



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 633 190

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01) C07H 21/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 04.09.2012 PCT/US2012/053599

(87) Fecha y número de publicación internacional: 14.03.2013 WO13036465

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 04.09.2012 E 12830346 (8)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 24.05.2017 EP 2753364

(54) Título: Un citomegalovirus de replicación condicional como vacuna para el CMV

(30) Prioridad:

09.09.2011 US 201161532667 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 19.09.2017

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%) 126 East Lincoln Avenue 07065-0907 Rahway , New Jersey , US

(72) Inventor/es:

FU, TONG-MING; WANG, DAI y MEDI, MUNEESWARA BABU

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

DESCRIPCIÓN

Un citomegalovirus de replicación condicional como vacuna para el CMV

5 Campo de la invención

10

25

30

35

40

45

50

55

La presente invención se refiere a métodos de inducción de una respuesta inmunitaria contra el citomegalovirus (CMV) usando un CMV modificado genéticamente que es de replicación condicional defectuosa. La presente invención también se refiere a un CMV que se ha alterado de manera recombinante para permitir el control externo de la replicación vírica. Las composiciones que comprenden el CMV de replicación defectuosa también se incluyen en la presente invención.

Antecedentes de la invención

El citomegalovirus (CMV), también conocido como herpesvirus 5 humano (HHV-5), es un herpesvirus clasificado como un miembro de la subfamilia beta de *Herpesviridae*. De acuerdo con el Centers for Disease Control and Prevention, la infección por CMV se encuentra de forma bastante ubicua en la población humana, con una población adulta infectada estimada de un 40-80 % en los Estados Unidos. El virus se propaga principalmente a través de los fluidos corporales y se pasa frecuentemente de las madres embarazadas al feto o al recién nacido. En la mayoría de los individuos, la infección por CMV es latente, aunque la activación del virus puede provocar fiebre alta, escalofríos, fatiga, cefalea, náuseas y esplenomegalia.

Aunque la mayoría de las infecciones por CMV humano son asintomáticas, las infecciones por CMV en individuos inmunocomprometidos (tales como pacientes positivos a VIH, pacientes con trasplante alogénico y pacientes con cáncer) o personas cuyo sistema inmunitario aún no se ha desarrollado completamente (tal como recién nacidos) pueden ser particularmente problemáticas (Mocarski et al., Cytomegalovirus, en Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes y Howley, 2007). La infección por CMV en dichos individuos puede causar morbilidad grave, incluyendo neumonía, hepatitis, encefalitis, colitis, uveítis, retinitis, ceguera y neuropatía, entre otras afecciones perjudiciales. Además, la infección por CMV durante el embarazo es una causa principal de defectos en el nacimiento (Adler, 2008 J. Clin Virol, 41:231; Arvin et al., 2004 Clin Infect Dis, 39:233; Revello et al., 2008 J Med Virol, 80:1415). El CMV infecta diversas células in vivo, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos, neuronas, células de músculo liso, hepatocitos y células estromáticas (Plachter et al., 1996, Adv. Virus Res. 46:195). Aunque los aislados de CMV clínicos se replican en diversos tipos celulares, las cepas de laboratorio AD169 (Elek & Stern, 1974, Lancet 1:1) y Towne (Plotkin et al., 1975, Infect. Immun. 12:521) se replican casi exclusivamente en fibroblastos (Hahn et al., 2004, J. Virol. 78:10023). La restricción en el tropismo, que resulta de pases en serie y final adaptación del virus en los fibroblastos, se estipula como un marcador de atenuación (Gerna et al., 2005, J. Gen. Virol. 86:275; Gerna et al., 2002, J. Gen Virol. 83:1993; Gerna et al., 2003, J. Gen Virol. 84:1431; Dargan et al., 2010, J. Gen Virol. 91:1535). Las mutaciones que causan la pérdida de tropismo por células epiteliales, células endoteliales, leucocitos y células dendríticas en las cepas de laboratorio de CMV humano se han identificado en tres fases de lectura abierta (ORF): UL128, UL130 y UL131 (Hahn et al., 2004, J. Virol. 78:10023; Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330; Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:18153). Los estudios bioquímicos y de reconstitución muestran que UL128, UL130 y UL131 se ensamblan en una estructura gH/gL para formar un complejo gH pentamérico (Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:1815; Ryckman et al., 2008 J. Virol. 82:60). La restauración de este complejo en los viriones restaura el tropismo epitelial vírico en las cepas de laboratorio (Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330).

La pérdida de tropismo endotelial y epitelial se ha sospechado como una deficiencia en los previamente evaluados como vacunas tales como Towne (Gerna et al., 2002, J. Gen Virol. 83:1993; Gerna et al., 2003, J. Gen Virol. 84:1431). Los anticuerpos neutralizantes en sueros de sujetos humanos de infección con CMV natural tienen una actividad más de 15 veces mayor contra la entrada epitelial vírica que contra la entrada en fibroblastos (Cui et al., 2008 Vaccine 26:5760). Los seres humanos con infección primaria desarrollan rápidamente anticuerpos neutralizantes contra la entrada endotelial y vírica del virus, pero solamente desarrollan lentamente anticuerpos neutralizantes contra la entrada en fibroblastos del virus (Gerna et al., 2008 J. Gen. Virol. 89:853). Además, la actividad neutralizante contra la entrada epitelial y endotelial del virus, está ausente en sueros inmunológicos de sujetos humanos que recibieron la vacuna Towne (Cui et al., 2008 Vaccine 26:5760). Más recientemente, se describió un panel de anticuerpos monoclonales humanos de cuatro donantes con infección por HCMV, y los clones neutralizantes más patentes del panel reconocían los antígenos del complejo gH pentamérico (Macagno et al., 2010 J. Virol. 84:1005).

60 La solicitud de patente WO 2007/146024 (The Trustees of Princeton University) describe composiciones inmunogénicas y vacunas profilácticas o terapéuticas para su uso en la protección y tratamiento contra CMV. La solicitud de patente describe una composición inmunogénica que comprende el complejo gH y un CMV atenuado que expresa el complejo gH. Además, el documento describe una vacuna de ácido nucleico constituida por un vector que no es CMV que expresa el complejo gH. El documento explica que el complejo gH es esencial para el tropismo de células epiteliales. El complejo gH puede obtenerse de un CMV con un locus UL131-128 funcional o una cepa de CMV atenuada. De forma notable, el CMV descrito en la solicitud de patente WO 2007/146024 no es de replicación

condicional defectuosa.

Sumario de la invención

5 La invención se expone en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere a CMV de replicación condicional defectuosa (rdCMV) y el uso de rdCMV en composiciones y métodos de tratamiento y/o disminución de la probabilidad de una infección por CMV o patología asociada con dicha infección en un paciente. El rdCMV descrito en este documento comprende un ácido nucleico que codifica una o más proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada a una proteína desestabilizante. En ausencia de un agente estabilizante, la proteína de fusión de degrada. Por tanto, el rdCMV puede cultivarse en cultivo tisular en condiciones que permiten la replicación (es decir, en presencia del agente estabilizante), pero se reduce la replicación, y preferiblemente se evita, cuando se administra a un paciente (en ausencia del agente estabilizante).

15

20

10

Una realización de la presente invención es un CMV de replicación condicional defectuosa, que comprende

- (a) un complejo gH pentamérico que comprende UL128, UL130, UL131, gH y gL y
- (b) un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión entre una proteína esencial y una proteína desestabilizante.

El rdCMV comprende un ácido nucleico que codifica una o más proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada a una proteína desestabilizante. Los ácidos nucleicos que codifican la proteína esencial de tipo silvestre ya no están presentes en el rdCMV y, por tanto, la proteína de fusión es necesaria para la replicación vírica. Las proteínas esenciales se seleccionan del grupo que consiste en IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84 y la proteína desestabilizante es FKBP o un derivado de la misma, donde el derivado de FKBP es FKBP que comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en:

F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K1051 y L106P.

30

25

Otra realización de la presente invención es una composición que comprende un rdCMV aislado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender adicionalmente un adyuvante que incluye, aunque sin limitación, adyuvante ISCOMATRIX® y adyuvante de fosfato de aluminio.

35

40

Otra realización de la presente invención es el uso de la composición de rdCMV para inducir una respuesta inmunitaria contra CMV en un paciente. Los pacientes pueden tratarse profiláctica o terapéuticamente por administración del rdCMV de la presente invención. El tratamiento profiláctico proporciona suficiente inmunidad protectora para reducir la probabilidad o la gravedad de una infección por CMV, incluyendo infecciones primarias, infecciones recurrentes (es decir, aquellas que resultan de la reactivación de CMV latente) y súper-infecciones (es decir, aquellas que resultan de una infección con una cepa diferente de CMV que la previamente experimentada por el paciente). En realizaciones específicas, mujeres en edad fértil, especialmente mujeres en adolescencia temprana, se vacunan para disminuir la probabilidad de infección por CMV (primaria, recurrente o súper-infección) durante el embarazo y, por tanto, disminuye la probabilidad de transmisión de CMV al feto. El tratamiento terapéutico puede realizarse para reducir la duración/gravedad de una infección en curso por CMV.

45

Otra realización de la presente invención es métodos de preparación del rdCMV de la invención, que comprenden propagar el rdCMV en células epiteliales, tales como células ARPE-19 (n.º de acceso a la ATCC CRL-2302), en presencia de Shield-1. En algunas realizaciones, el rdCMV se propaga en células epiteliales en microvehículos o por otros sistemas de cultivo celular de alta densidad.

50

Breve descripción de los dibujos

55

Las **figuras 1A-1B** muestran un diagrama esquemático de la construcción de una cepa de CMV con expresión restaurada del complejo gH pentamérico. (A) Estrategia para la generación de cromosoma artificial bacteriano (BAC) autoescindible para manipular el genoma vírico AD169. (B) Reparación de la mutación de desplazamiento de fase en UL131 para restaurar su expresión. (C) Remplazo de GFP con un gen de recombinasa cre para crear un BAC de CMV autoescindible.

60

Las **figuras 2A-2D** muestran el efecto de métodos de inactivación convencional sobre la inmunogenicidad del complejo gH. Se usó radiación- γ (**A**, **B**) y β -propiolactona (BPL) (**C**, **D**) para inactivar el CMV que expresa el complejo gH. La cinética de inactivación se determinó por ensayo de placas (**A**, **C**) mientras que la inmunogenicidad se determinó evaluando los sueros de ratones a los que se ha administrado el CMV para la actividad neutralizante contra la entrada del virus en células epiteliales (**B**, **D**).

65

La **figura 3** muestra la producción de virus descendiente dependiente de la concentración de Shield 1 de CMV que expresa el complejo gH con diversas proteínas esenciales fusionadas a un derivado de FKBP. Se infectaron

células ARPE-19 con los virus rdCMV a una multiplicidad de 0,01 PFU/célula durante 1 h, se lavaron dos veces con medio fresco y se incubaron en el medio de cultivo que contenía 0, 0,05, 0,1, 0,5 o 2 μM de Shield-1. Siete días después de la infección, se recogió el virus sin células y se determinaron los títulos del virus por ensayo de DICT50 en células ARPE-19 en presencia de 2 μM de Shield 1.

5

Las **figuras 4A-4D** muestran la cinética de crecimiento de rdCMV en células ARPE-19. Las células se infectaron con virus que contenían las proteínas de fusión (**A**) IE1/2, (**B**) UL51, (**C**) IE1/2-UL51 o (**D**) el virus beMAD precursor a multiplicidad de 0,01 PFU/célula. Después de una hora, las células se lavaron dos veces con medio fresco y se incubaron en ausencia (círculos vacíos) o en presencia (círculos rellenos) de 2 μM de Shield-1. El virus sin células se recogió en los puntos temporales indicados después de la infección, y se cuantificó el virus infeccioso por ensayo de DICT50 en células ARPE-19 en el medio que contenía 2 μM de Shield-1.

15

10

Figuras 5A-5E. Cinética del crecimiento del rdCMV IE1/2-UL51 en diferentes tipos celulares. Se infectaron células (A) MRC-5 (B) HUVEC (C) AoSMC (D) SKMC (E) CCF-STTG1 con el virus rdCMV y se incubaron durante 1 hora. Las células se lavaron dos veces con medio fresco y después se incubaron en ausencia (círculos vacíos) o en presencia (círculos rellenos) de 2 μM de Shield-1. Se recogió el virus sin células en los puntos temporales indicados después de la infección, y se cuantificó el virus infeccioso por ensayo de DICT50 en células ARPE-19 en el medio que contenía 2 μM de Shield-1.

20

Figuras 6A-6C. Análisis de inmunogenicidad del rdCMV IE1/2-UL51 en ratones, conejos y macacos de la India. (**A**) Los ratones se inmunizaron en las semanas 0 y 4 con beMAD (círculos vacíos) o con rdCMV IE1/2-UL51 (círculos rellenos). (**B**) Se inmunizaron conejos en las semanas 0, 3 y 8 con 10 μg de beMAD o con rdCMV indicado. (**C**) Se inmunizaron macacos de la India en las semanas 0 y 8 con 10 μg de beMAD o con rdCMV IE1/2-UL51. En cada caso, se recogieron muestras de suero y se analizaron por ensayo de micro-neutralización de CMV en células ARPE-19. Las líneas indican la media geométrica de los títulos de la neutralización (NT50) en cada grupo.

25

30

La figura 7 muestra los títulos neutralizantes longitudinales en macacos de la India vacunados con el virus de fusión doble IE1/2-UL51. Los grupos de monos Rhesus (n=5) se vacunaron con la dosis o formulaciones de vacuna indicadas en la semana 0, 8 y 24 (mostradas como triángulos rojos), mientras que un grupo recibió gb/mf59 (30 mg/dosis) en la semana 0, 4 y 24. Se recogieron los sueros inmunológicos en los puntos temporales indicados y se evaluaron en un ensayo de neutralización vírica. La GMT de los títulos NT50 se representa longitudinalmente con el error típico para el grupo. AAHS: sulfato de hidroxilfosfato de aluminio amorfo; IMX: ISCOMATRIX; HNS; tampón base.

35

Las **figuras 8A-8D** muestran ELISPOT de IFN-γ en macacos de la India con la vacunación con virus de fusión doble IE1/2-UL51 con 100 μg (**A**) o 10 μg (**B-D**) por dosis. Se usó ningún adyuvante (**A-B**), AAHS (**C**) o ISCOMATRIX (**D**). Se estimularon las PBMC con combinaciones de péptidos que representan los antígenos de HCMV. Las barras grises representan GMT para cada antígeno del grupo (n=5). La tasa de respondedores para cada antígeno se muestra en la parte superior de cada antígeno dentro de los paneles.

40

Las **figuras 9A-9D** muestran que la vacunación del virus de fusión doble IE1/2-UL51 es capaz de inducir respuestas de células T de ambos fenotipos CD8+ (A) y CD4+ (B) en macacos de la India. Se recogieron las PBMC de monos a los que se dio una dosis de 100 µg o 10 µg de vacuna con ISCOMATRIX® como adyuvante. Las PBMC se estimularon con combinaciones de péptidos que representan antígenos de HCMV, seguido por tinción para IFN-y y los marcadores de superficie de células T CD4+/CD8+. Los datos se presentan como la cantidad de células CD4+/CD8+ positivas, IFN-y positivas por millón de PBMC. Las líneas representan las medias geométricas (GMT) del grupo que recibió la misma vacuna (n=5). Los números en la parte inferior de los gráficos representan la GMT de ambos grupos vacunados (n=10). CMV: virus purificado; SEB: mitógeno usado como agente de control positivo; IMX: ISCOMATRIX.

50

45

La **figura 10** muestra que el adyuvante de fosfato de aluminio de Merck (MAPA) puede potenciar los títulos de anticuerpos neutralizantes en monos. Se inmunizaron monos Rhesus con una dosis de 30 µg de la vacuna de virus de fusión doble formulada en HNS (tampón base), AAHS o MAPA en la semana 0 y 8. Las muestras de suero se recogieron en la semana 12 y se evaluaron para los títulos neutralizantes. Las líneas representan las medias geométricas para el grupo.

55

Las **figuras 11A-11B** muestran la estabilidad de CMV que expresa gH en solución salina equilibrada de Hank (HBSS) a diferentes temperaturas. (**A**) Se almacenaron muestras de CMV en HBSS a las temperaturas indicadas durante 4 días antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada de virus. (**B**) Se calcularon los valores de CE50 para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada de virus. * indica que la CE50 no pudo calcularse debido a pérdida completa de infectividad.

60

65

Las figuras 12A-12B muestran el efecto del pH sobre la estabilidad del CMV que expresa gH a temperatura ambiente. (A) Se almacenaron muestras de CMV en tampones con diferente pH a temperatura ambiente durante 4 días antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada de virus. (B) Se

calcularon los valores de CE50 para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada de virus.

Las **figuras 13A-13B** muestran el efecto de urea en solitario o en combinación con cloruro sódico sobre la estabilidad del virus CMV que expresa gH. (**A**) Se añadió urea al 2 % en solitario o en combinación con NaCl 150 mM a CMV en tampón histidina 25 mM, pH 6 a temperatura ambiente durante 4 días antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada de virus. (**B**) Se calcularon los valores de CE50 para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada de virus.

Las **figuras 14A-14B** muestran el efecto de la fuerza iónica sobre la estabilidad del virus CMV que expresa gH.

(A) Se añadieron concentraciones crecientes de NaCl (NaCl 0 mM, 75 mM, 150 mM y 320 mM) a CMV en tampón histidina 25 mM, pH 6 a temperatura ambiente durante 4 días antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada de virus. (B) Se calcularon los valores de CE50 para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada de virus.

La **figura 15** muestra el efecto de crioprotectores sobre la estabilidad de CMV que expresa gH frente a ciclos de congelación-descongelación. Los crioprotectores indicados se añadieron a CMV en tampón histidina 25 mM, pH 6 y se sometieron a 3 ciclos de congelación-descongelación antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada de virus. Se calcularon los valores de CE50 para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada de virus.

Las figuras 16A-16B muestran el efecto de la temperatura de almacenamiento sobre la inducción de anticuerpos neutralizantes de CMV en un estudio de inmunogenicidad de ratón. Los ratones se inmunizaron en el día 0 y se reforzaron en el día 21 seguido por extracción de sangre en el día 28. El suero del ratón se ensayó para anticuerpos neutralizantes contra un CMV que expresa gH usando células ARPE-19. Los títulos NT50 se obtuvieron por ajuste de curva no lineal. (A) Las muestras de CMV se almacenaron a diferentes temperaturas durante 3 meses antes del estudio de inmunogenicidad. (B) Las muestras de CMV se almacenaron a diferentes temperaturas durante 8 horas después de la descongelación y antes del estudio de inmunogenicidad.

Descripción detallada de la invención

5

20

25

30

35

50

La presente invención se refiere a CMV de replicación condicional defectuosa (rdCMV) y el uso de rdCMV en composiciones y métodos de tratamiento y/o disminución de la probabilidad de una infección por CMV o por una patología asociada con dicha infección en un paciente. El rdCMV descrito en este documento codifica una o más proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada a una proteína desestabilizante en lugar de la proteína esencial de tipo silvestre. En ausencia de un agente estabilizante, la proteína de fusión se degrada por la maquinaria de la célula hospedadora. En presencia de un agente estabilizante, la proteína de fusión se estabiliza y no se degrada.

Las proteínas de fusión adecuadas para su uso en la presente invención retienen suficiente actividad de la proteína esencial para facilitar la replicación del virus en una célula hospedadora en presencia de un agente estabilizante y para causar una disminución (preferiblemente mayor de un 50 %, 75 %, 90 %, 95 % o 99 % de reducción) en la replicación de CMV en ausencia de un agente estabilizante. Preferiblemente, la proteína esencial para su uso en la proteína de fusión codifica proteínas no estructurales y no se empaquetan, por tanto, en los viriones de rdCMV. Las proteínas esenciales adecuadas identificadas en este documento incluyen las proteínas de CMV codificadas por los genes esenciales IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84.

Un ejemplo de una proteína desestabilizante y un agente estabilizante se describe en la publicación de patente de Estados Unidos 2009/0215169 que describe composiciones, sistemas y métodos de modulación de la estabilidad de proteínas usando una molécula pequeña. En resumen, se fusiona una proteína a una proteína que afecta a la estabilidad, FKBP o un derivado de la misma. Una molécula pequeña de permeabilidad celular añadida de forma exógena, Shield-1 (Shld-1), interactúa con la FKBP o con el derivado de la misma y estabiliza la proteína de fusión. En ausencia de Shield-1, la FKBP o el derivado de la misma dirige la proteína de fusión para degradarse por la maquinaria de la célula hospedadora.

- En una realización de la presente invención, una proteína de CMV esencial se fusiona a una FKBP o a un derivado de la misma. En presencia de Shield-1, la proteína de fusión se estabiliza. Sin embargo, en ausencia de Shield-1, la FKBP o el derivado de misma dirige a la proteína para degradarse por la maquinaria de la célula hospedadora.
- En ausencia de proteína de fusión, se reduce la replicación de rdCMV (preferiblemente en más de un 50 %, 75 %, 90 %. 95 % o 99 % en comparación con CMV que no contiene una proteína esencial desestabilizada) o se evita.
 - El virus recombinante a usarse en el método de la invención también presenta un complejo gH pentamérico inmunogénico en su virión.
- Las realizaciones también incluyen el CMV recombinante o composiciones del mismo, descrito en este documento, o una vacuna que comprende o consiste en dicho CMV o composiciones (i) para su uso en, (ii) para su uso como

medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) terapia (por ejemplo, del organismo humano); (b) medicina; (c) inhibición de la replicación de CMV; (d) tratamiento o profilaxis de infección por CMV o, (e) tratamiento, profilaxis o retardo de la aparición o progresión de una o más enfermedades asociadas a CMV. En estos usos, el CMV recombinante, composiciones del mismo y/o vacunas que comprenden o consisten en dicho CMV o composiciones pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos (por ejemplo, compuestos antivíricos o inmunoglobulinas antivíricas; vacunas de combinación, descritas *infra*).

Como se usa en este documento, la expresión "induce una respuesta inmunitaria" se refiere a la capacidad de un CMV de replicación condicional defectuosa de producir una respuesta inmunitaria en un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, al que se administra, donde la respuesta incluye, aunque sin limitación, la producción de elementos (tales como anticuerpos) que se unen específicamente, y preferiblemente neutralizan, CMV y/o causan la activación de células T. Una "respuesta inmunitaria protectora" es una respuesta inmunitaria que reduce la probabilidad de que un paciente contraiga una infección por CMV (incluyendo infección primaria, recurrente y/o súper-infección) y/o mejora al menos una patología asociada con infección por CMV y/o reduce la gravedad/duración de la infección por CMV.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Como se usa en este documento, la expresión "una cantidad inmunológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un inmunógeno que puede inducir una respuesta inmunitaria contra CMV cuando se administra a un paciente que puede proteger al paciente de una infección por CMV (incluyendo infecciones primarias, recurrentes y/o súper-infecciones) y/o mejora al menos una patología asociada con infección por CMV y/o reduce la gravedad/duración de la infección por CMV en el paciente. La cantidad debe ser suficiente para reducir significativamente la probabilidad o la gravedad de una infección por CMV. Pueden usarse modelos animales conocidos en la técnica para evaluar el efecto protector de la administración del inmunógeno. Por ejemplo, pueden ensayarse sueros inmunológicos o células T inmunitarias de individuos a los que se ha administrado el inmunógeno para la capacidad neutralizante por anticuerpos o por células T citotóxicas o la capacidad de producción de citoquinas por células T inmunitarias. Los ensayos habitualmente usados para dichas evaluaciones incluyen, aunque sin limitación, ensayo de neutralización de virus, ELISA de antígeno antivírico, ELISA de citoquina interferón-gamma, ELISPOT de interferón-gamma, tinción intracelular de múltiples citoquinas (ICS) y ensayo de citotoxicidad de liberación de ⁵¹cromo. También pueden usarse modelos animales de exposición para determinar una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno.

Como se usa en este documento, la expresión "virus de replicación condicional defectuosa" se refiere a partículas víricas que pueden replicarse en ciertos entornos, pero no en otros. En realizaciones preferidas, se hace que un virus sea un virus de replicación condicional defectuosa por desestabilización de una o más proteínas esenciales para la replicación del virus. Los ácidos nucleicos que codifican las proteínas esenciales no desestabilizadas de tipo silvestre ya no están presentes en el virus de replicación condicional defectuosa. En condiciones donde se desestabilizan la uno o más proteínas esenciales, la replicación del virus se disminuye en preferiblemente más de un 50 %, 75 %, 90 %. 95 %, 99 % o 100 % en comparación con un virus con proteínas esenciales no desestabilizadas. Sin embargo, en condiciones que estabilizan las proteínas esenciales desestabilizadas, la replicación del virus se puede producir a preferiblemente al menos un 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de la cantidad de replicación de un CMV que no contiene una proteína esencial desestabilizada. En realizaciones más preferidas, se desestabiliza una o más proteínas esenciales por fusión con una proteína desestabilizante, tal como FKBP o un derivado de la misma. Dichas proteínas de fusión pueden estabilizarse por la presencia de un agente estabilizante tal como Shield-1. Como se usa en este documento, el término "rdCMV" se refiere a un citomegalovirus de replicación condicional defectuosa.

En realizaciones preferidas, la respuesta inmunitaria inducida por un virus de replicación defectuosa en comparación con su equivalente de virus vivo es igual o sustancial similar en grado y/o en amplitud. En otras realizaciones preferidas, la morfología de un virus de replicación defectuosa por análisis de microscopia electrónica es indistinguible o sustancialmente similar a su equivalente de virus vivo.

Como se usa en este documento, el término "FKBP" se refiere a una proteína desestabilizante de la SEQ ID NO:11. Las proteínas de fusión que contienen FKBP se degradan por la maquinaria de la célula hospedadora. Como se usa en este documento, la expresión "derivado de FKBP" se refiere a una proteína FKBP o parte de la misma que se ha alterado por una o más sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos. Los derivados de FKBP retienen sustancialmente todas las propiedades desestabilizantes de FKBP cuando se fusionan a una proteína y también retienen sustancialmente toda la capacidad de FKBP de estabilizarse por Shield-1. Los derivados preferidos de FKBP tienen una o más de las siguientes sustituciones en las posiciones indicadas de aminoácidos F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I y L106P. El derivado de FKBP que tiene las sustituciones F36V y L106P (SEQ ID NO:12) es particularmente preferido. En realizaciones preferidas, el ácido nucleico que codifica la FKBP o el derivado de FKBP contiene al menos algunos codones que no se usan habitualmente en seres humanos para FKBP endógena. Esto disminuye la probabilidad de que la FKBP o el derivado de FKBP de la proteína de fusión se reordene o recombine con su equivalente en el genoma humano. La secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:13 codifica la SEQ ID NO:12 usando dichos codones.

65 Como se usa en este documento, los términos "Shield-1" o "Shld1" se refieren a una molécula pequeña sintética que se une a FKBP de tipo silvestre y derivados de la misma y actúa como agente estabilizante. La unión es

aproximadamente 1000 veces más fuerte al derivado F36V en comparación con FKBP de tipo silvestre (Clackson et al., 1998, PNAS 95:10437-42). Shield-1 puede sintetizarse (esencialmente como se describe en Holt et al., 1993, J. Am. Chem. Soc. 115:9925-38 y Yang et al., 2000, J. Med. Chem. 43:1135-42 y Grimley et al., 2008, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18:759) o está disponible en el mercado en Cheminpharma LLC (Farmington, CT) o Clontech Laboratories, INC. (Mountain View, CA). También pueden usarse sales de Shield-1 en los métodos de la invención. Shield-1 tiene la siguiente estructura:

Como se usa en este documento, los términos "fusionado" o "proteína de fusión" se refiere a dos polipéptidos ordenados en fase como parte de la misma secuencia contigua de aminoácidos. La fusión puede ser directa de modo que no haya restos de aminoácido adicionales entre los polipéptidos o indirecta de modo que haya un pequeño conector de aminoácidos para mejorar el rendimiento y añadir funcionalidad. En realizaciones preferidas, la fusión es directa.

Como se usa en este documento, las expresiones "complejo gH pentamérico" o "complejo gH" se refieren a un complejo de cinco proteínas víricas sobre la superficie del virión de CMV. El completo está compuesto de proteínas codificadas por UL128, UL130, y UL131 ensambladas en una estructura gH/gL (Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:1815; Ryckman et al., 2008 J. Virol. 82:60). Las secuencias de las proteínas complejas de la cepa de CMV AD 169 se muestran en los n.º de acceso a GenBank NP_783797.1 (UL128), NP_040067 (UL130), CAA35294.1 (UL131), NP_040009 (gH, también conocida como UL75) y NP_783793 (gL, también conocida como UL115). Algunas cepas atenuadas de CMV tienen una o más mutaciones en UL131 de modo que la proteína no se expresa y, por lo tanto, no se forma el complejo gH. En dichos casos, UL131 debe repararse (usando métodos tales como los de Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330) de modo el complejo gH se exprese en el rdCMV de la invención. Los virus de la presente invención expresan las cinco proteínas víricas que componen el completo gH pentamérico y ensamblan el complejo gH pentamérico en la envuelta vírica.

Como se usa en este documento, la expresión "proteína esencial" se refiere a una proteína vírica que es necesaria para la replicación vírica *in vivo* y en cultivo tisular. Los ejemplos de proteínas esenciales en CMV incluyen, aunque sin imitación, IE1/2, UL37x1, UL44, UL51, UL52, UL53, UL56, UL77, UL79, UL84, UL87 y UL105.

Como se usa en este documento, la expresión "proteína esencial desestabilizada" se refiere a una proteína esencial que se expresa y realiza su función en la replicación vírica y se degrada en ausencia de un agente estabilizante. En realizaciones preferidas, la proteína esencial se fusiona a una proteína desestabilizante tal como FKBP o un derivado de la misma. En condiciones normales de crecimiento (es decir, sin un agente estabilizante presente) la proteína de fusión se expresa, pero se degrada por la maquinaria de la célula hospedadora. La degradación no permite que la proteína esencial funcione en la replicación vírica, por tanto, la proteína esencial se anula funcionalmente. En condiciones donde está presente un agente estabilizante tal como Shield-1, la proteína de fusión se estabiliza y puede realizar su función a un nivel que puede mantener la replicación vírica que es preferiblemente al menos un 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de la cantidad de replicación de un CMV que no contiene una proteína esencia desestabilizada.

CMV de replicación defectuosa

Los métodos de la presente invención usan un CMV de replicación defectuosa (rdCMV) que expresa el complejo gH pentamérico. Cualquier virus CMV atenuado que exprese en complejo gH pentamérico puede hacerse de replicación defectuosa de acuerdo con los métodos de la invención. En una realización, el CMV atenuado es AD 169 que ha restaurado la expresión del complejo gH debido a una reparación de una mutación en el gen UL131 (véase el ejemplo 1).

50

15

20

25

30

35

40

Los virus de replicación condicional defectuosaes son mutantes en que una o más proteínas víricas esenciales se han remplazado por un equivalente desestabilizado de las proteínas esenciales. El equivalente desestabilizado está codificado por un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión entre la proteína esencial y una proteína desestabilizante. La proteína esencial desestabilizada solamente puede funcionar manteniendo la replicación vírica cuando está presente un agente estabilizante. En realizaciones preferidas, se usan los métodos descritos en la publicación de patente de Estados Unidos 2009/0215169 para conferir un fenotipo de replicación condicional defectuosa a un CMV que expresa el complejo gH pentamérico. En resumen, se fusionan una o más proteínas esenciales para la replicación de CMV a una proteína desestabilizante, una FKBP o derivado de FKBP. Los ácidos nucleicos que codifican la proteína esencial de tipo silvestre ya no están presenten en el rdCMV. En presencia de un agente estabilizante de molécula pequeña permeable en las células añadido de forma exógena, Shield-1 (Shld-1), la proteína de fusión se estabiliza y la proteína esencial puede funcionar manteniendo la replicación vírica. La replicación del rdCMV en presencia de un agente estabilizante es preferiblemente al menos un 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de la cantidad de un CMV que no contiene una proteína de fusión desestabilizante (por ejemplo, el CMV atenuado precursor usado para construir el rdCMV). En ausencia de Shield-1, la proteína desestabilizante de la proteína de fusión dirige la proteína de fusión para degradarse sustancialmente por la maquinaria de la célula hospedadora. Sin proteína esencial presente o con cantidades mínimas de proteína esencial presentes, el CMV no puede replicarse a una cantidad para producir o mantener una infección por CMV en un paciente. La replicación del rdCMV en ausencia del agente estabilizante no tiene lugar o se reduce en preferiblemente más de un 50 %, 75 %, 90 %, 95 %, o 99 % en comparación con un CMV que no contiene una proteína de fusión desestabilizante (por ejemplo, el CMV atenuado precursor usado para construir el rdCMV).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Usando los métodos de ADN recombinante bien conocidos en la técnica, el ácido nucleico que codifica una proteína esencial para la replicación de CMV y/o el establecimiento/mantenimiento de la infección por CMV se une a un ácido nucleico que codifica FKBP o un derivado de la misma. La proteína de fusión codificada comprende la FKBP o derivado de FKBP fusionado basado en la proteína esencial. La proteína de fusión codificada es estable en presencia de Shield-1. Sin embargo, la proteína de fusión codifica se desestabiliza en ausencia de Shield-1 y se dirige a su destrucción. En realizaciones preferidas, la FKBP es de la SEQ ID NO: 11. En otras realizaciones preferidas, el derivado de FKBP es FKBP que comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I y L106P. En una realización más preferida, el derivado de FKBP comprende las sustituciones F36V y/o L106P (SEQ ID NO: 12). En una realización más preferida, el derivado de FKBP está codificado por la SEQ ID NO: 13.

Las proteínas esenciales dirigidas para su desestabilización por fusión con FKBP o un derivado de la misma 1) son esenciales para la replicación vírica; 2) pueden acomodar la fusión de la proteína desestabilizante sin alterar sustancialmente la función de la proteína esencial; y 3) pueden acomodar la inserción de un ácido nucleico que codifica la FKBP o derivado de la misma en el extremo 5' o 3' de la ORF vírica que codifica la proteína esencial sin alterar sustancialmente las ORF de otros genes víricos adyacentes. En realizaciones preferidas, las proteínas esenciales dirigidas para su desestabilización por fusión con FBBP o un derivado de la misma codifican proteínas no estructurales y, por tanto, tienen una probabilidad disminuida de empaquetarse en viriones de CMV recombinantes. La tabla 1 muestra los genes de CMV que cumplen los criterios mencionados anteriormente.

Tabla 1: Genes víricos seleccionados para la construcción de la fusión con FKBP

Tabla 1: Genes viricos seleccionados para la construcción de la fusión con FKBP											
Gen vírico	Función*	Fase cinética	Fusión de FKBP	Secuencia de la proteína de fusión							
IE1/2 (UL123/122)	Moduladores de la transcripción vírica	Temprana inmediata	N-terminal	SEQ ID NO: 1-2							
UL37x1	Regulaciones de los genes víricos	Temprana inmediata	N-terminal	-							
UL51	Empaquetado del ADN	Tardía	N-terminal	SEQ ID NO: 3-4							
UL52	Empaquetado y escisión del ADN	Tardía	N-terminal	SEQ ID NO: 5-6							
UL53	Salida de la cápsida; salida nuclear	Temprana	C-terminal	-							
UL77	Empaquetado del ADN	Temprana	C-terminal	-							
UL79	Desconocida	Tardía	N-terminal	SEQ ID NO: 7-8							
UL84	Replicación del ADN	Temprana-Tardía	C-terminal	SEQ ID NO: 9-10							
UL87	Desconocida	?	N-terminal	-							
4 1	M 1: 0: 1 D 0:		70.4 0770 F III	14.1							

^{*} de acuerdo con Mocarski, Shenk y Pass, Cytomegalovirus, in Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes y Howley, 2007

La presente invención abarca rdCMV que comprende proteínas de fusión con una proteína esencial o derivado de la misma fusionada a la proteína desestabilizante. Los derivados de proteína esencial contienen una o más sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos respecto a la proteína esencial de tipo silvestre, aunque aún pueden proporcionar la actividad de la proteína esencial al menos suficientemente bien para mantener la replicación vírica en presencia de Shield-1. Los ejemplos de medición de la actividad del virus se proporcionan en los ejemplos

infra. Pueden usarse métodos conocidos en la técnica para determinar el grado de diferencia entre la proteína esencial de CMV de interés y un derivado. En una realización, la identidad de secuencia se usa para determinar la relación. Los derivados de la invención serán preferiblemente al menos un 85 % idénticos, al menos un 90 % idénticos, al menos un 95 % idénticos, al menos un 97 % idénticos, al menos un 99 % idénticos a la secuencia de bases. El porcentaje de identidad se define como la cantidad de restos idénticos dividida por la cantidad total de restos y multiplicada por 100. Si las secuencias en la alineación son de diferentes longitudes (debido a huecos o extensiones), se usará la longitud de la secuencia más larga en el cálculo, que representa el valor de la longitud total.

En algunas realizaciones, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica dirigidas para su desestabilización se seleccionan del grupo que consiste en IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79, UL87, UL37x 1, UL77 y UL53 o derivados de las mismas. En una realización específica, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica dirigidas para su desestabilización se seleccionan del grupo que consiste en IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79, UL87. En una realización más específica, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica dirigidas para su desestabilización se seleccionan del grupo que consiste en IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84.

Puede desestabilizarse más de una proteína esencial por fusión a FKBP o derivado de la misma. En algunas realizaciones, las proteínas esenciales funcionan en diferentes fases de la replicación y/o infección de CMV (incluyendo, aunque sin limitación, la fase temprana inmediata, temprana o tardía). En realizaciones preferidas, la combinación de proteínas víricas esenciales para la replicación vírica dirigidas para su desestabilización, se seleccionan del grupo que consiste en IE1/2 y UL51, IE1/2 y UL52, IE1/2 y UL79, IE1/2 y UL84, UL84 y UL51 y UL84 y UL52. En una realización más preferida, IE1/2 y UL51 se dirigen para su desestabilización en el mismo CMV recombinante. En una realización mucho más preferida la proteína de fusión que comprende IE1/2 es la SEQ ID NO: 1 y la proteína de fusión que comprende UL51 es la SEQ ID NO: 3. Las SEQ ID NO: 1 y 3 pueden estar codificadas por las SEQ ID NO: 2 y 4, respectivamente. El genoma del rdCMV con IE1/2 y UL51 desestabilizadas se muestra en la SEQ ID NO: 14.

La FKBP o derivado de la misma puede fusionarse a la proteína esencial directa o indirectamente. En realizaciones preferidas, la FKBP o derivado de la misma se fusiona a la proteína esencial directamente.

La FKBP o derivado de la misma puede fusionarse a la proteína esencial en cualquiera de los extremos N o Cterminal de la proteína esencial. En realizaciones preferidas la FKBP se fusiona al extremo N-terminal de la proteína esencial.

Puede fusionarse más de una FKBP o derivado de la misma a la proteína esencial. En realizaciones donde hay más de una FKBP o derivado de la misma fusionada a la proteína esencial, cada una de las FKBP o derivados de la misma individuales puede ser igual o diferente. En realizaciones preferidas, hay una FKBP o derivado de la misma fusionada a la proteína esencial.

40 Métodos de inactivación adicional

20

25

30

En algunas realizaciones, el rdCMV descrito *supra* se inactiva usando una inactivación química o física. Los ejemplos de ello incluyen tratamiento térmico, incubación con formaldehído, β-propiolactona (BPL) o etilenimina binaria (BEI) o radiación gamma. Los métodos preferidos no alteran o alteran sustancialmente la inmunogenicidad, incluyendo, aunque sin limitación la inmunogenicidad inducida por el complejo gH pentamérico. Por tanto, la respuesta inmunitaria provocada por el CMV que se ha inactivado adicionalmente se conserva o se conserva sustancialmente en comparación con el rdCMV sin tratamiento de inactivación adicional. En realizaciones preferidas, la capacidad del CMV inactivado adicional de inducir anticuerpos neutralizantes es comparable con los inducidos por rdCMV sin tratamiento de inactivación adicional. El régimen de inactivación por uno cualquiera o una combinación de los métodos químicos o físicos se determina empíricamente para asegurar la inmunogenicidad de CMV, incluyendo el complejo gH pentamérico.

Evaluación de la replicación vírica

Un experto en la materia puede usar ensayos de replicación vírica para determinar la utilidad de una proteína esencial particular fusionada a FKBP o derivado de la misma. Como la expresión génica/función del producto codificado no debe verse sustancialmente afectado por la unión de la FKBP o derivado de la misma a la proteína esencial en presencial de Shield-1, el rdCMV debe replicarse a una tasa que sea comparable con el CMV precursor en presencia de Shield-1 (preferiblemente al menos un 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de los niveles del virus precursor). La replicación del rdCMV está sustancialmente alterado del CMV precursor en ausencia de Shield-1 (reducida en preferiblemente más de un 50 %, 75 %, 90 %. 95 %, 99 % o 100 % en comparación con un CMV que no contiene una proteína de fusión desestabilizante).

En realizaciones preferidas el rdCMV en presencia de al menos Shield-1 2 μM se replica preferiblemente al menos un 90 %, más preferiblemente al menos un 95 %, muchos más preferiblemente al menos un 99 %, de la cantidad en que se replica un CMV que no es rd.

En una realización, una composición que comprende el rdCMV de la invención tiene un título vírico del menos 10⁵ ufp/ml, o más preferiblemente al menos 10⁷ ufp/ml en presencia de al menos Shield-1 2 μM.

A la inversa, rdCMV no debe replicase sustancialmente en ausencia de Shield-1. La cualidad de un mecanismo de replicación defectuoso se juzga por lo riguroso que es el control en las condiciones no permisivas para la replicación vírica, es decir, los títulos infecciosos de viriones descendientes en estas condiciones. El rdCMV de la presente invención no puede replicarse sustancialmente (en cultivo celular o dentro de un paciente) sin Shield-1 presente. Su replicación en células ARPE-19 y otros tipos de células primarias humanas es condicional y se requiere una concentración molar de Shield-1 mayor de 0,1 μM, preferiblemente al menos 2 μM en el medio de cultivo para mantener la replicación vírica.

En una realización, una composición que comprende el rdCMV de la invención tiene un título vírico de menos de 2 ufp/ml, más preferiblemente menos de 1 ufp/ml en ausencia de Shield-1.

Los métodos para evaluar la replicación de CMV pueden usarse para evaluar la replicación de rdCMV en ausencia o presencia de Shield-1. Sin embargo, en realizaciones preferidas, se usa la DICT50.

En otra realización, los títulos de rdCMV se determinan por un ensayo de dosis infecciosa de cultivo tisular al 50 % (DICT50). En resumen, este ensayo de dilución cuantifica la cantidad de virus necesaria para eliminar el 50 % de los hospedadores infectados. Las células hospedadoras (por ejemplo, células ARPE-19) se siembran en placa y se añaden diluciones en serie del virus. Después de la incubación, se observa el porcentaje de células muertas (es decir, células infectadas) y se registra para cada dilución de virus. Los resultados se usan para calcular matemáticamente la DICT50.

En otra realización los títulos de rdCMV se determinan usando un ensayo de placa. Los ensayos de placa vírica determinan la cantidad de unidades formadoras de placa (ufp) en una muestra de virus. En resumen, se infecta una monocapa confluyente de células hospedadoras (por ejemplo, células ARPE-19) con el rdCMV a diluciones variables y se cubre con un medio semisólido, tal como agar o carboximetilcelulosa, para evitar que la infección del virus se propague indiscriminadamente. Se forma una placa vírica cuando un virus infecta una célula dentro de la monocapa celular fija. La célula infectada con virus lisará y propagará la infección a las células adyacentes donde se repite el ciclo de infección a lisis. El área celular infectada creará una placa (un área de infección rodeada por células no infectadas) que puede observarse visualmente o con un microscopio óptico. Las placas se cuentan y los resultados, en combinación con el factor de dilución usado para preparar la placa, se usan para calcular la cantidad de unidades formadoras de placas por volumen unitario de muestra (ufp/ml). El resultado de ufp/ml representa la cantidad de partículas infecciosas dentro de la muestra y se basa en la suposición de que cada placa formada es representativa de una partícula vírica infecciosa.

En otra realización, se usa un modelo de ratón hu-SCID para evaluar la capacidad de un rdCMV de replicarse *in vivo*. En resumen, se implantan quirúrgicamente trozos de tejidos fetales humano (tales como timo e hígado) en cápsulas renales de ratones SCID. El rdCMV se inocula 2-3 meses después cuando se vascularizan los tejidos humanos. Los títulos víricos se evalúan 3-4 semanas después de la inoculación en ensayos de placa. Los experimentos animales pueden realizarse en ausencia o presencia de Shield-1.

45 Evaluación de la respuesta inmunitaria

15

25

30

35

50

65

La administración de rdCMV de la invención a un paciente provoca una respuesta inmunitaria contra CMV, preferiblemente una respuesta inmunitaria protectora, que puede tratar y/o disminuir la probabilidad de una infección por CMV o patología asociada con dicha infección en un paciente. La respuesta inmunitaria es, al menos en parte, contra el complejo gH pentamérico.

 $La \ respuesta \ inmunitaria \ provocada \ por \ el \ rdCMV \ puede \ evaluarse \ usando \ m\'etodos \ conocidos \ en \ la \ t\'ecnica.$

Pueden usarse modelos animales conocidos en la técnica para evaluar el efecto protector de la administración del rdCMV. En una realización, puede ensayarse el suero inmunológico de individuos a los que se ha administrado el rdCMV para la capacidad neutralizante, incluyendo, aunque sin limitación, el bloqueo de la adhesión vírica o la entrada a una célula hospedadora. En otras realizaciones, pueden ensayarse las células T de los individuos a los que se ha administrado el rdCMV para la capacidad de producción de citoquinas incluyendo, aunque sin limitación, interferón gamma, en presencia de un antígeno de interés. También pueden usarse modelos de exposición animales para determinar una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno.

La neutralización vírica se refiere a anticuerpos específicos de virus capaces de interrumpir la entrada del virus y/o su replicación en los cultivos. El ensayo común para medir las actividades neutralizantes es el ensayo de reducción de placas víricas. Los ensayos de neutralización en esta invención se refieren a titulaciones de suero que pueden bloquear los virus que entran en las células. Los títulos NT50 se definen como las diluciones en suero reciprocas que bloquean el 50 % de la entrada del virus en ensayos de neutralización vírica. Los títulos NT50 se obtienen de un

ajuste de curva de cuatro parámetros lógica no lineal.

Fabricación de CMV de replicación defectuosa

La presente invención abarca métodos de preparación del rdCMV. El rdCMV de la invención se propaga en presencia de un agente estabilizante tal como Shield-1 en células epiteliales, preferiblemente células epiteliales humanas y más preferiblemente células epiteliales pigmentadas de la retina humana. En realizaciones adicionales, las células epiteliales pigmentadas de la retina humana son células ARPE-19 depositadas en la American Type Culture Collection (ATCC) como el n.º de acceso CRL-2302. En algunas realizaciones, Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μM en el medio de cultivo tisular. En realizaciones preferidas, Shield-1 está presente a una concentración de al menos 2,0 μM en el medio de cultivo tisular.

En algunas realizaciones, las células usadas para propagar el rdCMV se cultivan en microvehículos. Un microvehículo es una matriz de soporte que permite el crecimiento de células adherentes en matraces de centrifugación o biorreactores (tal como biorreactores de microgravedad de pared rotatoria y biorreactores de lecho fluido). Los microvehículos son normalmente esferas de 125-250 µM con una densidad que les permite mantenerse en suspensión con agitación suave. Los microvehículos pueden prepararse a partir de varios materiales diferentes incluyendo, aunque sin limitación, DEAE-dextrano, vidrio, plástico de poliestireno, acrilamida y colágeno. Los microvehículos pueden tener diferentes químicas superficiales incluyendo, aunque sin limitación, proteínas de matriz extracelular, proteínas recombinantes, péptidos y moléculas cargadas. También pueden usarse otros sistemas de cultivo celular de alta densidad, tales como los sistemas Corning HyperFlask® e HyperStack®.

El medio de cultivo tisular sin células puede recogerse y puede purificarse el rdCMV del mismo. Las partículas víricas de CMV son de aproximadamente 200 nm de diámetro y pueden separarse de otras proteínas presenten en el medio recogido usando técnicas conocidas en la técnica incluyendo, aunque sin limitación, ultracentrifugación a través de un gradiente de densidad o un lecho de sorbitol al 20 %. La masa de la proteína de las vacunas puede determinarse por ensayo de Bradford.

Shield-1 puede usarse para controlar la replicación del rdCMV junto con FKBP. Después de completarse la cantidad deseada de propagación vírica en las células de cultivo tisular, ya no es deseable la capacidad de replicación. Shield-1 se extrae del rdCMV para hacer al virus de replicación defectuosa (por ejemplo, para administrase a un paciente). En una realización, el rdCMV se purifica de Shield-1 lavando una o más veces. En otra realización, el rdCMV se purifica de Shield-1 a través de ultracentrifugación. En otra realización, el rdCMV se purifica de Shield-1 a través de diafiltraciones. Las diafiltraciones se usan habitualmente para purificar las partículas víricas. En una realización, los filtros se usan con un tamaño de poro de aproximadamente 750 kDa que permitiría solamente que Shield-1 pasara a través de los poros.

Después de la purificación de rdCMV de Shield-1, puede haber una pequeña cantidad de Shield-1 residual que queda en la composición de rdCMV. En una realización, el nivel de Shield-1 en la composición de CMV después de la purificación es al menos 100 veces por debajo del nivel necesario para mantener la replicación en cultivo tisular. En otra realización, el nivel de Shield-1 en la composición de rdCMV después de la purificación es 0,1 µM o menos. En otra realización, el nivel de Shield-1 en la composición de rdCMV después de la purificación es indetectable.

La determinación de los niveles de Shield-1 en una composición puede detectarse usando ensayos de LC/MS (cromatografía líquida/espectroscopia de masas) o HPLC/MS (cromatografía líquida de alta rendimiento-espectroscopia de masas). Estas técnicas combinan las capacidades de separación física de LC o HPLC con las capacidades de análisis de masa y pueden detectarse agentes químicos de interés en mezclas complejas.

Adyuvantes

15

20

25

30

35

40

50

55

60

65

Los adyuvantes son sustancias que pueden ayudar a que un inmunógeno produzca una respuesta inmunitaria. Los adyuvantes pueden funcionar por diferentes mecanismos tales como uno o más de los siguientes: aumentando la semivida biológica o inmunológica del antígeno; mejorando el suministro del antígeno a las células presentadoras de antígeno; mejorando el procesamiento y la presentación del antígeno por la células presentadoras de antígeno; consiguiendo ahorro de la dosis e induciendo la producción de citoquinas inmunomoduladoras (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30:S266). En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden un rdCMV y un adyuvante.

Pueden emplearse diversos tipos diferentes de adyuvantes para ayudar en la producción de una respuesta inmunitaria. Los ejemplos de adyuvantes particulares incluyen hidróxido de aluminio; fosfato de aluminio, hidroxifosfato de aluminio, adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHSA) u otras sales de aluminio; fosfato cálcico; motivos CpG de ADN; monofosforil lípido A; toxina colérica; toxina termoinestable de *E. coli*; toxina pertussis; muramil dipéptido; adyuvante incompleto de Freund; MF59; SAF; complejos inmunoestimuladores; liposomas; microesferas biodegradables; saponinas; copolímeros de bloques no iónicos; análogos de muramil péptido; polifosfazeno; polinucleótidos sintéticos; IFN-γ; IL-2; IL-12; e ISCOM (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30:S266; Klein *et al.*, 2000, J Pharm Sci 89:311; Rimmelzwaan *et al.*, 2001, Vaccine 19:1180; Kersten,

2003, Vaccine 21:915; O'Hagen, 2001, Curr. Drug Target Infect. Disord. 1:273).

En algunas realizaciones, no se usan adyuvantes de base oleosa incluyendo, aunque sin limitación, adyuvante incompleto de Freund y MF59, en las composiciones de la invención.

En otras realizaciones, se usan adyuvantes particulados incluyendo, aunque sin limitación, adyuvante ISCOMATRIX® y/o adyuvante de fosfato de aluminio en las composiciones de la invención.

Composiciones farmacéuticas

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Una característica adicional de la invención es el uso de un CMV recombinante descrito en este documento en una composición, preferiblemente una composición inmunogénica o vacuna, para tratar a pacientes con una infección por CMV y/o reducir la probabilidad de una infección por CMV. Adecuadamente, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se entiende que un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un relleno líquido, diluyente o sustancia de encapsulación que puede usarse de forma segura en la administración sistémica. Dependiendo de la vía particular de administración, pueden usarse diversos vehículos farmacéuticamente aceptables, bien conocidos en la técnica. Estos vehículos pueden seleccionarse de un grupo que incluye azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato cálcico, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones tamponadas con fosfato incluyendo solución salina tamponada con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua apirógena. En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden contener diferentes componentes tales como un tampón, agua estéril para infección, solución salina normal o solución salina tamponada con fosfato, sacarosa, histidina, sales y polisorbato. Las expresiones tales como "fisiológicamente aceptable", "diluyente" o "excipiente" pueden usarse de forma intercambiable.

Los procedimientos para las formulaciones de vacuna se describen, por ejemplo, en New Generation Vaccines (1997, Levine *et al.*, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, Basilea, Hong Kong), que se incorpora en este documento por referencia.

Formulaciones

En algunas realizaciones, el rdCMV de la invención se administra a un paciente para provocar una respuesta inmunitaria. Es deseable minimizar o evitar la pérdida de la potencia de la composición de rdCMV durante el almacenamiento de la composición inmunogénica. Las condiciones para mantener dicho objetivo incluyen, aunque sin limitación, (1) estabilidad mantenida en almacenamiento, (2) resistencia a ciclos acentuados de congelación-descongelación, (3) estabilidad a temperaturas ambientales durante hasta una semana, (4) mantenimiento de inmunogenicidad, (5) compatibilidad con estrategia adyuvante. Las condiciones que afectan a la estabilidad del rdCMV incluyen, aunque sin limitación, pH del tampón, fuerza iónica del tampón, presencia/ausencia de excipientes particulares y temperatura. Las composiciones comprenden tampones para aumentar la estabilidad de las partículas víricas de rdCMV purificadas adecuadas como composición de vacuna.

