaa cctgtatcgc gaagccatag ggcaaagtca ggtggacgag 12660

cagacctatc aagaaattac ccaagtcagt cgcgctttgg gacaggaaga cactggcagt 12720

ttggaagcca ctctgaactt cttgcttacc aatcggtctc aaaagatccc tcctcaatat 12780

[0159] gctcttactg cggaggagga gaggatcctt agatatgtgc agcagagcgt gggattgttt 12840

ctgatgcaag agggggcaac tccgactgca gcactggaca tgacagcgcg aaatatggag 12900

cccagcatgt atgccagtaa ccgacctttc attaacaaac tgctggacta cttgcacaga 12960

gctgccgcta tgaactctga ttatttcacc aatgccatct taaacccgca ctggctgccc 13020

ccacctggtt tctacacggg cgaatatgac atgcccgacc ctaatgacgg atttctgtgg 13080

gacgacgtgg acagcgatgt tttttcacct ctttctgatc atcgcacgtg gaaaaaggaa 13140

ggcggcgata gaatgcattc ttctgcatcg ctgtccgggg tcatgggtgc taccgcggct 13200

gagcccgagt ctgcaagtcc ttttcctagt ctacccttt ctctacacag tgtacgtagc 13260

agcgaagtgg gtagaataag tcgcccgagt ttaatgggcg aagaggagta tctaaacgat 13320

tccttgctca gaccggcaag agaaaaaaat ttcccaaaca atggaataga aagtttggtg 13380

gataaaatga gtagatggaa gacttatgct caggatcaca gagacgagcc tgggatcatg 13440

gggattacaa gtagagcgag ccgtagacgc cagcgccatg acagacagag gggtcttgtg 13500

tgggacgatg aggattcggc cgatgatagc agcgtgctgg acttgggtgg gagaggaagg 13560

ggcaacccgt ttgctcattt gcgccctcgc ttgggtggta tgttgtaaaa aaaaataaaa 13620

aaaaaactca ccaaggccat ggcgacgagc gtacgttcgt tcttctttat tatctgtgtc 13680

tagtataatg aggcgagtcg tgctaggcgg agcggtggtg tatccggagg gtcctcctcc 13740

ttcgtacgag agcgtgatgc agcagcagca ggcgacggcg gtgatgcaat ccccactgga 13800

ggctcccttt gtgcctccgc gatacctggc acctacggag ggcagaaaca gcattcgtta 13860

ttcggaactg gcacctcagt acgataccac caggttgtat ctggtggaca acaagtcggc 13920

ggacattgct tctctgaact atcagaatga ccacagcaac ttcttgacca cggtggtgca 13980

aaacaatgac tttaccccta cggaagccag cacccagacc attaactttg atgaacgatc 14040

gcggtggggc ggtcagctaa agaccatcat gcatactaac atgccaaacg tgaacgagta 14100

tatgtttagt aacaagttca aagcgcgtgt gatggtgtcc agaaaacctc ccgacggtgc 14160

tgcagttggg gatacttatg atcacaagca ggatattttg aaatatgagt ggttcgagtt 14220

tactttgcca gaaggcaact tttcagttac tatgactatt gatttgatga acaatgccat 14280

catagataat tacttgaaag tgggtagaca gaatggagtg cttgaaagtg acattggtgt 14340

taagttcgac accaggaact tcaagctggg atgggatccc gaaaccaagt tgatcatgcc 14400

[0160]

tggagtgtat acgtatgaag ccttccatcc tgacattgtc ttactgcctg gctgcggagt 14460

ggattttacc gagagtcgtt tgagcaacct tcttggtatc agaaaaaaac agccatttca 14520

agagggtttt aagattttgt atgaagattt agaaggtggt aatattccgg ccctcttgga 14580

tgtagatgcc tatgagaaca gtaagaaaga acaaaaagcc aaaatagaag ctgctacagc 14640

tgctgcagaa gctaaggcaa acatagttgc cagcgactct acaagggttg ctaacgctgg 14700

agaggtcaga ggagacaatt ttgcgccaac acctgttccg actgcagaat cattattggc 14760

cgatgtgtct gaaggaacgg acgtgaaact cactattcaa cctgtagaaa aagatagtaa 14820

gaatagaagc tataatgtgt tggaagacaa aatcaacaca gcctatcgca gttggtatct 14880

ttcgtacaat tatggcgatc ccgaaaaagg agtgcgttcc tggacattgc tcaccacctc 14940

agatgtcacc tgcggagcag agcaggtcta ctggtcgctt ccagacatga tgaaggatcc 15000

tgtcactttc cgctccacta gacaagtcag taactaccct gtggtgggtg cagagcttat 15060

gcccgtcttc tcaaagagct tctacaacga acaagctgtg tactcccagc agctccgcca 15120

gtccacctcg cttacgcacg tcttcaaccg ctttcctgag aaccagattt taatccgtcc 15180

gccggcgccc accattacca ccgtcagtga aaacgttcct gctctcacag atcacgggac 15240

cctgccgttg cgcagcagta tccggggagt ccaacgtgtg accgttactg acgccagacg 15300

ccgcacctgt ccctacgtgt acaaggcact gggcatagtc gcaccgcgcg tcctttcaag 15360

ccgcactttc taaaaaaaaa aaaaatgtcc attcttatct cgcccagtaa taacaccggt 15420

tggggtctgc gcgctccaag caagatgtac ggaggcgcac gcaaacgttc tacccaacat 15480

cctgtccgtg ttcgcggaca ttttcgcgct ccatggggcg ccctcaaggg ccgcactcgc 15540

gttcgaacca ccgtcgatga tgtaatcgat caggtggttg ccgacgcccg taattatact 15600

cctactgcgc ctacatctac tgtggatgca gttattgaca gtgtagtggc tgacgctcgc 15660

aactatgctc gacgtaagag ccggcgaagg cgcattgcca gacgccaccg agctaccact 15720

gccatgcgag ccgcaagagc tctgctacga agagctagac gcgtggggcg aagagccatg 15780

cttagggcgg ccagacgtgc agcttcgggc gccagcgccg gcaggtcccg caggcaagca 15840

gccgctgtcg cagcggcgac tattgccgac atggcccaat cgcgaagagg caatgtatac 15900

tgggtgcgtg acgctgccac cggtcaacgt gtacccgtgc gcacccgtcc ccctcgcact 15960

[0161] tagaagatac tgagcagtct ccgatgttgt gtcccagcgg cgaggatgtc caagcgcaaa 16020

tacaaggaag aaatgctgca ggttatcgca cctgaagtct acggccaacc gttgaaggat 16080

gaaaaaaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaggaca aaaaagaaga ggaagatggc 16140

gatgatgggc tggcggagtt tgtgcgcgag tttgccccac ggcgacgcgt gcaatggcgt 16200

gggcgcaaag ttcgacatgt gttgagacct ggaacttcgg tggtctttac acccggcgag 16260

cgttcaagcg ctacttttaa gcgttcctat gatgaggtgt acggggatga tgatattctt 16320

gagcaggcgg ctgaccgatt aggcgagttt gcttatggca agcgtagtag aataacttcc 16380

aaggatgaga cagtgtcgat acccttggat catggaaatc ccacccctag tcttaaaccg 16440

gtcactttgc agcaagtgtt acccgtaact ccgcgaacag gtgttaaacg cgaaggtgaa 16500

gatttgtatc ccactatgca actgatggta cccaaacgcc agaagttgga ggacgttttg 16560

gagaaagtaa aagtggatcc agatattcaa cctgaggtta aagtgagacc cattaagcag 16620

gtagcgcctg gtctgggggt acaaactgta gacattaaga ttcccactga aagtatggaa 16680

gtgcaaactg aacccgcaaa gcctactgcc acctccactg aagtgcaaac ggatccatgg 16740

atgcccatgc ctattacaac tgacgccgcc ggtcccactc gaagatcccg acgaaagtac 16800

ggtccagcaa gtctgttgat gcccaattat gttgtacacc catctattat tcctactcct 16860

ggttaccgag gcactcgcta ctatcgcagc cgaaacagta cctcccgccg tcgccgcaag 16920

acacctgcaa atcgcagtcg tcgccgtaga cgcacaagca aaccgactcc cggcgccctg 16980

gtgcggcaag tgtaccgcaa tggtagtgcg gaacctttga cactgccgcg tgcgcgttac 17040

catccgagta tcatcactta atcaatgttg ccgctgcctc cttgcagata tggccctcac 17100

ttgtcgcctt cgcgttccca tcactggtta ccgaggaaga aactcgcgcc gtagaagagg 17160

gatgttggga cgcggaatgc gacgctacag gcgacggcgt gctatccgca agcaattgcg 17220

gggtggtttt ttaccagcct taattccaat tatcgctgct gcaattggcg cgataccagg 17280

catagcttcc gtggcggttc aggcctcgca acgacattga cattggaaaa aaacgtataa 17340

ataaaaaaaa aaaaatacaa tggactctga cactcctggt cctgtgacta tgttttctta 17400

gagatggaag acatcaattt ttcatccttg gctccgcgac acggcacgaa gccgtacatg 17460

ggcacctgga gcgacatcgg cacgagccaa ctgaacgggg gcgccttcaa ttggagcagt 17520

atctggagcg ggcttaaaaa ttttggctca accataaaaa catacgggaa caaagcttgg 17580

[0162]

aacagcagta caggacaggc gcttagaaat aaacttaaag accagaactt ccaacaaaaa 17640

gtagtcgatg ggatagcttc cggcatcaat ggagtggtag atttggctaa ccaggctgtg 17700

cagaaaaaga taaacagtcg tttggacccg ccgccagcaa ccccaggtga aatgcaagtg 17760

gaggaagaaa ttcctccgcc agaaaaacga ggcgacaagc gtccgcgtcc cgatttggaa 17820

gagacgctgg tgacgcgcgt agatgaaccg ccttcttatg aggaagcaac gaagcttgga 17880

atgcccacca ctagaccgat agccccaatg gccaccgggg tgatgaaacc ttctcagttg 17940

catcgacccg tcaccttgga tttgcccccc ccccctgctg ctactgctgt acccgcttct 18000

aagcctgtcg ctgccccgaa accagtcgcc gtagccaggt cacgtcccgg gggcgctcct 18060

cgtccaaatg cgcactggca aaatactctg aacagcatcg tgggtctagg cgtgcaaagt 18120

gtaaaacgcc gtcgctgctt ttaattaaat atggagtagc gcttaacttg cctatctgtg 18180

tatatgtgtc attacacgcc gtcacagcag cagaggaaaa aaggaagagg tcgtgcgtcg 18240

acgctgagtt actttcaaga tggccacccc atcgatgctg ccccaatggg catacatgca 18300

catcgccgga caggatgctt cggagtacct gagtccgggt ctggtgcagt tcgcccgcgc 18360

cacagacacc tacttcaatc tgggaaataa gtttagaaat cccaccgtag cgccgaccca 18420

cgatgtgacc accgaccgta gccagcggct catgttgcgc ttcgtgcccg ttgaccggga 18480

ggacaataca tactcttaca aagtgcggta caccctggcc gtgggcgaca acagagtgct 18540

ggatatggcc agcacgttct ttgacattag gggtgtgttg gacagaggtc ccagtttcaa 18600

accctattct ggtacggctt acaactccct ggctcctaaa ggcgctccaa atacatctca 18660

gtggattgca gaaggtgtaa aaaatacaac tggtgaggaa cacgtaacag aagaggaaac 18720

caatactact acttacactt ttggcaatgc tcctgtaaaa gctgaagctg aaattacaaa 18780

agaaggactc ccagtaggtt tggaagtttc agatgaagaa agtaaaccga tttatgctga 18840

taaaacatat cagccagaac ctcagctggg agatgaaact tggactgacc ttgatggaaa 18900

aaccgaaaag tatggaggca gggctctcaa acccgatact aagatgaaac catgctacgg 18960

gtcctttgcc aaacctacta atgtgaaagg cggtcaggca aaacaaaaaa caacggagca 19020

gccaaatcag aaagtcgaat atgatatcga catggagttt tttgatgcgg catcgcagaa 19080

aacaaactta agtcctaaaa ttgtcatgta tgcagaaaat gtaaatttgg aaactccaga 19140

[0163] cactcatgta gtgtacaaac ctggaacaga agacacaagt tccgaagcta atttgggaca 19200

acaatctatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gataacttta ttggacttat 19260

gtactataac agtactggta acatgggggt gctggctggt caagcgtctc agttaaatgc 19320

agtggttgac ttgcaggaca gaaacacaga actttcttac caactcttgc ttgactctct 19380

gggcgacaga accagatact ttagcatgtg gaatcaggct gtggacagtt atgatcctga 19440

tgtacgtgtt attgaaaatc atggtgtgga agatgaactt cccaactact gttttccact 19500

ggacggcata ggtgttccaa caaccagtta caaatcaata gttccaaatg gagacaatgc 19560

gcctaattgg aaggaacctg aagtaaatgg aacaagtgag atcggacagg gtaatttgtt 19620

tgccatggaa attaaccttc aagccaatct atggcgaagt ttcctttatt ccaatgtggc 19680

tctatatctc ccagactcgt acaaatacac cccgtccaat gtcactcttc cagaaaacaa 19740

aaacacctac gactacatga acgggcgggt ggtgccgcca tctctagtag acacctatgt 19800

gaacattggt gccaggtggt ctctggatgc catggacaat gtcaacccat tcaaccacca 19860

ccgtaacgct ggcttgcgtt accgatccat gcttctgggt aacggacgtt atgtgccttt 19920

ccacatacaa gtgcctcaaa aattcttcgc tgttaaaaac ctgctgcttc tcccaggctc 19980

ctacacttat gagtggaact ttaggaagga tgtgaacatg gttctacaga gttccctcgg 20040

taacgacctg cgggtagatg gcgccagcat cagtttcacg agcatcaacc tctatgctac 20100

ttttttcccc atggctcaca acaccgcttc cacccttgaa gccatgctgc ggaatgacac 20160

caatgatcag tcattcaacg actacctatc tgcagctaac atgctctacc ccattcctgc 20220

caatgcaacc aatattccca tttccattcc ttctcgcaac tgggcggctt tcagaggctg 20280

gtcatttacc agactgaaaa ccaaagaaac tccctctttg gggtctggat ttgaccccta 20340

ctttgtctat tctggttcta ttccctacct ggatggtacc ttctacctga accacacttt 20400

taagaaggtt tccatcatgt ttgactcttc agtgagctgg cctggaaatg acaggttact 20460

atctcctaac gaatttgaaa taaagcgcac tgtggatggc gaaggctaca acgtagccca 20520

atgcaacatg accaaagact ggttcttggt acagatgctc gccaactaca acatcggcta 20580

tcagggcttc tacattccag aaggatacaa agatcgcatg tattcatttt tcagaaactt 20640

ccagcccatg agcaggcagg tggttgatga ggtcaattac aaagacttca aggccgtcgc 20700

[0164] cataccctac caacacaaca actctggctt tgtgggttac atggctccga ccatgcgcca 20760

aggtcaaccc tatcccgcta actatcccta tccactcatt ggaacaactg ccgtaaatag 20820

tgttacgcag aaaaagttct tgtgtgacag aaccatgtgg cgcataccgt tctcgagcaa 20880

cttcatgtct atgggggccc ttacagactt gggacagaat atgctctatg ccaactcagc 20940

tcatgctctg gacatgacct ttgaggtgga tcccatggat gagcccaccc tgctttatct 21000

tctcttcgaa gttttcgacg tggtcagagt gcatcagcca caccgcggca tcatcgaggc 21060

agtctacctg cgtacaccgt tctcggccgg taacgctacc acgtaagaag cttcttgctt 21120

cttgcaaata gcagctgcaa ccatggcctg cggatcccaa aacggctcca gcgagcaaga 21180

gctcagagcc attgtccaag acctgggttg cggaccctat tttttgggaa cctacgataa 21240

gcgcttcccg gggttcatgg cccccgataa gctcgcctgt gccattgtaa atacggccgg 21300

acgtgagacg gggggagagc actggttggc tttcggttgg aacccacgtt ctaacacctg 21360

ctacctttt gatccttttg gattctcgga tgatcgtctc aaacagattt accagtttga 21420

atatgagggt ctcctgcgcc gcagcgctct tgctaccaag gaccgctgta ttacgctgga 21480

aaaatctacc cagaccgtgc agggtccccg ttctgccgcc tgcggacttt tctgctgcat 21540

gttccttcac gcctttgtgc actggcctga ccgtcccatg gacggaaacc ccaccatgaa 21600

attgctaact ggagtgccaa acaacatgct tcattctcct aaagtccagc ccaccctgtg 21660

tgacaatcaa aaagcactct accattttct taatacccat tcgccttatt ttcgctccca 21720

tcgtacacac atcgaaaggg ccactgcgtt cgaccgtatg gatgttcaat aatgactcat 21780

gtaaacaacg tgttcaataa acatcacttt atttttttac atgtatcaag gctctgcatt 21840

acttatttat ttacaagtcg aatgggttct gacgagaatc agaatgaccc gcaggcagtg 21900

atacgttgcg gaactgatac ttgggttgcc acttgaattc gggaatcacc aacttgggaa 21960

ccggtatatc gggcaggatg tcactccaca gctttctggt cagctgcaaa gctccaagca 22020

ggtcaggagc cgaaatcttg aaatcacaat taggaccagt gctttgagcg cgagagttgc 22080

ggtacaccgg attgcagcac tgaaacacca tcagcgacgg atgtctcacg cttgccagca 22140

cggtgggatc tgcaatcatg cccacatcca gatcttcagc attggcaatg ctgaacgggg 22200

tcatcttgca ggtctgccta cccatggcgg gcacccaatt aggcttgtgg ttgcaatcgc 22260

agtgcagggg gatcagtatc atcttggcct gatcctgtct gattcctgga tacacggctc 22320

[0165] tcatgaaagc atcatattgc ttgaaagcct gctgggcttt actaccctcg gtataaaaca 22380

tcccgcagga cctgctcgaa aactggttag ctgcacagcc ggcatcattc acacagcagc 22440

gggcgtcatt gttagctatt tgcaccacac ttctgcccca gcggttttgg gtgattttgg 22500

ttcgctcggg attctccttt aaggctcgtt gtccgttctc gctggccaca tccatctcga 22560

taatctgctc cttctgaatc ataatattgc catgcaggca cttcagcttg ccctcataat 22620

cattgcagcc atgaggccac aacgcacagc ctgtacattc ccaattatgg tgggcgatct 22680

gagaaaaaga atgtatcatt ccctgcagaa atcttcccat catcgtgctc agtgtcttgt 22740

gactagtgaa agttaactgg atgcctcggt gctcctcgtt tacgtactgg tgacagatgc 22800

gcttgtattg ttcgtgttgc tcaggcatta gtttaaaaga ggttctaagt tcgttatcca 22860

gcctgtactt ctccatcagc agacacatca cttccatgcc tttctcccaa gcagacacca 22920

ggggcaagct aatcggattc ttaacagtgc aggcagcagc tcctttagcc agagggtcat 22980

ctttagcgat cttctcaatg cttcttttgc catccttctc aacgatgcgc acgggcgggt 23040

agctgaaacc cactgctaca agttgcgcct cttctctttc ttcttcgctg tcttgactga 23100

tgtcttgcat ggggatatgt ttggtcttcc ttggcttctt tttgggggggt atcggaggag 23160

gaggactgtc gctccgttcc ggagacaggg aggattgtga cgtttcgctc accattacca 23220

actgactgtc ggtagaagaa cctgacccca cacggcgaca ggtgtttctc ttcgggggca 23280

gaggtggagg cgattgcgaa gggctgcggt ccgacctgga aggcggatga ctggcagaac 23340

cccttccgcg ttcgggggtg tgctccctgt ggcggtcgct taactgattt ccttcgcggc 23400

tggccattgt gttctcctag gcagagaaac aacagacatg gaaactcagc cattgctgtc 23460

aacatcgcca cgagtgccat cacatctcgt cctcagcgac gaggaaaagg agcagagctt 23520

aagcattcca ccgcccagtc ctgccaccac ctctacccta gaagataagg aggtcgacgc 23580

atctcatgac atgcagaata aaaaagcgaa agagtctgag acagacatcg agcaagaccc 23640

gggctatgtg acaccggtgg aacacgagga agagttgaaa cgctttctag agagagagga 23700

tgaaaactgc ccaaaacaac gagcagataa ctatcaccaa gatgctggaa atagggatca 23760

gaacaccgac tacctcatag ggcttgacgg ggaagacgcg ctccttaaac atctagcaag 23820

acagtcgctc atagtcaagg atgcattatt ggacagaact gaagtgccca tcagtgtgga 23880

agagctcagc cgcgcctacg agcttaacct cttttcacct cgtactcccc ccaaacgtca 23940

[0166]

gccaaacggc acctgcgagc caaatcctcg cttaaacttt tatccagctt ttgctgtgcc 24000

agaagtactg gctacctatc acatcttttt taaaaatcaa aaaattccag tctcctgccg 24060

cgctaatcgc acccgcgccg atgccctact caatctggga cctggttcac gcttacctga 24120

tatagcttcc ttggaagagg ttccaaagat cttcgagggt ctgggcaata atgagactcg 24180

ggccgcaaat gctctgcaaa agggagaaaa tggcatggat gagcatcaca gcgttctggt 24240

ggaattggaa ggcgataatg ccagactcgc agtactcaag cgaagcatcg aggtcacaca 24300

cttcgcatat cccgctgtca acctgccccc taaagtcatg acggcggtca tggaccagtt 24360

actcattaag cgcgcaagtc ccctttcaga agacatgcat gacccagatg cctgtgatga 24420

gggtaaacca gtggtcagtg atgagcagct aacccgatgg ctgggcaccg actctcccag 24480

ggatttggaa gagcgtcgca agcttatgat ggccgtggtg ctggttaccg tagaactaga 24540

gtgtctccga cgtttcttta ccgattcaga aaccttgcgc aaactcgaag agaatctgca 24600

ctacactttt agacacggct ttgtgcggca ggcatgcaag atatctaacg tggaactcac 24660

caacctggtt tcctacatgg gtattctgca tgagaatcgc ctaggacaaa gcgtgctgca 24720

cagcaccctg aaggggggaag cccgccgtga ttacatccgc gattgtgtct atctgtacct 24780

gtgccacacg tggcaaaccg gcatgggtgt atggcagcaa tgtttagaag aacagaactt 24840

gaaagagctt gacaagctct tacagaaatc tcttaaggtt ctgtggacag ggttcgacga 24900

gcgcaccgtc gcttccgacc tggcagacct catcttccca gagcgtctca gggttacttt 24960

gcgaaacgga ttgcctgact ttatgagcca gagcatgctt aacaattttc gctctttcat 25020

cctggaacgc tccggtatcc tgcccgccac ctgctgcgca ctgccctccg actttgtgcc 25080

tctcacctac cgcgagtgcc ccccgccgct atggagtcac tgctacctgt tccgtctggc 25140

caactatctc tcctaccact cggatgtgat cgaggatgtg agcggagacg gcttgctgga 25200

gtgtcactgc cgctgcaatc tgtgcacgcc ccaccggtcc ctagcttgca acccccagtt 25260

gatgagcgaa acccagataa taggcacctt tgaattgcaa ggccccagca gccaaggcga 25320

tgggtcttct cctgggcaaa gtttaaaact gaccccggga ctgtggacct ccgcctactt 25380

gcgcaagttt gctccggaag attaccaccc ctatgaaatc aagttctatg aggaccaatc 25440

acagcctcca aaggccgaac tttcggcctg cgtcatcacc cagggggcaa ttctggccca 25500

[0167] attgcaagcc atccaaaaat cccgccaaga atttctactg aaaaagggta agggggtcta 25560

ccttgacccc cagaccggcg aggaactcaa cacaaggttc cctcaggatg tcccaacgac 25620

gagaaaacaa gaagttgaag gtgcagccgc cgcccccaga agatatggag gaagattggg 25680

acagtcaggc agaggaggcg gaggaggaca gtctggagga cagtctggag gaagacagtt 25740

tggaggagga aaacgaggag gcagaggagg tggaagaagt aaccgccgac aaacagttat 25800

cctcggctgc ggagacaagc aacagcgcta ccatctccgc tccgagtcga ggaacccggc 25860

ggcgtcccag cagtagatgg gacgagaccg gacgcttccc gaacccaacc agcgcttcca 25920

agaccggtaa gaaggatcgg cagggataca agtcctggcg ggggcataag aatgccatca 25980

tctcctgctt gcatgagtgc gggggcaaca tatccttcac gcggcgctac ttgctattcc 26040

accatggggt gaactttccg cgcaatgttt tgcattacta ccgtcacctc cacagcccct 26100

actatagcca gcaaatcccg gcagtctcga cagataaaga cagcggcggc gacctccaac 26160

agaaaaccag cagcggcagt tagaaaatac acaacaagtg cagcaacagg aggattaaag 26220

attacagcca acgagccagc gcaaacccga gagttaagaa atcggatctt tccaaccctg 26280

tatgccatct tccagcagag tcggggtcaa gagcaggaac tgaaaataaa aaaccgatct 26340

ctgcgttcgc tcaccagaag ttgtttgtat cacaagagcg aagatcaact tcagcgcact 26400

ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag tactgcgcgc tgactcttaa agagtaggca 26460

gcgaccgcgc ttattcaaaa aaggcgggaa ttacatcatc ctcgacatga gtaaagaaat 26520

tcccacgcct tacatgtgga gttatcaacc ccaaatggga ttggcggcag gcgcctccca 26580

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggcct tctatgattt ctcgagttaa 26640

tgatatacgc gcctaccgaa accaaatact tttggaacag tcagctctta ccaccacgcc 26700

ccgccaacac cttaatccca gaaattggcc cgccgcccta gtgtaccagg aaagtcccgc 26760

tcccaccact gtattacttc ctcgagacgc ccaggccgaa gtccaaatga ctaatgcagg 26820

tgcgcagtta gctggcggct ccaccctatg tcgtcacagg cctcggcata atataaaacg 26880

cctgatgatc agaggccgag gtatccagct caacgacgag tcggtgagct ctccgcttgg 26940

tctacgacca gacggaatct ttcagattgc cggctgcggg agatcttcct tcacccctcg 27000

tcaggctgtt ctgactttgg aaagttcgtc ttcgcaaccc cgctcgggcg gaatcgggac 27060

cgttcaattt gtggaggagt ttactccctc tgtctacttc aaccccttct ccggatctcc 27120

[0168]

tgggcattac ccggacgagt tcataccgaa cttcgacgcg attagcgagt cagtggacgg 27180

ctacgattga tgtctggtga cgcggctgag ctatctcggc tgcgacatct agaccactgc 27240

cgccgctttc gctgctttgc ccgggaactc attgagttca tctacttcga actccccaag 27300

gatcaccctc aaggtccggc ccacggagtg cggatttcta tcgaaggcaa aatagactct 27360

cgcctgcaac gaattttctc ccagcggccc gtgctgatcg agcgagacca gggaaacacc 27420

acggtttcca tctactgcat ttgtaatcac cccggattgc atgaaagcct ttgctgtctt 27480

atgtgtactg agtttaataa aaactgaatt aagactctcc tacggactgc cgcttcttca 27540

acccggattt tacaaccaga agaacgaaac ttttcctgtc gtccaggact ctgttaactt 27600

caccttcct actcacaaac tagaagctca acgactacac cgcttttcca gaagcatttt 27660

ccctactaat actactttca aaaccggagg tgagctccaa ggtcttccta cagaaaaccc 27720

ttgggtggaa gcgggccttg tagtgctagg aattcttgcg ggtgggcttg tgattattct 27780

ttgctaccta tacacacctt gcttcacttt cttagtggtg ttgtggtatt ggtttaaaaa 27840

atggggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg ttctgccaat 27900

tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc acccgacaca 27960

agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg acaaaaattt 28020

acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga tactaagggt 28080

tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa gaccctatgc 28140

ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga 28200

aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc 28260

aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta aaggggatgt 28320

caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca gtggccggcc 28380

atgaccaaga gagtccggct cagtgactcc ttcaaccctg tctaccccta tgaagatgaa 28440

agcacctccc aacacccctt tataaaccca gggtttattt ccccaaatgg cttcacacaa 28500

agcccaaacg gagttcttac tttaaaatgt ttaaccccac taacaaccac aggcggatct 28560

ctacagctaa aagtgggagg gggacttaca gtggatgaca ccaacggttt tttgaaagaa 28620

aacataagtg ccaccacacc actcgttaag actggtcact ctataggttt accactagga 28680

[0169] gccggattgg gaacgaatga aaataaactt tgtatcaaat taggacaagg acttacattc 28740

aattcaaaca acatttgcat tgatgacaat attaacacct tatggacagg agtcaacccc 28800

accgaagcca actgtcaaat catgaactcc agtgaatcta atgattgcaa attaattcta 28860

acactagtta aaactggagc actagtcact gcatttgttt atgttatagg agtatctaac 28920

aattttaata tgctaactac acacagaaat ataaatttta ctgcagagct gtttttcgat 28980

tctactggta atttactaac tagactctca tccctcaaaa ctccacttaa tcataaatca 29040

ggacaaaaca tggctactgg tgccattact aatgctaaag gtttcatgcc cagcacgact 29100

gcctatcctt tcaatgataa ttctagagaa aaagaaaact acatttacgg aacttgttac 29160

tacacagcta gtgatcgcac tgcttttccc attgacatat ctgtcatgct taaccgaaga 29220

gcaataaatg acgagacatc atattgtatt cgtataactt ggtcctggaa cacaggagat 29280

gccccagagg tgcaaacctc tgctacaacc ctagtcacct ccccatttac cttttactac 29340

atcagagaag acgactgaca aataaaatcg ctatccatcg aagatggatg tgtgttggtt 29400

ttttgtgtga tttgtgcgat cgctatgcgg ccgcttacct gcaggggtta ccacacaaaa 29460

aaccaacaca ccctaaagct cgatctccga cttgtttatt tgaaaatcaa ttcacaaaat 29520

ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca tttaacagaa tacaccaatc tctccccacg 29580

cacagcttta aacatttgga taccattaga tatagacatg gttttagatt ccacattcca 29640

aacagtttca gagcgagcca atctggggtc agtgatagat aaaaatccat cgggatagtc 29700

ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg cggatgcgac tccggagtct ggatcacggt 29760

catctggaag aagaacgatg ggaatcataa tccgaaaacg gtatcggacg attgtgtctc 29820

atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt cgctccgtgc gactgctgtt tatgggatca 29880

gggtccacag tgtcctgaag catgatttta atagccctta acatcaactt tctggtgcga 29940

tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc aaatctttgc agtaggtaca acacattatt 30000

acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa gcgctccagc caaaactcat atctgatata 30060

atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt ttaatataaa ttaaatgacg ttccctcaaa 30120

aacacactac ccacatacat gatctctttt ggcatgtgca tattaacaat ctgtctgtac 30180

catggacaac gttggttaat catgcaaccc aatataacct tccggaacca cactgccaac 30240

accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa ccctgctgat tacaatgaca atgaagaacc 30300

[0170]

caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa tgaaaaatat ctatagtggc acaacataga 30360

cataaatgca tgcatcttct cataattttt aactcctcag gatttagaaa catatcccag 30420

ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag ctggcagaac aaggaagacc acgaacacaa 30480

cttacactat gcatagtcat agtatcacaa tctggcaaca gcgggtggtc ttcagtcata 30540

gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt ggtaactggg ctctggtgta agggtgatgt 30600

ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac cttgtcataa tggagttgct tcctgacatt 30660

ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct ggcagaacac actcttcttc gccttctatc 30720

ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt caagtacaac cacactctta agttggtcaa 30780

aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac tccatcgcat ctaatcgttc tgaggaaatc 30840

atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca agcaggagag gagagggaag agacggaaga 30900

accatgttaa tttttattcc aaacgatctc gcagtacttc aaattgtaga tcgcgcagat 30960

ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa aaagcacagc tagatcaaaa gaaatgcgat 31020

tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca aagcctccac gcgcacatcc aagaacaaaa 31080

gaataccaaa agaaggagca ttttctaact cctcaatcat catattacat tcctgcacca 31140

ttcccagata attttcagct ttccagcctt gaattattcg tgtcagttct tgtggtaaat 31200

ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga gggcgccctc caccaccatt cttaaacaca 31260

ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg tgtcacctgt agcgaattga gaatggcaac 31320

atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc ttctttaagt tctagttgta aaaactctct 31380

catattatca ccaaactgct tagccagaag ccccccgggga acaagagcag gggacgctac 31440

agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt ggctccagca aaaacaagat tggaataagc 31500

atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa gttgctggaa atataatcag gcagagtttc 31560

ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc caaaaaaaca ttcaaaacct ctgggatgca 31620

aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa cattgttagt tttgaattag tctgcaaaaa 31680

taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt agcctgacga acagatggat aaatcagtct 31740

ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc agctcgaccc tcgtaaaacc tgtcatcatg 31800

attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg gtgaccagca tgaataattc ttgatgaagc 31860

[0171] atacaatcca gacatgttag catcagttaa cgagaaaaaa cagccaacat agcctttggg 31920

tataattatg cttaatcgta agtatagcaa agccacccct cgcggataca aagtaaaagg 31980

cacaggagaa taaaaaatat aattatttct ctgctgctgt tcaggcaacg tcgcccccgg 32040

tccctctaaa tacacataca aagcctcatc agccatggct taccagacaa agtacagcgg 32100

gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc tccaacctct ccacaatata tatatacaca 32160

agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt gtaaaaaatc ccgccaaacc caacacacac 32220

cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca gtttcacttc cgcaatccca acaggcgtaa 32280

cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc actaacttgc aacgtcattt tcccacggtc 32340

gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca gccaatcacc acacgatcca cacttttaa 32400

aatcacctca tttacatatt ggcaccattc catctataag gtatattata tagatagg 32458

<210> 34
<211> 32340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> ColoAd2.1基因组