La conservación de la integridad de las partículas víricas puede evaluarse por ensayos de inmunogenicidad en ratones y/o ensayos de entrada de virus. Los eventos de entrada de virus dependen de la integridad y de las funciones de las glucoproteínas víricas, incluyendo el complejo gH pentamérico. El complejo gH pentamérico también proporciona la inmunogenicidad sustancial de rdCMV, por tanto, las dos propiedades están vinculadas.

En algunas realizaciones, el rdCMV se almacena en tampón que comprende histidina 15-35 mM y NaCl 100-200 mM a un pH entre 5 y 7. En una realización más específica, el tampón comprende histidina 25 mM y NaCl 150 mM a pH 6.

En otras realizaciones, pueden añadirse azucares para proporcionar estabilidad adicional, tales como polioles (incluyendo, aunque sin limitación, manitol y sorbitol); monosacáridos (incluyendo, aunque sin limitación, glucosa, manosa, galactosa y fructosa); disacáridos (incluyendo, aunque sin limitación, lactosa, maltosa, sacarosa, lactulosa y trehalosa) y trisacáridos (incluyendo, aunque sin limitación, rafinosa y melecitosa). En una realización más específica, el azúcar es sacarosa. En una realización incluso más específica, la sacarosa está entre un 5-15 %.

En realizaciones preferidas, el rdCMV se almacena en tampón que comprende histidina 25 mM, NaCl 150 mM, sacarosa al 9 % a pH 6.

Administración

Un rdCMV descrito en este documento puede formularse y administrarse a un paciente usando las directrices proporcionadas en este documento junto con técnicas bien conocidas en la técnica. Las directrices para la administración farmacéutica en general se proporcionan en, por ejemplo, Vaccines Eds. Plotkin and Orenstein, W.B. Sanders Company, 1999; Remington's Pharmaceutical Sciences 20.ª Edición, Ed. Gennaro, Mack Publishing, 2000;

y Modern Pharmaceutics 2.ª Edición, Eds. Banker y Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990.

Las vacunas pueden administrarse por diferentes vías tales como subcutánea, intramuscular, intravenosa, mucosa, parenteral, transdérmica o intradérmica. La administración subcutánea e intramuscular puede realizarse usando, por ejemplo, agujas o inyectores de presión. En una realización, la vacuna de la invención se administra por vía intramuscular. El suministro transdérmico o intradérmico puede conseguirse a tevés de inyección con aguja de jeringa intradérmica o dispositivos habilitados tales como agujas micrométricas o parches de matrices micrométricas.

Las composiciones descritas en este documento pueden administrarse de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en una cantidad tal que es inmunogénicamente eficaz para tratar y/o reducir la probabilidad de infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o súper-infección). La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para lograr una respuesta beneficiosa en un paciente a lo largo del tiempo tal como una reducción en el nivel de la infección por CMV, mejorando los síntomas de la enfermedad asociada con la infección por CMV y/o acortando la duración y/o la gravedad de la infección por CMV, o para reducir la probabilidad de la infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o súper-infección).

Los regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y se determinan preferiblemente teniendo en cuenta factores bien conocidos en la técnica incluyendo edad, peso, género y afección médica del paciente; la vía de administración; el efecto deseado; y la composición particular empleada. En la determinación de la cantidad eficaz del rdCMV a administrar en el tratamiento o la profilaxis contra CMV, el médico puede evaluar los niveles en plasma en circulación del virus, la progresión de la enfermedad y/o la producción de anticuerpos anti-CMV. La dosis para una composición de vacuna consiste en el intervalo de 10³ a 10¹² unidades formadoras de placa (ufp). En diferentes realizaciones, el intervalo de dosificación es de 10⁴ a 10¹⁰ ufp, de 10⁵ a 10⁵ ufp o cualquier dosis dentro de estos intervalos indicados. Cuando tiene que administrarse más de una vacuna (es decir, en vacunas de combinación), la cantidad de cada agente de vacuna está dentro de sus intervalos descritos.

La composición de vacuna puede administrarse en un formato de una dosis o de múltiples dosis. Las vacunas pueden prepararse sin adyuvante horas o días antes de las administraciones, sometidas a identificación de uno o más tampones estabilizantes y composición adyuvante adecuada. Las vacunas pueden administrarse en volúmenes habitualmente en práctica, que varían de 0,1 ml a 0,5 ml.

La cronología de las dosis depende de factores bien conocidos en la técnica. Después de la administración inicial, puede administrarse una o más dosis adicionales para mantener y/o reforzar los títulos de anticuerpos y la inmunidad de células T. pueden requerirse refuerzos adicionales para mantener los niveles protectores de las respuestas inmunitarias, reflejadas en los títulos de anticuerpos y la inmunidad de células T tales como ELISPOT. Los niveles de dichas respuestas inmunitarias son objeto de investigaciones clínicas.

Para vacunas de combinación, cada uno de los inmunógenos puede administrarse juntos en una composición o por separado en diferentes composiciones. Un rdCMV descrito en este documento se administra simultáneamente con uno o más inmunógenos deseados. El término "simultáneamente" no se limita a la administración de los agentes terapéuticos a exactamente el mismo tiempo, sino en su lugar se entiende que el rdCMV descrito en este documento y el otro u otros inmunógenos deseados se administran a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que pueden actuar juntos para proporcionar un beneficio aumentado que si administraran de otra manera.

45 Por ejemplo, cada agente terapéutico puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo; sin embargo, sino se administran al mismo tiempo, deben administrarse suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Cada agente terapéutico puede

administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada.

50 Población de pacientes

20

25

30

35

55

Un "paciente" se refiere a un mamífero que pueden infectarse con CMV. En una realización preferida, el paciente es un ser humano. Un paciente puede tratarse profiláctica o terapéuticamente. El tratamiento profiláctico proporciona suficiente inmunidad protectora para reducir la probabilidad o la gravedad de una infección por CMV, incluyendo infecciones primarias, infecciones recurrentes (es decir, aquellas que resultan de la reactivación de CMV latente y súper-infecciones (es decir, aquellas que resultan de una infección con una cepa diferente de CMV que la experimentada previamente por el paciente). el tratamiento terapéutico puede realizarse para reducir la gravedad de una infección por CMV o para disminuir la probabilidad/gravedad de una infección recurrente o súper-infección.

El tratamiento puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende un rdCMV como se describe en este documento. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a la población general, especialmente a aquellas personas en riesgo aumentado de infección por CMV (primaria, recurrente o súper-infección) o para los que la infección por CMV sería particularmente problemática (tales como individuos inmunocomprometidos, pacientes de trasplantes o mujeres embarazadas). En una realización, las mujeres en edad fértil, especialmente mujeres en adolescencia temprana, se vacunan para disminuir la probabilidad de infección por CMV (primaria, recurrente o súper-infección) durante el embarazo.

Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen infección, así como aquellos propensos a tener una infección en los que se desea una reducción en la probabilidad de la infección. El tratamiento puede mejorar los síntomas de la enfermedad asociada con infección por CMV y/o acortar la duración y/o la gravedad de la infección por CMV, incluyendo infección debida a reactivación de CMV latente.

Las personas con un riesgo aumentado de infección por CMV (primaria, recurrente o súper-infección) incluyen pacientes con inmunidad debilitada o pacientes que afrontan una terapia que conduce a inmunidad debilitada (por ejemplo, que experimentan quimioterapia o radioterapia para el cáncer o que toman fármacos inmunosupresores). Como se usa en este documento, "inmunidad debilitada" se refiere a un sistema inmunitario que es menos capaz de combatir las infecciones a causa de una respuesta inmunitaria que no está funcionando apropiadamente o no está funcionando al nivel de un adulto sano normal. Los ejemplos de pacientes con inmunidad debilitada son pacientes que son lactantes, niños pequeños, ancianos, embarazadas o un paciente con una enfermedad que afecta a la función del sistema inmunitario tal como infección por VIH o SIDA.

Ejemplos

10

15

20

25

30

35

40

45

A continuación, se proporcionan ejemplos para ilustrar adicionalmente diferentes características de la presente invención. Los ejemplos también ilustran la metodología útil para poner en práctica la invención. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

Ejemplo 1: Restauración del complejo gH pentamérico

Se construyó un clon de cromosoma artificial bacteriano de CMV infeccioso de modo que codificara el virión que expresa el complejo gH pentamérico que consiste en UL128, UL130 y UL131 ensamblados en una estructura gH/gL.

La cepa de CMV cepa AD 169 se aisló originalmente de las vegetaciones adenoides de una niña de 7 años de edad (Elek y Stern, 1974, Lancet, 1:1). El virus se pasó 58 veces en varios tipos de fibroblastos humanos para atenuar el virus (Neff et al., 1979, Proc Soc Exp Biol Med, 160:32), con los 5 últimos pases en fibroblastos humanos WI-38. Esta variante pasada de virus AD 169, mencionada en este estudio como Merck AD169 (MAD169), se usó como virus precursor para construir el clon de BAC infeccioso. Ni el virus precursor AD 169 ni el virus variante pasado MAD169 expresaban UL131 o el complejo gH pentamérico.

El MAD169 se usó como virus precursor para construir un clon de cromosoma artificial bacteriano (BAC) infeccioso. Un vector de BAC es una herramienta molecular que permite la manipulación genética de un fragmento de ADN de tamaño grande, tal como el genoma de CMV (~230Kb), en *E. coli*. Un elemento BAC junto con un gen marcador de GFP se insertó inmediatamente después del codón de parada de la fase de lectura abierta de US28 (entre las ORF de US28 y US29 en el genoma vírico) con un sitio LoxP creado en ambos extremos del fragmento (figura 1A). En resumen, un fragmento de ADN que contenía un casete de expresión de GFP flanqueado por dos sitios LoxP y las secuencias US28-US29 de CMV se sintetizaron y clonaron en el vector pBeloBAC11. El vector de BAC se linealizó con la enzima de restricción Pme I y se cotransfectó en células MRC-5 con el ADN de MAD169 extraído de viriones purificados. Las variantes recombinantes, identificadas por expresión de fluorescencia verde, se purificaron en placas. Después de una ronda de amplificación, la forma circular del genoma vírico se extrajo de las células infectadas y se sometió a electroporación en células DH10 de *E. coli*. Las colonias bacterianas se exploraron por PCR para la presencia de las regiones US28 y US29. Los clones candidatos se examinaron adicionalmente por análisis de restricción con EcoR I, EcoR V, Hind III, Spe I y Bam HI. Después de la exploración, un clon, bMAD-GFP, mostró patrón de restricción idéntico con el virus MAD169 precursor.

La mutación de desplazamiento de fase en el primer exón de UL131 subyacente a la deficiencia de tropismo epitelial en MAD169 se reparó genéticamente en *E. coli* (figura 1B). Específicamente, un nucleótido (nt) de adenina del tramo del 7 nt A en el gen UL131 se delecionó (figura 1B). La deleción de un nt fue suficiente para rescatar el tropismo de células epiteliales y endoteliales debido a UL131 y, por tanto, el complejo gH pentamérico, que ahora no está expresando. La expresión se confirmó por ELISA y transferencia de Western (datos no mostrados). Este clon se modificó adicionalmente eliminando el segmento BAC por recombinación de LoxP/Cre. El ADN de BAC se transfectó en células ARPE-19, células epiteliales pigmentadas de la retina humana (n.º de acceso a la ATCC CRL-2302), para recuperar el virus infeccioso (figura 1C). El virus infeccioso resultante, llamado virus MAD169 de tropismo epitelial derivado de BAC (beMAD), difiere de MAD169 solamente en dos loci, (1) ORF de UL131 donde se delecionó un único nucleótido de adenina y (2) un sitio LoxP de 34 pb insertado entre las ORF de US28 y US29 (véase la tabla 2).

El genoma del clon de BAC beMAD se secuenció completamente. La estructura del genoma global de beMAD es idéntico al presentado en la variante AD169 de la ATCC (n.º de acceso a GenBank X17403), que está compuesto de dos regiones únicas, larga única (UL) y corta única (US). Cada región única está enmarcada por dos secuencias repetidas, repetición terminal larga (TRL)-repetición interna larga (IRL), repetición terminal corta (TRS)-repetición interna corta (IRS). La cinética de crecimiento de la variante pasada MAD169 y el virus derivado beMAD era distinguible en células MRC-5, una línea celular de fibroblastos humanos (n.º de acceso a la ATCC CCL-171) (datos no mostrados). Como el complejo gH no es necesario para el crecimiento en células fibroblásticas, las diferencias en

la expresión del complejo gH entre MAD169 y beMAD no son relevantes.

20

25

30

35

40

50

55

Tabla 2: Diferencia molecular de virus CMV

ID del virus	Composición genética	Proteínas en viriones
AD169	Cepa de laboratorio de la ATCC que contiene mutación de desplazamiento de fase en UL 131 que causa deficiencia en el tropismo epitelial	
MAD169	Contiene mutación de desplazamiento de fase en UL131 idéntica a ATCC AD169	Idénticas a AD 169 de la ATCC
	1 1	Idénticas a MAD 169, con la adición del complejo gH pentamérico

5 Ejemplo 2: Efecto de los métodos de inactivación convencional sobre el complejo gH

Se investigó el efecto de dos métodos convencionales de inactivación vírica, radiación- γ y β -propiolactona (BPL), sobre el CMV que expresa gH.

La radiación-γ se realizó sobre viriones liofilizados. La vacuna de CMV recombinante a una concentración de 0,15 mg/ml en formulación de HNS (histidina 25 mM, NaCl 150 mM, sacarosa al 9 % p/v, pH 6,0) se liofilizó usando un ciclo de liofilización conservativo (congelación a -50 °C y secado principal a -35 °C durante ~30 horas seguido por secado secundario a 25 °C durante 6 horas) para obtener un polvo seco. La vacuna se liofilizó en un vial de vidrio de 3 ml con 0,5 ml llenados en cada vial. Al final de la liofilización, los viales se taparon en un entorno de nitrógeno y las muestras se retiraron, se marcaron, se restringieron y se almacenaron a -70 °C hasta la radiación-γ. Los viales se irradiaron en un irradiador de Co para la dosificación deseada de radiación.

Para el tratamiento con BPL, se añadió una solución madre de BPL al sobrenadante de cultivo vírico en bruto del crecimiento en células ARPE-19 hasta alcanzar las concentraciones finales de un 0,01 % o 0,01 % (v/v). La reacción se terminó con tiosulfato sódico en diversos puntos temporales. El CMV que expresa gH tratado con BPL se purificó entonces por ultracentrifugación.

La cinética de inactivación para ambos métodos se determinó por ensayo de placas en células ARPE-19. En resumen, se hicieron diluciones en serie de muestras de virus en PBS y se usaron 0,1 ml para inocular cada pocillo de una placa de 6 pocillos que se había sembrado con células ARPE-19. Las placas se incuban a 37 °C durante 1 hora antes de la adición de 6 ml por pocillo de medio de recubrimiento que contenía agarosa al 0,5 %. Las placas se incuban durante 18 días a 37 °C. Para visualizar las placas, se añaden aproximadamente 0,5 ml de solución de MTT a 5 mg/ml (bromuro de tiazolil azul de tetrazolio, Sigma M5655) a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 2-4 horas y las placas se contaron en una mesa de luz (figura 2A y 2C).

La inmunogenicidad del CMV que expresa gH inactivado se ensayó determinando los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos en ratones. En resumen, se inmunizaron ratones Balb/c hembra (n=10) con 2,5 μg de CMV por dosis en las semanas 0 y 3. Los sueros se recogieron en la semana 4 y se evaluaron para la actividad neutralizante frente a la entrada epitelial de virus. El título de neutralización (NT50) se definió como una dilución reciproca del suero que causa una reducción de un 50 % en la entrada epitelial de virus en comparación con el control negativo. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad en ratones mostraron que ambos métodos convencionales para la inactivación tenían efectos negativos sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por el CMV que expresa gH (figura 2B y 2D). La reducción de los títulos NT50 se correlacionaba con la duración del tratamiento por radiación-γ o por PBL. Los tratamientos prolongados hacían que el CMV que expresa el complejo gH pentamérico fuera más parecido al CMV AD169 precursor en términos de inmunogenicidad en ratones. Se observaron resultados similares en conejos y monos Rhesus cuando se ensayaban vacunas inactivadas con radiación-γ o con PBL (datos no mostrados). Estas observaciones demostraron que el complejo gH pentamérico es sensible a ambos métodos de inactivación en las condiciones de inactivación seleccionadas.

45 Ejemplo 3: Construcción y exploración de fusiones de FKBP- proteína esencial

Se construyó un CMV usando la estructura de la cepa AD169 atenuada que vuelve a obtener su tropismo epitelial mientras es de replicación condicional defectuosa. Se usaron los métodos descritos en el ejemplo 1 para restaurar el tropismo epitelial.

Las proteínas víricas a fusionar al derivado de FKBP se seleccionaron basándose en dos criterios. En primer lugar, las proteínas de interés no se detectaban en viriones de CMV por análisis proteómico (Varnum et al., 2004, J. Virol. 78:10960), además, disminuyendo la probabilidad de que la proteína de fusión con FKBP se incorpore en el virus. En segundo lugar, las proteínas de interés son esenciales para la replicación del virus en cultivo tisular.

Usando beMAD como virus precursor, el derivado de FKBP (SEQ ID NO:12) se fusionó a 12 proteínas víricas esenciales individualmente, incluyendo IE1/2 (SEQ ID NO:1), pUL37x1, pUL44, pUL51 (SEQ ID NO:3), pUL52 (SEQ ID NO:5), pUL53, pUL56, pUL77, pUL79 (SEQ ID NO:7), pUL84 (SEQ ID NO:9), pUL87 y pUL105. También se

construyó un virus con dos proteínas esenciales diferentes fusionadas a FKBP que fusionaba cada uno de IE1/2 y UL51 al derivado de FKBP (el genoma del rdCMV con IE1/2 y UL51 desestabilizada se muestra en la SEQ ID NO:14). Después de la construcción, se transfectaron todos los ADN de BAC recombinantes en células ARPE-19 y se cultivaron en el medio que contenía Shld-1.

5

10

Se examinó la dependencia del crecimiento vírico de Shld-1. Los virus de fusión IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79 y UL87 se rescataron fácilmente en Shld-1 2 μ M en ensayos de placas (datos no mostrados). Los virus UL37x 1, UL77 y UL53 también produjeron placas, pero las placas eran pequeñas y crecían significativamente más lentas, en comparación con el beMAD precursor. Aumentar la concentración de Shld-1 hasta 10 μ M no acelera significativamente el crecimiento del virus (datos no mostrados). Las fusiones UL56 y UL105 no se recuperaban, lo que sugiere que marcar estas proteínas altera la función de estas proteínas o la expresión de los genes adyacentes.

Se usaron concentraciones variables de Shld-1 en experimentos adicionales para evaluar adicionalmente la

15

replicación del virus en presencia o en ausencia de Shld-1. Se infectaron células ARPE-19 por el CMV que expresa gH que también contenía un derivado de FKBP fusionado a una proteína esencial a MOI de 0,01 ufp/ml. Después de infección durante 1 hora, las células se lavaron 2 veces con medio reciente para eliminar el Shld-1 de los inóculos. Los inóculos entonces se añadieron a células ARPE-19 cultivadas en medio que contenía 0,05, 0,1, 0,5 o 2 μΜ de Shield-1. 7 días después de la infección, el virus descendiente sin células en el sobrenadante se recogió y se tituló en células ARPE-19 suplementadas con 2 mM de Shield-1. Los títulos de virus se determinaron por un ensayo de dosis infecciosa de cultivo tisular al 50 % (DICT50). En resumen, este ensayo de dilución cuantifica la cantidad de virus necesaria para eliminar un 50 % de los hospedadores infectados. Se sembraron en placa células ARPE-19 y se añadieron diluciones en serie del virus. Después de la incubación, se observó manualmente el porcentaje de muerte celular (es decir, células infectadas) y se registró para cada dilución de virus. Los resultados se usaron para

25

calcular matemáticamente la DICT50.

20

Como se muestra en la figura 3, la replicación eficaz de todos los CMV que contienen fusión con FKBP dependía de la concentración de Shield-1, aunque a grados variables. La concentración inferior de Shield-1, en general, reducía el título de la producción de virus descendiente. Entre los virus con una única fusión, solamente UL51 y UL52 requería absolutamente Shield-1 para la replicación. Otros virus con una única fusión, IE1/2, UL84, UL79 y UL87, podían producir virus descendiente detectable en ausencia de Shield-1. La regulación era más estricta cuando el derivado de FKBP se fusionaba a UL51 o a UL52.

30

35

La cinética de crecimiento de virus con fusiones IE1/2, UL51, IE1/2-UL51 se comparó con el virus beMAD precursor en presencia o en ausencia de 2 µM de Shld-1. Como se muestra en la figura 4, en presencia de Shld-1, las fusiones individuales o dobles tenían cinética de crecimiento comparable al de beMAD precursor. Sin embargo, en ausencia de Shld-1, solamente IE1/2 podía replicarse, aunque a una tasa inferior y más lenta que el beMAD precursor.

40

La rigurosidad del control de la replicación del virus en el virus de fusión doble también se ensayó en diferentes tipos celulares (figura 5). Estas células incluían células de vena umbilical humana (HUVEC), fibroblastos MRC-5, células de músculo liso aórtico (AoMC), células de músculo esquelético (SKMC) y células de astrocitoma CCF-STTG1. Las células se infectaron por el virus de fusión IE1/2-UL51 a MOI de 0,01 ufp/célula (excepto para CCF-STTG1 que se infectó a una MOI de 5 ufp/célula) y después se incubaron en el medio en presencia o en ausencia de Shield-1. Todos los tipos celulares eran capaces de mantener la replicación vírica lítica en presencia de Shield-1. No se detectó producción del virus en ausencia de Shield-1.

45

Ejemplo 4: Inmunogenicidad del virus de fusión doble IE1/2-UL51 en animales

55

50

respuesta neutralizante dependiente de la dosis contra el virus de fusión doble IE1/2-UL51 o el virus beMAD precursor en ratones se comparó en primer lugar (figura 6A). Se inmunizaron ratones Balb/c hembra de 6 semanas de edad en las semanas 0 y 4 con beMAD o el virus de fusión doble IE1/2-UL51 a dosis que varían de 0,12 μ g a 10 μ g. Se recogieron muestras de suero de la semana 6 y se analizaron por ensayo de microneutralización de CMV en células ARPE-19 como se describe previamente (Tang et al., Vaccine, "A novel throughput neutralization assay for supporting clinical evaluations of human cytomegalovirus vaccines" publicado electrónicamente el 30 de agosto de 2011 en doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.086). Las respuestas se compararon a dosis de 0,12, 0,37, 1,1, 3,3 y 10 μ g. al intervalo de dosis bajo (0,12 a 1,1 μ g), el beMAD era ligeramente más inmunogénico con anticuerpos neutralizantes detectados constantemente cuando los niveles de dosificación estaban por encima de 0,37 μ g. al intervalo de dosis alto (3,3 y 10 μ g), los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por los dos virus eran comparables.

Se evaluó la inmunogenicidad del virus de fusión doble IE1/2-UL51 en ratones, conejos y monos Rhesus. La

60

65

A continuación, se comparó la inmunogenicidad de diferentes virus en conejos a dosis de 10 µg. se inmunizaron conejos NZW hembra en las semanas 0, 3 y 8 con 10 µg de beMAD o con los virus de fusión indicados. Se recogieron sueros de la semana 10 y se analizaron por ensayo de microneutralización de CMV en células ARPE-19 (figura 5B). El beMAD, los virus de fusión individual IE1/2 o UL51 y el virus de fusión doble IE1/2-UL51 podían inducir títulos significativamente mayores de anticuerpos neutralizantes que MAD169, un virus similar a AD169 y que carece del complejo gH pentamérico. Esto confirmó que la expresión del complejo gH por el virus aumentaba

significativamente la inmunogenicidad del CMV recombinante.

10

15

20

25

50

55

60

65

A continuación, se ensayó la inmunogenicidad de 100 μg del virus de fusión doble IE1/2-UL51 o del virus precursor beMAD en macacos de la India. Se recogieron sueros de la semana 12 y se analizaron por ensayo de microneutralización de CMV en células ARPE-19. La GMT de los títulos NT50 en la semana 12 (después de la dosis 3) era 11500 o 15600, respectivamente. Estos títulos fueron comparables a los títulos NT50 observados en individuos infectados de forma natural (figura 5C).

La longevidad de la respuesta inmunitaria inducida por vacuna con CMV de virus de fusión doble IE1/2-UL51 se demostró en macacos de la India. Los animales se vacunaron con 10 µg/dosis o 100 µg/dosis de virus de fusión doble IE1/2-UL51 (basado en la masa de proteína total). También se incluyeron formulaciones de 10 µg/dosis de vacuna con sulfato de hidroxilfosfato de aluminio amorfo (AAHS) o adyuvante ISCOMATRIX®. Las vacunas se administraron en las semanas 0, 8 y 24 en macacos de la India (n=5). Para comparaciones, un grupo de control recibió qB recombinante a 30 μg/dosis formulada con adyuvante MF59 en las semanas 0, 4 y 24. Las medias geométricas para los títulos NT50 recíprocos (GMT) para todos los grupos se presentan longitudinalmente (figura 7). Antes de la vacunación, no había título de anticuerpos neutralizantes detectable >40 para ninguno de los monos. La actividad neutralizante mínima se detectó después de la primera dosis en la semana 4 para todos los grupos con los títulos de anticuerpos neutralizantes alcanzando el máximo aproximadamente en la semana 12 y en la semana 28 (4 semanas después de la segunda y de la tercera vacunación, respectivamente). La GMT máxima en la semana 28 para el grupo de 100 µg/dosis fue 14.500 (aproximadamente 3 veces mayor que el título de 4.660 para el grupo de 10 μg/dosis). El adyuvante ISCOMATRIX®, pero no AAHS, proporcionó beneficio adyuvante en comparación con el grupo de 10 µg/dosis. La GMT en la semana 28 para el grupo de ISCOMATRIX® midió 15.800 mientras que el grupo de AAHS fue 3.000 y el grupo de 10 µg/dosis fue 4.660. La actividad neutralizante mínima se detectó para el grupo de control (gB/MF59), sin exceder nunca la GMT máxima de 200. En la semana 72 del estudio, casi 1 año después de completarse el régimen de vacunación en las semanas 0, 8 y 24, la GMT para el grupo de 100 µg/dosis y el grupo de formulación de ISCOMATRIX® se mantuvo a 1400 y 3000, respectivamente. En este momento, la GMT para el grupo de 10 µg/dosis y el grupo de AAHS fue de aproximadamente 200.

Se recogieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de macacos de la India en la semana 28 (4 semanas después de la dosis 3) del régimen de vacunación y se evaluaron en el ensayo ELISPOT de IFN-γ. Los monos se vacunaron con 100 μg/dosis (figura 8A) o 10 μg/dosis (figuras 8B-8D) del virus de fusión doble IE1/2-UL51. Adicionalmente, los 10 μg/dosis se formularon sin adyuvante (figura 8B) o con AAHS (figura 8C) o adyuvante ISCOMATRIX® (figura 8D). Los antígenos de péptidos solapantes combinados que representan cinco antígenos de HCMV se usaron para estimular la producción de IFN-γ *ex vivo*. Los antígenos de HCMV usados fueron IE1 y IE2 (ambas proteínas reguladoras víricas) y pp65, gB y pp150 (antígenos estructurales víricos predominantes). Se evaluó la calidad de las respuestas de células T por la magnitud (medias geométricas) de las respuestas ELISPOT, así como la tasa de respondedores a los antígenos víricos. Antes de la vacunación, no había título ELISPOT específico de antígeno en ningún mono (datos no mostrados).

40 En la semana 28, las medias geométricas para las respuestas ELISPOT a los cinco antígenos de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fueron 186, 132, 253, 87, 257 células formadoras de manchas (SFC)/10⁶ PBMC para el grupo de 100 μg/dosis frente a 21, 24, 107, 111, 33 SFC/10⁶ PBMC para el grupo de 10 μg/dosis, respectivamente (figuras 8A y 8B). Se valoró un respondedor en cada grupo (n=5) basándose en los criterios de corte de más de 55 SFC/10⁶ PBMC y más de 3 veces de elevación en la respuesta específica de antígeno sobre la respuesta a dimetilsulfóxido (DMSO). La cantidad de respondedores a los cinco antígenos de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fue 4, 4, 5, 1, 3 para el grupo de 100 μg/dosis frente a 1, 1, 5, 4, 0 para el grupo de 10 μg/dosis.

El efecto del adyuvante ISCOMATRIX® sobre las respuestas de células T a 10 μg/dosis del virus de fusión doble IE1/2-UL51 se muestra en la figura 8D. Las medias geométricas de las respuestas ELISPOT a los cinco antígenos de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fueron 114, 53, 491, 85, 113 SFC/10⁶ PBMC, respectivamente y la cantidad de respondedores en cada grupo (n=5) fue 3, 2, 5, 3, 3, respectivamente. La magnitud y amplitud de las respuestas de células T en el grupo con adyuvante ISCOMATRIX® fueron similares a las del grupo de 100 μg/dosis.

Se analizaron adicionalmente las PBMC de animales vacunados con 10 µg/dosis o 100 µg/dosis de virus de fusión doble IE1/2-UL51 (basado en la masa de proteína total) con ISCOMATRIX® en tinción de citoquinas intracelulares después de estimularse con antígenos de HCMV (pp65, IE1, IE2 o virión de HCMV completo). El control negativo fue un mono virgen no vacunado con el virus de fusión doble IE1/2-UL51 mientras que el control positivo fue enterotoxina B de *Staphylococcus* (SEB). La figura 9 muestra que el control negativo mostraba respuestas mínimas a todas las estimulaciones con antígeno, pero respondía al agente de control positivo enterotoxina B de *Staphylococcus* (SEB) como se esperaba. Los diez monos vacunados de ambos grupos respondieron a antígenos específicos de HCMV con magnitud y patrones similares. Los valores de media geométrica para cada antígeno se computaron los diez monos. Todos los monos mostraron respuestas de células T CD8+ (figura 9A) y CD4+ (figura 9B) comparables cuando sus PBMC se estimulaban con combinaciones de péptidos antigénicos de CMV (es decir, pp65, IE1 y IE2) pero mostraban preferentemente respuestas de células T CD4+ cuando se estimulaban con viriones de HCMV completos. Esto no fue inesperado ya que los viriones completos son antígenos proteicos y probablemente se procesan como antígenos exógenos y se presentan por moléculas MHC de clase II a células T

CD4+. El virus de fusión doble IE1/2-UL51 puede provocar respuestas de células T de los fenotipos tanto CD4+ como CD8+, similares a las habitualmente observadas en sujetos sanos con infección por HCMV.

Se compararon diferentes formulaciones del virus de fusión doble IE1/2-UL51 con sales de aluminio para su capacidad de generar anticuerpos neutralizantes en macacos de la India (figura 10). Se formularon 30 µg/dosis de virus de fusión doble IE1/2-UL51 con HNS (tampón base), sulfato de hidroxilfosfato de aluminio amorfo (AAHS) o adyuvante de fosfato de aluminio de Merck (MAPA) y se administraron a las semanas 0 y 8. Las muestras de suero recogidas en la semana 12 mostraron que, aunque MAPA potenciaba la inducción de anticuerpos neutralizantes, la potenciación no era estadísticamente significativa (ensayo t bilateral para datos independientes).

10 Ejemplo 5: Identificación de tampones para almacenamiento

15

20

55

El virus CMV en HBSS (solución salina equilibrada de Hank) y almacenada a -70 °C hasta usarse se diluyó ~ 10x con el tampón apropiado. Los componentes residuales del tampón HBSS en cada muestra incluían cloruro de potasio 0,533 mM, fosfato de potasio monobásico 0,044 mM, fosfato sódico dibásico 0,034 mM, cloruro sódico 13,79 mM, bicarbonato sódico 0,417 mM y glucosa al 0,1 % p/v. Las muestras después se almacenaron a temperatura ambiente o entre temperaturas de 2 °C-8 °C durante 4 días o se congelaron-descongelaron. Para la congelación-descongelación, la muestra se almacenó a -70 °C durante al menos una hora y se descongeló a TA durante 30 minutos para uno o tres ciclos. La estabilidad de las muestras se ensayó en el día 4 usando un ensayo de entrada de virus. En resumen, el ensayo se realizó usando varias diluciones de muestra diferentes para obtener una curva de respuesta y se obtuvieron valores de CE50 (μg/ml) de los resultados del ensayo de entrada del virus por ajuste de curva no lineal. Los valores de CE50 inferiores representan una mejor estabilidad. Los valores de CE50 de las muestras de estabilidad se compararon frente a una muestra de control congelada a -70 °C.

- El ensayo de entrada de virus mide la capacidad de CMV de infectar células ARPE-19 y expresar IE1 (proteína 1 temprana inmediata). El ensayo se realiza en placas transparentes de 96 pocillos. Los anticuerpos primarios específicos de IE1 y los anticuerpos secundarios biotinilados se usan para detectar proteínas diana en células fijas y se cuantifica la señal fluorescente de cada pocillo usando un colorante IR 800CW de estreptavidina junto con Sapphire 700/DRAQ5 (para la normalización de introducción de células). Los resultados se representan como la relación de intensidad integrada a 800/700 (relación integrada) frente a la concentración de CMV (proteína total, µg/ml). Los valores de CE50 también se obtuvieron de los resultados del ensayo de infectividad usando ajuste de curva no lineal. Como la infección vírica de células ARPE-19 depende de la integridad de los antígenos glucoproteicos víricos, en particular el complejo gH pentamérico, los valores de CE50 reflejan lo bien que se conservan las partículas víricas en estas condiciones.
- Como se muestra en la figura 11, el CMV pierde infectividad cuando se almacena durante cuatro días en HBSS a TA. Además, 3 ciclos de congelación-descongelación en HBSS dieron lugar a pérdida completa de infectividad cuando se ensayaban por ensayo de entrada de virus. Por tanto, HBSS no era un tampón óptimo para almacenamiento de CMV.
- Se examinó el efecto del pH sobre la estabilidad de CMV a temperatura ambiente usando el intervalo de pH de 3 a 8. Se utilizaron los siguientes tampones: tampón citrato (25 mM), pH 3,0; tampón acetato (25 mM), pH 4; tampón acetato (25 mM), pH 5; tampón histidina (25 mM), pH 6; tampón HEPES (25 mM), pH 7; solución salina equilibrada de Hank (HBSS), pH 7,5 y tampón Tris (25 mM), pH 8.
- Las muestras se prepararon por dilución de la masa de virus 10 veces con el tampón apropiado. Las muestras se almacenaron a TA (25 °C) durante 4 días. En el día 4, se midió la estabilidad de las muestras utilizando el ensayo de entrada de virus. El CMV en HBSS almacenado congelado a -70 °C se trató como control. Se obtuvieron los espectros UV-Vis para cada una de las muestras a tiempo 0 y en el día 4 para examinar los cambios estructurales y la agregación que se producía durante el almacenamiento.
 - Como se muestra en la figura 12, el tampón histidina pH 6 proporcionaba mejor estabilidad para CMV manteniendo mayor infectividad a TA en comparación con otros pH ensayados. La segunda derivada de los espectros UV indicó un perfil estructural similar del virus a todos los pH (datos no mostrados). No se observó agregación significativa a ninguno de los pH ensayados medida por densidad óptica a 350 mm (datos no mostrados).
 - El efecto de la urea en solitario o en combinación con cloruro sódico sobre la estabilidad del virus CMV se ensayó en tampón histidina 25 mM, pH 6. La adición de urea al 2 % en solitario no tenía efecto sobre la estabilidad de CMV. Sin embargo, la combinación de urea al 2 % con NaCl 150 mM mejoraba la estabilidad de CMV a TA (figura 13).
- 60 Se examinó el efecto de la fuera iónica sobre la estabilidad de CMV a pH 6. Se añadieron concentraciones crecientes de NaCl (0 mM, 75 mM, 150 mM y 320 mM de NaCl) a tampón histidina 25 mM a pH 6. La estabilidad de CMV era dependiente de la fuera iónica donde una fuerza iónica mayor conducía a mejor estabilidad (figura 14). La presencia de urea no tuvo efecto o tuvo efecto mínimo sobre la estabilidad de CMV (datos no mostrados).
- Adicionalmente, se exploraron otros varios excipientes (sacarosa, sorbitol, glicerol y prolina) para su efecto sobre la estabilidad de CMV que expresa gH a temperatura ambiente. Los excipientes a ensayar se añadieron a CMV en

tampón histidina 25 mM, pH 6 a temperatura ambiente durante 4 días antes de que se midiera la estabilidad del virus CMV usando el ensayo de entrada de virus. Se calcularon los valores de CE₅₀ para las muestras. Entre todos los excipientes ensayados, NaCl 150 mM en solitario o en combinación con sacarosa al 9 % p/v proporcionaba mejor estabilidad a pH 6 (datos no mostrados). Por lo tanto, el tampón recomendado para el almacenamiento de CMV a TA es histidina 25 mM (pH 6) con NaCl 150 mM con o sin sacarosa al 9 % p/v.

Se investigó el efecto de los crioprotectores sobre la estabilidad de CMV durante congelación-descongelación. Como se indica previamente (figura 11), el CMV en HBSS pierde completamente su infectividad cuando se somete a 3 ciclos de congelación-descongelación. Se exploraron varios crioprotectores (incluyendo sacarosa, sorbitol, glicerol) para la capacidad de disminuir la tensión de congelación-descongelación sobre CMV. Para cada ciclo de congelación-descongelación, las muestras se congelaron a -70 °C durante al menos 1 hora y se descongelaron a TA durante 30 minutos. La adición de crioprotectores dio lugar a estabilidad aumentada del virus. Además, sacarosa al 9 % p/v en combinación con cloruro sódico 150 mM dio lugar a estabilidad significativamente potenciada del virus en comparación con otros crioprotectores ensayados (figura 15). Por lo tanto, la composición del tampón recomendado para el almacenamiento de CMV a -70 °C o hasta 3 ciclos de congelación-descongelación es histidina 25 mM, NaCl 150 mM y sacarosa al 9 % (tampón HNS).

El tampón HNS se comparó con el tampón HBSS para la protección de la estabilidad de CMV para tres ciclos de congelación-descongelación, refrigeración (2-8 °C) y TA (25 °C). El tampón HNS proporcionaba mejor estabilidad para virus vivo CMV en todas las condiciones de almacenamiento ensayadas (datos no mostrados).

Ejemplo 6: Estabilidad de CMV en tampón HNS

10

15

20

25

30

40

45

50

55

60

65

La solución madre de virus CMV de doble fusión IE1/2-UL51 se suministró en tampón HNS y se almacenó a -70 °C hasta su uso. El estudio de estabilidad se realizó a una concentración de 100 μg/ml (basada en el contenido de proteína total medida por ensayo de Bradford). Se diluyó el virus en bruto con tampón HNS para obtener la concentración de virus final. Las muestras después se almacenaron a temperaturas apropiadas y se ensayaron como se describe durante hasta 3 meses. Para la congelación-descongelación, las muestras se congelaron a -70 °C durante al menos 1 hora y se descongelaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las muestras se extrajeron en diferentes puntos temporales y se mantuvieron almacenadas congeladas a -70 °C hasta analizarse.

El contenido de proteína total de las muestras se midió usando un ensayo de Bradford. El contenido de proteína total de la muestra no cambiaba sobre el periodo de 3 meses (datos no mostrados).

35 El tamaño de partículas del CMV en las muestras a lo largo del tiempo se controló midiendo el diámetro hidrodinámico de la muestra usando el método DLS. Este método controlaba cualquier agregación o alteración de las partículas de virus a lo largo del tiempo y a diferentes temperaturas de almacenamiento. No se observó tendencia real con cambios esporádicos en el tamaño de partícula de ciertas muestras (datos no mostrados). Los resultados indicaron que las partículas de virus estaban intactas y no se agregaban a temperaturas elevadas.

Ejemplo 7: Efecto de las condiciones de almacenamiento sobre la entrada del virus y la inmunogenicidad

Se observaron cambios significativos en los títulos de entrada el virus (valores de CE50) sometiendo las muestras de CMV a diferentes temperaturas de almacenamiento (datos no mostrados). El almacenamiento a -20 °C producía títulos de entrada de virus inferiores en comparación con 2-8 °C y 25 °C. Se descubrió que los títulos de muestras a 2-8 °C eran títulos de entrada de virus inferiores en comparación con el almacenamiento a 25 °C. Basándose en los valores de CE50, se clasificaron las temperaturas de almacenamiento en el siguiente orden (desde la más estable hasta la menos estable): 25 °C > 2-8 °C > -20 °C hasta el punto temporal de 1 mes. Los títulos de entrada de virus no eran detectables en el punto temporal de 3 meses para las muestras almacenadas a -20 °C, 2-8 °C y 25 °C.

Se inició un estudio de inmunogenicidad en ratones al final del estudio de estabilidad para determinar el efecto de la temperatura de almacenamiento sobre la capacidad de CMV de inducir anticuerpos neutralizantes de CMV. Los ratones se inmunizaron con 2,5 µg/dosis de vacuna i.m. en el día 0 y se reforzaron en el día 21 seguido por extracción de sangre en el día 28. El suero del ratón se ensayó para anticuerpos neutralizantes contra un CMV que expresa gH usando células ARPE-19 y se obtuvieron los títulos NT50 por ajuste de curva no lineal.

Se evaluó el efecto del almacenamiento a diferentes temperaturas durante 3 meses sobre la inmunogenicidad de CMV de doble fusión IE1/2-UL51. Los títulos NT50 dependían de la temperatura de almacenamiento, produciendo temperaturas mayores títulos disminuidos en comparación con el control congelado a -70 °C, aunque no significativamente (p=0,2584, ANOVA undireccional) (figura 16A). El título NT50 para las formulaciones almacenadas a -20 °C fue inferior en menos de 2 veces, pero los títulos del ensayo de entrada de virus para estas muestras se vieron afectados significativamente en comparación con el control congelado a -70 °C. La tendencia de los títulos NT50 para las muestras de estabilidad a -20 °C, 2-8 °C y 25 °C sigue los títulos ELISA de masa de CMV obtenidos para estas muestras.

Se evaluó el efecto del almacenamiento a diferentes temperaturas durante 8 horas después de la descongelación

19

sobre la inmunogenicidad del CMV de fusión doble IE1/2-UL51. Los títulos NT50 de las formulaciones se compararon con un control congelado a -70 °C. Los títulos NT50 no se vieron afectados (p=0,5865, ANOVA unilateral) almacenando las muestras durante 8 horas a cualquiera de las temperaturas ensayadas (figura 16B).

El efecto del almacenamiento del CMV de fusión doble IE1/2-UL51 a 25 °C para diferentes puntos temporales después de la descongelación de las muestras se evaluó en un estudio de inmunogenicidad en ratones. Los títulos NT50 de estas formulaciones se compararon con un control congelado a -70 °C. Los títulos NT50 no se vieron afectados (p=0,1848, ensayo t bilateral para datos independientes) almacenando las muestras a 25 °C durante hasta una semana. A los 3 meses, los títulos NT50 bajaron un poco por encima de 2 veces indicando posibles cuestiones de estabilidad de la formulación a 25 °C durante un tiempo más largo (datos no mostrados).

Se evaluó el efecto de 3 ciclos de congelación-descongelación del CMV de fusión doble IE1/2-UL51 formulado en tampón HNS por inmunogenicidad en ratones. Tres ciclos de congelación-descongelación (F/T) de la formulación de CMV de fusión doble no afectaron a la inmunogenicidad (p=0,2103, ensayo t bilateral para datos independientes) en comparación con un control congelado a -70 °C (datos no mostrados).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Tong-Ming FU
Dai WANG
Muneeswara Babu MEDI
<120> Un citomegalovirus de replicación condicional como vacuna para CMV
<130> 23109-US-PCT
<150> 61/532.667
<151> 09-0-2011

30 <160> 14

15

35

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1 <211> 598 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Químicamente sintetizada

<400> 1

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Glu Ser Ser Ala Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp Glu Gly Pro Ser Ser Lys Val Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys Ala Thr Thr Phe Leu Gln Thr Met Leu Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln Leu Ser Leu Gly Asp Pro Leu Phe Pro Glu Leu Ala Glu Glu Ser Leu Lys Thr Phe Glu Gln Val Thr Glu Asp Cys Asn Glu Asn Pro Glu Lys Asp Val Leu Ala Glu Leu Val Lys Gln Ile Lys Val Arg Val Asp Met Val Arg His Arg Ile Lys Glu His Met Leu Lys Lys Tyr Thr Gln Thr Glu Glu Lys Phe Thr Gly Ala Phe Asn Met Met Gly Gly Cys Leu Gln Asn Ala Leu Asp Ile Leu Asp Lys Val His Glu Pro Phe Glu Glu Met Lys Cys Ile Gly Leu Thr Met Gln Ser Met Tyr Glu Asn Tyr Ile Val Pro Glu Asp Lys Arg Glu Met Trp Met Ala Cys Ile Lys Glu Leu His Asp Val Ser Lys Gly Ala

```
280
Ala Asn Lys Leu Gly Gly Ala Leu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Lys Lys
                      295
Asp Glu Leu Arg Arg Lys Met Met Tyr Met Cys Tyr Arg Asn Ile Glu
                   310
                                       315
Phe Phe Thr Lys Asn Ser Ala Phe Pro Lys Thr Thr Asn Gly Cys Ser
               325
                                  330
Gln Ala Met Ala Ala Leu Gln Asn Leu Pro Gln Cys Ser Pro Asp Glu
           340
                              345
                                                  350
Ile Met Ala Tyr Ala Gln Lys Ile Phe Lys Ile Leu Asp Glu Glu Arg
                           360
       355
Asp Lys Val Leu Thr His Ile Asp His Ile Phe Met Asp Ile Leu Thr
                       375
                                          380
Thr Cys Val Glu Thr Met Cys Asn Glu Tyr Lys Val Thr Ser Asp Ala
                   390
                                      395
Cys Met Met Thr Met Tyr Gly Gly Ile Ser Leu Leu Ser Glu Phe Cys
                                   410
Arg Val Leu Cys Cys Tyr Val Leu Glu Glu Thr Ser Val Met Leu Ala
           420
                              425
Lys Arg Pro Leu Ile Thr Lys Pro Glu Val Ile Ser Val Met Lys Arg
                          440
                                               445
Arg Ile Glu Glu Ile Cys Met Lys Val Phe Ala Gln Tyr Ile Leu Gly
                      455
                                           460
Ala Asp Pro Leu Arg Val Cys Ser Pro Ser Val Asp Asp Leu Arg Ala
                   470
                                       475
Ile Ala Glu Glu Ser Asp Glu Glu Glu Ala Ile Val Ala Tyr Thr Leu
               485
                                   490
Ala Thr Ala Gly Val Ser Ser Ser Asp Ser Leu Val Ser Pro Pro Glu
                               505
Ser Pro Val Pro Ala Thr Ile Pro Leu Ser Ser Val Ile Val Ala Glu
                           520
Asn Ser Asp Gln Glu Glu Ser Glu Gln Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu
                       535
                                           540
Gly Ala Gln Glu Glu Arg Glu Asp Thr Val Ser Val Lys Ser Glu Pro
                   550
                                       555
Val Ser Glu Ile Glu Glu Val Ala Pro Glu Glu Glu Glu Asp Gly Ala
               565
                                   570
Glu Glu Pro Thr Ala Ser Gly Gly Lys Ser Thr His Pro Met Val Thr
           580
                               585
Arg Ser Lys Ala Asp Gln
       595
```

<210> 2 <211> 2081

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Químicamente sintetizada

<400> 2

5

10

```
atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
cagacetgtg tggtgcacta cacegggatg cttgaagatg gaaagaaagt cgatteetee 120
cgggacagaa acaagccett taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180
gaagaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240
tatgectatg gtgccactgg gcacccagge atcateceae cacatgecae tetegtette 300
gatgtggagc ttctaaaacc ggaagagtcc tctgccaaga gaaagatgga ccctgataat 360
cctgacgagg gcccttcctc caaggtgcca cggtacgtgt cggggtttgt gcccccctt 420
tttttttaat aaaattgtat taatgttata tacatatctc ctgtatgtga cccatgtgct 480
tatgacteta ttteteatgt gtttaggeec gagacacccg tgaccaagge cacgacgtte 540
ctgcagacta tgttgaggaa ggaggttaac agtcagctga gtctgggaga cccgctgttt 600
ccagagttgg ccgaagaatc cctcaaaact tttgaacaag tgaccgagga ttgcaacgag 660
aaccccgaga aagatgteet ggeagaacte ggtaagtetg ttgacatgta tgtgatgtat 720
actaacctgc atgggacgtg gatttacttg tgtatgtcag atagagtaaa gattaactct 780
tgcatgtgag cggggcatcg agatagcgat aaatgagtca ggaggacgga tacttatatg 840
tgttgttatc ctcctctaca gtcaaacaga ttaaggttcg agtggacatg gtgcggcata 900
gaatcaagga gcacatgctg aaaaaatata cccagacgga agagaaattc actggcgcct 960
ttaatatgat gggaggatgt ttgcagaatg ccttagatat cttagataag gttcatgagc 1020
ctttcgagga gatgaagtgt attgggctaa ctatgcagag catgtatgag aactacattg 1080
tacctgagga taagcgggag atgtggatgg cttgtattaa ggagctgcat gatgtgagca 1140
agggcgccgc taacaagttg gggggtgcac tgcaggctaa ggcccgtgct aaaaaggatg 1200
aacttaggag aaagatgatg tatatgtgct acaggaatat agagttcttt accaagaact 1260
cagocttocc taagaccacc aatggotgca gtoaggocat ggoggcactg cagaacttgc 1320
ctcagtgctc ccctgatgag attatggctt atgcccagaa aatatttaag attttggatg 1380
aggagagaga caaggtgete acgcacattg atcacatatt tatggatate etcactacat 1440
gtgtggaaac aatgtgtaat gagtacaagg tcactagtga cgcttgtatg atgaccatgt 1500
acgggggcat ctctcttta agtgagttct gtcgggtgct gtgctgctat gtcttagagg 1560
agactagtgt gatgctggcc aagcggcctc tgataaccaa gcctgaggtt atcagtgtaa 1620
tgaagcgccg cattgaggag atctgcatga aggtctttgc ccagtacatt ctgggggccg 1680
atectetgag agtetgetet cetagtgtgg atgacetacg ggccategee gaggagteag 1740
atgaggaaga ggctattgta gcctacactt tggccaccgc tggtgtcagc tcctctgatt 1800
ctctggtgtc acccccagag tecectgtac eegegactat ecetetgtec teagtaattg 1860
tggctgagaa cagtgatcag gaagaaagtg agcagagtga tgaggaagag gaggagggtg 1920
ctcaggagga gcgggaggac actgtgtctg tcaagtctga gccagtgtct gagatagagg 1980
aagttgcccc agaggaagag gaggatggtg ctgaggaacc caccgcctct ggaggcaaga 2040
gcacccaccc tatggtgact agaagcaagg ctgaccagta a
```

<210> 3 5 <211> 264 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Químicamente sintetizada

<400>3

```
Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
                                    10
                                                         15
Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
            20
                                25
Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
                            40
Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
                        55
Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
                                        75
Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
                                    90
Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Ser Trp Ala Lys
            100
                                105
Gln Arg Val Pro Phe Leu Asp Asp Asp Gly Glu Glu Glu Asn Asp
        115
                            120
                                                125
Val Gln Asp Asp Val Asp Ser Pro Val Pro Thr Arg Pro Leu Val Ile
    130
                        135
                                            140
Asp Glu Asp Ala Glu Pro Ala Ala Gly Thr Ser Gly Gly Leu Glu Gly
                    150
                                        155
Gly Gly Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Gly His Ala Leu Pro Asp
                165
                                    170
                                                         175
Leu Asp Asp Leu Leu Leu Gln Phe Glu Pro Met Leu Pro Arg Val
                                185
Tyr Asp Leu Leu Pro Ser Leu Asp Ala Arg Leu Asn Phe Val Asn
                            200
Ala Gly Gln Lys Tyr Ala Ala Phe Leu Lys Tyr Val His Gly Asp Cys
                        215
                                            220
Ala Thr Cys Ser His Gly Glu Ile Leu Arg Glu Lys Thr Gln Leu Leu
225
                    230
                                        235
Thr Ala Ile Val Ser Lys Leu Met Asp Ile Asn Gly Ile Leu Glu Gly
                245
                                    250
Lys Asp Glu Ser Ala Pro Gly Lys
            260
```

<210> 4 <211> 795 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Químicamente sintetizada

10 <400> 4

5

```
atgggagtge aggtggaaac catetececa ggagacgge gcacettece caagcgcgge 60 cagacetgtg tggtgcacta cacegggatg cttgaagatg gaaagaaagt cgattectec 120 cgggacagaa acaagcectt taagtttatg ctaggcaage aggaggtgat ccgaggetgg 180 gaagaaagggg ttgccaagta gagtgtgggt cagaagacga aactgactat atctccagat 240 tatgcctatg gtgccactgg gcacecagge atcateceae cacatgccae tctcgtctte 300 gatgtggage ttctaaaace ggaatectgg gctaagcage gggtgccgtt tctggacgat 360 gacgacggag aggaggaaaa cgacgtgcag gatgacgtgg attctccggt gccgacgcga 420 ccgctggtga tcgacgagga cgcggagcce gcggctggta cgagcggtgg gctcgagggg 480 ggaggtggtg acgacgaga cggtgaagac ggacacgcgc tacccgatct tgacgacgat 540 ctgctattac agttcgagc gatgctgca gagacacgcg tacccgatct tgacgacgat 540 cacggcggct taaatttcgt gaacgcgggt cagaagtacg ccgccttcct caagtacgtg 660 cacggcgact tcagcaagct catggacatt aacggaatcc tggagggaaa agacgagtcg 780 gcgccgggta aataa
```

<210> 5
<211> 775
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5
<220>
<223> Químicamente sintetizada
<400> 5

10

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu 25 Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys 40 45 Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val 55 60 Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp 70 75 Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala 90 Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Asn Pro Ser Thr 100 105 His Val Ser Ser Asn Gly Pro Thr Thr Pro Pro His Gly Pro His Thr 120 Thr Phe Leu Pro Pro Thr Ser Pro Ala Pro Ser Thr Ser Ser Val Ala 135 140 Ala Ala Thr Leu Cys Ser Pro Gln Arg Gln Ala Val Ser Arg Tyr Ser 150 155 Gly Trp Ser Thr Glu Tyr Thr Gln Trp His Ser Asp Leu Thr Thr Glu 165 170 Leu Leu Trp His Ala His Pro Arg Gln Val Pro Met Asp Glu Ala Leu

			180					185					190		
Ala	Ala	Ala 195		Ala	Ala	Ser	Tyr 200		Val	Asn	Pro	Gln 205		Pro	Ala
Asn	Arg 210	Tyr	Arg	His	Tyr	Glu 215	Phe	Gln	Thr	Leu	Ser 220	Leu	Gly	Thr	Ser
Glu 225	Val	Asp	Glu	Leu	Leu 230	Asn	Cys	Cys	Ala	Glu 235	Glu	Thr	Thr	Cys	Gly 240
_				245					Ala 250					255	_
			260					265	Val				270		
		275	_				280		Ala			285			
	290					295			Cys		300				
305					310				Ser	315					320
				325					Ser 330					335	
	_		340	_				345	Thr				350		
		355					360		Phe			365			
	370	_				375			Val	_	380				
385					390				Val	395					400
				405					410 Pro		-			415	
			420					425	Glu				430		
_		435				_	440		Ser			445			
_	450					455			Gly	_	460	_			
465					470					475					480
				485			-		Ala 490	-		_		495	
			500	_		_		505	Met				510		
_		515	_	_		_	520	_	Asp Glu			525	_		
	530					535					540				Asn
545	_			_	550	_			Glu	555				_	560
				565					570 Tyr					575	
			580					585	Arg				590		
_		595			_		600	_	Leu			605			
•	610		_		_	615			Thr	_	620				-
625		•	_	-	630					635		_	-	-	640
				645					Gly 650					655	
			660				_	665	Ala	_			670		_
тла	H1S	Phe 675	ьре	cys	Asp	Pro	Gln 680	cys	Ala	GTĀ	Asn	11e 685	Arg	val	Thr

```
Asn Glu Ala Val Leu Phe Gly Arg Leu His Pro His His Val Gln Glu
    690
                        695
Val Lys Leu Ala Ile Cys His Asp Asn Tyr Tyr Ile Ser Arg Leu Pro
705
                    710
                                         715
Arg Arg Val Trp Leu Cys Ile Thr Leu Phe Lys Ala Phe Gln Ile Thr
                725
                                     730
Lys Arg Thr Tyr Lys Gly Lys Val His Leu Ala Asp Phe Met Arg Asp
            740
                                 745
Phe Thr Gln Leu Leu Glu Ser Cys Asp Ile Lys Leu Val Asp Pro Thr
                             760
Tyr Val Ile Asp Lys Tyr Val
```

<210> 6 <211> 2328 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Químicamente sintetizada

<400> 6

5

10

```
atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
cagacctgtg tggtgcacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaagt cgattcctcc 120
cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180
gaagaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240
tatgcctatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 300
gatgtggagc ttctaaaacc ggaaaatccg agtacccacg tgagcagtaa cggcccaacg 360
actececete aegggeecea caccaegttt ettececega ceageeegge eeegteeaec 420
agetecgteg cegeegetac ettgtgeagt cegeaacgae aggeegttte gegttacage 480
ggctggagca ccgagtacac ccagtggcac tcggacttga caactgagct gctatggcac 540
gegeaceege gteaagtace tatggaegaa gegetggeeg eegeggegge egeeteatae 600
caggtaaatc ctcaacaccc cgccaaccgt taccgtcatt acgaattcca gacgctcagc 660
cteggeacet eggaggtaga egaactgete aactgttgtg eggaagaaac caegtgegge 720
ggcacgcaat ccaccgtact caccaatgcg accaacacca ctagctgcgg cggagccgtc 780
gccggcagta gcaacgtagg acccgccggc gcttcggccg cctgcgacct agatgcagaa 840
ctggccggcc tcgaaacctc ggcggccgac tttgaacaac tgcggcgact gtgcgcgccg 900
ctggccatcg acacgcgctg taacctatgc gccatcatca gcatctgcct caaacaggac 960
tgcgaccaga gctggctcct cgagtacagc ttgctgtgct tcaaatgcag ttacgcgccc 1020
cgtgcggcgc tcagcacgct catcatcatg tccgagttta cgcatctgct gcagcagcac 1080
ttttccgatc tgcgcatcga cgacctgttc cgacaccacg ttctcacggt cttcgatttc 1140
cacctgcact ttttcatcaa tcgttgcttt gaaaaacaag tgggcgacgc ggttgataac 1200
gagaatgtea ceetgaacca tetggeegtg gtgegggeea tggteatggg tgaagacaeg 1260
gtgccttaca acaagcctcg gcgccacccg caacagaagc aaaaaaacaa cccttatcac 1320
gtegaagtge egcaagaact gategacaac tttetagaac acageteace tageegegae 1380
cgcttcgtgc agctgctttt ctatatgtgg gccggcaccg gcgtcatgag caccacgcca 1440
ctcacggaac tcacgcacac taagttcgcg cgactagacg cgttatccac ggcctcggaa 1500
agagaagacg caaggatgat gatagaagaa gaggaggatg aagaaggagg agaaaaagga 1560
ggagacgatc cgggccgtca caacggcggt ggcaccagcg gggggttcag cgagagcacg 1620
ctaaaaaaaa acgtgggtcc catttaccta tgtcccgtac ccgctttttt taccaagaac 1680
caaaccagta ccgtgtgtct gctgtgcgaa ctcatggcct gctcctatta cgataacgtc 1740
gtcctgcgcg agctgtaccg ccgcgtcgtc tcgtattgtc agaacaatgt gaagatggtg 1800
gaccgcattc agctggtatt ggccgatctg ttgcgcgaat gcacgtcgcc gctcggcgcg 1860
gcacacgagg acgtggcgcg ctgtggactc gaagcaccca cctcgcccgg aggcgactcg 1920
cacqtcctqc qtcaqqcaqq cqtcacqqqc atctacaaqc actttttctq cqacccqcaq 2040
tgcgccggca acatccgcgt caccaacgag gccgtgctct tcggacgcct gcacccccac 2100
cacqtccagq aggtgaaact ggccatctgt cacqacaatt actatataag tcgacttccg 2160
cgacgtgtgt ggctctgcat cacactcttc aaggcctttc agattacaaa acgcacctac 2220
aaaggcaaag tgcacctggc ggactttatg cgcgatttca cgcagctgtt ggagagttgc 2280
gacatcaagc tggtggaccc cacgtacgtg atagacaagt atgtctag
```

<210> 7
<211> 402
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Químicamente sintetizada

<400> 7

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Met Ala Arg Asp Glu Glu Asn Pro Ala Val Pro Arg Val Arg Thr Gly Lys Phe Ser Phe Thr Cys Ala Asn His Leu Ile Leu Gln Ile Ser Glu Lys Met Ser Arg Gly Gln Pro Leu Ser Ser Leu Arg Leu Glu Glu Leu Lys Ile Val Arg Leu Ile Cys Val Leu Leu Phe His Arg Gly Leu Glu Thr Leu Leu Leu Arg Glu Thr Met Asn Asn Leu Gly Val Ser Asp His Ala Val Leu Ser Arg Lys Thr Pro Gln Pro Tyr Trp Pro His Leu Tyr Arg Glu Leu Arg Gln Ala Phe Pro Gly Leu Asp Phe Glu Ala Ala Val Phe Asp Glu Thr Arg Ala Ala Arg Leu Ser Gln Arg Leu Cys His Pro Arg Leu Ser Gly Gly Leu Leu Thr Arg Phe Val Gln Arg His Thr Gly Leu Pro Val Val Phe Pro Glu Asp Leu Ala Arg Asn Gly Asn Ile Leu Phe Ser Leu Gly Thr Leu Tyr Gly His Arg Leu Phe Arg Leu Ala Ala Phe Phe Thr Arg His Trp Gly Ala Glu Ala Tyr Glu Pro Leu Ile Arg Ile Ile Cys Gln Lys Met Trp Tyr Phe Tyr Leu Ile Gly Thr Gly Lys Met Arg Ile Thr Pro Asp Ala Phe Glu Ile Gln Arg Ser Arg His Glu Thr Gly Ile Phe Thr Phe Ile Met Glu Asp Tyr Arg Thr Phe Ala Gly Thr Leu Ser Arg His Pro His Arg Pro His Pro Gln Gln Gln His His His Pro Gly Pro Pro His Pro Pro Leu Ser His Pro Ala Ser Ser Cys Leu Ser Pro Glu Ala Val Leu Ala Ala Arg Ala Leu His Met Pro Thr Leu Ala Asn Asp Val

```
<210>8
       <211> 1209
       <212> ADN
       <213> Secuencia artificial
5
       <223> Químicamente sintetizada
       <400> 8
10
          atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
          cagacetgtg tggtgcacta cacegggatg ettgaagatg gaaagaaagt egatteetee 120
          cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180
          gaaqaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240
          tatgectatg gtgccactgg gcacccagge atcateceae cacatgecae tetegtette 300
          gatgtggagc ttctaaaacc ggaaatggcc cgcgacgaag agaaccccgc cgtcccgcgg 360
          gtccgcacgg gcaaattctc ctttacttgc gccaatcatc taatattaca gattagcgag 420
          aagatgtcgc gcggacagcc gctgagctcg ctgcgtttgg aagaactcaa gatcgtacgc 480
          cteatetgeg tecteetett teacegeggt etegaaaege tgetaetgeg egaaaceatg 540
          aacaacctgg gtgtctcgga ccacgccgtg cttagtcgca agacgccgca accctactgg 600
          cctcatctgt accgcgaact gcgccaggcc ttcccggggc tggactttga ggcggccgtg 660
          ttcgatgaaa cgcgcccgc ccgtctcagc cagcgcctgt gtcacccgcg cttgagcggc 720
          ggactgctga cgcgctttgt gcagcgccac accggcctgc cggtcgtttt ccccgaagac 780
          ctggcgcgca acggcaacat cctcttctcc ctaggcacgc tctacggaca ccgcttgttt 840
          cgtctggcgg ccttcttcac gcgccactgg ggtgccgaag cgtacgaacc cttgattcgc 900
          atcatctgtc aaaaaatgtg gtacttttat ctcatcggca ccggcaagat gcgcattacc 960
          eccgaegeet tegagateea geggagtega eacgagaegg geatttttae ttttattatg 1020
          gaagattaca gaacgttege eggcaegetg teeeggcaee egeaeegtee geaeecaaaa 1080
          cagcagcage accaccacce eggteeecce catecteete ttteteacce tgeetegtee 1140
          tgtctcagcc cagaggccgt actggccgcc cgcgcccttc atatgccgac gctggctaac 1200
          gacgtgtga
                                                                              1209
       <210>9
       <211>693
15
       <212> PRT
       <213> Secuencia artificial
       <223> Químicamente sintetizada
20
       <400> 9
```

Met Pro Arg Val Asp Pro Asn Leu Arg Asn Arg Ala Arg Arg Pro Arg Ala Arg Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Ser Asn Ser Ser Arg His Ser Gly Lys Cys Arg Arg Gln Arg Arg Ala Leu Ser Ala Pro Pro Leu Thr Phe Leu Ala Thr Thr Thr Thr Thr Met Met Gly Val Ala Ser Thr Asp Asp Ser Leu Leu Leu Lys Thr Pro Asp Glu Leu Asp Lys Tyr Ser Gly Ser Pro Gln Thr Ile Leu Thr Leu Thr Asp Lys His Asp Ile Arg Gln Pro Arg Val His Arg Gly Thr Tyr His Leu Ile Gln Leu His Leu Asp Leu Arg Pro Glu Glu Leu Arg Asp Pro Phe Gln Ile Leu Leu Ser Thr Pro Leu Gln Leu Gly Glu Ala Asn Asp Glu Ser Gln Thr Ala Pro Ala Thr Leu Gln Glu Glu Glu Thr Ala Ala Ser His Glu Pro Glu Lys Lys Glu Lys Glu Glu Lys Glu Glu Asp Glu Asp Asp Arg Asn Asp Asg Glu Arg Gly Ile Leu Cys Val Val Ser Asn Glu

			180					185					190		
Asp	Ser	Asp 195	Val	Arg	Pro	Ala	Phe 200	Ser	Leu	Phe	Pro	Ala 205	Arg	Pro	Gly
Суѕ	His 210	Ile	Leu	Arg	Ser	Val 215	Ile	Asp	Gln	Gln	Leu 220	Thr	Arg	Met	Ala
Ile 225	Val	Arg	Leu	Ser	Leu 230	Asn	Leu	Phe	Ala	Leu 235	Arg	Ile	Ile	Thr	Pro 240
Leu	Leu	Lys	Arg	Leu 245	Pro	Leu	Arg	Arg	Lys 250	Ala	Ala	His	His	Thr 255	Ala
	His	_	260					265					270		
	Leu	275					280					285			_
	Ala 290				_	295					300				_
305	Arg				310					315					320
	Arg			325					330					335	
	Lys		340					345					350		
	Glu	355			_		360					365		_	
_	Gly 370			_		375			_	_	380				
385	Asp				390					395					400
_	Pro			405	-				410	-				415	-
	Gly		420	_		_		425		_			430		
	Leu -	435					440					445			
	Tyr 450		_			455				-	460	_		_	
465	Val			_	470		_		_	475					480
	Ser	_		485	_				490	_	_			495	_
_	Leu	_	500				_	505				_	510	_	
	Ala	515					520					525			
	His 530					535					540	_			
545	Leu		_		550			_		555					560
	Gln	_	_	565					570			_		575	
	Thr		580					585					590		
	Ser	595	_	_	_	_	600			_	_	605			_
	Val 610					615					620				
625	Arg	_	_		630					635					640
	Ile	_	_	645			_		650					655	
	Ala		660					665					670		
His	Pro	Gly 675	Ile	Ile	Pro	Pro	His 680	Ala	Thr	Leu	Val	Phe 685	Asp	Val	Glu

Leu Leu Glu Leu Glu 690

<210> 10
<211> 107
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Químicamente sintetizada
10

<400> 10

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro 10 Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp 20 25 Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe 35 40 Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala 55 60 Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr 70 75 Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr 85 90 Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Lys Glu 100 105

15 <210> 11 <211> 2082 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220> <223> Químicamente sintetizada

<400> 11

```
atgccacgcg tegaceccaa cetteggaat egggeeegee ggecacgage cagaegagge 60
ggcggcggtg gcgttggcag caatagcagc cgacacagcg gaaaatgccg ccgccaacgc 120
egagetetgt eggegeegee geteacttte etegeeacea etaceaceae gaccatgatg 180
ggcgtcgcca gtaccgacga cgacagtctc ctcctgaaaa cgccggacga gctggacaag 240
tacagegget egeegeagae cateeteaca etgaeggata aacaegaeat eegteageet 300
cgggtgcacc gcggcaccta ccatctgatc cagttgcacc tcgacctccg acccgaagaa 360
ttgcgggatc ccttccagat tctgctctct acgccgctgc aattggggga agcgaacgac 420
gagteteaaa eegeeeeege gaegttgeaa gaagaagaaa eggeggette eeaegageee 480
gagaaaaaaa aggaaaaaca agagaagaaa gaagaggacg aggatgaccg caacgacgat 540
cgtgaacgcg gcattctatg cgtggtctct aacgaggatt ctgacgtgcg cccggccttc 600
tctctctttc ccgcacgccc aggctgccat atcctgcgct cggtaattga ccaacaactg 660
acgcgcatgg ccatcgtgcg cctatcactc aatctcttcg cgctccgtat catcacgccg 720
ctgttgaaac ggctaccgct acgacgtaaa gccgcgcatc acacggcgtt acacgactgt 780
ctggcgctgc atctgccaga actcacgttc gagccgacgc tggatataaa caacgtaacg 840
gagaacgcgg cttccgtcgc tgataccgcg gaatcaacgg acgcggatct gacgcccacg 900
ctgacggtgc gcgtacgaca cgcgctgtgc tggcatcgag tggaaggcgg catctcgggg 960
cogogtogae teaccagoog tateteggeg egeetetegg aaaccaegge caagacattg 1020
ggaccetccg tetttggacg attggageta gaccegaacg aateacegee ggacetgacg 1080
ctgtcqtcac tcacqctata ccaaqacqqc atattacqtt tcaacqtqac ctqcqaccqc 1140
accgaggege cageegacee agtggegttt egeetgegge tgegaegega aacggtgega 1200
cgaccettet ttteggaege gecactgeet taetttgtae egecaegete eggegeggeg 1260
gacgagggac tggaggtgcg cgtcccttac gaattgacgc tgaagaactc gcacacgtta 1320
cgtatctacc gccgctttta cgggccttat ctgggtgttt ttgtaccaca caaccgtcag 1380
ggactcaaaa tgcccgttac ggtctggcta ccgcgctcct ggttggaatt aaccgtactg 1440
gtgagcgacg agaacggcgc cacgttccca cgggacgcgc tcctggggcg cctctatttt 1500
atctcgtcaa agcatacgct gaatcggggt tgcctgtcag caatgacgca ccaagtcaaa 1560
tecaegetae actegeggte cacateceat tegeogtege aacageaget eteggtgetg 1620
ggcgcttcca tcgcgctgga ggacctgctg cccatgcgac tggcgtcccc ggagacggaa 1680
cegeaagact gtaagettac ggaaaatacg acagagaaga cgagteetgt caetttagee 1740
atggtctgcg gcgatctcgg agtgcaggtg gaaaccatct ccccaggaga cgggcgcacc 1800
ttccccaagc gcgcccagac ctgcgtggtg cactacaccg ggatgcttgg agatggaaag 1860
aaagttgact cctcccggga cagaaacaag ccctttaagt ttatgctagg caagcaggag 1920
gtgatccgag gctgggaaga aggggttgcc cagatgagtg tgggtcaggg agccaaactg 1980
actatatete cagattatge etatggtgee actgggeace caggeateat eccaecacat 2040
gecaeteteg tettegatgt ggagetteta gaactggaat aa
```

```
<210> 12
<211> 107
```