<400> 34

[0172]

cgcgcctatc tatataatat accttataga tggaatggtg ccaatatgta aatgaggtga 60

ttttaaaaag tgtggatcgt gtggtgattg gctgtggggt taacggctaa aaggggcggt 120

gcgaccgtgg gaaaatgacg ttttgtgggg gtggagtttt tttgcaagtt gtcgcgggaa 180

atgtgacgca taaaaaggct tttttctcac ggaactactt agttttccca cggtatttaa 240

caggaaatga ggtagttttg accggatgca agtgaaaatt gttgattttc gcgcgaaaac 300

tgaatgagga agtgtttttc tgaataatgt ggtatttatg gcagggtgga gtatttgttc 360

agggccaggt agactttgac ccattacgtg gaggtttcga ttaccgtgtt ttttacctga 420

atttccgcgt accgtgtcaa agtcttctgt ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg 480

tatttatacc tcagggtttg tgtcaagagg ccactcttga gtgccagcga gaagagtttt 540

ctcctctgcg ccggcagttt aataataaaa aaatgagaga tttgcgattt ctgcctcagg 600

aaataatctc tgctgagact ggaaatgaaa tattggagct tgtggtgcac gccctgatgg 660

gagacgatcc ggagccacct gtgcagcttt ttgagcctcc tacgcttcag gaactgtatg 720

atttagaggt agagggatcg gaggattcta atgaggaagc tgtaaatggc ttttttaccg 780

attctatgct tttagctgct aatgaagggt tagaattaga tccgcctttg gacacttttg 840

atactccagg ggtaattgtg gaaagcggta caggtgtaag aaaattacct gatttgagtt 900

ccgtggactg tgatttgcac tgctatgaag acgggtttcc tccgagtgat gaggaggacc 960

atgaaaagga gcagtccatg cagactgcag cgggtgaggg agtgaaggct gccaatgttg 1020

gttttcagtt ggattgcccg gagcttcctg gacatggctg taagtcttgt gaatttcaca 1080

ggaaaaatac tggagtaaag gaactgttat gttcgctttg ttatatgaga acgcactgcc 1140

actttattta cagtaagtgt gtttaagtta aaatttaaag gaatatgctg tttttcacat 1200

gtatattgag tgtgagtttt gtgcttctta ttataggtcc tgtgtctgat gctgatgaat 1260

caccatctcc tgattctact acctcacctc ctgagattca agcacctgtt cctgtggacg 1320

tgcgcaagcc cattcctgtg aagcttaagc ctgggaaacg tccagcagtg gaaaaacttg 1380

aggacttgtt acagggtggg gacggacctt tggacttgag tacacggaaa cgtccaagac 1440

aataagtgtt ccatatccgt gtttacttaa ggtgacgtca atatttgtgt gacagtgcaa 1500

tgtaataaaa atatgttaac tgttcactgg tttttattgc tttttgggcg gggactcagg 1560

tatataagta gaagcagacc tgtgtggtta gctcatagga gctggctttc atccatggag 1620

gtttgggcca ttttggaaga ccttaggaag actaggcaac tgttagagaa cgcttcggac 1680

ggagtctccg gtttttggag attctggttc gctagtgaat tagctagggt agtttttagg 1740

ataaaacagg actataaaca agaatttgaa aagttgttgg tagattgccc aggacttttt 1800

gaagctctta atttgggcca tcaggttcac tttaaagaaa aagttttatc agttttagac 1860

ttttcaaccc caggtagaac tgctgctgct gtggcttttc ttacttttat attagataaa 1920

tggatcccgc agactcattt cagcagggga tacgttttgg atttcatagc cacagcattg 1980

tggagaacat ggaaggttcg caagatgagg acaatcttag gttactggcc agtgcagcct 2040

ttgggtgtag cgggaatcct gaggcatcca ccggtcatgc cagcggttct ggaggaggaa 2100

cagcaagagg acaacccgag agccggcctg gaccctccag tggaggaggc ggagtagctg 2160

acttgtctcc tgaactgcaa cgggtgctta ctggatctac gtccactgga cgggataggg 2220

gcgttaagag ggagagggca tctagtggta ctgatgctag atctgagttg gctttaagtt 2280

[0173] taatgagtcg cagacgtcct gaaaccattt ggtggcatga ggttcagaaa gagggaaggg 2340

atgaagtttc tgtattgcag gagaaatatt cactggaaca ggtgaaaaca tgttggttgg 2400

agcctgagga tgattgggag gtggccatta aaaattatgc caagatagct ttgaggcctg 2460

ataaacagta taagattact agacggatta atatccggaa tgcttgttac atatctggaa 2520

atggggctga ggtggtaata gatactcaag acaaggcagt tattagatgc tgcatgatgg 2580

atatgtggcc tggggtagtc ggtatggaag cagtaacttt tgtaaatgtt aagtttaggg 2640

gagatggtta taatggaata gtgtttatgg ccaataccaa acttatattg catggttgta 2700

gctttttgg tttcaacaat acctgtgtag atgcctgggg acaggttagt gtacggggat 2760

gtagtttcta tgcgtgttgg attgccacag ctggcagaac caagagtcaa ttgtctctga 2820

agaaatgcat atttcaaaga tgtaacctgg gcattctgaa tgaaggcgaa gcaagggtcc 2880

gccactgcgc ttctacagat actggatgtt ttattttgat taagggaaat gccagcgtaa 2940

agcataacat gatttgcggt gcttccgatg agaggcctta tcaaatgctc acttgtgctg 3000

gtgggcattg taatatgctg gctactgtgc atattgtttc ccatcaacgc aaaaaatggc 3060

ctgtttttga tcacaatgtg atgacgaagt gtaccatgca tgcaggtggg cgtagaggaa 3120

tgtttatgcc ttaccagtgt aacatgaatc atgtgaaagt gttgttggaa ccagatgcct 3180

tttccagaat gagcctaaca ggaatttttg acatgaacat gcaaatctgg aagatcctga 3240

ggtatgatga tacgagatcg agggtacgcg catgcgaatg cggaggcaag catgccaggt 3300

tccagccggt gtgtgtagat gtgactgaag atctcagacc ggatcatttg gttattgccc 3360

gcactggagc agagttcgga tccagtggag aagaaactga ctaaggtgag tattgggaaa 3420

actttggggt gggattttca gatggacaga ttgagtaaaa atttgttttt tctgtcttgc 3480

agctgtcatg agtggaaacg cttcttttaa ggggggagtc ttcagccctt atctgacagg 3540

gcgtctccca tcctgggcag gagttcgtca gaatgttatg ggatctactg tggatggaag 3600

acccgtccaa cccgccaatt cttcaacgct gacctatgct actttaagtt cttcaccttt 3660

ggacgcagct gcagctgccg ccgccgcttc tgttgccgct aacactgtgc ttggaatggg 3720

ttactatgga agcatcatgg ctaattccac ttcctctaat aacccttcta ccctgactca 3780

ggacaagtta cttgtccttt tggcccagct ggaggctttg acccaacgtc tgggtgaact 3840

ttctcagcag gtggtcgagt tgcgagtaca aactgagtct gctgtcggca cggcaaagtc 3900

[0174]

taaataaaaa aatcccagaa tcaatgaata aataaacaag cttgttgttg atttaaaatc 3960

aagtgttttt atttcatttt tcgcgcacgg tatgccctag accaccgatc tctatcattg 4020

agaactcggt ggatttttc caggatccta tagaggtggg attgaatgtt tagatacatg 4080

ggcattaggc cgtctttggg gtggagatag ctccattgaa gggattcatg ctccggggta 4140

gtgttgtaaa tcacccagtc ataacaaggt cgcagtgcat ggtgttgcac aatatctttt 4200

agaagtaggc tgattgccac agataagccc ttggtgtagg tgtttacaaa ccggttgagc 4260

tgggatgggt gcattcgggg tgaaattatg tgcattttgg attggatttt taagttggca 4320

atattgccgc caagatcccg tcttgggttc atgttatgaa ggaccaccaa gacggtgtat 4380

ccggtacatt taggaaattt atcgtgcagc ttggatggaa aagcgtggaa aaatttggag 4440

acacccttgt gtcctccaag attttccatg cactcatcca tgataatagc aatggggccg 4500

tgggcagcgg cgcgggcaaa cacgttccgt gggtctgaca catcatagtt atgttcctga 4560

gttaaatcat cataagccat tttaatgaat ttggggcgga gagtaccaga ttggggtatg 4620

aatgttcctt cgggccccgg agcatagttc ccctcacaga tttgcatttc ccaagctttc 4680

agttccgagg gtggaatcat gtccacctgg ggggctatga aaaacaccgt ttctggggcg 4740

ggggtgatta attgtgatga tagcaaattt ctgagcaatt gagatttgcc acatccggtg 4800

gggccataaa tgattccgat tacgggttgc aggtggtagt ttagggaacg gcaactgccg 4860

tcttctcgaa gcaaggggge cacctcgttc atcatttccc ttacatgcat attttcccgc 4920

accaaatcca ttaggaggcg ctctcctcct agtgatagaa gttcttgtag tgaggaaaag 4980

tttttcagcg gtttcagacc gtcagccatg ggcattttgg agagagtttg ctgcaaaagt 5040

tctagtctgt tccacagttc agtgatgtgt tctatggcat ctcgatccag cagacctcct 5100

cgtttcgcgg gtttggacgg ctcctggaat agggtatgag acgatgggcg tccagcgctg 5160

ccagggttcg gtccttccag ggtctcagtg ttcgagtcag ggttgtttcc gtcacagtga 5220

aggggtgtgc gcctgcttgg gcgcttgcca gggtgcgctt cagactcatc ctgctggtcg 5280

aaaacttctg tcgcttggcg ccctgtatgt cggccaagta gcagtttacc atgagttcgt 5340

agttgagcgc ctcggctgcg tggcctttgg cgcggagctt acctttggaa gttttcttgc 5400

ataccgggca gtataggcat ttcagcgcat acaacttggg cgcaaggaaa acggattctg 5460

[0175] gggagtatgc atctgcgccg caggaggcgc aaacagtttc acattccacc agccaggtta 5520

aatccggttc attggggtca aaaacaagtt ttccgccata ttttttgatg cgtttcttac 5580

ctttggtctc catgagttcg tgtcctcgtt gagtgacaaa caggctgtcc gtgtccccgt 5640

agactgattt tacaggcctc ttctccagtg gagtgcctcg gtcttcttcg tacaggaact 5700

ctgaccactc tgatacaaag gcgcgcgtcc aggccagcac aaaggaggct atgtgggagg 5760

ggtagcgatc gttgtcaacc agggggtcca ccttttccaa agtatgcaaa cacatgtcac 5820

cctcttcaac atccaggaat gtgattggct tgtaggtgta tttcacgtga cctggggtcc 5880

ccgctggggg ggtataaaag ggggcggttc tttgctcttc ctcactgtct tccggatcgc 5940

tgtccaggaa cgtcagctgt tggggtaggt attccctctc gaaggcgggc atgacctctg 6000

cactcaggtt gtcagtttct aagaacgagg aggatttgat attgacagtg ccggttgaga 6060

tgcctttcat gaggttttcg tccatctggt cagaaaacac aatttttta ttgtcaagtt 6120

tggtggcaaa tgatccatac agggcgttgg ataaaagttt ggcaatggat cgcatggttt 6180

ggttcttttc cttgtccgcg cgctctttgg cggcgatgtt gagttggaca tactcgcgtg 6240

ccaggcactt ccattcgggg aagatagttg ttaattcatc tggcacgatt ctcacttgcc 6300

[0176]

accctcgatt atgcaaggta attaaatcca cactggtggc cacctcgcct cgaaggggtt 6360

cattggtcca acagagccta cctcctttcc tagaacagaa agggggaagt gggtctagca 6420

taagttcatc gggagggtct gcatccatgg taaagattcc cggaagtaaa tccttatcaa 6480

aatagctgat gggagtgggg tcatctaagg ccatttgcca ttctcgagct gccagtgcgc 6540

gctcatatgg gttaagggga ctgccccatg gcatgggatg ggtgagtgca gaggcataca 6600

tgccacagat gtcatagacg tagatgggat cctcaaagat gcctatgtag gttggatagc 6660

atcgcccccc tctgatactt gctcgcacat agtcatatag ttcatgtgat ggcgctagca 6720

gccccggacc caagttggtg cgattgggtt tttctgttct gtagacgatc tggcgaaaga 6780

tggcgtgaga attggaagag atggtgggtc tttgaaaaat gttgaaatgg gcatgaggta 6840

gacctacaga gtctctgaca aagtgggcat aagattcttg aagcttggtt accagttcgg 6900

cggtgacaag tacgtctagg gcgcagtagt caagtgtttc ttgaatgatg tcataacctg 6960

gttggttttt cttttcccac agttcgcggt tgagaaggta ttcttcgcga tccttccagt 7020

actcttctag cggaaacccg tctttgtctg cacggtaaga tcctagcatg tagaactgat 7080

taactgcctt gtaagggcag cagcccttct ctacgggtag agagtatgct tgagcagctt 7140

ttcgtagcga agcgtgagta agggcaaagg tgtctctgac catgactttg aggaattggt 7200

atttgaagtc gatgtcgtca caggctccct gttcccagag ttggaagtct acccgtttct 7260

tgtaggcggg gttgggcaaa gcgaaagtaa catcattgaa gagaatcttg ccggccctgg 7320

gcatgaaatt gcgagtgatg cgaaaaggct gtggtacttc cgctcggtta ttgataacct 7380

gggcagctag gacgatctcg tcgaaaccgt tgatgttgtg tcctacgatg tataattcta 7440

tgaaacgcgg cgtgcctctg acgtgaggta gcttactgag ctcatcaaag gttaggtctg 7500

tggggtcaga taaggcgtag tgttcgagag cccattcgtg caggtgagga ttcgctttaa 7560

ggaaggagga ccagaggtcc actgccagtg ctgtttgtaa ctggtcccgg tactgacgaa 7620

aatgccgtcc gactgccatt ttttctgggg tgacgcaata gaaggtttgg gggtcctgcc 7680

gccagcgatc ccacttgagt tttatggcga ggtcataggc gatgttgacg agccgctggt 7740

ctccagagag tttcatgacc agcatgaagg ggattagctg cttgccaaag gaccccatcc 7800

aggtgtaggt ttccacatcg taggtgagaa agagcctttc tgtgcgagga tgagagccaa 7860

tcgggaagaa ctggatctcc tgccaccagt tggaggaatg gctgttgatg tgatggaagt 7920

agaactccct gcgacgcgcc gagcattcat gcttgtgctt gtacagacgg ccgcagtagt 7980

cgcagcgttg cacgggttgt atctcgtgaa tgagttgtac ctggcttccc ttgacgagaa 8040

atttcagtgg gaagccgagg cctggcgatt gtatctcgtg ctttactatg ttgtctgcat 8100

cggcctgttc atcttctgtc tcgatggtgg tcatgctgac gagccctcgc gggaggcaag 8160

tccagacctc ggcgcggcag gggcggagct cgaggacgag agcgcgcagg ctggagctgt 8220

ccagggtcct gagacgctgc ggactcaggt tagtaggcag tgtcaggaga ttaacttgca 8280

tgatcttttg gagggcgtgc gggaggttca gatagtactt gatctcaacg ggtccgttgg 8340

tggagatgtc gatggcttgc agggttccgt gtcccttggg cgctaccacc gtgcccttgt 8400

ttttcatttt ggacggcggt ggctctgttg cttcttgcat gtttagaagc ggtgtcgagg 8460

gcgcgcaccg ggcggcaggg gcggctcggg acccggcggc atggctggca gtggtacgtc 8520

ggcgccgcgc gcgggtaggt tctggtactg cgccctgaga agactcgcat gcgcgacgac 8580

gcggcggttg acatcctgga tctgacgcct ctgggtgaaa gctaccggcc ccgtgagctt 8640

[0177] gaacctgaaa gagagttcaa cagaatcaat ctcggtatcg ttgacggcgg cttgcctaag 8700

gatttcttgc acgtcaccag agttgtcctg gtaggcgatc tccgccatga actgctcgat 8760

ctcttcctct tgaagatctc cgcggcccgc tctctcgacg gtggccgcga ggtcgttgga 8820

gatgcgccca atgagttgag agaatgcatt catgcccgcc tcgttccaga cgcggctgta 8880

gaccacggcc cccacgggat ctctcgcgcg catgaccacc tgggcgaggt tgagctccac 8940

gtggcgggtg aagaccgcat agttgcatag gcgctggaaa aggtagttga gtgtggtggc 9000

gatgtgctcg gtgacgaaga aatacatgat ccatcgtctc agcggcatct cgctgacatc 9060

gcccagagct tccaagcgct ccatggcctc gtagaagtcc acggcaaaat taaaaaactg 9120

ggagtttcgc gcggacacgg tcaactcctc ttccagaaga cggataagtt cggcgatggt 9180

ggtgcgcacc tcgcgctcga aagcccctgg gatttcttcc tcaatctctt cttcttccac 9240

taacatctct tcctcttcag gtggggctgc aggaggaggg ggaacgcggc gacgccggcg 9300

gcgcacgggc agacggtcga tgaatctttc aatgacctct ccgcggcggc ggcgcatggt 9360

ttcagtgacg gcgcggccgt tctcgcgcgg tcgcagagta aaaacaccgc cgcgcatctc 9420

cttaaagtgg tgactgggag gttctccgtt tgggagggag agggcgctga ttatacattt 9480

tattaattgg cccgtaggga ctgcacgcag agatctgatc gtgtcaagat ccacgggatc 9540

tgaaaacctt tcgacgaaag cgtctaacca gtcacagtca caaggtaggc tgagtacggc 9600

ttcttgtggg cgggggtggt tatgtgttcg gtctgggtct tctgtttctt cttcatctcg 9660

ggaaggtgag acgatgctgc tggtgatgaa attaaagtag gcagttctaa gacggcggat 9720

ggtggcgagg agcaccaggt ctttgggtcc ggcttgctgg atacgcaggc gattggccat 9780

tccccaagca ttatcctgac atctagcaag atctttgtag tagtcttgca tgagccgttc 9840

tacgggcact tcttcctcac ccgttctgcc atgcatacgt gtgagtccaa atccgcgcat 9900

tggttgtacc agtgccaagt cagctacgac tctttcggcg aggatggctt gctgtacttg 9960

ggtaagggtg gcttgaaagt catcaaaatc cacaaagcgg tggtaagctc ctgtattaat 10020

ggtgtaagca cagttggcca tgactgacca gttaactgtc tggtgaccag ggcgcacgag 10080

ctcggtgtat ttaaggcgcg aataggcgcg ggtgtcaaag atgtaatcgt tgcaggtgcg 10140

caccagatac tggtacccta taagaaaatg cggcggtggt tggcggtaga gaggccatcg 10200

ttctgtagct ggagcgccag gggcgaggtc ttccaacata aggcggtgat agccgtagat 10260

[0178]

gtacctggac atccaggtga ttcctgcggc ggtagtagaa gcccgaggaa actcgcgtac 10320

gcggttccaa atgttgcgta gcggcatgaa gtagttcatt gtaggcacgg tttgaccagt 10380

gaggcgcgcg cagtcattga tgctctatag acacggagaa aatgaaagcg ttcagcgact 10440

cgactccgta gcctggagga acgtgaacgg gttgggtcgc ggtgtacccc ggttcgagac 10500

ttgtactcga gccggccgga gccgcggcta acgtggtatt ggcactcccg tctcgaccca 10560

gcctacaaaa atccaggata cggaatcgag tcgttttgct ggtttccgaa tggcagggaa 10620

gtgagtccta ttttttttt ttgccgctca gatgcatccc gtgctgcgac agatgcgccc 10680

ccaacaacag ccccctcgc agcagcagca gcagcaatca caaaaggctg tccctgcaac 10740

tactgcaact gccgccgtga gcggtgcggg acagcccgcc tatgatctgg acttggaaga 10800

gggcgaagga ctggcacgtc taggtgcgcc ttcacccgag cggcatccgc gagttcaact 10860

gaaaaaagat tctcgcgagg cgtatgtgcc ccaacagaac ctatttagag acagaagcgg 10920

cgaggagccg gaggagatgc gagcttcccg ctttaacgcg ggtcgtgagc tgcgtcacgg 10980

tttggaccga agacgagtgt tgcgggacga ggatttcgaa gttgatgaaa tgacagggat 11040

cagtcctgcc agggcacacg tggctgcagc caaccttgta tcggcttacg agcagacagt 11100

aaaggaagag cgtaacttcc aaaagtcttt taataatcat gtgcgaaccc tgattgcccg 11160

cgaagaagtt acccttggtt tgatgcattt gtgggatttg atggaagcta tcattcagaa 11220

ccctactagc aaacctctga ccgcccagct gtttctggtg gtgcaacaca gcagagacaa 11280

tgaggctttc agagaggcgc tgctgaacat caccgaaccc gaggggagat ggttgtatga 11340

tcttatcaac attctacaga gtatcatagt gcaggagcgg agcctgggcc tggccgagaa 11400

ggtggctgcc atcaattact cggttttgag cttgggaaaa tattacgctc gcaaaatcta 11460

caagactcca tacgttccca tagacaagga ggtgaagata gatgggttct acatgcgcat 11520

gacgctcaag gtcttgaccc tgagcgatga tcttggggtg tatcgcaatg acagaatgca 11580

tcgcgcggtt agcgccagca ggaggcgcga gttaagcgac agggaactga tgcacagttt 11640

gcaaagagct ctgactggag ctggaaccga gggtgagaat tacttcgaca tgggagctga 11700

cttgcagtgg cagcctagtc gcagggctct gagcgccgcg acggcaggat gtgagcttcc 11760

ttacatagaa gaggcggatg aaggcgagga ggaagagggc gagtacttgg aagactgatg 11820

[0179] gcacaacccg tgtttttgc tagatggaac agcaagcacc ggatcccgca atgcgggcgg 11880

cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag gccatgcaac 11940

gtatcatggc gttgacgact cgcaaccccg aagcctttag acagcaaccc caggccaacc 12000

gtctatcggc catcatggaa gctgtagtgc cttcccgctc taatcccact catgagaagg 12060

tcctggccat cgtgaacgcg ttggtggaga acaaagctat tcgtccagat gaggccggac 12120

tggtatacaa cgctctctta gaacgcgtgg ctcgctacaa cagtagcaat gtgcaaacca 12180

atttggaccg tatgataaca gatgtacgcg aagccgtgtc tcagcgcgaa aggttccagc 12240

gtgatgccaa cctgggttcg ctggtggcgt taaatgcttt cttgagtact cagcctgcta 12300

atgtgccgcg tggtcaacag gattatacta acttttaag tgctttgaga ctgatggtat 12360

cagaagtacc tcagagcgaa gtgtatcagt ccggtcctga ttacttcttt cagactagca 12420

gacagggctt gcagacggta aatctgagcc aagcttttaa aaacctttaa aggtttgtgg 12480

ggagtgcatg ccccggtagg agaaagagca accgtgtcta gcttgttaac tccgaactcc 12540

cgcctattat tactgttggt agctcctttc accgacagcg gtagcatcga ccgtaattcc 12600

tatttgggtt acctactaaa cctgtatcgc gaagccatag ggcaaagtca ggtggacgag 12660

cagacctatc aagaaattac ccaagtcagt cgcgctttgg gacaggaaga cactggcagt 12720

ttggaagcca ctctgaactt cttgcttacc aatcggtctc aaaagatccc tcctcaatat 12780

gctcttactg cggaggagga gaggatcctt agatatgtgc agcagagcgt gggattgttt 12840

ctgatgcaag agggggcaac tccgactgca gcactggaca tgacagcgcg aaatatggag 12900

cccagcatgt atgccagtaa ccgacctttc attaacaaac tgctggacta cttgcacaga 12960

gctgccgcta tgaactctga ttatttcacc aatgccatct taaacccgca ctggctgccc 13020

ccacctggtt tctacacggg cgaatatgac atgcccgacc ctaatgacgg atttctgtgg 13080

gacgacgtgg acagcgatgt tttttcacct ctttctgatc atcgcacgtg gaaaaaggaa 13140

ggcggcgata gaatgcattc ttctgcatcg ctgtccgggg tcatgggtgc taccgcggct 13200

gagcccgagt ctgcaagtcc ttttcctagt ctacccttt ctctacacag tgtacgtagc 13260

agcgaagtgg gtagaataag tcgcccgagt ttaatgggcg aagaggagta tctaaacgat 13320

tccttgctca gaccggcaag agaaaaaaat ttcccaaaca atggaataga aagtttggtg 13380

gataaaatga gtagatggaa gacttatgct caggatcaca gagacgagcc tgggatcatg 13440

[0180]

gggattacaa gtagagcgag ccgtagacgc cagcgccatg acagacagag gggtcttgtg 13500

tgggacgatg aggattcggc cgatgatagc agcgtgctgg acttgggtgg gagaggaagg 13560

ggcaacccgt ttgctcattt gcgccctcgc ttgggtggta tgttgtaaaa aaaaataaaa 13620

aaaaaactca ccaaggccat ggcgacgagc gtacgttcgt tcttctttat tatctgtgtc 13680

tagtataatg aggcgagtcg tgctaggcgg agcggtggtg tatccggagg gtcctcctcc 13740

ttcgtacgag agcgtgatgc agcagcagca ggcgacggcg gtgatgcaat ccccactgga 13800

ggctcccttt gtgcctccgc gatacctggc acctacggag ggcagaaaca gcattcgtta 13860

ttcggaactg gcacctcagt acgataccac caggttgtat ctggtggaca acaagtcggc 13920

ggacattgct tctctgaact atcagaatga ccacagcaac ttcttgacca cggtggtgca 13980

aaacaatgac tttaccccta cggaagccag cacccagacc attaactttg atgaacgatc 14040

gcggtggggc ggtcagctaa agaccatcat gcatactaac atgccaaacg tgaacgagta 14100

tatgtttagt aacaagttca aagcgcgtgt gatggtgtcc agaaaacctc ccgacggtgc 14160

tgcagttggg gatacttatg atcacaagca ggatattttg aaatatgagt ggttcgagtt 14220

tactttgcca gaaggcaact tttcagttac tatgactatt gatttgatga acaatgccat 14280

catagataat tacttgaaag tgggtagaca gaatggagtg cttgaaagtg acattggtgt 14340

taagttcgac accaggaact tcaagctggg atgggatccc gaaaccaagt tgatcatgcc 14400

tggagtgtat acgtatgaag ccttccatcc tgacattgtc ttactgcctg gctgcggagt 14460

ggattttacc gagagtcgtt tgagcaacct tcttggtatc agaaaaaaac agccatttca 14520

agagggtttt aagattttgt atgaagattt agaaggtggt aatattccgg ccctcttgga 14580

tgtagatgcc tatgagaaca gtaagaaaga acaaaaagcc aaaatagaag ctgctacagc 14640

tgctgcagaa gctaaggcaa acatagttgc cagcgactct acaagggttg ctaacgctgg 14700

agaggtcaga ggagacaatt ttgcgccaac acctgttccg actgcagaat cattattggc 14760

cgatgtgtct gaaggaacgg acgtgaaact cactattcaa cctgtagaaa aagatagtaa 14820

gaatagaagc tataatgtgt tggaagacaa aatcaacaca gcctatcgca gttggtatct 14880

ttcgtacaat tatggcgatc ccgaaaaagg agtgcgttcc tggacattgc tcaccacctc 14940

agatgtcacc tgcggagcag agcaggtcta ctggtcgctt ccagacatga tgaaggatcc 15000

[0181] tgtcactttc cgctccacta gacaagtcag taactaccct gtggtgggtg cagagcttat 15060

gcccgtcttc tcaaagagct tctacaacga acaagctgtg tactcccagc agctccgcca 15120

gtccacctcg cttacgcacg tcttcaaccg ctttcctgag aaccagattt taatccgtcc 15180

gccggcgccc accattacca ccgtcagtga aaacgttcct gctctcacag atcacgggac 15240

cctgccgttg cgcagcagta tccggggagt ccaacgtgtg accgttactg acgccagacg 15300

ccgcacctgt ccctacgtgt acaaggcact gggcatagtc gcaccgcgcg tcctttcaag 15360

ccgcactttc taaaaaaaaa aaaaatgtcc attcttatct cgcccagtaa taacaccggt 15420

tggggtctgc gcgctccaag caagatgtac ggaggcgcac gcaaacgttc tacccaacat 15480

cctgtccgtg ttcgcggaca ttttcgcgct ccatggggcg ccctcaaggg ccgcactcgc 15540

gttcgaacca ccgtcgatga tgtaatcgat caggtggttg ccgacgcccg taattatact 15600

cctactgcgc ctacatctac tgtggatgca gttattgaca gtgtagtggc tgacgctcgc 15660

aactatgctc gacgtaagag ccggcgaagg cgcattgcca gacgccaccg agctaccact 15720

gccatgcgag ccgcaagagc tctgctacga agagctagac gcgtggggcg aagagccatg 15780

cttagggcgg ccagacgtgc agcttcgggc gccagcgccg gcaggtcccg caggcaagca 15840

gccgctgtcg cagcggcgac tattgccgac atggcccaat cgcgaagagg caatgtatac 15900

tgggtgcgtg acgctgccac cggtcaacgt gtacccgtgc gcacccgtcc ccctcgcact 15960

tagaagatac tgagcagtct ccgatgttgt gtcccagcgg cgaggatgtc caagcgcaaa 16020

tacaaggaag aaatgctgca ggttatcgca cctgaagtct acggccaacc gttgaaggat 16080

gaaaaaaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaggaca aaaaagaaga ggaagatggc 16140

gatgatgggc tggcggagtt tgtgcgcgag tttgccccac ggcgacgcgt gcaatggcgt 16200

gggcgcaaag ttcgacatgt gttgagacct ggaacttcgg tggtctttac acccggcgag 16260

cgttcaagcg ctacttttaa gcgttcctat gatgaggtgt acggggatga tgatattctt 16320

gagcaggcgg ctgaccgatt aggcgagttt gcttatggca agcgtagtag aataacttcc 16380

aaggatgaga cagtgtcgat acccttggat catggaaatc ccacccctag tcttaaaccg 16440

gtcactttgc agcaagtgtt acccgtaact ccgcgaacag gtgttaaacg cgaaggtgaa 16500

gatttgtatc ccactatgca actgatggta cccaaacgcc agaagttgga ggacgttttg 16560

gagaaagtaa aagtggatcc agatattcaa cctgaggtta aagtgagacc cattaagcag 16620

[0182]

gtagcgcctg gtctgggggt acaaactgta gacattaaga ttcccactga aagtatggaa 16680

gtgcaaactg aacccgcaaa gcctactgcc acctccactg aagtgcaaac ggatccatgg 16740

atgcccatgc ctattacaac tgacgccgcc ggtcccactc gaagatcccg acgaaagtac 16800

ggtccagcaa gtctgttgat gcccaattat gttgtacacc catctattat tcctactcct 16860

ggttaccgag gcactcgcta ctatcgcagc cgaaacagta cctcccgccg tcgccgcaag 16920

acacctgcaa atcgcagtcg tcgccgtaga cgcacaagca aaccgactcc cggcgccctg 16980

gtgcggcaag tgtaccgcaa tggtagtgcg gaacctttga cactgccgcg tgcgcgttac 17040

catccgagta tcatcactta atcaatgttg ccgctgcctc cttgcagata tggccctcac 17100

ttgtcgcctt cgcgttccca tcactggtta ccgaggaaga aactcgcgcc gtagaagagg 17160

gatgttggga cgcggaatgc gacgctacag gcgacggcgt gctatccgca agcaattgcg 17220

gggtggtttt ttaccagcct taattccaat tatcgctgct gcaattggcg cgataccagg 17280

catagcttcc gtggcggttc aggcctcgca acgacattga cattggaaaa aaacgtataa 17340

ataaaaaaaa aaaaatacaa tggactctga cactcctggt cctgtgacta tgttttctta 17400

gagatggaag acatcaattt ttcatccttg gctccgcgac acggcacgaa gccgtacatg 17460

ggcacctgga gcgacatcgg cacgagccaa ctgaacgggg gcgccttcaa ttggagcagt 17520

atctggagcg ggcttaaaaa ttttggctca accataaaaa catacgggaa caaagcttgg 17580

aacagcagta caggacaggc gcttagaaat aaacttaaag accagaactt ccaacaaaaa 17640

gtagtcgatg ggatagcttc cggcatcaat ggagtggtag atttggctaa ccaggctgtg 17700

cagaaaaaga taaacagtcg tttggacccg ccgccagcaa ccccaggtga aatgcaagtg 17760

gaggaagaaa ttcctccgcc agaaaaacga ggcgacaagc gtccgcgtcc cgatttggaa 17820

gagacgctgg tgacgcgcgt agatgaaccg ccttcttatg aggaagcaac gaagcttgga 17880

atgcccacca ctagaccgat agccccaatg gccaccgggg tgatgaaacc ttctcagttg 17940

catcgacccg tcaccttgga tttgcccccc ccccctgctg ctactgctgt acccgcttct 18000

aagcctgtcg ctgccccgaa accagtcgcc gtagccaggt cacgtcccgg gggcgctcct 18060

cgtccaaatg cgcactggca aaatactctg aacagcatcg tgggtctagg cgtgcaaagt 18120

gtaaaacgcc gtcgctgctt ttaattaaat atggagtagc gcttaacttg cctatctgtg 18180

[0183] tatatgtgtc attacacgcc gtcacagcag cagaggaaaa aaggaagagg tcgtgcgtcg 18240

acgctgagtt actttcaaga tggccacccc atcgatgctg ccccaatggg catacatgca 18300

catcgccgga caggatgctt cggagtacct gagtccgggt ctggtgcagt tcgcccgcgc 18360

cacagacacc tacttcaatc tgggaaataa gtttagaaat cccaccgtag cgccgaccca 18420

cgatgtgacc accgaccgta gccagcggct catgttgcgc ttcgtgcccg ttgaccggga 18480

ggacaataca tactcttaca aagtgcggta caccctggcc gtgggcgaca acagagtgct 18540

ggatatggcc agcacgttct ttgacattag gggtgtgttg gacagaggtc ccagtttcaa 18600

accctattct ggtacggctt acaactccct ggctcctaaa ggcgctccaa atacatctca 18660

gtggattgca gaaggtgtaa aaaatacaac tggtgaggaa cacgtaacag aagaggaaac 18720

caatactact acttacactt ttggcaatgc tcctgtaaaa gctgaagctg aaattacaaa 18780

agaaggactc ccagtaggtt tggaagtttc agatgaagaa agtaaaccga tttatgctga 18840

taaaacatat cagccagaac ctcagctggg agatgaaact tggactgacc ttgatggaaa 18900

aaccgaaaag tatggaggca gggctctcaa acccgatact aagatgaaac catgctacgg 18960

gtcctttgcc aaacctacta atgtgaaagg cggtcaggca aaacaaaaaa caacggagca 19020

gccaaatcag aaagtcgaat atgatatcga catggagttt tttgatgcgg catcgcagaa 19080

aacaaactta agtcctaaaa ttgtcatgta tgcagaaaat gtaaatttgg aaactccaga 19140

cactcatgta gtgtacaaac ctggaacaga agacacaagt tccgaagcta atttgggaca 19200

acaatctatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gataacttta ttggacttat 19260

gtactataac agtactggta acatgggggt gctggctggt caagcgtctc agttaaatgc 19320

agtggttgac ttgcaggaca gaaacacaga actttcttac caactcttgc ttgactctct 19380

gggcgacaga accagatact ttagcatgtg gaatcaggct gtggacagtt atgatcctga 19440

tgtacgtgtt attgaaaatc atggtgtgga agatgaactt cccaactact gttttccact 19500

ggacggcata ggtgttccaa caaccagtta caaatcaata gttccaaatg gagacaatgc 19560

gcctaattgg aaggaacctg aagtaaatgg aacaagtgag atcggacagg gtaatttgtt 19620

tgccatggaa attaaccttc aagccaatct atggcgaagt ttcctttatt ccaatgtggc 19680

tctatatctc ccagactcgt acaaatacac cccgtccaat gtcactcttc cagaaaacaa 19740

aaacacctac gactacatga acgggcgggt ggtgccgcca tctctagtag acacctatgt 19800

[0184]