<212> PRT

<212> FK1

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Químicamente sintetizada

<400> 12

15

5

```
<210> 13
       <211> 321
       <212> ADN
       <213> Secuencia artificial
 5
       <223> Químicamente sintetizada
       <400> 13
10
           ggagtgcagg tggaaaccat ctccccagga gacgggcgca ccttccccaa gcgcggccag 60
           acctgtgtgg tgcactacac cgggatgctt gaagatggaa agaaagtcga ttcctcccgg 120
           gacagaaaca agccctttaa gtttatgcta ggcaagcagg aggtgatccg aggctgggaa 180
           gaaggggttg cccagatgag tgtgggtcag agagccaaac tgactatatc tccagattat 240
           goctatggtg ccactgggca cccaggcatc atcccaccac atgccactct cgtcttcgat 300
           gtggagcttc taaaaccgga a
                                                                                   321
       <210> 14
       <211> 230966
15
       <212> ADN
       <213> Secuencia artificial
       <223> Químicamente sintetizada
20
           gggccgcgtg gtgggtcctc gaggggcggg ggggtgtttt tagcgggggg gtgaaacttg 60
           gagttgcgtg tgtggacggc gactagttgc gtgtggtgcg gaggacggcg acggcgaata 120
```

```
aaagegaegt geggegegea eggegaaaag aagaegegtg tetgtgtetg tgtgatteee 180
cggggaaaag aggaagttcc cgggggacgg cagcatgggt ccctggggac acacgaaaag 240
caacqcccgg gggcgaggga cgacggcct ggggaccgcg ggggaaataa cggccgcgag 300
gocacacact ogttootgog aagoogcaca cocogaggoo gogcacacog cogacacaco 360
cogocaccac accoogcogy cacaccogec acacgocoge gacacaccog gcacgacaca 420
cccggcacac gcccgcgaca caccctgaca caccctgcca acacacccc gacacaccca 480
acacacgood gogacacaco oggoacacac ocacooggoo gogocoogac acacocaaaa 540
caccgccggt gcggggccgc gtggtgggtc ctcgagggag tgttgagggc cgtaagcgtg 600
ttgtgtccga cgctgcctgc gcactgccgg tgcgtgtcgt cccacggtat ttgttgtcgg 660
caccgggctt cgggacggtg tttcggcgcg ctgccggtgc gttccacggt ccttgcctgt 720
gtogtttogg ogotgogett gtogggggtt ttogagogtt otggoogcog gogatgoogg 780
ggtgttgcgg agacggggg tgtgcgggac ggtgttgggg ccggggacgg gggttgcgct 840
ggggeegggg etgttegege egegtagggg aggttaegtt ggggaegggg acagtttgeg 900
gegeggacca gggaacccac etcacetatt taacetecae ceactacaae acacacatge 960
cgcacaatca tgccagccac agacacaaac agcacccaca ccacgccgct tcacccagac 1020
goccaacaca cgttaccctt acaccacagc aacacacaac cgcatgtcca aacctcggac 1080
aaacacgccg acgaagaaca ccgcacacag atggagctcg acgccgcaga ctacgctgct 1140
tgcgcacagg cccgccaaca cctctacgat caaacacaac ccctactact cgcatacccc 1200
aacaccaacc cacaggacag cgctcatttt cccacagaga atcaacatca actcacgcat 1260
ccacttcaca acattggcga gggcgcagca ctcggctacc ccgtcccccg cgcggaaatc 1320
cgccgcggcg gtggcgactg ggccgacagc gcaagcgact ttgacgccga ctgctggtgc 1380
atgtggggac getteggaac catgggeege caacetgteg teacettact gttggegege 1440
caacgegacg geetegetga etggaacgte gtacgetgee geggeacagg etttegegea 1500
cacgattccg aggacggcgt ctctgtctgg cgtcagcacc tggttttttt actcggaggc 1560
cacqqccqcc qtqtacaqtt aqaacqtcca tccqcqqqaq aaqcccaaqc tcqaqqcctc 1620
ttgccacqca tccgqatcac ccccatctcc acatctccac gtcgqaaacc gccgcacccc 1680
gccacatcca ccgcatcgca ccacccacat gcttcgcctc ggtcagatca cacgcttttt 1740
cetyteccat etacaecete agecaegytt cacaatecee gaaactaege egtecaactt 1800
cacgeegaaa egaceegcac atggegetgg gcacaaegeg gtgaaegtgg egegtggatg 1860
ccggccgaga catttacgtg tccaaaggat aaacgtccct ggtagacggg gtaggggggat 1920
ctaccagece agggategeg tetttegeeg ceaegetget teaecgatat ceaataaace 1980
catecocteg ccaegacgte teegegtate tttgtageet caagaateeg teeccaegte 2040
cacccatccc gagcactcca cacgccataa caaaccacgg acacgacaaa tgcatgcaaa 2100
cttctcattt attgtgtcta ctactctgtg ttgctacagg gagtgaagag ggtgaaggca 2160
aagaaaaaaa aaaggaacaa aataatagat tagcagaagg aataatccgt gcgaccgagc 2220
ttgtgcttct tttcttataa ggaggcaaat atactaggga aaacataaga ataggaagaa 2280
accgaggttt gggagaaaag ctgagataaa atagcgcatt ttccatacag aggttgttgt 2340
ttttgtggat cctaagaggt ttcaagtgcg aatctcaaag ttctcacgag aatattgtct 2400
tcaagtatcg acaactgtgg tccaagattt ttttttggtc tttttaggtt ctgcgaggga 2460
catcacgatg gatcgttgcg atgaagtcac gcgtacgcct ctggtgtggc gcggtgtcgt 2520
gacaggagag tgtgttttca gtgcagagct gtcttgattc ctatatccga gtatctgttt 2580
tetegtaagg aeggtaatet tetttggtgt aagtacatet aaaagetgea aactatattt 2640
taagggctgt ctctaggtgt actttgatgc tggagttttt cgctgtgttg atgtgaataa 2700
atctactact actattatat gcagaaagag tgattatgcc gagacaagat tgcattggct 2760
gaactgtttc aaaaacgcct acactctact tatccgtaaa cctaaggtaa tactatgtgt 2820
aagttgtttt tttttctttt tgtagtaaaa tggtgatacg tgcaattaaa actgtattcc 2880
atgtttccat cctttcattt caactttaaa ggcggctttg agagcgaaga agtgcgagga 2940
taaaaatgga tgactccttc gtgtccaggg agtcgactac tgcaacgctg attgattaaa 3000
agatggtctc cgatgatgat gttgttattg atcgaatcat ggtgcagaac ggcgacggag 3060
aggagegtgt eegeegeegg gaaggtggte tetttetett ttettttte aagaaatett 3120
ccatgtgttt atcgtagtga tcgaaatcga ctgatctcgg gttctttttg ttggtttctt 3180
ttcggttaat catgtattgt tttcttttt tacagaaaga tactttttt catgagcaat 3240
tectogocog gegeeggeat geogaggtgg ggeeactgeg ateageggea tgeegaegee 3300
gaccegggga tettggatte acceptttet etettetete tetacataca gacceggtgg 3360
caggageggt aaggaateat egtegtettt cattettega tgattatggt aatactaaat 3420
cttatctagg agcatataca tctaagattg gagtactagt agtcgtttgt ggtttctatt 3480
tttttttata tttatctatg acagtttttc tgtttttcgt tttgataata atataataaa 3540
aactcatgga cgtgaaatct ggcttggttg tggtgatttc attctcatta ttgttgtttt 3600
ctttccgtct tgcggatgaa gatgttgcga tgcggttgtt gttggtgttg ctatacaccg 3660
agagagatga tettttgtt ettetggtte attteetatg attgtttgge tgetgaeega 3720
cgcgtcagga tgtgcagggc atgcggggaa tcaggacegg acacgggata atttcatcta 3780
cctatacgga gatcgcggtc ctcgccatga ggatcgcgac aggcgcgtcg agggggcagg 3840
aacacccttg cggattgaca ttcttggtgg tgtttcgttg ttgtcggtag ttgttgttga 3900
```

```
cgatgaggat aaataaaaat gaccttgttt ttgttctgtt ttctcttgtt gggaatcgtc 3960
gactttgaat tottogagtt atoggaaago tgaggtacoo aaatgtotgt agotttttto 4020
tttttaccct cttgtttatc atctgcgatt cgtggtaggt aggagaggga aatgataatc 4080
gccgccgacc cgttccccag gaccagccta cgaggaacgg ataacgcggt ggcgacggca 4200
geggtggtgg egetgggggt ggeggeagtg gtaetgetga tggtagtegg gaeggaggag 4260
aggegatgca tacatacacg cgtgcatgct gcatgggtgg atggtacggc cgggagacgc 4320
ggaagagaaa ctcacataaa aaggtgacaa aaagagcggt tgaaaaaaaga aaacaagatt 4380
cgaccagaca gaagagaagg accggggctt ggcgaccctt ccacgactgc tgttgtcatc 4440
teggeteete egtettetee eggeeaeggg eggetaagte acegeegtte teeceateeg 4500
tecgagegee gacegaceag eeggeegatt egeeegeegg ggettetgga gaaegeeggg 4560
gcagcagcga tetggggaag etgetaaace cetgegtttt tatatggtag etetgeegag 4620
cgcgggctga cgcgttgggt aagcggaaag acgtgtgtga cgaaaagggg tcccatggta 4680
tttcacgtga cgatgaggag atacggtttg gagcacatac ggtttagaaa aagggagttg 4740
togtgacaag ggotgaggga cototgtoto catgtgtgta taaaaagcaa ggoacgttoa 4800
taatgtaaaa aagaacacgt tgtaaacaag ctattgctgt atcattcggc tgactatgct 4860
teatteggae tgattttett tteetaaegg egtaaettaa agtgattaae gtatgatatt 4920
tgttccccag agttatacta tagtcatcat cctaaaattc agatataaat gaacacatgt 4980
cqtatqqqat tattaaqaaa ccqaaactct ccacaqttca ccatcttctt cqtcattcaa 5040
ccgatgaccc actccgtaca acgaatcagt ctgctgcgtc atattgcaaa gcacaagcga 5100
cgtatgcgaa caacttgaaa cacaggctgt tgtattgacg accgttgtac cattattagt 5160
caccaccgtt ateccatgtt teccaccega tggaaaaccg tettetatea teaactgtgg 5220
taagatttcg accetgcgag gtattcagtt teetcatate cataacetgg attttateat 5280
taaaccccaa tattaaacac ttttttagta cccccaccc accaaaaaat gtgactggac 5340
eggtteetag eagetetggg agecatgtte aggttgaace acagetacag egaaacegag 5400
tecagtgace ggtaaccacg tecagecect gegtatgtac cagtecaage acgteeggte 5460
attqttctac acaggaaatc taactaggtc aacgcaattt tattccaccg ttacgcagaa 5520
tactaacaaa aaaacacaca aatttaacga attacacgta gtttattaca tgaaaactgt 5580
aagaacacca attcactaag cgatacaaca tttagctgac ttccaagtgc cacacatcac 5640
cactgtattc atccatgttt tcaccgaacc aacgagacag atcgaagaag ccagaatctc 5700
ccgactttaa attacataaa tccaacqtat tatgaccaca gctcgacaca caaatagttg 5760
cgttactatt cacagtagca ttacctatac ccgtaacgtt gcacaaccac tgatcaccat 5820
tgttaccaaa aacggttttc cacttagttg tcaacggatc tttcctatgc gtaatggtaa 5880
aattactacc agtcgtcgct tttagctcat tacgagtatt atccgcatcc acatatatca 5940
acgteatage taggeacget ataagtacce ecceeccaca atggaatgtt gecaaacegg 6000
ttctttcccg ttatagccat agcgttccca ggcaaaagca aacgccaaac ctaatgcagt 6060
gaaaageget tgeageeaga accagettat gtaccageea caateacate eggttattgt 6120
ttccacagga aatcctacca ggcaaagccc cgcttgtttt gttcctatct tgtttagcaa 6180
ttegtaaact gteageetag egacgteegt ttagateaaa agteaegtat atagegaege 6240
tgtttccatc cgtttccccg tcccgccgtt tccgaacaac ccacccgggt tcagacaacc 6300
gaccaccaac agaaatatac acacagacca ctgggagttc agttaaagat ttcatcaggt 6360
ttattttggc tgctgctagt cttttgcttc ttagaaaaaa aatacccata tagagaaata 6420
atgatagttt gacaacacat atggcaggga tttcttcttc atcaataaga tatgcaattc 6480
ccccagggag agactttcaa caattgaatt tacaaaaaaca aaattacatc aggagaaaga 6540
gaggatacat taataaatat attatatctg gtgtatatac tgaatgctgc tggttcataa 6600
ggtaacgatg ctacttttt taattccaag atggtttttc tttgttagtc ttttgttgac 6660
ttgctggttc ctaaaagttc gcaaaaacga ttgtgtgaag attttatgac gttggttgac 6720
tagttcatga gattctgctg tacgtgtgat ggttattcgc tggttcgttc taagatgagt 6780
ategractgt gtetgegatg gtegtetett actggeatte teteggetge etettgettt 6840
catgattgaa aaggaaaaaa ggactccgag ggcgcggtca tcttttactt ttcggttttc 6900
tegttggegg gteagaggta gteagateat gagaetgteg tggtegatga aactgtgtet 6960
gctcaagtga cgtccatttc ttgtacggag aaaaaagtca tcgggataaa taaggctata 7020
caaggegttg teaagegtge ggetetaaac aaattaageg atacaaaatt acagtaatae 7080
gaataataaa ttaccccct ccccctgtgg tcccccgaga cgagagccac ccatcgtgta 7140
ctctcgcacc acccacgacc acagaggag acgggacgaa gagacgacgc acagcgccat 7200
ctcctcctgg aggccggcga cgttaactgc tacagctgcg gcggcgaaga cagctgcgat 7260
ttgteggeeg acatgeegat ggtatgggeg geggeggeaa tggeegegge ageggggagg 7320
agaggagaga gaagaggagc ggggcgtccg aaggcgagga tggcatggtc tcgccggagc 7380
geceggettt tatggaacae tegegteegg ttgggtatea eecacaggaa gatgagteae 7440
aacttccaaa ccatcttgag acccgagtaa cggtttacag gtcgcacgcc agtcagctaa 7500
aaacagogga cagtoccacg ctgtttctgt tgtggctctc tccagtttcc tcatcaccgt 7560
eccegetetee geograteg gaagaatace accegetete atgeggeagt egateggeet 7620
cgacgaacga gacgcggcga cgcctctcca cggccgactg gttgtggtgg tgaaagaaga 7680
```

```
gcaccagcaa teecaggagg agcaacaagc ceteacatgt ecaggaggte ggggagaggg 7740
cctgtcggag atggccgtga ggcatcacgt acggcagctg aggagaaacg gagaagaaag 7800
gaaaattacc gtcaggggcc ggggttctta ttagagaaac agcacgtagg tcaggatcca 7860
gatgctaatg gcaatcatga tgacgatgat catgcaggcc aagacgcggc gcaccaatgc 7920
cgaatccaat agccgccgtg cctccggttg gtggccggcg gcatctagag acatgatttg 7980
ggggggaccg gcggcgcaaa aagacaggga gatggacagt gtcacggtgt tttgttataa 8040
ttaggacatg gggaccggaa gccgagacag agtactacag ggtgttgaag ggtaacgtga 8100
gggagatcat gtcatgggcg ggctgaagac cgtgcgggga ggattgacgt gtgcggtgct 8160
tgtggaacac ggtgttttaa tatgtatccg cgtgtaatgc acgcggtgtg ctttctggca 8220
ctcagcttgg taagctatgt ggccgtctgc gccgaaacca aagtcgccac caactgtctc 8280
gtgaaatcag aagataccca tttgacgtgc aagtgcagtc cgaataacac atcatctaat 8340
accggcaatg gcagcaagtg ccacgcgatg tgcaaatgcc ggatcacaga acccattacc 8400
atgctaggcg catactcggc ctggggcgcg ggctcgttcg tggctacgct gatagtcctg 8460
ctggtggtct tctttgtaat ttacgcgcgc gaggaggaga aaaacaacac gggcaccgag 8520
gtagatcaat gtctggccta tcggagcctg acacgcaaaa agctggaaca acacgcggct 8580
aaaaagcaga acatctacga acggattcca taccgaccct ccagacagaa agataactcc 8640
cogttgatog aaccgacqqq cacagacqac qaaqaqqacq aqqacqacaa cqtctqataa 8700
qqaaqqcqaq aacqtqtttt qcaccatqca qacctacaqc accccctca cqcttqtcat 8760
agtcacgtcg ctgtttttgt tcacaactca gggaagttca tcgaacgccg tcgaaccaac 8820
caaaaaaccc ctaaagctcg ccaactaccg tgccacctgc gaggaccgta cacgcacgct 8880
ggttaccagg cttaacacta gccatcacag cgtagtctgg cagcgttatg atatctacag 8940
cagatacatg cgtcgtatgc cgccactttg tatcattaca gacgcctata aagaaaccac 9000
gcgtcagggc ggtgcggcgt tcgcgtgcac gcgccaaaat ctgacgctgt acaatctcac 9060
ggttaaagat acgggagtct acctcctgca ggatcagtat accggcgatg tcgaggcttt 9120
ctacctcatc atccacccac gtagcttctq ccgagccttq qaaacqcgtc qatgctttta 9180
teegggacca qqqaqaqttq tqqttacqqa tteecaaqaq qeaqaccqqq caattatete 9240
ggatttaaaa cgccagtggt ccggcctctc actccattgc gcctgggttt cgggaatgat 9300
gatetttgtt ggegegetgg teatetgett eetgegateg caacgaateg gggaacagga 9360
cgctgaacat ctgcggacgg acctagatac ggaacctttg ttgttgacgg tggacgggga 9420
tttacagtaa aagatgcgtg tcgcctgccg aagacctcac catctcacgt acaggcatac 9480
ggcgtataca atcataatat totatattot gcatagagtt acatgcaaca gtactactac 9540
caatactgca tocatcacat cacccaacac tgcttctacc acctttgtga ccagcgtatt 9600
ttctactccg aataacaaca catcaacgac gccacacaca tctgtcacct cacaagcgtc 9660
aaccattggc aacatcacca acgttacctc cgacttgagt actttcacaa ccgtatattc 9720
tacattcaat acatcatatg ctaatatatc caatacggct gccactacag aattgatttc 9780
aacaaatacc aacactatat tatcttttac caacgtaaca gcaaacgcta catcatctta 9840
taacacaaca atcaccgtaa ctatcacgtc agatgaaact tcgcacaacg tatccactaa 9900
tactgeactt ataageacge catggettac aaattgeage gecacaaegt acaceaegta 9960
caaccqtact aactetteca acqettqtca cacaqaqaca acaatcatac qtttcaaaqa 10020
aactaataca acaggaatag aagggagtaa tgtcaccata aaaggtaatt ctacgtggga 10080
ttgtctttca gtcgcctgga tacgacatta caatcgatcc acacacggac atcatctagg 10140
tcatcgtaag aacgcacata cccaatcttg gtattggtta cgcatcctta cctctcatac 10200
tgtatgtcat tctcaacatg aaagaccttc actgtaccat gacttatgtc gttcgtgcaa 10260
caacacaqaa ctacatctqt acqatctaaa tatcaccaat tccqqcaggt acaqcaqacg 10320
ttgttttaaa gaaaattact tcacaqqaca tcacqaaqat qaaaatttct acctattagt 10380
aacaccaaaa aatcatactg aagctattaa tgctactttc gtttgcccta gatacaacac 10440
cgatatcgaa aatgaagata gagagaaagg aagtcaacat actaacaata cacatcacca 10500
caaacqtaat ctctatcata qctcqcaaaq aaqccqcacc qtatqqacca tcqtqttqqt 10560
ttgtatggcc tgcatagttc tgttttttgc acgacgagcc tttaacaaaa agtaccatat 10620
gttgcaagac accgtcagtg aatcagaatt cattgttcga tatcacacag aacatgaaga 10680
ttgagetaeg ttteegggea gacatettat gaagetgaae aataaaetaa aacattetgt 10740
aaggeteage gtteaaagga atattaatge eeattgageg agaactaata ttgeaatgga 10800
ctggcgattt acggttatgt ggacgatact aatatccgcg ttatcagaaa gctgcaatca 10860
aacctgttcc tgtcaatgtc cctgtagtac taccgttaac tattccacta gtactgagac 10920
agccacatca acatacagta caacagttat cagcaataaa agcacttcag aatctataaa 10980
ttgctctact gcaactgcac cagcaaccac cgtttctaca aaaccgtcga aaacaaccac 11040
acagatatco acaacgacaa atacaaacgt tgagactacc acatgtacca acaccaccac 11100
gaccgttact tgtgatggtt tcaattatac agtccataaa agatgcgacc gcagttacga 11160
ggtaatcaac gtaacaggat acgttggtgg caacataact ctaaaaaatg caatcagact 11220
gagaaatggc acaatgtaga ctggattcat tatgagtacc ccacgcataa aatgtgcgaa 11280
ttaggcaact atcaccaaac aacaccacgg cacgacatat gttttgactg caacgacacc 11340
tecetaaeta tetaeaaett aaceaeaaga aacgetggaa aatataeeag geateaeegt 11400
gataacggtc aagaagaaaa ttactacgta acggtgttaa ttggagacac aacgttatcc 11460
```

```
actottggca catgccctgt aagatataaa gaatctagga acactgaaaa caccattgga 11520
agtaacatca taaaaaccat tgagaaagct aacattcccc tgggaattca tgctgtatgg 11580
gcaggcgtag tggtatcagt ggcgcttata gcgttgtaca tgggtagcca tcgcattccc 11640
aaaaaaccgc attacaccaa acttcccaaa tatgatccag atgaattttg gactaaggct 11700
taacatgcac atcaataaac tttttttaac caataacatg tctctgtttt tttttgttaa 11760
caacctatga tataaaqcqq tatattcaat cattactaaa caaaaaaaca tgggcatgca 11820
atgcaacact aaattgttat tgccagtcgc actaataccg gttgtaatca tcctaattgg 11880
tactctagtg cccatacttt tacatgaaca aaaaaaggcg ttttactggc gactttttct 11940
gcaaagtcaa catgtagaag cacccattac agtaacgcag ggagacacag tctacctaga 12000
tgctagcaat aatccctgta attattccag cttttggtac cacggtaatt gcgaactttg 12060
tggatggaac ggatatetac gcaatgttac acattactac acaaacacat cgtgtteece 12120
gcaattcatg tgcataaacg aaactaaagg tctgcagtta tataatgtaa cattaaacga 12180
ttcaggtgct tatactgaac acgtttacga atgtgatctt tcatgtaaca ttactactta 12240
taacgaatat gaaatactca attacttcga taactgtaac tacaccataa atagcaccaa 12300
gcatattate acceptggtgt etteaceptea ttetaaacaa acaaatteee aceptateeae 12360
teacgetggt tgggeageeg eegtggtgae ggtaattatg atetaegttt tgateeactt 12420
taacgttccg gcaactctga gacacaaact acgaactaga aacaacgtaa atcgcatagc 12480
gtgattacaa agtatcgaca ctaatttatc caagataaaa tttgattact ccgtgcggtt 12540
ctcaaaaact gtaaggtccc gcttttctac tccatcatga aggatcgcaa tagaatactg 12600
ctatgtatea tetttatttg cateatgtge etcatttgta tttaetttaa acgtegttgt 12660
gttettaete egteteeaga caaageggat etgegagtgg aattteeete gttaeeeeeg 12720
tgtatcggca tacaatgtgc tgcatgagaa cacgcgtgac acatagcgta cccctggacg 12780
gtacagttta tgataacgtc attcagggga agtatacatt actatcgacg tgttatcaca 12840
gaacacacag attttctgcg tgttttataa aagagcgtct cgaagcagct tgagccacac 12900
tacggtccag atgacgagcg taatcaaaaa tatgccgcgc agtagtcgaa agccgtactg 12960
agegtgegag gegggtaggg tgeegaacga eggatatgeg tegttgteat ettegaetat 13020
aaggatcgcg accgagtctt cggccatggt aaacgtcacc ctgtgtggct ggtatgtagc 13080
gtatccggtt tggaattgtt ctgctccagc tcgggggata gtgaggaatt ctcaagggat 13140
acgggaccca atgactggat aagagaaggg tttttccccg taagatgatc ctcgtatcac 13200
atgaggtctg gatatgtata aatgaagagt gaaataggca cagggaatca gatgccagcc 13260
tegtgatgea geegetggtt eteteggega agaaattgte gtetetgttg gettgeaaat 13320
acateceaec ttaagegatg agtecataaa geaeegttgt eegggtaegg tgaaagtgae 13380
toggattgta gcacgtccct tttttttgtt tttgtatcgc ttatcgccac tgacagtgca 13440
atattttgat cgtgaggctg agtatggtta tgatgcttag aacgtggaga ttattaccaa 13500
tggtactact tgccgcgtac tgttattgtg tttttgggac ttgttcaatc ggcacgacga 13560
ctgctcccgt ggaatggaag tctcccgacc gtcagattcc taagaatatt acttgcgcta 13620
actactcagg gaccatcaac ggcaacgtta catttegagg tetteagaac aaaacggaag 13680
actttttgca ctggttgtta gggtgggtc ataagtccat ctgttcgttc ttcccgaaac 13740
tccagggcaa ctataacgaa caacattaca gatatgaagt agcgaacctg acgtataact 13800
gcacctataa ccgcttgacg ttgctaaatc tgacgacgga aaacagcgga aagtactatt 13860
ttaaaaggga agatgcgaat ttcacctttt attactcttg ttacaacctg accgtgtcct 13920
aaagaacgca cgtgaagttc cacagagccg cgtggctgta gctattgtgt ttacgttgct 13980
tttgaaatgt taagcgtccc tacggcgcta acatgtttct aggctactct gactgtgtag 14040
atcocggcct tgctgtgtat cgtgtatcta gatcacgctt aaagctcgtg ttgtcttttg 14100
tgtggttggt cggtttgcgt ctccatgatt gtgccgcgtt cgagtcctgc tgttacgaca 14160
tcaccgagge ggagagtaac aaggctatat caagggacaa agcagcatte acctccageg 14220
tgagcacccg tacaccgtcc ctggcgatcg cgcctcctcc tgatcgatcg atgctgttgt 14280
cgcgggagga agaactcgtt ccgtggagtc gtctcatcat cactaagcag ttctacggag 14340
gcctgatttt ccacaccacc tgggtcaccg gcttcgtctt actaggactt ttgacgcttt 14400
tegecagest gtttegegta cegeaateea tetgtegttt etgeatagae egteteeggg 14460
acategeeeg teetetgaaa tacegetate aacgtetegt egetacegtg tagetagtta 14520
gccagetgtg tatagtttgt tgtgttttgc ttttgcatat ttgttttcag tcagagagtc 14580
tgaaaegggg tgggagggac ttttaegggt aatgeatget aagatgaaeg ggtgggetgg 14640
ggtgcgcttg gtaactcact gtttgaatac gcgctcacgc acatatgtag cactcaacat 14700
gttagetttt geeegeaege eeeggggegt geegagetge etttttaata aagtetgggt 14760
ttccagatac gcgctggttc tgattttgat ggtttgtgcc tctgaaagct ctacgagctg 14820
ggccgtgaca tccaatcgac tgcctaactg tagcacgata actacaacag cgggtcaaga 14880
cgctgaattg cacggtccgg caccgttaag ctgtaatgtg acccagtggg gacgttacga 14940
gaatggaagc acaccegtat tatggtgcac tttatgggga tcacgcacgc gagtctcatt 15000
aggacaccgt gtagcgtttg gctgttcttg gaaaacattt tttatttata acgtttctga 15060
aagtagtggt ggcacttatt atcaaaaagg ttacaactgc accgacaaac atataacact 15120
atcttgtttc aacctaacgg tggttcctcg agcggttcaa agcacaacca ccgtaatgac 15180
acceaeggtg gttacaaact ccacattcag tgtgtcactt gttgcgtcga gactgacgac 15240
```

```
aaattocago gogtttagac acgotagtta toaacggcaa cagogtgtog gaaacgggac 15300
gttatccaag aacataacta acttggcatt cacctacggc agctggggcg tcgcgatgct 15360
gctgttcgcc gccgtgatgg tgctcgttga tttgggtttg cctcaatcgg cttggcgacg 15420
ctggcgaagc cacgtggacg atgaagaacg tggtttgtta atgtaggaaa taaaaggcac 15480
tgtttgagca tgactgtttc caaaccgtaa cgtggtaaat aaatcatggc ttccgacgtg 15540
ageteceate ttetaaeggt tacacaatee egttggacaa tacateatat gtacaataaa 15600
ctgttgattt tggcgttgtt tacccccgtg attctggaat ccatcatcta cgtgtctggg 15660
ccacagggag ggaacgttac cctggtatcc aacttcactt caaacatcag cgcacggtgg 15720
tttcgctggg acggcaacga tagtcatctc atttgctttt acaaacgtgg agagggtctt 15780
totacgccct atgtgggttt aagcctaagt tgtgcggcta accagatcac tatcttcaac 15840
ctcacgttaa acgactccgg tcgttacgga gcagaaggtt ttacgagaag cggcgaaaat 15900
gaaacgttcc tgtggtataa tttgaccgtg aaaccgaaac ctttggaaac tactacagct 15960
agtaacgtaa caaccatcgt cacgacgaca ccaacggtga tcggcacgaa aagtaacgtt 16020
acggggaacg ccagtttagc accacaacta cgtgccgtcg ctggattctt aaatcagacg 16080
cctcgggaaa acaacacgca cctggccttg gtaggtgtta tcgtatttat agctctaata 16140
gttgtttgta ttatgggatg gtggaagttg ttatgtagta aaccaaagtt atagtgatgt 16200
gctttttatc agggagaagg ttttgtgcca acaatgacta accctgggct atatgcatcg 16260
gaaaattata acggaaatta tgaacttacg gaagccgcca atacagcacg tacaaatagc 16320
agtgactggg taacgttagg aaccagtgcg tcgctgttga gaagcacgga gactgcggtt 16380
aaccctagca acgcgactac ggttactcca caacctgtgg aatacccagc tggggaagta 16440
caatatcaaa gaacgaaaac acattattet tggatgetaa ttattgecat aatteteate 16500
atttttatta tcatctgtct gcgagcacct caaaaagtct acgatcgctg gaaagacaat 16560
aaacagtacg gacaagtatt tatgacggac acggagctgt gatgaactac aatgtataga 16620
tacacqtqqc tqctttqqtq qataacaata ttqcttcqta tacaacaqtt ctatcaatqq 16680
tggaaaccag atacaacgtc atgcattcag aaaacgggat atgaaggtca aaacctcagt 16740
ctgcctccta gtaatgcatt atcatctaaa gactatactt tttcatggta taaagattca 16800
cttaaagccc ttaacatgtt atgttattat actgaaaaac ttgaagaaat agatagcaag 16860
ccagatacta tacgacgatg ttttttgaat catacattgt ttcttattaa tttaacaagt 16920
cactatagcg ggatttacta cttcgattct ctatacacat atggttgggt attacggaca 16980
cctctatgtt acaatgtcac tgtatattcc atatatcaaa cacacatcca cacaactata 17040
ttgctctatc cgcctacgtc cacatataat tcattaacta tatcatcatt tacctcaacc 17100
aacttaacac ataccgcggt ccactatgcc gccggtaacg ttgaagcaca acacgatact 17160
gccaccccac atacaatgtg gatcataccc ttagttatcg ttacaacaat tatcgtttta 17220
atttgtttca aatttcccca gaaagcttgg aataaattca cacaataccg atacaacagt 17280
atgctcaccg ccgcttaaag aatcaccgtc gagaaaacta aaacgtaaaa agaatggcca 17340
tgtacgttta tttttcagct cactgtttga ataccgtaaa cataatgacg tacatatacg 17400
tgattataca acaggtgttt gtgttatgcg gcgactgatt aaccatatcg tgaaccatga 17460
tottttccga tggtccgtca tgaccgcaat gatattttac aggtattccg aaacctgtat 17520
ggaggtcact gtcagagtag gtgatccagt taccctcggt agtggacatg gttatcatcc 17580
aggacaaaaa gtacactggt ataaccagtc atgcgtcggc attagcaacg gcgaaaatac 17640
gcatcctatc tgcacctacg accetectaa acctggtaga cgaaagacaa tgaaaaccac 17700
toogttacca toaccactgt tgtacgagtg toacaattoc acattaagca ttottcatgt 17760
aaacgtctca gatcccaaaa actattgcag gcgaaaatgt ccaccaaacg gtaactgtga 17820
atttcccaca tgttttacgt tatcactgat ttccagaacg acaaccacca gaaaacccgg 17880
acaaaaaact acgttgtcgc gattaaaaac cacgccaaat aaacatacgc agcacaaaaq 17940
atccacgcga agaacgtcac ctagagatta caatgtaacg ggtctgccga aaggctttgc 18000
ggactegttt accggtaacg tagaggcaca tagagccaaa gatgccgcac acagegcatg 18060
gatecteatt gteateatea ttateatagt egteatttta tttteettea agatteetea 18120
aagactcaga gagaaatggg acaccagagg atacctttac aaaggaaccg acggcctgcc 18180
cactacggac tacttatcgt gagcggacgg atatctccgg tttcaaaccc actgtttgaa 18240
tatagggaca gtccctacgg aacctgagaa catgtggaaa tcacctgtgg tagaatgctg 18300
ctcaggtaca ttacctttca tcgtgaaaag gtactttacc tagcgatcgc atgcttcttt 18360
ggtatetaca teagttteea egaegeatge attetggtae etgetaaagt aggtaetaae 18420
gtcacattga acgcggtaca tgtgcatgac ggtgactatg tgtactggtc ttttggtgga 18480
ggtggagcta atagattaat gtgtcgctat acaccaaggc tagacgaaat tcacaaaaac 18540
accaatcgaa gtttttcatg tcttacaaat cacagtctcc ttctcatcaa tgtaacggaa 18600
gaatatactg attactatcg caccatgacc acattcgtac atcagtccca taattggcac 18660
aaccaeggea acaaatggac tttagacaca tgttattatg tataegttac ecaaaacgga 18720
acacttocca ctaccaccac caaaaaaccc actacgacca cgagaacgac aactaccacc 18780
acaacaaqa aaacaaccac cacgagcacg acaacgacca ccactaccac caagaagacg 18840
acqueaque etacceatca togacactee aateceaaaq aatecaceae cectaaaace 18900
cacgtagaac ttcacgtcgg tttaggagcc acagcagcgg aaacaccgtt acaaccaagc 18960
ccacagtacc aacacgtggc tacacacgcc ctctgggttt tagcggtcgt aatcgttatt 19020
```

```
atcatcatta tcattttcta ctttcgaata ccgcaaaagc tgtggctgct ctggcagcat 19080
gacaagcacg gcatcgtgct catccctcaa accgatctgt gagcaagtcg cgtaggaaat 19140
gattgcatga aatcactgtg aaacgccaac tccgtgccag ctggcggc ggacaggcct 19200
ttgacgtatt tgaagccagg cgcgctctcg ataccgaaag gatccgaggg ggctttccaa 19260
ageogacyte cetyatteee tteataaage tyttgacegy ceetagaaag accaagagea 19320
tgctgtgggc ccactgcggt cgcttcttgc gttatcatct gctcccgctg ctgctgtgta 19380
qactgccatt cttactcctt ttccaqcqqc cqcaqtqqqc ccacqqcttq qacattqtcq 19440
aggaggacga gtggctacgg gagatacaag gagcgacgta ccagctgtcc atagtgcgcc 19500
aagccatgca gcacgccgga ttccaagtca gagcagcgtc ggtcatgacg cggcgaaacg 19560
ccgttgacct ggaccgaccg ccgctttggt cgggatcgct cccgcatttg cccgtctacg 19620
atgtgcgttc cccgcggccg ttgagaccgc cgtcatcaca gcatcacgcc gtatcacccg 19680
aactgccgtc gcgagacggg atacgttggc agtaccaaga gctgcagtat ctggtggaag 19740
aacaaeggeg gegaaateag tegegeaatg egatteegag accetegtte eeeceteegg 19800
atccaccatc gcagceggca gaggatgcac gagacgcgga cgcagaacgt accgaatcac 19860
cacatagtgc agaaagcacc gtcaggcacg acgcgagtga gaacgcagtg cggcgacggc 19920
acgaaagacg gegetataac getetgaegg teegcageeg ggaetegetg eteetgaege 19980
gaatacgctt ctccaaccaa cggtgtttcg gacgcgggcg tctgagacat cccgcgggaa 20040
gcggtcccaa caccggcgga ccgcgacccg gcggtgcggg actccgtcaa ctacgccaac 20100
aactgacggt ccgctggcag ctgttccgcc tacggtgcca cggttggaca cagcaggtct 20160
ctagccagat cagaacccgc tgggaggaaa gcaacgtcgt gagccagacg gccacgcgag 20220
tacgtacgtg gttcgtggaa agaaccacgt tttggcgtcg cacgtgggtt ccgagacaga 20280
accoggegge egaagegeaa gaactggeeg teatacegee ggeacecaeg gtgeteegge 20340
agaacgagga accacgtcaa cagcttacgg gagaggagac aagaaattca acgcacactc 20400
aacgtgaaga agtggaggac gtttcgagag agggcgcgag agaagggaat gatgggagcc 20460
gagcaagtgg aaacgacgag agaaggaata atgcggggaag atatgatgat gatcatgagg 20520
ttcaagagcc gcaggtcact tatccagcgg gacaaggaga actgaatagg aggtcacagg 20580
aggagaacga ggaaggtgga ccgtgtgaat cgccgccaat gacgacaaat acgctgaccg 20640
tggcctgtcc gccccgagaa cccccgcatc gtgccctgtt tcgtctatgc ttaggactgt 20700
gggtetegag etacetggtt egaeggeeca tgaegattta gaatacaeeg ageeatteet 20760
ttatttcccc ccatccccqq tcqcttatqc qtqttaaaca ctaccaataa aqataatctq 20820
ccaatcgcac cttatatata atatgtggtc gcgtgtggtc tttttaagga gctctgaaac 20880
acagacaggt atgggeggtg gteggetgee geegetgtgg etgeegetae tgategeetg 20940
gagegagtgg ggeaactget geetegatge geeteeggtg gtgegttege cetgtetgea 21000
geeggtgege gaeegeaace gegageggaa eeegggetea eegeagttge tgeettaegg 21060
cgaccgtctg gaggtggcct gcatcttccc cgcgcacgac tggccagagg tctctatccg 21120
agtocacctc tgctactggc ccgagatcgt gcgttcgctg gtggtggacg cacgcagcgg 21180
tcaggtqtta cacaacqacq ccaqctqtta catcqccqqc qqqcqctqqc qcttcqaqqa 21240
cggcggcgcg gcgcagcggc tgagcctctc gtttcggctc atcaccgaga ccgcgggcac 21300
ctacaectge gtgetgggea acgagaecca cagectggeg accgagaeca eggegetggt 21360
ggccgacgtg cacgacctgc gccactcgga ccgctcctgc gacctggctt tcggatcgcg 21420
ctcacagacg cggtacctgt ggacgcccga tccctccagg ttgcgcagta taaactgcgg 21480
ttgggagggt gaacggcacc gcgtagtcca ctacatcccc ggcacctcgg gtttgctgcc 21540
ctcgtgcgag gaggacgagc gcgaactgtg cgtgcccttc atcagccaga gcattgcgga 21600
caacaactgc agccgccgqc atcgaqttga cggcgctagg cggcgctatc atctacqqag 21660
ggattactgg ctgacggatc cgaagatcgg gttgctggcc gcgggatcgg tggccctgac 21720
ctccctctgc cacctgctgt gctactggtg ttccgaatcg taccggcgtc tgaacaccga 21780
ggaggaaage gaggeggegg aggaaactge egegggagaa geetetgegg tageggegge 21840
ggccgtctct gaggaagagc agcggcggga gtaaacgagg agagccatga agcggatgat 21900
tegeagteae ggeaggaaaa eggaatgtea gatgaegage geeggegage gaegeggete 21960
cgccgtcggt gcgcccatct gcggcagcgg tacccgacgc ggcagcggcg ccaacgaacg 22020
cogogactee gacgteqqte ccateqeeca caqtaqeqqt accagacqeq qtteqqeqaa 22080
tqaaacqtcc qcctqtacqc qqaccqatca ccaqaaqqcq qacattqqqc tqtqqttcat 22140
qtttctqqtt tttqqactqt qttcqtqqtt qqcqatqcqq tatcqcqcac aataaatttt 22200
gaatcgatgt caaggaacgc gtgttttgta ttttattggg aatattggcg gggataaacc 22260
tgttteggat gtttaecett aatettaeeg gggaeetegt tgteetetee teettettee 22320
teggacaceg ggetecatge tgacgtaggt acegaetggg gteaaaagee tgggtaetta 22380
cgctgggatg ggtgtttttt gttctttgct tatctgcctc ttcctcgtgt gctgttgacc 22500
tgggtagcaa gtcctccaac tcgacctgcc gcttgaatgt gacggagttg gcctcgatcc 22560
atectgggga aacgtggacg ttacacggga tgtgtattte tatetgetae tacgagaatg 22620
tgaccgagga cgagatcatc ggcgtggctt ttacttggca gcataacgag tctgtggttg 22680
acctgtggtt gtaccagaac gacacggtga tccgcaattt cagcgacatc accactaaca 22740
tettgeaaga eggactgaaa atgegaaceg teeetgtgae taaactgtae accageegea 22800
```

```
tggtcactaa tettacegtg ggccgctatg actgtttacg etgcgagaac ggtacgacga 22860
aaataatega gegeetetae gteegattgg getegetata teegagaeeg eeeggateeg 22920
ggctcgccaa acacccctcc gtaagcgccg acgaggaact gtccgcgacc ttggcgagag 22980
acatogtgtt ggtctcagcc atcactctgt tcttcttctt gttggcccta cggatccccc 23040
agggactgtg tcagcggctg cgcattcgcc tgccgcatcg ataccagcgg ttacgcaccg 23100
aggactgaac ggataaccgc aaaggccacg tgcaacgttc acgctgctat aagaaggcca 23160
tgtcccccgt ggacgggtct ctttgacacg agcgcggcac gccgttgcca cgagcatgga 23220
teacgegete tteacacact tegteggeeg acceegteac tgteggttgg aaatgttgat 23280
tetggaegaa eaggtgteta agagateetg ggaeaceaeg gtttaecaea ggegeegeaa 23340
acatetacet egacgtegeg eteegtgegg ecceeagagg eccgeegaga tteecaaaaag 23400
aagaaaaaag geggeegtee ttetattttg geaegatttg tgetggetgt ttegaegaet 23460
tttctttcct cgggaggact cagagccact gatgtcggat ccggcacggt ctcccgaaga 23520
ggaggagtaa acaacacacg gctaagagga tacatcatca aagaagatag gaggggtcaa 23580
aacgcggact gaaagtatat aacgccgatc atgtccgagg aactgttaat aaaacgccat 23640
gatgacaatg tggtgtctga cgttgtttgt gctgtggatg ttgagagtgg tgggaatgca 23700
cgtgttgcgt tacgggtaca cggggatttt cgatgataca tcgcatatga cgttgaccgt 23760
tgtggggatt tttgacgggc aacacttttt tacctatcac gttaattcca gcgataaagc 23820
qtcaaqtcqq qccaacqqta ccatttcttq qatqqctaac qtctcqqcqq cctaccccac 23880
ctacctggac ggggaaagag ccaaaggtga ccttattttt aaccaaaccg agcaaaacct 23940
gttagagctg gaaattgcgt tgggttaccg gtcacagagc gtgctgacgt ggacgcacga 24000
gtgtaatacc acggaaaacg gtagttttgt agccggttac gagggatttg ggtgggacgg 24060
ggaaacttta atggagetea aggataacet gacactatgg acgggeecea attacgaaat 24120
tagttggttg aagcaaaaca aaacgtacat cgacggtaaa attaaaaaca tcagcgaggg 24180
ggatactaca atacaaagga actatctcaa gggtaattgc actcaatggt ccgtcattta 24240
tagegggttt caaccecccg teacceacce agtggtaaag ggeggtgtee gaaaccagaa 24300
tqacaacaqa qctqaaqcat tctqtacatc ttacqqqttc tttccaqqqq aaattaatat 24360
tacttttatt cattacggtg ataaggtgcc cgaggatagc gagcctcaat gcaatccgct 24420
actteecace ttggatggga ettteeatca gggatgttae gtagecatet tttgcaatca 24480
aaactacacc tgccgcgtta cacacggtaa ttggacggtg gaaatcccca tcagcgttac 24540
ctcacctgac gacagttect cgggggaggt ccctgateac ccgacageta acaaacgeta 24600
taacaccatg accatcagca gtgtcctcct agccctgctt ttatgcgctt tgctattcgc 24660
gttcctgcac tactttacca ccttgaaaca atacctacgt aacctggcct ttgcgtggcg 24720
ctategeaag gteeggtegt catgaceage aacgeeetgt atgagetgtt tegaegtagg 24780
ttaccgcgtg cccccgtcaa cacggtcatg tttctcacgc gacgcactcg tgatgggttc 24840
tgcggtcggt tgacgtccat cgccacgaat tcccactaca ctatgttcgt gttagatcac 24900
gggtccgtgc gcatcgagcg accgagtcag tcagaagtgg attgcgccag tttaatggaa 24960
acgctgaagc ggattcggtt acgaaattcg tgggtagcgt cagaagacga gctagatgtg 25020
agtcgcgggg acgcgtgaca caaaacgcgt tcaggattaa cgtaggtttt cgaaataacc 25080
tacgtccgtg agtgacgcgg tttcgtgttg aaacccgcgc cggttctcac ggtggtttat 25140
gatgaaaccg gcgttgggga tctacgcggg ttcctcattc aacctgcgaa aagaggaagt 25200
tgcggtaaaa ccacgtcaat aaagacgtca atgacacctc aatgttgcgt tggaacggtc 25260
tttatatata caaacgccgt tatgttcagt gtccggcaag atgctcggga tacgggctat 25320
gctggtgatg ctggattact actggataca gttgataaca aacaatgaca ctcgaagcaa 25380
caataccgat accatctttg tatctctcct taccggggcc aacggagtta ctcgcacagc 25440
categggggt etgeatteaa actaeaceaa ettaacegag geatteagat teacteeage 25500
aaacacaaca actaactett ccaeggaggg taattggage gtgactaace taacggagag 25560
ttgcatcaac cgcggtgagt cctatctaac taccatctgg cttctgaact gcgctgacaa 25620
caatacttat tootactcto quaatoccta taaccataca attoacactt otaaaaatac 25680
agttteggga tatetettet teggeatgtg eeagetatgg aaagattggg ttactaatge 25740
ttctcacgac actgtcagaa ttcagtcgtt gggaaatgaa atacgctgca tgctgctccc 25800
tagacagtat acceteaacg ceaeggtgga atggtacaac aaatetgaag gtgacgtace 25860
agaagaattt atggactatg ttateetgae eccettggea gtgettaeat geggaetgea 25920
ggaagettat atactegaca agggtegtag atacatgtat ttgtttteeg tgteetgege 25980
gggaatcaca ggtaccgtat ctattatact cgtctcccta tcgctgctca tcctcatctg 26040
ttactatege tgtggeegge ttetgatatg eccaegegge tttgaactet tgeeagaatt 26100
cactgaggaa gaggaggaaa aagaaaaatt gttaacgtac aaggacattg aagtccaggt 26160
gcctateege aegeggegge tgctegteee ttggateegg gagageaaaa tgtgggtaet 26220
accacececg etgectecae gacetececa ettaatagaa tteeegeegt etecteegee 26280
gtcgcctggg cccatgcaca tggtggtctg catgccagca tgacggactt tgaactttga 26340
qccccaaqcq qtacqqacta catattttcc ataaatctac actqaacttq aqcacaaaaa 26400
tactgacaat ggactgaata tacagacttt tatatgatcc ttgtacagat gtaaataaaa 26460
tgtttttatt taaaactggt cccaatgttc ttcgggaatc atggggtggg gacgggggac 26520
gcggtaagga gcaaaaccgg gtacatgggg gggaacatcg tccagcagta gcaccagcgg 26580
```

```
attgggtagg ggttgctgcg gaggtcggtc gatgacgatg tcgatctcca tcggcagatc 26640
eggeaacate tettegtete eeteacegae eageactegg egetgttetg gatgtatatg 26700
attttggaaa agcctccgac gagctcgcgg cgcgtagaaa gccaagcggc gcaagggccg 26760
gegageeega aagteeatge geacagatgg catgagteet tgagtgaegg tggtgagetg 26820
gggaacaggg ctacctccca tcgcgacggt gacagtggat ccatgagaga ggcgccgcac 26880
gctgcatggc taaataccgt gaatcccctg acgtcgtctt tcgtcccgaa cgcgtcatgt 26940
tgggggcgag gcgtaaaccg tcgaggttga aaaaccgcgt atctgcgacc cgtccggact 27000
acgttgtttt tcagaagegg ccacatgace tcgagatgte gteacccaag gtatttaacg 27060
geacacagee agacgegtte gteageageg aegeegacaa gaceteagea tggeteggag 27120
getatggate ttgagettae tageegtgae ettgaeggtg getttggegg cacettetea 27180
gaaatcgaag cgcaggtaaa cggaatctgg ggaattcaac acaggtaaga aatacaaaaa 27240
ataacgtgat tgtgaacgcg gttatcgtgt ttttgcagcg tgacggtgga acaacccagt 27300
accagegetg atggtagtaa taccaeeece ageaagaaeg taacteteag teaggggggg 27360
tecaceaeeg aeggagaega agattaetee ggggagtatg aegttttgat tacagaegga 27420
gatggcagcg aacatcagca accacaaaag actgatgaac acaaagaaaa tcaagccaaa 27480
qaaaatqaaa aqaaqattca qtaacaqcaq accccaaqqq ttaacqatta tqttqactac 27540
cttgtttttt attaaaaagc tgtaaggttt tgctctaaaa acaccccgcc tccggtcttt 27600
tttcttttgt attcggcacg cgaaacacgg tttcttccca tagcctgtct aactagcctt 27660
cccgtgagag tttatgaaca tgtatctcac cagaatgcta gtttgtagag gctatgcggg 27720
atgctgcggc ggcgcgacct tccctctcca cccagccccg tcaaaacaca cgcgactcga 27780
goggttogta tgaaaaataa aaaacagott tttatttaca ggaacgggga aaaaaaaggc 27840
acacggtccg tgggagacgc gggttcacgc gtcgtcaaaa agttggtggt ccactccgta 27900
aggacaggta ggcttattta gcttccgcat gctcctggtt ccgtaataaa tgccgttttc 27960
gtggcagcgt gtcatgccgc gagtcacaaa ctccatcaaa ctgtcggcca cgatgcaaac 28020
gtgctgattg ttggcagcaa agacgcgcat acagtcgtcc acgaagaggt tgatcacgtc 28080
gtaggggete accaaccage etaaaggtte caegtggtta etgeegacca tgacceteca 28140
gtcgttaatc tcgctccagt cgtacagccg aatcgtggag acgcgaatga cgctgtaatc 28200
acccatgacc atgagtcggc cgcgatacgt agcacgccac tgcgcgaacg cgtggatgtg 28260
catgcagccg gccagcgctc taagcgaggc ggtgtgcggc agctcctctg ggacggtgat 28320
gaagttgcag cgtcgcaaac cgatgttgag aaattcagtg atgctctcgg ccacaaaggt 28380
caacgagtca gagtagatgt ggtcggtcca caggtacatg gcgcccgagg cgcccaggta 28440
cagttcagac ggcacgttgt gatcgccctt gtgtttaaga aagttgtagg tgcagatgct 28500
gccgacgaaa cgcagcggct cggggcagca gaggtagctg gccagacgct gtgcatcccg 28560
tecttegteg egeaceaage geeagegacg eeggataaeg aggeageggt etttgggeea 28620
gaccagggcc acgcgttgcc cgggtttcca cggtcgcgac gtcttaggag gcctccagcg 28680
gtcgagcaga ttgagaaaac agtccttgat taccgacatc gcggtcgcgc gtcggtggac 28740
aaaaagaaat cgggccgatc cggaaaaaaa aaacgacggc aaaacaccgc cgtgctcgag 28800
cgaagggtgg cggagggcca gaagaggcgg ccttgacggc gttggcagcg aaaaaattgg 28860
cacgcgagte aaacgggaag tagcgtcggt gttttatgcc ccaagcagcg tcgtcgtcac 28920
tegtggegte acagteaacg gtgetgaegt cetttgggge agtegggeac gegategtag 28980
atgccgttgt ggccgctgaa acgtcggttt tcaaacagca ggttaagtcc cagacacatg 29040
aacgtgttga gattatetee cacceggatg tageggtegt egegeaegte geaggegtag 29100
acggccccqq tataggcgac qacgatqqqq ataaggtcqa cqqqccaqcq caaqtqaqqa 29160
aagggegegt tetegeeett gaggetgaeg gtteeeagge egagaaegeg eatteegaaa 29220
gcggttttga tgttgcgcag caagtgaccg ccttccacgc tgttttcgaa acacctgagg 29280
ttgcatagac gcagttccgt tcccggcggg tacgtcaacg gcatgaactg cccgtggtgg 29340
eggatgatga ategegecat ggtatecaaa eegaggetee aggegegeaa cagegggega 29400
aagtagcgct taaccaacga cgaggtcagg tagcgcatgc agtgcagggt ctcgacggcg 29460
cgcagcccga cgcgcgcaaa ctccatgagg ttgcgggcca ggtagtagac ggcggtgtcc 29520
togogtacat agcaaaaaac atageeeteg teegagatga ggcacacage ggtettette 29580
tgctgatecg gcgacaacac gccctcgttc acgaagcgac ccacgaaggc caggcgcgtc 29640
tggcaacaca ggtagtgact ccaagcette acgtectecg gtttgaagte etegteegte 29700
tegateteet geageactag gttecageee ggeggeeaga eeaegggeaa eacetggeet 29760
qcqttqatqc qcacqtaaqc ttccaqacaq cccaqqccqa actcqqccqt qaqcqccaqq 29820
ctagccagat cgctcatgtg acgcgccgag tcagtgggcg agcccggggg cccgtcgcac 29880
accacgetee gtettettgt ceteacegeg gecagegtgg egaggacaet tteegegeee 29940
gaggetgtat etteggtttg eeegeeggag eeggeeetea etatataaeg teeegeeegg 30000
gtctcctcca tgtatgcagg taagcaactg agccgaacgc acctcagcag acgagaggat 30060
gtcgtcgcgg cgtcgcagct cgtcacgtcg ctctggcgaa ccctcgacgg tgatttatat 30120
cccctcgagc aacgaggaca cgccggcgga tgaggagggg gaggacagcg ttttcacgag 30180
cacgoggog cgcagogcca cggaagatet ggategcatg gaggeeggtt tgtegceeta 30240
cagogtetec teggacgete egtegteett egagetegtg egegagaceg geggeacegg 30300
egeogecaag aaacegageg aaaagaaacg ategtegteg egteggeaac egeagatege 30360
```

```
agegggegeg cetegggget egeeggegae acceaaggee ggeaagtege etaaagtete 30420
gcgaccgcct agtgtgccct cgctgcccga gaacggcgcc ggcggcggtg gcgacgataa 30480
cagcagcagc ggcggtagca gcagtcgcac caccagtaac agtagcagaa gtaccagtcc 30540
cgtggcgcca ggtgagccgt ccgctgccga gggcgatgag ttttccttct gcgacagcga 30600
categaagac tttgagegeg aatgttaceg ggtcagegtg geegacaate tgggettega 30660
geocagegtg gtegegeege ageaegtega gtateteaaa ttegtgetge aagaetttga 30720
egtgcagcac etecgeegee teaacgaatg catacecatg eeggeetteg egeteaceag 30780
cctcgtcgac cccgtcttaa acaacgtagc gcctggcgag cgcgatctca cgcgtcggat 30840
aatcacgcac gcggtgatca tcaactatta ctacgtggcg caaaagaaag cgcgccacat 30900
ggtggaggcc atacggacca ccgtgcgggg cgacacggta cgccgggtag ccgcgcaggt 30960
aaaaggagtg acggacggcc agtacgccac gtctctgcgg cggctggacg aagagctgcg 31080
gcatcgcggc acgcccgaat cgccgcggct caccgaggtt taccagacgc tacgcgatta 31140
caacgtgete ttetataceg eccaetacae etegegegge gegetetace tetateggea 31200
aaacctgcag cggctcaacg agaaccaccg gggcatgctc cggctgcttt cggtcgaaga 31260
gatatgcgaa gagcacacgc tcaacgatct ggcgttccta gtaggcgtcg agcttatgat 31320
cacgcacttt caacgcacca ttcgcgtgct gcgctgctat ctccagcacc agctgcagag 31380
catchoggag ctgtgttacc toatchatgt acaactgoog togttgogog aagachacge 31440
geagettagt gacgtgatet actgggeegt cagteaaaac tacgactacg egetetacge 31500
gagcacgccg gcgttgtttg actttttacg cgtcgtgcgt cagcaggacg ccttcatttg 31560
caccgactac gtgtactgcg ccctgcgtct gctggcctgt cccgacagac ctattatcgg 31620
tgacaccgge ggcagcagta geteccaacg cetegtagge gagtttatgg tgegegatee 31680
getgttgege gaccegegeg ceacceacet gegecagaaa eteateacee gegacatatg 31740
cgtggcgcgg ttgcaagcgc agccctcgag tcgacacatt ccggtcgaac acacgggtgt 31800
ctcctccgtc accctgctca aaatctttag ccaagtcccc cccgacgaac gcgaagaaga 31860
cacgttacgc gagatggctc ttaaagcgtt tatggaagcg aacggtaatc accccgaaca 31920
aatotgooga tooccaccac cocceptgoo accepegac tatoctcaac gogacqagog 31980
qqaccqtcac cqtcqcqacc qccqcqacaq cqqqqaatac tqttqctqat qqtqqqacqa 32040
aacagcaggg cggaacagtt tatgatagaa agtcacagga aagtatgtgt tgtttttttt 32100
ttaatgtacc aagaataaaa agtgcgtcta cgaccaaagc ggtgtgtgga cgctcgtcct 32160
ctctgtcttc tccgggtttt tttttcacgt gttttttcct tcctattttg ttacggcaac 32220
agggetgatg geacgttgee ggettegaae ategegtegg tgatttettg ettgeeegge 32280
gtcacacggt gacgtagcag cacgcggctc acgtagcagg ccgactcgcg gatgacctgg 32340
cegteggegt egegtegeag geeegagegg ttgeegtgae geagtetgee etgegeageg 32400
cgctccacgt cttcaaagta gctgtgtagc aggccgcgct ccagcagctg cggcagcgag 32460
teggeggege geactacaaa gtteteaegg etgatetegt ageacageae getgeegteg 32520
geogeoacge eggecacget geggteceaa etgaaaaggt tggegagtee gatggtgeeg 32580
atgacgcgca actgaccctg ggtcaccacc agcagcttcc agtattctac gtcgcgcggg 32640
gtgaggatgg teteeteeac gtegeagaea aacaaegtgt ageegegegg atagggeaga 32700
tecaggtgge gacegegetg geggegeata aaategteta aatteaaace geegtegggt 32760
gegegeetac tegteatege egegeettgt eggtegatga ecceaeggtg ettataaege 32820
geogeogegg etteatgtgg egtgacetee gacetegtga ggeogaaaac ggegtacatg 32880
aagacgetca aacttttgaa tgtgggeeeg gtagegeace gagggeeeeg gggeggegae 32940
gacggcgggc ccgagttcca gcggggcctt gcggcggcag cggttggcgt ggttgctcag 33000
cteggegtee gagagegeeg agetgaactg eggeageege gtgegateet geggegegte 33060
cccgtgtcgc agcgagtgcc agagcaggcg ctggacgcgc gccgtctcgg gcgtcggcgg 33120
egegegacag ecceggegea gettgaaaac gtgcaggeac ageagetege gettgatgeg 33180
cagegacaeg etgeggtagt egggaateeg etgeaceage tegagaaagt egcagaaggt 33240
ctccacqaac gtqtcctcqq tqaaqcqaat qcqcttcaqa tcqtqqacqt gtttqcqaaa 33300
ctegeettta aacageetga tgageegetg cacgteeceg etcaacatac gtatacaege 33420
cgtgtactcg tgacgtatac tggcgcgcag cagccgaatg atacgcaggg ccagcacggc 33480
gttagaggcc aggtacatgg cgtagccgcg acgcgggttg gcacaggccc agcccgcggg 33540
gagcagaaag tagtogtoga toagogtotg cgaccagtog gogaagcoca ggtcaogtga 33600
tacgctgtcc tggacgcggg ccacgtcgcc ggccgtgagg tggcggatcg ccggcaggtg 33660
aaacgcgccc aggtgtcggt tgcgctccag cctcagctcg gcgtgctcca aacgggaatg 33720
gtgggacgcc accgcggagg gcgacaaaga ggagtggtca ttgccgtcgt ggttaccgtc 33780
gtggttaccg ccgttgtcgc gcccgtcgcc gcactcgcaa aaggccgcgt agaggtcctt 33840
caatgooget toggotogog coataaacgt ggogtggaaa aaaacggogg cgoggtgogt 33900
coggtacttg acgggcaacc cgcggcacag ggccgccggc aggcagcggc cgatgagttc 33960
gegetecteg ggetecagaa acaggeacag ggtgeegtee aggegeaggt acageteete 34020
ggtcatcgag catagctgcc gcaagtaatg ggtgcgcgtc ccaaaggtct tgtaatcgag 34080
caacgtgcac accacgtatt gccccgtggc cacggccaga gcgatgcgtt tggcggcacg 34140
```

```
actgatetet ggeaagtaet gegeetegtg caccagaegg eggaaagege eggegttgag 34200
ccagcgaaaa tgctgcggat cgggcgcaa gggcacgcct cgaagcgcgg cccagacagc 34260
gaggteegac tegagegtea gacegeggat gtegtaettg cegtgegeeg tagegeagge 34320
tgaatggacc agacagctgc ggcgaatgta caccatggcg tgcttgggat gtttgggcgc 34380
eggegtttte tttttetgae egeeggegge egeeagatee tegggegtge gaeacaacag 34440
geoggegege acagestest gtegattacg aateggegte aggtaggege geaggaactg 34500
gtgacaaaac tcctcatcat cacgacagtc gtcgagatac tcgtacgtgg tgagcggatc 34560
gcgaaatagg cgctcgtcac cgtcgtcatg gtcttcttta gcctgctcct ccggctgctg 34620
ggttggcagt ggaggcggcg gctgatccac ggggttcatg actgagagga agaagaaggt 34680
ggcggcgaag cgacgcggag cgacggcggt aaagccagac accggctata tagctagtca 34740
teacagtete etectteacg aegeceeegt geogeteacg etateeagea egetaeggee 34800
egaaaacaeg tactegetga egtegtaege gggegatgta tggetgetea eeggtttege 34860
ggcgacggtt gcgctcgagt ccaacggcga gaagcaaaaa cgccgtgggc aacgaaacca 34920
gaaggagccc tgacggataa aaccgcgcag cgtctcggcc aacttaacca gcatcgtacc 34980
gtacagcagt acgtgaatgc cgccatgcgc gtccataaat acggctttgt tcacgggttc 35040
catccatccg atgactacaa aatgggcctg ttctagcacg ccgatcacga aattgttggc 35100
ctcgtcggcc tcggccacgt tccacgagcc gaaagtgaaa gtacaagcgg gcgagccgcc 35160
caggeggate ttgetacegg egtggagetg acataegege ageagattgg egeggtegtg 35220
caqtatctqq qaqaqttcqt acatqcccqc aaaqqtqtqc ttaaaccacq cqccctctac 35280
gateteatee acgtagtege geteaaagaa getgtacaeg geaaagagge egtteteaaa 35340
aaactcgccg aacgagagcc ccagcacgta caccttgtcc tcgccgggca ggtacgcaaa 35400
ggcgtgeccg tgcccggaga cccagatete gggcgccgtg tttgcgtccg gcacgcatte 35460
gtacacactg acgaggccga taaagtacaa gcggccagcc tggcgcaggc acgagaagcg 35520
coggtaggte ttgtgatege geaceacece aaagtactga gtgtegeeca geatgatgee 35580
gtgcagcggc ggccagcaca gcgggagcca acgacccgcc gtggcgcgca cgtagcgctg 35640
caggtgaacc cogctegeac getegegegg ettegggege ttgtgggtec aggeateacg 35700
cagacegege cagatgetge tgaacttggg etgecegege agatagageg acgagagega 35760
gtcaaagtag cccacgacga gcctgtcggg agacacaaga gcgcgaaaat caaacctaga 35820
gcgacgacgg tgaaaaaacc gaccagaagc gcgtgtctca aacacgctac tttcggttat 35880
aaaaacaccg tcgccctatt tctgggcgcg tgtacactga tgactcacct acgctttttg 35940
aacggcagtc tcagctcggg attggcctcg tacagcgagc tgcggtccac ggggccgatg 36000
ctctcgtagc gaaagtcgtc gatgagcagc gccagcccca cgcgcacgaa gcccctgagg 36060
tegegegeca geogeaceaa ettateetge eecaceageg eegegtacae ggtgeeegtg 36120
tcgccgcaga gaatccgcac gcggtgaaag aaggtcttgt cctcggcgcc ctcaatttcg 36180
cccagcggca tgacgggctc gcgcgtgtac aacgaacgtt gaaagcggcg cagcatcgag 36240
gccgagagcc ccagategcg cgccgtgcgc agcactaggg aatgettete gggccagatg 36300
agggtcagtt gegeetegeg gtgegeetet aegtaggege aaegagegge ggtgteeteg 36360
caggocagca actogoggaa agocagcago gaacgtaggt agoggocgog agoggaggog 36420
cgcgagegge ggcacagete ggcccgatgg tegggatgea ecaagggcae gttaggttge 36480
agacgcgcgc agatggattc gtgcaccggg tcgcagcgga tcatgccctt ggcaaaaaat 36540
ccggccagat ccgaggccaa ctcgtacagg cagtcctctt gcgcgtcgta ggcgaacacg 36600
gcgccgtacg cgtccacgaa cacctggtac cggcaggtgg cgtgcgagac cgtgccaatg 36660
agatgcagag ctcggaattc gccgaaaaag tcgttctggc agtgctccag atcgatctcg 36720
gtcagegagt geggegaatg etegeeeeeg accaegtaga tgcaetgega gggeeageee 36780
agegacaege aegageeete gaagegeege aagtaaegee geaggeeete atagtegegt 36840
cgcacgcaca ggtcggccaa gtcgcgcgtg caaaagacct cgggtaccaa gcagcgtttg 36900
cgacgcggcc gacgcgcgtg cccaggcaga ggaggaaggc gcgacggcgg cgacgacgag 36960
gaggaagacg ccgtggccgc cgagcagccc ttgcgacggc cggacatgcc ggcagtccgc 37020
qacqatccac aggagacaaa aaagcagaag cagcagtagc ctcqqcqacc cqctccaccc 37080
egtectecae acqeteagee gegactgaae geeggggege geegetaett gggtttttat 37140
agecatetge ecceegtete gggeaceegg gagegateta eggagaeetg acageagttg 37200
ggcaacacaa gatagggaaa tacaaagaca cttttaataa aaaacgagac tactttgtgt 37260
gtgtgctccg taaactgttt attctccccc tccgcttcgc tctggatggg ctccgggtcc 37320
gtcaacacgc gactcgcgcg gcaaaaggca cgctgttgac ggcgcgagag cccgtcgtga 37380
tagtocatca tgccccggag atcgtgcaca aagcagctgt cgccgcgcag aaaccgacgc 37440
agogteteca egtgetgeag etgeeggege gtateaggag eegteatege tgatgtegte 37500
ategecetga caggegegta gatggetteg egagateatg egegttttea acegeegtga 37560
cacatcaggt ccatcttgag ctggcgcgg gcctcgcgca ggtgttgcac gcgttgtgag 37620
cgggaggcga gttcggcttc ttgctcgaac tcctgctgct cactgtccga gagggtgcga 37680
taaaaggegg caaagteete caagtegget acatgegeec tgggtetgae getecaaage 37740
gtacgcagtc tgatgaagcg gacccatcga gcgtcacggc acgccgtctt gaacgcgggg 37800
cccgggaaga ggttcttctc cccggcgcgc tcgggccggc gaggccgacg cggtttatat 37860
acacceptete ggacggeggg acgeegagee egegeegegg eegeteatee ggagacggeg 37920
```

```
gaaaccgcga cgccggagga aacggggacc ggcaacgacg gcggtggcgg cgaccagatt 37980
atgggggaca aacceacget tgtgaccetg ttgaccettc cegtgtegte geegeeaceg 38040
tegtegeege tgeegetegt eagetteaeg gagetgttgt tacegeegee gteegtegee 38100
gccgctgcgg tggcggcgac agcgacgagc gaggtgggcg agaaaaccgc ggagcaagag 38160
gtagcggctg cggatccgga gaccgggaat gagagaagag aaaacaggga gaacgaagga 38220
ggggagacga ggacgacagg caccaccgcg gtcaaaaggt cgcacgacgg tatccctcgc 38280
caactggcag agegectgeg getgtgeege cacatggaee eegageagga etategtetg 38340
ccggcgcagg acgtggtgac ctcgtggatc gaagcgctac gcgacgcgga ccgcgacaac 38400
tacggtcgct gcgtgcgcca cgccaagatt caccgttcgg cctcgcacct gacggcctac 38460
gagtcgtact tggtgtccat caccgagcag tacaacacgg cctcgaacgt gacggagaaa 38520
gettegtaeg tgeagggetg catetttete tegttteeeg teatttaeaa caacaegeag 38580
ggctgcgct acaagtacga ctggtccaac gtggtgacgc ccaaggcggc gtacgccgag 38640
ctcttctttc tgctctgctc caccagcgag agctccgtgg tgctgcaacc gctcatcacc 38700
aagggcgggc tetgetegte catggcggtt tacgacgagg aaaccatgcg gcagtegcag 38760
gcggtgcaga tcggttttct gcacacacaa ctggtcatgg tgcccttcgt gccgcacgcc 38820
tgcccgcatt acgccgtgcc tttcacgacg ccgggaaagc cgggctgcgg cggtgctccg 38880
ageggegttg eggggttgga ggaggeggeg ecetttggae gggteagegt eaegeggeat 38940
ggcgcgacgc tgctatgtcg cgtggaccat ctgacctgga tcagtaagcg cgtaaccacg 39000
tacggacaca aaaaaattac gcgctacctc gcgcagttcc gcggcacgat ggacgacgac 39060
gaggeagege tacceggega ggacgaageg tggategegt ccaaaaaegt geagtacgaa 39120
ttcatgggtc tcattttcac cgtcaacgtg gattcactat gcgtggacgc ggaacagcgc 39180
caactgetgg gcaccgtggc cacctcette tgtcaccgcg teteggacaa gatcacggcg 39240
cgcaacatgc cgcgcgcttt ttccttctac ctgctgacga gcgcgcagcg cgggtacgac 39300
ctgcgattca gccgcaaccc gtcactcttt tttagcggcg acgcgctcaa ctgtccgctt 39360
ctcaatgagc ccaacgtgtt ttcgctcacg gtgcacgcgc cttacgatat ccacttcggg 39420
gtgcaaccgc ggcagacggt ggagttggac ttgcgctacg tgcagatcac agaccggtgt 39480
ttettggtgg ccaacttgcc acacgaggac qccttttaca cgqqgctcag cgtgtggcgc 39540
ggeggegage egeteaaagt caegetgtgg acgegeaege gttecategt gatecegeag 39600
ggcaccccca tcgccacgtt gtatcaaatt accgagggcg acggtaacgt gtactcgtac 39660
aaccaccaca cggtgtttcg gcagatgcac gccgccggaa caaccacgtt ctttctgggc 39720
gacatgcaat tgcccgcgga caactttctc acgtctcccc atccctgacc ctccgtccgt 39780
cctcctttcc cgacacgtca ctatccgatg gtttcattaa aaagtacgtc tgcgtgtgtg 39840
tttcttaact attcctccgt gttcttaatc ttctcgatct tttggaggat gttctgcacg 39900
gcgtccgacg gcgttttggc gcccccatg ccggcagaac ccggttgcgg ccccgtaccg 39960
ctcttctggg gcgacgatag gtcgaaagcc accgttttca tgcccgtcgt gctcttgacg 40020
ggggaaceta eggeggeggt cecegtegag eggegtgatt geaaageege getegeeece 40080
ggtttcagga tggagggga ggccacaggc ggcgcattcg atacgctgct tttggccgta 40140
gacgacggtg ggtaaacggt ggttaccgcg ggatacgtcg gcgtggtcga ggcggcccgg 40200
ctgctgccgg acaggcgacc cggcgcgcta ccgctcacgg ggaccgaggg cggtcgacct 40260
accacegect tgccgcccaa agtaggttte aaggaaggaa cacegacgeg getgcccegg 40320
cctttcaccg gagacggggg ggcactcttg gccggggacg gagaggctga cgaaagcatg 40380
gacageggeg atgtggeggg ggacaegaca teatecteeg tgggegacaa aaeggaegee 40440
gaggetgaeg getgtegage egaagaageg gaagaggtte eegegeeaga agteaegtte 40500
cttgatgacg tegttttaga cgaagceggt tgaggttgca acagegtggc gggtacegte 40560
gacggegtge cegacacetg tttetetage ettecetgaa eeggegtega egteacegte 40620
tgcgctcggg cggacgcgtg cggcgtcgcg actcgcttgc ccagcaccgg tttctggctc 40680
gtggatgteg tegteattgg agacgataae ttagetttae gtattetgga eggegtegae 40740
tgctcgggcg tctgactggg aggcgaaatg acgtcgttgt tgtaatcgga cgacggtgtt 40800
qtqtqtccca qqctqacqac qqaqccqqtq tccqaqqaqt cqtcqtcttc ctcctcqctq 40860
tettegaceg gtgactetge agtttggtee ettaaagece aaaceteate ageggegtee 40920
cgagacgctg tttgtgtcac cgcggcgcgt ggagtcgacg gcctccgagg ggtggtggac 40980
acggtgtttt gagaagccgt ggaagtcgta ggcatcctga agggattgta agccaggtga 41040
ggattettga gggeecaege gegttegege ggeeagttgg eggggtteat atecceggge 41100
aacggegeeg teggageeea gggegagtta eegttgaeeg gggtttgggt accegegaag 41160
gtaggtgtcg gggccggagc gggggccgtg gaaggattga caggcgtcgg cgtgaggatg 41220
gcagogoogg egccagcagg aacgttaact coggogooga acgtcaacgt cggttgctog 41280
aacttgtacg cggtggtgac gggcggtttg gcgctcgtct cggtatccgt gatgtccacc 41340
agogtgtogg tgaaacgogg atottgacgg ttggggggat agocatocga gotgtoggaa 41400
tectegtege eegagaaaag ateceetetg gteteegtga geggeeteae gteceaegeg 41460
ctgtcccgac ggacccttcc cgggctggcc ttggtcacct gcggggagac gagactgaaa 41520
gccgcgtgac gctgttgttg ttgcgggatg ttcaagggac cgctggtcgg tttctgactg 41580
eccgaggata acaggeeget gaaaatgetg gaaacacege caccactage ggegeeettg 41640
cogctagttc coggtttctt gatgggcgta aagatgtttt totogtcatc atcatogtog 41700
```

```
tegteeteat eggeactgga gecaaagage eteegggagg egeteggttt acgtgeeggg 41760
ggcggtggtt gctgctgacg ttgctgcagg ttctgctgcc tctcctccca agccttcagc 41820
tgctgtttct cacgctgcac cacctcgtcg tccacccgtt tctgccgctc gcgacgcttt 41880
teetettegt egtaatagee gaeggeegee gaacggeag egtgggette ggeggeeggt 41940
gccagagaac catgggcctc gaagcggaac ggtttgtgtc ccttccaggg actggcgatc 42000
cagetecage egtecagegg etgegtgggg acatgtttet tgggtacega egagaaggee 42060
gaaccgccgc cgagcgagag gagattggcg tcatcgtcaa actccaacga cggcgagcgc 42120
gcgcccaaaa acgtgtgcgc cgactgtggg aagctgtcca cgtagatatc aaagtcctcg 42180
atgagcaget ecaacagegt gteggeegag tegeegtttt ecaeggegtg ettgaggata 42240
ttgcgacagt agttggaatc aaaggaaagg cacatgcgca gctccttgac cagcagcttg 42300
cagegeteet gaatgegege cagacatttg egetecaget ceteccaaga cetgegeaeg 42360
ttcatgatga gacggcccgt gtacacgagc ttgttgacgg cgttgaccag cgccgtgttg 42420
gcgtgccggt ccaggttaag gtcgagcggt ttcacgcaga acatgttacg gcgcacaccc 42480
tccaggtttt cttcaatgcg ctgcacctcc gtatccttga ggtgcacaaa ggcgatgggt 42540
teegtetgge egatggetgt gaccagegte tegegeaceg acatettgge cagaatgace 42600
gogottacga gogogogtto cacgatotog goatogtggo goacgtoogt atogaattog 42660
gtacggtcta gcacagccag gtggtcacgc gccttaccac gatcaccgaa cgggtaagtg 42720
tagcogcgac gogccacggc cacgcaacgc acctcgaact cctcgagcac tgaggagagg 42780
toggggttgt gaaaacgcag ctogcggtag tatcccaacc aaagcatgag ctogttgaac 42840
agcaccqtac gccggtgcag gcgtttttcg ccacattttt tcaggatctt ggggtgtgcc 42900
togagatoca ogtogggott ttgogtgaga tggcgcagaa agttgaccag ggctaccaca 42960
togogocgot gtagacogat aaactgcaaa ctcatgctgg cttttctcca gaacccggaa 43020
gcgtcgtcgc cccggactgc gcccgcggtc tgctattcgc ccacgatgga caccatcatc 43080
cacaactcgg tgagcgccc acctagaggg aggggggta gtttaatagc ggaggcggat 43140
acgoggtttt cttttaageg cegetgactt gtttcttetg ttttttegee cegtgtgetg 43200
ttccgcccag acccgcaaca acactcctcc gcacatcaat gacacttgca acatgacagg 43260
gccgctattc gccattcgaa ccaccgaagc cgtactcaac acattcatca tcttcgtggg 43320
eggteeactt aaegeeatag tgttgateae geagetgete aegaategeg tgettggeta 43380
gctacccttt atcgtactca gcaaccagtg gctgttgccg gccggcgtgg cctcgtgtaa 43500
atttctatcg gtgatctact actcaagctg cacagtgggc tttgccaccg tagctctgat 43560
cgccgccgat cgttatcgcg tccttcataa acgaacatac gcacgccaat cataccgttc 43620
aacctatatg attttgctat tgacatggct cgctggacta attttttccg tgcccgcagc 43680
tgtttacacc acggtggtga tgcatcacga tgccaacgat accaataata ctaatgggca 43740
cgccacctgt gtactgtact tcgtagctga agaagtgcac acagtgctgc tttcgtggaa 43800
agtgctgctg acgatggtat ggggtgccgc acccgtgata atgatgacgt ggttctacgc 43860
attettetae teaacegtae agegeaegte acagaaacaa aggagtegta cettaacett 43920
tgttagcgtg ctactcatct ccttcgtggc gctacaaact ccctacgtct ctctcatgat 43980
cttcaacagt tatgccacaa ccgcctggcc catgcagtgt gaacacctca cactgcgacg 44040
caccattggc acgctggcgc gtgtggtgcc ccacctacac tgcctcatta atcccatcct 44100
gtacgcgctg ctgggtcatg attttctgca acgcatgcgg cagtgtttcc gcggtcagtt 44160
gctggaccgc cgcgctttcc tgagatcgca gcagaatcag cgagctacag cggagacaaa 44220
totagogget ggcaacaatt cacaatcagt ggctacgtca ttagacacca atagcaaaaa 44280
ctacaatcag cacgccaaac gcagcgtgtc tttcaatttt cccagcggta cgtggaaagg 44340
eggecagaaa acegegteea aegacacate cacaaaaaate eeccategae teteacaate 44400
gcatcataac ctcagcgggg tatgagcttt cctgttactt tattcagaaa gcaccagaac 44460
ccgtcgccat ttcccctcat atacggtaca cgtccccctg atctgtcatc acggtacaca 44520
gatttegece gactgeggae geegaeggee aategegtgg egtaggagtg gegeeeegge 44580
ttcattataa cgccacgtcg gagcccctgc gcgccacaac gccgtccggc gcaacttctg 44640
totoggoacg gtacgataaa aacaacgtoo cocgtogacg ttgttttoto cgagoggtga 44700
tegtteeegt cecteteete ecteegegge ecceaeggeg geggeetget egeaeggaee 44760
tatactatta cogococaco geogtegteg teatgaactt cateateace accegagact 44820
tetecaaega egatteagte etgegageeg eegagatgeg tgacaaegtg geaggetega 44880
tttccaaagc gtacaagggc acggtacgcg ccgaaggcaa gaagaagctg ctgctgaagc 44940
acttgcccgt gccgcccggc ggctgctcgc gccgcaacag caacctcttc gttttctgca 45000
ccgagcgcga ctaccgcaag ttccaccagg gcatcgcaca gctcaagcgc gcgccggccg 45060
aactggaccc ccacgagatc cagcaagtca cggccagtat ccgctgccgc ctgcagccca 45120
gteteegega geegeeeaeg eeggeegaeg agetgeagae ggetgtgteg egegtgtgeg 45180
cgctcttcaa ccagctggtt ttcacggccc agctgcgcca ctactgcgag caccaggaca 45240
aggtggtgag ctacgcgcgc gacgagctga ctaaacgctg cggcgaaaaa tcggcgctgg 45300
gcgtggaagt gcatcaactg gtagccctgc tgccacacga gcgccaccgc gaactgtgcc 45360
acgtecteat eggettgttg caccagaege egeacatgtg ggegegetee ateegtetea 45420
teggaeacet gegeeactae etgeagaaca getteetaea eetgttgatg aacteaggtt 45480
```

```
tggatatege acaagtttte gaeggetgtt accaeagega ggeetacege atgetettee 45540
agateggtea taeggaeteg gtgteggegg eeetggaaet eteacaegge geggeggeeg 45600
ggccgcccga ggccgatgaa aacaacgacg agggagagga ggacgacgac gagctccgtc 45660
acagegacce ggegeegett caegagteea agaageeeeg caaegeeegt egteeeegea 45720
cacgcgtgcc gcctcacgag caaaagcccg aagaaaacga ggaggaagaa gaggagctgt 45780
ttccctcctg caaggcaacc gcagcattcc tgcgggcaga accctccgtc tccaacgacg 45840
acqqcaacqq cqqcqaacqc tqcqacacqc tagcqaccqc cctqcqqcat cqcqccqacq 45900
aaqaaqacqq acctctaqcc aqccaqaccq ctqtqcqqqt cqccqcqacc ccctcacctt 45960
cagteacccc agecettacc eccgteacgt eccecataac eccgttgtgt atttaacgte 46020
actggagaac aataaagcgt tgatttctca agttccgctc tggttttggt ttcgttttca 46080
aagggageee cateatggee caaggatege gageeecate gggeeegeea etgeeegtte 46140
teccegtgga egactggete aacttteggg ttgatetatt tggggaegag caeeggegee 46200
tgctgctcga aatgttgacc cagggctgct ccaactttgt ggggctgctc aactttggcg 46260
tgcccagccc cgtatacgcg ctggaggccc tggtggactt ccaggtgcgc aacgctttta 46320
tgaaggtaaa gcccgtggcc caggagatta tccgtatctg catactcgct aaccactacc 46380
gcaacagccg cgacgtgttg cgggacctgc gcacgcagct cgacgtgctg tactcggatc 46440
cgcttaagac gcggctgctt agagggctca tccggctctg ccgcgctgcg caaaccggcg 46500
tcaagecega ggacateage gtgcaectag gegeegaega tgtgacatte ggegtgetaa 46560
aacgageget ggteeggetg caeegggtae gegaegeget ggggetgege gegteteeeg 46620
aggeogagge gegetatoog egecteacea cetacaacet getgtteeae ceaeegeeet 46680
tcaccacggt cgaggcggtg gatctgtgcg ccgagaacct gtccgacgta acacaacgtc 46740
gtaacegace gttgegetge etcaceteca teaaaegeee gggeteaege accetggagg 46800
acgcgctaaa cgacatgtat ctgttgttga cgctgcgaca cttgcagctg cgacacgcgc 46860
tggagctaca aatgatgcag gactgggtgg tggaacgctg caaccggctt tgcgacgcgc 46920
tttacttttg ttacacgcaa gcccccgaga cgcggcagac tttcgtcacg ctggtgcgtg 46980
ggctggaact tgcgcggcaa cacagcagtc cggccttcca gccgatgctg tacaatctgt 47040
tgcagctact gacgcaactg cacgaggcca acgtgtacct ctgcccggga tatttacatt 47100
tcagcgcgta caagctgctg aaaaagatcc aatcggtctc ggacgcccgc gagcgcggcg 47160
agttcgggga cgaggacgaa gagcaggaga acgacggcga gccgcgcgag gcccagctcg 47220
atotogaago ogatocoacg gogogogagg gogagotott tttottotoc aagaacotgt 47280
acqqcaacqq tqaqqttttc cqcqtqccaq aacaqcccaq ccqctacctq cqccqacqta 47340
tgttegtgga aeggeeegaa aecetgeaga tettttataa etteeaegaa ggeaagatea 47400
ccacegagae gtateacete cagegeatet atageatgat gategaggge geetetegge 47460
agacgggcct gacacccaag cgcttcatgg aactcctcga cagagcgcct ctgggccagg 47520
agtcggaacc cgagatcaca gaacatcgcg atttatttgc cgatgttttt cgccgtcctg 47580
tgaccgacge ggettetteg tegteegegt ettegtegte gteeteagea teteegaatt 47640
ctgttteget geegtetgee aggtegteat ceacaegaac caccaegeee gegteeaegt 47700
acacetegge egggaettet tetaceaeag gtetettget etettettee ttgteggggt 47760
cgcacggcat tagctccgcg gacctggagc agccgccccg gcaacgacgc cgcatggtca 47820
gcgtgaccct cttttcgccc tactcggtag cctacagcca ccaccgacgt caccgaaggc 47880
gacgcagccc gccacccgca ccccgagggc cggcccacac acgcttccag ggacccgaca 47940
gcatgccgag cactagctac ggcagcgacg tcgaagaccc gcgggacgat ctggccgaaa 48000
acctaeggea tetetgaaag eggtttttee tettttteta egtgtetgte teaagatgag 48060
acgtcgatat caataaaaat accgtcgacg tggttttttt aacagtgtgg ttttctttat 48120
tgactagcga agtacacagt ttacgagtag aaaagacagg gaaaggttat ataaaatgct 48180
gtattatata caaaaacatg cacataaaca aacgggacca tcgtgctcat catcccctcc 48240
ttgatcagtt gttcatgtaa acgtgtggcg gggtgagggg cggcatgccg ttggcggcgc 48300
cgggaataat gtgccgtcga ccgacgtcgc acaccttgaa acgccgtcgg cgcacgcagc 48360
ggtcgcagga cgggatatcc cagaggaagc ccatgtaggt ctcggggtcc tcgtcgtgaa 48420
agoggtagga gagttcaaag tggtgcaacg agoccgtccg agotcgcago ttotggcgaa 48480
caccetecae gteateggtg caeagegaca gtgctggget gteacacagg geetgaaget 48540
cctgcggcca caggtgcgtg gccaggggcg agtccgtcgt caccagtttg acgcagtgca 48600
tcaggttete ggtgatggeg tcgtacagge gactetcage etcetegtge gtcatcacgt 48660
ttcgaggcag cgacagctcg tcgtcgtcat cctcgtcaaa catgatcatg gggtcagggg 48720
ttttttttggg atgttgacag gtgggtgtct tttccagacg cacgatggcc tcacgccggc 48780
cgctgaaacg gtggtttcgg tgtcccttct ttcccatgac gcaggtgaac ataaccacgt 48840
cctcggccaa acggtagacg gcgtccatgg cggggtcgta gccgtagacg acgccgaaag 48900
tgtccaccaa gacgtactqq cgtacqaqqa actctttqcq ttctqqcacc tcqtqqccca 48960
gegegeecaa caactggtgg taacaggtga tgegeggeac ggtaeggate atgageteea 49020
tggtctggat gctgccgccc gcgcggacga cgctgaagga tgtttccttg aacttcataa 49080
cctctgtgtt gtgggtccag aaggcgaaat gggtgtcggg acactcatcg aaagggtcgt 49140
cgatggtgta ggaagcgtag cctcgcttgg tcacctcggc cgacaggctc tccacgtcac 49200
cgcggtagag catgacggcg ttccagtagt cgtcgtactg caccatgggc cgctggtagt 49260
```

```
egegeatagt gtggaagtgg tegeggtgae gaaageegtt eegeagaaag teetteatgg 49320
tgggtgecag etegtagaeg eagtegegea ggteategta geagtagatg eegeegeget 49380
gcccgatgag cacgatgagt tggtagegca taaagcccgg accctcgacg aagccaaagg 49440
ggtgcaggta ctcctgacag cagacgtaag cacctggtag agaatagaaa aaatccacgc 49500
acgttgaaaa cacctggaaa gaacgtgccc gagcgaacgt cctctttcca ggtgtcttca 49560
acqacqtqqq qcttaccttq cqaacaqacq qtqcccatct tqcccacqaa qqqccccaqq 49620
qcqctqcqcq aacqqaqctq qatqaaqcaq cqttcqqqcc aqqccacqtq caqccqqqtq 49680
ecgeatteet geteeagaaa gtegttgaga eegttaaagt eeeeggeteg gatggegatg 49740
cagccgtagg ccatcagcgt gtcccgtagg tcgtccatga cggactcctc taccttcgct 49800
egeogacget gegettetee agecaceget geggtegaca gacteeteeg teegeetteg 49860
gagaactacg gcgcggcggc acggccttta tagacactat cagcgttgac gtcagacgat 49920
ccgatgaacg tcgttttttg tgctggaact tccctcgtcc cgacaaatgt agcggaaatc 49980
ttcaagcaaa tcgcgacgaa gtccgatgag gaggatgcaa aagaggctga gcaacgcgat 50040
gctgcccgcc gccacagtac atatgctcaa caacgcccag tgtcccaagg cgcgactttt 50100
ggctcggagg agagccgaac ggcggtttct ccacatgacg gacaacgtgg tccagtacgt 50160
ccatcetttg catteeggtg tecagaeggg aagegttgte atgttattte cegtaactgt 50220
cacgttatgt tttgttttgt ttctcgtgag cttaacggtc ctcttgagaa atcgcgggca 50280
catgtcttgt agaaagatat aatcactttc cgcgtatttc gtcagtgttg acatcacggt 50340
ggtagtgttt tctgaagaag tagcgttgtc agtgacgttt gtttcttccc aacgtacgta 50400
tgattcgaac ggactcgtgt gcgctattgc ccgcaacacg tagctgtggc cggtgaagtt 50460
gagogtoagt tgtcccacgg tcacgttcgt gtcattccta aaacatgcta cttctccgtg 50520
aactteegtg acgtttatet cacgaetete gttcaagaca egeaggggaa accageette 50580
caggtgatac tgaaaaccaa atttaagcat gacgctgtgc catttccgtc gtgattgatt 50640
aaacgttaca ttcaagggca gtctggcttc ggtcccgaga caggggccgt tgtagatttg 50700
cgtgtgattg cgtgtgcagt ttaggtggca gttcatgctc gtggtgttgg aagtgcgatt 50760
aacgtccgta ccgtggtacg tacatcggac cgaaacaccg tgtcccgtgc tccaaagcag 50820
cgtcaacaac agccacacag aaacctacgt ggagacgaca cgggactttt tattgacgga 50880
gactcacgtt tctaccctcc cctttcccgt aggtaaaaac ccacgtttat cacacacgtt 50940
gtttttacct gaaacccgcg cagcccgtgg acgcgacaaa aaaccgcggc actagaaaga 51000
aaatgaaaca agtatgttta ttaagcagca tgtggggcta atagggggga taactgaggt 51060
atagcaacta tgaaaaaata ctacaaaaaa aaaagctgaa catggtcatc tagcagcaaa 51120
gttotectte tagaccaega ecaccatety taccaegteg eccteecegg ecgtytacae 51180
gacateette accaegaceg geggeagegg eggegaegag gacaactege tetegaegga 51240
ggccgggacg acagaggacg ggggggtggt ggcggcggag gacgaagggg tggcggccgc 51300
agegggatet tetteegaca egggeaacgg eaggetegge ggegeggaca geaccegttg 51360
cgccggggcg tgagaaggct gagccccggt ggcctggatg tgggccaacg aattggctcg 51420
cagegagteg egatecaega aggteatagg aatttteeet tegeggatee geegeteaga 51480
ttccaggatg gcgcgcacgt agctgttcac cgacttggca aaagtgcgcg gcccctccgt 51540
attettgteg egaegegett ceageacetg ettttegtag teeagetggt ggaagaeeat 51600
caccagging tocataging gegentres acggaeging gagegeacet ceacegggaa 51660
caaagcgttc caatactcca gcacgatagc accgtgccag aactgcgcca tgctgggcgc 51720
caggaaaaac aggataccgg agtcgtaggc gaacacgtcc cacttgggcg tcatgaacaa 51780
caccagetga egegtgggee geacegaage tteeteecag geetegatga eeeegaacat 51840
gatgagetee tggteeaacg gggggeagtg tegeteeage caactgatet tgeteaggtt 51900
catctgcaga aactcgtacg aagggtcgca gatgcacacg tagagacccg agtcgtgccg 51960
cagcctggct ccgcgcttca tcagtttcct caccgcgtag cgaagcgcca ccttgcccaa 52020
egeogacgee tggateagte ecceeacgte catetgegte tgtegeeact eggeetegte 52080
cagcaggete atgatagegg cagtgetatg egtggtegta gteateettt etateettet 52140
ctatgaatag cagcaatage ggtaaagtee ettettatae tateeeggag tetgtggttt 52200
ttttgtttac ccctgcttac tggtgagact gctgggggcc gttgtgctgc agcatccgag 52260
ctcgttgccg ccgttgccac aggaaccggt gtctccgcag ggcctttttg agggcttcgc 52320
aggetteteg egeaagteet gagaggeeet eggegtegat ggggtteace tegggegtee 52380
qagecteqtt ttettettet teatecteee ttteeteete egtgteetee egetetgtgt 52440
cctccgttac gctctcctcc ccggcctcgg ccaagagcgc ggccaccaag tccacggacc 52500
geteggtete egagttetea eegteaatta egecatgttg geggegtaae eggtgeegag 52560
aacgccgggt gagcgcacat gctttttct ttcttaacca aggcgggaga ggatcttcaa 52620
ggcgttttcg ctggatccag cggtagctaa agtaccaaaa ggccagcagg cccacgctac 52680
ctaacagatt cacqtagact qqagacataa ttaaagaaag aagtqaaacc cqcqtqtggg 52740
teteaegteg tettgaaaca eegtettata tacatgaaga tgeeggacat gaegegeeca 52800
agacacgtgg ggttttcccc ttaggcgacc cggtttctta agatgttttt catcttcgca 52860
cgcgatgtac tacatcaaag ggtcggctga ccgaccgcat tgacgcacag tttccgagta 52920
egegegtete ggageacetg aeggtgagee acceaactea egeggatagg ggaeaacact 52980
gacgtgaggg gcgattcacg tcactgacgg gaataagacg ggtgagggat ttccaccttt 53040
```

```
ttottaagtg tgactotott tacggtaaat cgcacctgtg acctottaac ccctcctccc 53100
tggtacccga taaccgtgaa aaacacacac cacacgtcac gacaccgatc gattttcttt 53160
attettagtg tgatgatagg taagggcact cgtgaggatg tgcaattate attateaage 53220
ctttttcaag gcgtagtgat gatcgttggg cagaaccccc aggctcctag cgatctggga 53280
atagaaqqaq qaqaacqaqc ccaggqccag aatgcccaca qtqtacatgg cccaggtctc 53340
cagaccqaac gtggcgggtc gcagettcag atggtaggcc acccgctccg agagttgtga 53400
atgctcgttc aggcaacagg actgcaggtg ggtgagccca aaagcgcttt cgtttacgcc 53460
gegeaegtge accgtetggg cegggeaate etggtgttge gegegaaagt ggteetgaea 53520
ggaaattccg tctacgtggc ggcgcgtgtt gttacccact tcgatcaaca acgtgttatc 53580
ggcaggatga tgcgagaacg cgacgacggt gttgttggag gtctggcggc aacagtacac 53640
gtcgagcgtc atgagggcca tgtcgccttg gtggtacacg gcgtacgccc aaccctggaa 53700
cacgagegga cataacggac cgtgagegga cgtcacggeg geggttgtta cegtcgtete 53760
ggcaggagaa cacaataaac teetgateet catacacagg agtecaaceg teagaattaa 53820
agtccgcgga gccataaccg cgcaagtgaa gccgatacga gtgttgctga atttgttcat 53880
totgoogact gttgotcacg agogttogga ggoggtgoca caggotgttg gccattaaaa 53940
agtectggee egaatgaega caagacagag eeegaggega agaaaaagge geeegteatg 54000
aagacgtagg caggggaatt cccatatttt tatggcttct tttaaaagtc tgtatccgac 54060
tecateegge getttteeca aacegtggte teetegtegt eegacteggt acceaggagg 54120
tggtaagtct tttgccgcac gtagaaagct ttcaacgtgg agcaaaagat gagaataaag 54180
accocgaaaa cgaaacaaac cacgocgatc atgocgatgc agacgttcat gtcgacgtag 54240
coggoggtgc tgttggcggt gcggcaaaag agtgtcatgt cgtgcgtgca caaaaaacaa 54300
cacacaccac aggccaggtc gtagcgtagt tattattccg tagcagcaat gatggtacag 54360
tcaagcacat gctctatccc cgttaccccg atgatgcttg cgtccccgtt gttatattgg 54420
cactgtcccg gttaatcacc acggtgaaca ccacggccaa gaaaatgatc cctaatatag 54480
cgaccactaa gagagcaaaa gtccatttcc agccgttgtc aaagtacgcc cccgtggtgg 54540
gatgcatggt ggcgggcatt tccatcatgt ccatgtcgaa cgtgtgtcgc ggcgacggcg 54600
aactaaccag gcagtacggg ggtcgatagg gcggtgggct gcagtcgggt ggtggcggcg 54660
gtggcgtgga aaccgtcgtc gggcacagac ccatggcctg ctcgtaggtg gggggcgcgt 54720
cqtcqtqatc ccqqtcqcqq aqcatcqqcq tqqqctccat qtcqqtqqca qtqacqqcqa 54780
cggtggtaac tgtggtggag acggtaccga cggcgtccgc ggttcacctt cgagcaaaga 54840
gccccttctt tttgcgcaaa cgacggcaaa acagttctct gggacaaccg gtggcgcggt 54900
aagegggtge caegetttea gggtgggtaa aacagtegeg ggegaageag tagttgttge 54960
agaacegcaa gaaceegacg cgaaagaage ccaggagtee gegegecaga aagtgegeet 55020
gccgcgtctc gggatgcacg ccgaagacgg cgccgctctc gttcaccagt atggagatgt 55080
ccaggogotg ctgcgactcc accggcacgg cccgcaccac aaatacctgc agcacgttca 55140
gegageacgt etettttaac eagttgeegt gggeeggate etegtaagte tggeteeegt 55200
tcaagacgac cgtcgtcagc gcctcattac cgtctcgcca gctgaagatg gaaccctcgc 55260
getteatgea caggegeeae aaggeeagea ggtegegege caacatgaae tegegaeeca 55320
cgtcgccgcc ggtctcgaag cggacatagc ccagttcttc gcgcagcggc gcgtagttgc 55380
gcaggcctc ctgcacgaag ccgcggaaac cggaccgcga caccaggtac agcgattcca 55440
ccaegggcga gtagacgtag acgcgaccge ettegecgat gagtacgggt ageggtggge 55500
ggccgatggc ttcgcaacga ctcacagtgc ccaccggcag caggaacttg tcgcagcaca 55560
ggaaggtett etecaaacet ttaatattga gatgteeaaa gtaaccaaeg egtaacaggt 55620
cgcagtaggt gaagaaccaa ccgtttggcc agctgagacg cagcaccgtg ccgctgacgc 55680
gacgaaccag cttctgcagg tccttgcgag cgtcggaggt gacagagcag cggaaggtct 55740
cgttaaccag ctcgacagcc agcgcgtcct ccagcgtgcg ttccttcatc tcgtcgttga 55800
tgctctgacg gcgccgccgg atttcgtcga aacgggccgc ggaggcggcg accgacgcgg 55860
aggtcgtccg aacgccctct gtgacgctgc cgtccggcca gtcaagaaag ctaaggctgg 55920
cgctgcgccg cctaaagtgt ccgatccgcg cgggacgtcg ctgagggacg gtggctggtc 55980
tgctgggggg ggtacggccg cgggtgtccg cggacacgtt agttatacac ggaattgagt 56040
cacqtqqcac qttqccaqct qaaaccqccq tcqtctccqc cqqcqttttc tccatcacqq 56100
gaccgcgccg tgcgcgcgtt cccaggcacg cggcccgcgc tctagccgca cttttgcttc 56160
ttggtgttag ggacgaacte gaacgttaca gaateetege tgtegetete etetttegeg 56220
tegttgaagt aattgeegga gttgegatee aaacegeege etecteetee teegeeggeeg 56280
cccgatccac ctttggacgt caggtagctg gtgatcttgt gctgctcgta tttttccttg 56340
gaggaaagac cgtggtcgtg atcaccgccg ccgccaccgc tgctcatttt ccgcgtaccg 56400
gaaccaccgc cgccaccgcg gtcgtgcttc ttgccgccac cgccgccacc tcctcccaga 56460
ccgccgagac ccatgggctc gttcatgaga tcgttatcca gacccgggcc gtcgtcatgc 56520
agaccgccgg cattggccag cgaagagagg ctgccgccac caccgccgcc gccacgcgac 56580
ttgccgctgt tcccgacgta atttttgtcg aagggatcgc cacgctggaa aggttcctcg 56640
gtgagaaaat tetecaegge gaacagaeeg ttgeggetgg ceaegtacaa cagegtgteg 56700
tgctccgtaa ctatacgcaa cgtgcacggc agtttggtga cggcgcaatt gagcagcgtc 56760
tggtagaagt tetteagetg caegttgata egeatgtttt teaegeegtg gaaactgaeg 56820
```

```
cggttattgg ctgtgaattc cagctcgctg ccgttggtca ggataaactt gatggccggt 56880
ggaccggcgt gcaccagaat ctgcacggtg cccgtagggc agggcgcttt tttaacgtta 56940
cgcttgacgc gggtatgcgg cccgatccac ttaagcaggt cggccaccac gccgaaatct 57000
agatecaegt geaeggeega attetegett tegegeaeaa tgtettggee gtgeaegeag 57060
gccgagctga actccatatt gaaatcgggc gcgcacatgg agatcttggc cgacaggtcc 57120
gagatgteet geaegtagaa ettggteagg teettgetgg aagteaggta eatgaaatta 57180
cccagcagcg gcgtggaatt gttaatggtc ttgggctgaa acgacttgtc agtgatgtag 57240
aggcatgage tgttaaaagt gatttttgae acgcagtgae tgcgtaccgt ttgcaagata 57300
agcgacggcg tgggcaagaa ggtaaccgtg gtgttctcct tgagcgcacg gatcacagat 57360
cgcagctgct ggatagccgt cttgtacggc ttcagccgca gcgccagcgt cggcggctcc 57420
gagaggegeg tettgegate cateeeggae agegtgeaag tetegaetaa ggageggeg 57480
cgagcgagcg aaagttttat agagagcaca cacgacgacc gggaacgctg cgaagacgcc 57540
eggegtetaa taatacagee gegeegagee agegggeeee egaetaagag geacagtaet 57600
tatatactcc gaccttaaag cgccagtggt accacttgag catcctggcc agaagcacgt 57660
cgggcgtcat ccccgagtca tagtagaaaa ccagggccac gcactggtcc acaaacacgc 57720
teaggtteae ggeogecatt tecaegtegt tttggatege eggtgeegee tggaacagae 57780
actgegtege ettgecetee teetggtget geteeaacea egegtaatte accaegggea 57840
cgcgcagcgg cctccgcacc acggtgggga agtaacactc acggttgggc gggcacaatg 57900
accacaccgt etectoctcg aacacggtge egegegaage ccacactgae ggegteacge 57960
cccacagaty cyccacctcy tcytcygyac ccaccyccay aaactyacay ttycycaatc 58020
cgaactegag catgteggeg egeagegett eccagegege getggegatg gagageegeg 58080
gcaaccgata caattcgaaa atgaatttgc cctcttgata gatggtgcgt tcgaaccact 58140
cgcagcgcgg caaacccgac ttgcacaaat cgacgctagc gcgcaccgcg gcaaagtaca 58200
tgtgctcaaa gatgcgctcg atcaagtccc aagaggcaaa gtacgtgaac cctaaccgca 58260
tgagegeegt gtgcaageea geeaegeega tgtgcagegg acgeagtttt tecagegege 58320
tetetaceca ceatteggae geegacatta gegegteeaa gegegegttg eeccaaacea 58380
cogoctoggt caccaactog ogcagoacgo toaaatcaaa gtaacgtogo gtgttoccca 58440
aaaccacqtc gggtagatqc agcttctqct cqtcqctacq cqcaaacacq caqcqaqcca 58500
cgttcaccgt cagccgctgc accggcatgt cacactcgcc aaagtggcac gacgccatat 58560
cgggactcaa gcacggcggc aggcacacgc tgtcggccat aatcgagtac ttgactacgt 58620
gatggacaaa gaccaccgag gcacggccct tgagcgcgca cagcaacatc tttttcagaa 58680
aatcgteegt gttcaegaee acettgggge acgattgete geagegegaa taetetttet 58740
cgaaagccga ctcctgaccc aggtccgaga gccgccggga gacaggccgc ccaaacagcg 58800
agtagogotg otcacogogoa oggtagogot toattaacac gotaggoacg tigaaagogt 58860
agcaaacccc cgtcaactcc gacgtgcttt ctttgagaat aaagttaatc acgcggatag 58920
eggecacgte ceacatgtee acaaacaca gtaceaeggg tegatgeace teettetege 58980
gtatcaaatc gcagtatccc cccaggcaac gaatcacgct gttcacatcg gcgttaagtc 59040
gcgttacgtt caccgacaca gaaacgccgc aactcaaggt actcatccac ttgcacatgg 59100
ccgcccaact ggcgtcacgc gagaaagggt cggccgagat cagaaagtcg tactgcggca 59160
cgcgatcgaa acccacggta gacatggtga aggtggacag cgacagctgc ccatcgcgac 59220
agggetteaa cacegattee aacaeetege eetegaaacg egeateeaga tggaaacgat 59280
agatgogoga gtgcctactg ttctcgatag cggccgtcaa cgccacggcg atgcgcaaaa 59340
acacgccgcc cgggctctcg tcctgtccgt gcagttggcg acacacctta tccaaacaca 59400
aaatggccgc gtacaagccc cagcaaccgg ccaattccac aaaacgcgcc gtctcctcgg 59460
ccagcttggg tagatectee atgtgacgea geacaaaacg gegeacegae teategeaca 59520
gctccgaagc gtaacacagt ggcgtgcggc tttcacgcgc ccagttggct ttgaaataaa 59580
agegaeceaa cageaggteg caacgeggeg agtgaegaat cagacaggga cegtggegea 59640
taatgagetg aaatageetg aaactgeeca aaceggeact gtgeegegae aeggtgteea 59700
tetegegeea cagegegtte etgteggaeg geageteeeg egeeggetee tgtacgeege 59760
aaaagcgaaa cttgccccag tagccgtgac aatgacactt tttgcccatc aacatgcgcg 59820
tagettgtat eggeggegat aetttgeaga gegaageeee gaaategtee teeteetega 59880
cactgtecag etecatectg gtegegeegg eeggattaaa ggtgeteaga eegetaetea 59940
cgcgtccacc gcgactgggc acggcgggac cgctgtcacg cgtcaacgac agcacagacg 60000
gegtgeegte gggagaegge gaetegggae geeaactgae gaegeegeea ceactegtaa 60060
aaccegetac acatgetaca cegetegata egttggtatt tecageggae getteettgt 60120
cacceceggg cageggeece teetegaget egetgteate teeceegata gtateagegg 60180
cgacetetge egacgattee teegtetegg ttteegeget geggettgga ateetacetg 60240
gccggcaccg atgtgcgggc accgaggaca cccgctgttc ctcgtccgcg tcagccggat 60300
tcataagttt acgaggaaaa taacaaagaa atcaggtaga tttcaataaa gtgagtctag 60360
atggcgccga caactacggt ttataaagtc tgtgtgcgat gtgttttttt cttctgtgtc 60420
tecteccegt atgetgteag egeegeteag acgaattete gaaagtetee caattegaeg 60480
ctaaagttgt ccaaacggac gacggacagt ttgagttctt tgtgtaccag gaacgaggtg 60540
tgaatgtegt cagecaggea ceageceage ttttgtatga eeeeggtaca eagagggate 60600
```

```
tggcgcgggc gcgtgatgcg acggttgaca aagctacagc gctcgcgggc gaactttccg 60660
cgtgcaacgt cgaccaaggt ctgccagtgt gcgatgctgg aggtgagcac gtagatgccg 60720
ggacgtgttt cgggcccgtc atagtcatag acgatgatta aatacacgta ttgcagccgt 60780
ccccgggtct cttcccacgt caggtacatg tctttcggta tcatcaacgc gaacacctcc 60840
gttttgagcg tgttgtaaag gtagccgcgc atgacgcagg tgagcaacga ggtgatgccc 60900
agogagacgg tettgacgca geccagegte tegaggegge ggtgeageag atgegggeec 60960
aggtecagee actgeagege ggegegegeg geegaggeeg tgtacaeget ttegageagg 61020
cagcgcgtgc tggccgagac gttggaggcg cgaatgccta acaggtaaag gctaatgtag 61080
aggtgtcgcg gcgagtcgca acccgtctcc atgcggatga gcagcgcgcc cggctgcgcc 61140
tegaacteta eeaggeeete gggeaegaag aaacgegeeg tgagegeetg gtgateggeg 61200
tggtagagat agcgaaccga tatagtattt acctegegtt tggctttgag cgccgtcact 61260
agtteattgt cetegtegge egggtegege ggeegtttgg ceaeegegeg egegteeatg 61320
atggcgaggc gcacggtaga tttcaaaaag ttgatagagc agctgcgggc acgggccacg 61380
gacaaagegg aggegttaaa tacegtgage caattggaga teggegeggt ggatgeecag 61440
gacgtgaccg cgagcgccgt gcgcgccttc gtgggtgcgt tgccgagctc gggctaccac 61500
gegegegace egetgtaege egeegageag ttgcaegaac agetggaeeg etteetgega 61620
caccagcacg acggcggcgg agacgaggac cggttgccgt tctaccacaa cggggccacg 61680
ctgacggctt tccagaagct gttgcagacc ctgcgcgaga tccagaccgt aatagccgaa 61740
cagagoggog geacogogge ggcggoggae ttgategeca gtaacaaege gtegacogag 61800
cgccgcggca agaagggcgg ttcgagttcc gggggccagc agccgctggt ccgccgggtg 61860
atcacgcage tggaaacggc tgccacggag gcgcgccct acgtcaattg tcgcgccgtg 61920
geogaactee tggacetgae etaccagegg eteatetact gggeetgeae geteatgeee 61980
tacgtgttgt ttcggcgcga caccgacacc gaactggaca cggtgcttct gatgcatttt 62040
ttttacacac actaccgttc ggttaacggc gatttggccg tggagtttca aaactacgtc 62100
aagaacagcg tgcggcacat gagctctttc gtcagttccg atatcgacgg cgaccagaag 62160
ccoggtgccg aacacatgcg tgacgtcagc tacaagctgt tcgtgggtaa tctgcaagcg 62220
cgtgacgcca gcggcctcat gtttcccatc attagcacgc gcatctccac cgtgaacctt 62280
tacctgtcgc ccgaacgtat gtttttccac ccgggtctga tctcgcgtct gttgagtgag 62340
gaagtttege egegegeeaa eetagaeget taegegegeg tgtgegateg egtgetggaa 62400
gaccacttgc atacgccgcg acgcgtgcaa cggctactag atctgacgca gatggtaatg 62460
cgactggtgg aactgggttt caatcacgat acctgcgcgg cctacgcaca aatggcgctg 62520
atccageegg eeagteagaa gagetegete tttgteageg agattegega gaaacteata 62580
cagatcatct acaattttta cacgtttttc atgtgcctct atgtgtacag ccccacgttc 62640
ctgttcgacc accggcggcg gttgattttg gagcagcatc gatccacgtt gatcggctcc 62700
aaggaggaac tacagcacgt ctggagcaac gtgacactga acgtcaatac gcactttgcg 62760
gttcagtaca cggaagaaga ctttgaggca catacgaagg gtgccacgga ggcggagcgc 62820
gagtacctgt atcgggacct gcacagcaag tggggcgtgc acctgtttac cttgcgtccg 62880
tetegeggeg eggeeggege ggeetegeet ttgeeteege ttgaeggegt cacaegetee 62940
gacatettae gegaatgege getegttaat etgaacgaag geegegteaa etaegeetee 63000
ctgctagcct tcagccatca tcccgagttc cccagcatct tcgcgcagtt ggtggtggta 63060
actgagttct cggagatctt tggtatcccg cagggcctgt ttcaagccgt gggttcgccg 63120
cgtcttttcg cactcattca gctgtgccgt gtattgttgc ccgagcaggt gacgctgtac 63180
cagaacctgg tetecateta caacctgaec acettegtea ageacatega egeegeggtt 63240
tttaagaegg taegegattg egtettegae ategecaega etetegagea eeteageggt 63300
gtaccegtea egeceaatgt ggacetgetg geegagetea tggegegete egtagegeat 63360
aacctgtaca ccaccgtcaa cccgctgatc gaggacgtga tgcgcagcag cgccggcagt 63420
ctgagaaact atctgcgaca tacgcgactc tgtttcggtc tggcgcgtgg ccgggcgcgc 63480
ctctcggagg acggcgtgac ggtgtacgtg gaggtacaag gtcaatacgg actacgcgta 63540
cccaccacge gtttcgtaga acagttgcgc gagctggttc gccqcqatcg gctgttggcc 63600
gagaatetge geggettgaa egagegeetg etgagtgtte gegtgegegt acgteagate 63660
agcagegaca cagaggaagt aagcegacac gecaagggte accgeacggt ggcccagatg 63720
agcaaggege teaaaaagae ggeeteeaaa ateaaagtgt tggaaacaeg egtgaeattg 63780
gegetegage aggegeaaeg ttecaatgge geegtegtta eegeggtgea aegegegeta 63840
geogtetttg acgtactaag tegegagaac ttggaacgee geggegeaca getetgtetg 63900
acggaagcga cgagcctact gcaccgacat cgcgcgctag cgccgatgac ctggcccgcg 63960
ggcacgggcg ttgcggcggc ggccgaagcg gatcgcgcct tacgcgagtt cttggaggcg 64020
ccctgggaat cgccccca accgccgcga ctccgcatga cgcccgacac cgatcacgaa 64080
gaatcaacgg caggogcgac gtccgtaccg gaggtcctgg gtgcgcgcta cgaacccgca 64140
cacctggccg cgagcgacct attaaactgg tacatcgtcc ccgtaagcca ggcgcagcag 64200
gacatettgt ettegatega eeegeeegee ggetegacat eggtgteeet geegeeggee 64260
tegecatgaa agteacacag gecagetgee accagggega categetege tttggagege 64320
gagogggcaa toaatgogto tgcaacggca toatgttoot acacgcottg cacctgggtg 64380
```

```
gaacgagcgc cgtcctgcag accgaggcgc tggacgccat catggaagag ggcgcgcgtc 64440
tggacgcgcg gctagagcgc gagttgcaaa agaagctgcc cgccggcggg cggctgccgg 64500
totacagact gggcgacgaa gtgccgcgcc gcctggagtc gcggttcggc cggaccgtgc 64560
acgcgctctc gcggcccttc aacggcacca ccgagacgtg cgacctggac ggctacatgt 64620
gtccgggcat cttcgacttt ctgcggtacg cgcacgccaa accgcgtccc acctacgtac 64680
tegteacegt caactegttg gegegeegg tggtetteac egaggaceae atgttggtet 64740
ttgatccgca cagctccgcg gaatgtcaca acgccgccgt gtatcactgc gagggtctcc 64800
atcaggtgct gatggtgctc acgggcttcg gcgtgcagct gtcgcccgct ttctactatg 64860
aggccctttt tctctacatg ctggatgtgg cgaccgtacc agaggctgag atcgccgcgc 64920
gtttggtctc cacctatcgc gaccgcgata tcgacctcac cggcgtcgtc cgagaaagcg 64980
eggacaegge agegacaaeg accaeegeeg cacetteett aceteegetg eeegaceeca 65040
tegtegacce gggttgeeet cetggegtgg egeceageat teeegtetae gateeetegt 65100
cctcacccaa aaaaacaccc gagaaacgcc gcaaggacct cagcggtagc aaacacggag 65160
gcaaaaagaa acccccgtcc acgacgtcca aaacactggc caccgcctcc tcctccccct 65220
cagcgatage ggeggeetet tettegteeg eggtaceace gteetacage tgeggegaag 65280
gggccctgcc ggccctgggc cgctaccaac agctggtcga cgaggtagag caggagttga 65340
aggetetgae getgeegeeg ttgeetgeea acaccagege etggaegttg caegeggegg 65400
gtaccgaaag eggegetaac geggeaaegg ceaeggegee gteettegae gaagetttee 65460
tracegateg teterageag etrateater atgregteaa tragegeteg tgtetgegte 65520
gcccctgcgg tccgcaatcg gcggcgcagc aggcggtacg cgcctatctg ggcctatcca 65580
agaaactgga tgcctttctg ctcaactggc tgcaccacgg cctggatctg cagcgcatgc 65640
acgactacet gagecacaag accaccaaag geaegtacte gaegetggat egegeaetge 65700
tggagaaaat gcaagtcgtc ttcgatccct acggacgtca gcacggcccg gcgctcatcg 65760
cctgggtgga ggagatgctg cgctacgtgg aaagcaagcc cactaacgaa ctgtctcaac 65820
gactgcaacg tttcgtaacc aagcgaccga tgcccgttag cgacagcttc gtctgcctgc 65880
gaccogtaga ctttcagogt ctgacgcagg tcatcgaaca gcgacgtcgg gtgttgcaac 65940
gtcaacgcga ggaataccac ggcgtttacg agcacttggc cggcctcatc accagcatcg 66000
acattcacga cctagacgcc agcgatctga accgacgcga aattctgaaa gcgctgcagc 66060
cgttggacga caacgccaag caggaactct ttcgcctggg caacgccaaa atgctagagt 66120
tgcagatgga cctggaccgt ctgagcacgc agctgctgac gcgcgtgcac aatcacatcc 66180
ttaacggett tttgccggta gaggacetga agcagatgga acgcgtcgtc gagcaggtac 66240
tgagactett ttacgacetg egegacetga aactgtgtga eggeagetae gaagagggat 66300
togtogtoat acgogaacaa otgagotaco toatgacggg cactgtgcgc gacaacgtac 66360
cgctactgca agagatectg cagetgegae aegegtaeca geaageeaeg cageaaaaeg 66420
agggtegeet caegeagate caegacetge tteatgteat egagaegetg gtgegegaee 66480
egggeageeg eggeteggeg etgacaetgg cettggtaca ggageageta geteagetgg 66540
aagegetagg eggeetgeag etaceegaag tgeageageg eetacagaae gegeaacteg 66600
cgctaagccg cctctacgaa gaggaagagg aaacgcagcg tttcctcgac ggactctcgt 66660
acgacgatec geceaacgaa cagaceatea agegacacec acaattaege gagatgttae 66720
gtcgcgacga acagacgcgt ctgcgactca tcaacgccgt actgagcatg ttccacacat 66780
tagtgatgcg actggcgcgc gacgagtcgc cgcgaccgac gttttttgac gccgtcagtt 66840
tgttgttgca gcaactgcca cccgactcgc acgaacgtga ggatctgcgt gccgccaacg 66900
ccaegtacge geagatggte aagaaactgg ageagatega gaaageeggt aeeggegeat 66960
ccgaaaaacg tttccaagcg ttacgggagt tggtttactt tttccgtaat catgaatatt 67020
tettteaaca tatggtegga egaetgggeg teggaeetea ggtaaeggaa etetaegage 67080
gatatcaaca cgagatggaa gaacagcacc tggaacggct agaacgtgaa tggcaagaag 67140
aggccggcaa gctcacggta acttctgtgg aggacgtgca gcgtgtcttg gcccgggcac 67200
egagecateg tgtcatgcat caaatgcaac aaacgttaac caccaagatg caagactttt 67260
tagacaagga gaaacgtaaa caggaagaac agcaacggca gctactggac ggctaccaaa 67320
aaaaggtgca gcaggatttg caacgcgtgg tggacgccgt taagggcgag atgctctcca 67380
ccatcccgca ccaaccactg gaggccacac tcgagctgct cttgggccta gatcaacgcg 67440
cccaaccgct actagacaag ttcaaccagg acttgctgtc ggcgctgcag cagctgagca 67500
aaaaactaga cgggcgaatc aacgagtgtc tgcacggcgt gctgacgggt gatgtagagc 67560
ggcgctgtca cccgcaccga gaagcggcta tgcaaaccca agcctcgcta aaccacttgg 67620
accaaatttt gggtccgcaa cttctgatcc atgagacgca gcaggccctg caacacgccg 67680
tocatcaago goagttoato gagaagtgto aacagggoga tocaactaca gocatcaogg 67740
quaggagtt cqaqqqqac tttqcacqct accqcaqcaq tcaacaqaaq atqqaqqaac 67800
aattacaaga gactagacaa cagatgaccg agactagcga gcggctagat cgctcgctgc 67860
gccaggatee egggageage teegteaege gtgtaeeega gaaaceette aagggteagg 67920
agetggeggg teggateacg eccegeceg eegactteea geageeegtt tteaaaacge 67980
tgctagatca gcaggccgac gcggcccgga aagcgctcag cgacgaggcc gatctgctga 68040
atcagaaagt acagacgcag ttgcgacaac gcgacgagca gctgagcacg gcgcagaacc 68100
tgtggactga tctggtcacg cgccacaaaa tgagcggcgg actggacgtg accacccccg 68160