gaacattggt gccaggtggt ctctggatgc catggacaat gtcaacccat tcaaccacca 19860

ccgtaacgct ggcttgcgtt accgatccat gcttctgggt aacggacgtt atgtgccttt 19920

ccacatacaa gtgcctcaaa aattcttcgc tgttaaaaac ctgctgcttc tcccaggctc 19980

ctacacttat gagtggaact ttaggaagga tgtgaacatg gttctacaga gttccctcgg 20040

taacgacctg cgggtagatg gcgccagcat cagtttcacg agcatcaacc tctatgctac 20100

ttttttcccc atggctcaca acaccgcttc cacccttgaa gccatgctgc ggaatgacac 20160

caatgatcag tcattcaacg actacctatc tgcagctaac atgctctacc ccattcctgc 20220

caatgcaacc aatattccca tttccattcc ttctcgcaac tgggcggctt tcagaggctg 20280

gtcatttacc agactgaaaa ccaaagaaac tccctctttg gggtctggat ttgaccccta 20340

ctttgtctat tctggttcta ttccctacct ggatggtacc ttctacctga accacacttt 20400

taagaaggtt tccatcatgt ttgactcttc agtgagctgg cctggaaatg acaggttact 20460

atctcctaac gaatttgaaa taaagcgcac tgtggatggc gaaggctaca acgtagccca 20520

atgcaacatg accaaagact ggttcttggt acagatgctc gccaactaca acatcggcta 20580

tcagggcttc tacattccag aaggatacaa agatcgcatg tattcatttt tcagaaactt 20640

ccagcccatg agcaggcagg tggttgatga ggtcaattac aaagacttca aggccgtcgc 20700

cataccctac caacacaaca actctggctt tgtgggttac atggctccga ccatgcgcca 20760

aggtcaaccc tatcccgcta actatcccta tccactcatt ggaacaactg ccgtaaatag 20820

tgttacgcag aaaaagttct tgtgtgacag aaccatgtgg cgcataccgt tctcgagcaa 20880

cttcatgtct atgggggccc ttacagactt gggacagaat atgctctatg ccaactcagc 20940

tcatgctctg gacatgacct ttgaggtgga tcccatggat gagcccaccc tgctttatct 21000

tctcttcgaa gttttcgacg tggtcagagt gcatcagcca caccgcggca tcatcgaggc 21060

agtctacctg cgtacaccgt tctcggccgg taacgctacc acgtaagaag cttcttgctt 21120

cttgcaaata gcagctgcaa ccatggcctg cggatcccaa aacggctcca gcgagcaaga 21180

gctcagagcc attgtccaag acctgggttg cggaccctat tttttgggaa cctacgataa 21240

gcgcttcccg gggttcatgg cccccgataa gctcgcctgt gccattgtaa atacggccgg 21300

acgtgagacg gggggagagc actggttggc tttcggttgg aacccacgtt ctaacacctg 21360

[0185] ctacctttt gatccttttg gattctcgga tgatcgtctc aaacagattt accagtttga 21420

atatgagggt ctcctgcgcc gcagcgctct tgctaccaag gaccgctgta ttacgctgga 21480

aaaatctacc cagaccgtgc agggtccccg ttctgccgcc tgcggacttt tctgctgcat 21540

gttccttcac gcctttgtgc actggcctga ccgtcccatg gacggaaacc ccaccatgaa 21600

attgctaact ggagtgccaa acaacatgct tcattctcct aaagtccagc ccaccctgtg 21660

tgacaatcaa aaagcactct accattttct taatacccat tcgccttatt ttcgctccca 21720

tcgtacacac atcgaaaggg ccactgcgtt cgaccgtatg gatgttcaat aatgactcat 21780

gtaaacaacg tgttcaataa acatcacttt atttttttac atgtatcaag gctctgcatt 21840

acttatttat ttacaagtcg aatgggttct gacgagaatc agaatgaccc gcaggcagtg 21900

atacgttgcg gaactgatac ttgggttgcc acttgaattc gggaatcacc aacttgggaa 21960

ccggtatatc gggcaggatg tcactccaca gctttctggt cagctgcaaa gctccaagca 22020

ggtcaggagc cgaaatcttg aaatcacaat taggaccagt gctttgagcg cgagagttgc 22080

ggtacaccgg attgcagcac tgaaacacca tcagcgacgg atgtctcacg cttgccagca 22140

cggtgggatc tgcaatcatg cccacatcca gatcttcagc attggcaatg ctgaacgggg 22200

tcatcttgca ggtctgccta cccatggcgg gcacccaatt aggcttgtgg ttgcaatcgc 22260

agtgcagggg gatcagtatc atcttggcct gatcctgtct gattcctgga tacacggctc 22320

tcatgaaagc atcatattgc ttgaaagcct gctgggcttt actaccctcg gtataaaaca 22380

tcccgcagga cctgctcgaa aactggttag ctgcacagcc ggcatcattc acacagcagc 22440

gggcgtcatt gttagctatt tgcaccacac ttctgcccca gcggttttgg gtgattttgg 22500

ttcgctcggg attctccttt aaggctcgtt gtccgttctc gctggccaca tccatctcga 22560

taatctgctc cttctgaatc ataatattgc catgcaggca cttcagcttg ccctcataat 22620

cattgcagcc atgaggccac aacgcacagc ctgtacattc ccaattatgg tgggcgatct 22680

gagaaaaaga atgtatcatt ccctgcagaa atcttcccat catcgtgctc agtgtcttgt 22740

gactagtgaa agttaactgg atgcctcggt gctcctcgtt tacgtactgg tgacagatgc 22800

gcttgtattg ttcgtgttgc tcaggcatta gtttaaaaga ggttctaagt tcgttatcca 22860

gcctgtactt ctccatcagc agacacatca cttccatgcc tttctcccaa gcagacacca 22920

ggggcaagct aatcggattc ttaacagtgc aggcagcagc tcctttagcc agagggtcat 22980

[0186]

ctttagcgat cttctcaatg cttcttttgc catccttctc aacgatgcgc acgggcgggt 23040

agctgaaacc cactgctaca agttgcgcct cttctctttc ttcttcgctg tcttgactga 23100

tgtcttgcat ggggatatgt ttggtcttcc ttggcttctt tttgggggggt atcggaggag 23160

gaggactgtc gctccgttcc ggagacaggg aggattgtga cgtttcgctc accattacca 23220

actgactgtc ggtagaagaa cctgacccca cacggcgaca ggtgtttctc ttcgggggca 23280

gaggtggagg cgattgcgaa gggctgcggt ccgacctgga aggcggatga ctggcagaac 23340

cccttccgcg ttcgggggtg tgctccctgt ggcggtcgct taactgattt ccttcgcggc 23400

tggccattgt gttctcctag gcagagaaac aacagacatg gaaactcagc cattgctgtc 23460

aacatcgcca cgagtgccat cacatctcgt cctcagcgac gaggaaaagg agcagagctt 23520

aagcattcca ccgcccagtc ctgccaccac ctctacccta gaagataagg aggtcgacgc 23580

atctcatgac atgcagaata aaaaagcgaa agagtctgag acagacatcg agcaagaccc 23640

gggctatgtg acaccggtgg aacacgagga agagttgaaa cgctttctag agagagagga 23700

tgaaaactgc ccaaaacaac gagcagataa ctatcaccaa gatgctggaa atagggatca 23760

gaacaccgac tacctcatag ggcttgacgg ggaagacgcg ctccttaaac atctagcaag 23820

acagtcgctc atagtcaagg atgcattatt ggacagaact gaagtgccca tcagtgtgga 23880

agagctcagc cgcgcctacg agcttaacct cttttcacct cgtactcccc ccaaacgtca 23940

gccaaacggc acctgcgagc caaatcctcg cttaaacttt tatccagctt ttgctgtgcc 24000

agaagtactg gctacctatc acatcttttt taaaaatcaa aaaattccag tctcctgccg 24060

cgctaatcgc acccgcgccg atgccctact caatctggga cctggttcac gcttacctga 24120

tatagcttcc ttggaagagg ttccaaagat cttcgagggt ctgggcaata atgagactcg 24180

ggccgcaaat gctctgcaaa agggagaaaa tggcatggat gagcatcaca gcgttctggt 24240

ggaattggaa ggcgataatg ccagactcgc agtactcaag cgaagcatcg aggtcacaca 24300

cttcgcatat cccgctgtca acctgccccc taaagtcatg acggcggtca tggaccagtt 24360

actcattaag cgcgcaagtc ccctttcaga agacatgcat gacccagatg cctgtgatga 24420

gggtaaacca gtggtcagtg atgagcagct aacccgatgg ctgggcaccg actctcccag 24480

ggatttggaa gagcgtcgca agcttatgat ggccgtggtg ctggttaccg tagaactaga 24540

[0187] gtgtctccga cgtttcttta ccgattcaga aaccttgcgc aaactcgaag agaatctgca 24600

ctacactttt agacacggct ttgtgcggca ggcatgcaag atatctaacg tggaactcac 24660

caacctggtt tcctacatgg gtattctgca tgagaatcgc ctaggacaaa gcgtgctgca 24720

cagcaccctg aaggggggaag cccgccgtga ttacatccgc gattgtgtct atctgtacct 24780

gtgccacacg tggcaaaccg gcatgggtgt atggcagcaa tgtttagaag aacagaactt 24840

gaaagagctt gacaagctct tacagaaatc tcttaaggtt ctgtggacag ggttcgacga 24900

gcgcaccgtc gcttccgacc tggcagacct catcttccca gagcgtctca gggttacttt 24960

gcgaaacgga ttgcctgact ttatgagcca gagcatgctt aacaattttc gctctttcat 25020

cctggaacgc tccggtatcc tgcccgccac ctgctgcgca ctgccctccg actttgtgcc 25080

tctcacctac cgcgagtgcc ccccgccgct atggagtcac tgctacctgt tccgtctggc 25140

caactatctc tcctaccact cggatgtgat cgaggatgtg agcggagacg gcttgctgga 25200

gtgtcactgc cgctgcaatc tgtgcacgcc ccaccggtcc ctagcttgca acccccagtt 25260

gatgagcgaa acccagataa taggcacctt tgaattgcaa ggccccagca gccaaggcga 25320

tgggtcttct cctgggcaaa gtttaaaact gaccccggga ctgtggacct ccgcctactt 25380

gcgcaagttt gctccggaag attaccaccc ctatgaaatc aagttctatg aggaccaatc 25440

acagcctcca aaggccgaac tttcggcctg cgtcatcacc cagggggcaa ttctggccca 25500

attgcaagcc atccaaaaat cccgccaaga atttctactg aaaaagggta agggggtcta 25560

ccttgacccc cagaccggcg aggaactcaa cacaaggttc cctcaggatg tcccaacgac 25620

gagaaaacaa gaagttgaag gtgcagccgc cgcccccaga agatatggag gaagattggg 25680

acagtcaggc agaggaggcg gaggaggaca gtctggagga cagtctggag gaagacagtt 25740

tggaggagga aaacgaggag gcagaggagg tggaagaagt aaccgccgac aaacagttat 25800

cctcggctgc ggagacaagc aacagcgcta ccatctccgc tccgagtcga ggaacccggc 25860

ggcgtcccag cagtagatgg gacgagaccg gacgcttccc gaacccaacc agcgcttcca 25920

agaccggtaa gaaggatcgg cagggataca agtcctggcg ggggcataag aatgccatca 25980

tctcctgctt gcatgagtgc gggggcaaca tatccttcac gcggcgctac ttgctattcc 26040

accatggggt gaactttccg cgcaatgttt tgcattacta ccgtcacctc cacagcccct 26100

actatagcca gcaaatcccg gcagtctcga cagataaaga cagcggcggc gacctccaac 26160

[0188]

agaaaaccag cagcggcagt tagaaaatac acaacaagtg cagcaacagg aggattaaag 26220

attacagcca acgagccagc gcaaacccga gagttaagaa atcggatctt tccaaccctg 26280

tatgccatct tccagcagag tcggggtcaa gagcaggaac tgaaaataaa aaaccgatct 26340

ctgcgttcgc tcaccagaag ttgtttgtat cacaagagcg aagatcaact tcagcgcact 26400

ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag tactgcgcgc tgactcttaa agagtaggca 26460

gcgaccgcgc ttattcaaaa aaggcgggaa ttacatcatc ctcgacatga gtaaagaaat 26520

tcccacgcct tacatgtgga gttatcaacc ccaaatggga ttggcggcag gcgcctccca 26580

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggcct tctatgattt ctcgagttaa 26640

tgatatacgc gcctaccgaa accaaatact tttggaacag tcagctctta ccaccacgcc 26700

ccgccaacac cttaatccca gaaattggcc cgccgcccta gtgtaccagg aaagtcccgc 26760

tcccaccact gtattacttc ctcgagacgc ccaggccgaa gtccaaatga ctaatgcagg 26820

tgcgcagtta gctggcggct ccaccctatg tcgtcacagg cctcggcata atataaaacg 26880

cctgatgatc agaggccgag gtatccagct caacgacgag tcggtgagct ctccgcttgg 26940

tctacgacca gacggaatct ttcagattgc cggctgcggg agatcttcct tcacccctcg 27000

tcaggctgtt ctgactttgg aaagttcgtc ttcgcaaccc cgctcgggcg gaatcgggac 27060

cgttcaattt gtggaggagt ttactccctc tgtctacttc aaccccttct ccggatctcc 27120

tgggcattac ccggacgagt tcataccgaa cttcgacgcg attagcgagt cagtggacgg 27180

ctacgattga tgtctggtga cgcggctgag ctatctcggc tgcgacatct agaccactgc 27240

cgccgctttc gctgctttgc ccgggaactc attgagttca tctacttcga actccccaag 27300

gatcaccctc aaggtccggc ccacggagtg cggatttcta tcgaaggcaa aatagactct 27360

cgcctgcaac gaattttctc ccagcggccc gtgctgatcg agcgagacca gggaaacacc 27420

acggtttcca tctactgcat ttgtaatcac cccggattgc atgaaagcct ttgctgtctt 27480

atgtgtactg agtttaataa aaactgaatt aagactctcc tacggactgc cgcttcttca 27540

acccggattt tacaaccaga agaacgaaac ttttcctgtc gtccaggact ctgttaactt 27600

caccttcct actcacaaac tagaagctca acgactacac cgcttttcca gaagcatttt 27660

ccctactaat actactttca aaaccggagg tgagctccaa ggtcttccta cagaaaaccc 27720

[0189] ttgggtggaa gcgggccttg tagtgctagg aattcttgcg ggtgggcttg tgattattct 27780

ttgctaccta tacacacctt gcttcacttt cttagtggtg ttgtggtatt ggtttaaaaa 27840

atggggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg ttctgccaat 27900

tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc acccgacaca 27960

agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg acaaaaattt 28020

acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga tactaagggt 28080

tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa gaccctatgc 28140

ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga 28200

aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc 28260

aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta aaggggatgt 28320

caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca gagcggccgc 28380

atgaccaaga gagtccggct cagtgactcc ttcaaccctg tctaccccta tgaagatgaa 28440

agcacctccc aacacccctt tataaaccca gggtttattt ccccaaatgg cttcacacaa 28500

agcccaaacg gagttcttac tttaaaatgt ttaaccccac taacaaccac aggcggatct 28560

ctacagctaa aagtgggagg gggacttaca gtggatgaca ccaacggttt tttgaaagaa 28620

aacataagtg ccaccacacc actcgttaag actggtcact ctataggttt accactagga 28680

gccggattgg gaacgaatga aaataaactt tgtatcaaat taggacaagg acttacattc 28740

aattcaaaca acatttgcat tgatgacaat attaacacct tatggacagg agtcaacccc 28800

accgaagcca actgtcaaat catgaactcc agtgaatcta atgattgcaa attaattcta 28860

acactagtta aaactggagc actagtcact gcatttgttt atgttatagg agtatctaac 28920

aattttaata tgctaactac acacagaaat ataaatttta ctgcagagct gtttttcgat 28980

tctactggta atttactaac tagactctca tccctcaaaa ctccacttaa tcataaatca 29040

ggacaaaaca tggctactgg tgccattact aatgctaaag gtttcatgcc cagcacgact 29100

gcctatcctt tcaatgataa ttctagagaa aaagaaaact acatttacgg aacttgttac 29160

tacacagcta gtgatcgcac tgcttttccc attgacatat ctgtcatgct taaccgaaga 29220

gcaataaatg acgagacatc atattgtatt cgtataactt ggtcctggaa cacaggagat 29280

gccccagagg tgcaaacctc tgctacaacc ctagtcacct ccccatttac cttttactac 29340

[0190]

atcagagaag acgactgaca aataaagttt aacttgttta tttgaaaatc aattcacaaa 29400

atccgagtag ttattttgcc tccccttcc catttaacag aatacaccaa tctctcccca 29460

cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca tggttttaga ttccacattc 29520

caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag ataaaaatcc atcgggatag 29580

tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg actccggagt ctggatcacg 29640

gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa cggtatcgga cgattgtgtc 29700

tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt gcgactgctg tttatgggat 29760

cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct taacatcaac tttctggtgc 29820

gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt gcagtaggta caacacatta 29880

ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca gccaaaactc atatctgata 29940

taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata aattaaatga cgttccctca 30000

aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg catattaaca atctgtctgt 30060

accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac cttccggaac cacactgcca 30120

acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg attacaatga caatgaagaa 30180

cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat atctatagtg gcacaacata 30240

gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc aggatttaga aacatatccc 30300

agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga acaaggaaga ccacgaacac 30360

aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa cagcgggtgg tcttcagtca 30420

tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg ggctctggtg taagggtgat 30480

gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat aatggagttg cttcctgaca 30540

ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac acactcttct tcgccttcta 30600

tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca accacactct taagttggtc 30660

aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc atctaatcgt tctgaggaaa 30720

tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag aggagaggga agagacggaa 30780

gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact tcaaattgta gatcgcgcag 30840

atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca gctagatcaa aagaaatgcg 30900

[0191] attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc acgcgcacat ccaagaacaa 30960

aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc atcatattac attcctgcac 31020

cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt cgtgtcagtt cttgtggtaa 31080

atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc tccaccacca ttcttaaaca 31140

caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct gtagcgaatt gagaatggca 31200

acatcaattg acatgccctt ggctctaagt tcttctttaa gttctagttg taaaaactct 31260

ctcatattat caccaaactg cttagccaga agcccccggg gaacaagagc aggggacgct 31320

acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag caaaaacaag attggaataa 31380

gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg aaatataatc aggcagagtt 31440

tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa cattcaaaac ctctgggatg 31500

caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta gttttgaatt agtctgcaaa 31560

aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac gaacagatgg ataaatcagt 31620

ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac cctcgtaaaa cctgtcatca 31680

tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag catgaataat tcttgatgaa 31740

gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa aacagccaac atagcctttg 31800

ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc ctcgcggata caaagtaaaa 31860

ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct gttcaggcaa cgtcgccccc 31920

ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg cttaccagac aaagtacagc 31980

gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct ctccacaata tatatataca 32040

caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa tcccgccaaa cccaacacac 32100

accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact tccgcaatcc caacaggcgt 32160

aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt gcaacgtcat tttcccacgg 32220

tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca ccacacgatc cacacttttt 32280

aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata aggtatatta tatagatagg 32340

<210> 35
<211> 36280
<212> DNA
<213> 人工序列

[0192]

<220>
<223> 质粒pNG-62

<400> 35
ggcgcgccta tctatataat ataccttata gatggaatgg tgccaatatg taaatgaggt 60

gattttaaaa agtgtggatc gtgtggtgat tggctgtggg gttaacggct aaaaggggcg 120

gtgcgaccgt gggaaaatga cgttttgtgg gggtggagtt tttttgcaag ttgtcgcggg 180

aaatgtgacg cataaaaagg ctttttttctc acggaactac ttagttttcc cacggtattt 240

aacaggaaat gaggtagttt tgaccggatg caagtgaaaa ttgttgattt tcgcgcgaaa 300

actgaatgag gaagtgtttt tctgaataat gtggtattta tggcagggtg gagtatttgt 360

tcagggccag gtagactttg acccattacg tggaggtttc gattaccgtg ttttttacct 420

gaatttccgc gtaccgtgtc aaagtcttct gtttttacgt aggtgtcagc tgatcgctag 480

ggtatttata cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt gagtgccagc gagaagagtt 540

ttctcctctg cgccggcagt ttaataataa aaaaatgaga gatttgcgat ttctgcctca 600

ggaaataatc tctgctgaga ctggaaatga aatattggag cttgtggtgc acgccctgat 660

gggagacgat ccggagccac ctgtgcagct ttttgagcct cctacgcttc aggaactgta 720

tgatttagag gtagagggat cggaggattc taatgaggaa gctgtaaatg gctttttac 780

cgattctatg cttttagctg ctaatgaagg gttagaatta gatccgcctt tggacacttt 840

tgatactcca ggggtaattg tggaaagcgg tacaggtgta agaaaattac ctgatttgag 900

ttccgtggac tgtgatttgc actgctatga agacgggttt cctccgagtg atgaggagga 960

ccatgaaaag gagcagtcca tgcagactgc agcgggtgag ggagtgaagg ctgccaatgt 1020

tggttttcag ttggattgcc cggagcttcc tggacatggc tgtaagtctt gtgaatttca 1080

caggaaaaat actggagtaa aggaactgtt atgttcgctt tgttatatga gaacgcactg 1140

ccactttatt tacagtaagt gtgtttaagt taaaatttaa aggaatatgc tgtttttcac 1200

atgtatattg agtgtgagtt ttgtgcttct tattataggt cctgtgtctg atgctgatga 1260

atcaccatct cctgattcta ctacctcacc tcctgagatt caagcacctg ttcctgtgga 1320

cgtgcgcaag cccattcctg tgaagcttaa gcctgggaaa cgtccagcag tggaaaaact 1380

tgaggacttg ttacagggtg gggacggacc tttggacttg agtacacgga aacgtccaag 1440

[0193] acaataagtg ttccatatcc gtgtttactt aaggtgacgt caatatttgt gtgacagtgc 1500

aatgtaataa aaatatgtta actgttcact ggtttttatt gctttttggg cggggactca 1560

ggtatataag tagaagcaga cctgtgtggt tagctcatag gagctggctt tcatccatgg 1620

aggtttgggc cattttggaa gaccttagga agactaggca actgttagag aacgcttcgg 1680

acggagtctc cggtttttgg agattctggt tcgctagtga attagctagg gtagttttta 1740

ggataaaaca ggactataaa caagaatttg aaaagttgtt ggtagattgc ccaggacttt 1800

ttgaagctct taatttgggc catcaggttc actttaaaga aaaagtttta tcagttttag 1860

acttttcaac cccaggtaga actgctgctg ctgtggcttt tcttactttt atattagata 1920

aatggatccc gcagactcat ttcagcaggg gatacgtttt ggatttcata gccacagcat 1980

tgtggagaac atggaaggtt cgcaagatga ggacaatctt aggttactgg ccagtgcagc 2040

ctttgggtgt agcgggaatc ctgaggcatc caccggtcat gccagcggtt ctggaggagg 2100

aacagcaaga ggacaacccg agagccggcc tggaccctcc agtggaggag gcggagtagc 2160

tgacttgtct cctgaactgc aacgggtgct tactggatct acgtccactg gacgggatag 2220

gggcgttaag agggagaggg catctagtgg tactgatgct agatctgagt tggctttaag 2280

tttaatgagt cgcagacgtc ctgaaaccat ttggtggcat gaggttcaga aagagggaag 2340

ggatgaagtt tctgtattgc aggagaaata ttcactggaa caggtgaaaa catgttggtt 2400

ggagcctgag gatgattggg aggtggccat taaaaattat gccaagatag ctttgaggcc 2460

tgataaacag tataagatta ctagacggat taatatccgg aatgcttgtt acatatctgg 2520

aaatggggct gaggtggtaa tagatactca agacaaggca gttattagat gctgcatgat 2580

ggatatgtgg cctggggtag tcggtatgga agcagtaact tttgtaaatg ttaagtttag 2640

gggagatggt tataatggaa tagtgtttat ggccaatacc aaacttatat tgcatggttg 2700

tagctttttt ggtttcaaca atacctgtgt agatgcctgg ggacaggtta gtgtacgggg 2760

atgtagtttc tatgcgtgtt ggattgccac agctggcaga accaagagtc aattgtctct 2820

gaagaaatgc atatttcaaa gatgtaacct gggcattctg aatgaaggcg aagcaagggt 2880

ccgccactgc gcttctacag atactggatg ttttattttg attaagggaa atgccagcgt 2940

aaagcataac atgatttgcg gtgcttccga tgagaggcct tatcaaatgc tcacttgtgc 3000

tggtgggcat tgtaatatgc tggctactgt gcatattgtt tcccatcaac gcaaaaaatg 3060

[0194]

gcctgttttt gatcacaatg tgatgacgaa gtgtaccatg catgcaggtg ggcgtagagg 3120

aatgtttatg ccttaccagt gtaacatgaa tcatgtgaaa gtgttgttgg aaccagatgc 3180

cttttccaga atgagcctaa caggaatttt tgacatgaac atgcaaatct ggaagatcct 3240

gaggtatgat gatacgagat cgagggtacg cgcatgcgaa tgcggaggca agcatgccag 3300

gttccagccg gtgtgtgtag atgtgactga agatctcaga ccggatcatt tggttattgc 3360

ccgcactgga gcagagttcg gatccagtgg agaagaaact gactaaggtg agtattggga 3420

aaactttggg gtgggatttt cagatggaca gattgagtaa aaatttgttt tttctgtctt 3480

gcagctgtca tgagtggaaa cgcttctttt aaggggggag tcttcagccc ttatctgaca 3540

gggcgtctcc catcctgggc aggagttcgt cagaatgtta tgggatctac tgtggatgga 3600

agacccgtcc aacccgccaa ttcttcaacg ctgacctatg ctactttaag ttcttcacct 3660

ttggacgcag ctgcagctgc cgccgccgct tctgttgccg ctaacactgt gcttggaatg 3720

ggttactatg gaagcatcat ggctaattcc acttcctcta ataacccttc taccctgact 3780

caggacaagt tacttgtcct tttggcccag ctggaggctt tgacccaacg tctgggtgaa 3840

ctttctcagc aggtggtcga gttgcgagta caaactgagt ctgctgtcgg cacggcaaag 3900

tctaaataaa aaaatcccag aatcaatgaa taaataaaca agcttgttgt tgatttaaaa 3960

tcaagtgttt ttatttcatt tttcgcgcac ggtatgccct agaccaccga tctctatcat 4020

tgagaactcg gtggattttt tccaggatcc tatagaggtg ggattgaatg tttagataca 4080

tgggcattag gccgtctttg gggtggagat agctccattg aagggattca tgctccgggg 4140

tagtgttgta aatcacccag tcataacaag gtcgcagtgc atggtgttgc acaatatctt 4200

ttagaagtag gctgattgcc acagataagc ccttggtgta ggtgtttaca aaccggttga 4260

gctgggatgg gtgcattcgg ggtgaaatta tgtgcatttt ggattggatt tttaagttgg 4320

caatattgcc gccaagatcc cgtcttgggt tcatgttatg aaggaccacc aagacggtgt 4380

atccggtaca tttaggaaat ttatcgtgca gcttggatgg aaaagcgtgg aaaaatttgg 4440

agacaccctt gtgtcctcca agattttcca tgcactcatc catgataata gcaatggggc 4500

cgtgggcagc ggcgcgggca aacacgttcc gtgggtctga cacatcatag ttatgttcct 4560

gagttaaatc atcataagcc attttaatga atttggggcg gagagtacca gattggggta 4620

[0195] tgaatgttcc ttcgggcccc ggagcatagt tcccctcaca gatttgcatt tcccaagctt 4680

tcagttccga gggtggaatc atgtccacct ggggggctat gaaaaacacc gtttctgggg 4740

cgggggtgat taattgtgat gatagcaaat ttctgagcaa ttgagatttg ccacatccgg 4800

tggggccata aatgattccg attacgggtt gcaggtggta gtttagggaa cggcaactgc 4860

cgtcttctcg aagcaagggg gccacctcgt tcatcatttc ccttacatgc atattttccc 4920

gcaccaaatc cattaggagg cgctctcctc ctagtgatag aagttcttgt agtgaggaaa 4980

agtttttcag cggtttcaga ccgtcagcca tgggcatttt ggagagagtt tgctgcaaaa 5040

gttctagtct gttccacagt tcagtgatgt gttctatggc atctcgatcc agcagacctc 5100

ctcgtttcgc gggtttggac ggctcctgga atagggtatg agacgatggg cgtccagcgc 5160

tgccagggtt cggtccttcc agggtctcag tgttcgagtc agggttgttt ccgtcacagt 5220

gaaggggtgt gcgcctgctt gggcgcttgc cagggtgcgc ttcagactca tcctgctggt 5280

cgaaaacttc tgtcgcttgg cgccctgtat gtcggccaag tagcagttta ccatgagttc 5340

gtagttgagc gcctcggctg cgtggccttt ggcgcggagc ttacctttgg aagttttctt 5400

gcataccggg cagtataggc atttcagcgc atacaacttg ggcgcaagga aaacggattc 5460

tggggagtat gcatctgcgc cgcaggaggc gcaaacagtt tcacattcca ccagccaggt 5520

taaatccggt tcattggggt caaaaacaag ttttccgcca tatttttga tgcgtttctt 5580

acctttggtc tccatgagtt cgtgtcctcg ttgagtgaca aacaggctgt ccgtgtcccc 5640

gtagactgat tttacaggcc tcttctccag tggagtgcct cggtcttctt cgtacaggaa 5700

ctctgaccac tctgatacaa aggcgcgcgt ccaggccagc acaaaggagg ctatgtggga 5760

ggggtagcga tcgttgtcaa ccaggggtc caccttttcc aaagtatgca aacacatgtc 5820

accctcttca acatccagga atgtgattgg cttgtaggtg tatttcacgt gacctggggt 5880

ccccgctggg ggggtataaa agggggcggt tctttgctct tcctcactgt cttccggatc 5940

gctgtccagg aacgtcagct gttggggtag gtattccctc tcgaaggcgg gcatgacctc 6000

tgcactcagg ttgtcagttt ctaagaacga ggaggatttg atattgacag tgccggttga 6060

gatgcctttc atgaggtttt cgtccatctg gtcagaaaac acaatttttt tattgtcaag 6120

tttggtggca aatgatccat acagggcgtt ggataaaagt ttggcaatgg atcgcatggt 6180

ttggttcttt tccttgtccg cgcgctcttt ggcggcgatg ttgagttgga catactcgcg 6240

[0196]

tgccaggcac ttccattcgg ggaagatagt tgttaattca tctggcacga ttctcacttg 6300

ccaccctcga ttatgcaagg taattaaatc cacactggtg gccacctcgc ctcgaagggg 6360

ttcattggtc caacagagcc tacctccttt cctagaacag aaaggggaa gtgggtctag 6420

cataagttca tcgggagggt ctgcatccat ggtaaagatt cccggaagta aatccttatc 6480

aaaatagctg atgggagtgg ggtcatctaa ggccatttgc cattctcgag ctgccagtgc 6540

gcgctcatat gggttaaggg gactgcccca tggcatggga tgggtgagtg cagaggcata 6600

catgccacag atgtcataga cgtagatggg atcctcaaag atgcctatgt aggttggata 6660

gcatcgcccc cctctgatac ttgctcgcac atagtcatat agttcatgtg atggcgctag 6720

cagccccgga cccaagttgg tgcgattggg tttttctgtt ctgtagacga tctggcgaaa 6780

gatggcgtga gaattggaag agatggtggg tctttgaaaa atgttgaaat gggcatgagg 6840

tagacctaca gagtctctga caaagtgggc ataagattct tgaagcttgg ttaccagttc 6900

ggcggtgaca agtacgtcta gggcgcagta gtcaagtgtt tcttgaatga tgtcataacc 6960

tggttggttt ttcttttccc acagttcgcg gttgagaagg tattcttcgc gatccttcca 7020

gtactcttct agcggaaacc cgtctttgtc tgcacggtaa gatcctagca tgtagaactg 7080

attaactgcc ttgtaagggc agcagccctt ctctacgggt agagagtatg cttgagcagc 7140

ttttcgtagc gaagcgtgag taagggcaaa ggtgtctctg accatgactt tgaggaattg 7200

gtatttgaag tcgatgtcgt cacaggctcc ctgttcccag agttggaagt ctacccgttt 7260

cttgtaggcg gggttgggca aagcgaaagt aacatcattg aagagaatct tgccggccct 7320

gggcatgaaa ttgcgagtga tgcgaaaagg ctgtggtact tccgctcggt tattgataac 7380

ctgggcagct aggacgatct cgtcgaaacc gttgatgttg tgtcctacga tgtataattc 7440

tatgaaacgc ggcgtgcctc tgacgtgagg tagcttactg agctcatcaa aggttaggtc 7500

tgtggggtca gataaggcgt agtgttcgag agcccattcg tgcaggtgag gattcgcttt 7560

aaggaaggag gaccagaggt ccactgccag tgctgtttgt aactggtccc ggtactgacg 7620

aaaatgccgt ccgactgcca ttttttctgg ggtgacgcaa tagaaggttt gggggtcctg 7680

ccgccagcga tcccacttga gttttatggc gaggtcatag gcgatgttga cgagccgctg 7740

gtctccagag agtttcatga ccagcatgaa ggggattagc tgcttgccaa aggaccccat 7800

[0197] ccaggtgtag gtttccacat cgtaggtgag aaagagcctt tctgtgcgag gatgagagcc 7860

aatcgggaag aactggatct cctgccacca gttggaggaa tggctgttga tgtgatggaa 7920

gtagaactcc ctgcgacgcg ccgagcattc atgcttgtgc ttgtacagac ggccgcagta 7980

gtcgcagcgt tgcacgggtt gtatctcgtg aatgagttgt acctggcttc ccttgacgag 8040

aaatttcagt gggaagccga ggcctggcga ttgtatctcg tgctttacta tgttgtctgc 8100

atcggcctgt tcatcttctg tctcgatggt ggtcatgctg acgagccctc gcgggaggca 8160

agtccagacc tcggcgcggc aggggcggag ctcgaggacg agagcgcgca ggctggagct 8220

gtccagggtc ctgagacgct gcggactcag gttagtaggc agtgtcagga gattaacttg 8280

catgatcttt tggagggcgt gcgggaggtt cagatagtac ttgatctcaa cgggtccgtt 8340

ggtggagatg tcgatggctt gcagggttcc gtgtcccttg ggcgctacca ccgtgccctt 8400

gtttttcatt ttggacggcg gtggctctgt tgcttcttgc atgtttagaa gcggtgtcga 8460

gggcgcgcac cgggcggcag gggcggctcg ggacccggcg gcatggctgg cagtggtacg 8520

tcggcgccgc gcgcgggtag gttctggtac tgcgccctga gaagactcgc atgcgcgacg 8580

acgcggcggt tgacatcctg gatctgacgc ctctgggtga aagctaccgg ccccgtgagc 8640

[0198]

ttgaacctga aagagagttc aacagaatca atctcggtat cgttgacggc ggcttgccta 8700

aggatttctt gcacgtcacc agagttgtcc tggtaggcga tctccgccat gaactgctcg 8760

atctcttcct cttgaagatc tccgcggccc gctctctcga cggtggccgc gaggtcgttg 8820

gagatgcgcc caatgagttg agagaatgca ttcatgcccg cctcgttcca gacgcggctg 8880

tagaccacgg cccccacggg atctctcgcg cgcatgacca cctgggcgag gttgagctcc 8940

acgtggcggg tgaagaccgc atagttgcat aggcgctgga aaaggtagtt gagtgtggtg 9000

gcgatgtgct cggtgacgaa gaaatacatg atccatcgtc tcagcggcat ctcgctgaca 9060

tcgcccagag cttccaagcg ctccatggcc tcgtagaagt ccacggcaaa attaaaaaac 9120

tgggagtttc gcgcggacac ggtcaactcc tcttccagaa gacggataag ttcggcgatg 9180

gtggtgcgca cctcgcgctc gaaagcccct gggatttctt cctcaatctc ttcttcttcc 9240

actaacatct cttcctcttc aggtggggct gcaggaggag ggggaacgcg gcgacgccgg 9300

cggcgcacgg gcagacggtc gatgaatctt tcaatgacct ctccgcggcg gcggcgcatg 9360

gtttcagtga cggcgcggcc gttctcgcgc ggtcgcagag taaaaacacc gccgcgcatc 9420

tccttaaagt ggtgactggg aggttctccg tttgggaggg agagggcgct gattatacat 9480

tttattaatt ggcccgtagg gactgcacgc agagatctga tcgtgtcaag atccacggga 9540

tctgaaaacc tttcgacgaa agcgtctaac cagtcacagt cacaaggtag gctgagtacg 9600

gcttcttgtg ggcgggggtg gttatgtgtt cggtctgggt cttctgtttc ttcttcatct 9660

cgggaaggtg agacgatgct gctggtgatg aaattaaagt aggcagttct aagacggcgg 9720

atggtggcga ggagcaccag gtctttgggt ccggcttgct ggatacgcag gcgattggcc 9780

attccccaag cattatcctg acatctagca agatctttgt agtagtcttg catgagccgt 9840

tctacgggca cttcttcctc acccgttctg ccatgcatac gtgtgagtcc aaatccgcgc 9900

attggttgta ccagtgccaa gtcagctacg actctttcgg cgaggatggc ttgctgtact 9960

tgggtaaggg tggcttgaaa gtcatcaaaa tccacaaagc ggtggtaagc tcctgtatta 10020

atggtgtaag cacagttggc catgactgac cagttaactg tctggtgacc agggcgcacg 10080

agctcggtgt atttaaggcg cgaataggcg cgggtgtcaa agatgtaatc gttgcaggtg 10140

cgcaccagat actggtaccc tataagaaaa tgcggcggtg gttggcggta gagaggccat 10200

cgttctgtag ctggagcgcc aggggcgagg tcttccaaca taaggcggtg atagccgtag 10260

atgtacctgg acatccaggt gattcctgcg gcggtagtag aagcccgagg aaactcgcgt 10320

acgcggttcc aaatgttgcg tagcggcatg aagtagttca ttgtaggcac ggtttgacca 10380

gtgaggcgcg cgcagtcatt gatgctctat agacacggag aaaatgaaag cgttcagcga 10440

ctcgactccg tagcctggag gaacgtgaac gggttgggtc gcggtgtacc ccggttcgag 10500

acttgtactc gagccggccg gagccgcggc taacgtggta ttggcactcc cgtctcgacc 10560

cagcctacaa aaatccagga tacggaatcg agtcgttttg ctggtttccg aatggcaggg 10620

aagtgagtcc tatttttttt ttttgccgct cagatgcatc ccgtgctgcg acagatgcgc 10680

ccccaacaac agccccctc gcagcagcag cagcagcaat cacaaaaggc tgtccctgca 10740

actactgcaa ctgccgccgt gagcggtgcg ggacagcccg cctatgatct ggacttggaa 10800

gagggcgaag gactggcacg tctaggtgcg ccttcacccg agcggcatcc gcgagttcaa 10860

ctgaaaaaag attctcgcga ggcgtatgtg ccccaacaga acctatttag agacagaagc 10920

ggcgaggagc cggaggagat gcgagcttcc cgctttaacg cgggtcgtga gctgcgtcac 10980

[0199] ggtttggacc gaagacgagt gttgcgggac gaggatttcg aagttgatga aatgacaggg 11040

atcagtcctg ccagggcaca cgtggctgca gccaaccttg tatcggctta cgagcagaca 11100

gtaaaggaag agcgtaactt ccaaaagtct tttaataatc atgtgcgaac cctgattgcc 11160

cgcgaagaag ttacccttgg tttgatgcat ttgtgggatt tgatggaagc tatcattcag 11220

aaccctacta gcaaacctct gaccgcccag ctgtttctgg tggtgcaaca cagcagagac 11280

aatgaggctt tcagagaggc gctgctgaac atcaccgaac ccgaggggag atggttgtat 11340

gatcttatca acattctaca gagtatcata gtgcaggagc ggagcctggg cctggccgag 11400

aaggtggctg ccatcaatta ctcggttttg agcttgggaa aatattacgc tcgcaaaatc 11460

tacaagactc catacgttcc catagacaag gaggtgaaga tagatgggtt ctacatgcgc 11520

atgacgctca aggtcttgac cctgagcgat gatcttgggg tgtatcgcaa tgacagaatg 11580

catcgcgcgg ttagcgccag caggaggcgc gagttaagcg acagggaact gatgcacagt 11640

ttgcaaagag ctctgactgg agctggaacc gagggtgaga attacttcga catgggagct 11700

gacttgcagt ggcagcctag tcgcagggct ctgagcgccg cgacggcagg atgtgagctt 11760

ccttacatag aagaggcgga tgaaggcgag gaggaagagg gcgagtactt ggaagactga 11820

tggcacaacc cgtgtttttt gctagatgga acagcaagca ccggatcccg caatgcgggc 11880

ggcgctgcag agccagccgt ccggcattaa ctcctcggac gattggaccc aggccatgca 11940

acgtatcatg gcgttgacga ctcgcaaccc cgaagccttt agacagcaac cccaggccaa 12000

ccgtctatcg gccatcatgg aagctgtagt gccttcccgc tctaatccca ctcatgagaa 12060

ggtcctggcc atcgtgaacg cgttggtgga gaacaaagct attcgtccag atgaggccgg 12120

actggtatac aacgctctct tagaacgcgt ggctcgctac aacagtagca atgtgcaaac 12180

caatttggac cgtatgataa cagatgtacg cgaagccgtg tctcagcgcg aaaggttcca 12240

gcgtgatgcc aacctgggtt cgctggtggc gttaaatgct ttcttgagta ctcagcctgc 12300

taatgtgccg cgtggtcaac aggattatac taacttttta agtgctttga gactgatggt 12360

atcagaagta cctcagagcg aagtgtatca gtccggtcct gattacttct ttcagactag 12420

cagacagggc ttgcagacgg taaatctgag ccaagctttt aaaaaccttt aaaggtttgt 12480

ggggagtgca tgccccggta ggagaaagag caaccgtgtc tagcttgtta actccgaact 12540

cccgcctatt attactgttg gtagctcctt tcaccgacag cggtagcatc gaccgtaatt 12600

[0200]

cctatttggg ttacctacta aacctgtatc gcgaagccat agggcaaagt caggtggacg 12660

agcagaccta tcaagaaatt acccaagtca gtcgcgcttt gggacaggaa gacactggca 12720

gtttggaagc cactctgaac ttcttgctta ccaatcggtc tcaaaagatc cctcctcaat 12780

atgctcttac tgcggaggag gagaggatcc ttagatatgt gcagcagagc gtgggattgt 12840

ttctgatgca agaggggcca actccgactg cagcactgga catgacagcg cgaaatatgg 12900

agcccagcat gtatgccagt aaccgacctt tcattaacaa actgctggac tacttgcaca 12960

gagctgccgc tatgaactct gattatttca ccaatgccat cttaaacccg cactggctgc 13020

ccccacctgg tttctacacg ggcgaatatg acatgcccga ccctaatgac ggatttctgt 13080

gggacgacgt ggacagcgat gttttttcac ctctttctga tcatcgcacg tggaaaaagg 13140

aaggcggcga tagaatgcat tcttctgcat cgctgtccgg ggtcatgggt gctaccgcgg 13200

ctgagcccga gtctgcaagt ccttttccta gtctaccctt ttctctacac agtgtacgta 13260

gcagcgaagt gggtagaata agtcgcccga gtttaatggg cgaagaggag tatctaaacg 13320

attccttgct cagaccggca agagaaaaaa atttcccaaa caatggaata gaaagtttgg 13380

tggataaaat gagtagatgg aagacttatg ctcaggatca cagagacgag cctgggatca 13440

tggggattac aagtagagcg agccgtagac gccagcgcca tgacagacag aggggtcttg 13500

tgtgggacga tgaggattcg gccgatgata gcagcgtgct ggacttgggt gggagaggaa 13560

ggggcaaccc gtttgctcat ttgcgccctc gcttgggtgg tatgttgtaa aaaaaaataa 13620

aaaaaaaact caccaaggcc atggcgacga gcgtacgttc gttcttcttt attatctgtg 13680

tctagtataa tgaggcgagt cgtgctaggc ggagcggtgg tgtatccgga gggtcctcct 13740

ccttcgtacg agagcgtgat gcagcagcag caggcgacgg cggtgatgca atccccactg 13800

gaggctccct ttgtgcctcc gcgatacctg gcacctacgg agggcagaaa cagcattcgt 13860

tattcggaac tggcacctca gtacgatacc accaggttgt atctggtgga caacaagtcg 13920

gcggacattg cttctctgaa ctatcagaat gaccacagca acttcttgac cacggtggtg 13980

caaaacaatg actttacccc tacggaagcc agcacccaga ccattaactt tgatgaacga 14040

tcgcggtggg gcggtcagct aaagaccatc atgcatacta acatgccaaa cgtgaacgag 14100

tatatgttta gtaacaagtt caaagcgcgt gtgatggtgt ccagaaaacc tcccgacggt 14160

[0201] gctgcagttg gggatactta tgatcacaag caggatattt tgaaatatga gtggttcgag 14220

tttactttgc cagaaggcaa cttttcagtt actatgacta ttgatttgat gaacaatgcc 14280

atcatagata attacttgaa agtgggtaga cagaatggag tgcttgaaag tgacattggt 14340

gttaagttcg acaccaggaa cttcaagctg ggatgggatc ccgaaaccaa gttgatcatg 14400

cctggagtgt atacgtatga agccttccat cctgacattg tcttactgcc tggctgcgga 14460

gtggatttta ccgagagtcg tttgagcaac cttcttggta tcagaaaaaa acagccattt 14520

caagagggtt ttaagatttt gtatgaagat ttagaaggtg gtaatattcc ggccctcttg 14580

gatgtagatg cctatgagaa cagtaagaaa gaacaaaaag ccaaaataga agctgctaca 14640

gctgctgcag aagctaaggc aaacatagtt gccagcgact ctacaagggt tgctaacgct 14700

ggagaggtca gaggagacaa ttttgcgcca acacctgttc cgactgcaga atcattattg 14760

gccgatgtgt ctgaaggaac ggacgtgaaa ctcactattc aacctgtaga aaaagatagt 14820

aagaatagaa gctataatgt gttggaagac aaaatcaaca cagcctatcg cagttggtat 14880

ctttcgtaca attatggcga tcccgaaaaa ggagtgcgtt cctggacatt gctcaccacc 14940

tcagatgtca cctgcggagc agagcaggtc tactggtcgc ttccagacat gatgaaggat 15000

cctgtcactt tccgctccac tagacaagtc agtaactacc ctgtggtggg tgcagagctt 15060

atgcccgtct tctcaaagag cttctacaac gaacaagctg tgtactccca gcagctccgc 15120

cagtccacct cgcttacgca cgtcttcaac cgctttcctg agaaccagat tttaatccgt 15180

ccgccggcgc ccaccattac caccgtcagt gaaaacgttc ctgctctcac agatcacggg 15240

accctgccgt tgcgcagcag tatccgggga gtccaacgtg tgaccgttac tgacgccaga 15300

cgccgcacct gtccctacgt gtacaaggca ctgggcatag tcgcaccgcg cgtcctttca 15360

agccgcactt tctaaaaaaa aaaaaaatgt ccattcttat ctcgcccagt aataacaccg 15420

gttggggtct gcgcgctcca agcaagatgt acggaggcgc acgcaaacgt tctacccaac 15480

atcctgtccg tgttcgcgga cattttcgcg ctccatgggg cgccctcaag ggccgcactc 15540

gcgttcgaac caccgtcgat gatgtaatcg atcaggtggt tgccgacgcc cgtaattata 15600

ctcctactgc gcctacatct actgtggatg cagttattga cagtgtagtg gctgacgctc 15660

gcaactatgc tcgacgtaag agccggcgaa ggcgcattgc cagacgccac cgagctacca 15720

ctgccatgcg agccgcaaga gctctgctac gaagagctag acgcgtgggg cgaagagcca 15780

[0202]

tgcttagggc ggccagacgt gcagcttcgg gcgccagcgc cggcaggtcc cgcaggcaag 15840

cagccgctgt cgcagcggcg actattgccg acatggccca atcgcgaaga ggcaatgtat 15900

actgggtgcg tgacgctgcc accggtcaac gtgtacccgt gcgcacccgt ccccctcgca 15960

cttagaagat actgagcagt ctccgatgtt gtgtcccagc ggcgaggatg tccaagcgca 16020

aatacaagga agaaatgctg caggttatcg cacctgaagt ctacggccaa ccgttgaagg 16080

atgaaaaaaa accccgcaaa atcaagcggg ttaaaaagga caaaaaagaa gaggaagatg 16140

gcgatgatgg gctggcggag tttgtgcgcg agtttgcccc acggcgacgc gtgcaatggc 16200

gtgggcgcaa agttcgacat gtgttgagac ctggaacttc ggtggtcttt acacccggcg 16260

agcgttcaag cgctactttt aagcgttcct atgatgaggt gtacggggat gatgatattc 16320

ttgagcaggc ggctgaccga ttaggcgagt ttgcttatgg caagcgtagt agaataactt 16380

ccaaggatga gacagtgtcg ataccccttgg atcatggaaa tcccacccct agtcttaaac 16440

cggtcacttt gcagcaagtg ttacccgtaa ctccgcgaac aggtgttaaa cgcgaaggtg 16500

aagatttgta tcccactatg caactgatgg tacccaaacg ccagaagttg gaggacgttt 16560

tggagaaagt aaaagtggat ccagatattc aacctgaggt taaagtgaga cccattaagc 16620

aggtagcgcc tggtctgggg gtacaaactg tagacattaa gattcccact gaaagtatgg 16680

aagtgcaaac tgaacccgca aagcctactg ccacctccac tgaagtgcaa acggatccat 16740

ggatgcccat gcctattaca actgacgccg ccggtcccac tcgaagatcc cgacgaaagt 16800

acggtccagc aagtctgttg atgcccaatt atgttgtaca cccatctatt attcctactc 16860

ctggttaccg aggcactcgc tactatcgca gccgaaacag tacctcccgc cgtcgccgca 16920

agacacctgc aaatcgcagt cgtcgccgta gacgcacaag caaaccgact cccggcgccc 16980

tggtgcggca agtgtaccgc aatggtagtg cggaaccttt gacactgccg cgtgcgcgtt 17040

accatccgag tatcatcact taatcaatgt tgccgctgcc tccttgcaga tatggccctc 17100

acttgtcgcc ttcgcgttcc catcactggt taccgaggaa gaaactcgcg ccgtagaaga 17160

gggatgttgg gacgcggaat gcgacgctac aggcgacggc gtgctatccg caagcaattg 17220

cggggtggtt ttttaccagc cttaattcca attatcgctg ctgcaattgg cgcgatacca 17280

ggcatagctt ccgtggcggt tcaggcctcg caacgacatt gacattggaa aaaaacgtat 17340

[0203] aaataaaaaa aaaaaaatac aatggactct gacactcctg gtcctgtgac tatgttttct 17400

tagagatgga agacatcaat ttttcatcct tggctccgcg acacggcacg aagccgtaca 17460

tgggcacctg gagcgacatc ggcacgagcc aactgaacgg gggcgccttc aattggagca 17520

gtatctggag cgggcttaaa aattttggct caaccataaa aacatacggg aacaaagctt 17580

ggaacagcag tacaggacag gcgcttagaa ataaacttaa agaccagaac ttccaacaaa 17640

aagtagtcga tgggatagct tccggcatca atggagtggt agatttggct aaccaggctg 17700

tgcagaaaaa gataaacagt cgtttggacc cgccgccagc aaccccaggt gaaatgcaag 17760

tggaggaaga aattcctccg ccagaaaaac gaggcgacaa gcgtccgcgt cccgatttgg 17820

aagagacgct ggtgacgcgc gtagatgaac cgccttctta tgaggaagca acgaagcttg 17880

gaatgcccac cactagaccg atagccccaa tggccaccgg ggtgatgaaa ccttctcagt 17940

tgcatcgacc cgtcaccttg gatttgcccc ctccccctgc tgctactgct gtacccgctt 18000

ctaagcctgt cgctgccccg aaaccagtcg ccgtagccag gtcacgtccc gggggcgctc 18060

ctcgtccaaa tgcgcactgg caaaatactc tgaacagcat cgtgggtcta ggcgtgcaaa 18120

gtgtaaaacg ccgtcgctgc ttttaattaa atatggagta gcgcttaact tgcctatctg 18180

tgtatatgtg tcattacacg ccgtcacagc agcagaggaa aaaaggaaga ggtcgtgcgt 18240

cgacgctgag ttactttcaa gatggccacc ccatcgatgc tgccccaatg ggcatacatg 18300

cacatcgccg gacaggatgc ttcggagtac ctgagtccgg gtctggtgca gttcgcccgc 18360

gccacagaca cctacttcaa tctgggaaat aagtttagaa atcccaccgt agcgccgacc 18420

cacgatgtga ccaccgaccg tagccagcgg ctcatgttgc gcttcgtgcc cgttgaccgg 18480

gaggacaata catactctta caaagtgcgg tacaccctgg ccgtgggcga caacagagtg 18540

ctggatatgg ccagcacgtt ctttgacatt aggggtgtgt tggacagagg tcccagtttc 18600

aaaccctatt ctggtacggc ttacaactcc ctggctccta aaggcgctcc aaatacatct 18660

cagtggattg cagaaggtgt aaaaaataca actggtgagg aacacgtaac agaagaggaa 18720

accaatacta ctacttacac ttttggcaat gctcctgtaa aagctgaagc tgaaattaca 18780

aaagaaggac tcccagtagg tttggaagtt tcagatgaag aaagtaaacc gatttatgct 18840

gataaaacat atcagccaga acctcagctg ggagatgaaa cttggactga ccttgatgga 18900

aaaaccgaaa agtatggagg cagggctctc aaacccgata ctaagatgaa accatgctac 18960

[0204]

gggtcctttg ccaaacctac taatgtgaaa ggcggtcagg caaaacaaaa aacaacggag 19020

cagccaaatc agaaagtcga atatgatatc gacatggagt tttttgatgc ggcatcgcag 19080

aaaacaaact taagtcctaa aattgtcatg tatgcagaaa atgtaaattt ggaaactcca 19140

gacactcatg tagtgtacaa acctggaaca gaagacacaa gttccgaagc taatttggga 19200

caacaatcta tgcccaacag acccaactac attggcttca gagataactt tattggactt 19260

atgtactata acagtactgg taacatgggg gtgctggctg gtcaagcgtc tcagttaaat 19320

gcagtggttg acttgcagga cagaaacaca gaactttctt accaactctt gcttgactct 19380

ctgggcgaca gaaccagata ctttagcatg tggaatcagg ctgtggacag ttatgatcct 19440

gatgtacgtg ttattgaaaa tcatggtgtg gaagatgaac ttcccaacta ctgttttcca 19500

ctggacggca taggtgttcc aacaaccagt tacaaatcaa tagttccaaa tggagacaat 19560

gcgcctaatt ggaaggaacc tgaagtaaat ggaacaagtg agatcggaca gggtaatttg 19620

tttgccatgg aaattaacct tcaagccaat ctatggcgaa gtttccttta ttccaatgtg 19680

gctctatatc tcccagactc gtacaaatac accccgtcca atgtcactct tccagaaaac 19740

aaaaacacct acgactacat gaacgggcgg gtggtgccgc catctctagt agacacctat 19800

gtgaacattg gtgccaggtg gtctctggat gccatggaca atgtcaaccc attcaaccac 19860

caccgtaacg ctggcttgcg ttaccgatcc atgcttctgg gtaacggacg ttatgtgcct 19920

ttccacatac aagtgcctca aaaattcttc gctgttaaaa acctgctgct tctcccaggc 19980

tcctacactt atgagtggaa ctttaggaag gatgtgaaca tggttctaca gagttccctc 20040

ggtaacgacc tgcgggtaga tggcgccagc atcagtttca cgagcatcaa cctctatgct 20100

actttttcc ccatggctca caacaccgct tccacccttg aagccatgct gcggaatgac 20160

accaatgatc agtcattcaa cgactaccta tctgcagcta acatgctcta ccccattcct 20220

gccaatgcaa ccaatattcc catttccatt ccttctcgca actgggcggc tttcagaggc 20280

tggtcattta ccagactgaa aaccaaagaa actccctctt tggggtctgg atttgacccc 20340

tactttgtct attctggttc tattccctac ctggatggta ccttctacct gaaccacact 20400

tttaagaagg tttccatcat gtttgactct tcagtgagct ggcctggaaa tgacaggtta 20460

ctatctccta acgaatttga aataaagcgc actgtggatg gcgaaggcta caacgtagcc 20520

[0205] caatgcaaca tgaccaaaga ctggttcttg gtacagatgc tcgccaacta caacatcggc 20580

tatcagggct tctacattcc agaaggatac aaagatcgca tgtattcatt tttcagaaac 20640

ttccagccca tgagcaggca ggtggttgat gaggtcaatt acaaagactt caaggccgtc 20700

gccataccct accaacacaa caactctggc tttgtgggtt acatggctcc gaccatgcgc 20760

caaggtcaac cctatcccgc taactatccc tatccactca ttggaacaac tgccgtaaat 20820

agtgttacgc agaaaaagtt cttgtgtgac agaaccatgt ggcgcatacc gttctcgagc 20880

aacttcatgt ctatgggggc ccttacagac ttgggacaga atatgctcta tgccaactca 20940

gctcatgctc tggacatgac ctttgaggtg gatcccatgg atgagcccac cctgctttat 21000

cttctcttcg aagttttcga cgtggtcaga gtgcatcagc cacaccgcgg catcatcgag 21060

gcagtctacc tgcgtacacc gttctcggcc ggtaacgcta ccacgtaaga agcttcttgc 21120

ttcttgcaaa tagcagctgc aaccatggcc tgcggatccc aaaacggctc cagcgagcaa 21180

gagctcagag ccattgtcca agacctgggt tgcggaccct atttttggg aacctacgat 21240

aagcgcttcc cggggttcat ggccccccgat aagctcgcct gtgccattgt aaatacggcc 21300

ggacgtgaga cgggggggaga gcactggttg gctttcggtt ggaacccacg ttctaacacc 21360

tgctaccttt ttgatccttt tggattctcg gatgatcgtc tcaaacagat ttaccagttt 21420

gaatatgagg gtctcctgcg ccgcagcgct cttgctacca aggaccgctg tattacgctg 21480

gaaaaatcta cccagaccgt gcagggtccc cgttctgccg cctgcggact tttctgctgc 21540

atgttccttc acgcctttgt gcactggcct gaccgtccca tggacggaaa ccccaccatg 21600

aaattgctaa ctggagtgcc aaacaacatg cttcattctc ctaaagtcca gcccaccctg 21660

tgtgacaatc aaaaagcact ctaccatttt cttaataccc attcgcctta ttttcgctcc 21720

catcgtacac acatcgaaag ggccactgcg ttcgaccgta tggatgttca ataatgactc 21780

atgtaaacaa cgtgttcaat aaacatcact ttatttttt acatgtatca aggctctgca 21840

ttacttattt atttacaagt cgaatgggtt ctgacgagaa tcagaatgac ccgcaggcag 21900

tgatacgttg cggaactgat acttgggttg ccacttgaat tcgggaatca ccaacttggg 21960

aaccggtata tcgggcagga tgtcactcca cagctttctg gtcagctgca aagctccaag 22020

caggtcagga gccgaaatct tgaaatcaca attaggacca gtgctttgag cgcgagagtt 22080

gcggtacacc ggattgcagc actgaaacac catcagcgac ggatgtctca cgcttgccag 22140

[0206]

cacggtggga tctgcaatca tgcccacatc cagatcttca gcattggcaa tgctgaacgg 22200

ggtcatcttg caggtctgcc tacccatggc gggcacccaa ttaggcttgt ggttgcaatc 22260

gcagtgcagg gggatcagta tcatcttggc ctgatcctgt ctgattcctg gatacacggc 22320

tctcatgaaa gcatcatatt gcttgaaagc ctgctgggct ttactaccct cggtataaaa 22380

catcccgcag gacctgctcg aaaactggtt agctgcacag ccggcatcat tcacacagca 22440

gcgggcgtca ttgttagcta tttgcaccac acttctgccc cagcggtttt gggtgatttt 22500

ggttcgctcg ggattctcct ttaaggctcg ttgtccgttc tcgctggcca catccatctc 22560

gataatctgc tccttctgaa tcataatatt gccatgcagg cacttcagct tgccctcata 22620

atcattgcag ccatgaggcc acaacgcaca gcctgtacat tcccaattat ggtgggcgat 22680

ctgagaaaaa gaatgtatca ttccctgcag aaatcttccc atcatcgtgc tcagtgtctt 22740

gtgactagtg aaagttaact ggatgcctcg gtgctcctcg tttacgtact ggtgacagat 22800

gcgcttgtat tgttcgtgtt gctcaggcat tagtttaaaa gaggttctaa gttcgttatc 22860

cagcctgtac ttctccatca gcagacacat cacttccatg cctttctccc aagcagacac 22920

caggggcaag ctaatcggat tcttaacagt gcaggcagca gctcctttag ccagagggtc 22980

atctttagcg atcttctcaa tgcttctttt gccatccttc tcaacgatgc gcacgggcgg 23040

gtagctgaaa cccactgcta caagttgcgc ctcttctctt tcttcttcgc tgtcttgact 23100

gatgtcttgc atggggatat gtttggtctt ccttggcttc tttttggggg gtatcggagg 23160

aggaggactg tcgctccgtt ccggagacag ggaggattgt gacgtttcgc tcaccattac 23220

caactgactg tcggtagaag aacctgaccc cacacggcga caggtgtttc tcttcggggg 23280

cagaggtgga ggcgattgcg aagggctgcg gtccgacctg gaaggcggat gactggcaga 23340

accccttccg cgttcggggg tgtgctccct gtggcggtcg cttaactgat ttccttcgcg 23400

gctggccatt gtgttctcct aggcagagaa acaacagaca tggaaactca gccattgctg 23460

tcaacatcgc cacgagtgcc atcacatctc gtcctcagcg acgaggaaaa ggagcagagc 23520

ttaagcattc caccgcccag tcctgccacc acctctaccc tagaagataa ggaggtcgac 23580

gcatctcatg acatgcagaa taaaaaagcg aaagagtctg agacagacat cgagcaagac 23640

ccgggctatg tgacaccggt ggaacacgag gaagagttga aacgctttct agagagagag 23700

[0207] gatgaaaact gcccaaaaca acgagcagat aactatcacc aagatgctgg aaatagggat 23760

cagaacaccg actacctcat agggcttgac ggggaagacg cgctccttaa acatctagca 23820

agacagtcgc tcatagtcaa ggatgcatta ttggacagaa ctgaagtgcc catcagtgtg 23880

gaagagctca gccgcgccta cgagcttaac ctcttttcac ctcgtactcc ccccaaacgt 23940

cagccaaacg gcacctgcga gccaaatcct cgcttaaact tttatccagc ttttgctgtg 24000

ccagaagtac tggctaccta tcacatcttt tttaaaaatc aaaaaattcc agtctcctgc 24060

cgcgctaatc gcacccgcgc cgatgcccta ctcaatctgg gacctggttc acgcttacct 24120

gatatagctt ccttggaaga ggttccaaag atcttcgagg gtctgggcaa taatgagact 24180

cgggccgcaa atgctctgca aaagggagaa aatggcatgg atgagcatca cagcgttctg 24240

gtggaattgg aaggcgataa tgccagactc gcagtactca agcgaagcat cgaggtcaca 24300

cacttcgcat atcccgctgt caacctgccc cctaaagtca tgacggcggt catggaccag 24360

ttactcatta agcgcgcaag tccccttca gaagacatgc atgacccaga tgcctgtgat 24420

gagggtaaac cagtggtcag tgatgagcag ctaacccgat ggctgggcac cgactctccc 24480

agggatttgg aagagcgtcg caagcttatg atggccgtgg tgctggttac cgtagaacta 24540

gagtgtctcc gacgtttctt taccgattca gaaaccttgc gcaaactcga agagaatctg 24600

cactacactt ttagacacgg ctttgtgcgg caggcatgca agatatctaa cgtggaactc 24660

accaacctgg tttcctacat gggtattctg catgagaatc gcctaggaca aagcgtgctg 24720

cacagcaccc tgaaggggga agcccgccgt gattacatcc gcgattgtgt ctatctgtac 24780

ctgtgccaca cgtggcaaac cggcatgggt gtatggcagc aatgtttaga agaacagaac 24840

ttgaaagagc ttgacaagct cttacagaaa tctcttaagg ttctgtggac agggttcgac 24900

gagcgcaccg tcgcttccga cctggcagac ctcatcttcc cagagcgtct cagggttact 24960

ttgcgaaacg gattgcctga ctttatgagc cagagcatgc ttaacaattt tcgctctttc 25020

atcctggaac gctccggtat cctgcccgcc acctgctgcg cactgccctc cgactttgtg 25080

cctctcacct accgcgagtg ccccccgccg ctatggagtc actgctacct gttccgtctg 25140

gccaactatc tctcctacca ctcggatgtg atcgaggatg tgagcggaga cggcttgctg 25200

gagtgtcact gccgctgcaa tctgtgcacg ccccaccggt ccctagcttg caacccccag 25260

ttgatgagcg aaacccagat aataggcacc tttgaattgc aaggccccag cagccaaggc 25320

[0208]

gatgggtctt ctcctgggca aagtttaaaa ctgaccccgg gactgtggac ctccgcctac 25380

ttgcgcaagt ttgctccgga agattaccac ccctatgaaa tcaagttcta tgaggaccaa 25440

tcacagcctc caaaggccga actttcggcc tgcgtcatca cccagggggc aattctggcc 25500

caattgcaag ccatccaaaa atcccgccaa gaatttctac tgaaaaaggg taaggggtc 25560

taccttgacc cccagaccgg cgaggaactc aacacaaggt tccctcagga tgtcccaacg 25620

acgagaaaac aagaagttga aggtgcagcc gccgccccca gaagatatgg aggaagattg 25680

ggacagtcag gcagaggagg cggaggagga cagtctggag gacagtctgg aggaagacag 25740

tttggaggag gaaaacgagg aggcagagga ggtggaagaa gtaaccgccg acaaacagtt 25800

atcctcggct gcggagacaa gcaacagcgc taccatctcc gctccgagtc gaggaacccg 25860

gcggcgtccc agcagtagat gggacgagac cggacgcttc ccgaacccaa ccagcgcttc 25920

caagaccggt aagaaggatc ggcagggata caagtcctgg cgggggcata agaatgccat 25980

catctcctgc ttgcatgagt gcgggggcaa catatccttc acgcggcgct acttgctatt 26040

ccaccatggg gtgaactttc cgcgcaatgt tttgcattac taccgtcacc tccacagccc 26100

ctactatagc cagcaaatcc cggcagtctc gacagataaa gacagcggcg gcgacctcca 26160

acagaaaacc agcagcggca gttagaaaat acacaacaag tgcagcaaca ggaggattaa 26220

agattacagc caacgagcca gcgcaaaccc gagagttaag aaatcggatc tttccaaccc 26280

tgtatgccat cttccagcag agtcggggtc aagagcagga actgaaaata aaaaaccgat 26340

ctctgcgttc gctcaccaga agttgtttgt atcacaagag cgaagatcaa cttcagcgca 26400

ctctcgagga cgccgaggct ctcttcaaca agtactgcgc gctgactctt aaagagtagg 26460

cagcgaccgc gcttattcaa aaaaggcggg aattacatca tcctcgacat gagtaaagaa 26520

attcccacgc cttacatgtg gagttatcaa ccccaaatgg gattggcggc aggcgcctcc 26580

caggactact ccacccgcat gaattggctc agcgccgggc cttctatgat ttctcgagtt 26640

aatgatatac gcgcctaccg aaaccaaata cttttggaac agtcagctct taccaccacg 26700

ccccgccaac accttaatcc cagaaattgg cccgccgccc tagtgtacca ggaaagtccc 26760

gctcccacca ctgtattact tcctcgagac gcccaggccg aagtccaaat gactaatgca 26820

ggtgcgcagt tagctggcgg ctccacccta tgtcgtcaca ggcctcggca taatataaaa 26880

[0209] cgcctgatga tcagaggccg aggtatccag ctcaacgacg agtcggtgag ctctccgctt 26940

ggtctacgac cagacggaat ctttcagatt gccggctgcg ggagatcttc cttcacccct 27000

cgtcaggctg ttctgacttt ggaaagttcg tcttcgcaac cccgctcggg cggaatcggg 27060

accgttcaat ttgtggagga gtttactccc tctgtctact tcaacccctt ctccggatct 27120

cctgggcatt acccggacga gttcataccg aacttcgacg cgattagcga gtcagtggac 27180

ggctacgatt gatgtctggt gacgcggctg agctatctcg gctgcgacat ctagaccact 27240

gccgccgctt tcgctgcttt gcccgggaac tcattgagtt catctacttc gaactcccca 27300

aggatcaccc tcaaggtccg gcccacggag tgcggatttc tatcgaaggc aaaatagact 27360

ctcgcctgca acgaattttc tcccagcggc ccgtgctgat cgagcgagac cagggaaaca 27420

ccacggtttc catctactgc atttgtaatc accccggatt gcatgaaagc ctttgctgtc 27480

ttatgtgtac tgagtttaat aaaaactgaa ttaagactct cctacggact gccgcttctt 27540

caacccggat tttacaacca gaagaacgaa acttttcctg tcgtccagga ctctgttaac 27600

ttcacctttc ctactcacaa actagaagct caacgactac accgctttc cagaagcatt 27660

ttccctacta atactacttt caaaaccgga ggtgagctcc aaggtcttcc tacagaaaac 27720

ccttgggtgg aagcgggcct tgtagtgcta ggaattcttg cgggtgggct tgtgattatt 27780

ctttgctacc tatacacacc ttgcttcact ttcttagtgg tgttgtggta ttggtttaaa 27840

aaatggggcc catactagtc ttgcttgttt tactttcgct tttggaaccg ggttctgcca 27900

attacgatcc atgtctagac ttcgacccag aaaactgcac acttactttt gcacccgaca 27960

caagccgcat ctgtggagtt catcgcctct cttacgaact tggcccccaa cgacaaaaat 28020

ttacctgcat ggtgggaatc aaccccatag ttatcaccca gcaaagtgga gatactaagg 28080

gttgcattca ctgctcctgc gattccatcg agtgcaccta caccctgctg aagaccctat 28140

gcggcctaag agacctgcta ccaatgaatt aaaaaatgat taataaaaaa tcacttactt 28200

gaaatcagca ataaggtctc tgttgaaatt ttctcccagc agcacctcac ttccctcttc 28260

ccaactctgg tattctaaac cccgttcagc ggcatacttt ctccatactt taaaggggat 28320

gtcaaatttt agctcctctc ctgtacccac aatcttcatg tctttcttcc cagatgacca 28380

agagagtccg gctcagtgac tccttcaacc ctgtctaccc ctatgaagat gaaagcacct 28440

cccaacaccc ctttataaac ccagggttta tttccccaaa tggcttcaca caaagcccaa 28500

[0210]