```

```
acgccaaggc gctgatggaa aagccgctgg agacacttcg cgagctgttg ggcaaagcca 68220
cgcaacaact gccgtacctg tcggcggaac gcacagtgcg ctggatgctg gcctttctgg 68280
aggaagccct tgcgcaaatc accgcggacc ctacgcaccc gcatcacgga agcaggaccc 68340
actaccggaa cctgcaacag caagctgtcg agagcgccgt gacgctagcg catcaaatcg 68400
aacaaaacgc ggcctgtgaa aattttattg cacagcatca agaggcgact gccaacggcg 68460
eqtecaeqee qeqqqteqae atqqtecaqq eqqtqqaaqe qqtetqqcaq eqactqqaac 68520
ccggacgcgt agccggcggc gccgcgcgtc atcaaaaagt gcaggaactg ttgcagcgct 68580
tgggtcagac gctaggcgac ctagaactgc aggaaacgtt ggcgacggaa tactttgcgc 68640
tgttacacgg aatccagacc ttcagctacg ggctggactt tcggtcgcag ttggaaaaga 68700
tecgegatet geggaetegt tttgeggaae tggeeaageg acgeggeaeg egteteteea 68760
acgagggagt cctgcccaac ccccggaaac cgcaggcgac gacttcactg ggcgccttta 68820
cacgogggtt gaacgogctg gaacgacacg tocagotggg toaccagtat otgotcaaca 68880
ageteaacgg eteategeta gtetatagge tggaagacat teetagegtg etteeggeaa 68940
cacacgagae cgaccccgcg ctgataatgc gcgaccgcct gcgtcgccta tgcttcgcgc 69000
gtcaccacga caccttcctt gaagtggtag acgtcttcgg catgcggcaa atcgtcacgc 69060
aggeoggega acceatteae etggteaeeg attatggeaa egtageettt aagtaettgg 69120
cgctgcgaga cgatggtcgg cccctggcat ggcggcgccg ctgtagcggc ggaggactca 69180
agaacgtcgt caccacacgt tataaagcca tcacggtagc cgtggccgtc tgtcagacat 69240
tgcgcacttt ctggccacag atctcgcagt acgacctacg accctacctc acgcagcatc 69300
agagecacae geacceegeg gagacteaca egttgeataa eettaagete ttttgttate 69360
tggtgagcac cgcctggcac cagcgcatcg acacgcagca ggagctgacg gccgccgatc 69420
gcgtaggcag cggcgagggt ggtgacgtag gggaacagag accgggccgc ggtaccgtgc 69480
tgcgcctgag tctgcaagag ttttgtgtac tcatagcggc tctgtacccc gagtacatct 69540
acaccgtcct caaatacccg gtgcagatgt cactaccctc cctcacagct cacctacatc 69600
aggatgtgat acacgeggta gtcaataaca cacacaaaat gccccccgac cacctccccg 69660
aacaggtcaa ggccttctgt atcaccccca cccaatggcc cgccatgcag ctcaataaac 69720
tgttttggga aaataaactg gtacagcaac tgtgccaggt aggcccgcaa aaaagcacac 69780
cgcccttagg caagctatgg ctctacgcca tggccacgct ggtctttcca caagacatgc 69840
tgcagtgtct gtggctagaa ctgaaacccc agtacgccga gacatacgcc tcggtgtccg 69900
aattggtaca gacgttgttt cagattttca cgcaacaatg cgaaatggtg accgaggggt 69960
acacgcaacc gcagctcccc accggagage eggtgettca gatgateege gtgccaegte 70020
aggacacaac caccacagac acaaacacga ccacggagcc gggactttta gatgttttta 70080
tteaaacaga aacegeeeta gaetaegege tgggeteetg gettttegge ataceegtgt 70140
gtctcggcgt gcatgtagcc gacctgctga aaggccaacg tatactagta gcgcgccacc 70200
togaatacac gtcgcgagac cgcgacttcc tccgcatcca acgctcccgg gatctcaatc 70260
teagteaact getecaggae aegtggaeeg aaacgeeget ggageactge tggetacaag 70320
cccaaatcag acggctacgc gattacctgc gtttccccac ccgcttagag tttattcccc 70380
tagtcattta caacgcacag gaccacaccg tegtacgcgt getgegaceg cectecacgt 70440
tegaacagga ceacagtegg etggtgttgg aegaggeett eeceacette eegetgtatg 70500
accaagatga taactcatcc gcggacaaca tcgctgcgtc tggcgccgct ccaacaccgc 70560
cggtaccttt caaccgcgtg ccagtcaata ttcagtttct gcgtgaaaac ccgccaccca 70620
tegegegagt teageageeg eegegeegae ategteateg ageggeegeg geegeagaeg 70680
acgacggaca gatagatcac gtacaagacg atacatcaag gacagecgac tetgcattaq 70740
tetetacege etttggeggg teegtettte aagaaaaceg attgggagaa acaceaetat 70800
gccgagatga acttgtggcc gtggcgcccg gcgccgccag caccagtttc gcctcgccgc 70860
ctatcacggt gcttacgcag aacgtectca gtgctctaga aatactgcgg ctagtgcgat 70920
tggacctgcg acaactggcg caatccgtac aggacactat tcaacacatg cggtttctct 70980
atcttttgta accgacactg acagtagcgg gtaataaaaa caataggatt tttatcgttt 71040
ttttatgtta caaaacaacg tatcactttc acggtgattt attcttgcta ttccttttcc 71100
cettgggetg teagegeegg gtgegegaca eggetaceat gegeaacagg teeagettaa 71160
aggegeactt gteattaaac aggetggaca tgegegtgta ettgeteage atggtggeca 71220
acaccgggtg ggtggcctct gatatctcgg tcggcagctc caaaacgacg ttaacgacgt 71280
gacggtgttt ttcgtcccgc ttgttggcca ccgtgggtcc cggcgcggtg ttagacatgg 71340
ggcaggccgt ggggggagga cgaagaggaa gccgctgcta aaccgccgcg cgcctgctgc 71400
acaatgtggc cgccgacgtg gcaggcggtc tgtttaacca gcgcgcagcc ccgacacagc 71460
ggggegeegt cetegettte caaacagetg tegeggtact egecegtetg acagegegeg 71520
cacagoagge ogtgocogtg ogaagtgagg ogcaggagac gogggacogt cacgtogogt 71580
accaccacag tggagtcgca ggtgcgtgcc gcgcagggca gaatgacgtc gaaagccagc 71640
eggtgategt acaeggeaca ageeggettg aggeecagea eggettteea geecaegegt 71700
acgcageget gtccaaagag cgtcteggag acgagetegt agacgegetg cegcaecace 71760
cgctgactgc cgcagagcga gcagtgcacg agctcggcgt gcgtgttgaa gatgacgctc 71820
ttttcttgac ggtcccgata atagaacatc gagttgagcg gaaagttttg ctggcagtgt 71880
agetttteet taeceaggtt gaggeagtgt eegeactgee gaeagaeeae ggeeaeeage 71940
```

```
gagegeget ccagatggeg ctegeacttg agtegacaca gacaccagag eggeaggteg 72000
atgacgctgc cgatgaggcc gccgcgcagc gcggcgctga gtgcaaagag gacgatcttg 72060
gtgggeteta egtgaegege etgetgteeg gegeeegegt gteetaeege egeagetgee 72120
gccgtcgagc ctcctccgcg cgtctcgtcg tgcagaccca gtgcccgcaa cggcaccagg 72180
tatogoggae acqtqtogca aaacqtotge accqcttqto gggccaqtac qtaqaqoggg 72240
tttccgcagg gtaccttccc ggcgtaccgg cgcaaggctg cgatgaggcc ccgcaactgc 72300
ggcgaccgcg gctgccgttg gtgacaccac tggttacggt ggtatacggc caaatcagcg 72360
cgggcgtcga agcgcttggc gcgtagtaat gctaggcacg gcgagctggt ggggtgaagc 72420
acgggcagcc gaaggtccac cccgaaaagg aaacggtgaa ggtcacctag cagcgaggcg 72480
gtgacaccgt ccaacaacgc gtgcagccgc tcgggcgggt agagccgcag acggcgcagc 72540
aggtagtegg tgtegtageg ttegaaaege agaaaggeea tegtgeggae ggeeaeggtg 72600
tgcagacagt ccatgctgta gacgtaagog agaaacacaa agtagggctt ggtcataacc 72660
atacgctgaa agagcgccgt caccgcctcc cgctcggctt gccgacacac cagccattcg 72720
cgcaggaagc gttggtagag acggtcgccc agctcgcgat tcagaaagcg cttatccgtc 72780
acgaagagat gaaggacgca agaacgtggc acgtgatgca ccagctgctg ctggaggacc 72840
geogaegtet gegeegeaaa etgegeeggt ggetgegaeg tttetaeege egetteetee 72900
ggctgcagcg caccgcggcc gatcaccagc tgcacatgga aatggtcctc gtgaacgcag 72960
agggggggga agagagggg cagagcctgg tggaactcat cagtcgcggt gtgcggagcg 73020
tgtcggagac gacgactggc catgaccgcg ccacagcaga gccagcacca gcagaagagc 73080
cagcaccage gggcccagag tegcaaageg egegggeage caeggcccag actgeggteg 73140
egatggeeeg gagegegete gecaccaega tgaeggtgee caacgataac cagteegete 73200
caaggacggc gcgcacggcg gagacggcgg atgacggtga tgggtcgaca cccctcgccg 73260
acqueteacg tgctcctcca gaggeegacg cgcggaccct ccgacgtcct ggcccgccgc 73320
tgccgctgcc gccttccctt ctcccgccag agccagcaac tcctcctcct cttcatcagc 73380
gtotocotog ottgogoato ogcatogtoc catacaggoc toacaacgac acagcogoca 73440
cgaccecgcc gccatgggtg gcggcggg ccgaggcccg gcagcggcgc cgccagcggc 73500
qaccatqqtq qqaqaqcaac tcqqatqacq aqqaqqaqqa qqqqqaqatq cqqtccqaqa 73560
qgaccqcttt cccqccqttc qcqtaaqcqc qqccqacatq cqqqcqcc acagqqacqq 73620
accgctgccg ctgtgactgc ttacggtgac gtggttccgg accgccaacg acgtcgacgc 73680
ggctttcttg gcgtacagct cgcgcagcag attctcgtac tcgccctcgt tttcgggtcc 73740
gaaggcgatg agctcgatgt tgaagaccga cgccgaattg gatttgcgca ccacgcactt 73800 cgtcagcact ccgtaggccg agggcttgat ctcctcgatg tccttgagcg tgacgatgag 73860
cgactcgttc accttaagca cattgaactc acctacgtgg cgcgccggcg aaacgagctt 73920
gacggcgct cgtacaaaac agcagaggga gacggcgcag ccagtgtttt taaagataaa 73980
acaaggcacg tggtctgtgc ggctctccca gtagctgagt agatactcga cacaatagac 74040
cgtgtctgtc ttgagcatgg cgtcgcacac cgagtaattg gggtttttac agatgaggcc 74100
ggcatcggtg acgcgcagct cgctgggacc caacttgagg atacgccgcg tggcctgcac 74160
cagatectga tggagaacct tgttcatete categeaceg acgecacege egatttattt 74220
acceggegee gactegtett tteeeteeag gatteegtta atgteeatga gettgetgae 74280
gategeegtt aatagttgeg tetteteaeg gaggatetet eegtgaetge aggtegegea 74340
gtcgccgtgc acgtacttga ggaaggcggc gtacttctga cccgcgttca cgaaatttaa 74400
gegegetee agagaggea geaacagate gtagacgege ggeageateg getegaactg 74460
taatagcaga tegtegteaa gategggtag egegtgteeg tetteaeegt cetegtegte 74520
accacetece ecetegagee cacegetegt accageegeg ggeteegegt cetegtegat 74580
caccageggt egegteggea eeggagaate eaegteatee tgeaegtegt ttteeteete 74640
tecgtegtea tegtecagaa aeggeaeeeg etgettagee eaggatteeg gttttagaag 74700
ctccacatcg aagacgagag tggcatgtgg tgggatgatg cctgggtgcc cagtggcacc 74760
ataggcataa totggagata tagtoagttt ggotototga cocacactoa totgggcaac 74820
cccttcttcc cagcctcgqa tcacctcctq cttqcctaqc ataaacttaa agggcttqtt 74880
tetgteeegg gaggaatega etttettee atetteaage ateceggtgt agtgeaceae 74940
acaggtetgg eegegettgg ggaaggtgeg eeegteteet ggggagatgg tttecacetg 75000
cacteceatt ettttteeg egteeteaat eageggegee gategeeatg aateegagta 75060
cccacgtgag cagtaacggc ccaacgactc cccctcacgg gccccacacc acgtttcttc 75120
coccgaccag cocggecceg tocaccaget cogtogoogc cgctacettg tgcagtcege 75180
aacgacagge cgtttcgcgt tacagcggct ggagcaccga gtacacccag tggcactcgg 75240
acttgacaac tgagctgcta tggcacgcgc acccgcgtca agtacctatg gacgaagcgc 75300
tggccgccgc ggcggccgcc tcataccagg taaatcctca acaccccgcc aaccgttacc 75360
gteattaega attecagaeg eteageeteg geacetegga ggtagaegaa etgeteaaet 75420
gttgtgcgga agaaaccacg tgcggcggca cgcaatccac cgtactcacc aatgcgacca 75480
acaccactag ctgcggcgga gccgtcgccg gcagtagcaa cgtaggaccc gccggcgctt 75540
eggeegeetg egacetagat geagaactgg eeggeetega aaceteggeg geegactttg 75600
aacaactgcg gcgactgtgc gcgccgctgg ccatcgacac gcgctgtaac ctatgcgcca 75660
teateageat etgeeteaaa eaggaetgeg aceagagetg geteetegag taeagettge 75720
```

```
tgtgcttcaa atgcagttac gcgccccgtg cggcgctcag cacgctcatc atcatgtccg 75780
agtttacgca tctgctgcag cagcactttt ccgatctgcg catcgacgac ctgttccgac 75840
accacgttct cacggtcttc gatttccacc tgcacttttt catcaatcgt tgctttgaaa 75900
aacaagtggg cgacgcggtt gataacgaga atgtcaccct gaaccatctg gccgtggtgc 75960
gggccatggt catgggtgaa gacacggtgc cttacaacaa gcctcggcgc cacccgcaac 76020
agaagcaaaa aaacaaccct tatcacgtcg aagtgccgca agaactgatc gacaactttc 76080
tagaacacag ctcacctage egegaceget tegtgeaget gettttetat atgtgggeeg 76140
gcaccggcgt catgagcacc acgccactca cggaactcac gcacactaag ttcgcgcgac 76200
tagacgcgtt atccacggcc tcggaaagag aagacgcaag gatgatgata gaagaagagg 76260
aggatgaaga aggaggagaa aaaggaggag acgatccggg ccgtcacaac ggcggtggca 76320
ccageggggg gttcagegag ageacgetaa aaaaaaacgt gggtcccatt tacctatgtc 76380
ccgtacccgc tttttttacc aagaaccaaa ccagtaccgt gtgtctgctg tgcgaactca 76440
tggcctgctc ctattacgat aacgtcgtcc tgcgcgagct gtaccgccgc gtcgtctcgt 76500
attgtcagaa caatgtgaag atggtggacc gcattcagct ggtattggcc gatctgttgc 76560
gcgaatgcac gtcgccgctc ggcgcggcac acgaggacgt ggcgcgctgt ggactcgaag 76620
cacccacctc geeeggagge gaeteggaet accaeggeet gageggegte gaeggegeae 76680
tggcgcgacc cgacccggta ttttgccacg tcctgcgtca ggcaggcgtc acgggcatct 76740
acaagcactt tttctgcgac ccgcagtgcg ccggcaacat ccgcgtcacc aacgaggccg 76800
tgctcttcgg acgcctgcac ccccaccacg tccaggaggt gaaactggcc atctgtcacg 76860
acaattacta tataagtega etteegegae gtgtgtgget etgeateaca etetteaagg 76920
cctttcagat tacaaaacgc acctacaaag gcaaagtgca cctggcggac tttatgcgcg 76980
attteaegea getgttggag agttgegaea teaagetggt ggaeeceaeg taegtgatag 77040
acaagtatgt ctagcgtgag cggcgtgcgc acgccgcgcg aacgacgctc ggccttgcgc 77100
tecetgetee geaagegeeg ceaacgegag etggeeagea aagtggegte gaeggtgaac 77160
ggcgctacgt cggccaacaa ccacqqcgaa ccgccgtcqc cgqccqacgc gcgcccqcgc 77220
ctcacgctgc acgacctgca cgacatcttc cgcgagcacc ccgaactgga gctcaagtac 77280
ettaacatga tgaaqatgge catcacggge aaagagteea tetgettace etteaattte 77340
cactegeace ggeageacac etgeetegae atetegeegt aeggeaacga geaggteteg 77400
cgcatcgcct gcacctcgtg cgaggacaac cgcatcctgc ccaccgcctc cgacgccatg 77460
gtggccttca tcaatcagac gtccaacatc atgaaaaata gaaactttta ttacgggttc 77520
tgtaagagca gcgagctact caagctctcc accaaccagc cgcccatctt ccaaatttat 77580
tacctgctgc acgccgccaa ccacgacate gtgcccttta tgcacgccga ggacggccgg 77640
ttgcacatgc acgtcatctt cgaaaacccc gacgtgcaca tcccctgcga ctgcatcacg 77700
cagatgetca eggeggegeg egaagactae agegteaege teaacategt gegegaeeae 77760
gtcgttatca gcgtgctgtg tcacgccgtc tcggccagca gcgtcaagat cgacgtgact 77820
attittgcaac gcaagattga cgagatggac attcccaacg acgtgagcga gtcctttgag 77880
cgctacaaag agctcattca ggagctgtgt cagtccagcg gcaacaacct atacgaggag 77940
gecaegtegt cetaegegat aeggtetece ttaacegegt egeegttgea egtagtttee 78000
accaacgget geggeeecte etectegtee eagtecaege egecteatet eeaccegeeg 78060
tegeaggega egeageecea ceaetaetet caccaccagt eteagtetea geageateat 78120
cacegteece agteaceace geogeogety ttteteaaca geattegtge geettgacae 78180
tgtacggcag aaaagccggc tccaagtgca agcgccgcgg cagcaccatg tgcaaaaact 78240
tgtccttgcg cgcggtttcg ccgccgggaa agacgggcga cagcacgtta gttacagcct 78300
tgagaacctg ctcaaagtac ttgtcggcgt gaatgggcac gccgtgctcg cgcacgtagc 78360
teggatette ggetaeeteg tagttgeaea eggeegaegg tggttteege geeetettet 78420
ttgeeggete teeteetete etgttgetet eetetaceee geegeegtea gegtegtegt 78480
ccgtgccatc aatcgcgtcc gaccgggaaa ccacgccggc ggttacagaa tcaccgttgt 78540
cggaggaacc ctgcggcgcc gtccggacac cgggcgccgt cagaacgtaa aagacccgat 78600
ccccgaccga gggtagctcc tcagaacggg ccgccaatcg cttaatgacg gcaatgtgcg 78660
qeaqqttaga ttqacqqtac aqcqaqatqt cettaqaqaq caccqacqaa aqcaccaqqt 78720
cotogacacg cacacggtgc aggtacagat cgtcgcgggc ctgcaccaag cggcgtaaga 78780
tacgccagaa accgcgtggc acgccgtact tcttgacttc atcgagtgag aggcgcgaca 78840
ggcgcacggc tgcttccgag acctcgcgat cctcaaagag cagcgagagg acgtcacgcg 78900
tgacgccctt gacgaactcg caggccgtct tgcgcaccag atccacgccc ttcatgctca 78960
gacccgagge gecetecaet ttgccgatgt aacgtttett geagateate ataagagaga 79020
cgaagacctt ttcaaactcc agcttgacgg gctccacaaa aagacaggcc gtcacgtagt 79080
gegecagget gggeceaege gecaceagag cetgeggegt caggecaega aageggacaa 79140
acacgetyte cytytecccy tagatyacce gegeeteeae eegecyttey ttegageece 79200
ctgacgatgt ttcgagcccc tccggtaacg cgctgctctc ctccgaatcc ccctcccgcg 79260
ttcccactac atagtcttcc tgattaaaaa aattgtgcaa aaaacacggc tctgaaaagt 79320
tgtctttgat gaaccgcgcc gtgcgctcta gcatgtcgcg accgatgcgc gtgatgctgg 79380
cggcgatggg cagacacggc atcataccgt tgaccacgcc ggtaaaaccg tagaaagcgt 79440
tgcacgttac tttgagcgcc atctgttcct tgtcgagcag catacggcgc acagggtctt 79500
```

```
gacactegeg catgeatteg egeaeggeae geegetgega aacceaettg ttgageagtt 79560
ccgagagcac cgagacgcgc accgaagcac gcacaaagcg gtgggtcacg ccgttctcta 79620
gcgtgacgct gtatacgtcg gcggggtcca cagggtactc gccacccggc accagcaggg 79680
tggagtagca gaggttgtgg gccatgatga tggaagggta gaggctggca aagtcgaaca 79740
cggccacggg gtcgttgtag taacccacct cgggctcaaa caccgtggcg ccctggtacg 79800
aaaccgccgc agtaccgccg gcgccgtgat tgtcgttgga aacgccgacg ccgccactac 79860
tgccggagec gacgctgaaa acgccgacgc tgctactact gttactgccg gagccgggtg 79920
aaacgccgtc ctgactggac ggcgcagatt gcaagggcgg cgacatctga aacatagccg 79980
ccacagaacc cgcgtcgccg ggcacagcgg cggtagagat gatagcagcg ttaggtgaca 80040
cagcaacgct attogtttcg ggcaccgtcg tacctttgct gtagtggttg ggcaggataa 80100
aatogoggca ggcgcactog tocagcagog aggtgtagat acggatotgc tgtccgtcaa 80160
agatgacacg ccgcaacgga attttagcca gccgcgcgat ggccccggcc tcgtagtgaa 80220
aattaatggt gttgaacaga tcgcgcacca atacggcgtc ctgcagacag taacggccta 80280
cctgggcgcg gccctcggca ttagccacga aacaacgcgg gatgtccttg taagacaggt 80340
catcettgcg ttgccgcagg taaagctcgg ccatagtgtt gagettatag ttgggcgagt 80400
tagtettgge catgeataca gggtacatgt egataaceae egaaceegea atatacacet 80460
tggtggcggc cgtgctggcc ggattgttgt gagaagccga gggaaaagcg gcggcgtact 80520
qccqcttaaa acccacqqcq qqqctqtqta aaaaqaaacq qccqccctqc qccqtaqqca 80580
acttgcagaa gcgctgcgag tccaccttat acaggtactc gagacgcgtg aggatgtact 80640
tcaagtcaaa agagttgatg ttgtaaccgg tcacaaaggc cggcgcgtac cgttgaaaga 80700
aaagcataaa gcccagcagc agctcgtatt cggaagggaa ctcgtagacg tccacgtctg 80760
ggcccacctg cccgcaggtg ccgatcgtaa agagatgaag acccgagtgc ccaaagatca 80820
cacceteega agtgeageee egaceategt tecegtttgg gateeeetga tecaeggegg 80880
tgtttccccc cgtctcgtag cacacgcacg agatctgaat gacaatgtca tcggacttct 80940
cggcgcaggg aaaaccaccc tcgccgctca tgcactcgat atcgaaggac aggcatcgat 81000
aggggggca cgagetgteg tegggcacag ecaecaggte agagacateg cagtetacet 81060
cgatateaca agtegaegeg egaceetget geegeeagte gtaacgatte aeggageaec 81120
agccgaacgt ggtgatccgc cgatcgatga ccaaacgcgt cagcggatcc acacggacct 81180
cgtacacggg aaaaccctgc tccagcagat actcgccgat ttttctggcc atggtccagt 81240
tgctgataga cacacactgc aaatcgggca cgggtcgcgt cccgtaccca tagatggagg 81300
tettggtggc eggegtgaca gacaeggegt atggegteeg eggtteggge actagttege 81360
ccacgetgge aatgacetea egeageetat eggtgteget gtacteaeag taaaagtage 81420
tgcgctgccc gaaaacgttg acgcagatac tgtagccgtg ttctgtggcc ccgaagaaac 81480
gcaacacgtt ccccgaaggc accagatgct gacgatagcg cggcgacacg ttttcgggcg 81540
agtcgaagaa gagcacggcg tccgtctgat cgtaggtgtg aaaacgaata ggtcccacca 81600
cgcgacccac cagggtctcg cgccaaggac acggccaaac catgtcatga ctcaacaaat 81660
gtttaatete tegatagaac atgagaggea geegteeegt ettatgettg ateaaceeeg 81720
tetgacegte gaacatgaca cetegeggea egatetgeaa aaactgttte tgtggeggee 81780
gettgeeega geeetgegeg gageeggget gegaaegetg aegeeggeea eeegegaeeg 81840
caccgccggt cacgccgccg ctcagatacg ggttgaaaaa catagcggac cgtgagaggc 81900
tgacagetta egaageaaaa teacaaagaa aatacacatg eageacetag atateeagtt 81960
taaccccgta tatcacaagt ctctgtgtca atattttttg tctagttttt ttttcctcct 82020
ggtteagacg ttetettett egteggagte ttteaagtgt etgtageegt ttttgegatg 82080
tegeageegg tetageaggt taggettetg tecettgtee tgegtgeeag tetgteegte 82140
caaagaatct gtaccgttct gctgcgctcg ctgctctgcg tccagacggg ccagggccag 82200
aagcatctgg taagcctgct cgttggtgta aggcggagcc gccgtggatg catcagacga 82260
cggtggtccc ggtcctttgc gaccagaatt ataaacactt tcctcgtagg aaggcggagc 82320
ctgtaacgac gtgtctttgg tgctgcccga cgtcacggtg gtcccgtcgg cggacaccag 82380
atagggaaag aggttetgea geggetgegt geacagaege egetgtegag tatagateaa 82440
ataagtgata atgactacgg ctatggccac gaggatgatg gtgaaggctc cgaaggggtt 82500
tttgaggaag gtggcaacgc cttcgaccac ggaggccacc gcgccaccca cggccccaat 82560
ggctacgcca acggcctttc ccgcggcgcc caggccgctc atgaggtcgt ccagaccctt 82620
gaggtaggge ggtagegggt egactacett gteeteeaeg taetttaeee getgettgta 82680
cgagttgaat tcgcgcatga tctcttcgag gtcaaaaacg ttgctggaac gcagctcttt 82740
ctgcgagtaa agttccagta ccctgaagtc ggtattttcc agcgggtcga tatccagggc 82800
qatcatqctq tcqacqqtqq agatactqct qaqqtcaatc atqcqtttqa aqaqqtaqtc 82860
cacqtactcg taggccgagt tcccggcgat gaagatcttg aggctgggaa gctgacattc 82920
ctcagtgcgg tggttgccca acaggatttc gttgtcctcg cccagttgac cgtactgcac 82980
gtacgagetg ttggcgaaat taaagatgac cacgggtegt gagtageage gteetggega 83040
ttccttcacg ttcatatcac gcagcacctt gacgctggtt tggttgatgg tcacgcagct 83100
ggccaggccc aagacatcac ccatgaaacg cgcggcaatc ggtttgttgt aaatggccga 83160
gagaatggct gacgggttga tcttgctgag ttccttgaag acctctaggg tgcgccgttg 83220
atocacaca caggettetq cgatttqcqc cagegeeqq ttqatqtaac cqcqcaacqt 83280
```

```
gtcataggtg aactgcagct gggcgtagac cagattgtgc accgattcca tgctggacaa 83340
atgagttgta ttattgtcac tcgtacttct tctggtccta tgagtgatat tcagactgga 83400
togattggcc aaacgttcca attccaccaa agatttttgc ttgatgcctt gccagaacac 83460
caccagaccg cogctggttt cgaagacgga cacgtttccg tatttttcat atgtttgatt 83520
gtatgaagta ttgaaaatct gctgtaactt atttatagcc tcatcacgta cgcagtccag 83580
egeggagteg gaeatgttea ettettgttt ettagaeaga aaagttgeag teattttgge 83640
agaagaaaag tggtacgagt cttcggcttc ggaacggata gtacgttccg aggcttccca 83700
gaaggtgage tggcaggtga cattettete gteetgtata teecaagaga teacegagte 83760
ggcacgttcg agaaaagcca ccaacctatg ggtttctggc gcagcgttgg gtcttccaaa 83820
gtoggaaacg atggtgtagt togggaaaat gaaaaacttg toggcgtttt otocaaagta 83880
gctggcattg cgattggttc cgttgtagaa aggagaaatg taaaccacat cacccgtgga 83940
agttgcaaaa aaatgataag gatacttgga gcgcgcagta gtgatggtca gcatacagtt 84000
cagattacag gtctcacgat agagccaggt gctgccgcgg ctgtgccact gatccttgac 84060
cgtcacgtaa cgggtactgt gggtgttgga ataatcgtcg ggaattaatt gcatggtttt 84120
gttttcataa ctgtccctat gatatgccac gaaaaccgtg cctcctataa cgcggctgta 84180
ggaactgtag cattgagcaa acttgttgat gtgatgaatc tcccacatag gaggcgccac 84240
gtattccgta ttgctgccca gcagataagt ggtgtagatg taagcgtagc tacgacgaaa 84300
cgtcaaaacc ttttggtaga cccgtacctt aaaggtgtgc gccacgatgt tgcgcttgta 84360
gaccaccatg atgccctcat ccaagtotto attgataggo ttcatogagg tgcagatgat 84420
attacgttca aagcgaataa gatccgtacc ctgggccata gaacacacgc gataggggta 84480
cttggtagtg ttgactccca ccacatctcc gtacttgagg gtagtgttgt agatagtctc 84540
gttggctcta tgactgacgg cttcagaaga cgttacgtgt tgagaataga ctgaccgggt 84600
ttgagcagac gtcgtacgag aagtatggct tccattgtga gtagaagaag ttgcatggga 84660
agtactagaa gaggaaaccg cagcacccag acagacgata cacaggttaa cgcagactac 84720
caggeaccag atectggatt ceatgttegt egegggecaa atecageage gatgaggege 84780
gtcgtggtct cttgcgtgtc gcgcggaccc tccgggaaac acccgcagtc gaggaggagg 84840
gatacggact tggcagecaa ggtcggtccg gctccctgaa gacacccgag acggccgcgg 84900
eggeegteag ggtggaggge ttggceaegg gagetgttgg eacgtegeea eteteateeg 84960
qtctqqacaq atqcctqtaq aqqaqqaqat ataqatcttt qqacttataa aqacttcctt 85020
cgtgacgaag cagcagcggc cactctttgt tatacgtgag aatcacatct ctgtccgggt 85080
gcagttegte gegeaggeae gegategaga gttgttteee gaaagtttea ttatatagtg 85140
cgacggagag cacgagetee egeacgtgea tecacatete ettetgeage acgtttaggt 85200
cctgacagte cgaaaaattg aaaaaaccca tatacttcac caccatecac tcactgggat 85260
acacggtace ttccgcgcat ttgaccaaat cgtccttgac gtggggtagt acgcccgcgt 85320
tgtcgcaggc ataggccatg tccacattgt gagagagggg ataacgatcg gtgcagtggg 85380
tgaagagggg cccgttacac aactcgtaga tctgctgacc cagtagcggg agggattcca 85440
caggcagact cttgtggatc aggttattga ccacatacag gtgctcatcg taggtgaact 85500
gateacceae gteeaceaeg tettggteet ggtggtattg getgeggtae agaaacceat 85560
tcatgagett agagataaag tccagacaca agggeeecac tagattgaca tegatgaget 85620
tgctagtcag acgctcctgc gttttgatgc aacggatcac cttgccatag cccacctccg 85680
agaccttctg caggtaggcg cgtttgcgca cgttcacctc gcgagtgacg ttgtggatgc 85740
gggagcgcgc gtccaccaag tcgagagcct cgtgttcgtc gcagttgcgc acccgtaagc 85800
eqtteteget geogtegeeg teetgeeeat teaccectee cectaceact ttettgeete 85860
etecaegage eeggeegeeg ceaeegttat teetetgaet gtgagtaetg etgttgetge 85920
tgttgctggc cgtcatcaaa gtcgtacccg tccccgacat cgcctcccgt ccacgcaggt 85980
gaatageete geeetegggg eegtegeeee eegtgeeate tggeagegga egtegaatet 86040
cctcgagaat atgcttgatt ttggtgtaca tctcgttgct ttcgtggagc ttgttgaaca 86100
ccgggttgtc ctcgaaagct tgaatgctga gggatgtgat gaggtcgatg atcctgttgg 86160
gggcggcaaa gaccgacccc acgaacatgc gctcctcccc gtccaacgcc ttttccccga 86220
quacquagat qtectecaeq tecteceeqt acaqatqqeq actqatqeeq tteatqaqeq 86280
cccggcacag ctggtgatac acatttagct gctggatggt gatgcccacc cgcttgacga 86340
taacctccga ggtacgggac cagtaggtaa aatccgacaa ggaatatatt cgttccggta 86400
tateogtaaa caggttgtac teeeteageg ceteeteege eteetggatg tagetgtggt 86460
aggeegatga agaagagaat aggettttga gggeegaaag gaeteeagee aagtggggga 86520
tgcgcgttgt caggtccagc aggtcctgct ccaccgtctg gatattcaca tcggactggc 86580
ttgacggacg gtggaccgct atatggttgc acagcaagcc ctgcagccgc ttgttcagcg 86640
ageggeeetg attegggatg atggteaget cetegtagea ttgggegeat gtegteeett 86700
cgacgtacac ttcctgacgc gccaccggcg agatgccgca taggcgacgg aggagctcca 86760
gcaactgege gcagacetee aggeeggeet eeggegeeag gateeegtae acgtagttea 86820
ttttgcacag gaagcgctcg atgtcgttga gtgtggccag actgacgctg aaacggacgt 86880
tgtccgtaaa ctggagctcc acggtgtgat ggcgatcgca gcgatccaaa cggaggacgg 86940
tacggtagaa ggccgcccgg tccggctggc gcgagtaggc catcagcgcc cgatccagca 87000
aagoogtato otogtgoago goottoagoa goatotooag gtagagogto agoaacgaac 87060
```

```
totgogtacg attotgogoc accacetecg ggtagatett coggtacaga tacactatag 87120
ccgccgcgtt tctcttgaac ggcgtggact ccgccagtaa cacgttcgga tcgcagtact 87180
ttagacactc cagctccatg gcgtattcgt tgcatttcga acacactacg catagtttct 87240
gtaacaaatt catctccatg actcgactcg ctcacgtacg agacgctgtc gtccggtctg 87300
gegeeggeea gagacatgga gteggtgeac aaataacteg egggeegete getatgeega 87360
ctgacgttga cgttaatata taacgacgtc gtcgacgacg cgggttctgc tcccgaagct 87420
gttgccgccg cttgcggcgc aacctectcc accaecgccg ccgccggetc ctccgcctcg 87480
ggcgacgggg gctcggagat gaccggctgt gtctgacact cctccccttc ctcaggcggc 87540
ccgggcgccg acgcgaatgt cggagtttgc cagcgcggcg gcggtctctg tctctggtgc 87600
cgcggcgcta accttcgggg ctgttgctgc tgttgatgat gcgacgccgt ctgtcgccgc 87660
tgttgcggcg gtagctgata cggtgtcgcc tggtgctgct gtgtcggtgg ctgctgttgc 87720
tgctgttgtt gcggtctgaa aagcggccac gggggctgcg actgttgttg ctgttgttgc 87780
gatgetegtg getgeggegg cegttgtege ggegtttget ggeggttaca accggetgeg 87840
tttggccggc aataacccgc tgcccccgcc gcccccgctg ctcccgccga cgccgccagc 87900
ctcgtcttcg ccggcgttca cgagaaagca gccacctccc gtctcgccgg gcacgccgaa 87960
gcaaatggag ttgcccgcga cggactcgcc gagaagaaga ccgccacccc cgacgccgga 88020
egeogeogeog acqueactgg gegegaagag egeogacagg tegtgeacet ecceecegge 88080
ggcgtecgtt aatcgctggg cgtcggcgtc cagcacgcgt cgcaagttct ccagcgaaaa 88140
qtcctccacq ccctqctcct qcaacqcqqc aaacttqtcc atcaqcqacq cqqccaqcqc 88200
ctogoagoca tocacquaga agagoacato gtoggacgog gggatotoct ogogoacgot 88260
cagaatotog tacacggoca toacttoggg gtogcaatoc aagttotogg cgtocagogc 88320
cagcatgacg cggtttttta taagatccgc gtcaaaaaagc acgttctcgc ggcgcgagcg 88380
tttgatgagc acgtcggcca gacgcgtagc caagaggtag cgctggcgca tgaaacgata 88440
atcttggccg ctcatagagc tcacgttaag gctgcgttcc acaccgttgc ccgaaaagta 88500
geogatetge ccaaactgat agateteett getgttgttg ataccegeat atttttecae 88560
geteaeggge aeggteaeca aggaaegatg eteaaaaaeg eteegtaeea aegatteaeg 88620
cgccacagtg gcgccatgg gcgccggcac gcctgcggtc ttcaagccct tgacatgcaa 88680
cgcaaattcg gcgggcgacg agaaccgcgg actagcacct aacacgtgag gaaactgcgc 88740
gtggttctgc gtcgttaagc gcgtcgtcaa cccgtgcagc gagccgatgt agtctttgaa 88800
gccataatag cagaggaatt tgttatggaa acggctttcc acgtaactca gcacacagtc 88860
tggcgccaca tccagcagat cgtgctcctg atagtcagcc gtcacagcca ccagaaattt 88920
gacgaaagca ttgaactcgc ccatgtcacc tatgggcaca ttcttgggca acgcgttgga 88980
acagaectte tgccaaaact gtaagcaggg gagaccacat teaggaaaga gtegetegtg 89040
atgtcgatac agcagaaatc ccaagcagcc cttagccgga ttacgacgcg gaacgtgatc 89100
gcggcgaaaa aacacgctac ccgcgttgcc cttgcccgcg cggtagatgg gtcggttttt 89160
caccegeace atgateaacg tgggtacega cageegegag agettgatet ceatgggeac 89220
cacggegtac gtgccctgcg cgtacagcct aaagtccagc aggcggtcgt gatccgaatt 89280
cttggacgac ttgatctgct tggtgaagag aaagcccttg cgcgacgacg tggtggagaa 89340
cgcgccgtga atggattgaa aatgctgcgt catccatttg gataccaagt tggtggtcaa 89400
cggattgtcc acaatgtatg aggtagcggt aataagcgcc acgttctgga tcacgtaaaa 89460
gacggatctg aaataggcgt aggctagcag cggctggaag gccacggcgt agggattcag 89520
atccaggttg aaggectgeg tggcgcccgc cacctcgtcg cggctgctct tgaggcgcac 89580
ctccgaaacg aaacccaggg cctcgtcgtc cacaaacttg ttgagcgccg aaaagacggc 89640
cacaaagteg ettttgeegt gegegetaaa ggtateeteg eeegteaegg ggtegatgag 89700
ccgcatcttg cggcagtaat ccaagatgcg attgagccga taggtacggt ccacgctagc 89760
geccaacatg egacegeege gecceateat tecceeggaa tecceaceae ecceaceaec 89820
acgaccgcca cccagaccgt cgctcgggcc cccgctcacg tctcgtccac cacccccgcc 89880
agracogoog cooggaacco ogtogtoaco tttgcogtoc aaaccocogt cottggcgto 89940
gacgttgtaa cgccgaccga agctgcccaa aatatccacg tcgttgagaa aacgcgactg 90000
caeggtqate aegeaggget cettettggg etgettggge aecaegggea agegggtgeg 90060
caccegeacy aaggeegtet gataacaegt gtggcaacaa gtacceccac aggeetegea 90120
cageceegeg gegeageeca ceaggtgatt egtgagegte gacgaaceeg acaageeegt 90180
gttgtacacc gagacacgat tcagatacca gacgaagccc gaaactagct gcggacacgt 90240
gccacacacc aacgccaaat gctgcggccc atagcgttcg tccttgagcg gcgcgccctg 90300
aaacttgagc accttgcgcg cgtcgttgta gacgtcttcg caggccgccg acaacccgtt 90360
ggtgaactga atagcettga gcaacgtete etgactggee gtaccgeegg egetgggatg 90420
cogogocqac gactggagat acaccagoct gtgctggtag agcaccgaat tagcgctgaa 90480
gaccaaggeg gecaegtgeg tegagagatg caacttgage teggteageg egeggateag 90540
ategeggtga teggttgegt tggtcactaa aggccacteg gaaaagagca tagattegge 90600
aggttggtaa gccgaatcga aaaataccga ggcaaaactg aaggccaact cgcaaaccac 90660
egegteacte ageateagat gateetttte eagactgetg agtegetgge teatgtacee 90720
caagtagege ttatgtggeg ceagetteac egactgetga etgtegtgea caaactgeeg 90780
caacgeegee tegateagea caegeggete egagaagege agegattgae accatgaegt 90840
```

```
gtacacgtag tagaaaagcg tetegettac ggeeggeacg tagageeete gegeeteeac 90900
aaaagcgctg cgcgcatcca gcgagacctc gtcggcttcg gcgtcaagct gcaacgaatt 90960
aaagagegta ggegggtaca aeggeaegeg cacegeeteg eegeegtgea gtegeaeegt 91020
ggtcgcctcc tccacgcatg gaatcagctg accggcaaag agaaactcct tcaagccgtt 91080
gcccaccacc acgtgcacag tcgtctcgga cgcctgacag cccaccgccg cgcacaacgc 91140
egecagateg gtaggeacge gateegeete gggeatgtaa geetecaaeg egtaettetg 91200
gcgggcgtcc tcgcacagcc gatgcacgtc tccgtgatcc tcggtaaaag ccacgatgcc 91260
ttgcgtatga tgaaagtaga gcgcaaaagg acagaaggac gtgactttcg tgagcacccc 91320
gccgtcgtaa caaagcacag gcgtgcgcac agagacgccg aaatccgcct ccaccgtgag 91380
ccccgccaac aaaggagcga tcaccacgct cgaggaacgg tcgcatagcg agagagtggc 91440
cagaatetee tgegtttetg egtteaacet getgaagtag agaaaageeg egggeeecae 91500
eggegetage geggttagtt cetegtgget catggtggat gaaeggaaga caatggetae 91560
gccgccactg agtgaatttt ataccaagga aaagttcagc acgtcatgtt tgacgcacga 91620
cgtctgagac accaccgtgg ccaccactgc ggtctggctg cggttgcgga ccaccaaagg 91680
cgacaaccgc aacgatccca gcaattcgta agaaaagcta accgctacgg tcaggtagcc 91740
tetegeagee agacegetag eegacgeace egecegegaa aatagegtga tgttegggae 91800
ggctttgcgt caccgccaac taacgtcggt agtcgagcac gtcgtttatc ctcagcacac 91860
eqtecgatea caateegttt teccaeteag tegcacaage ageacataaa aaccecacae 91920
agggcacgtg aaaacaccgt ccctagaaaa cggcgttttc tgtcctaccg tcacccgtat 91980
acacaggcaa atcccaatcc cgatccccga aaacaccgta cggtgtttgt gacctccaaa 92040
atcacatcag ctaacaaacc gtgaaaagtc acgtttcacg aacacggtgt ttttaaatca 92100
caaaqaaccq cctqacqqtt tacaaqcaqa aacaccqcac cacqqtqqta caaqcqcqat 92160
gaatctggtc tcgcaacctc aatcgccgct atcaccaccg attttcgctg cgctccgccg 92220
acaaaacgcc gtacaagcta cacaccccaa aaacccgcgc gcctacgggc gccaaacctg 92280
tqtqttatct caacqtcaca acacqacaca aaccqcqtaa cqtqqtttcc cqaacacqta 92340
cgcggcacag acccccgaca cgtactcgaa gaccttacag tttacqagtc aataaaacag 92400
gaaaagatcc gaactttaaa attgtgtgtt tttattttcc catccccctc tttttaccaa 92460
aaaacacatt tttcgtcttg taaaaagtaa ctttcgccca ttgccatgaa acaccgtgat 92520
ggggaacggt gttgtgtgtc gactgacgtc actacggcga tcagtatcga cgtcgtgtat 92580
acataacggt gcccggtgtt tttattcggg gcgttgtcgc gtcttgatgt aatgtaacct 92640
gaaaccgccg tgcccaagaa tgcggaagcc agcgtgtaat cataacgggg ttttgggtac 92700
aatetgaega catetggegg egagegtaea eeategaatg tggegatege eggetetaeg 92760
teacaatgae geaaaaacae aetgtaaaae eegegtagae agettteetg gteaaegage 92820
gccatctggt gtcggcataa gaacaggcat caaccccgtg gccggcgagg cggtgagcac 92880
ttttgttggt cacgtgacca tcagcgcagg aagcgaggcc cgtagaaccg cccaagaggc 92940
ggtgccagat gccaacgtca taatcacaag gtgatttgtt acgtcacgcg cgcgcacgca 93000
cgcgcgcggt agaatacagc gatccctagt gaagccacac ccattacgtg tagccatatc 93060
cgcttacgta tacagccaca cccctaggta cgccacctta tctaccaatc acagaaacgg 93120
atatacaatg acceptect agactecace cettgtacgg aaattteaga taggtggaac 93180
cogttagggt tocaccgtcc toggtgtacg tacaggettc tocgtctacc ggaaatatac 93240
acctgctgac gtagacgcta ctcccggata cgcgtcataa gctactggac cctagggggg 93300
agtgtctaca gggctacgtg cacgcccct tacctagggt atccgccccc ttcctctgtt 93360
ttggcctagt aaacttaacg ccgccgcttc tcacgtgacc cctgacaagc ctacgtcaca 93420
ctegegtgae cacacecaet ceggatatae gteatectgt ggaatteegg acataeggtg 93480
acqtagcqaq cqtaqcqaqc tacqtcacqt atqcqtqcqt catctccqqc qqaaatcatc 93540
totgatgacg tagogagoga agogagotac gtoatcagto ogttttacgt atacoggatg 93600
ctaggogacg ccccgtaggg gcggagccta gcttccaccc ctaggatgca taccctatat 93660
agcataatto ttotaacgaa acgttotacg aaaacggact ggcggaacgg gaaccaccgt 93720
aaccccccc cctcaccccc ccccttctcc tccggaaccg ggggggcaa atttttacca 93780
aatttgggca accatgattt ccaatgggac ggcgtttccg tgcgcatgcg cagtcggggc 93840
gagttttttgg ttgtcagggc gttgccacgc ggattatggg atggtgactc gagtgcgcat 93900
gcgccgggga tgccgcatgg aaaacctata tataaggagg ggtgaaccag gggccccggg 93960
gegeatgege gggeeaggge eegegggagg gtegeeetge geatgegeeg gtaaaattee 94020
actgtgtgtg tegtgegeat gegeeagtat ttttecaeta gaggeggtea gtgegeatge 94080
gtoggtaaaa ttocactaga tgtgcgccgt gcgcatgcgc cggtattttt ccactgggcg 94140
geogeaecta gggagegega geoeegtgee gggeatggge egeggeggtg gaaaattace 94200
getecgeeca ectaggeggg geatetgaaa acetataaaa eeeggegtge eegeegeece 94260
coggogoagt cogoggoagg gttccggccg tgctgcggtc cgcacgctgc gcccgctccc 94320
gcetgeetee egecetacee eccaceetee eeggeegagg eeeggegeeg gteegteege 94380
gggcccgtcc caccgccctg gagcaccatc cggggccgtg ggccgggcac cgggcgcgc 94440
cogeteegga ceteggeegg gggteeetee ceteceeegg etegaceeec ceateegaeg 94500
gcccggccgg gctgggaccc ccgcaccggg gtcccggttc ccgtccgtgg cccgggggga 94560
cccgageggg ggetteccae ecceaeceeg etecteceeg ggeteeggee egggatecet 94620
```

```
cgctgctccc ggcgacctcc gccggcttcc cggtccaccc gccgcggaat ggacgggacc 94680
eggggteege geeetteece teeceecacg gggggetggg tegeggaeee eggtteetag 94740
getegtteeg eggtgggega eeggggatee eccacecage teceetteee ggeeegeett 94800
getggetttt gggeceetge gggetttttt ttteeggetg ggggtegegg eggtegeeg 94860
acqacqacqq taqqtqqqcc qqqtqqacqq tqqtqqqqac qqqcqacqcc ccqqctcqac 94920
qqcaatcqqt cccqqaaqqt tqqqqqctqq qqqcccqqtc aqqaqctccq qqaqcqqqqt 94980
cgaccgcgac ggcttccggg tctcgcggcg gctccctctc ggcggctccg gttgggctcc 95040
cctccccct ctcgagggtc cggccgccag tcgtgaccgg gggtccctcg gcctagccgc 95100
eggetetegg teegeettat eetgggegtt ggeetgteee gtgaegetee eeteeeege 95160
tgctccccaa aaaaactccg cccgaaccgt cgcggcttgc tggccctggg cgtggtcccc 95220
cactececte eccecategg ecgeccagee ggggteggeg ecteggacee caccaggetg 95280
tggcgtgtgt gctggccgat gcggcggcga ggttgggtgt ggccggaagc gctcggggtc 95340
gacggtgggc cgccatgaca cotcaattgt cgtcagtacg cocotccaca atcaccgtcc 95400
ccacacgatg ggcccggcag gtcacccaac gttggttcag gcccagtcgg gttttttccc 95460
eggeaegaae geaegteece gtgggeteea egegttttee accettteet ggaggggtee 95520
ggaacaccgt gaatccacgg ggagggtccc ggcacgggcc gaggagacca cgaccgtccc 95580
accoggogtg togactogto ogagaccogg gaagggaaca ggccccacct ttttttccct 95640
tctccgattt tgccgtggaa aacccgtgaa ccgatacggg tgcagacggc cgaaaaaaat 95700
cgagacgaca atatgacggc agggcgcgat cttctccccc atccgacaaa accgtgtccc 95760
ttaaaattcc ccacctttct ctgttcaaat ggccccgaaa ctgtaaaaca ccgtttgacc 95820
geaccecaae eggegeeate ttggtgacet tetegaeggt tetetegete gteatgeegt 95880
tetgagetee gacatggegg acgagagaaa atggegtega gageetagga gegtttttge 95940
tccaggcggg taaaaaaata gcacgataac ttttctgtgc ttttttttga gacgttttag 96000
aagagetttt ttetgeteag agegaaaaaa tgatageeet gaaaateteg aegagtetgg 96060
ccqaqcqqcq ccatcttqqa qqaqqqcqa qtcqcqqqca ccqcctcqqt accccctqqc 96120
egaggegagt eegeggtege egeetgttee gtgatgetae etagagggeg etgtegagge 96180
gactetteet gttttegeee tgagggetaa eggtegetga egteaaacea tetegtgete 96240
getgagteae atceggttgt tgacaagega tggaggaeeg cacceaaagt gegeeeteta 96300
qtcatcqcqc ctqacccctt ttataaactq ctcqaaqaaa aqaacacctt atqtqaaaaa 96360
atacagaatg atgacaagtt catccaacac aaccgctcaa caacgccata tctatcagtg 96420
tocaaaaact atottotato otttgaaact ataaatgotg ootatataca tatttagtat 96480
ccaagactet taccacgtag acgaaaagaa gtgatacaat gatettgaeg tgtategtet 96540
atatcqtqct agatatattc agataaqacq cqcaaaccat agatttctca tcaqtatcat 96600
gaaagaccta tagctctata tacgaaccta gtcattttag gacagccgcc ggagaagccg 96660
acgagggate gggegggtge agceagaace teaegeeega teeegeetee ggtaggegat 96720
ttgcatctgt ttggtaaaaa gctcataagt ctgtatgtga cctatatata ttatacgcta 96780
tgtacaccga actgtcgctg ttgtataaga agaaaaaact ctccatattt atatcgtctg 96840
aatttttget tgatagaeae gtgtttggaa etetgteeee eeaegtttte aetgtgtata 96900
acaaaaatat gtgtttetea aaagatettg aggtgtttga aaacggggga aacetgegtt 96960
tgggtgctct aagccccgga ctgggacgta gccggcgtcc ggcacctata tttttctatt 97020
tttttttaca aaatatatga tgaaccaaga ataaaactct agctctcgtc tatttttaat 97080
atgctctact tagaaccttt ttaatgacag aatgaactcc atgttatacg ctctttatat 97140
agtttctctg cactaacctt taaaaccgta teetteectg ttgtacaaat catettttga 97200
tacacaatga tgacctgata tccctccata tatatgatcg gatattattc cgttagactt 97260
gtcctccttt tttttcctca tctcctgtat ctggagatat atgttgacca ccaccgccat 97320
gaccaccaaa aagctagccg tcacgactag aaatgtgtag gattcggact ttccgttcga 97380
gaagaaaaag agaccgcgtc tctggacgct ctttttgtca gtctgaatcg acccgggata 97440
cgtaagagag cggccctaca tcggggggcg ctcgagaccg acgacgttcc atctgaccag 97500
aaaaaaaaag gcacccctcg gtggcgacct ctcaccatcg tttgcccgtc cgcccgtcct 97560
tegtagecat cateatetea ggetetateg gtaceategt tgteatetga aaaaaaaact 97620
queteaccea cetgegtaaa aacaccatet tteeggaggt geggtaagae gggcaaatae 97680
ggtcgtgccg aggcaaaaaa aacgcaccat cgacaccaca ccctcatgag caccacctgt 97740
cggtgttggt cgtcctccat cgttctctac gaacatctcg acgcccgggt gacggacgac 97800
ggcaagacgt cccggagaag acggtgttct ctcgggcggt acgctctctg gatctataat 97860
atctatagta gctaaacgag actgtgagta cgacgaacca catcatcttt tttttatgtt 97920
gettetttag aaaatgaett atgtegaega caeteggeat cagecatete gtgaaacaeg 97980
ctcgcttttc gtctctccaa ggaacactgg gtccgctgaa agggaccgtg taccgaccaa 98040
agcaaaaaac acacacgtag taacatgatc aaccacgtct gaatgacacg aaaacacaat 98100
cqtataacgc tctattcatg qaacgaactt qqaataaaaa aaccatcgca gqccagaggc 98160
taageegaaa eegteegggg aagegggege gagtttteeg aettageett tggtgetegt 98220
tgagcctctt tttttttct gattctctga agaatcaccg tcacagccct atgacgcgaa 98280
atcaattgct agaacataaa cgttctcaac aggtatgaaa tgaacaaact agatgatgct 98340
ataaccttat attgtgtgta tatagatagg tgtgaaattt gtaggataaa aagtgtcgtt 98400
```

```
qtatgatgca caacgatcgt gaaactggag actgtagctc tctaccgaat gcaaatacac 98460
aaatgacatc gattcccgtc cccacataaa gaaatgtgct ttactgtgaa agaatgaaga 98520
agattettgt teetegtaeg aeggggeeet egetegtegt geetetteee eeeteeggga 98580
gaggggacgt cggggccctc cgtcgcaccg ggccgaagcc agtgaaatgt ttactacact 98640
gtcatcagaa tatatgatgt atattatttc ctccaaactc ctcaccatag ccaccaattc 98700
gcatcactta agaaagtagt agcaaccgcg gcggcggcga ccggccggtc gtcgtctcct 98760
cgtcctcaaa tgttgtacat gtgcagaaaa atgtgtaaat acgtgttatt tatcccatgc 98820
gtcttgtaca tagatatatg tttttatata cgctatttat actttatata tccttttgca 98880
taaccataga cagtcaagga ttttaatgat ttgctcatcc gcctttgagc catcgcttag 98940
qaqttaqttc ctctatqttc tcqqcccacc ttttcqacta caqtaqcaaa cccttqtact 99000
accaccccga taaaaaccac atcatcatcg tcaccacgac ctggaaacga cacacgttcc 99060
cccccaatct tgggcatgtg tatatataaa aagaatggga gggagaggac gtggggctcg 99120
agaagaaata aacgccaagc tcgattcgaa ccaaaaaacc acatgtgtat tgtgctttgt 99180
tttttttttt acggtgggg aaaaggaggg ggccgtcatt aacggaaacc gtgtatgggg 99240
teeggacaeg aacagtacae agettatggg gaaaaaaget cacagagaga aaaaacaeca 99300
ageteaggea egegtacate attattatea teateggata teteaceaeg ggteatagta 99360
qtaccaagga qtqtqtaaca ccattttttc ttttctttqt aacggqataa qqqacaqcaa 99420
teateacgea caacaccett cactetett ttagteatee atateatege tgtaacacag 99480
catgtcctcg taatcgggcg tctggcagcg cattaccacc gagtcgtctt cttgcggtac 99540
cggtggtggt ggtggtggcg gcggcggctg ctgctgctgg gttgccgtcg tactgtgatt 99600
accepttages gactaceces ggatgatggs etgettagtgs ggaacctaggs gtagactace 99660
qccqtqaqaa qqcqacqqcq tcatcaaqtt aagctcacca cqqtqactcc qqacaccqqc 99720
gaggggegee gggggaetgg gagggaeege ggtegtettg tagaegaegg tgteeeegtg 99780
tegateegtg getegtacea gatettgact getagegteg teactgtett egteetette 99840
cagetegeee teagagtagt getgetgtgg ttgegaeggt ggetgggegg gaggagegge 99900
qqcqatcatt qqaqaqqqat qtcqatqact cccttctctq tcctttttat cqtaqqctqt 99960
cagcgttgct gggtccgtcc tgctttccat atttgcgtat tgctcatcgg tgggatgaat 100020
ttggtctcct ccccgctgtt gtccgccggc agtggcgtgg ttgctggcgg ttgtcgttgt 100080
cgtaccggca aagacggtga gatccaatag cgactgctcg tcgaagggac agtacgctat 100140
catgaaacga tagggtgcca acgcgcgttg gatgcgcagt tcgcacatct cgttctgaca 100200
ctcgtggcac tgcagggcgc ctaggatcag gtccgagaca gcgccgcagc ggtaggtacc 100260
catggcgttg ttagtatcga actggtcaaa aaattggggc gtaccggtga cttgcaacgc 100320
gcgacggcgt agcgagacgg ccacgcgcga gaaagagcac acataggcca tggcgcggtg 100380
catgggttgc gagaaggtct cgggcggacg cttctgcaga tcgcagacgt cgtcgcgtag 100440
ccaggegete atttgacegg gettettgac tageegtttg agegtgetge aatggtegee 100500
ccagccgtcc tggtggtcca ggatgcagcc caggtccagg ttgttgagtt tgttgaagag 100560
tagetgaege atgeegeeca cegteteeag atagggateg tgegggttga egggtageec 100620
gtgcaggtgg tggtacttca tgtagctgag cgtttcgtcg atgatggcca gcaacgtgtg 100680
caagttggga gcgttgtaca cggcgaagat cttttccacc accagcttgc gcagcaacgg 100740
tteeteeage caategaact gttgacgaat gtgcaacagg tagteggtgt gcatgagete 100800
gtcgtgtgac agcaggatgc gaccgcgcgg ctgatgatct tgcgggaagg cggtggggac 100860
cttgagatcg gcggggtagg gtgccagacg tagactctcg gccgtgtagc gctgaaggtc 100920
gtaaacgggc gaggtagaac teggtgaggt accegacgag geggegeege getgeagaeg 100980
cgctcttttt ttcttttcga tcaaacggct gagttgctgt agttcgtcct cgtccatggc 101040
gtccagttcg tcgtcaataa gcgccagcat ctgttgttgt tgcggtccgg cggacgatcc 101100
gtgatgatta ttggctgagg aggggtgaga agaaccgaaa gtcgtaggac aactgggaac 101160
teggegaega agatgegteg aategeegee gtgatggtge ggttegeegt categttgte 101220
qtaaqactta ccqtaqtqqq qqttaaqqqq caccqaqqcq qacqcqqcca cqcqtcqctt 101280
gaaagaggag gacgccctat gtccgccacg gaagcccgcg gtgcccatga tgatgtgtcc 101340
gccggtgccc ccgagtgcgt ggcgggagga gggtggaagg ggaggaggat agtggtccgg 101400
ategeetteg gtateategt etttgetgta geggggtegt egtgegggga egeagggteg 101460
gtgatgatgc gaggcggcgc cgacggtatc ttccgcgaga tggtgttcgc tggcggctgc 101520
teegtteegt gtegaeggeg aggttggaet tegetegegt eggaaettee gtggeaeggg 101580
ttegtaatee agacagaage geegtgegeg aeggggegegg egttegeget egeteaggga 101640
agataacgac ggagcgtcgt gacggccgcg tgagtgcagc tccatggccg ccgtcgctag 101700
gaaggtcacg ttcgggcacg ctgatgtata tatagatgag accgctgccg gggggcgggt 101760
caccggcgcc gtggaaagtg aggctcagac ggcggtcgcc ggcggcacgg gcgcgtcggg 101820
cggtctgatt ttgatggaaa tgtggacgtt tttggcgttg gagtgacact ttttggtgaa 101880
acageggete cagaggetgg eccaqagege gtagetgtge teggtgegea ggtegatgaa 101940
cacctgcacg gtctcttgcg ggttgcggtg cgtgtagttg agacagcgaa aatcccgcgt 102000 gcgcgcgccg tcgcgccgct tgacggccac gcagcaggcg ccgtggggct gaaagaggag 102060
gacgtggggc gcggtaaact gctcgctgac gtgcggttcg tagtgttgcg tgaggtgctc 102120
gagcagcggc ggccacacgc gggtgacgac gagccgctgc aagtccgtgt cggaaatcgc 102180
```

```
ageggeagtg gegeegtege cacegtacag gtgataggeg ageaectegg tgagacegeg 102240
gcgtcgataa cgcgtcacgt taagcgagcg cgtctcgata aagttggctt cggtcgaggg 102300