acggagttct tactttaaaa tgtttaaccc cactaacaac cacaggcgga tctctacagc 28560

taaaagtggg agggggactt acagtggatg acaccaacgg ttttttgaaa gaaaacataa 28620

gtgccaccac accactcgtt aagactggtc actctatagg tttaccacta ggagccggat 28680

tgggaacgaa tgaaaataaa ctttgtatca aattaggaca aggacttaca ttcaattcaa 28740

acaacatttg cattgatgac aatattaaca ccttatggac aggagtcaac cccaccgaag 28800

ccaactgtca aatcatgaac tccagtgaat ctaatgattg caaattaatt ctaacactag 28860

ttaaaactgg agcactagtc actgcatttg tttatgttat aggagtatct aacaatttta 28920

atatgctaac tacacacaga aatataaatt ttactgcaga gctgtttttc gattctactg 28980

gtaatttact aactagactc tcatccctca aaactccact taatcataaa tcaggacaaa 29040

acatggctac tggtgccatt actaatgcta aaggtttcat gcccagcacg actgcctatc 29100

ctttcaatga taattctaga gaaaaagaaa actacattta cggaacttgt tactacacag 29160

ctagtgatcg cactgctttt cccattgaca tatctgtcat gcttaaccga agagcaataa 29220

atgacgagac atcatattgt attcgtataa cttggtcctg gaacacagga gatgccccag 29280

aggtgcaaac ctctgctaca accctagtca cctccccatt taccttttac tacatcagag 29340

aagacgactg acaaataaag tttgcgatcg ctgctaatcc tttctctctt caggccacca 29400

tggtgagcaa gggcgaggag ctgttcaccg gggtggtgcc catcctggtc gagctggacg 29460

gcgacgtaaa cggccacaag ttcagcgtgt ccggcgaggg cgagggcgat gccacctacg 29520

gcaagctgac cctgaagttc atctgcacca ccggcaagct gcccgtgccc tggcccaccc 29580

tcgtgaccac cctgacctac ggcgtgcagt gcttcagccg ctaccccgac cacatgaagc 29640

agcacgactt cttcaagtcc gccatgcccg aaggctacgt ccaggagcgc accatcttct 29700

tcaaggacga cggcaactac aagacccgcg ccgaggtgaa gttcgagggc gacaccctgg 29760

tgaaccgcat cgagctgaag ggcatcgact tcaaggagga cggcaacatc ctggggcaca 29820

agctggagta caactacaac agccacaacg tctatatcat ggccgacaag cagaagaacg 29880

gcatcaaggt gaacttcaag atccgccaca acatcgagga cggcagcgtg cagctcgccg 29940

accactacca gcagaacacc cccatcggcg acggccccgt gctgctgccc gacaaccact 30000

acctgagcac ccagtccgcc ctgagcaaag accccaacga gaagcgcgat cacatggtcc 30060

[0211] tgctggagtt cgtgaccgcc gccgggatca ctctcggcat ggacgagctg tacaagtaat 30120

ctagaagttg tctcctcctg cactgactga ctgatacaat cgatttctgg atccgcaggc 30180

ctctgctagc ttgactgact gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata 30240

cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga 30300

aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa 30360

caacaattgc attcatttta tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag 30420

caagtaaaac ctctacaaat gtggtcctgc aggaacttgt ttatttgaaa atcaattcac 30480

aaaatccgag tagttatttt gcctcccccct tcccatttaa cagaatacac caatctctcc 30540

ccacgcacag ctttaaacat ttggatacca ttagatatag acatggtttt agattccaca 30600

ttccaaacag tttcagagcg agccaatctg gggtcagtga tagataaaaa tccatcggga 30660

tagtctttta aagcgctttc acagtccaac tgctgcggat gcgactccgg agtctggatc 30720

acggtcatct ggaagaagaa cgatgggaat cataatccga aaacggtatc ggacgattgt 30780

gtctcatcaa acccacaagc agccgctgtc tgcgtcgctc cgtgcgactg ctgtttatgg 30840

gatcagggtc cacagtgtcc tgaagcatga ttttaatagc ccttaacatc aactttctgg 30900

[0212]

tgcgatgcgc gcagcaacgc attctgattt cactcaaatc tttgcagtag gtacaacaca 30960

ttattacaat attgtttaat aaaccataat taaaagcgct ccagccaaaa ctcatatctg 31020

atataatcgc ccctgcatga ccatcatacc aaagtttaat ataaattaaa tgacgttccc 31080

tcaaaaacac actacccaca tacatgatct cttttggcat gtgcatatta acaatctgtc 31140

tgtaccatgg acaacgttgg ttaatcatgc aacccaatat aaccttccgg aaccacactg 31200

ccaacaccgc tcccccagcc atgcattgaa gtgaaccctg ctgattacaa tgacaatgaa 31260

gaacccaatt ctctcgaccg tgaatcactt gagaatgaaa aatatctata gtggcacaac 31320

atagacataa atgcatgcat cttctcataa tttttaactc ctcaggattt agaaacatat 31380

cccagggaat aggaagctct tgcagaacag taaagctggc agaacaagga agaccacgaa 31440

cacaacttac actatgcata gtcatagtat cacaatctgg caacagcggg tggtcttcag 31500

tcatagaagc tcgggtttca ttttcctcac aacgtggtaa ctgggctctg gtgtaagggt 31560

gatgtctggc gcatgatgtc gagcgtgcgc gcaaccttgt cataatggag ttgcttcctg 31620

acattctcgt attttgtata gcaaaacgcg gccctggcag aacacactct tcttcgcctt 31680

ctatcctgcc gcttagcgtg ttccgtgtga tagttcaagt acaaccacac tcttaagttg 31740

gtcaaaagaa tgctggcttc agttgtaatc aaaactccat cgcatctaat cgttctgagg 31800

aaatcatcca agcaatgcaa ctggattgtg tttcaagcag gagaggagag ggaagagacg 31860

gaagaaccat gttaattttt attccaaacg atctcgcagt acttcaaatt gtagatcgcg 31920

cagatggcat ctctcgcccc cactgtgttg gtgaaaaagc acagctagat caaaagaaat 31980

gcgattttca aggtgctcaa cggtggcttc cagcaaagcc tccacgcgca catccaagaa 32040

caaaagaata ccaaaagaag gagcattttc taactcctca atcatcatat tacattcctg 32100

caccattccc agataatttt cagctttcca gccttgaatt attcgtgtca gttcttgtgg 32160

taaatccaat ccacacatta caaacaggtc ccggagggcg ccctccacca ccattcttaa 32220

acacaccctc ataatgacaa aatatcttgc tcctgtgtca cctgtagcga attgagaatg 32280

gcaacatcaa ttgacatgcc cttggctcta agttcttctt taagttctag ttgtaaaaac 32340

tctctcatat tatcaccaaa ctgcttagcc agaagccccc cgggaacaag agcaggggac 32400

gctacagtgc agtacaagcg cagacctccc caattggctc cagcaaaaac aagattggaa 32460

taagcatatt gggaaccgcc agtaatatca tcgaagttgc tggaaatata atcaggcaga 32520

gtttcttgta aaaattgaat aaaagaaaaa tttgccaaaa aaacattcaa aacctctggg 32580

atgcaaatgc aataggttac cgcgctgcgc tccaacattg ttagttttga attagtctgc 32640

aaaaataaaa aaaaaaacaa gcgtcatatc atagtagcct gacgaacaga tggataaatc 32700

agtctttcca tcacaagaca agccacaggg tctccagctc gaccctcgta aaacctgtca 32760

tcatgattaa acaacagcac cgaaagttcc tcgcggtgac cagcatgaat aattcttgat 32820

gaagcataca atccagacat gttagcatca gttaacgaga aaaaacagcc aacatagcct 32880

ttgggtataa ttatgcttaa tcgtaagtat agcaaagcca cccctcgcgg atacaaagta 32940

aaaggcacag gagaataaaa aatataatta tttctctgct gctgttcagg caacgtcgcc 33000

cccggtccct ctaaatacac atacaaagcc tcatcagcca tggcttacca gacaaagtac 33060

agcgggcaca caaagcacaa gctctaaagt gactctccaa cctctccaca atatatatat 33120

acacaagccc taaactgacg taatgggagt aaagtgtaaa aaatcccgcc aaacccaaca 33180

cacaccccga aactgcgtca ccagggaaaa gtacagtttc acttccgcaa tcccaacagg 33240

[0213] cgtaacttcc tctttctcac ggtacgtgat atcccactaa cttgcaacgt cattttccca 33300

cggtcgcacc gccccttta gccgttaacc ccacagccaa tcaccacacg atccacactt 33360

tttaaaatca cctcatttac atattggcac cattccatct ataaggtata ttatatagat 33420

aggcgcgccc tctcttaagg tagcatcggg atcgagtccc tgagagaaca tcctcaatcc 33480

cgatctatcc ttagatccga ggaatatcga aatcagttac gctagggata acagggtaat 33540

atagcatccc ctcggattgc tatctaccgg ctcgtcagct atgatctctc gatttcgatc 33600

aagaaatctc attggttacc ttgggctatc gaaaccagtc aagtcagcta cttggcgaga 33660

tcgacttgtc tgagtttcga ctacgctcag aattgcgtca gcgcctatcg ccaggtatta 33720

ctccaatccc gaatatccga gcctgagaga acatcctcaa tcccgatcta tccttagatc 33780

cgaggaatat cgaaatcgtt taaatctttt cttgatggta aatcattcga atataagaat 33840

ggagagacga atggggaaac gacaaagatg acattctttg gtccttctgg tgaggttctc 33900

aagtttttgg ttaatcctgt caacaactta tatcgtatgg ggctgacttc aggtgctaca 33960

tttgaagaga taaattgcac tgaaatctag taatatttta tctgattaat aagatgatct 34020

tcttgagatc gttttggtct gcgcgtaatc tcttgctctg aaaacgaaaa aaccgccttg 34080

cagggcggtt tttcgaaggt tctctgagct accaactctt tgaaccgagg taactggctt 34140

ggcagagcgc agtcaccaaa acttgtcctt tcagtttagc cttaaccggc gcatgacttc 34200

aagactaact ctgctaaatc aattaccagt ggctgctgcc agtggtgctt ttgcatgtct 34260

ttccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg actgaacggg 34320

gggttcgtgc atacagtcca gcttggagcg aactgcctac ccggaactga gtgtcaggcg 34380

tggaatgaga caaacgcggc cataacagcg gaatgacacc ggtaaaccga aaggcaggaa 34440

caggagagcg cacgagggag ccgccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 34500

ggtttcgcca ccactgattt gagcgtcaga tttcgtgatg cttgtcaggg gggcggagcc 34560

tatggaaaaa cggctttgcc gcggccctct cacttccctg ttaagtatct tcctggcatc 34620

ttccaggaaa tctccgcccc gttcgtaagc catttccgct cgccgcagtc gaacgaccga 34680

gcgtagcgag tcagtgagcg aggaagcgga atatatcctg tatcacatat tctgctgacg 34740

caccggtgcg gccttttttc tcctgccaca tgaagcactt cactgacacc ctcatcagtg 34800

ccaacatagt aagccagtat acactccgct aatttaaacg tggtgtaccg agaacgatcc 34860

[0214]

tctcagtgcg atctcgacga tcagtggtat tccgacatat cgttgcttgg cagtcagcca 34920

gtcgatccta gcttgggacc caggaagtcc aatcgtcaga tattgtactc agcctggtca 34980

cggcagcgta ccgatctcgt aactataacg gtcctaaggt agcgaactag atattgatag 35040

tctgatcggt caacgtataa tcgagtccta gcttttgcaa acatctatca agagacagga 35100

tcagcaggag gctttcgcat gattgaacaa gatggattgc acgcaggttc tccggcggct 35160

tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc 35220

gccgtgttcc ggctgtcagc gcaggggcgt ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc 35280

ggtgccctga atgaactgca agacgaggca gcgcggctat cgtggctggc gacgacgggc 35340

gttccttgcg cggctgtgct cgacgttgtc actgaagcgg gaagggactg gctgctattg 35400

ggcgaagtgc cggggcagga tctcctgtca tctcaccttg ctcctgccga gaaagtatcc 35460

atcatggctg atgcaatgcg gcggctgcat acgcttgatc cggctacctg cccattcgac 35520

caccaagcga aacatcgcat cgagcgagca cgtactcgga tggaagccgg tcttgtcgat 35580

caggatgatc tggacgaaga gcatcagggg ctcgcgccag ccgaactgtt cgccaggctc 35640

aaggcgtcta tgcccgacgg cgaggatctc gtcgtgaccc acggcgatgc ctgcttgccg 35700

aatatcatgg tggaaaatgg ccgcttttct ggattcatcg actgtggccg tctgggtgtg 35760

gcggaccgct atcaggacat agcgttggct acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc 35820

gaatgggctg accgcttcct tgtgctttac ggtatcgccg cgcccgattc gcagcgcatc 35880

gccttctatc gccttcttga cgagttcttc tgaccgattc taggtgcatt ggcgcagaaa 35940

aaaatgcctg atgcgacgct gcgcgtctta tactcccaca tatgccagat tcagcaacgg 36000

atacggcttc cccaacttgc ccacttccat acgtgtcctc cttaccagaa atttatcctt 36060

aaggtccgta actataacgg tcctaaggta gcgaatcgac ctagctctat cgaatctccc 36120

tcgtttcgag cttacgcgaa ctagcctctg gcgatagcat ccgaggggca ggcatctatg 36180

tcgggtgcgg agaaagaggt aatgtcaagt tcgatctgat tgcttggcat aaagtccgat 36240

ggttcgagta gactcagttc aacctctctc ttaaggtagc 36280

<210> 36
<211> 31
<212> DNA
[0215] <213> 人工序列

<220>
<223> 分支剪接受体(bSA)

<400> 36
tgctaatctt cctttctctc ttcaggccgc c 31

<210> 37
<211> 1090
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> GFP转基因盒

<400> 37
gcgatcgctg ctaatccttt ctctcttcag gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg 60

ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc 120

agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc 180

tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc 240

gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc 300

atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag 360

acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc 420

atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc 480

cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc 540

cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacaccccc 600

atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg 660

agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagttcgt gaccgccgcc 720

gggatcactc tcggcatgga cgagctgtac aagtaatcta gaagttgtct cctcctgcac 780

tgactgactg atacaatcga tttctggatc cgcaggcctc tgctagcttg actgactgag 840

atacagcgta ccttcagctc acagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 900

caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 960

ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt 1020

ttcaggttca gggggaggtg tgggaggttt tttaaagcaa gtaaaacctc tacaaatgtg 1080

[0216]

gtcctgcagg 1090

<210> 38
<211> 33421
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NG-62病毒基因组

<400> 38
cgcgcctatc tatataatat accttataga tggaatggtg ccaatatgta aatgaggtga 60

ttttaaaaag tgtggatcgt gtggtgattg gctgtggggt taacggctaa aaggggcggt 120

gcgaccgtgg gaaaatgacg ttttgtgggg gtggagtttt tttgcaagtt gtcgcgggaa 180

atgtgacgca taaaaaggct tttttctcac ggaactactt agttttccca cggtatttaa 240

caggaaatga ggtagttttg accggatgca agtgaaaatt gttgattttc gcgcgaaaac 300

tgaatgagga agtgtttttc tgaataatgt ggtatttatg gcagggtgga gtatttgttc 360

agggccaggt agactttgac ccattacgtg gaggtttcga ttaccgtgtt ttttacctga 420

atttccgcgt accgtgtcaa agtcttctgt ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg 480

tatttatacc tcagggtttg tgtcaagagg ccactcttga gtgccagcga gaagagtttt 540

ctcctctgcg ccggcagttt aataataaaa aaatgagaga tttgcgattt ctgcctcagg 600

aaataatctc tgctgagact ggaaatgaaa tattggagct tgtggtgcac gccctgatgg 660

gagacgatcc ggagccacct gtgcagcttt ttgagcctcc tacgcttcag gaactgtatg 720

atttagaggt agagggatcg gaggattcta atgaggaagc tgtaaatggc ttttttaccg 780

attctatgct tttagctgct aatgaagggt tagaattaga tccgcctttg gacacttttg 840

atactccagg ggtaattgtg gaaagcggta caggtgtaag aaaattacct gatttgagtt 900

ccgtggactg tgatttgcac tgctatgaag acgggtttcc tccgagtgat gaggaggacc 960

atgaaaagga gcagtccatg cagactgcag cgggtgaggg agtgaaggct gccaatgttg 1020

gttttcagtt ggattgcccg gagcttcctg gacatggctg taagtcttgt gaatttcaca 1080

ggaaaaatac tggagtaaag gaactgttat gttcgctttg ttatatgaga acgcactgcc 1140

actttattta cagtaagtgt gtttaagtta aaatttaaag gaatatgctg tttttcacat 1200

[0217] gtatattgag tgtgagtttt gtgcttctta ttataggtcc tgtgtctgat gctgatgaat 1260

caccatctcc tgattctact acctcacctc ctgagattca agcacctgtt cctgtggacg 1320

tgcgcaagcc cattcctgtg aagcttaagc ctgggaaacg tccagcagtg gaaaaacttg 1380

aggacttgtt acagggtggg gacggacctt tggacttgag tacacggaaa cgtccaagac 1440

aataagtgtt ccatatccgt gtttacttaa ggtgacgtca atatttgtgt gacagtgcaa 1500

tgtaataaaa atatgttaac tgttcactgg tttttattgc tttttgggcg gggactcagg 1560

tatataagta gaagcagacc tgtgtggtta gctcatagga gctggctttc atccatggag 1620

gtttgggcca ttttggaaga ccttaggaag actaggcaac tgttagagaa cgcttcggac 1680

ggagtctccg gtttttggag attctggttc gctagtgaat tagctagggt agtttttagg 1740

ataaaacagg actataaaca agaatttgaa aagttgttgg tagattgccc aggacttttt 1800

gaagctctta atttgggcca tcaggttcac tttaaagaaa aagttttatc agttttagac 1860

ttttcaaccc caggtagaac tgctgctgct gtggcttttc ttacttttat attagataaa 1920

tggatcccgc agactcattt cagcagggga tacgttttgg atttcatagc cacagcattg 1980

tggagaacat ggaaggttcg caagatgagg acaatcttag gttactggcc agtgcagcct 2040

ttgggtgtag cgggaatcct gaggcatcca ccggtcatgc cagcggttct ggaggaggaa 2100

cagcaagagg acaacccgag agccggcctg gaccctccag tggaggaggc ggagtagctg 2160

acttgtctcc tgaactgcaa cgggtgctta ctggatctac gtccactgga cgggataggg 2220

gcgttaagag ggagagggca tctagtggta ctgatgctag atctgagttg gctttaagtt 2280

taatgagtcg cagacgtcct gaaaccattt ggtggcatga ggttcagaaa gagggaaggg 2340

atgaagtttc tgtattgcag gagaaatatt cactggaaca ggtgaaaaca tgttggttgg 2400

agcctgagga tgattgggag gtggccatta aaaattatgc caagatagct ttgaggcctg 2460

ataaacagta taagattact agacggatta atatccggaa tgcttgttac atatctggaa 2520

atggggctga ggtggtaata gatactcaag acaaggcagt tattagatgc tgcatgatgg 2580

atatgtggcc tggggtagtc ggtatggaag cagtaacttt tgtaaatgtt aagtttaggg 2640

gagatggtta taatggaata gtgtttatgg ccaataccaa acttatattg catggttgta 2700

gctttttgg tttcaacaat acctgtgtag atgcctgggg acaggttagt gtacggggat 2760

gtagtttcta tgcgtgttgg attgccacag ctggcagaac caagagtcaa ttgtctctga 2820

[0218]

agaaatgcat atttcaaaga tgtaacctgg gcattctgaa tgaaggcgaa gcaagggtcc 2880

gccactgcgc ttctacagat actggatgtt ttattttgat taagggaaat gccagcgtaa 2940

agcataacat gatttgcggt gcttccgatg agaggcctta tcaaatgctc acttgtgctg 3000

gtgggcattg taatatgctg gctactgtgc atattgtttc ccatcaacgc aaaaaatggc 3060

ctgtttttga tcacaatgtg atgacgaagt gtaccatgca tgcaggtggg cgtagaggaa 3120

tgtttatgcc ttaccagtgt aacatgaatc atgtgaaagt gttgttggaa ccagatgcct 3180

tttccagaat gagcctaaca ggaatttttg acatgaacat gcaaatctgg aagatcctga 3240

ggtatgatga tacgagatcg agggtacgcg catgcgaatg cggaggcaag catgccaggt 3300

tccagccggt gtgtgtagat gtgactgaag atctcagacc ggatcatttg gttattgccc 3360

gcactggagc agagttcgga tccagtggag aagaaactga ctaaggtgag tattgggaaa 3420

actttggggt gggattttca gatggacaga ttgagtaaaa atttgttttt tctgtcttgc 3480

agctgtcatg agtggaaacg cttcttttaa ggggggagtc ttcagccctt atctgacagg 3540

gcgtctccca tcctgggcag gagttcgtca gaatgttatg ggatctactg tggatggaag 3600

acccgtccaa cccgccaatt cttcaacgct gacctatgct actttaagtt cttcaccttt 3660

ggacgcagct gcagctgccg ccgccgcttc tgttgccgct aacactgtgc ttggaatggg 3720

ttactatgga agcatcatgg ctaattccac ttcctctaat aacccttcta ccctgactca 3780

ggacaagtta cttgtccttt tggcccagct ggaggctttg acccaacgtc tgggtgaact 3840

ttctcagcag gtggtcgagt tgcgagtaca aactgagtct gctgtcggca cggcaaagtc 3900

taaataaaaa aatcccagaa tcaatgaata aataaacaag cttgttgttg atttaaaatc 3960

aagtgttttt atttcatttt tcgcgcacgg tatgccctag accaccgatc tctatcattg 4020

agaactcggt ggatttttc caggatccta tagaggtggg attgaatgtt tagatacatg 4080

ggcattaggc cgtctttggg gtggagatag ctccattgaa gggattcatg ctccggggta 4140

gtgttgtaaa tcacccagtc ataacaaggt cgcagtgcat ggtgttgcac aatatctttt 4200

agaagtaggc tgattgccac agataagccc ttggtgtagg tgtttacaaa ccggttgagc 4260

tgggatgggt gcattcgggg tgaaattatg tgcattttgg attggatttt taagttggca 4320

atattgccgc caagatcccg tcttgggttc atgttatgaa ggaccaccaa gacggtgtat 4380

[0219] ccggtacatt taggaaattt atcgtgcagc ttggatggaa aagcgtggaa aaatttggag 4440

acacccttgt gtcctccaag attttccatg cactcatcca tgataatagc aatggggccg 4500

tgggcagcgg cgcgggcaaa cacgttccgt gggtctgaca catcatagtt atgttcctga 4560

gttaaatcat cataagccat tttaatgaat ttggggcgga gagtaccaga ttggggtatg 4620

aatgttcctt cgggcccccgg agcatagttc ccctcacaga tttgcatttc ccaagctttc 4680

agttccgagg gtggaatcat gtccacctgg ggggctatga aaaacaccgt ttctggggcg 4740

ggggtgatta attgtgatga tagcaaattt ctgagcaatt gagatttgcc acatccggtg 4800

gggccataaa tgattccgat tacgggttgc aggtggtagt ttagggaacg gcaactgccg 4860

tcttctcgaa gcaaggggggc cacctcgttc atcatttccc ttacatgcat attttcccgc 4920

accaaatcca ttaggaggcg ctctcctcct agtgatagaa gttcttgtag tgaggaaaag 4980

tttttcagcg gtttcagacc gtcagccatg ggcattttgg agagagtttg ctgcaaaagt 5040

tctagtctgt tccacagttc agtgatgtgt tctatggcat ctcgatccag cagacctcct 5100

cgtttcgcgg gtttggacgg ctcctggaat agggtatgag acgatgggcg tccagcgctg 5160

ccagggttcg gtccttccag ggtctcagtg ttcgagtcag ggttgtttcc gtcacagtga 5220

aggggtgtgc gcctgcttgg gcgcttgcca gggtgcgctt cagactcatc ctgctggtcg 5280

aaaacttctg tcgcttggcg ccctgtatgt cggccaagta gcagtttacc atgagttcgt 5340

agttgagcgc ctcggctgcg tggcctttgg cgcggagctt acctttggaa gttttcttgc 5400

ataccgggca gtataggcat ttcagcgcat acaacttggg cgcaaggaaa acggattctg 5460

gggagtatgc atctgcgccg caggaggcgc aaacagtttc acattccacc agccaggtta 5520

aatccggttc attggggtca aaaacaagtt ttccgccata ttttttgatg cgtttcttac 5580

ctttggtctc catgagttcg tgtcctcgtt gagtgacaaa caggctgtcc gtgtccccgt 5640

agactgattt tacaggcctc ttctccagtg gagtgcctcg gtcttcttcg tacaggaact 5700

ctgaccactc tgatacaaag gcgcgcgtcc aggccagcac aaaggaggct atgtgggagg 5760

ggtagcgatc gttgtcaacc agggggtcca ccttttccaa agtatgcaaa cacatgtcac 5820

cctcttcaac atccaggaat gtgattggct tgtaggtgta tttcacgtga cctggggtcc 5880

ccgctggggg ggtataaaag ggggcggttc tttgctcttc ctcactgtct tccggatcgc 5940

tgtccaggaa cgtcagctgt tggggtaggt attccctctc gaaggcgggc atgacctctg 6000

[0220]

cactcaggtt gtcagtttct aagaacgagg aggatttgat attgacagtg ccggttgaga 6060

tgcctttcat gaggttttcg tccatctggt cagaaaacac aatttttta ttgtcaagtt 6120

tggtggcaaa tgatccatac agggcgttgg ataaaagttt ggcaatggat cgcatggttt 6180

ggttcttttc cttgtccgcg cgctctttgg cggcgatgtt gagttggaca tactcgcgtg 6240

ccaggcactt ccattcgggg aagatagttg ttaattcatc tggcacgatt ctcacttgcc 6300

accctcgatt atgcaaggta attaaatcca cactggtggc cacctcgcct cgaaggggtt 6360

cattggtcca acagagccta cctcctttcc tagaacagaa agggggaagt gggtctagca 6420

taagttcatc gggagggtct gcatccatgg taaagattcc cggaagtaaa tccttatcaa 6480

aatagctgat gggagtgggg tcatctaagg ccatttgcca ttctcgagct gccagtgcgc 6540

gctcatatgg gttaagggga ctgccccatg gcatgggatg ggtgagtgca gaggcataca 6600

tgccacagat gtcatagacg tagatgggat cctcaaagat gcctatgtag gttggatagc 6660

atcgcccccc tctgatactt gctcgcacat agtcatatag ttcatgtgat ggcgctagca 6720

gccccggacc caagttggtg cgattgggtt tttctgttct gtagacgatc tggcgaaaga 6780

tggcgtgaga attggaagag atggtgggtc tttgaaaaat gttgaaatgg gcatgaggta 6840

gacctacaga gtctctgaca aagtgggcat aagattcttg aagcttggtt accagttcgg 6900

cggtgacaag tacgtctagg gcgcagtagt caagtgtttc ttgaatgatg tcataacctg 6960

gttggttttt cttttcccac agttcgcggt tgagaaggta ttcttcgcga tccttccagt 7020

actcttctag cggaaacccg tctttgtctg cacggtaaga tcctagcatg tagaactgat 7080

taactgcctt gtaagggcag cagcccttct ctacgggtag agagtatgct tgagcagctt 7140

ttcgtagcga agcgtgagta agggcaaagg tgtctctgac catgactttg aggaattggt 7200

atttgaagtc gatgtcgtca caggctccct gttcccagag ttggaagtct acccgtttct 7260

tgtaggcggg gttgggcaaa gcgaaagtaa catcattgaa gagaatcttg ccggccctgg 7320

gcatgaaatt gcgagtgatg cgaaaaggct gtggtacttc cgctcggtta ttgataacct 7380

gggcagctag gacgatctcg tcgaaaccgt tgatgttgtg tcctacgatg tataattcta 7440

tgaaacgcgg cgtgcctctg acgtgaggta gcttactgag ctcatcaaag gttaggtctg 7500

tggggtcaga taaggcgtag tgttcgagag cccattcgtg caggtgagga ttcgctttaa 7560

[0221] ggaaggagga ccagaggtcc actgccagtg ctgtttgtaa ctggtcccgg tactgacgaa 7620

aatgccgtcc gactgccatt ttttctgggg tgacgcaata gaaggtttgg gggtcctgcc 7680

gccagcgatc ccacttgagt tttatggcga ggtcataggc gatgttgacg agccgctggt 7740

ctccagagag tttcatgacc agcatgaagg ggattagctg cttgccaaag gaccccatcc 7800

aggtgtaggt ttccacatcg taggtgagaa agagcctttc tgtgcgagga tgagagccaa 7860

tcgggaagaa ctggatctcc tgccaccagt tggaggaatg gctgttgatg tgatggaagt 7920

agaactccct gcgacgcgcc gagcattcat gcttgtgctt gtacagacgg ccgcagtagt 7980

cgcagcgttg cacgggttgt atctcgtgaa tgagttgtac ctggcttccc ttgacgagaa 8040

atttcagtgg gaagccgagg cctggcgatt gtatctcgtg ctttactatg ttgtctgcat 8100

cggcctgttc atcttctgtc tcgatggtgg tcatgctgac gagccctcgc gggaggcaag 8160

tccagacctc ggcgcggcag gggcggagct cgaggacgag agcgcgcagg ctggagctgt 8220

ccagggtcct gagacgctgc ggactcaggt tagtaggcag tgtcaggaga ttaacttgca 8280

tgatcttttg gagggcgtgc gggaggttca gatagtactt gatctcaacg ggtccgttgg 8340

tggagatgtc gatggcttgc agggttccgt gtcccttggg cgctaccacc gtgcccttgt 8400

ttttcatttt ggacggcggt ggctctgttg cttcttgcat gtttagaagc ggtgtcgagg 8460

gcgcgcaccg ggcggcaggg gcggctcggg acccggcggc atggctggca gtggtacgtc 8520

ggcgccgcgc gcgggtaggt tctggtactg cgccctgaga agactcgcat gcgcgacgac 8580

gcggcggttg acatcctgga tctgacgcct ctgggtgaaa gctaccggcc ccgtgagctt 8640

gaacctgaaa gagagttcaa cagaatcaat ctcggtatcg ttgacggcgg cttgcctaag 8700

gatttcttgc acgtcaccag agttgtcctg gtaggcgatc tccgccatga actgctcgat 8760

ctcttcctct tgaagatctc cgcggcccgc tctctcgacg gtggccgcga ggtcgttgga 8820

gatgcgccca atgagttgag agaatgcatt catgcccgcc tcgttccaga cgcggctgta 8880

gaccacggcc cccacgggat ctctcgcgcg catgaccacc tgggcgaggt tgagctccac 8940

gtggcgggtg aagaccgcat agttgcatag gcgctggaaa aggtagttga gtgtggtggc 9000

gatgtgctcg gtgacgaaga aatacatgat ccatcgtctc agcggcatct cgctgacatc 9060

gcccagagct tccaagcgct ccatggcctc gtagaagtcc acggcaaaat taaaaaactg 9120

ggagtttcgc gcggacacgg tcaactcctc ttccagaaga cggataagtt cggcgatggt 9180

[0222]

ggtgcgcacc tcgcgctcga aagcccctgg gatttcttcc tcaatctctt cttcttccac 9240

taacatctct tcctcttcag gtggggctgc aggaggaggg ggaacgcggc gacgccggcg 9300

gcgcacgggc agacggtcga tgaatctttc aatgacctct ccgcggcggc ggcgcatggt 9360

ttcagtgacg gcgcggccgt tctcgcgcgg tcgcagagta aaaacaccgc cgcgcatctc 9420

cttaaagtgg tgactgggag gttctccgtt tgggagggag agggcgctga ttatacattt 9480

tattaattgg cccgtaggga ctgcacgcag agatctgatc gtgtcaagat ccacgggatc 9540

tgaaaacctt tcgacgaaag cgtctaacca gtcacagtca caaggtaggc tgagtacggc 9600

ttcttgtggg cgggggtggt tatgtgttcg gtctgggtct tctgtttctt cttcatctcg 9660

ggaaggtgag acgatgctgc tggtgatgaa attaaagtag gcagttctaa gacggcggat 9720

ggtggcgagg agcaccaggt ctttgggtcc ggcttgctgg atacgcaggc gattggccat 9780

tccccaagca ttatcctgac atctagcaag atctttgtag tagtcttgca tgagccgttc 9840

tacgggcact tcttcctcac ccgttctgcc atgcatacgt gtgagtccaa atccgcgcat 9900

tggttgtacc agtgccaagt cagctacgac tctttcggcg aggatggctt gctgtacttg 9960

ggtaagggtg gcttgaaagt catcaaaatc cacaaagcgg tggtaagctc ctgtattaat 10020

ggtgtaagca cagttggcca tgactgacca gttaactgtc tggtgaccag ggcgcacgag 10080

ctcggtgtat ttaaggcgcg aataggcgcg ggtgtcaaag atgtaatcgt tgcaggtgcg 10140

caccagatac tggtacccta taagaaaatg cggcggtggt tggcggtaga gaggccatcg 10200

ttctgtagct ggagcgccag gggcgaggtc ttccaacata aggcggtgat agccgtagat 10260

gtacctggac atccaggtga ttcctgcggc ggtagtagaa gcccgaggaa actcgcgtac 10320

gcggttccaa atgttgcgta gcggcatgaa gtagttcatt gtaggcacgg tttgaccagt 10380

gaggcgcgcg cagtcattga tgctctatag acacggagaa aatgaaagcg ttcagcgact 10440

cgactccgta gcctggagga acgtgaacgg gttgggtcgc ggtgtacccc ggttcgagac 10500

ttgtactcga gccggccgga gccgcggcta acgtggtatt ggcactcccg tctcgaccca 10560

gcctacaaaa atccaggata cggaatcgag tcgttttgct ggtttccgaa tggcagggaa 10620

gtgagtccta ttttttttttt ttgccgctca gatgcatccc gtgctgcgac agatgcgccc 10680

ccaacaacag ccccccctcgc agcagcagca gcagcaatca caaaaggctg tccctgcaac 10740

[0223] tactgcaact gccgccgtga gcggtgcggg acagcccgcc tatgatctgg acttggaaga 10800

gggcgaagga ctggcacgtc taggtgcgcc ttcacccgag cggcatccgc gagttcaact 10860

gaaaaaagat tctcgcgagg cgtatgtgcc ccaacagaac ctatttagag acagaagcgg 10920

cgaggagccg gaggagatgc gagcttcccg ctttaacgcg ggtcgtgagc tgcgtcacgg 10980

tttggaccga agacgagtgt tgcgggacga ggatttcgaa gttgatgaaa tgacagggat 11040

cagtcctgcc agggcacacg tggctgcagc caaccttgta tcggcttacg agcagacagt 11100

aaaggaagag cgtaacttcc aaaagtcttt taataatcat gtgcgaaccc tgattgcccg 11160

cgaagaagtt acccttggtt tgatgcattt gtgggatttg atggaagcta tcattcagaa 11220

ccctactagc aaacctctga ccgcccagct gtttctggtg gtgcaacaca gcagagacaa 11280

tgaggctttc agagaggcgc tgctgaacat caccgaaccc gaggggagat ggttgtatga 11340

tcttatcaac attctacaga gtatcatagt gcaggagcgg agcctgggcc tggccgagaa 11400

ggtggctgcc atcaattact cggttttgag cttgggaaaa tattacgctc gcaaaatcta 11460

caagactcca tacgttccca tagacaagga ggtgaagata gatgggttct acatgcgcat 11520

gacgctcaag gtcttgaccc tgagcgatga tcttggggtg tatcgcaatg acagaatgca 11580

tcgcgcggtt agcgccagca ggaggcgcga gttaagcgac agggaactga tgcacagttt 11640

gcaaagagct ctgactggag ctggaaccga gggtgagaat tacttcgaca tgggagctga 11700

cttgcagtgg cagcctagtc gcagggctct gagcgccgcg acggcaggat gtgagcttcc 11760

ttacatagaa gaggcggatg aaggcgagga ggaagagggc gagtacttgg aagactgatg 11820

gcacaacccg tgttttttgc tagatggaac agcaagcacc ggatcccgca atgcgggcgg 11880

cgctgcagag ccagccgtcc ggcattaact cctcggacga ttggacccag gccatgcaac 11940

gtatcatggc gttgacgact cgcaaccccg aagcctttag acagcaaccc caggccaacc 12000

gtctatcggc catcatggaa gctgtagtgc cttcccgctc taatcccact catgagaagg 12060

tcctggccat cgtgaacgcg ttggtggaga acaaagctat tcgtccagat gaggccggac 12120

tggtatacaa cgctctctta gaacgcgtgg ctcgctacaa cagtagcaat gtgcaaacca 12180

atttggaccg tatgataaca gatgtacgcg aagccgtgtc tcagcgcgaa aggttccagc 12240

gtgatgccaa cctgggttcg ctggtggcgt taaatgcttt cttgagtact cagcctgcta 12300

atgtgccgcg tggtcaacag gattatacta acttttaag tgctttgaga ctgatggtat 12360

[0224]

cagaagtacc tcagagcgaa gtgtatcagt ccggtcctga ttacttcttt cagactagca 12420

gacagggctt gcagacggta aatctgagcc aagcttttaa aaacctttaa aggtttgtgg 12480

ggagtgcatg ccccggtagg agaaagagca accgtgtcta gcttgttaac tccgaactcc 12540

cgcctattat tactgttggt agctcctttc accgacagcg gtagcatcga ccgtaattcc 12600

tatttgggtt acctactaaa cctgtatcgc gaagccatag ggcaaagtca ggtggacgag 12660

cagacctatc aagaaattac ccaagtcagt cgcgctttgg gacaggaaga cactggcagt 12720

ttggaagcca ctctgaactt cttgcttacc aatcggtctc aaaagatccc tcctcaatat 12780

gctcttactg cggaggagga gaggatcctt agatatgtgc agcagagcgt gggattgttt 12840

ctgatgcaag agggggcaac tccgactgca gcactggaca tgacagcgcg aaatatggag 12900

cccagcatgt atgccagtaa ccgacctttc attaacaaac tgctggacta cttgcacaga 12960

gctgccgcta tgaactctga ttatttcacc aatgccatct taaacccgca ctggctgccc 13020

ccacctggtt tctacacggg cgaatatgac atgcccgacc ctaatgacgg atttctgtgg 13080

gacgacgtgg acagcgatgt tttttcacct ctttctgatc atcgcacgtg gaaaaaggaa 13140

ggcggcgata gaatgcattc ttctgcatcg ctgtccgggg tcatgggtgc taccgcggct 13200

gagcccgagt ctgcaagtcc ttttcctagt ctacccttt ctctacacag tgtacgtagc 13260

agcgaagtgg gtagaataag tcgcccgagt ttaatgggcg aagaggagta tctaaacgat 13320

tccttgctca gaccggcaag agaaaaaaat ttcccaaaca atggaataga aagtttggtg 13380

gataaaatga gtagatggaa gacttatgct caggatcaca gagacgagcc tgggatcatg 13440

gggattacaa gtagagcgag ccgtagacgc cagcgccatg acagacagag gggtcttgtg 13500

tgggacgatg aggattcggc cgatgatagc agcgtgctgg acttgggtgg gagaggaagg 13560

ggcaacccgt ttgctcattt gcgccctcgc ttgggtggta tgttgtaaaa aaaaataaaa 13620

aaaaaactca ccaaggccat ggcgacgagc gtacgttcgt tcttctttat tatctgtgtc 13680

tagtataatg aggcgagtcg tgctaggcgg agcggtggtg tatccggagg gtcctcctcc 13740

ttcgtacgag agcgtgatgc agcagcagca ggcgacggcg gtgatgcaat ccccactgga 13800

ggctcccttt gtgcctccgc gatacctggc acctacggag ggcagaaaca gcattcgtta 13860

ttcggaactg gcacctcagt acgataccac caggttgtat ctggtggaca acaagtcggc 13920

[0225] ggacattgct tctctgaact atcagaatga ccacagcaac ttcttgacca cggtggtgca 13980

aaacaatgac tttaccccta cggaagccag cacccagacc attaactttg atgaacgatc 14040

gcggtggggc ggtcagctaa agaccatcat gcatactaac atgccaaacg tgaacgagta 14100

tatgtttagt aacaagttca aagcgcgtgt gatggtgtcc agaaaacctc ccgacggtgc 14160

tgcagttggg gatacttatg atcacaagca ggatattttg aaatatgagt ggttcgagtt 14220

tactttgcca gaaggcaact tttcagttac tatgactatt gatttgatga acaatgccat 14280

catagataat tacttgaaag tgggtagaca gaatggagtg cttgaaagtg acattggtgt 14340

taagttcgac accaggaact tcaagctggg atgggatccc gaaaccaagt tgatcatgcc 14400

tggagtgtat acgtatgaag ccttccatcc tgacattgtc ttactgcctg gctgcggagt 14460

ggattttacc gagagtcgtt tgagcaacct tcttggtatc agaaaaaaac agccatttca 14520

agagggtttt aagattttgt atgaagattt agaaggtggt aatattccgg ccctcttgga 14580

tgtagatgcc tatgagaaca gtaagaaaga acaaaaagcc aaaatagaag ctgctacagc 14640

tgctgcagaa gctaaggcaa acatagttgc cagcgactct acaagggttg ctaacgctgg 14700

agaggtcaga ggagacaatt ttgcgccaac acctgttccg actgcagaat cattattggc 14760

cgatgtgtct gaaggaacgg acgtgaaact cactattcaa cctgtagaaa aagatagtaa 14820

gaatagaagc tataatgtgt tggaagacaa aatcaacaca gcctatcgca gttggtatct 14880

ttcgtacaat tatggcgatc ccgaaaaagg agtgcgttcc tggacattgc tcaccacctc 14940

agatgtcacc tgcggagcag agcaggtcta ctggtcgctt ccagacatga tgaaggatcc 15000

tgtcactttc cgctccacta gacaagtcag taactaccct gtggtgggtg cagagcttat 15060

gcccgtcttc tcaaagagct tctacaacga acaagctgtg tactcccagc agctccgcca 15120

gtccacctcg cttacgcacg tcttcaaccg ctttcctgag aaccagattt taatccgtcc 15180

gccggcgccc accattacca ccgtcagtga aaacgttcct gctctcacag atcacgggac 15240

cctgccgttg cgcagcagta tccggggagt ccaacgtgtg accgttactg acgccagacg 15300

ccgcacctgt ccctacgtgt acaaggcact gggcatagtc gcaccgcgcg tcctttcaag 15360

ccgcactttc taaaaaaaaa aaaaatgtcc attcttatct cgcccagtaa taacaccggt 15420

tggggtctgc gcgctccaag caagatgtac ggaggcgcac gcaaacgttc tacccaacat 15480

cctgtccgtg ttcgcggaca ttttcgcgct ccatggggcg ccctcaaggg ccgcactcgc 15540

[0226]

gttcgaacca ccgtcgatga tgtaatcgat caggtggttg ccgacgcccg taattatact 15600

cctactgcgc ctacatctac tgtggatgca gttattgaca gtgtagtggc tgacgctcgc 15660

aactatgctc gacgtaagag ccggcgaagg cgcattgcca gacgccaccg agctaccact 15720

gccatgcgag ccgcaagagc tctgctacga agagctagac gcgtggggcg aagagccatg 15780

cttagggcgg ccagacgtgc agcttcgggc gccagcgccg gcaggtcccg caggcaagca 15840

gccgctgtcg cagcggcgac tattgccgac atggcccaat cgcgaagagg caatgtatac 15900

tgggtgcgtg acgctgccac cggtcaacgt gtacccgtgc gcacccgtcc ccctcgcact 15960

tagaagatac tgagcagtct ccgatgttgt gtcccagcgg cgaggatgtc caagcgcaaa 16020

tacaaggaag aaatgctgca ggttatcgca cctgaagtct acggccaacc gttgaaggat 16080

gaaaaaaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaggaca aaaaagaaga ggaagatggc 16140

gatgatgggc tggcggagtt tgtgcgcgag tttgccccac ggcgacgcgt gcaatggcgt 16200

gggcgcaaag ttcgacatgt gttgagacct ggaacttcgg tggtctttac acccggcgag 16260

cgttcaagcg ctacttttaa gcgttcctat gatgaggtgt acggggatga tgatattctt 16320

gagcaggcgg ctgaccgatt aggcgagttt gcttatggca agcgtagtag aataacttcc 16380

aaggatgaga cagtgtcgat acccttggat catggaaatc ccacccctag tcttaaaccg 16440

gtcactttgc agcaagtgtt acccgtaact ccgcgaacag gtgttaaacg cgaaggtgaa 16500

gatttgtatc ccactatgca actgatggta cccaaacgcc agaagttgga ggacgttttg 16560

gagaaagtaa aagtggatcc agatattcaa cctgaggtta aagtgagacc cattaagcag 16620

gtagcgcctg gtctgggggt acaaactgta gacattaaga ttcccactga aagtatggaa 16680

gtgcaaactg aacccgcaaa gcctactgcc acctccactg aagtgcaaac ggatccatgg 16740

atgcccatgc ctattacaac tgacgccgcc ggtcccactc gaagatcccg acgaaagtac 16800

ggtccagcaa gtctgttgat gcccaattat gttgtacacc catctattat tcctactcct 16860

ggttaccgag gcactcgcta ctatcgcagc cgaaacagta cctcccgccg tcgccgcaag 16920

acacctgcaa atcgcagtcg tcgccgtaga cgcacaagca aaccgactcc cggcgccctg 16980

gtgcggcaag tgtaccgcaa tggtagtgcg gaacctttga cactgccgcg tgcgcgttac 17040

catccgagta tcatcactta atcaatgttg ccgctgcctc cttgcagata tggccctcac 17100

[0227] ttgtcgcctt cgcgttccca tcactggtta ccgaggaaga aactcgcgcc gtagaagagg 17160

gatgttggga cgcggaatgc gacgctacag gcgacggcgt gctatccgca agcaattgcg 17220

gggtggtttt ttaccagcct taattccaat tatcgctgct gcaattggcg cgataccagg 17280

catagcttcc gtggcggttc aggcctcgca acgacattga cattggaaaa aaacgtataa 17340

ataaaaaaaa aaaaatacaa tggactctga cactcctggt cctgtgacta tgttttctta 17400

gagatggaag acatcaattt ttcatccttg gctccgcgac acggcacgaa gccgtacatg 17460

ggcacctgga gcgacatcgg cacgagccaa ctgaacgggg gcgccttcaa ttggagcagt 17520

atctggagcg ggcttaaaaa ttttggctca accataaaaa catacgggaa caaagcttgg 17580

aacagcagta caggacaggc gcttagaaat aaacttaaag accagaactt ccaacaaaaa 17640

gtagtcgatg ggatagcttc cggcatcaat ggagtggtag atttggctaa ccaggctgtg 17700

cagaaaaaga taaacagtcg tttggacccg ccgccagcaa ccccaggtga aatgcaagtg 17760

gaggaagaaa ttcctccgcc agaaaaacga ggcgacaagc gtccgcgtcc cgatttggaa 17820

gagacgctgg tgacgcgcgt agatgaaccg ccttcttatg aggaagcaac gaagcttgga 17880

atgcccacca ctagaccgat agccccaatg gccaccgggg tgatgaaacc ttctcagttg 17940

catcgacccg tcaccttgga tttgcccccc ccccctgctg ctactgctgt acccgcttct 18000

aagcctgtcg ctgccccgaa accagtcgcc gtagccaggt cacgtcccgg gggcgctcct 18060

cgtccaaatg cgcactggca aaatactctg aacagcatcg tgggtctagg cgtgcaaagt 18120

gtaaaacgcc gtcgctgctt ttaattaaat atggagtagc gcttaacttg cctatctgtg 18180

tatatgtgtc attacacgcc gtcacagcag cagaggaaaa aaggaagagg tcgtgcgtcg 18240

acgctgagtt actttcaaga tggccacccc atcgatgctg ccccaatggg catacatgca 18300

catcgccgga caggatgctt cggagtacct gagtccgggt ctggtgcagt tcgcccgcgc 18360

cacagacacc tacttcaatc tgggaaataa gtttagaaat cccaccgtag cgccgaccca 18420

cgatgtgacc accgaccgta gccagcggct catgttgcgc ttcgtgcccg ttgaccggga 18480

ggacaataca tactcttaca aagtgcggta caccctggcc gtgggcgaca acagagtgct 18540

ggatatggcc agcacgttct ttgacattag gggtgtgttg gacagaggtc ccagtttcaa 18600

accctattct ggtacggctt acaactccct ggctcctaaa ggcgctccaa atacatctca 18660

gtggattgca gaaggtgtaa aaaatacaac tggtgaggaa cacgtaacag aagaggaaac 18720

[0228]

caatactact acttacactt ttggcaatgc tcctgtaaaa gctgaagctg aaattacaaa 18780

agaaggactc ccagtaggtt tggaagtttc agatgaagaa agtaaaccga tttatgctga 18840

taaaacatat cagccagaac ctcagctggg agatgaaact tggactgacc ttgatggaaa 18900

aaccgaaaag tatggaggca gggctctcaa acccgatact aagatgaaac catgctacgg 18960

gtcctttgcc aaacctacta atgtgaaagg cggtcaggca aaacaaaaaa caacggagca 19020

gccaaatcag aaagtcgaat atgatatcga catggagttt tttgatgcgg catcgcagaa 19080

aacaaactta agtcctaaaa ttgtcatgta tgcagaaaat gtaaatttgg aaactccaga 19140

cactcatgta gtgtacaaac ctggaacaga agacacaagt tccgaagcta atttgggaca 19200

acaatctatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gataacttta ttggacttat 19260

gtactataac agtactggta acatgggggt gctggctggt caagcgtctc agttaaatgc 19320

agtggttgac ttgcaggaca gaaacacaga actttcttac caactcttgc ttgactctct 19380

gggcgacaga accagatact ttagcatgtg gaatcaggct gtggacagtt atgatcctga 19440

tgtacgtgtt attgaaaatc atggtgtgga agatgaactt cccaactact gttttccact 19500

ggacggcata ggtgttccaa caaccagtta caaatcaata gttccaaatg gagacaatgc 19560

gcctaattgg aaggaacctg aagtaaatgg aacaagtgag atcggacagg gtaatttgtt 19620

tgccatggaa attaaccttc aagccaatct atggcgaagt ttcctttatt ccaatgtggc 19680

tctatatctc ccagactcgt acaaatacac cccgtccaat gtcactcttc cagaaaacaa 19740

aaacacctac gactacatga acgggcgggt ggtgccgcca tctctagtag acacctatgt 19800

gaacattggt gccaggtggt ctctggatgc catggacaat gtcaacccat tcaaccacca 19860

ccgtaacgct ggcttgcgtt accgatccat gcttctgggt aacggacgtt atgtgccttt 19920

ccacatacaa gtgcctcaaa aattcttcgc tgttaaaaac ctgctgcttc tcccaggctc 19980

ctacacttat gagtggaact ttaggaagga tgtgaacatg gttctacaga gttccctcgg 20040

taacgacctg cgggtagatg gcgccagcat cagtttcacg agcatcaacc tctatgctac 20100

ttttttcccc atggctcaca acaccgcttc cacccttgaa gccatgctgc ggaatgacac 20160

caatgatcag tcattcaacg actacctatc tgcagctaac atgctctacc ccattcctgc 20220

caatgcaacc aatattccca tttccattcc ttctcgcaac tgggcggctt tcagaggctg 20280

[0229] gtcatttacc agactgaaaa ccaaagaaac tccctctttg gggtctggat ttgaccccta 20340

ctttgtctat tctggttcta ttccctacct ggatggtacc ttctacctga accacacttt 20400

taagaaggtt tccatcatgt ttgactcttc agtgagctgg cctggaaatg acaggttact 20460

atctcctaac gaatttgaaa taaagcgcac tgtggatggc gaaggctaca acgtagccca 20520

atgcaacatg accaaagact ggttcttggt acagatgctc gccaactaca acatcggcta 20580

tcagggcttc tacattccag aaggatacaa agatcgcatg tattcatttt tcagaaactt 20640

ccagcccatg agcaggcagg tggttgatga ggtcaattac aaagacttca aggccgtcgc 20700

cataccctac caacacaaca actctggctt tgtgggttac atggctccga ccatgcgcca 20760

aggtcaaccc tatcccgcta actatcccta tccactcatt ggaacaactg ccgtaaatag 20820

tgttacgcag aaaaagttct tgtgtgacag aaccatgtgg cgcataccgt tctcgagcaa 20880

cttcatgtct atgggggccc ttacagactt gggacagaat atgctctatg ccaactcagc 20940

tcatgctctg gacatgacct ttgaggtgga tcccatggat gagcccaccc tgctttatct 21000

tctcttcgaa gttttcgacg tggtcagagt gcatcagcca caccgcggca tcatcgaggc 21060

agtctacctg cgtacaccgt tctcggccgg taacgctacc acgtaagaag cttcttgctt 21120

cttgcaaata gcagctgcaa ccatggcctg cggatcccaa aacggctcca gcgagcaaga 21180

gctcagagcc attgtccaag acctgggttg cggaccctat tttttgggaa cctacgataa 21240

gcgcttcccg gggttcatgg cccccgataa gctcgcctgt gccattgtaa atacggccgg 21300

acgtgagacg gggggagagc actggttggc tttcggttgg aacccacgtt ctaacacctg 21360

ctacctttt gatccttttg gattctcgga tgatcgtctc aaacagattt accagtttga 21420

atatgagggt ctcctgcgcc gcagcgctct tgctaccaag gaccgctgta ttacgctgga 21480

aaaatctacc cagaccgtgc agggtccccg ttctgccgcc tgcggacttt tctgctgcat 21540

gttccttcac gcctttgtgc actggcctga ccgtcccatg gacggaaacc ccaccatgaa 21600

attgctaact ggagtgccaa acaacatgct tcattctcct aaagtccagc ccaccctgtg 21660

tgacaatcaa aaagcactct accattttct taatacccat tcgccttatt ttcgctccca 21720

tcgtacacac atcgaaaggg ccactgcgtt cgaccgtatg gatgttcaat aatgactcat 21780

gtaaacaacg tgttcaataa acatcacttt atttttttac atgtatcaag gctctgcatt 21840

acttatttat ttacaagtcg aatgggttct gacgagaatc agaatgaccc gcaggcagtg 21900

[0230]

atacgttgcg gaactgatac ttgggttgcc acttgaattc gggaatcacc aacttgggaa 21960

ccggtatatc gggcaggatg tcactccaca gctttctggt cagctgcaaa gctccaagca 22020

ggtcaggagc cgaaatcttg aaatcacaat taggaccagt gctttgagcg cgagagttgc 22080

ggtacaccgg attgcagcac tgaaacacca tcagcgacgg atgtctcacg cttgccagca 22140

cggtgggatc tgcaatcatg cccacatcca gatcttcagc attggcaatg ctgaacgggg 22200

tcatcttgca ggtctgccta cccatggcgg gcacccaatt aggcttgtgg ttgcaatcgc 22260

agtgcagggg gatcagtatc atcttggcct gatcctgtct gattcctgga tacacggctc 22320

tcatgaaagc atcatattgc ttgaaagcct gctgggcttt actaccctcg gtataaaaca 22380

tcccgcagga cctgctcgaa aactggttag ctgcacagcc ggcatcattc acacagcagc 22440

gggcgtcatt gttagctatt tgcaccacac ttctgcccca gcggttttgg gtgattttgg 22500

ttcgctcggg attctccttt aaggctcgtt gtccgttctc gctggccaca tccatctcga 22560

taatctgctc cttctgaatc ataatattgc catgcaggca cttcagcttg ccctcataat 22620

cattgcagcc atgaggccac aacgcacagc ctgtacattc ccaattatgg tgggcgatct 22680

gagaaaaaga atgtatcatt ccctgcagaa atcttcccat catcgtgctc agtgtcttgt 22740

gactagtgaa agttaactgg atgcctcggt gctcctcgtt tacgtactgg tgacagatgc 22800

gcttgtattg ttcgtgttgc tcaggcatta gtttaaaaga ggttctaagt tcgttatcca 22860

gcctgtactt ctccatcagc agacacatca cttccatgcc tttctcccaa gcagacacca 22920

ggggcaagct aatcggattc ttaacagtgc aggcagcagc tcctttagcc agagggtcat 22980

ctttagcgat cttctcaatg cttcttttgc catccttctc aacgatgcgc acgggcgggt 23040

agctgaaacc cactgctaca agttgcgcct cttctctttc ttcttcgctg tcttgactga 23100

tgtcttgcat ggggatatgt ttggtcttcc ttggcttctt tttgggggggt atcggaggag 23160

gaggactgtc gctccgttcc ggagacaggg aggattgtga cgtttcgctc accattacca 23220

actgactgtc ggtagaagaa cctgacccca cacggcgaca ggtgtttctc ttcgggggca 23280

gaggtggagg cgattgcgaa gggctgcggt ccgacctgga aggcggatga ctggcagaac 23340

cccttccgcg ttcgggggtg tgctccctgt ggcggtcgct taactgattt ccttcgcggc 23400

tggccattgt gttctcctag gcagagaaac aacagacatg gaaactcagc cattgctgtc 23460

[0231] aacatcgcca cgagtgccat cacatctcgt cctcagcgac gaggaaaagg agcagagctt 23520

aagcattcca ccgcccagtc ctgccaccac ctctacccta gaagataagg aggtcgacgc 23580

atctcatgac atgcagaata aaaaagcgaa agagtctgag acagacatcg agcaagaccc 23640

gggctatgtg acaccggtgg aacacgagga agagttgaaa cgctttctag agagagagga 23700

tgaaaactgc ccaaaacaac gagcagataa ctatcaccaa gatgctggaa atagggatca 23760

gaacaccgac tacctcatag ggcttgacgg ggaagacgcg ctccttaaac atctagcaag 23820

acagtcgctc atagtcaagg atgcattatt ggacagaact gaagtgccca tcagtgtgga 23880

agagctcagc cgcgcctacg agcttaacct cttttcacct cgtactcccc ccaaacgtca 23940

gccaaacggc acctgcgagc caaatcctcg cttaaacttt tatccagctt ttgctgtgcc 24000

agaagtactg gctacctatc acatcttttt taaaaatcaa aaaattccag tctcctgccg 24060

cgctaatcgc acccgcgccg atgccctact caatctggga cctggttcac gcttacctga 24120

tatagcttcc ttggaagagg ttccaaagat cttcgagggt ctgggcaata atgagactcg 24180

ggccgcaaat gctctgcaaa agggagaaaa tggcatggat gagcatcaca gcgttctggt 24240

ggaattggaa ggcgataatg ccagactcgc agtactcaag cgaagcatcg aggtcacaca 24300

cttcgcatat cccgctgtca acctgccccc taaagtcatg acggcggtca tggaccagtt 24360

actcattaag cgcgcaagtc ccctttcaga agacatgcat gacccagatg cctgtgatga 24420

gggtaaacca gtggtcagtg atgagcagct aacccgatgg ctgggcaccg actctcccag 24480

ggatttggaa gagcgtcgca agcttatgat ggccgtggtg ctggttaccg tagaactaga 24540

gtgtctccga cgtttcttta ccgattcaga aaccttgcgc aaactcgaag agaatctgca 24600

ctacactttt agacacggct ttgtgcggca ggcatgcaag atatctaacg tggaactcac 24660

caacctggtt tcctacatgg gtattctgca tgagaatcgc ctaggacaaa gcgtgctgca 24720

cagcaccctg aaggggaag cccgccgtga ttacatccgc gattgtgtct atctgtacct 24780

gtgccacacg tggcaaaccg gcatgggtgt atggcagcaa tgtttagaag aacagaactt 24840

gaaagagctt gacaagctct tacagaaatc tcttaaggtt ctgtggacag ggttcgacga 24900

gcgcaccgtc gcttccgacc tggcagacct catcttccca gagcgtctca gggttacttt 24960

gcgaaacgga ttgcctgact ttatgagcca gagcatgctt aacaattttc gctctttcat 25020

cctggaacgc tccggtatcc tgcccgccac ctgctgcgca ctgccctccg actttgtgcc 25080

[0232]

tctcacctac cgcgagtgcc ccccgccgct atggagtcac tgctacctgt tccgtctggc 25140

caactatctc tcctaccact cggatgtgat cgaggatgtg agcggagacg gcttgctgga 25200

gtgtcactgc cgctgcaatc tgtgcacgcc ccaccggtcc ctagcttgca acccccagtt 25260

gatgagcgaa acccagataa taggcacctt tgaattgcaa ggccccagca gccaaggcga 25320

tgggtcttct cctgggcaaa gtttaaaact gaccccggga ctgtggacct ccgcctactt 25380

gcgcaagttt gctccggaag attaccaccc ctatgaaatc aagttctatg aggaccaatc 25440

acagcctcca aaggccgaac tttcggcctg cgtcatcacc caggggggcaa ttctggccca 25500

attgcaagcc atccaaaaat cccgccaaga atttctactg aaaaagggta agggggtcta 25560

ccttgacccc cagaccggcg aggaactcaa cacaaggttc cctcaggatg tcccaacgac 25620

gagaaaacaa gaagttgaag gtgcagccgc cgcccccaga agatatggag gaagattggg 25680

acagtcaggc agaggaggcg gaggaggaca gtctggagga cagtctggag gaagacagtt 25740

tggaggagga aaacgaggag gcagaggagg tggaagaagt aaccgccgac aaacagttat 25800

cctcggctgc ggagacaagc aacagcgcta ccatctccgc tccgagtcga ggaacccggc 25860

ggcgtcccag cagtagatgg gacgagaccg gacgcttccc gaacccaacc agcgcttcca 25920

agaccggtaa gaaggatcgg cagggataca agtcctggcg ggggcataag aatgccatca 25980

tctcctgctt gcatgagtgc gggggcaaca tatccttcac gcggcgctac ttgctattcc 26040

accatggggt gaactttccg cgcaatgttt tgcattacta ccgtcacctc cacagcccct 26100

actatagcca gcaaatcccg gcagtctcga cagataaaga cagcggcggc gacctccaac 26160

agaaaaccag cagcggcagt tagaaaatac acaacaagtg cagcaacagg aggattaaag 26220

attacagcca acgagccagc gcaaacccga gagttaagaa atcggatctt tccaaccctg 26280

tatgccatct tccagcagag tcggggtcaa gagcaggaac tgaaaataaa aaaccgatct 26340

ctgcgttcgc tcaccagaag ttgtttgtat cacaagagcg aagatcaact tcagcgcact 26400

ctcgaggacg ccgaggctct cttcaacaag tactgcgcgc tgactcttaa agagtaggca 26460

gcgaccgcgc ttattcaaaa aaggcgggaa ttacatcatc ctcgacatga gtaaagaaat 26520

tcccacgcct tacatgtgga gttatcaacc ccaaatggga ttggcggcag gcgcctccca 26580

ggactactcc acccgcatga attggctcag cgccgggcct tctatgattt ctcgagttaa 26640

[0233] tgatatacgc gcctaccgaa accaaatact tttggaacag tcagctctta ccaccacgcc 26700

ccgccaacac cttaatccca gaaattggcc cgccgcccta gtgtaccagg aaagtcccgc 26760

tcccaccact gtattacttc ctcgagacgc ccaggccgaa gtccaaatga ctaatgcagg 26820

tgcgcagtta gctggcggct ccaccctatg tcgtcacagg cctcggcata atataaaacg 26880

cctgatgatc agaggccgag gtatccagct caacgacgag tcggtgagct ctccgcttgg 26940

tctacgacca gacggaatct ttcagattgc cggctgcggg agatcttcct tcacccctcg 27000

tcaggctgtt ctgactttgg aaagttcgtc ttcgcaaccc cgctcgggcg gaatcgggac 27060

cgttcaattt gtggaggagt ttactccctc tgtctacttc aaccccttct ccggatctcc 27120

tgggcattac ccggacgagt tcataccgaa cttcgacgcg attagcgagt cagtggacgg 27180

ctacgattga tgtctggtga cgcggctgag ctatctcggc tgcgacatct agaccactgc 27240

cgccgctttc gctgctttgc ccgggaactc attgagttca tctacttcga actccccaag 27300

gatcaccctc aaggtccggc ccacggagtg cggatttcta tcgaaggcaa aatagactct 27360

cgcctgcaac gaattttctc ccagcggccc gtgctgatcg agcgagacca gggaaacacc 27420

acggtttcca tctactgcat ttgtaatcac cccggattgc atgaaagcct ttgctgtctt 27480

atgtgtactg agtttaataa aaactgaatt aagactctcc tacggactgc cgcttcttca 27540

acccggattt tacaaccaga agaacgaaac ttttcctgtc gtccaggact ctgttaactt 27600

caccttteet actcacaaac tagaagctca acgactacac cgcttttcca gaagcatttt 27660

ccctactaat actactttca aaaccggagg tgagctccaa ggtcttccta cagaaaaccc 27720

ttgggtggaa gcgggccttg tagtgctagg aattcttgcg ggtgggcttg tgattattct 27780

ttgctaccta tacacacctt gcttcacttt cttagtggtg ttgtggtatt ggtttaaaaa 27840

atggggccca tactagtctt gcttgtttta ctttcgcttt tggaaccggg ttctgccaat 27900

tacgatccat gtctagactt cgacccagaa aactgcacac ttacttttgc acccgacaca 27960

agccgcatct gtggagttca tcgcctctct tacgaacttg gcccccaacg acaaaaattt 28020

acctgcatgg tgggaatcaa ccccatagtt atcacccagc aaagtggaga tactaagggt 28080

tgcattcact gctcctgcga ttccatcgag tgcacctaca ccctgctgaa gaccctatgc 28140

ggcctaagag acctgctacc aatgaattaa aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga 28200

aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc 28260

[0234]

aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg catactttct ccatacttta aaggggatgt 28320

caaattttag ctcctctcct gtacccacaa tcttcatgtc tttcttccca gatgaccaag 28380

agagtccggc tcagtgactc cttcaaccct gtctaccccc atgaagatga aagcacctcc 28440

caacacccct ttataaaccc agggtttatt tccccaaatg gcttcacaca aagcccaaac 28500

ggagttctta ctttaaaatg tttaacccca ctaacaacca caggcggatc tctacagcta 28560

aaagtgggag ggggacttac agtggatgac accaacggtt ttttgaaaga aaacataagt 28620

gccaccacac cactcgttaa gactggtcac tctataggtt taccactagg agccggattg 28680

ggaacgaatg aaaataaact ttgtatcaaa ttaggacaag gacttacatt caattcaaac 28740

aacatttgca ttgatgacaa tattaacacc ttatggacag gagtcaaccc caccgaagcc 28800

aactgtcaaa tcatgaactc cagtgaatct aatgattgca aattaattct aacactagtt 28860

aaaactggag cactagtcac tgcatttgtt tatgttatag gagtatctaa caattttaat 28920

atgctaacta cacacagaaa tataaatttt actgcagagc tgtttttcga ttctactggt 28980

aatttactaa ctagactctc atccctcaaa actccactta atcataaatc aggacaaaac 29040

atggctactg gtgccattac taatgctaaa ggtttcatgc ccagcacgac tgcctatcct 29100

ttcaatgata attctagaga aaaagaaaac tacatttacg gaacttgtta ctacacagct 29160

agtgatcgca ctgcttttcc cattgacata tctgtcatgc ttaaccgaag agcaataaat 29220

gacgagacat catattgtat tcgtataact tggtcctgga acacaggaga tgccccagag 29280

gtgcaaacct ctgctacaac cctagtcacc tccccattta ccttttacta catcagagaa 29340

gacgactgac aaataaagtt tgcgatcgct gctaatcctt tctctcttca ggccaccatg 29400

gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcctggtcga gctggacggc 29460

gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 29520

aagctgaccc tgaagttcat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 29580

gtgaccaccc tgacctacgg cgtgcagtgc ttcagccgct accccgacca catgaagcag 29640

cacgacttct tcaagtccgc catgcccgaa ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc 29700

aaggacgacg gcaactacaa gacccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 29760

aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 29820

[0235] ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcatgg ccgacaagca gaagaacggc 29880

atcaaggtga acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcagcgtgca gctcgccgac 29940

cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 30000

ctgagcaccc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 30060

ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcggcatgg acgagctgta caagtaatct 30120

agaagttgtc tcctcctgca ctgactgact gatacaatcg atttctggat ccgcaggcct 30180

ctgctagctt gactgactga gatacagcgt accttcagct cacagacatg ataagataca 30240

ttgatgagtt tggacaaacc acaactagaa tgcagtgaaa aaaatgcttt atttgtgaaa 30300

tttgtgatgc tattgcttta tttgtaacca ttataagctg caataaacaa gttaacaaca 30360

acaattgcat tcattttatg tttcaggttc agggggaggt gtgggaggtt ttttaaagca 30420

agtaaaacct ctacaaatgt ggtcctgcag gaacttgttt atttgaaaat caattcacaa 30480

aatccgagta gttattttgc ctccccttc ccatttaaca gaatacacca atctctcccc 30540

acgcacagct ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag attccacatt 30600

ccaaacagtt tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc catcgggata 30660

[0236]

gtcttttaaa gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag tctggatcac 30720

ggtcatctgg aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg acgattgtgt 30780

ctcatcaaac ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct gtttatggga 30840

tcagggtcca cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa ctttctggtg 30900

cgatgcgcgc agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt acaacacatt 30960

attacaatat tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact catatctgat 31020

ataatcgccc ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg acgttccctc 31080

aaaaacacac tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac aatctgtctg 31140

taccatggac aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa ccacactgcc 31200

aacaccgctc ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg acaatgaaga 31260

acccaattct ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt ggcacaacat 31320

agacataaat gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag aaacatatcc 31380

cagggaatag gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag accacgaaca 31440

caacttacac tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg gtcttcagtc 31500

atagaagctc gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt gtaagggtga 31560

tgtctggcgc atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt gcttcctgac 31620

attctcgtat tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc ttcgccttct 31680

atcctgccgc ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc ttaagttggt 31740

caaaagaatg ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg ttctgaggaa 31800

atcatccaag caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg aagagacgga 31860

agaaccatgt taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt agatcgcgca 31920

gatggcatct ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca aaagaaatgc 31980

gattttcaag gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccaagaaca 32040

aaagaatacc aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta cattcctgca 32100

ccattcccag ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt tcttgtggta 32160

aatccaatcc acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc attcttaaac 32220

acaccctcat aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat tgagaatggc 32280

aacatcaatt gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt gtaaaaactc 32340

tctcatatta tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag caggggacgc 32400

tacagtgcag tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa gattggaata 32460

agcatattgg gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat caggcagagt 32520

ttcttgtaaa aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa cctctgggat 32580

gcaaatgcaa taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat tagtctgcaa 32640

aaataaaaaa aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg gataaatcag 32700

tctttccatc acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa acctgtcatc 32760

atgattaaac aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa ttcttgatga 32820

agcatacaat ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa catagccttt 32880

gggtataatt atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat acaaagtaaa 32940

aggcacagga gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca acgtcgcccc 33000