gcagattttg tcgcgtacgc tgagaatgac gcgtggcggc ggcgacaggg gcaacgcggg 102360
caggtcgtgc ggcgggtggt ggtgaagcag gttacgcaga tccagttggg cgcgcacaaa 102420
gcctagcggg tgttcgcggt aggcgtcggg cacgatgaac agcggcaaca gacggcgatg 102480
catgaaatag ccgtcgtctt ggtccatttt atacatgtag ggcagacgta cagagcgtcc 102540
atggtggtag atgcctgtgt ctaggctgct ctcgggatgc gagatggggt ccagcagcgt 102600
gtgcagttcg gcgtcgagac agacggcgtg attgagcacc tgcgccacgg cgcgtaaaac 102660
gctggggtgt acggcgacgg tgcaggcggg gaacggcgtg atgatgcgca gccccagttt 102720
gcccttgcag cggcagtaag ggggtgacgt gtcaacggag gacgttgttt tttggaaaac 102780
googttatee gggacgttat tittateete titteeegtet tegtetteet etgtgtegeg 102840
ctcgtcccgg taatcgagat agtcgtcgtc atcgaaaggc gcgccggccg cgtccacggg 102900
cacgctgttg ggtgggcacg cgcttttgaa gaaatagacc gggtgccggt cggggtgcgt 102960
gtagccaaag aggctcgccc atacggtcat ccagacgcgt cgtagtccgc gacatagctc 103020
aaagacggtg tgtcgcgcca gaccggagac gccgtcgcgc agccgtaaat caaagtcggc 103080
cacaaaattg aagacgggca gacgttcgtt gaagacttcg tgtcgcgtgt agtagaactg 103140
tgtctcgggg ctggtgctgg ccacgtcgtc gtcgtgtagc cacacggtct cggtcagggc 103200
ctcgtccgag aaacggctgt cgggtacgtg acggagcagg tcacgcggaa agaggctgcg 103260
atgccaggtt tcggaggcca cggcgcagaa gacgtgctgg tcattgggca ggtgtacgcg 103320
gtagacggc agcggtcgct ccagcagcgg tgccagcgcg ggctcgggta gcaggtagcg 103380
acgttgcgag taacgcgtta gcgtgccggt ggtgtaagtc tgggctgtgc gtagcgaggc 103440
gcatagacgt aacaagccgg acagggagcg ttccagcggg gagaagacag actcggaaag 103500
cgtgttgatg cgttcgagct ggcgccag ctgcgtggag gtgccgaaga agcccgccag 103560
gtgcgtgccg tcgatgcgc cgccgtagcc ggccagcccc aagccgtgcg ggctggtcgc 103620
cgagtggggg gattcgtcga gacgcagtag gtgcgtctcc acgtagtcgt gtagaaagtt 103680
gtcgagcgag aagtattttt gcatgacgtc cagcagctcg gtggaaagcc ggcggcccag 103740
aaaacccggt togogogtge actgogotte gggogoogog toagogtogt aagocaccac 103800
qegeeggtae tegageaace gegegegtge cagegeegtg eggtaggeea ggtagaegta 103860
gtgcacgcag accgtgtcgg gcagacgcgc acgttcgcgg aacgcgttga tctgcgtgtc 103920
cacctgctct agctcggtgt agtcgcggcg gttgcgcgcg acggcgtacg ccacgaaagc 103980
ggacacgcgc tgacggaagg gcgagcccag tagcagacgc gcgaactcgc ccatggaggc 104040
gtgcgtgggg atgatggtgc ccaggtcgcg cgtgcagaag ctgcgcacgt actcctccac 104100
ggtggagatg gtgctgtact ggccctcgaa taggtagtag gccatggtca gcagcacctg 104160
gccctcggtg tgcccgaaga cgctgatgaa ccacgagggc gaggtggggc agaggaagac 104220
ctggttgaga tgacgtagca cggccgcgtg gtgaaagtac accaggtgct tgaattcgcg 104280
cacctcgccg ccgtgttcgg gcgagagcac gggcgtgcgg aaaagatgcc ggtagagcgg 104340
ttgcgtctcg gcctcgtcca gactggcgat gagcgccgag agggggatgg gctggcgcgc 104400
ggccaggtag cgcgagagct gcagcgtttc gttgttcacg gcgaagacgg gcgccacccg 104460
ccgcgagtcc gagcactttt gcgtctgtag gcagaagtaa acacgtcgcg agacctggtg 104520
tttgaccage agggggaaga egeagtggte egteggtgte tgegagagta egttggegae 104580
tatatgagca gaatcatact ctgttgcgaa cagaacgagc gtcatcgtcg cgccggcacg 104640
atgcagetgg eccagegeet gtgcgagetg etgatgtgce gtcgcaaage egcgcetgtg 104700
geogattacg tgctgctgca gectagegag gaegtggage tgcgcgaget geaggegttt 104760
ctggacgaga actttaagca gctggagatc accccggccg acctgcgaac cttttctcgc 104820
gacacggacg tggtgaacca cetgetgaag etgetgeege tetataggea atgecagage 104880
aagtgegegt teeteaaggg etateteteg gagggetgtt tgeeteacae geggeeggeg 104940
gccgaggtgg agtgcaagaa atcgcagcgt atcctagagg ccctggacat tctcatcctc 105000
aaactggtgg tgggcgagtt tgccatgtcc gaggccgaca gcctggagat gttgctggac 105060
aagtteteea eggateagge etegetggtg gaggtgeage gegttatggg eetggtggae 105120
atggactgcg agaaaagcgc gtacatgctc gaggccggcg cgqctgcgac ggttgcqcca 105180
ctgacgccac cggcggtcgt tcagggggaa agcggcgtcc gcgaggacgg ggaaacggtt 105240
gccgccgtgt cggcctttgc ctgtccctcg gtttcggact cgctgatccc cgaggaaacg 105300
ggggtcacgc gtcctatgat gagtttggct cacattaaca ccgtctcctg tcctaccgtt 105360
atgaggttcg accagegget getggaagag ggegaegagg aggatgaagt gaeegtgatg 105420
tegeogteae eegageeegt geaacageag eegeeggteg ageeegtgea geageageee 105480
cagggacgcg ggtctcaccg tcggcgctac aaggagtcgg cgccgcaaga gacgctgcct 105540
acgaatcacg aacgcgagat tttggatctc atgcgacaca gccccgacgt gcctcgggag 105600
geggtgatgt cacegaccat ggtcaccata ceteeteece agataccett tgtgggttee 105660
gegegtgaac teaggggegt gaagaaaaag aaacccaegg eggeggeett getgteetee 105720
gegtgaacag cetggeacgt tttggaaaac gtacgtgate aeggacacga egagtacggg 105780
gtttctcata gacgtacttt attaggtcag ggatgacggg gaggtttcgg gccgacgtca 105840
aaaataacgt cattcgtgtt gacagggctt tctgcgtcgg agctcttttc atcttcttct 105900
gtctcgtcga cgtcatcgtc taccggcgag ggtgtccgtt gcagcaacgc gtgctcgggc 105960
```

```
gtgtgggtga aaccgatgtc gggggtgggc ggcacgatca tctgtcctag ggggtgactg 106020
cccaccggca gataggtaaa gcggtgggtg gtaaaaaccg ctttggctac ggtggtgtgt 106080
ggggagatgc agacggtggt gtgcgaagtg ttgaccaccg tcacgccggc cgcggtaccc 106140
gggagccaga tggtgggtcg gatgatgaga tccgattgac taaactggcg cacgcccact 106200
atgaggggg agataceggg egegtgeacg taggeeggt caaaatagac ggtttgegtg 106260
tgacccggac cgatcaccag cgtctgacgg gtacgtaacg aaaagaaacg gtgttcgttg 106320
ggcggcggca agttcatgag ctgccagggt tctggtacaa aacaggggaa aacgccgata 106380
tcgccttcga tggtgcccgg aaagatggac tgaaaagtgt cgttgaggtt gacgacatcc 106440
aactgeggga ettgeageet ggatteeage agetegggea tgeaaacgaa ttgegegtee 106500
aggcatttgt aaaaggtaat geegaaaaaa eettegggga tatagagget gaegeecage 106560
gaggtgggca ctttgcgctc gcgtgatagc caaatgatgt gtttattgta aaaggccagc 106620
tgcgtgtggc attgtttgac gatgaaactg gaaggcatcc acttgtaagg aactttgagc 106680
ggtgacggta atggcgacga cgcttcatcc tctcccggat gctgctcttt gtcgtatttc 106740
tecteggteg attggggeag egtaaatgtg gtttgaaaat egetateget agegaaaege 106800
acgcagtaac gcatgttgac ggatttctcg gctaggatga tggagcctga tgacgatgcg 106860
gactetteet teattattaa egtagggte teecagaate getgaaaaeg ggagegege 106920
ageogegaca gtaccagttg agagtegatt eggteggtea acategtaag categtggeg 106980
gtggtgtgat ggagtggaac acactagtat taggtctttt agttttatcg gtagtggcag 107040
agagttctgg taacaattca tccacgtcaa cctctgcaac tacatcaaag tcttctgcta 107100
gcgtatcaac taccaaacta acaacagttg caacaacttc tgcaacaact acgacgacta 107160
cgaccttatc gacaactagc actaaactca gttctaccac ccacgatcct aatgtgatga 107220
gacgacatgc gaacgatgat ttttacaagg cgcattgcac atcgcatatg tatgagetct 107280
cactgtccag ctttgcggcc tggtggacta tgcttaatgc tctaattctc atgggagctt 107340
tttgtattgt actacgacat tgctgcttcc agaactttac tgcaaccacc accaaaggct 107400
attgagggtg gacagattta cagcccggcg gtgttccggc ggggtaaggt ttacatacgt 107460
qqqtqaccqq aqqctaaaqt tacqaatete atetaqaaac aqcaqcqaqt etaqataqte 107520
ccacagggga tctataaatg ttctctgaaa ccccattgat ggtgacgtag gtgtagtttt 107580
gttactateg gaagetgttt tgttttccac gaacatggtt tegttgtaat ataaggaget 107640
catgtcgaga gtaccgtaaa tagtgtacgg cgtttcgtta cggattagta cgtgcgtgtt 107700
tttcataaat tctgacacgg cggttcggtt gcggcttggt tcacaaaaag gattttgccg 107760
gtaacgtaga gtggtataca cccacgttgc taggtccctt aactgtgtgg ccataatgga 107820
cttcataaag ctgctatcag gacgataagc aattgtagac gtggaaaccc gccttgcggc 107880
ggtagtaata ctataagtca cgttagtagt gacgttgaga gcggcagacg ttgtatagga 107940
aaagtatggc gtagtagtac tetgagtttt ettagetttt ttttegaatt gtteettaae 108000
gggcgcttgt ttacgtttta gttttcgcat agtgttttt aacttggtgc cgttaatata 108060
cttggggacg cgaaatagat tccggctcat ggcgttaacc aggtagaaac tgtgtgtaca 108120
gttgcgttgt gcgtaacgta aaagcagggc ggttaaacct agaaaataaa tcgtttgact 108180
atctacgtta accttagtcg gacccacgta caatttggtg ttccaacgcg gtacattgaa 108240
aaacatgggg ttgaacgtgg tgaaattacc gcaaccttgt tcgccagtat cattacgttt 108300
ggaaacgttt agcatttcgg aaagacaagt catggaaggc acagtaccac aaggtggggg 108360
tctgaatgtt atcgttttag ccgtatgatt gtactgtgag taaacgtatt ttgcgggttt 108420
tctaagctgg gtactataaa aatcaaacca cagataggtt atactataat tctgaatggg 108480
qcccqctaaa atqtaqtatt qtqqaaactc tqtcatqttc ataqtqaqat ttttaaccqq 108540
ttgtttactt acattgtatt ttgtagaaat agtcgtttct agttgtctca aaatttctaa 108600
cttaagetga tetaatttat atttgeetat ettagaeagt accaageece teeaaggaeg 108660
attataaagc gcttttgaca taactttaca gtttatgaaa gaaacaagca agaaagatat 108720
agatattaga aacaccatct tagggacgtc tctcaccatc atctcttttc tccccatgac 108780
agaggaggag accccgcacc gtccgtctgc cttgtggttt ggcttgcctg cgtgtactca 108840
ctgctgattc tggtcgtttt gctgctcatc taccgttgtt gcatcggctt ccaagacgac 108900
ctagtctecc gcaccttggc tgtgtaccaa gcttgtatcc agggcccgat atgtaaccag 108960
acccataaca gtacctcgta aataaagacg cacagacctc acgcatatag taccatcaca 109020
ccgtgtggcg tgtactttat tacaacgagc aagagtgccc ctaagtattg gggcccgtac 109080
cgttttagaa gattttgtgt gaatgtettt aacttttetg teeetttet cataaactgt 109140
caggttctac agtcagcatg tcttgagcat gcggtagagc agatagatgc cgatgatggc 109200
cgatagcgcg tagacggaca tcatgaggag acgactgtcg gtggcgtcca cgacgacgtc 109260
agttacttct aggaccgtac cgtttttcaa aagcatgagg tagtgagttc gcggagatga 109320
gaccaccact togttgtagg gatccagggc gaaaaggacg togtccgagt cgtgcatgta 109380
catgatgttg atgacgcctt gcgtgtcgtc gtattctagc agggcgcttt ggcaaaaggc 109440
gcagttttct agtgaaatgt tgagcgccgc tgtgatgctg tgtgtggtgt gcatgttgcg 109500
cgttagttcg catttagttt gactgtccgt ttgggtgatg atgaggctct ggcctacgac 109560
ggtggtggag acagggtagg agatacettt gatcaggtac tggtttgtta cgacataact 109620
gacgtgttcg gagacggtta gcgcggagaa ggattcgccg agcggcagac aaaacaggtc 109680
ggggaaggtt tocagegtge ttggttgeat ggtagatagg atggagaggg eggegggaac 109740
```

```
ggtagcagga acggtggcat cggggaagag acgcgtgagg cgttcgagcg agtgatcgcg 109800
tcgcccgcta ctggaacagg gtgtgtacag gtcgctgagg tattcgtggt gcggatgagc 109860
tagcaactgc gtaaagtgtg atagctcggc caatgaacag aggcccgttt ctacgatgaa 109920
gatttegegt eteteegteg tatgtaceaa catggagtgg acgaggetge ceatgaggta 109980
gagttcttgg cgcgcgaagg ctgaaagaaa agaggccagg tgcgttttgt gtaattgtag 110040
ggcaaagtcg gcgatctgtc gtagtgccca ctggggaatg agatgttgct gattctgttt 110100
agaaagtatg tagaccaggc gtacgaggct ggtgatgtcg gtgatctggt ccggcgtcca 110160
gagggctcgt ttggccaggt ccacggctgt gggatatagc agcaatgtgg tgcgtggtgg 110220
tgtttgtgag aggcaggtga tcataaattc ttgtatttgt aagagtgcgg cctggcggtc 110280
tagggetegt gggatggaga ttteggtgee ggeetettet tgtegggetg eegegaacag 110340
tgctaatgcg taggcgaagg ccatttctac cgtgcggcgg tccaacattt gacatcgacc 110400
gcttttgagt acgtctacag cgtaacggtg aaagctgtta cgtaacagtg cgctgaggtc 110460
caggtagttg aagtcgagtg cggcgtcgag aaagtccgag tctttgagat aggagtgacg 110520
gtttagttga gctttcttaa ctagtaccag gagctcgtgt ttttcagttt gtcgtagtat 110580
aaagttgtcg cgttgatagg gcgctttgaa gagtacgcgt ggaagatgac cgaagataag 110640
cagcatgggt gtgtcgtcgt ctatagatac cgtaactacg aagaagtcct cggtcagtgt 110700
gattttaacg taacgtagtt cgtccatgag gtaaaagccc tggtgcagac agggcgtaac 110760
ggtgctgaaa agcagatcgt gtccatcaaa gaggatacag gtctggttaa agtgtggccg 110820
atgtagtccc gaggtggtgt gcgatccctt ccagtcgtgt ggagtggttt ggggtggcat 110880
ccaaacgtga ggtattgaca gatcaatggg cggtggcacg gtggtgggct gctgacccag 110940
gctgtcttgt gccttcagct gctgcgaaaa agatcggtag ctggccaggt ctttggatac 111000
caatgcgtag gtgttaagtc tctgttggta tctttctagg gtttcggtca gatctacctg 111060
gttcagaaac tgctccgcca gaggacccgc aaaaagacat cgaggcatat ggaatacata 111120
gtattgatta tagctttgga aaaagttgaa actgatggcg ttttccctga cgaccgtgct 111180
gttacggagg ctgctgttgt aggtgcactg ggtggtgttt tcacgcagga agcggatggg 111240
teteccgtag gtgttgagta gtaggtgaaa tgcgtgaggg tecagegett eggatgegge 111300
gtccgcgcca tatcgttgcg aaggtaggtg actgaggagg tagacggtga agacagtgag 111360
gtagggggg aggccgggcc gcatagcgcg gctgcgccgc tgggttcagc ggcgtgatcc 111420
aggtggtggt tggcgttaca cccgagagaa ggagagaaag gatcccagga aggggcaccc 111480
gggtgtggcg ctacgggtta caaaagtcgc gtctctgtct atttaatacg atgtcattgg 111540
ccgctgcgaa ggaagaagag gggacacgcg ggtaagccat gccgtccggg cgtggggacg 111600
acgctgattc gacggggaac gctctgcgga gattgcctca cgtgcgtaag cggatcggta 111660
agcgtaagca cctggacatc taccgtcgcc tgttgcgggt ctttccctcg tttgtggccc 111720
tcaaccgcct gttgggaggc cttttcccac ccgagctgca aaagtaccgt cgccgtcttt 111780
tcatcgaagt acgattaagt cggcggattc ccgactgcgt gttggtgttt ttaccgccgg 111840
actotoggto gogogoato gtgtattgot acgtgattga gttcaaaact acgtactcag 111900
acgccgacga tcagtccgtg cggtggcacg ccacccacag cctgcagtac gccgagggcc 111960
tgcgccaget caagggcgcc ttggtggact ttgattttct gcgtctgccg cgcggtggcg 112020
gtcaagtctg gagcgtagtg cccagtctgg ttttttttca gcaaaaggcc gatcgcccat 112080
ctttttaccg ggcttttcgt tcgggccgtt tcgacttgtg taccgattct gtcctggact 112140
atotgggacg gcgtcaggat gagtctgttg cacacctttt ggcggctacc cgtcgccgtc 112200
ttettegaac egeaegagga aaaegtgetg egetgeeeeg agegegtget teggeggttg 112260
ctggaggacg cggcggtgac aatgcgcggc gggggctggc gcgaggacgt gctcatggac 112320
cgggtgcgca aacggtatct gcgtcaggag ctcagggatc tgggtcacag ggtgcagact 112380
tactgcgagg atctcgaagg gcgcgtgtcc gaggcggagg cgctgttgaa ccagcagtgc 112440
gagetegacg aaggacegte geogeggacg etgetacaac cacegtgteg teegegttet 112500
tegteeceag ggaceggegt ggeaggaget tetgeegtee caeaeggtet ttatagtegg 112560
cacgatgeca teaegggace egecgeege eegtetgacg tggtegeece gtetgacgeg 112620
gtcgccgcgt cagcggccgc cggtgcttct tctacctggc tggcgcagtg cgccgagcgg 112680
ccgttgcccg ggaacgtacc tagctacttt ggaatcacgc agaacgatcc ctttatccgc 112740
tttcacaccg attttcgcgg cgaggtggtc aacaccatgt tcgagaatgc ctctacttgg 112800
actttctcct ttggtatctg gtactatcgg ctcaagcggg ggttgtacac gcaaccacgg 112860
tggaaacgag tgtaccatct ggcgcagatg gacaactttt ccatttegca ggagetgctg 112920
cteggegtgg teaacgettt ggaaaacgtg acggtgtate cgacgtacga etgtgtacte 112980
tecgatttgg aageegeege etgtetgetg geegeetaeg gacatgeget ttgggaggge 113040
cgcgatccgc cggactccgt ggcgacggtg ttgggtgagc tccctcagct gttgccgcgt 113100
ctggccgacg acgtgagtcg tgagattgcc gcttgggaag gccccgtcgc cgcgggtaac 113160
aactattacg cgtatcgcga ctcgcccgat ctacgctact acatgcccct aagcggtggt 113220
cgtcactatc accogggcac ttttgatcgt cacgtgctgg tgcggctttt ccacaaacgc 113280
ggcgttattc agcatttgcc gggctacggg acgataacgg aggagctggt gcaagagcgt 113340
etgteggge aggtgegga egaegtgett tetetetgga gtegaegtet getggtegge 113400
aagetgggte gegaegtgee egtetttgtg caegaacage aatatetgeg ttegggeetg 113460
acctgcctgg ctggcctgct gttgttgtgg aaggtgacca acgcggatag cgtcttcgct 113520
```

```
ccgcgcacgg gcaaatttac gttggccgac ctgctgggtt cggatgccgt agccggcggc 113580
gggttgcceg gggggcgc gggcggcgaa gaggaggct acgggggacg gcacgggcgg 113640
gtacgtaact ttgagtttct ggtacggtac tacatcgggc cgtggtacgc gcgcgacccc 113700
geggteacgc tgtegeaget ettteeegge etggetetgt tggeegtgae egagagegtg 113760
cgcagcggct gggatccctc acgtcgcgag gacagcgccg gaggtggcga cggcggcgcc 113820
qccqtqctca tqcaqctcaq caaqaqcaac cccqtqqccq actacatqtt cqcqcaqaqc 113880
tecaaacagt acggcgattt acgtcgctta gaggtacacg atgccctgct ctttcactac 113940
gaacacgggc tagggcggct gttgtcagtg accetgccgc gtcaccgtgt gtccactctg 114000
ggctcgtccc tctttaacgt caacgatatt tacgaactgt tgtacttttt agtgttgggg 114060
tttcttccga gcgtggcggt gttgtaattt ccaccacgtg tcgctcgctg cataaagggc 114120
gaacgtcctc ggagagggta tattcgttcg gcgagagcgg gcggcggtgg tgggtatgtc 114180
cccttctgtg gaggagacta cctcagtcac cgagtccatc atgttcgcta ttgtgagttt 114240
caaacacatg ggcccgttcg aaggctactc tatgtcggcc gatcgcgccg cctcggatct 114300
actcategge atgttegget cegttageet ggteaacetg etgactatea teggttgeet 114360
ctgggtgttg cgtgttacgc ggccgcccgt gtccgtgatg atttttactt ggaatctggt 114420
acttagtcag tttttttcca tcctggccac catgttgtcc aagggtatca tgctgcgtgg 114480
cgctctaaat ctcagcctct gtcgcttagt gctctttgtc gacgacgtgg gcctatattc 114540
gacggcgttg tttttcctct ttctgatact ggatcgtctg tcggccatat cttacggccg 114600
tgatctctgg catcatgaga cgcgcgaaaa cgccggcgtg gcgctctacg cggtcgcctt 114660
tgcctgggtt ctttccatcg tagccgctgt gcccaccgcc gctacgggtt cactggacta 114720
ccgttggcta ggctgtcaga tccctataca gtatgccgcg gtggacctca ccatcaagat 114780
gtggtttttg ctggggggg ccatgategc cgtactggct aacgtggtag agttggccta 114840
cagegategg egegaceaeg tetggteeta egtgggtegt gtetgeaeet tetaegtgae 114900
gtgtctcatg ctgtttgtgc cctactactg cttcagagtc ctacgcggtg tactgcagec 114960
cgctagcgcg gccggcaccg gtttcggcat tatggattac gtggaattgg ctacgcgtac 115020
cetteteace atgegtettg geattetgee getetttate attgegttet tetecegega 115080
geocaecaag gatetggatg acteetttga ttatetggte gagagatgte ageaaagetg 115140
ccaeggteat ttegtaegte ggttggtgea ggegttgaag egggetatgt atagegtgga 115200
getggccgtg tgttactttt ctacgtccgt ccgagacgtc gccgaggcgg tgaaaaagtc 115260
ctccagccgt tgttacgccg acgcgacgtc ggcggccgtt gtggtaacga caaccacgtc 115320
ggagaaagcc acgttggtgg agcacgcgga aggcatggct tccgaaatgt gtcctgggac 115380
tacgatcgat gtttcggccg aaagttcctc cgtcctctgc accgacggcg aaaacaccgt 115440
cgcqtcggac qcqacqqtga cgqcattatg agcqqcggcg ctqtacggca qcqqggagaa 115500
aagtggcaga taaatcacgt caggttcaca cgtcgttagc cagcgtcggc atatgaaggg 115560
cgcgggcggc cagtacggcc tctgggctga gacaggacga ggcagggtga gaaagaggag 115620
gatgggggg accgggtgg tggtgctgct gctgttgtgg gtgcggacgg tgcgggtgcc 115680
gggacagcgt gccggcgaac gttctgtaat cttccataat aaaagtaaaa atgcccgtct 115740
cgtgtcgact ccgctggatc tcgaaggcgt cgggggtaat gcgcatcttg ccggtgccga 115800
tgagataaaa gtaccacatt ttttgacaga tgatgcgaat caagggttcg tacgcttcgg 115860
caccccagtg gcgcgtgaag aaggccgcca gacgaaacaa gcggtgtccg tagagcgtgc 115920
ctagggagaa gaggatgttg ccgttgcgcg ccaggtcttc ggggaaaacg accggcaggc 115980
cggtgtggcg ctgcacaaag cgcgtcagca gtccgccgct caagcgcggg tgacacaggc 116040
getggetgag aegggeggeg egegttteat egaacaegge egeeteaaag tecageeeeg 116100
qqaaqqcctq qcqcaqttcq cqqtacaqat qaqqccaqta qqqttqcqqc qtcttqcqac 116160
taagcacggc gtggtccgag acacccaggt tgttcatggt ttcgcgcagt agcagcgttt 116220
cgagaccgcg gtgaaagagg aggacgcaga tgaggcgtac gatcttgagt tcttccaaac 116280
gcagcgagct cagcggctgt ccgcgcgaca tcttctcgct aatctgtaat attagatgat 116340
{\tt tggcgcaagt\ aaaggagaat\ ttgcccgtgc\ ggacccgcgg\ gacggcgggg\ ttctcttcgt\ 116400}
cgcgggccat catcgttcgc tcggtgagcg ggtagcgacg gtgacgacaa tgacgatgga 116460
cgagcagcag tcgcaggctg tggcgccggt ctacgtgggc ggctttctcg cccgctacga 116520
ccagtctccg gacgaggccg aattgctgtt gccgcgggac gtagtggagc actggttgca 116580
cgcgcagggc cagggacagc cttcgttqtc ggtcqcgctc ccgctcaaca tcaaccacga 116640
egacaeggee gttgtaggae aegttgegge gatgeagage gteegegaeg gtettttttg 116700
cctgggctgc gtcacttcgc ccaggtttct ggagattgta cgccgcgctt cggaaaagtc 116760
cgagctggtt tcgcgcgggc ccgtcagtcc gctgcagcca gacaaggtgg tggagtttct 116820
cagoggeage tacgoogge tetegetete cagooggege tgogacgacg tggaggeoge 116880
gacgtcgctt tcgggctcgg aaaccacgcc gttcaaacac gtggctttgt gcagcgtggg 116940
teggegtege ggtaegttgg eegtgtaegg gegegateee gagtgggtea caeageggtt 117000
tecagacete aeggeggeeg aeegtgaegg getaegtgea eagtggeage getgeggeag 117060
cactgctgtc gacgcgtcgg gcgatccctt tcgctcagac agctacggcc tgttgggcaa 117120
cagcgtggac gcgctctaca tccgtgagcg actgcccaag ctgcgctacg acaagcaact 117180
agtoggogtg acggagogcg agtoatacgt caaggogago gtttcgcctg aggoggogtg 117240
cgatattaaa gcggcgtccg ccgagcgttc gggcgacagc cgcagtcagg ccgccacgcc 117300
```

```
ggcggctggg gcgcgcttc cctcttcgtc cccgtcgcct ccagtcgaac cgccatctcc 117360
tgtacagccg cctgcgcttc cagcgtcgcc gtccgttctt cccgcggaat caccgccgtc 117420
getttetece teggageegg eagaggegge gteeatgteg eaceetetga gtgetgeggt 117480
tecegoeget aeggeteete eaggtgetae egtggeaggt gegtegeegg etgtgtegte 117540
tctagcgtgg cctcacgacg gagtttattt acccaaagac gcttttttct cgctacttgg 117600
ggccagtcgc tcggcagtgc ccgtcatgta tcccggcgcc gtagcggccc ctccttctgc 117660
ttcgccagca ccgctgcctt tgccgtctta tcccgcgtcc tacggcgccc ccgtcgtggg 117720
ttacgaccag ttggcggcac gtcactttgc ggactacgtg gatccccatt atcccgggtg 117780
gggtcggcgt tacgagcccg cgccgtcttt gcatccgtct tatcccgtgc cgccgccacc 117840
atcaccggcc tattaccgtc ggcgcgactc tccgggcggt atggatgaac caccgtccgg 117900
atgggagcgt tacgacggtg gtcaccgtgg tcagtcgcag aagcagcacc gtcacggggg 117960
cagcggcgga cacaacaac gccgtaagga aaccgcggcg gcgtcgtcgt cgtcctcgga 118020
cgaagacttg agtttcccag gcgaggccga gcacggccgg gcacgaaagc gtctaaaaaag 118080
tcacgtcaat agcgacggtg gaagtggcgg gcacgcgggt tccaatcagc agcagcaaca 118140
acgttacgat gaactgcggg atgccattca cgagctgaaa cgcgatctgt ttgctgcgcg 118200
gcagagttet acgttacttt eggeggetet teeetetgeg geetetteet eeccaactae 118260
tactaccgtg tgtactccca ccggcgagct gacgagtggc ggaggagaaa cacccacggc 118320
acttetatee ggaggtgeea aggtagetga gegggeteag geeggegtgg tgaacgeeag 118380
ttgccgcctc gctaccgcgt cgggttctga ggcggcaacg gccgggccct cgacggcagg 118440
ttcttcttcc tgcccggcta gtgtcgtgtt agccgccgct gctgcccaag ccgccgcagc 118500
ttcccagagc ccgcccaaag acatggtaga tctgaatcgg cggatttttg tggctgcgct 118560
caataagete gagtaagaga gacgetatat ttagggette eetetettt ttttetacae 118620
cgtgataccc taataaagca caccgcggtt attatcaacg tctctgtgtt tttattattt 118680
agaaataaat acagggaatg ggaaaaacac gcgggggaaa aacaaagaag tctctctcta 118740
gatgeggggt egactgegtg gggtgetgga agtggaageg gtgetgatgg gtgagggteg 118800
tggcgcgggc acggaccgca acgtgctgct gatgtctgcc gcggtacgca cgtcgccgtc 118860
catgtegetg egeagataag aggtaggteg tagtgeggeg tgetgeaege teaecgttaa 118920
tggtaccaag tcgtcaaggc tcgcaaagac gtgccacgag gggatgacga gcgtgagagc 118980
cccgttgtta ccgcttcgac gtctttgtcc ggtcaggatc agtgccgggg acagtccggc 119040
ttgggtgtcc gagtcctcgt cgccgctggc ttcctcgaag ccggcaaaca tggcttcgga 119100
caggggggtc ggcgtcggtg tggaggagag gtcatcttcg tcgtcctctt cctcttcttc 119160
ctcctcttcc tcggtgggtg gtaatccggg ggactgcggg agaaactcgg agacggcgcc 119220
qcqcatqacq ttqctccqtq qaaaqaqacc qqcqcqcaqc tqcacctqqq qacqcttqat 119280
tttgtccggt ttaccgggtg tgagagtcca aaacccacgg cggaaaaagt ggatgcgcc 119340
tageggetgt eggtgtteea aatgaaegge etgategeeg gteagegtga egeggagggt 119400
gattegeaca egategggta gegggeegge ttetatggag aegeeeggga tgtttteegg 119460
gaaaaagatg gtgtcgtgag tctgattggt ctcgaaagca ttctggatct gcacgatgta 119520
ctcgggatgt atgcgcgtca gcgtaaaact tttgggaatc aacagctgga agccgttgtc 119580
cggcaagcgt cgtaggtgcg ggtacggatt gtgtcgcgcc accacctcgg cgcgatgcgt 119640
gtaaaccqaa aagtqcagaa acacgctggt cggcgggtgc ggtgagtcgt gatgcagaaa 119700
cagcatgate cattggeete gttegteegt etcegttttg tggatgtaeg tgttagggte 119760
cgaacaggcc agctgctcca gggcgtctac cagcgtcagc gggatggcgc cggcgcgaaa 119820
ggcgaactgg ctgacaaaga tctgccctgc ctccaaactg ctgtcggttc tgcggcgcca 119880
gttcggcgtt acggtcagtc gcacggccca gtggtgagcc gtgcggcgga tgatggcgcg 119940
cgcttccatt cgcgqccgat tttcttcgcc gccgcgccgc tggctctgaa agaggtgcag 120000
teegetaacg ggeacgeggt eeageggeag egcaaaggee agtacegaga eegtgttgtt 120060
ttctgagect ggcgtcaggc gtcgtgggcc aaagttgttg aggtccacca gcagtcggtc 120120
ctgttcgccc accacgcagc ggcccttgat gtttaagtcg gtcaggtcta cggtgtcgtg 120180
cggagatttg ttctcctgaa aacagcagag aaccgagggc cggctcacct ctatgttggt 120240
acgcaggtcc aggagtcgca gacgaccggc ttccagcgag ccgccttcca cgttggtgat 120300
gageegaage acctggeagt geaggegace aaagetteeg etggeggett eggeeteget 120360
gategeggee getteegaeg agggteeete aeegggegag gaegatgeet gagacattge 120420
gaaggeggga tggggggggg gteaggggat gegeaaaggt gaaegggtet tegtgggagg 120480
tegggaaggg tteeggeaac tgtegeaaat atageagegg tgaeaggtgt ggeggeeaaa 120540
agttgcgtgt ctgagtggac gtgggttttt atagagtcgt cctaagcgcg tgcgcggcgg 120600
gtggctcaac ctcggtgctt tttgggcgtc gaggcgatgc atggcccggg caaggcgtct 120660
tgccggtggc ggcgacgttt gggttgcgca gcgggctgcc atacgccttc caattcggcg 120720
aagatgeggt agatgtegtt ggegteeeag aagaatteet ggtaetteag attetgaeee 120780
tgaaccgtag ccaccatggg caccaggttg cgggccagga tgccggcctg ccagggcggc 120840
caggtgaaca cggccggatt gtggatttcg ttgtcggaat cctcgtcggt gtcctcttcg 120900
ggcgcgacgg tggactcggc cttaaggcgg ccgcgtgtca taacgcccga cgtgcacgcc 120960
gtcgccgagg atgctgattt gcgtttgcgg cccgcggaag tggaggcgcc cgccatggcg 121020
ccgccgccgg tgacgcgggg cgtcttgcgc tcggtggtta cgagttcttc gtcggagtcc 121080
```

```
gateegetgg tecagacgte gtegtegeee tgggeggeae cetegtegtg ceggteecag 121140
gtgtgtcggt actcaagctt geectggatg egatactggc tggtgaaggt ggggtgctcg 121200
ctgtactgag gcccgcgctg cagcagcaag tcgatatcga aaaagaagag cgcagccacg 121260
ggategtact gacgcagttc cacggteteg cgtatggett gtacetecag gaagatetge 121320
tgcccgttca tcaacaggtt acctgagatg ctcaggcccg ggatgctctt gggacacagc 121380
agcccaaaat gctcgtgtga ggtaaaagcc acatccagca tgatgtgcga gatcttgccc 121440
ggtttgatta tcatattttt gggacacaac accgtaaagc cgttgcgctc gtgggggcgc 121500
atgaagggtt gcgggttgcg ggtcatcgtc aggtcctctt ccacgtcaga gcccagcgtg 121560
acgtgcataa agagcttgcc ggagggcacg tcctcgcaga aggactccag gtacaccttg 121620
acqtactggt cacctatcac ctgcatcttg gttgcgcgcg tgttctccat ggagcaaacc 121680
agetegtgeg egeacaceae gtgeegeagt gecaegteet tggtgggaaa caegaaeget 121740
gacgtgtagt agacgtcggg ctctttccac tggttctgct gacgcgtcca ggccagtccc 121800
gagaccgtga gacgcgcctg ccacatctgc ttgcccgacg cgtgaatcac agcgtcagct 121860
acgggcaggt gtcggtgttt gcgctcggcc gccgacgggt agtggtgcac gttgatgctg 121920
gggatgttca gcatcttgag cggcagcgcg tacacataga tcgacatggg ctcctggctg 121980
gggcagatgc ttcggcccgt ggggttgtgc acgttgaccg acacgttctc cacctcgctg 122040
cccqtaaaqt acqtqtqctq cacctqcaqc tqattqtcqc cqcqqtqqca tqqcqtcqaq 122100
tegggegtgt actgegatae caagateage gagggetgge teaegegtae gtggataeee 122160
gtctgcagga gtcgcgtctc gtgcggcagc accggcgtat cgccgcgact aaacacggct 122220
ttcagcacgt gccccgaaat gggacccagt acggatatca tttcgggaca acggcgaccg 122280
cgcgactcca tgctgcctgc gcgtacgggt gtaggcgact gagcggcgcg ccctctgcgg 122340
ccgccgcctt acataggcag gcgaccaaac gcggaacccg aaataaaaac gttctacaca 122400
gagacaaccg cggattattg agtgtctttt tttattacaa aaaaaagagg cgaagcccca 122460
ccgtcaccac accccatcac acaccaccac cgatttttt ttgttttaat cccgtatggc 122520
geggaegeet agtgteegtt teccattate agggteetet gtttagagat egeegeagae 122580
catggctaaa gtgacaggac tcgtcttctc tgtcgtattt tccgtaagct tacagtcttg 122640
eggtteegte teeggggaeg eeagtegeat gggeageagg teeteeageg egatggaage 122700
gcccagcacc gagagctgct gttgcgacgg cgaatgggat gtggaccgcg agtgtagcgt 122760
ggatttgact tggtgcgtca ttgctgacag gcaaccccga ttcagcgtat gctttgacga 122820
gataaaatag aggegeeca ggagegegte eegtgggaac gtggegeegt tetegteget 122880
caccagtacg gttaattcca accaggagcg cggtagccag accgtaacgg gcattttgag 122940
tccctgacgg ttgtgtggta caaaaacacc cagataaggc ccgtaaaagc ggcggtagat 123000
acqtaacqtq tgcgagttct tcagcgtcaa ttcgtaaggg acgcgcacct ccagtccctc 123060
gtccgccgcg ccggagcgtg gcggtacaaa gtaaggcagt ggcgcgtccg aaaagaaggg 123120
tegtegeace gtttegegte geageegeag gegaaacgee actgggtegg etggegeete 123180
ggtgcggtcg caggtcacgt tgaaacgtaa tatgccgtct tggtatagcg tgagtgacga 123240
cagogtcagg tooggoggtg attogttogg gtotagotoc aatogtocaa agaoggaggg 123300
teceaatgte ttggeegtgg ttteegagag gegegeegag ataeggetgg tgagteeacg 123360
cggccccgag atgccgcctt ccactcgatg ccagcacagc gcgtgtcgta cgcgcaccgt 123420
cagogtgggc gtcagatccg cgtccgttga ttccgcggta tcagcgacgg aagccgcgtt 123480
ctccgttacg ttgtttatat ccagcgtcgg ctcgaacgtg agttctggca gatgcagcgc 123540
cagacagtcg tgtaacgccg tgtgatgcgc ggctttacgt cgtagcggta gccgtttcaa 123600
cagcggcgtg atgatacgga gcgcgaagag attgagtgat aggcgcacga tggccatgcg 123660
cgtcagttgt tggtcaatta ccgagcgcag gatatggcag cctgggcgtg cgggaaagag 123720
agagaaggee gggegeacgt cagaateete gttagagace acgeatagaa tgeegegtte 123780
acquireging tigoggical enterteets thethetic tetightith cethitith 123840
ctcgggctcg tgggaagccg ccgtttcttc ttcttgcaac gtcgcggggg cggtttgaga 123900
ctcqtcqttc qcttccccca attqcaqcqq cqtaqaqaqc aqaatctqqa aqqqatcccq 123960
caattetteg ggteggaggt egaggtgeaa etggateaga tggtaggtge egeggtgeae 124020
ccgaggctga cggatgtcgt gtttatccgt cagtgtgagg atggtctgcg gcgagccgct 124080
gtacttgtcc agctcgtccg gcgttttcag gaggagactg tcgtcgtcgg tactggcgac 124140
gcccatcatg gtcgtggtgg tagtggtggc gaggaaagtg agcggcggcg ccgacagagc 124200
teggegttgg eggegeatt tteegetgtg teggetgeta ttgetgeeaa egecaeegee 124260
geogeotegt etggetegtg geoggegge eegatteega aggttggggt egacgegtgg 124320
catgettggt gtetgeggge gegagaggge eggeteagee tttaaatatg caggtegegg 124380
atttgttatc gggtgaaacg tcacacaccg tgaagacgac ctgttcgcgg atgaggtcat 124440
ccagctgtcg cagcatgacg aaaagcgccg acagccgcgc gatctcgtcg tcgggcgaca 124500
cgtgctgcgg ccgcgggc gtgcgcggct cgccgacgct gcgctcgcgg tccagccgca 124560
teageagete etggeaettg aegageagea tggagetgte etetagegee aaettgegea 124620
cgtaggtcat ggtcagctcc gaggctaggt tggccaccat ggacatggag aggcaggcgg 124680
tetteatgte gateageagg tgetggtega tgaceggate ggggatggtg aaggtggegt 124740
cgcgaaaagt aatggtctgc agctgctgca cggcagcctt tacctcctcg tacgaacggt 124800
cgagcgagaa gaggcccatg atgagtagtc gctggttgat ttccagcgcc agtggcatgg 124860
```

```
gtacgateca gggcagcacc ageteceact ggcccagcgt cagcaggtte tegegegeca 124920
gcggtccgtg gaagagcggc ggcagcacgc atagcgcgtc gcccttctcc caagtcacgg 124980
gtcccgtgtt gaggacggtg tagagcagtc cgtgcgtggg tacgtgtagg aggatctggt 125040
tgccttctac gcgccgcatc aacgtcagcg tcatattgcg cagcaggccg cgcagtcgta 125100
cgtagccgcg ggtgtgatct acgaactggt gtaggcccag ctggtagtgc ttgatgagat 125160
gtagacgttg cggaatgggc acaacggccg ctactagctt ggtcagtttg cctacgtcgg 125220
cgatgctgag cttgtggtcg aaagtgcaga agatgttggc ctccatggcc gccatagcgg 125280
eggtgaaate etggeegga eggaggaga geagagaega acaaegtetg caeegggege 125340
ggcgtcagag cgagcgtggc gcgtccgggc ccgcgtttgc gtctaggtga ctcgccgcta 125400
acctgcggtc gtcgccgtcc tcctcaccgg acggcctcac gagttaaata acatggattg 125460
ctgcagcggg atgatttcgc ctacgacgta gttaccaaag tgcgtttcgg acgtagcaaa 125520
agccccggcg ccacccttga gtttggtctc catcagcgcc agcgtggtgg tgctgaggat 125580
cggtagcgct tcctgcgtca gacggcacgg gttttcgatg agttgttccg tgccttcgac 125640
gcagacgtac tgcgtgtccg tgtcgccgcg gatgcagtcc ttggcgcgta gcaggtactc 125700
gtcgatggtt ttgaagagcg ttttgttggc cgcgataatc tcttctgtgt taaagtactg 125760
cgcgcaaggg ctgtagaatt tggagttgta gcctagacgt tcgcgatgtc gggtgttgta 125820
gagtacgtcg ctcagacagc cggcttgcga ggcccagggg ttgtgtgtgg ccgcgaaagt 125880
ctgtgcgtcc gcttcgcgat ggtcgtagat ggccttggtg gcggcctccg tgtcgtacgg 125940
atcgacggcc agcatgcagg aggcacgccc gcgcgggttg ttgggggatct taaagtaatt 126000
aacgtccatc gtcaccggcg taaggattag ttcgcacgcg gccttttgtc cgtgcaccgt 126060
ggcggcggca ttgcgctcgg acatgctgcc gaacgtcagc atagagatgg tctccgtgtc 126120
taacagttgc ggccgttcta cgccggccgc gtgccggatc cagcggtcca cctcgtcgtg 126180
ccggtacacg ttcataggga agacgcgaaa gaggtcctgc acgcggacgc ccatgtcggt 126240
tcgcacgcgg tttacgtagg ctacgcaggt atttgacgtg taacccagac ccatgtctac 126300
ggtgttaatg ttctgcgtga cgtggtacgt agtgctgatg tcgcgttcct ccttggtcac 126360
gatagggttg ttgatgataa ctgacgtgca tgatttgccg ctgtagagca gcatgtccac 126420
ctcgaaggtg tcggtgcgta cggccgtgag tgcgaatccc gggtggatgt gcgccttggt 126480
ctgcagcacc agtgaaactg gtgagatttt gtataacatg gcggccagcg tcatgactga 126540
gtgcaacacg ttgggacagg tggccgagta acgcgaaaag ggcgagcgca gccagttgtg 126600
gtactcgtgc gcgaaggctg tgggtagcgg gaaaccaccg tcgtgacggt gatagtgcgg 126660
gaacteggte acgtagegtt taatgtegte geteaacgee gegeagatgg tggggtttga 126720
gtagaaacgg tggaaaggta cgggtaggct gtactcgatc aacgtcttag gcgccgtcac 126780
gacgcagcag ccgttgtaaa gcacgtgctg acgtgagata aagtccggca ggccctgacg 126840
ctgcgcgtgg tccagaggcg cgcgcacttc gagcaccttg acgtgctcgc ccacgaattg 126900
cacggccaaa aacagttcac gacaggcctg cagcagcggc gtatgtgcgt cggtggcgac 126960
gtcctccacc agctcggtca gcatctcgcc tacggcttga cgttgcgccg ctatcgagtc 127020
ttegggggtg acaeegettg tgetetettt egaegtegta eetgaegtgg agaeegeggt 127080
ggcggccggc atcaggagaa acgccggtcg gtaaaagagg tctactagca gcgtcttgag 127140
gttgagtccc aggccgcagg cccggttgtt ggtcatggcg ggcatgaggc agagataaaa 127200
gaccttttgt aacgtccatt cgtcgtcggt ggcacggtaa tcgtccacaa acagcggctc 127260
gtcggcatcc atggcgccca aacgcggtac gtccgaaacg ccgtggtgtc gcgcctcgat 127320
gttggccggg ttcaacggtt gccggtcggc cactacctgt acgccttcca tgttacgcgg 127380
caggtgegta acgaaggggg gccacagccg gtggtcgtgc agcgcgttca cgtaagccga 127440
tageggttee teageeagtt gaeegttgtt aagteeegge agegetgaga tgegegttae 127500
cagacgcagc acggcgacca gattgcggta gtgaaagagc aactgcggtg gtagggcgcc 127560
atcagccagg tgttcggcga tcaacgtcac cagcgcgtag ctgtgcgcaa aaaccagcag 127620
ctgacgtgtg tgaaacatgt tgacgataca acgtgctacg aaagtgcgga ttagcaaaaa 127680
agcgtcgacg ttgccgtgta ccagcacgtc gaccaggtag caaagctcgg ggtaattggg 127740
gcttgtcacg gtggttttga aaagtcgcaa cgtctcttcg tagtcgggtg gtggccgcag 127800
tegeatgtgt tecatgatet eecaggtgeg eagttegtgg aaggggeeeg gtgeeagtee 127860
atotggcaaa ttaccgatga cgatacgcgg tgtacacagc gccaccgttt cgctgttttc 127920
ctggcagtgc gtaaagtcga agaaggggtg cagctcggtg tagagcgtga tgttgcccac 127980
cttgtagaag tcggtgacca caaagtcctg cttcatttcg ttcaccgtgc gcgggacctc 128040
qcqtcqtacq cqqtaaaaat qcqqtatqcq qcqccqca ccqcccatqq qttcctqctq 128100
aaaacgacac tcgagcagtc gttgcatggc gggttccgag ggcggtccgc gttccgtgaa 128160
ggtctgtaga cagggcgcgg gctcgtgcag caccgggtgg cacagcgtct tgagcgcgtc 128220
cacaaagtet attttttgta eggeaeggte eeggtttage aggtaggeeg tggtgggeaa 128280
cgcgttgcga acggtgtcgt taagcttaac tttgctttcc accgtggtgt aaccgcgatc 128340
ctcgggcaga tacagcccta cggggaagaa aaacgtcagg tccacgttac gttctagcgg 128400
atctttggta tcggtgtttt tgtagacgcg ccgcaagttt tccataatca ccgttttttc 128460
gcccagtcgg atcacgtcca tgctcagcgg cgttaagctg tgcgccccgg cctgcgaaag 128520
cgagtcgttg ggcaaatgcg gttggcccga agtcagatga gccttgtacg agttgaaatc 128580
ggccaggatc gagtgatagg atatggcagt gacggcattt tcgggactga gtacaaaatt 128640
```

```
geogtaggtg geoggegeg agacegttte tttggtgatg tggettgaga geagegacat 128700
gatgatetge ataacgttgg ccgtgettac catcacgccg ctgatettgg cccccgaget 128760
cgtggtgtac gtggtggggt tgtctaggat gctatcggtg gccgcttcgg ccagacgcgt 128820
gaggaacttg agcacatagt cgcgatcgcg cgtgcgattc agcaaaaaga gcgtggccag 128880
cattltggcc ttgaagctct gcaagatgtt gcttcgctgg atgcggttca gtgcctgtcg 128940
cgccagtgtg gcgttttcta ccagcgtctg caccacaaag tacggcggcg ccttgcgtag 129000
cagtgtctgt aaaaagctgt gaatcaagcc gcgctccatg gcgtcggccg tgtttttaag 129060
cgcgcgcagc accgtgtgca tggcttccac gttgaggatc ttgtccaaga tggtgccctc 129120
gaatgteteg egeagataeg tgaggeagge tgegetgage tegaagggga tggtgatggg 129180
ggatttttca ctgtatttgg tgaccataat ggtggtctga cgactagtgg gcaaaccggc 129240
geogetygee acacgeggea cetgeacgtg gaacageatt ttgcccgtag teagtttatt 129300
gaggtcgtgg aacttgatgg cgtgcgccgc cgcggccaag ccgctggtca aaaaataaac 129360
ccattccagg cgattgcaga aggtgccgaa gatggcttcg aagtgaatat tgtaacgctc 129420
ggggtcatcg ccgtagtaga tgcgtaaggc ctcaaacatc tcctcgccgg cgctggtctt 129480
gacgtgcgtc agaaagtcag tgggaatgcc tactttaggc aggagctcga gcgccgacca 129540
gttctccatc gcggcggcgg cgtgagcgcg aggcgtcgga gctcggggaa agcagcgcga 129600
cccggagaat ggccggcgct gcgccgcgcc gcctcggctg tgacgctcta atagtcgttg 129660
geggeteege tatgeegege egggttttae aegteeeegt geaegttege geetgeaace 129720
tcacccaaga gctatcgacg ggcgaggacg cccgcttttg tcgtccgcga cccgttaacg 129780
tcgaacgggt gcgcgctgtt tttgcggctc tctaccgtgc ctgtccgata cacgtgagga 129840
ccgagcccga gcgtgtcaag ctggtactgg gtcgtctgtt actgggaccc gtggccgtac 129900
cctgtttttg cgacggtgaa gtggagggc acggtgaaca tctggtacct acgacgcagt 129960
tttgtcgcgg gccgctgctc tacgtgcacc gacgttgttg ttgcggatcc gtgaccgccg 130020
ggcgcgcgct gtcctaccac gttctcgaaa accacgtggc cacgcatgtg ctacgcggat 130080
tgctctcqct gacqqaatqq aatcqaqaat tgccqaqcct cttttgcqac tgtcctqqcq 130140
geggtggcgc ctcgggaacc gaggaacqct acqctatggc ctqcctgccq cqcqacctca 130200
geotgeacet ggacgactat cettacetga tggtggaaat cggacgegta etcagtgtca 130260
gegaggtaga egactaegta acegeegtet eeggetaeet gggegaggee geggegeege 130320
gcatccaggt tcactacaag ctgctctttg gactcaacgt gcgtccgcaa gcgccgtgcg 130380
cgttggacgc tacacgcgac ttttttctgc tggagctgca aaagctttgg ctgggcgttg 130440
aatatcacca cgaagtcacg toggagtttt toggtegegt actggetcag ctgcategeg 130500
accgcgcccg cgtcatgatg gcgcttcgct tgcccgagca gacggtgtgc cacctgagca 130560
cettegttet cagtegette aagegacagg tactgtactt caagetacag gtgagetacg 130620
gcaagtgccg gactggtcac gctgacagaa gtgggggagg ggggaacggt ggaaatcagg 130680
gacaccacaa cctactgtgt tatcgacgcc ttagcgtcac atttgccgac acagacacgg 130740
tgtggagaaa ccttttctac gtttattacg aactagctcg ggatctgggg tcccatggga 130800
eggaggaceg acceptaage egeggttacg gtgtttettg egettegagg acgtegegae 130860
tgtcaccgtc agaatcgacg gtggtttcgg cgaacggaca cgcgctgtct tccaccgcgc 130920
tecegacgac gagegeggt cacaagetgt cactgeegeg egaceeggee geagategeg 130980
ttegaegtta egtatgeatt atetegegte teatgtaege teggtaeggg gagagatgge 131040
gtaaacactg tcaacggcgg tcggagacgg gagaagagga ggaggaagag acgctggaat 131100
egggggagac tgacgccacg eegccatttg actttacggg geagcagetg egeegggeet 131160
atcaggaaca ccgacgtcgt aaacatctag ccgtgcagcg ttacgcgccg tgccgtcgta 131220
agetcategg egggatggag tttgeegagg tgaegggegt gagtetagae egeategeeg 131280
tcaacgcttt caacaccaac cgcgttatca atatgaaggc tgcgctctcg tccatcgccg 131340
cgtcgggtct cggcgtacgc gcgccgcggc ttcccaagaa catgacccac agttttgtga 131400
tgtacaagca cacctttaag gagcccgctt gcaccgtcag cacttttgtt tccaacgacg 131460
cogtetacat caactegete aacqteaata ttegeogete etacceegag tttetgtact 131520
egetgggegt gtaceggetg caegttaata tegateactt ttttetgeeg geegtggtgt 131580
gcaacagcaa ctcctcgctg gacgtgcatg ggctggagga ccaggcggtg attcgctcgg 131640
agegeageaa ggtgtactgg accaccact ttccgtgcat gatctcgcat actaacaacg 131700
tcaacgtggg ctggttcaaa gcggctacgg ccattgtgcc gcgcgtctcg ggcgccgacc 131760
tggaagccat tctgctcaaa gaactctcgt gcatcaagaa catgcgcgac gtgtgcatcg 131820
attacggtct geaccgtgtt tteacgeaac tagagetgeg caattegtac cagateecet 131880
teetggecaa geagttagtg etgtttetge gtgettgeet geteaagetg caeggtegag 131940
agaagcggct gcagttggac cgcctagtat ttgaggcggc acagcggggt ctctttgact 132000
acagcaagaa cctcacggcg cacaccaaga tcaagcacac ttgtgcgctc atcggcagtc 132060
gtctagccaa caacgtgccc aagatcctgg cccggaacaa aaaagtcaaa ttggatcacc 132120
tgggccggaa cgccaacgtg ctgacggtgt gtcggcacgt ggaagcccac aagatccctc 132180
gcacgcgct caaagtgtta gtcgaggtgc tgggcgcgtt gcagagtatc agcggtacgc 132240
cgcacacgcg cgaagtgate caccagacgt tgtttcgatt gtgctcggcg gccgcagcca 132300
categggeet gtgtteatec ecteececat tgtgtgtgte eteatettee teegteeett 132360
ctgtcccaac ctccgtcagc gttgacggca gttctgaacc cacgtcgccg cgagcgcggt 132420
```

```
ttgcatcacg atgatggaag cegeggeege tgeegeegeg gegtttegte eggaggageg 132480
tecgaegeeg ggttggeacg aegeggegtt gttaatggae gaeggtaegg tgegegagea 132540
cgcgtttcgc aacggaccgc tgtcgcaact gattcgccgt gtgttaccgc cgccgcccga 132600
cgccgaagac gacgtggttt ttgcttccga gctgtgtttt tattgcagcg gtcgttttaa 132660
ccgcaggtcg tccgtcttct ccatctattg gcagaagcat agcgatctgg tgtacgcgct 132720
tacgggcatt acccattgcg ccaagttggt ggtggaatgc ggtcagttgg ggagtagtag 132780
gctacggtgg cgcgacggtg atgcgagtgg tgaggagcgc cggggagacg acgacagcag 132840
ggacgagctg tacgacgtgc cgggcattta tatgattcgc gtcaacgacg gcggcagcac 132900
cggccccaga cacgttattt ggccgggtac cagcgtgctt tgggcgccgg acgttgtgat 132960
cactacggtg cagcgacgaa teteggegge gegegeetg gtgaacacgt teegceaata 133020
ttttttttttg ctggaacggc gctcgcacga ggagctggtt ctttgtccgc ccgagatgga 133080
ggagcgtcta gcgccgctgt tgcagagtgc cacgcgcggt gattcggaca tgtttgacgg 133140
tgtggtggcc agcgcttatc accgtttgcg aatgagtaat attccgcgtt catccgcccg 133200
tetgetggaa eactgegtgg ggetggeggg tgetaagaag etgetettge tegacgtgee 133260
gcgtctggag aactattttc tttgtcaagt ctgtctttac gagctggacg aggacgagat 133320
gggcgaggag atgctgggca tgttggccgg aaagcccgag gatgccgccg tctcgggcgc 133380
aageggeggt tttetgetae ategeaagae gatgaagetg geegeetgte tgtgtttgtt 133440
getcaatteg etgeatttge accaggagge getggaggee ttggateete egeegeegeg 133500
cgtcgaggag aacgaccttg tcaacgtggt gctgcgccgt tattatcgca gtcacggcgg 133560
cgtgcaggcg cggacgctgg cggcggcccg ggctttgtta gccgactacg ccgaaacgtt 133620
ttegecettg gggagtttta egegeetggg ttaegategt etegtttetg eegatgeegg 133680
cgtcagtcgc cggcacctgg tggctctgct gcgtgcctag ctgaccctga aacggatggc 133740
gtgtatateg teacacaggt aggtggeeat gatgacggeg atgataagat egteegagat 133800
acgattctgg cgcttggccg agtaacgcgc cgtcgtgcct tcggccagcg tgacgcggtg 133860
caggttctga atctgctcca gaagatactc gatggggtcg tggctcagct tgatggtgta 133920
qqaqacqaqc tcttqcqaqq ctttqatqta qcccqaqttq aaacqcqaqa tqaactqttc 133980
caeggecage geettgtege ggeccatgag gtagaaggge tgttegatgt ggttetggte 134040
gggcgtgtgg tagaagagca cgcggatgag cgtgctgctc tgcacgctct gtcggatgag 134100
geaggegatg egeaeggeeg eegeetggtt ggtgttgeee teeaeggega tgegeagtte 134160
gtccaggtaa gggtgcaggc tcagcaccga gatgatcatg tgcgccgcgc actcggcgat 134220
ggctacctca gaactctcgg agaggtcgcg caaaaagaaa tgctctaggc cgtaaatgag 134280
aaactggtgt cggtaggcgc ctacggccgc cacgcccgtg cccgaggcct tgcggttggt 134340
qqtqaaqqcc qqqtccaqat acacqtaaaq cqtcttqccq aaataatcqt aqqcqttqqt 134400
gttgagcgtg ctgtaacgca aaatatcgaa ctcttcgcgg ctctggtccg tgatgagcac 134460
ggtgttctgc gagattttat tggtaccgcc gatgatctcg tecatgaaag egcceggcat 134520
aaacatgttg gccgtcttgc gcacttgcga gttgaggctg atgaaggtgg gcttgtgcag 134580
teggtageaa ggacaegeeg tggegtegee etteteegtg aagetgtgea ggtgetette 134640
gcacacgtaa gagaccacgt tgagcatgtc aaagggcgca ttgttaaggc gcgtcaagaa 134700
acacqtggag tcactggtag tgttggtgga cgatatgaag atgatcttgg tggtattctg 134760
ggccaggaac cccagaatgg tgttgaaggc ctctttcttg atgaagtgcg cctcgtccac 134820
cagcagcaag tggaagtttt gtcctcggat gctctgtgta gagaggagac agaaaaggga 134880
ctcttatgat tacgcacgct cgactggaag cctacagagt cggggtgggg ccggacaggt 134940
gagecaggtg agecgccagg tgaggeggga tegeegtgtg ceaaceggge tgegaeetga 135000
aaaccggaac caatccgccg acaccggcgc cgcgtgacgc gcgcccataa aaacgaaagt 135060
gtcgtcgtcg cgacccgcca cagccgccat gaactcgttg ctggcggaac tcaaccgact 135120
aggggtegeg caegecacta eggaggatgt ttttatettt gtegacegee tettteaaca 135180
cttttccttc cttttccagg ccgaggagtc aggcccgcgc cgcttggaac tggtcgcgtc 135240
cgtgttcgag cacctgacgg tggagtgcgt taacgacatc ctggacgcct gcagtcaccc 135300
ggacgtgaac gtcgcggaga caagcaacac ctgtcgtccc tgcccttctc ctgttccctc 135360
cgcccccaaa actgtcagcg gcgctcagac gtcatgtgcg acgcctcggg cgcctgtgac 135420
atgaggcacg tccagaacgc gtttaccgag gagatccagt tacactcgct ctacgcgtgc 135480
acgcgctgct ttcgcacgca cctgtgtgat ctgggcagcg gctgcgcgct cgtctccacg 135540
ctcgaggget ccgtctgcgt caagacgggc ctggtatacg aggctctcta tccggtggcg 135600
cgtagccacc tgttggaacc catcgaggag gccgcactgg acgacgtcaa catcatcagc 135660
geographica geographical cagetacete atgacgacg coggeogtta coccepto 135720
atccaggagg tggtcgagcg cgaccgcctc aaaaagcagg tggaggacag tatttacttc 135780
acctttaata aggttttccg ttctatgcat aacgtcaacc gtatttcggt gcccgtcatc 135840
agccaacttt ttattcagct tatcatcggt atctactcaa agcagaccaa gtacgacgcg 135900
tgtgtcatca aggttagtcg taagaagcgc gaggacgcgc ttctgaaaca gatgcgttcc 135960
gaatatggaa acgcacctgt attcggatct ggcgtttgaa gcgcggttcg ctgacgatga 136020
gcaattgcct ctacacttgg tgctcgacca ggaggtgttg agtaacgagg aggccgagac 136080