[0237] cggtccctct aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga caaagtacag 33060

cgggcacaca aagcacaagc tctaaagtga ctctccaacc tctccacaat atatatatac 33120

acaagcccta aactgacgta atgggagtaa agtgtaaaaa atcccgccaa acccaacaca 33180

caccccgaaa ctgcgtcacc agggaaaagt acagtttcac ttccgcaatc ccaacaggcg 33240

taacttcctc tttctcacgg tacgtgatat cccactaact tgcaacgtca ttttcccacg 33300

gtcgcaccgc ccctttagc cgttaacccc acagccaatc accacacgat ccacactttt 33360

taaaatcacc tcatttacat attggcacca ttccatctat aaggtatatt atatagatag 33420

g 33421

<210> 39
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物350

<400> 39
tatgcgatcg ctgctaatcc tttctctctt caggccacca tggtgagcaa gggc 54

<210> 40
<211> 46
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物323

<400> 40
ctgaagagag aaactacctg caggaccaca tttgtagagg ttttac 46

<210> 41
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 限制性位点

<400> 41
caaaacgtcg tgagacagtt tg 22

[0238]

<210> 42
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 限制性位点

<400> 42
taactataac ggtcctaagg tagcgaa 27

<210> 43
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 限制性位点

<400> 43
tagggataac agggtaat 18

图1

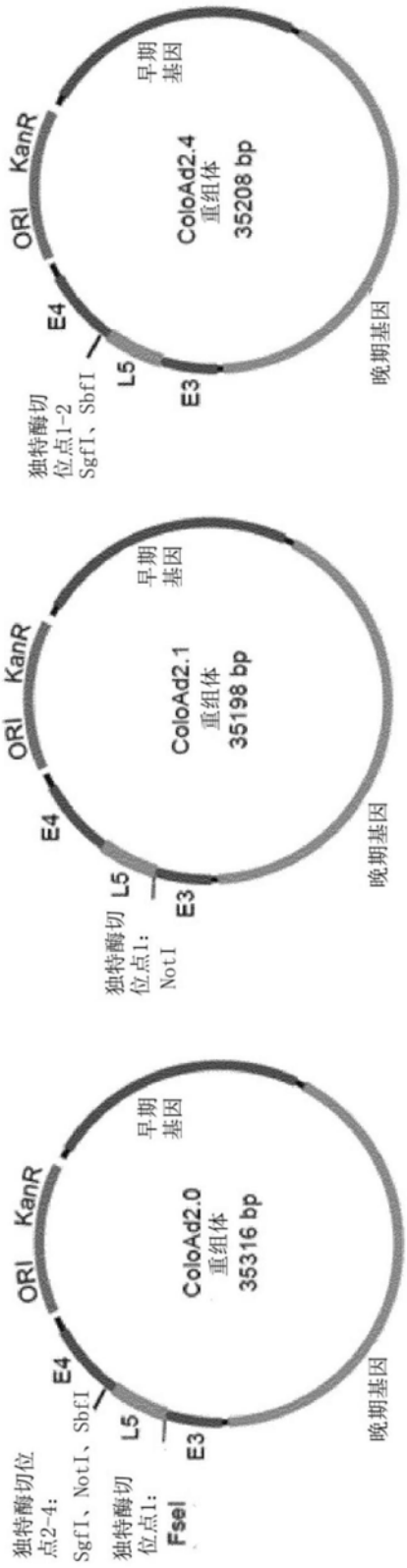
ColoAd2.4
重组体
35208 bp
ColoAd2.1
重组体
35198 bp
ColoAd2.0
重组体
35316 bp
ORI
KanR
E4
L5
E3
早期基因
晚期基因
独特酶切位点1-2
SgfI、SbfI
独特酶切位点1:
NotI
独特酶切位点1:
FseI
独特酶切位点2-4:
SgfI、NotI、SbfI

图2

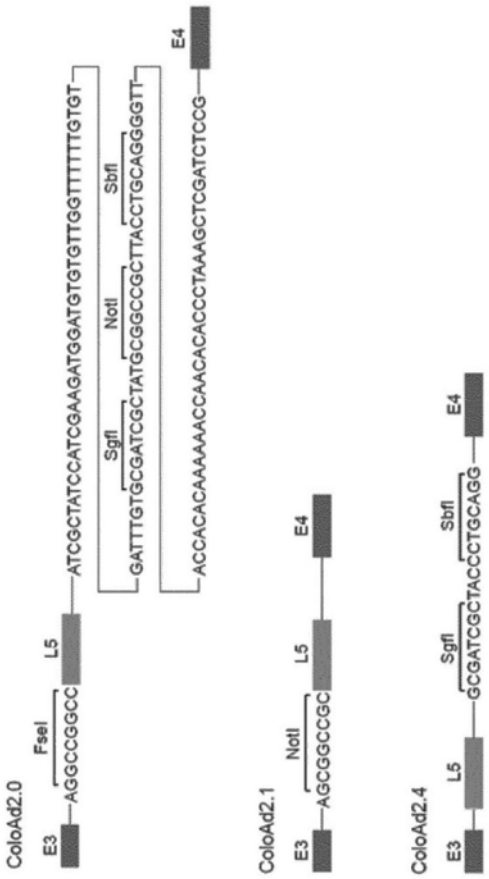
ColoAd2.0
E3
FseI
AGGCCGGCC
L5
ATCGCTATCCATCGAAGATGGATGTGTGTTGGTTTTTTGTGT
SgfI
NotI
SbfI
GATTTGTGCGATCGCTATGCGGCCGCTTACCTGCAGGGGTT
E4
ACCACACAAAAAACCACACACCCTAAAGCTCGATCTCCG
ColoAd2.1
E3
NotI
AGCGGCCGC
L5
E4
ColoAd2.4
E3
L5
SgfI
GCGATCGCTACCCTGCAGG
SbfI
E4

图3

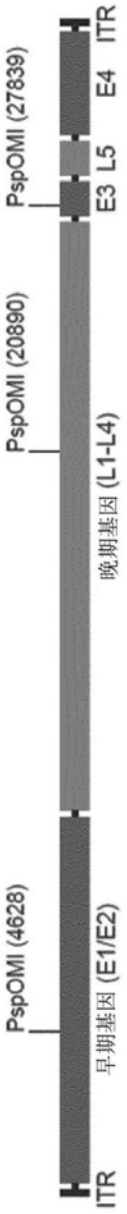
ITR
早期基因 (E1/E2)
晚期基因 (L1-L4)
E3 L5
E4
ITR
PspOMI (4628)
PspOMI (20890)
PspOMI (27839)

图4

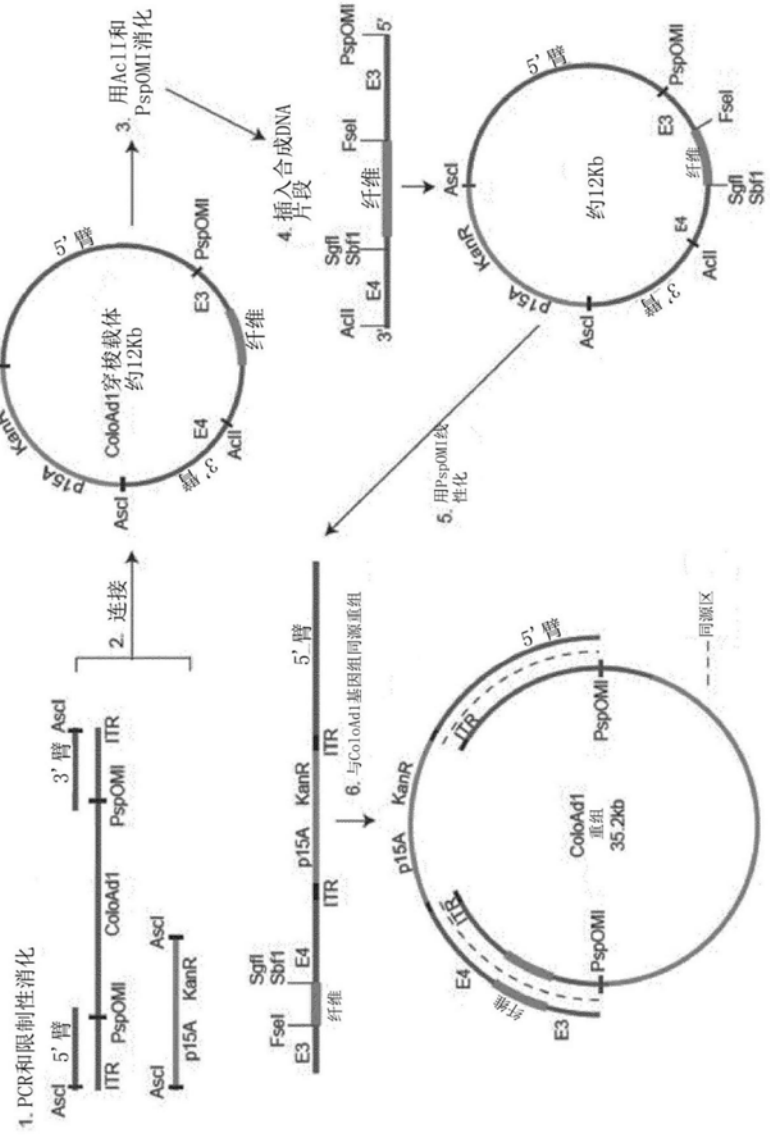
1. PCR和限制性消化
Ascl
5' 臂
ITR
PspOMI
ColoAd1
3' 臂
Ascl
p15A
KanR
2. 连接
3. 用AclI和PspOMI消化
4. 插入合成DNA片段
ColoAd1穿梭载体约12Kb
纤维
E3
E4
AclI
SgfI
Sbf1
FseI
5. 用PspOMI线性化
约12Kb
6. 与ColoAd1基因组同源重组
ColoAd1重组35.2kb
同源区

图5

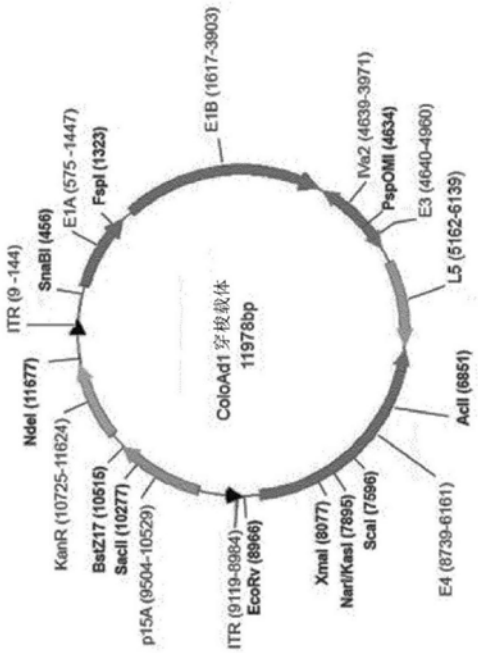
ColoAd1 穿梭载体
11978bp
E1B (1617-3903)
Ma2 (4630-3971)
PspOMI (4634)
E3 (4640-4960)
L5 (5162-6139)
AclI (6851)
E4 (8739-6161)
ScaI (7596)
NarI/KasI (7895)
XmaI (8077)
ITR (9119-8984)
EcoRv (8966)
p15A (9504-10529)
SacII (10277)
BstZ17 (10515)
KanR (10725-11624)
NdeI (11677)
ITR (9 -144)
SnaBI (456)
E1A (575 -1447)
FspI (1323)

图6

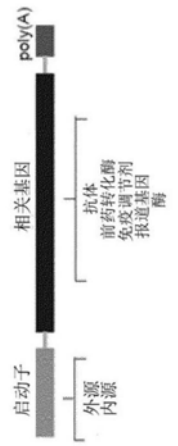
poly(A)
相关基因
抗体
前药转化酶
免疫调节剂
报道基因
酶
启动子
外源
内源

图7

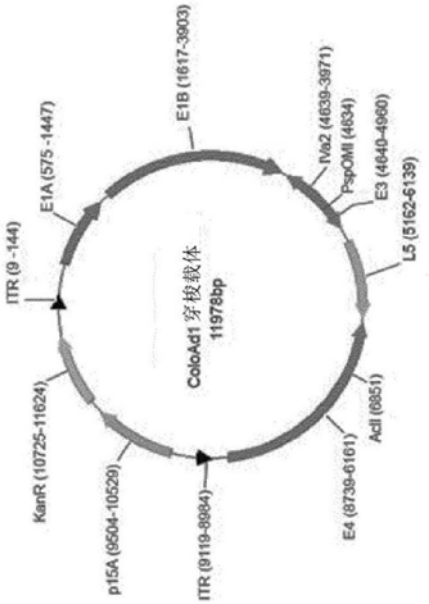
E1B (1617-3903)
Nd2 (4639-3971)
PspOMI (4634)
E3 (4640-4960)
L5 (5162-6139)
AclI (6851)
E4 (8736-6161)
ITR (9119-8984)
p15A (9504-10529)
KanR (10725-11624)
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)
ColoAd1 穿梭载体
11978bp

图8

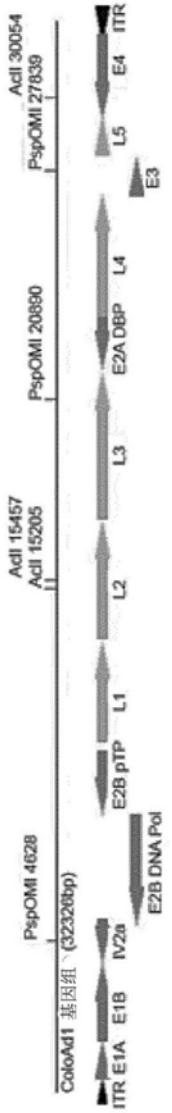
AdII 30054
PspOMI 27839
ITR
E4
L5
E3
L4
E2A DBP
PspOMI 20890
L3
AdII 15457
AdII 15205
L2
L1
E2B pTP
E2B DNA Pol
PspOMI 4628
ColoAd1 基因组（32328bp）
IV2a
E1B
E1A
ITR

图9

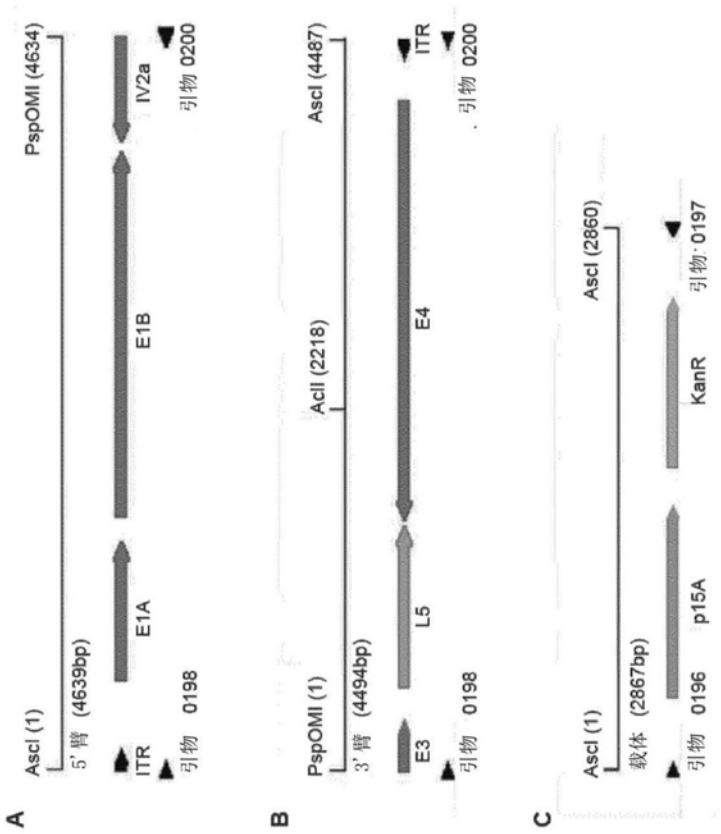
A
AscI (1)
PspOMI (4634)
5' 臂 (4639bp)
ITR
E1A
E1B
IV2a
引物 0198
引物 0200
B
PspOMI (1)
AclI (2218)
AscI (4487)
3' 臂 (4494bp)
E3
L5
E4
ITR
引物 0198
引物 0200
C
AscI (1)
AscI (2860)
载体 (2867bp)
引物 0196
p15A
KanR
引物 0197

图10

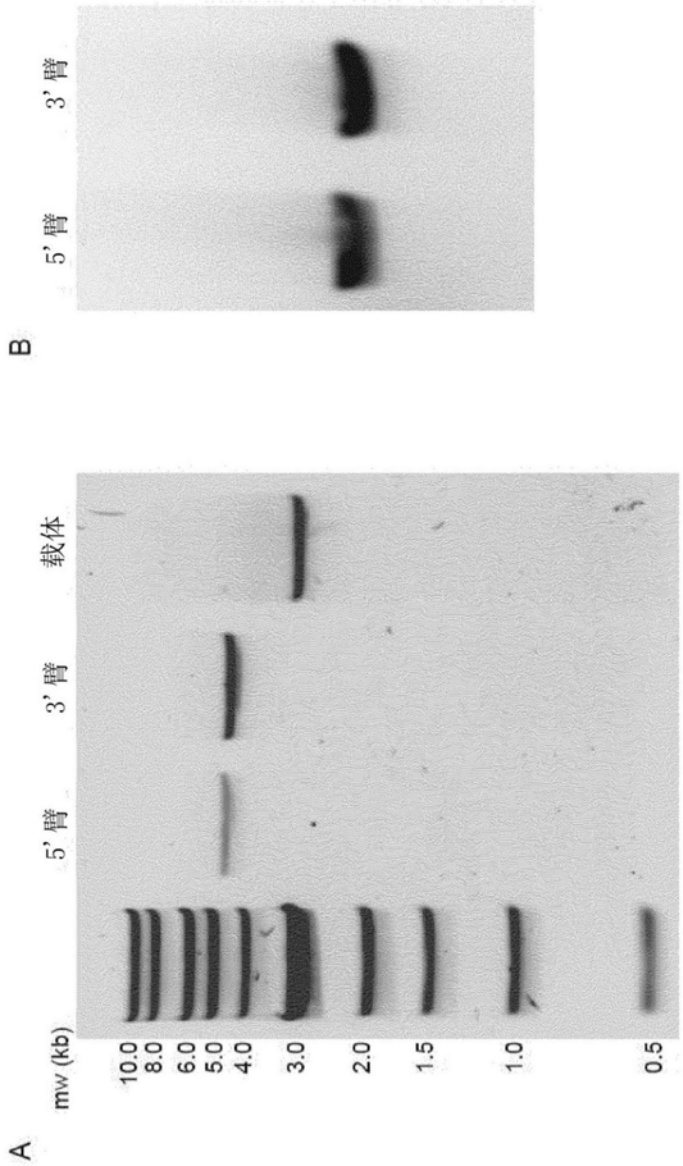

图11

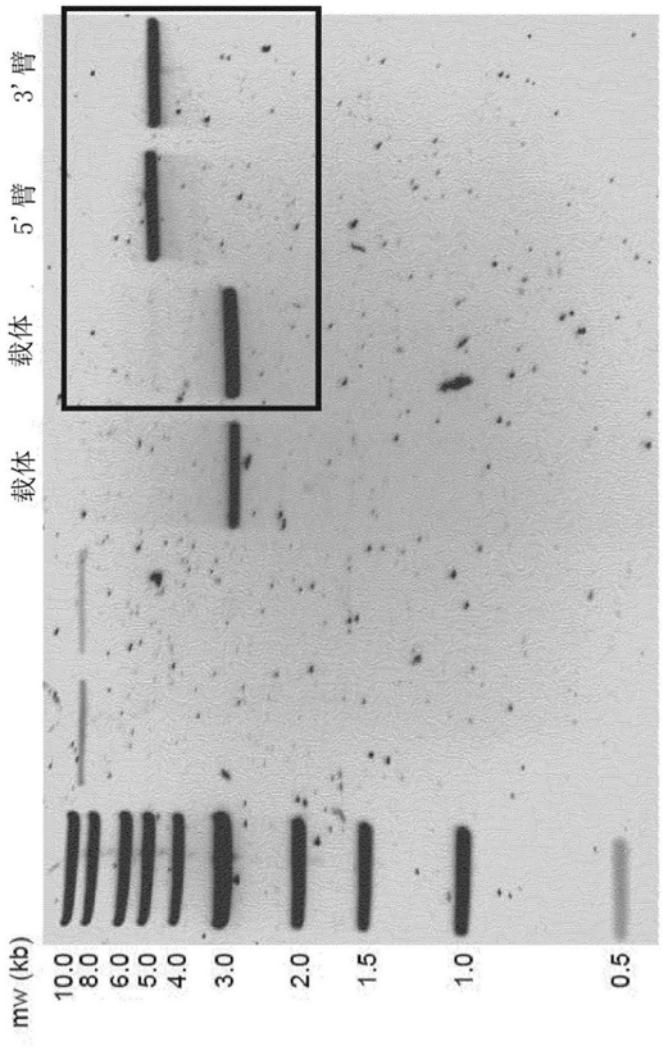

图12

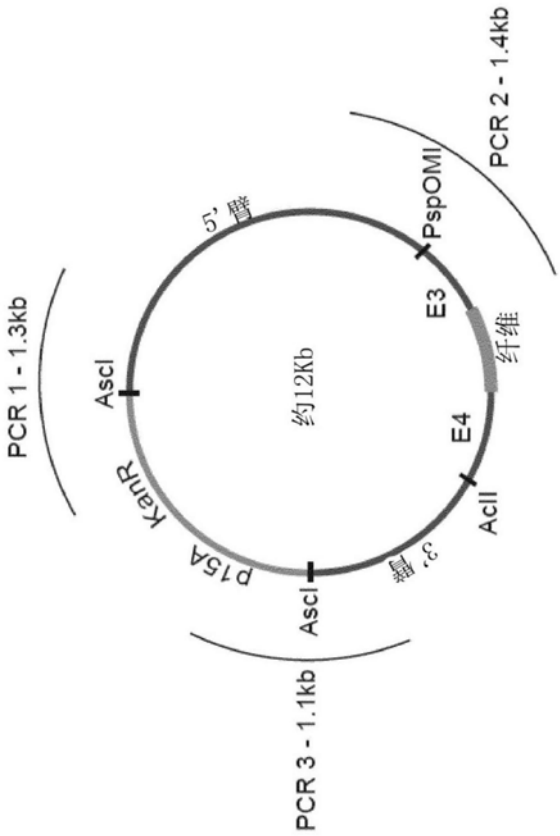
PCR 2 - 1.4kb
PspOMI
5'臂
E3
纤维
约12Kb
AscI
E4
PCR 1 - 1.3kb
KanR
AclI
P15A
3'臂
AscI
PCR 3 - 1.1kb

图13

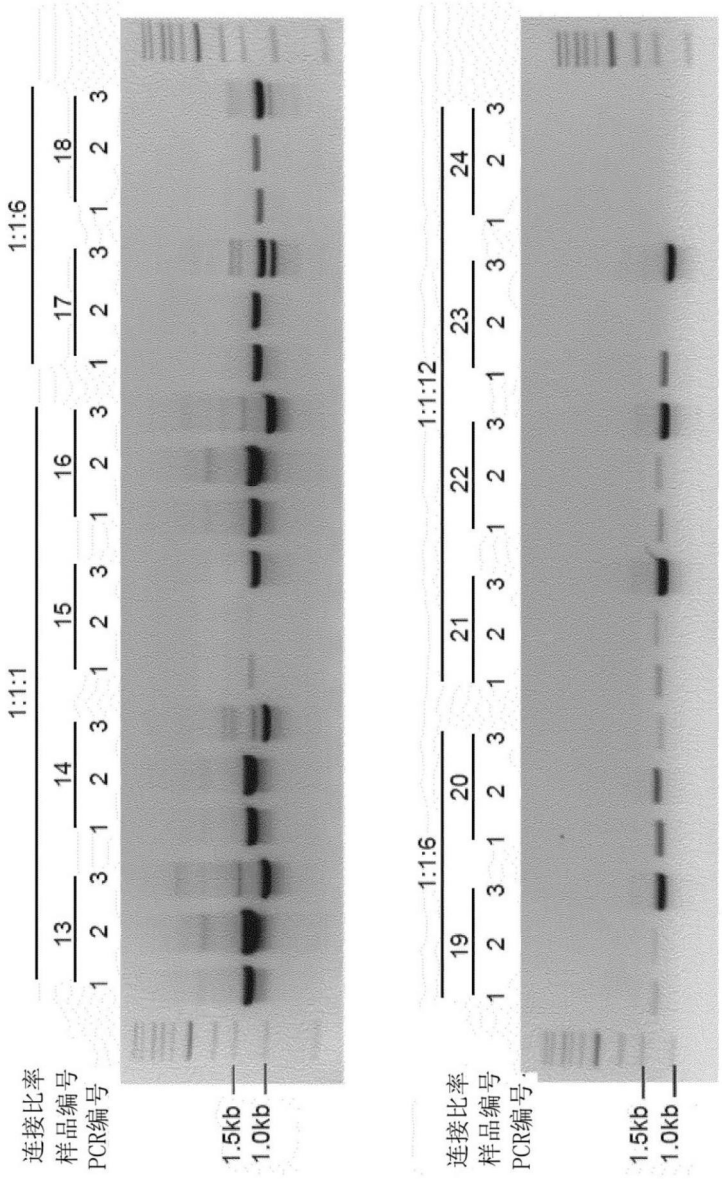

图14

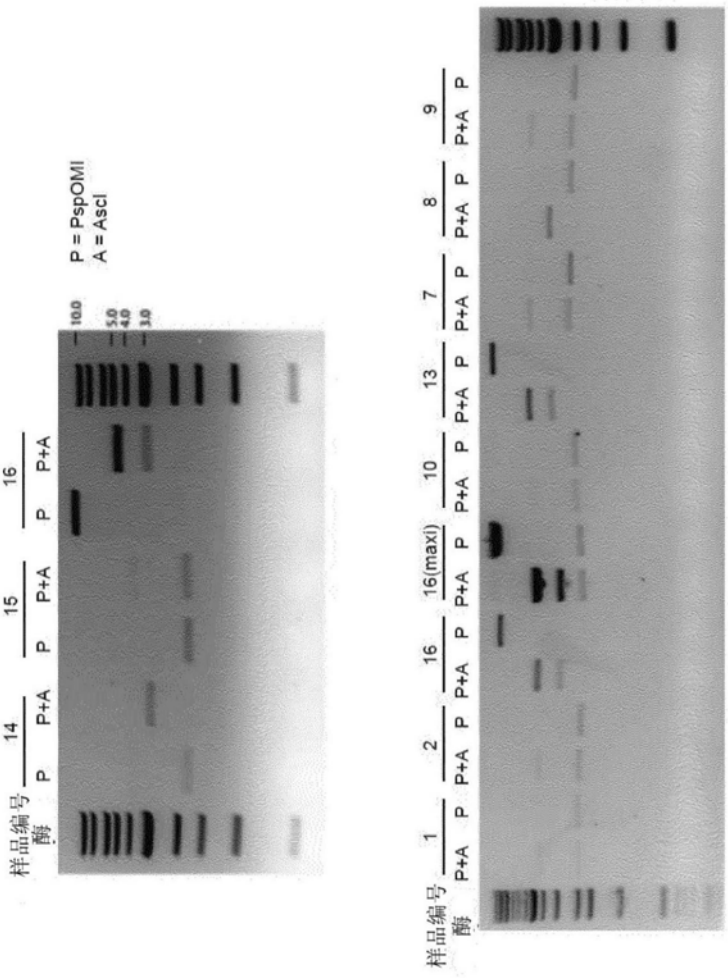
样品编号
酶
P
P+A
14
15
16
P = PspOMI
A = AscI
10.0
5.0
4.0
3.0
1
2
16(maxi)
7
8
9
10
13

图15

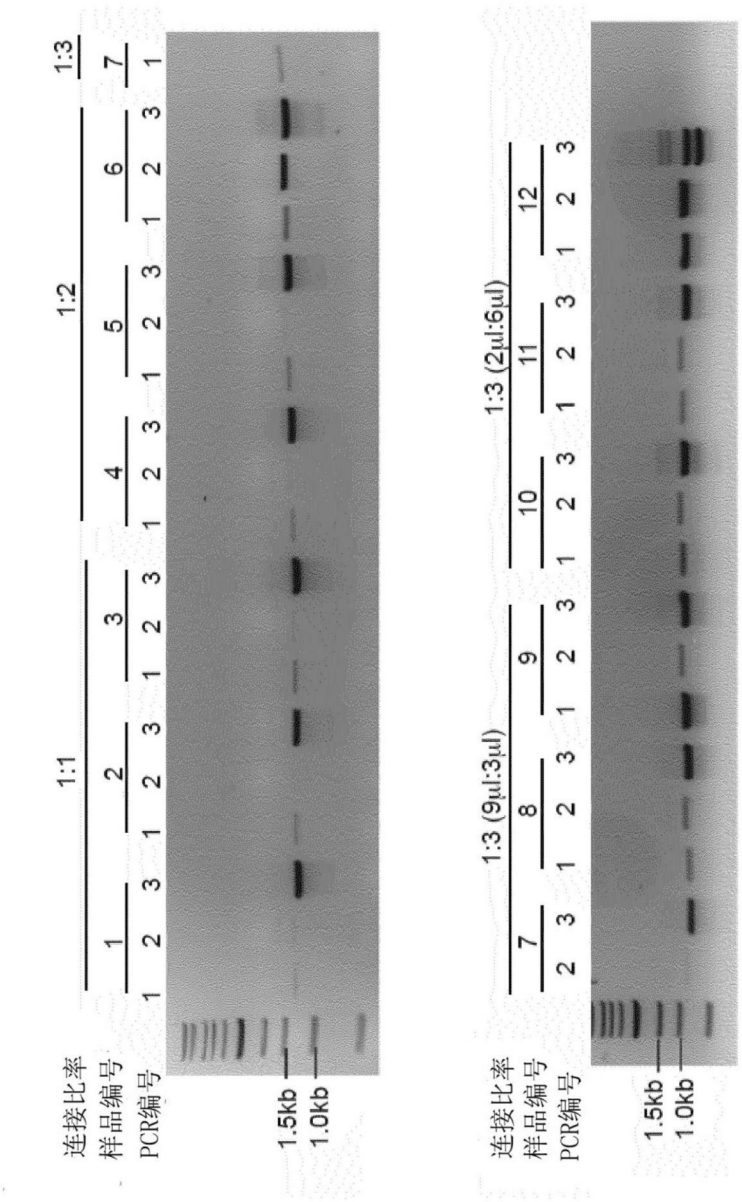

图16

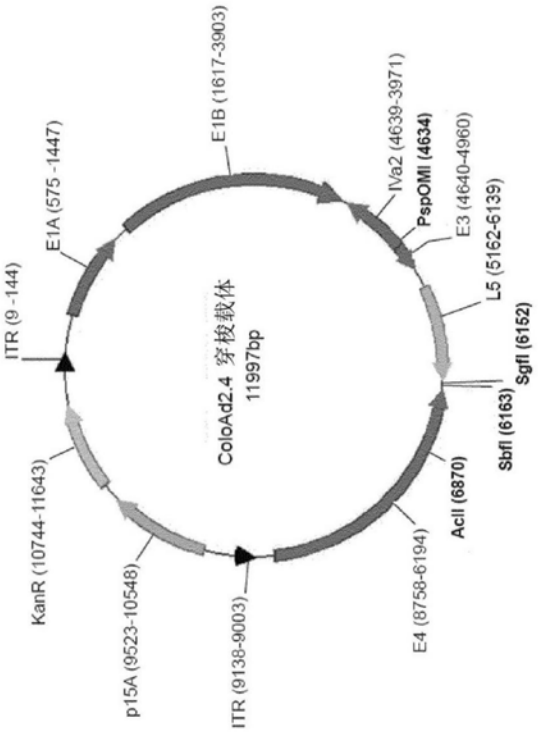
E1B (1617-3903)
IVa2 (4639-3971)
PspOMI (4634)
E3 (4640-4960)
L5 (5162-6139)
SgfI (6152)
SbfI (6163)
AclI (6870)
E4 (8758-6194)
ITR (9138-9003)
p15A (9523-10548)
KanR (10744-11643)
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)
ColoAd2.4 穿梭载体
11997bp

图17

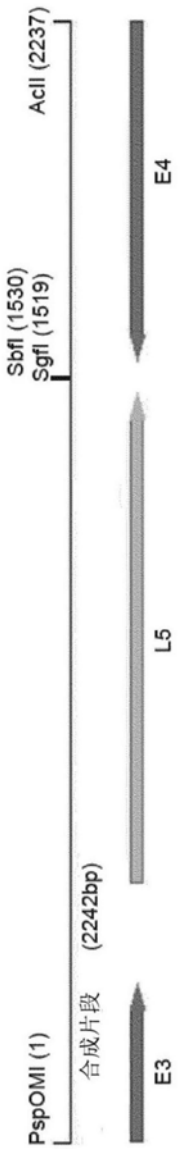

图18

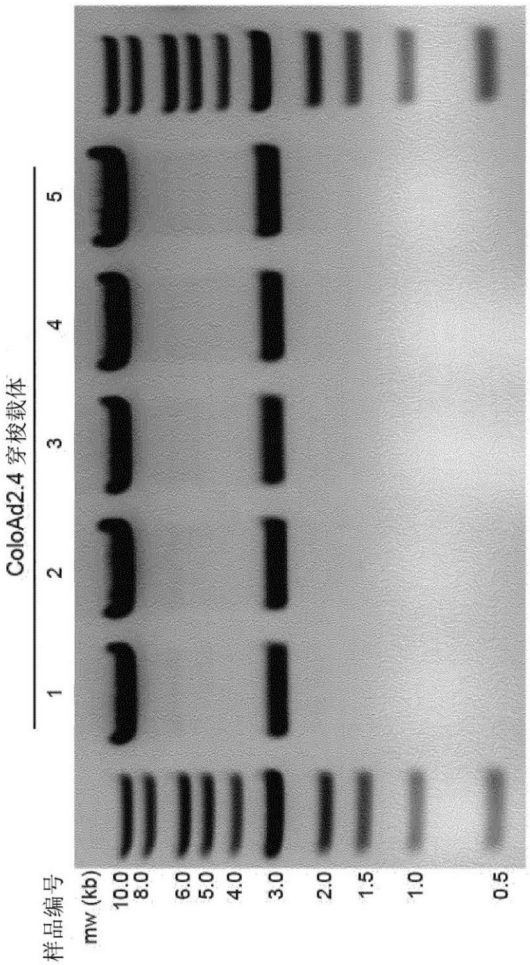

图19

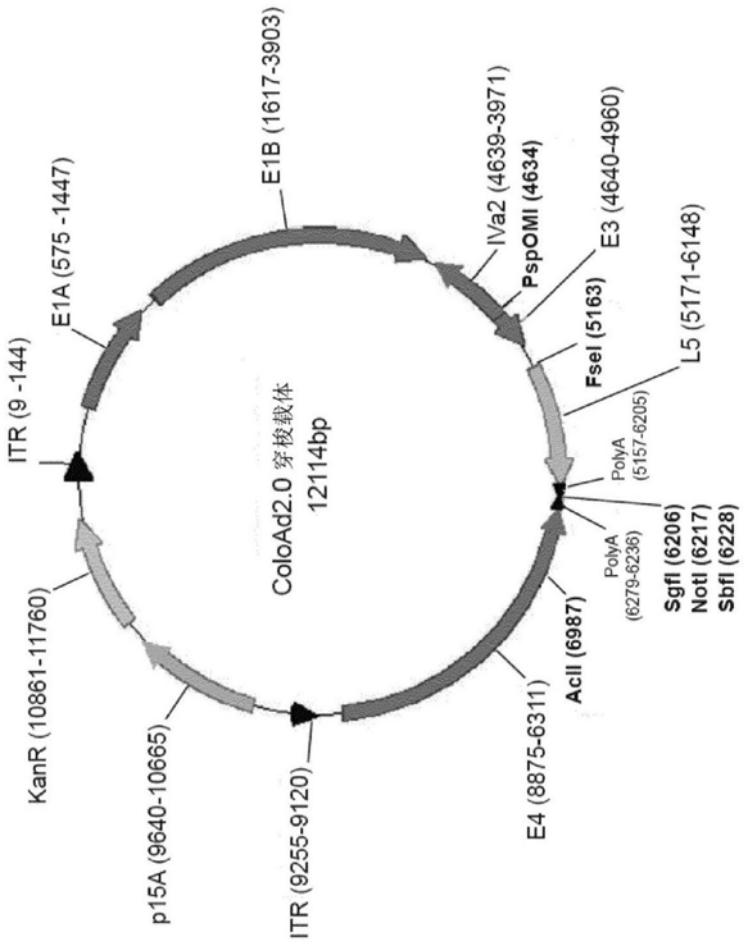
ColoAd2.0 穿梭载体
12114bp
E1B (1617-3903)
IVa2 (4639-3971)
PspOMI (4634)
E3 (4640-4960)
FseI (5163)
L5 (5171-6148)
PolyA (5157-6205)
PolyA (6279-6236)
SgfI (6206)
NotI (6217)
SbfI (6228)
AclI (6987)
E4 (8875-6311)
ITR (9255-9120)
p15A (9640-10665)
KanR (10861-11760)
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)

图20

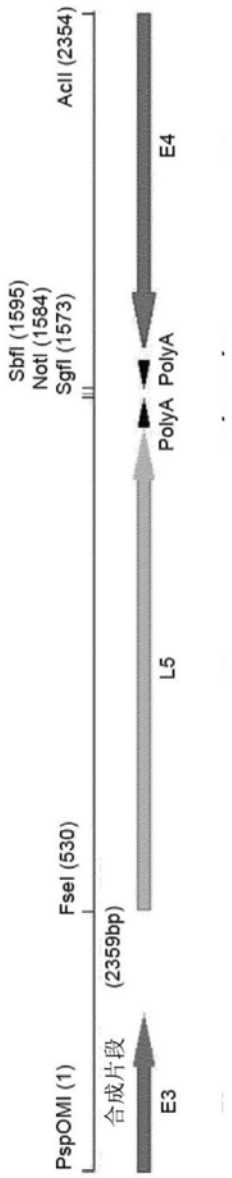
AclI (2354)
E4
SbfI (1595)
NotI (1584)
SgfI (1573)
PolyA
PolyA
L5
FseI (530)
(2359bp)
合成片段
PspOMI (1)
E3

图21

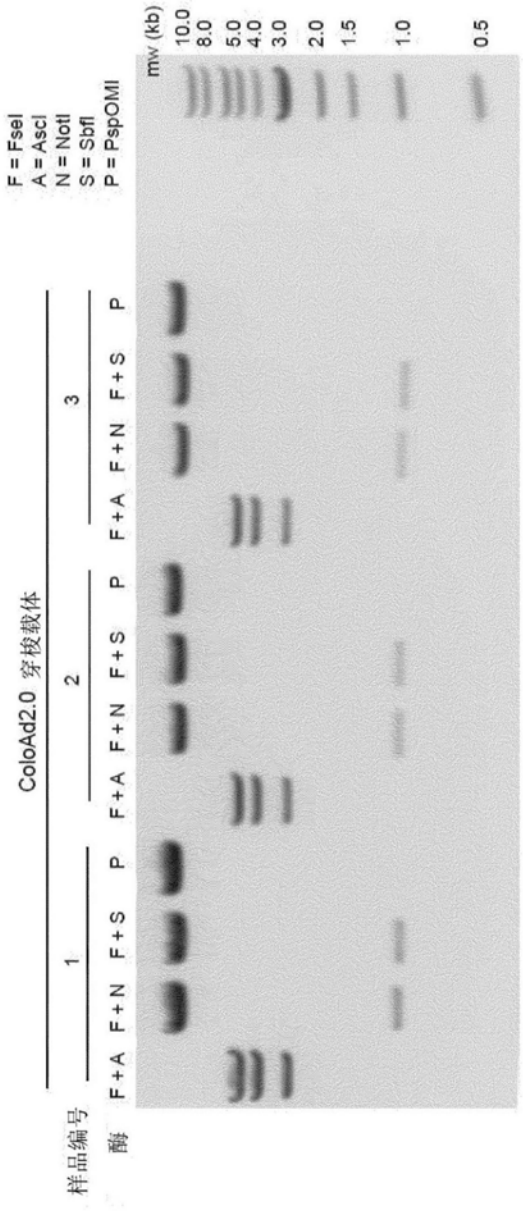
F = FseI
A = AscI
N = NotI
S = SbfI
P = PspOMI
ColoAd2.0 穿梭载体
样品编号
1
2
3
酶
F+A
F+N
F+S
P
mw (kb)
10.0
8.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.5
1.0
0.5

图22

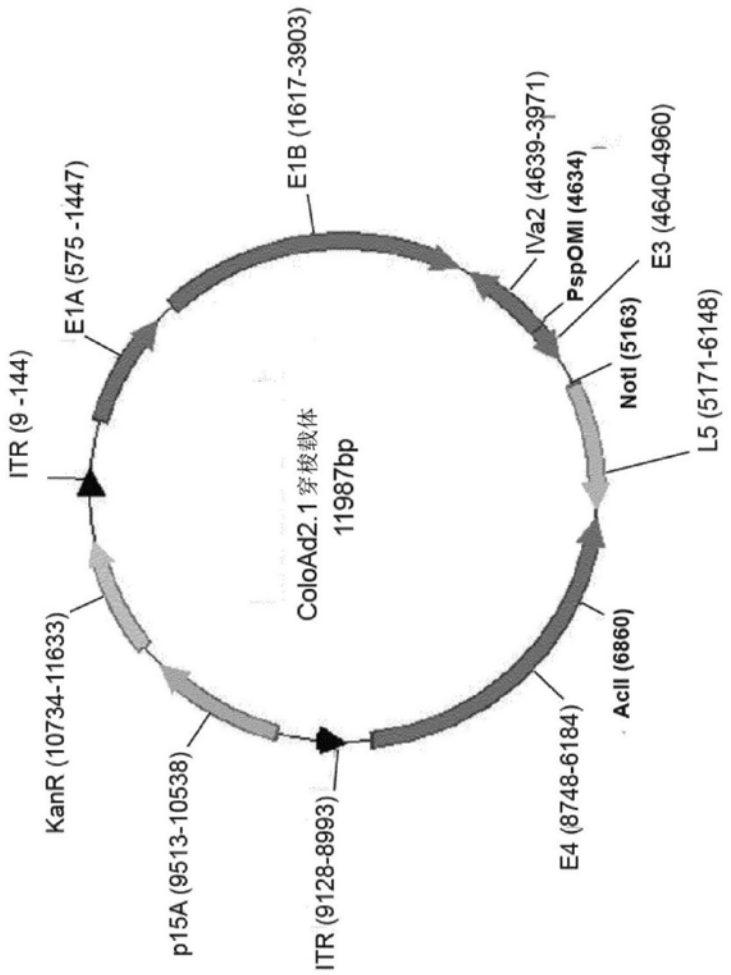
E1B (1617-3903)
IVa2 (4639-3971)
PspOMI (4634)
E3 (4640-4960)
NotI (5163)
L5 (5171-6148)
AclI (6860)
E4 (8748-6184)
ITR (9128-8993)
p15A (9513-10538)
KanR (10734-11633)
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)
ColoAd2.1 穿梭载体
11987bp

图23

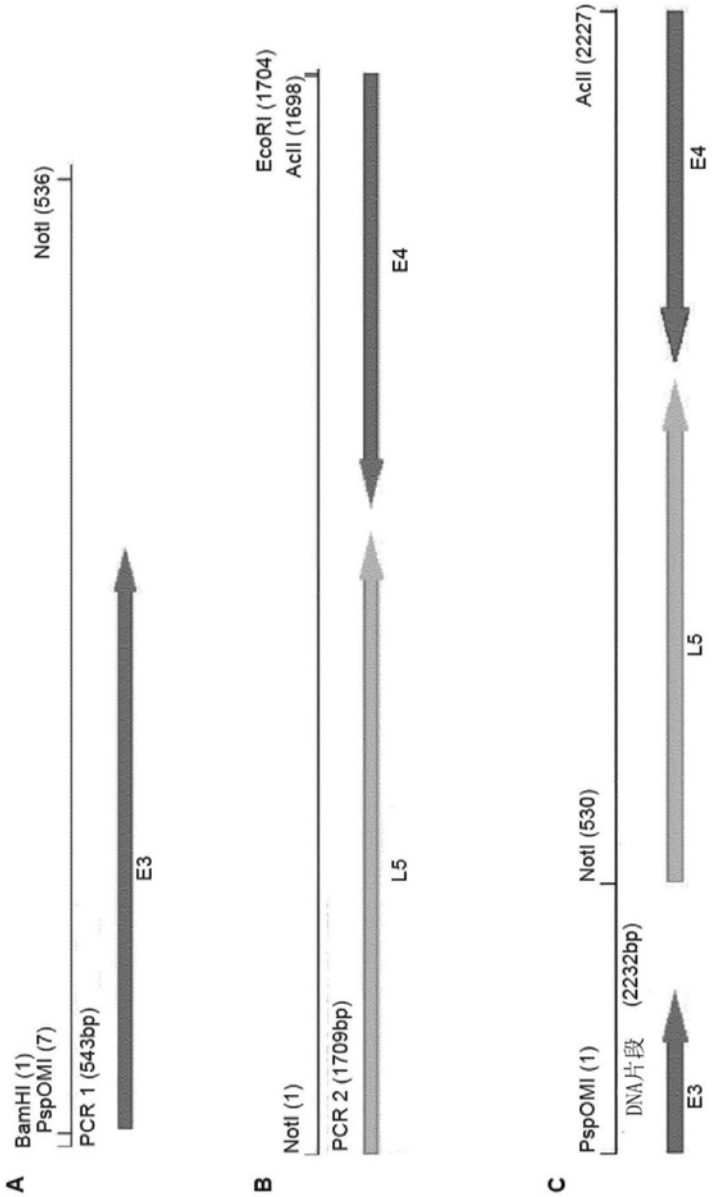
A
BamHI (1)
PspOMI (7)
NotI (536)
PCR 1 (543bp)
E3
B
NotI (1)
EcoRI (1704)
AclI (1698)
PCR 2 (1709bp)
L5
E4
C
PspOMI (1)
NotI (530)
AclI (2227)
DNA片段 (2232bp)
E3
L5
E4

图24

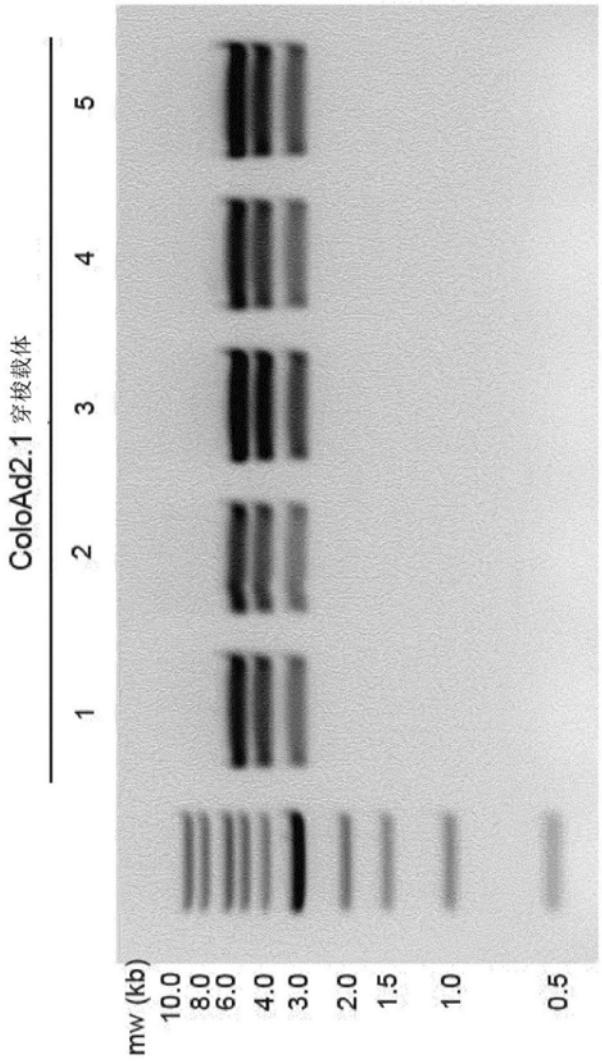

图25

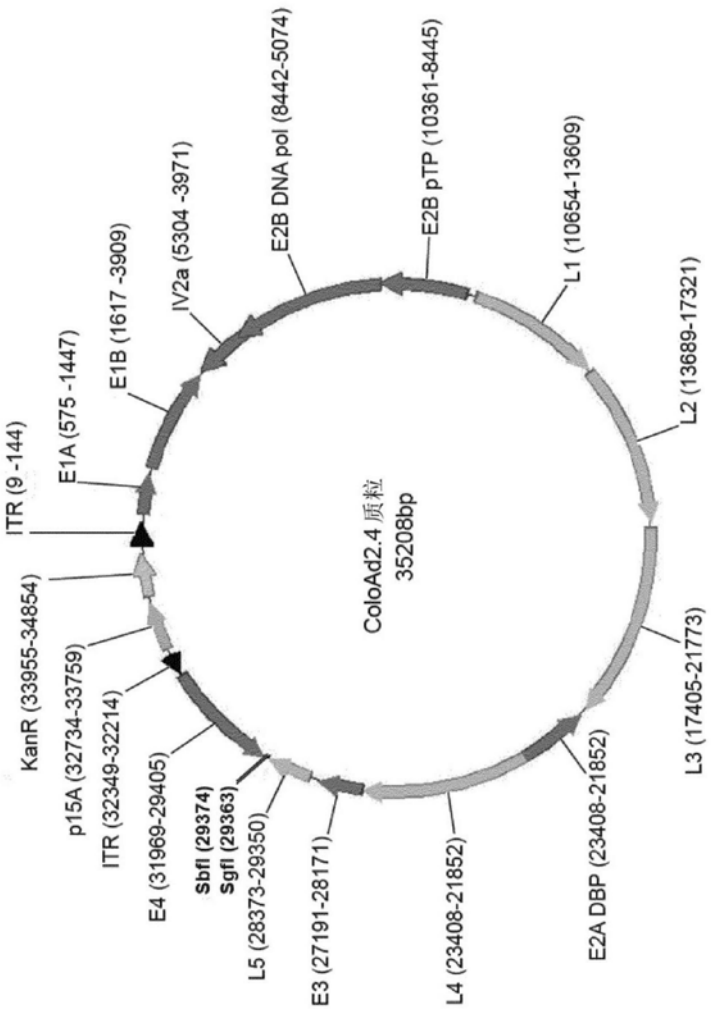
ColoAd2.4 质粒
35208bp
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)
E1B (1617 -3909)
IV2a (5304 -3971)
E2B DNA pol (8442-5074)
E2B pTP (10361-8445)
L1 (10654-13609)
L2 (13689-17321)
L3 (17405-21773)
E2A DBP (23408-21852)
L4 (23408-21852)
E3 (27191-28171)
L5 (28373-29350)
SbfI (29374)
SgfI (29363)
E4 (31969-29405)
ITR (32349-32214)
p15A (32734-33759)
KanR (33955-34854)

图26

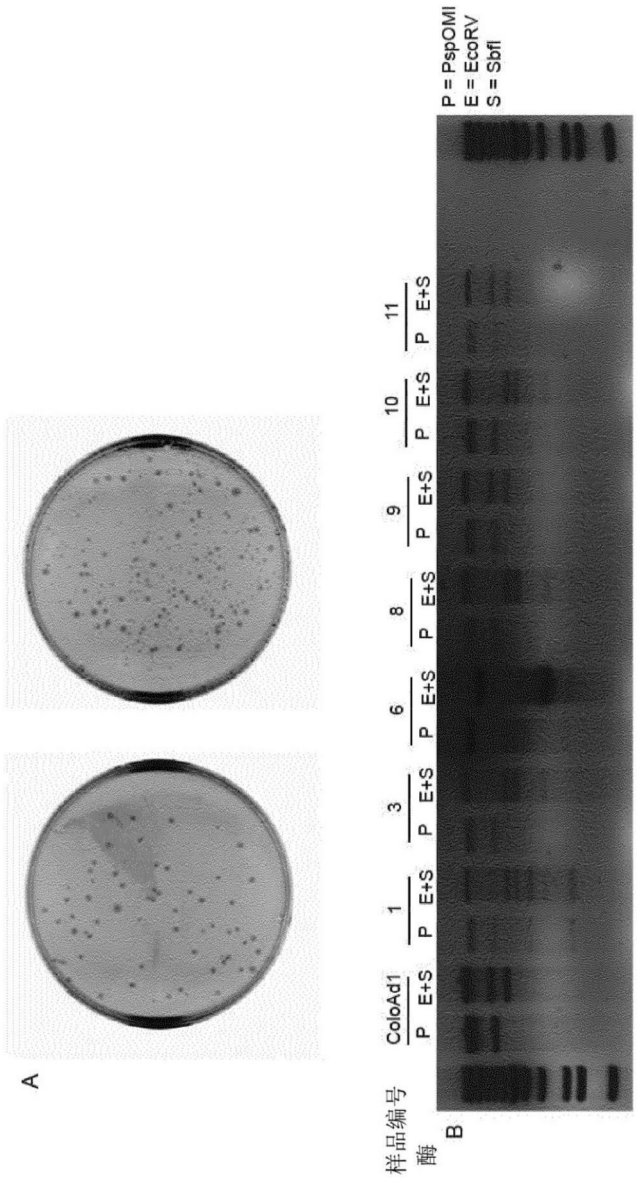
A
B
样品编号
酶
ColoAd1
P E+S
1
P E+S
3
P E+S
6
P E+S
8
P E+S
9
P E+S
10
P E+S
11
P E+S
P = PspOMI
E = EcoRV
S = SbfI

图27

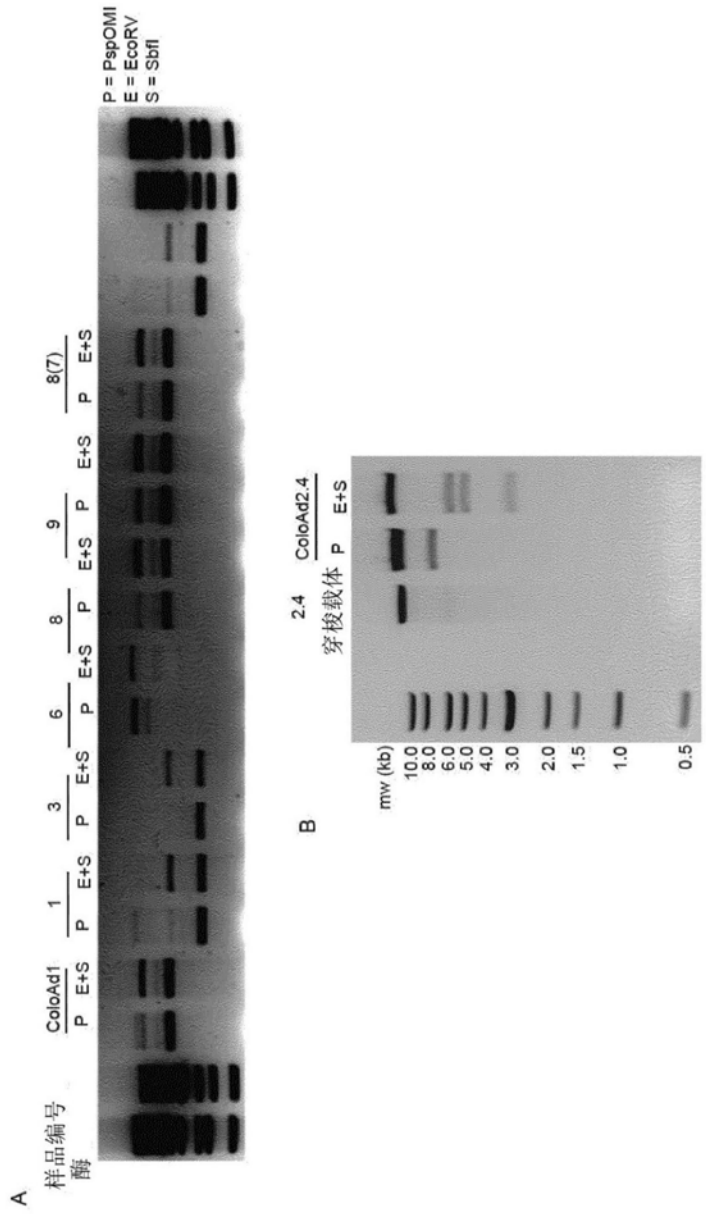
A
样品编号
酶
ColoAd1
P E+S
1
P E+S
3
P E+S
6
P E+S
8
P E+S
9
P E+S
8(7)
P E+S
P = PspOMI
E = EcoRV
S = SbfI
B
2.4 ColoAd2.4
穿梭载体 P E+S
mw (kb)
10.0
8.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.5
1.0
0.5

图28

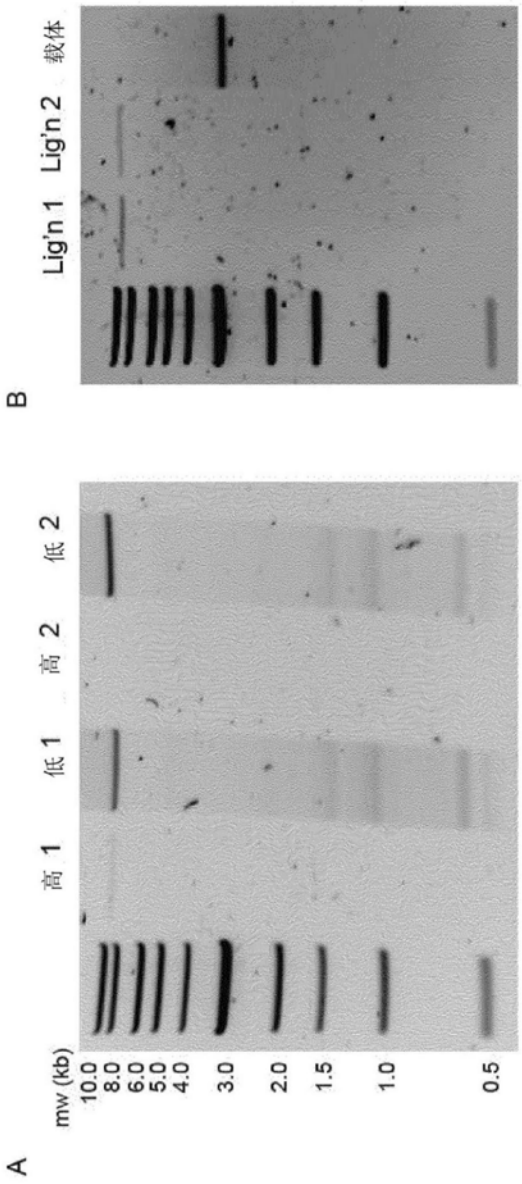

图29

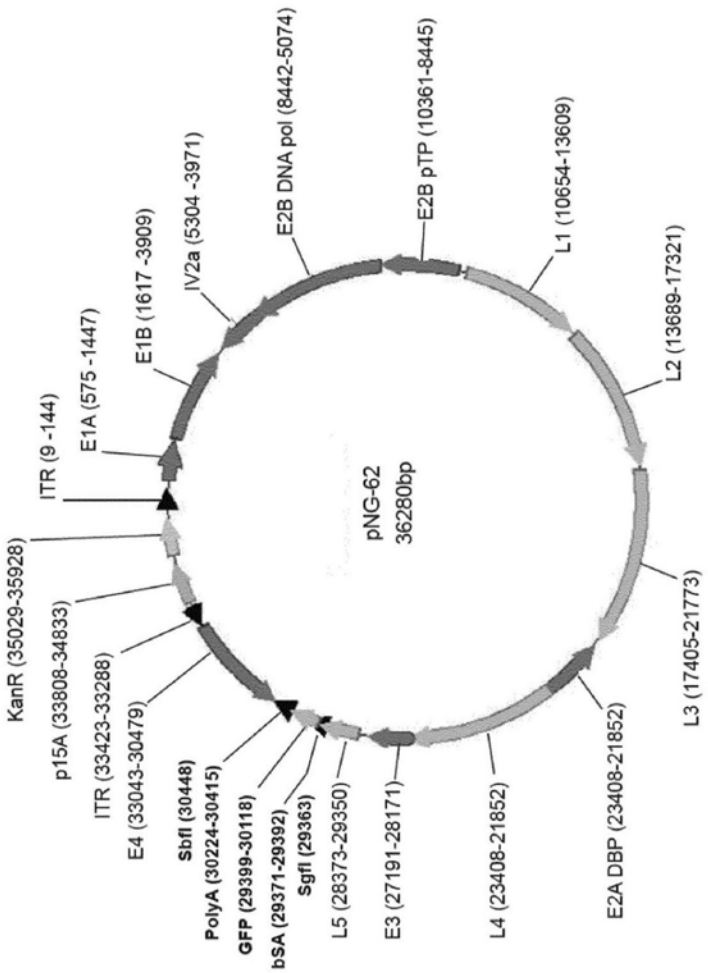
pNG-62
36280bp
E2B DNA pol (8442-5074)
E2B pTP (10361-8445)
L1 (10654-13609)
L2 (13689-17321)
L3 (17405-21773)
E2A DBP (23408-21852)
L4 (23408-21852)
E3 (27191-28171)
L5 (28373-29350)
SgfI (29363)
bSA (29371-29392)
GFP (29399-30118)
PolyA (30224-30415)
SbfI (30448)
E4 (33043-30479)
ITR (33423-33288)
p15A (33808-34833)
KanR (35029-35928)
ITR (9 -144)
E1A (575 -1447)
E1B (1617 -3909)
IV2a (5304 -3971)

图30

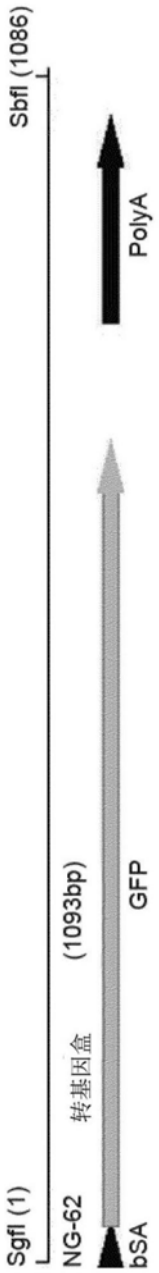

图31

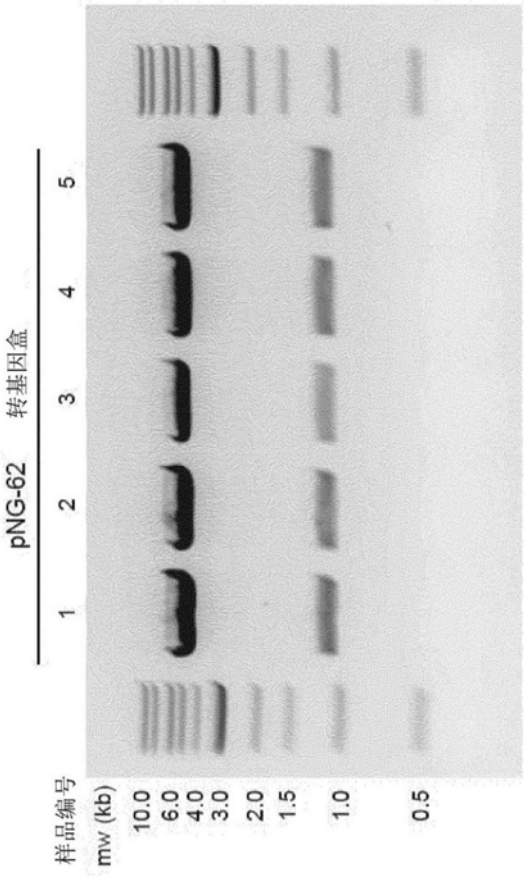

图32

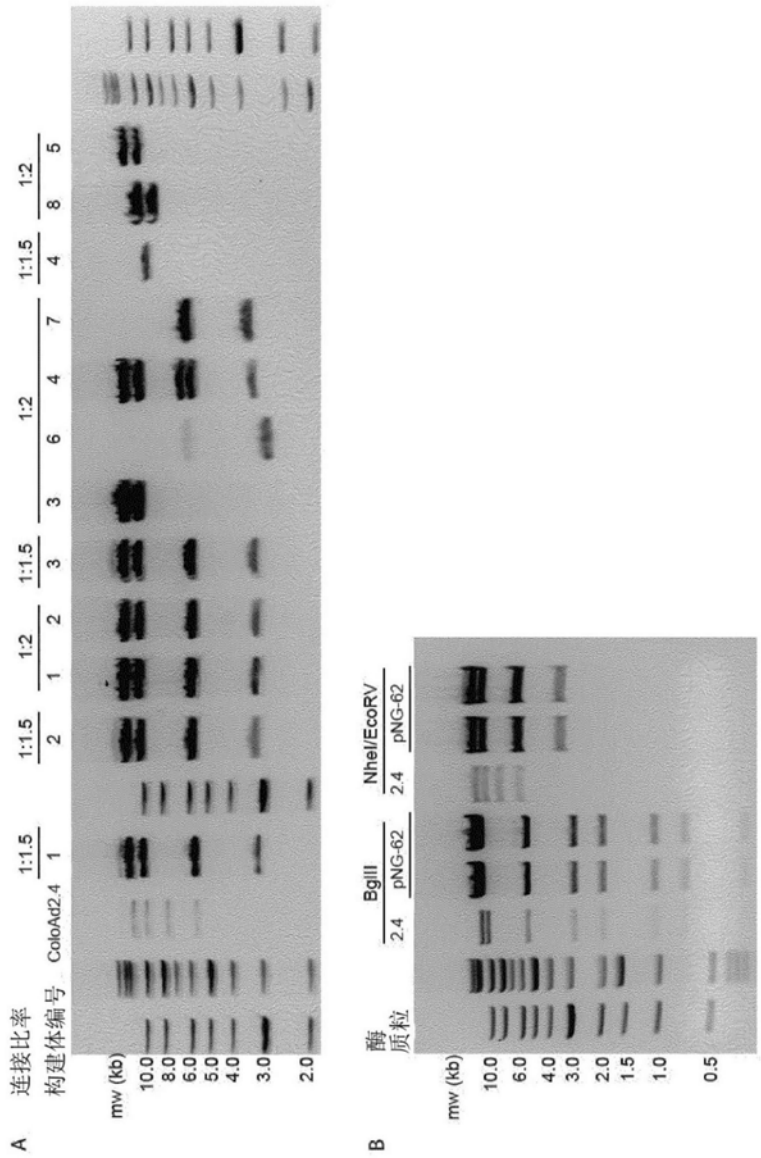
A
连接比率
构建体编号
ColoAd2.4
1:1.5
1
1:1.5
2
1:2
1
1:2
2
1:1.5
3
1:2
3
1:2
6
1:2
4
1:2
7
1:1.5
4
1:2
8
5
mw (kb)
10.0
8.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
B
酶
质粒
BglII
2.4
pNG-62
NheI/EcoRV
2.4
pNG-62
mw (kb)
10.0
6.0
4.0
3.0
2.0
1.5
1.0
0.5

图33

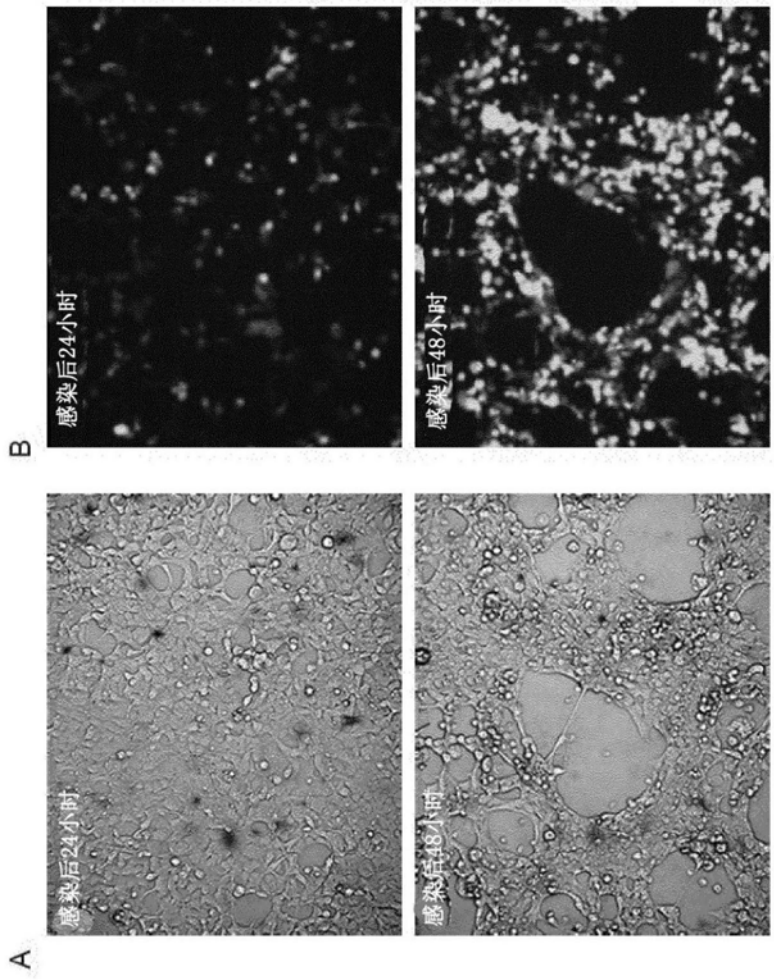

图34