getgegetae gtetaetate gtaatgtaga cagegetgge egatecaegg geegegetee 136140
aggeggagat gaggaegaeg caeeggeete egaegaegee gaggaegeeg tgggeggega 136200
```

```
tegegetttt gaeegegage ggeggaettg geagegggee tgttttegtg tactacegeg 136260
cccactggag ttgctcgatt acctacgtca aagcggtctc actgtgacgt tagagaaaga 136320
geagegegtg egeatgttet atgeegtett eactaegttg ggtetgeget geeeegataa 136380
teggetetea ggegegeaga egetacacet gagactggte tggecegaeg geagetateg 136440
tqactqqqaq tttttaqcqc qtqacctqtt acgagaaqaa atggaaqcqa ataaqcqcqa 136500
coggoagcac cagttggcca cgaccacqaa tcaccgtcgg cgggggggac tgcgtaataa 136560
cttagacaat gggtcggatc gccgtttgcc cgaagcggct gtggcttctc tggagacggc 136620
cgtcagtact ccattttttg aaattccgaa cggagcagga acctcctccg cgaacggcga 136680
cggcagattc agtaacctgg agcagcggt agcgcgtttg ttgcgcggcg acgaggaatt 136740
catchatcac gegggtecat tggageegee ttecaagata egeggteatg agttggtgea 136800
getgegeetg gaegtaaate cagaceteat gtaegeeace gateegeacg acegegaega 136860
ggtegegegt acggacgagt ggaagggtge eggtgteteg egtettegeg aggtetggga 136920
tgtgcagcat cgcgtgcgcc tccgtgtgct gtggtacgtc aattcctttt ggcgcagtcg 136980
cgagctgagc tacgatgacc acgaagtcga actataccgg gcgttggacg cttatcgggc 137040
gegeategee gtegagtaeg tgetgatteg egeegtgege gaegagatet aegetgtaet 137100
acgacgggac ggcggcgct tgccacagcg tttcgcctgc cacgtgtcac ggaacatgtc 137160
ctggcgcqtt gtttgggaac tttgccgtca tgccttggcg ctctggatgg attgggcqga 137220
cgtgcgtagc tgtattatta aggcgctaac gcctcgtctg agccggggtg ccgccgctgc 137280
cyclcagcya yctcytcycc agcycgagcy ctcygcyccc aaaccycagy agctyctttt 137340
cgggccgcgg aacgagagcg gtccgcccgc cgaacagact tggtacgctg acgtggtgcg 137400
ctgcgttcgc gcgcaagtgg atttgggcgt ggaagtgcgc gcggcgcgtt gtcctcgcac 137460
egggetttgg ategteegtg ategeegegg aegeetgega egttggetet egeageeega 137520
ggtgtgcgtg ctgtacgtca cgccagactt ggacttttac tgggtgctgc cgggcggctt 137580
tgccgtctct tcgcgcgtca ctcttcatgg cttggcgcag cgggctttgc gagaccgatt 137640
ccaqaacttt gaaqcaqttc ttqcaaqaqq aatqcatqtq qaaqctqqtc qqcaaqaqcc 137700
ggaaacaccg cgagtatcgg gccgtcgctt gccgttcgac gatctttagt ccggaggacg 137760
acagetegtg tatettatge cagttgetgt tgetetaceg egaeggegaa tggateatet 137820
gtttttgctg caacggccgt tatcaaggcc actatggcgt gaaccacgta catcggcgtc 137880
gtcgacgcat ctgtcatcta cctaccttgt accaactgag cttcggaggt cctttgggtc 137940
cagccagcat cgatttcttg ccaagcttta gccaggtgac cagcagtatg acgtgcgatg 138000
gtattacgcc cgacgtgatt tacgaggtct gcatgttggt gccccaggat gaagccaagc 138060
gtatectggt caagggteac ggtgecatgg acctgacetg teagaaggea gtgaegetag 138120
geggegeegg egeetggttg etgeegegte eegaaggeta eaegetttte ttttacatte 138180
tgtgttacga cctgtttacc tcatgcggca atcggtgcga tatcccttcc atgacgcgcc 138240
tcatggcggc ggccacggcc tgcgggcagg cgggttgcag cttttgcacg gatcacgagg 138300
gacacgtaga teccaetgge aattacgtgg gttgeacee egatatggge egetgtettt 138360
gttacgtgcc ctgtgggccc atgacgcagt cgctcatcca caacgaggaa cccgcgactt 138420
ttttctgtga gagegatgac gecaagtace tatgegeegt aggttetaag accgeggege 138480
aggtcacact gggagacggc ctggattatc acatcggtgt taaggattct gagggccgat 138540
ggctgcccgt caagaccgat gtgtgggacc tggtcaaggt agaggaacct gtgtcacgta 138600
tgatagtgtg ttcctgtccg gtgcttaaga acctagtgca ctaacggggt ctgacagttc 138660
acggggagaa gaaacaagaa acaacaaaaa aaaggaggac atggactcgc cacggtttgt 138720
ggcaaggcgt atgttatcat catggagcta ctcacgttgg tgttgtagca actggcaaaa 138780
agegeegtge tettggegee geggtggteg atgetgatea egttgteett gttetegace 138840
acgtagtcgc gcgcgaaggt gtggcggcag cggaactcga cctctttgag cacaaactgc 138900
gacacgtgct tttggtgcgc cacgtagccg atgctgatgc cgatcatgtg cttaagcaga 138960
aacgagataa tggggatgat gaaccaagtc ttgccgtgac gtcgcggcac caggaacacg 139020
gtggctttct gcttaaagat gtcgatggag gtctgcgaga ggaagtcgat ctggaaggcg 139080
tggatgaggt actgcagcac gcgattggcc agcacgggga tcttggtcac ggctataaaa 139140
aagatgacgt gtatcaataa attettttga aacggttega gteggatgge ttttgegteg 139200
ccctcgacgg cggtactgaa gccgccgtcg agccactttt taaagtcggt catgaagttg 139260
ttgatctgct gaaactgcgg atcgcggtag agctcggtca acgcgtccag cttctggtag 139320
qaqqqqqqt qctcctcqqa qcacqqqcqa aacqtcaqtt tatcqaqcqc qctcttqaqq 139380
cgctcgtgaa acagcagctc gcgctggctt tcctcgggcg agttgtagtc gcggtggcgg 139440
cogcagaagg ccatgagegg caggaaggcc togttgcacg agtgggccag cccgagtteg 139500
gggtgcatca tetggtageg ettgeggeac agegtegeca cattggtgaa ggeegtggag 139560
atgeaggagg tggggtgget ettgegette tgeageteeg egtagegete etggatettg 139620
geggeegagt eteegegeaa eatgatggeg geggeggtgg tgegagegga ggttaggegg 139680
cagcggcgag aggagagga aaagatggcg gccgcgagga cgacggagga tccacccgaa 139740
aaccacgttg ttgcggacgt ggctcgtggg acgggcgcg tcactcgttc gtcttcgtcg 139800
tecetagtgg tgtegtette eteggegtea ggeteggaeg aatetteete egeeteteet 139860
ctcagtttcc ccgtctcctc cccctcaact gccgtcaggt ctccggggtc cgccggggtt 139920
teaaegteee tgtgeteggt ggaaeggatg gtegagetgt eggegeagte teeggeegee 139980
```

```
gatttctcgg tctccgaggc ttggcgcttc gaggaggccg taaatatggc gctggtggcc 140040
tgcgaggccg tgtcacctta cgatcgcttt cgcctaattg aaacgcccga cgagaatttc 140100
ttgttggtca ccaacgtaat tccgcgcgaa tcggccgagg tgccggtgtt ggatagcagt 140160
agcagcggtg gcgatagcgg gccggaggac aaaaagaaaa acgtcgggaa taaaaccgcg 140220
ggggaaaaga acggcggtgg qtctcgggcc aaacgccgtc gtagacgacg cgctccgaaa 140280
aacgacqccq ccacqccqtc ttttctacqt cqacacqacq tqctqqaqcq tttcqcqqcc 140340
geggetaage etttgeegte getttgtgtg egtgattatg egttaegeaa tgetgaeegt 140400
gttacctacg acggcgaatt aatctacggc agttacctgt tgtatcgcaa ggctcacgtg 140460
gagctgtcac tctccagcaa caaggtgcaa cacgtggaag ccgtgctgcg acaggtgtac 140520
acgccgggct tgttagatca tcacaacgtg tgcgacgtgg aggccctgct gtggctgctg 140580
tactgtggac cgcgcagctt ttgcgcgcgt gacacttgtt tcggtcgcga aaagaacggt 140640
tgtcctttcc ccgcgttgtt gcccaaactc ttttacgaac ccgtgcggga ctatatgacc 140700
tacatgaatc tggctgagct gtacgtcttt gtttggtatc gcggctacga attccctgcg 140760
ccgacgccgc aggcgacgac ggcgggtggt ggtggtggta gtggtggcgg cggcgggcc 140820
ggcgcttgtg cggtcgagac gagcgcgtca gcaggccggg tcgatgacgc cggcgacgag 140880
gtgcatttgc ctttaaagcc cgtctcgctg gaccgtctca gagaggtgtt gcaggcggtg 140940
egeggeeget teteggggeg egaggtgeee geetggeegg eetegtegeg cacetgtttg 141000
ttgtgegege tetacagtea gaacegtete tgtttagate tegegegtga egaggegegg 141060
acceptgagtt atagccccat cettatccaa gacteegoog cegetetcac ceacetcact 141120
ttgagccaca tcttgcccgg ccagagcacc gtctcgcttt tccccgtcta ccacgtcggc 141180
aagttgetgg acgetetete getgaacgae gegggtetea teaegttgaa tetatgaegt 141240
cggtcaacaa acagctctta aaggacgtga tgcgcgtcga ccttgagcga cagcagcatc 141300
agtttctgcg gcgtacctac ggaccgcagc accggctcac cacgcagcag gctttgacgg 141360
tgatgcgtgt ggccgctcgg gaacagaccc gatacagtca gcgaacgacg cagtgcgtgg 141420
cogcacacct qttqqaqcaa cqqqqqqcq tqcaqcaaqa qttqcaacqc qcccqacaqc 141480
tgcaatccqq taacqtggac qacqcqctqq actctttaac cqaqctgaaq qacacqqtaq 141540
acgatgtgag agccaccttg gtggactcgg tttcggcgac gtgcgatttg gacctggagg 141600
tcgacgacgc cgtctaacag gtatagcaat ctccgtcacg cctctgttca gattttatta 141660
aaaaaaaaa acaacataac qacaqtqtcq qtqtqqtaqc taqtqcaqcc ttaqqaacaq 141720
ggaagactgt cgccactatg tcctccgcac ttcggtctcg ggctcgctcg gcctcgctcg 141780
gaacgacgac tcagggctgg gatccgccgc cattgcgtcg tcccagcagg gcgcgccggc 141840
gccagtggat gcgcgaaget gcgcaggccg ccgctcaage cgcggtgcag gccgcgcagg 141900
ccgccgccgc tcaggtcgcc caggctcacg ttgatgaaaa cgaggtcgtg gatctgatgg 141960
ccgacgaggc cggcggcggc gtcaccactt tgaccaccct gagttccgtc agcacaacca 142020
ccgtgcttgg acacgcgact ttttccgcat gcgttcgaag tgacgtgatg cgtgacggag 142080
aaaaagagga cgcggcttcg gacaaggaga acctgcgtcg gcccgtagtg ccgtccacgt 142140
cgtctcgcgg cagcgccgcc agcggcgacg gttaccacgg cttgcgctgc cgcgaaactt 142200
cggccatgtg gtcgttcgag tacgatcgcg acggcgacgt gaccagcgta cgccgcgctc 142260
tetteacegg eggeagegae ceeteggaea gegtgagegg egteegeggt ggaegeaaae 142320
gcccgttgcg tccgccgttg gtgtcgctgg cccgcacccc gctgtgccga cgtcgtgtgg 142380
gcggtgtgga cgcggtgctc gaagaaaacg acgtggagct gcgcgcggaa agtcaggaca 142440
gcgccgtggc atcgggccg ggccgcattc cgcagccgct cagcggtagt tccggggagg 142500
aatccgccac ggcgqtggag gccgactcca cgtcacacga cgacgtgcat tgcacctgtt 142560
ccaacgacca gatcatcacc acgtccatcc gcggccttac gtgcgacccg cgtatgttct 142620
tgcgccttac gcatcccgag ctctgcgagc tctctatctc ctacctgctg gtctacgtgc 142680
ccaaagagga cgatttttgc cacaagattt gttatgccgt ggacatgagc gacgagagct 142740
accgcctggg ccagggctcc ttcggcgagg tctggccgct cgatcgctat cgcgtggtca 142800
aggtggcgcg taagcacagc gagacggtgc tcacggtctg gatgtcgggc ctgatccgca 142860
cgcgcgccgc tggcgagcaa cagcagccgc cgtcgctggt gggcacgggc gtgcaccgcg 142920
gtctgctcac ggccacgggc tgctgtctgc tgcacaacgt cacggtacat cgacgtttcc 142980
acacagacat gtttcatcac gaccagtgga agctggcgtg catcgacagc taccgacgtg 143040
cettttgcac gttggccgac gctatcaaat ttctcaatca ccagtgtcgt gtatgccact 143100
ttgacattac acccatgaac gtgctcatcg acgtgaaccc gcacaacccc agcgagatcg 143160
tgcgcgccgc gctgtgcgat tacagcctca gcgagcccta tccggattac aacgagcgct 143220
gtgtggccgt ctttcaggag acgggtacgg cgcgccgcat ccccaactgc tcgcaccgtc 143280
tgcgcgaatg ttaccacct gctttccgac ccatgccgct gcagaagctg ctcatctgcg 143340
accegeacge gegttteece gtageeggee taeggegtta ttgeatgteg gagetgtegg 143400
cgctgggtaa cgtgctgggc ttttgcctca tgcggctgtt ggaccggcgc ggtctggacg 143460
aggtgegeat gggeaeggag gegttgetet ttaageaege eggegegee tgeegeggt 143520
tggagaacgg taageteacg caetgeteeg aegeetgtet geteattetg geggegeaaa 143580
tgagetaegg egeetgtete etgggegage atggegeege getggtgteg caeaegetge 143640
getttgtgga ggccaagatg teetegtgte gegtaegege etttegeege ttetaecaeg 143700
aatgctcgca gaccatgctg cacgaatacg tcagaaagaa cgtggagcgt ctgttggcca 143760
```

```
cgagcgacgg gctgtattta tataacgcct ttcggcgcac caccagcata atctgcgagg 143820
aggacettga eggtgactge egceaactgt teeeegagta acegggacge ggaacgtgae 143880
ggttgctgag gggaaaggca acagagaagg tacaaaccca ccggcgggga aaataccgag 143940
gcgccgccat catcatgtgg ggcgtctcga gtttggacta cgacgacgat gaggagctca 144000
cocggctgct ggcggtttgg gacgatgagc ccctcagtct gtttctcatg aacacctttt 144060
tgctgcacca ggagggcttc cgtaatctgc cctttacggt gctgcgtctg tcttacgcct 144120
accgcatctt cgccaagatg ctgcgggccc acggtacgcc agtagccgag gactttatga 144180
cgcgcgtggc cgcgctggct cgcgacgagg gtctgcgcga cattttgggt cagcggcacg 144240
ccgccgaagc ttcgcgcgcc gagatcgccg aggccctgga gcgcgtggcc gagcggtgcg 144300
acgaccggca cggcggctcg gacgactacg tgtggctcag ccggttgctg gatttagcgc 144360
ccaactatcg gcaggtcgag ctcttccagt tgctggaaaa ggaatcgcgc ggacagtcgc 144420
gcaactcggt gtggcatctg ttgcgtatgg acacggtctc ggccaccaag ttctacgagg 144480
cettegteag eggetgtetg eeggegeeg eggeggega eggttegggt ggeggeget 144540
cgcactacac gggttcgcgc gccggcgtct cgccgggcat ccagttcggt atcaaacacg 144600
agggettagt caaaacgetg gtggaatgtt acgtgatgca eggaegegag eeggtgegeg 144660
acggeetegg tetgeteate gaccecacgt eggggetget gggegettee atggacetgt 144720
getteggegt geteaageag ggtageggte geacettget ggtggaaceg tgtgegegeg 144780
tetacgagat caagtgeege tacaaatatt tgegeaaaaa ggaggaceee tttgtgeaga 144840
acqtqctqcq qaqqcacqac qcqqcqqccq tqqcctcqct qttqcaqtca cacccqqtqc 144900
egggegtgga gtttegeggt gaacgegaga ceeegtegge acgegagttt etgetttege 144960
acgacgogge getetteagg gecacgetea agegegegeg eccgeteaag ecgecegaae 145020
cgctgcgcga gtacctggcc gatctgctgt atctcaataa ggccgagtgt tcggaagtga 145080
tegtgtttga egecaageae etgagtgaeg acaacagega eggggaegee acgateacta 145140
ttaacgcgag teteggeeta geegegggeg acggegetgg eggeggeet gateaceaec 145200
tgcqqqqcaq cccqqqcqat tcqccqccqc cqataccttt cqaqqacqaa aacacqcccq 145260
agetgetggg eeggeteaac gtgtacgagg tagegegett tteactgeeg gettttgtea 145320
atcogogtca coagtattac tttcagatgc tcattcagca gtacgtgctc agccaatact 145380
atataaagaa gcatccggac ccggagcgga tcgatttccg cgacctgcct accgtctacc 145440
tggtctcggc catcttccgc gagcgcgagg aaagcgaact gggctgcgag ttgctggccg 145500
geggtegegt tttccactgc gaccacatcc egetectget categteacg ceegtggtet 145560
ttgaccetca gtttaegege catgeegtet etaeegtget agaeegttgg agtegegaee 145620
tgtcccgcaa gacgaaccta ccgatatggg tgccgaactc tgcaaacgaa tatgttgtga 145680
gtteggtacc acgcccggtg agcccctgaa agatgctctg ggtcgccagg tgtctctacg 145740
etectacgae aacatecete egactteete eteggaegaa ggggaggaeg atgaegaegg 145800
ggaggatgac gataacgagg agcggcaaca gaagctgcgg ctctgcggta gtggctgcgg 145860
gggaaacgac agtagtagcg gcagccaccg cgaggccacc cacgacggct ccaagaaaaa 145920
cgcggtgcgc tcgacgtttc gcgaggacaa ggctccgaaa ccgagcaagc agtcaaaaa 145980
gaaaaagaaa ccctcaaaac atcaccacca tcagcaaagc tccattatgc aggagacgga 146040
egacetagae gaagaggaca ceteaattta eetgteeeeg eeeeeggtee eeeeegteea 146100
ggtggtggct aagcgactgc cgcggcccga cacacccagg actccgcgcc aaaagaagat 146160
ttcacaacgt ccaccaccc ccgggacaaa aaagcccgcc gcctccttgc ccttttaact 146220
cataaacttt caggtctcgc gtacgattcg cgagtcggga atgggacacc cgtgggtgtt 146280
tctccgtgtg tatattattt tttttttttg tgtgtgtttg cgccccgtg tgtctaatgt 146340
gctgtttgaa acacgtaaag tagctggtgg aagaacagat aaacctttaa taaaaaaaa 146400
agtatgtget eccgaeceae ggtetgegtg tetetttttt atgteeatgt etecaagtet 146460
ggtgcgggtg gcggcgggt taagcgtcct cgaagtcttc atcatcgtcg tcgtcctctt 146520
cttegeggag gegaeggett tecaagetgt egtggtgaet gageacageg acttettege 146580
cggaggetgt ggccagegee tggtaettga cactgeeget accgegteeg cgaaagtage 146640
ggacggcgcg acacgtcgta aacatggccc atatgaaaaa gagcatgccg aacgaccagc 146700
tgatgccggt gcggtattcg ttgctgagga aggtatcgta ctgcacgatg gggtagatga 146760
ggccgcagag tccaaagaag gcgcccaggt ggtagccgaa ttgcaccttg acgtattgaa 146820
aaaagacggc ctcgatcagt aaaaagtaga tgatggagat gatagcgtag accacgaaga 146880
cggctaacac catgtggcct gtacgcacga aaaagttgtt tccgaagccg tagcacaggg 146940
ccatggctac cacggtggtg ttgaaaccaa gcgctacctc taccaggttg acgatgagcg 147000
tgcggaactg caccgtacct ttgagcttgg ggtgcagacg cgagaagaaa aagagtgagc 147060
gtttgtaget geggtaetge gtgaecatge teaegttgaa aatggteagg cagaaaaagt 147120
gcacggcggc catgaaggcg atcatgctgg gcagccgaaa tgacatggtc agtgtgaata 147180
gttggaacgt gtccatgctg agaatgaaga ggaaggctgt gaggctgtcg cccatgtacg 147240
aaatgtegeg tgtegaetgg tttaggetea tgeetttgte ettgegeatg etgatettga 147300
tecageatae caggtagtag atggteaegg etaaaaagae gagetgeatg aacaeggegt 147360
agcacaccaa ctgcaccgag tctaagaaaa gcataggcgt gtgcaggtgc attacgttgt 147420
aggeogacat gttgageett teaaagteea egaegtgata gtagaegeag gggtageea 147480
ggtgcggaaa attgctcagc actagatgca cgctgacgtt gacaaaagtc agcaccatga 147540
```

```
aaacgataga agcgctccat gtccgtgtat tcaccttatc cacgtgcgag ggggccatgg 147600
cgatagcggc ggcccgctcg ctcgggaggc gatgggggcg cgccgatgac gacaggctcg 147660
cgggtcgtta aatactacga tgggagccgc cgcggctcac gacgcggttt gagcacgtcc 147720
gggcggtcgg tgaaaaaaga ccccgcgggc cttcgcgact ctcttctgtc cgaggatgac 147780
cgctcagccg ccgctgcacc accgccacca cccgtacacc ctgttcggga ccagctgtca 147840
teteagetgg taeggeette tagaggeete ggtgeetate gtaeaatgte tgtttttgga 147900
tctgggtggc ggccgtgccg agccgcgct tcacacgttc gtggtgcgcg gtgaccgtct 147960
accgccggct gaggtgcgtg ctgtgcatcg cgccagctac gctgcgctgg cctcggccgt 148020
gactacggac geogatgage gtcggegegg cetagageag cgtagegeeg tgttggegeg 148080
cgtgttgcta gaaggcagcg cgttaatccg cgtgttggcg cgcaccttca cgccggtgca 148140
gattcagacg gacgctagtg gcgtggagat tttggaggcc gcaccggcac tgggcgtgga 148200
aaccgcagcg ctgtcgaacg cgcttagtct tttccacgta gccaagctag tggtcatcgg 148260
ctcgtatccc gaagtgcacg agccgcgtgt ggtcacgcat accgcggaac gcgtctccga 148320
agagtatggc acccacgcgc acaaaaaatt gcgtcgcggt tactacgcct acgatttggc 148380
catgtcgttt cgcgtcggca ctcacaagta tgtgctggag cgcgacgacg aggccgtcct 148440
ggcacgcctc tittgaggtgc gcgaggtgtg tittttgcgc acctgtctgc gtctggtcac 148500
gcctgtcggt ttcgtggccg tggcagtgac cgacgagcag tgttgtttat tgctgcagtc 148560
ggcctggact cacctttacg acqtgctttt ccqtqqtttc gctqqqcagc cqccqctacg 148620
egactacetg gggeeggace tetttgagac gggegeegee egttetttet ttttteeegg 148680
tttcccgccc gtgcccgtct acgcggtcca cggtctgcac acgttaatgc gcgagacggc 148740
gttggacgcg gcggctgagg tgctctcgtg gtgcggcctg cccgacatcg tgggctcggc 148800
cggcaagetg gaggtggaac cetgegeget etegetegge gtgccegagg atgagtggca 148860
ggtetteggt accgaggeeg geggeggege egtgegtete aatgecaegg ettttegega 148920
gcgaccggcc ggcggcgatc gtcgctggct gttgccgccg ctgccacgtg acgacggcga 148980
cqqtqaaaac aacqtcqtqq aaqtcaqcaq caqcaccqqc qqtqcqcacc cqccqaqcqa 149040
cqacqccact ttcaccqtqc acqttcqcqa cqccacqcta catcqaqtqc tcatcqtqqa 149100
tttggtegag egegtgetgg eeaagtgtgt aegegegege gaetteaate eetaegtgeg 149160
ttatagteat egacteeaca ettatgeggt ttgtgaaaag tttattgaga atetgegttt 149220
tegetegega egegetttet ggeagateea gagtetgetg ggetacatet eegageaegt 149280
tacgtcagcc tgcgcttcgg ccggcctttt gtgggttctg tcgcgcggcc accgcgagtt 149340
ttatgtctac gacggctatt cgggtcacgg acccgtctcg gccgaagtgt gcgtgcggac 149400
tgtggtcgac tgttattggc gcaaactttt tggcggcgac gatccgggtc ccacctgtcg 149460
tgttcaagag agcgcgcccg gcgtgctgtt ggtctggggc gacgagcggt tggtgggtcc 149520
etteaaette ttetaeggea aeggeggege eggtggtagt eegeteeaeg gggtggtggg 149580
tggtttcgcg gcgggacatt gcggtggcgc ttgttgcgcg ggctgcgtcg tcactcaccg 149640
ccattctagc ggcggcggtg gtagtggcgt gggcgacgcg gaccacgcga gtggcggcgg 149700
tetagatgee getgeeggga gtggteataa eggeggtagt gategggttt eteceteeae 149760
geogeoegeg gegttaggtg getgttgetg egeageeggt ggegaetgge teteggeegt 149820
gggtcatgtc ctgggccggc tgccggcgct gttacgggag cgcgtgagcg tgtccgagct 149880
ggaagccgtg taccgcgaga teetettteg tttegtgget egeegcaacg acgtggaett 149940
ttggttactg cgcttccagc ccggtgaaaa cgaagtaagg ccgcacgctg gggtgattga 150000
ctgcgcgccc ttccacggcg tgtgggccga gcagggccag atcatcgtac agtcacgcga 150060
tacggcgttg gcggccgata tcggctacgg cgtctatgtg gacaaggcct ttgccatgct 150120
cacggettge gtggaggtet gggegegaga gttattgteg teetecaceg ettecaceae 150180
egettgttet tettetteeg tteteteete egeettgeeg teegteaett egteetette 150240
gggcacggcg acggtgtctc ctccgtcttg ttcttcttcg tcggcgactt ggctcgagga 150300
gcgcgacgag tgggtgcgct cgctggcggt tgacgcgcaa cacgctgcta agcgggtggc 150360
ttccgagggc ctgcggtttt tccggctcaa cgcttaacga gtcacgtagg ggaactacgt 150420
gggtaagtga cgtggatact agtaaaaaaa gtgcgtcaaa gctcttagcg tgtgacgtgg 150480
atactagtaa aagggacgtc aaagctcact acgtgttgcg tgtttttttt ttttctatga 150540
tatgcgtgtc tagttcgctt ctcactcttc ctctcctcgt tcccagcgcg gcggcagctt 150600
ggggggtgag ggcaaattgg ggtagttggc gttgagcacg tctagcaggc ccaggcccac 150660
gggccaaccg tecaeggtet tgegeteggt cagettgagg etgaacgagt gtgeetegte 150720
ctgaccggta aggcggaaaa agaagcgtgc taccagctgc aggcaggtat gccgcgtctg 150780
ctggaagagc acgaaggtag cgggcacgta ctgcacaatg tgcggctctt tttcctcaaa 150840
gagcaggtag agcgcgctgc agatcagccg cctggcgctg tggtgcagca gccggccgaa 150900
getttegege aegtteaeeg egteeaggta etggageagg tegtgeagge aettgegegt 150960
taagttgcaa ttttccacgc acgaaataac ggtacagagc gcgaagtgca gcaggttgtc 151020
ggetttgaeg atgeegeage ggtgtttgag eegeagatee gagageetea eetgegtgae 151080
ggcgtcttcg gtctcgagca aaaacacggc ggagtagcct agaaaggccg aggtgcacag 151140
caactegetg eggtactegg ceatggagac cageageegg tgeteegtgt geageeacag 151200
cttgtcgccg cgcaccgtaa agtcgagcac ttgcggctcc atgatcatca cattctgtct 151260
agtgaaatee gtatggaeet eeageaegee geggateate agggeeteea tttegaaate 151320
```

```
acctttcaag tgttcctggg ccgccgctcg aggcagttcc cctttctqqc actccgcccq 151440
ccgcttcgcg gctcatttgg cgccgacgcg ccttctcgcg gctgcaaatc agctccacgt 151500
ateggeaaaa ettgetgteg tegtaggegg eggeeacgat etegeegaag gagagetgea 151560
ggtaggcctc gggtacgggg tccagcgtgc ccagcgccag gatgtgacac agatagggca 151620
gggtcacgcg ctctaccgtg taattggagt agacgatggc ctcttcggcc ccttgatgcg 151680
tgaccagacg ccgtaggcga aaggtacgga aatactcgtt ttcccacaac tgcgtgagga 151740
agcgttccag cgactcggtg ccgggcacga actgcgagaa gaagctgttg gccaccaggc 151800
ggttgtcttc caccgccagc ggacggaagg gcgccgcgtc gcgcgccttg cgcacggcct 151860
ccaacacggg caggtggtag agttcggcgt cgcgcgcgcc caggctcatg gagtcctcgc 151920
gccgcgaggc gtagcgcgtg agcaggtcgc gcagttcgcg cacgcgattc tcccaggtct 151980
ggttaagcgt gcgcaggtcc tggatctcgt ccacctgcga ctggatctgc tcctccaggc 152040
gtggcggcgg cagcagcccg acgtggcccg cgggtcctcc caccacggcg ccgccgggtc 152160
ccaccacgcc gggtccgccc ggaccacgcg cgggtagtag acggttttgg tccaccagcg 152220
agggggtcag gtcctgcaga aaggactcga cgctgtcctc gatgccgatg cgcgatttgc 152280
tgtccgagac gttaagcaaa aacttcataa tggacttttt ggcgtcgctg ccccggtcgt 152340
getgeteeat cateteeace agettettge agttgagete gtggeggetg geggteacea 152400
ctttcacagg aaaggtattg agcaactggc agatcttttg gtggcggcag agcccgtcgt 152460
agcgcagaat ctcctcgtgc aggtgtgcca ccggcgtggt gaacagcagc ttgtcgcgct 152520
cataagccag cggttcggcc gccacgtaca agcggatgtg cttgccgcgc agctgcgcct 152580
ccaqceqctc cgagcqcacc ttcttgaaga cgcgtacctc gggcgcgttg gctacgcgca 152640
cggcgcccag gcgctcggcc acctgcagca gcagcgccag gttagcctgc agcaggtcct 152700
gcgccagcgg gtgtgtctcg gtggcccgct gcacggccgc gcgtacaaat tgcgcccgct 152760
eggeegeete geteggettg gtetteacgt ecageagegg taccagtece accgttacge 152820
accaatecae qtaqaqacca taqteqteqt tateqqeqta etqatataaa atqteqeqqa 152880
gegegeecag caegecegtt tgeaegetet ggegeaaega ggegetecae accaaeagat 152940
actgetecag gteetetteg tecagegege ggtagggaaa tagegeegeg tgeaacttee 153000
actectegge caegegeege acceptgatgg tgtcaaagag egttttgcae acteegtaga 153060
geagetgett gegeageacg caegggtege geageacetg gtgcatgett tggcegegae 153120
acgtccccag aaagccgtgc agcaaccgca ggaagctcat cgtctgcccc gtggggaaaa 153180
tgtcgatgac ggcctcgtca tccacgccgc ggcccacgcc caagtacgac gacgccttga 153240
tecteaacet etegteggee gecaagateg aacggategt egacaaggte aagteeetet 153300
egegegageg etttgegeee gaggattttt egtteeagtg gtttegetee ateagtegeg 153360
ttgaacgaac gacagataac aacccctctg ccgcaactac cgccgcggca acgacgaccg 153420
ttcactcctc cgcctcctct tctgccgccg ctgccgcttc gtccgaggcc ggcggcacgc 153480
gegtgeeetg egtegacegt tggeeettet tteeetteeg egegetgete gteaeeggea 153540
cggcgggcgc cggcaagact tccagcatcc aggtgctggc ggccaatcta gattgcgtga 153600
teaceggtac caeggtgate geegegeaga accteagege gateeteaac egeacteget 153660
eggegeaggt caagaccate tacegegtet teggettegt cageaagcae gtgccgetgg 153720
ctgacagcgc cgttagccac gagacgctgg aacgctaccg cgtgtgcgag ccgcacgagg 153780
agaccaccat ccagcgcctg cagatcaacg atctgctcgc ctactggccg gtcatcgccg 153840
acategtgga caaatgetta aatatgtggg agegeaagge egetteggee teegeeggg 153900
ccgcagccgc cgcctgcgag gacctctcgg agctgtgcga gagcaatatc atcgtcatcg 153960
acgagtgcgg ccttatgctg cgctacatgc tgcaggtggt ggtgtttttt tactactttt 154020
acaacgccct gggcgacacg cgactttacc gcgaacgccg cgtgccctgc atcatctgcg 154080
teggttegee caegeagace gaggegetgg agageegeta egaceactae aegeaaaaca 154140
agagggtgcg caagggcgtt gacgtgctct cggcgctgat tcagaacgag gtgctcatca 154200
actactgcga catcgccgac aactgggtca tgtttattca caacaagcgt tgcaccgacc 154260
tggactttgg cgacctgctc aagtacatgg agttcggtat cccgctcaag gaggagcacg 154320
tggcctacgt ggatcgcttc gtgcggccgc ccagctccat ccgcaacccc tcgtacgccg 154380
ccgagatgac gcggcttttt ctctcacacg tcgaggtgca ggcttacttc aagcggctgc 154440
acgagcagat ccgcctgagc gagcgccacc gtctctttga tctgcccgtc tactgcgtgg 154500
tcaacaaccg cgcgtaccag gagctctgcg agctggccga cccgctgggc gactcgccgc 154560
agcccgtcga gctctggttc cgccagaact tggcgcgcat cattaactac tcgcagtttg 154620
tegaceacaa cetetecage gagateacea aggaggeget gegeceegeg geegaegteg 154680
ttgccaccaa caactcctcc gtccaggctc acggagggg aggatctgta atcgggagca 154740
ccggcggcaa cgacgagacg gcgtttttcc aggacgatga taccaccact gcgcccgata 154800
gccqtgagac gctgctcacc ttgcgcatta cctacatcaa gggcagttcg gtgggagtca 154860
actetaaggt gegggeetgt gttateggat accagggeae ggtegaaegt ttegtggaca 154920
tettgeaaaa ggacaegttt ategaaegea egeeetgega geaggeggee taegeetaet 154980
egttagttte gggeetgete tteteggeea tgtactaett etaegtgteg ecctaeaega 155040
ccgaggagat gttgcgtgag ctggcgcgc ttgagctgcc cgacgtgagt tcgctctgcg 155100
```

```
ccgctgccgc cgccacggcc gccgctcccg cttggagcgg gggagagaat ccgataaata 155160
atcacgtcga cgcggattct tctcagggcg gccagagcgt gccggtatct caacggatgg 155220
aacatggcca agaggagacc cacgacatcc cctgcctgtc caaccaccat gacgactcgg 155280
acgccatcac ggacgccgaa ctcatggatc acaccagtct gtacgcggat cccttttttc 155340
tcaaatacgt caagccacct agcctggcgc tgctttcttt cgaggagacg gtgcacatgt 155400
acactacett eegegacatt ttteteaage getaceaget eatgeagegt eteaegggeg 155460
gtcgcttcgc cacgttgccg ctcgttacct acaatcgccg taacgtggtg ttcaaggcca 155520
actgtcagat cagctcgcag accggctcct tcgtgggcat gctttcgcat gtgtcgccgg 155580
cgcagacgta cacgctcgag ggctacacca gcgacaacgt gctcagtctg cccagtgacc 155640
gccaccgcat ccaccccgag gtggtgcagc gcggcctttc gcggctggtg ctacgcgatg 155700
egettgggtt cetetttgtg etegaegtta aegtttegeg ettegtegag teggegeagg 155760
gcaagagtet gcacgtgtgc accaccgtgg actacggcct cacttcgcgc acggccatga 155820
ccatcgccaa gagtcagggc ctgtcgctcg agaaggtggc cgtggacttt ggggaccatc 155880
ccaagaacct caagatgage cacatetacg tggccatgte gegagteacg gaccecgaac 155940
acctcatgat gaacgttaac ccgttgcgac tgccctatga gaagaacacc gctatcaccc 156000
cctatatctg tcgcgcgctc aaagacaaac gcaccacgct tattttttga cacaacaccg 156060
tgtaaggaaa acgtgacttt attgagcagg gtaaaaacca cgtacaagaa ccacgttgtc 156120
tatccccaaa aaaacacaca ccgtcaggga acacatcgcc tatagatagc ggcactttac 156180
ataaaaccac cgtacctgca tcacggtggc tcgatacact ggaaattcaa taaaaaccac 156240
cgtgtctccg tgacggtact tatcgggtca gcgtcttttg agatttctgt tcgtaaactt 156300
atcogtttcc ccggtccgcg gtgtctcctc gcgaggctga cagtcgacgg gtggtacctg 156360
caagagaaga aaccegggtg ggagegaege egtegetggg tateaaccee geggetgace 156420
gtcgtccggt aaaggaacaa cccgtcgtcg caagccgggt tcgaccaaga gaaaaaaccc 156480
gggtgcgggg ggagacgggt cgtcctttgg ttgttcgcgg acggcgtaca tgccgcgtgg 156540
gtcagtcgac ggcgtcgctc cgtgcggtcg gtcatcattc tgcttcacat atatgggttg 156600
tttqtqtttt tttttataat qaatacqcac tqatcctatc cqtqactqcq cqtqtqqcaq 156660
agaggatgcc ttataacatg tattttgaaa aattgccaac agctataatt tctctcatgt 156720
agcagaatag agacettttg tegtettttt gtttgteatt acttgtttte cagggaatta 156780
gagagaggga accgcgcctc cggcggcggt gcccgcggac cccggcccct tctcgcgtgc 156840
gcggtgtgac tggttgagcg aatgagcagc taggcttggt ggtgctccgc gtgcggggga 156900
gaagacgatt aacaacaaaa aataagtgga agtggccggt gggtctttgt ccgcgtgcgc 156960
gcccatccgt cgccgggacc gagcagaaag tgatgtggtg gtacattgat tttttccttg 157020
acaggaaaqa aaaaaaaqag ttttgttttc ctatgtgaga qqagaaaqqt atgtgaqqag 157080
atgttegatg ategtatgtt acagttatgc tgtaaggaag cttttategt gegteetgtt 157140
tttcatttga tgtatatgac acaattgaaa cctatcgata ggcgtatatc gaggattcat 157200
caattettag aategtegte tttttggeta attggaettt geecatgttg gttgteatte 157260
gtggcctgag gtcatcgtcg tccacgacga cgtgtctata gcgtgcggtg tgatcattgt 157320
gtcgagccag agaaagcgcg cctcgcacga cgtttgcgga tcggctcgcg ggtgtgtgga 157380
attectaaga acataateag etggtegtet ttetttgatg tgttgttgte gtegaggtet 157440
tgcttcgttt tctttttct ttttagtcga tggaactttt cttcggtacg ggttcttgtt 157500
atggaagett gtgttttega acatgaatte gaaaaaataa aaaggeetat ettegtttea 157560
aaaaaaaggac agatatcaat cttcttaact tatatcatgg taaattcaga atcctatggt 157620
gtottattat ototaaagta gtoaacatta tggtotaact tgtatttooc tgacgagata 157680
tatatgatec ttataacetg getaetatea tgaacaacaa tateettaet tacagteate 157740
ttegtgagtt aatgaagtat aatateggte atetateaac ttatetgeta tgtaaegtac 157800
ccttttaggt attttgcgtt tcttaacgag tgtacccgcc tgtgtgaggc gaaactctga 157860
gaagtctacc gagtcgagtt acaagtcact aaaacactta cacgagttat ctatactaaa 157920
atcactatct atgttgtttg cttacctaat tattatccta catgacgaag ctacctccca 157980
acgtaaggta gggggagagg agacagaaca ataaaaagta actaatgttt cttagaactt 158040
accegetaag gaettaccaa actatattea eeaaaaaaa acagetaegt gttteatttg 158100
ttttaateta eegaagtaaa aaaaaaaga tgattageta teeagaacet aettaettet 158160
taatgtttta actaaggatg cctatgggat tggaaaaaaa atcacagcaa cttgctacta 158220
atcagttgac agcgaagaga ctcataacaa agatttctgg gtaatacggt tataataatg 158280
cttatggact aaaggatact tggaaaaaaa gaacgggcta tgactataga gattcgtcga 158340
gatatcaaac ttcaaatagg cggctatcat tcatggttgt ggtgactata tcgtggagaa 158400
aaaatgtgat cgttagttag ctaggtgaga cttacagcta tecatecgte tagttttteg 158460
ttgtaatgat gatagtacgt ctatggtggt gatcgatttt ggttaacaat ttgttcgttt 158520
aaaggettaa tgtacttatg etacatgatg tattattett tgatteateg tteeteetaa 158580
gggggtgtat gtatgtatgt actagtcgta tagtgttcct aacatcatga ctattcagac 158640
tatggettea tetategtgt etaaagttea ettattetae tattaetata tatatgeaet 158700
actatgtaac taggatatgg teetataagg tgtettetat caeggtgget tgtttatege 158760
ttggcggtta cgagcaagag ttcatcacgg accagccgtg aggcagggca cacgcgggtc 158820
ggcggcgatg atgtcccccg cgaaggggac aacgaaaaca agaggccgcc ggccgcggcc 158880
```

```
acggatgcgt agcggttaca caatgtttgg ttgagcgttt tgtttcatcg tcgtggtggt 158940
tttgttgttc tctgtatata tcgtgtggtg gctttatcgt catcattatt atcatcattc 159000
ttgtttccat catcacgatg agttttctcc gttttcctct cctccagtgg tagtcgtgta 159060
teateateaa teategtagt gaegtegttg etgetgetge tettgeette atggeggtat 159120
ttetetteet eeceeetaac eecatattaa etegtgagtg tgatggttag agtggetget 159180
tgttttttt ttcttttctc tttggaacaa caaaagagga taaagatggt cggtgaatgt 159240
attattatta tcatcattat gatacggtcg cggtcttctt ctccgatgac gaaacctgcg 159300
cacatcgaag aaaagacgag cgcgcgaacc gatagccgtc cgtctgggac gaaggagaag 159360
atgatgggga gaggaggaga gccccagaag ccagagcgag aagggagacg acagacatac 159420
gtcgtcaccg tcctctggag gaggcacggc ggcgctgttt gttgtttgga tgcttgatta 159480
tatcctgttc tatggggtag attattatca ataggcttgg ttttcaaagg tcagcctgtg 159540
tattgtcgtg tcttttttt tcgttctcat gatcgcggag accacacaga cgtgcgcgtc 159600
toccaatggc taggcgttct ttttaggtag taattttttg atctttttt tttcttaaca 159660
agtotggott gatttotttt atotatgato gattottott tttotogggg gttgcatott 159720
ccqtqaaaqt aaaqtqacac tactctaaat qqtaaccata ttatctqttq attaqqaqaa 159780
aaaataattt tttcgcacga aatcgateet aagtgaggtg atttacttge tatcacacga 159840
aatgattatc ttttgctgct aacgtactga attttttaac agaattgctt ctccgtaact 159900
atttccgcag attcagacag attgtcaaaa aagaatacgg cacagaaata gtgggtctgt 159960
ggcttttggt tcgtgtacat tcgcgtttgc gtgtcgagat ttctacggta tgtttattct 160020
tectgegatg atgtagggte ettggtgtaa gtaggattte gagtatetet ettagagega 160080
acaaaataat caaaaaacaa cagctaggaa atcgagggtt actctacgat aaagtgtctc 160140
tacaaagtga agaatgttac gttgtggtgg aataataaga ctcgcgtgat cgatgagtga 160200
tcgagagcgg ctcgaacctt ctttaagagc tttgtttagt gcaactttaa attacaagga 160260
gtagaaagct gaaatgaatc tatgaaggtg ctattctttg aatatcttac tttgtacgct 160320
tcacattcgt tatttggata gagagttgtc tagagaaaat ctgtgattct ctatgagtgt 160380
tatttttatt atcettttgg ggactacgat ttttettett gttetacata ccactactae 160440
tegtaateae atacatggae gaaaaaaaa ttegteagge agtagatace agatteteeg 160500
acgttacggc gtcttttttt tcttttgaga gagtatctgc tgagattgtc cgtggtgtat 160560
ctagtcgcta tttttgttgt tactagtagt tttgcacaca gtttattcag tatagttttt 160620
cttcttqcca tqatcaatta aqcccaccac ctttttttt aqaqaqqaqq aatttcqtct 160680
tgatctccag ccggagacaa cggcggtggt ggtggtggcg ggagagactt caaggcaatg 160740
aaaaaaaaa tttegttttg ceateaagtg gtgaegataa eeegteagat tgataattgg 160800
ttcctacaga aactattcta accgcggaag aaagaaattg aaaaaaaaa ttgacaaaaa 160860
catcataaca taaaggacca cctacctggg acgcgcagtt gggcggcgga ctgggacggc 160920
atgctgcggc gatgctgtcg gtgatggtct cttcctctct ggtcctgatc gtcttttttc 160980
taggegette egaggaggeg aageeggega egaegaegat aaagaataca aageegeagt 161040
gtcgtccaga ggattacgcg accagattgc aagatctccg cgtcaccttt catcgagtaa 161100
aacctacgtt ggtaggtcac gtaggtacgg tttattgcga cggtctttct tttccgcgtg 161160
tegggtgacg tagtttteet ettgtageaa egtgaggacg actaeteegt gtggetegae 161220
ggtacggtgg tcaaaggctg ttggggatgc agcgtcatgg actggttgtt gaggcggtat 161280
ctggagatcg tgtttcccgc aggcgaccac gtctatcccg gactcaagac ggaattgcat 161340
agtatgcgct cgacgctaga atccatctac aaagacatgc ggcaatgtgt aagtgtctct 161400
gtggeggege tgteegeaca gaggtaacaa egtgtteata geaegetgtt ttaettttgt 161460
egggetecea geetetgtta ggttgeggag ataagteegt gattagtegg etgteteagg 161520
aggeggaaag gaaateggat aaeggeaege ggaaaggtet eagegagttg gacaegttgt 161580
ttagccgtct cgaagagtat ctgcactcga gaaagtagcg ttgcgatttg cagtccgctc 161640
cggtgtcgtt cacccagtta ctttaataaa cgtactgttt aaccacgttg cgtcgtgacg 161700
ttgtttgtgg gtgttgctag gcgggctgga aagatgatgt ataaatagag tctgcgacgg 161760
ggtteggege tetgeegget geggeggeac tegetecaeg geeteegaeg agegttgege 161820
tegegetttg egeegeegeg teatggatet eeetaetaee gtegtgegaa aataetggae 161880
ttttgcgaat cctaatcgca tcctgcatca aagcgtcaat cagactttcg acgtgcgcca 161940
gttcgtcttc gataccgcgc gtctggtcaa ctgcgtggac ggcgatggca aggtgctgca 162000
cctcaacaag ggctggctct gcgctaccat tatgcagcac ggcgaggctt cggccggcgc 162060
caagacgcag cagggcttca tgtctattga cattacgggc gacggggagc tgcaggagca 162120
cctctttgta cgcggcggta tcgtcttcaa caaatccgtc tcctcggtgg tgggctccag 162180
eggacecaat gagagegege tgeteaceat gattteegag aaeggtaatt tgeaagtgae 162240
ttacgtgcgg cattacctga aaaaccacgg cgaatcctcc agcggaggcg gtggttgcgg 162300
egeogegtet accepttece cogteteet gteeteget getgeeageg gegggaeteg 162360
cgacggccct tctgcggagg aacagcaacg gcgaaggcag gaacagcgtc acgaagaacg 162420
qcgcaaaaag tcgtcctcgt ctgccggtgg tggtggaggc ggcggcgctg gtggtggcgg 162480
tggcggcggc gggagcggcg gtcagcactc ctcggactcc gccaacggac tgctgcggga 162540
tecceggttg atgaacegge agaaggageg geggeegeet eceteeteeg agaacgaegg 162600
tgagtcccgg ccctcctcgc gtcacggtgc tttccgagtg gactcgtgag cctcccgtag 162660
```

```
cgcacgagcg agcaggcgag cggtgttggt gcgctggtgg ttgtgtggat gataaccatg 162720
tgctttttcg tgcgctatgt gtcgtcccgt ctgtaggctc tcctcccctc cgggaggcga 162780
agagacaaaa gaccaccgca cagcacgaag gccatggcgg cggcggcaag aacgagacgg 162840
ageageagte eggtggtget ggeggtggtg gtggeggegg eageggeege atgtegetge 162900
cgctggacac gtctgaagcg gtggcctttc tcaattactc gtcctcatcc tccgcggtct 162960
ettetteete caacaaceae caecaceate ateaccacea taacgeegtg acggaegtgg 163020
ccgccggcac cgacggtgcg ttacttctac ccattgagcg cggagcggtg gtttcgtcgc 163080
cgtcgtcgac gtcgccgtcg tcacttcttt cgctccctcg acccagcagc gcccacagcg 163140
cgggcgagac ggtgcaggag tccgaggcgg cggcgacggc ggcggctgcg gggttaatga 163200
tgatgaggag gatgaggagg gctccggctg aggcggcgga ggcaccaccg cagtcggagg 163260
aggagaatga ttccaccact ccagteteta actgeegtgt teeteegaat tegeaggaat 163320
cogoggegee teagecteet egeagteege gttttgatga cattatacag teattgacca 163380
aaatgctcaa tgattgtaag gagaaaagat tgtgcgatct ccccctggtt tccagcagac 163440
tettgecaga gaegteggge gggaetgteg tegteaacca cageagegte gegaggaeeg 163500
ccgcagctgt ctccgcagcc ggcgttggcc ccccagcagc cgcatgtccg ccactcgtca 163560
ccaccggtgt tgtaccctca ggttccgtcg ccggtgtcgc gcccgttgcc gccgcaatcg 163620
aaacaccagc tgctcctccc cggcccgtgt gtgaaatcaa gccctacgtg gtaaaccccg 163680
ttgtogccac cgccgcggct gccagtaact cttcctcgtc ttcttcggct ccactgccgc 163740
cgccgccacc accgtcgggc ggacgtcggg gtcgggcccg gaacaatact cgaggaggcg 163800
geggtggtgg eggtggtaga aacageegge ggeaggetge ategtegteg teeteetet 163860
ctcggagatc gcgacggaga aacaaccgcc acgaggacga ggaggacaac gaccctctgc 163920
teeggttgte geaagttgee ggeaaeggee geeggegagg geeetegtte etegaggaeg 163980
gactogaaat tatogatooc agogaggagg otgogatogc ogcogootog atogoggogt 164040
ttttcgacga ttaaaaaacc gagccgagac cggaaaaaat atgaaacagg acgcgcttgg 164100
acatttgggt ttccacccct tttggtgtgt gtctatatat attggtcact gattttttt 164160
acaataaaga gatagacatc acagttcacc accttgtctc cccggtgtgt ctattatcat 164220
caatcaccca cagagtegee agtecatggt cteteggtaa tgegtgteea gatacgcgtt 164280
ggccagtata aaatggtcgt tgcccacgaa ggcgcgggtg gtgttgcgcg gcgacgggtg 164340
geaggaettg agtaceaagt geegeegteg gtegateagg tactegeagg tgtgegegte 164400
ggcgccccac agcatgaaca ccagatgctc ccggcgctct gacagcctcc ggatcacatg 164460
gttactcagc gtctgccagc ctaagtgacg gtgagatcca ggctgtccgt gcaccacggt 164520
gaacacggtg ttgagcagca gcacgccgcg tcgcgcccag gcgtccaggc aacccgaggc 164580
cggacgctga aacccgtcca ccgtacgcgc cagttcgcga aacacgttgt tgagggaggg 164640
eggeggeggt eggeeegeca gegtgeegaa ggeeaggeeg etggegetge egtegeagta 164700
egggteetgg eccaegatea ecaegegeae etgeteggge ggacacagat ageteeageg 164760
gtgtacgtgc tcgggtgccg ggtacaccat ctcgagttgc cgcgcgccct ccaccgccgc 164820
cacceptgtcg cgcagcagca ccgtgtcgtg gtcgggcaag ctgaggaagc ggatccagtc 164880
ggcgctcaga caaaacacgc gagcctgctc gtcgggggtt aacagagagc ctttattatc 164940
agcaatgtta gegageatee actgettgag ggeeatageg egagtgagee ggeaggttga 165000
egegegtetg etteageteg ggeggeagte eggegtagta tttatetagg tggegtagta 165060
qcgqcgqtc cagctqqtqa cqcaqqcaqa attccttcac tqcqttqtac aggccqtaaa 165120
agagtgtgat gccctcgggc gcggcagcgg tgctcacggg cagacgcacg gcgcggttgg 165180
tacgcgtggc ttcgttgcgt atggccacca ccacgttaaa gagagacggt ggcaccagct 165240
cgaagcctaa cacgtgttcc gtgaagatgc tgcgcccgta tgacagtcgc gtgaggtcgt 165300
agcogoggea caggtogtoc acgoacgtgt acacggcogg cgagcoatcg ccgcactcgc 165360
tgtagccgcg catcaccgtc atccagcgcg gcgctgtgtc cgagctcaac agcgtcagca 165420
gggcccgcaa ttgatccgga ttgttgtaca gcagggccag agtgtccagg aaagcatcgt 165480
ccaacagcac ggagttggcg gcctccggcg taacgggacg gtaacgaata agttgcgata 165540
gegggecate gegtetggta acatteacea aegggegeag ceaactttea tacttgteae 165600
cctqaaacac ctcacccaac aggcatcqac gcgttaqttc ggggcactcc gcggggactt 165660
teteggegge ggtaggageg aegetgaegg egaetgagga aacaatggge ageagaagge 165720
aacaccacag cagtaccacc ggtccaggtg agaaagagaa gccgcaatcc gggcggcggc 165780
acatcaagtc tgcggcacga tgagagtgtg acggtaagga gccagttggc gccgaaagtt 165840
ggcgctcagg tcttcgatcc ctaaaacgtt atatattgca tccagcaggt gagccaggct 165900
aaacggattc acgtaccagg tttggttacc cgcgacgatg acggccagac cgtgggcgct 165960
acagttggag aggttcctgg gtacgaaggt aactgagtcg atgtcgcgcc acggggggaa 166020
tgagacagac gactggcgca cgctgtaatc acaactgtga ttgacgtgta gcgtgtaatt 166080
teggttgeac teagectega agtagaggg gaaccacagt tegtegtact egtegtegte 166140
ctccagttct ggctcttctt catccaccgc aatgtctacg ctgctctgag attcctcttc 166200
gtacaggatg attgacaggt tatggctaca caggtcctgg gcgggaggac gcgtgggagc 166260
gcgggtggtg gtaatgtttt ccagatcgtc aaaagtcgga gtgtagtctg acgccgtgac 166320
gacaccgtcg acggagatgg tagaagttgc ggccggtgtc acggtggtaa gtatggatac 166380
agaaggggag ggggaagtag cgttcgtacc gatggttgtg gtattattat tccctgtgtt 166440
```

```
tettgtteca gaaacegttg acgttgagat gggaategae gtggtgetgg acgteagatt 166500
gctgaccgag gaaaccgtgg tgggagtggt gacggtgtta ctcgtggttg aagtgacgtt 166560
aggggaggta gtagtggtac cggtggtggc gacggtagtg tttgtcgtgg cggcggcagc 166620
ggtggtactg gtaacggtgg tcgcgttggt ttccaccgct tcacacagta agcaaaagca 166680
cagggccggg aaaagcaacc agcccgcca tcgccgccgc cgcttcatga ggtgggcagg 166740
cqaaaqctqq tqaattcqtt qtacaqcqqc aaqtqqqqcq ccqcqatcqa aqqqtacqtc 166800
aacaagetga egttgatatt aaataegtet ggetgetttt etacgatgga agegeacagg 166860
gttacggcgt caaacaggtc tttcttggtg gcgcccgaga cccacatctg gtatacaccc 166920
gtctcgtggt acgaagtaga gcgcggcacc accggacgga tgcagtccag aacgcggttg 166980
ggatcctggt gaaagaattt gaacgtggct acggcctgtg gcgtgtgcgg catcgtctgc 167040
gtgatgaget getggeeege taacaeggtg acgttgtgea acttgageag ggeaetettg 167100
agggcctgga aagcgttgcc gcacgaggcg ctgatctgca gctgcacggc cgtggagtcg 167160
tgcagccgca tgagacgtga tacctcttcg aagacgtact tgtatttgct ggcaaaaagt 167220
ggcgcgtacc gacagtcggc cggcaaaatg taggtggcgt taccgccgtt ggtggccacg 167280
gegggegeag eggeegega ggeeggegta aacagegtea geggeeggtg gtggetggta 167340
aggtcgatca tgggcggcgt ggtgaccgtg gcggtggcgg gcatgacggg gtttgcggcg 167400
acgggcactc cggccacagc ggcggccgcg gcggccacgg cggcacttgc cgagcccaca 167460
cccgccggca gtcctccgcc acccatgacg ccgccgggca gagcgtcgcc cagacagact 167520
teegeagtgg egggegeget eteageggte agtaeggttt geegategae etegegaega 167580
aagctggtga ggaactcact gtgatccatg gccgcagggc ccgagatccc gggattctgc 167640
qqqtqctqac cqaqtqcqqq qcqaqttata tqqaaqacqa ttaqcttqqa qcqqaqtttt 167700
gegteectag etgacetgeg gateagegae gtgecatagg gatagaetgt gageggegge 167760
cgcaacggcg gggtcggccg ccgctcgtcg tcacggggcg gcgcgaggga ggaggaggtg 167820
gtgggtacga tettgacgtg gttgacgtcc tgcccgtccg ggggaatacg caaaaaaccc 167880
cgtcgcggcg ctaccacgat ggtgcgatgg gtctttctct tgttggccgg ggccagggac 167940
ttgcagatgc gtgtggagcc gtagacgatc tggacqtggt cctgggagaa catgaccatc 168000
gccgccaacg ctcagcgggg ggacgtgttg ggaacacaga ggctgaggga aaactccgta 168060
gaagtcageg aaataaagac aacacagcag ccactcctct cgtctcgggc cctaccactg 168120
cttgaagtag ggcaccgggt gtttcttttc ctcaacgggc tcctccagtc tcttatagga 168180
ccaqtcccgc cggcgccca gcatgtaggt cacgtacaaa agaataatca ccatgaacac 168240
caggaaagcc agcacgccgt aggccagcag ccggtcctcg aacagcgggt cgctcttgat 168300
aaacacgtag gtggtggtaa aacttcggcc cgcaatctga acgtggagac gcacgacagt 168360
atacgtgccg ttgaggtaga agacaaactc gcgtaaccgt tgtccgttat acgtcacgtt 168420
actaatattc cacggcggaa tgagctggtt gccctgatgc agatgcacgg tgctgttggg 168480
gtgatagagg ctgctaccgt tgagcaagca gtgttcgtgt tcctgaagca gcacgcggac 168540
ccgcatcgtq qtggcgttca ggcgagtccc gtacacggcg tagatgggat aggtgaaaag 168600
gtcccaagtg gcgttgtgat ggcggcccca gctgaagaaa gagcacgtgt actcagtggt 168660
ctcctgcggc ctgagtcccg agataagcag ctcttgagca gtagcgttgt aggagagatg 168720
tagttttcct gtggataaaa ttcataagtt gtttattttg ttggcaggtt ggcgggggag 168780
gaaaaggggt tgaacagaaa ggtaggtgct acttaccttc attatcgggg gggaaggcgc 168840
taagataccc cacctgagtg aagggaccct tgcagtctgt ccgtgcataa caagtaactg 168900
ataaaatgtc tggatttttg gtgttattca acaggataac tttgcaggtg gcgtttagag 168960
acacttggtc gtggctgtag ctggcttcgc aattcacagt atacaggtgc ccctctttct 169020
gegtegtgge tateaeggaa gtggaggegg aegaggtaga ggtttgtace gtggtggtga 169080
cagcagaagt gacgttgtta gaggtactta ttgacgtagt agacgtgacg gtggtattac 169140
taggggaagt gacggcgctt gtggtgctac ttttcacccc cgggtgcatg tcgcccaaga 169200
gcgcaactac gagcgcgatc gccagtacgg aacacatgtt gccgtgtgac gagacggcgt 169260
gtggacgagc tatatgtggc aggaggtcgc gtcacctctt gtgacgccta aacgtccagc 169320
tecagataaa agaggegtta ataatgaaga eeacaaaaac eaettgegte agtatgacaa 169380
tcataaaggc tcggtgattg ctacgcctaa agtacgcggg attatccacc agttcatcct 169440
gctgaacaaa gtggatgatt gacgtattgg tgttactatc cgtgttgttg accatggatt 169500
tgactaagaa agtettggeg ccaaaagtee egttagagee ecageaggtg aegetgetat 169560
teacataagt teeeggtgee eeegetagea tgtattteag ttqqtqqqta taattttte 169620
tgtcgttatc catgtcattg ctgtagttga ccttgctggt gagaaagcgt gttttcaacg 169680
gggcacttat catcatccct gaggccaaaa agggcgaatt gcaagctgta gtgttacaaa 169740
aaatagtcaa gttagtgtca ttgtattgat aaatgtaagc catgcttact tcaggctcat 169800
accaccegat tecaategeg geogecateg ttaccacgte ceatetteec agacttacca 169860
cogccaccae taacagogte accccoquae ggtacatagt tacceteteg acgtegeogg 169920
ctgtcaatga cgtgcctgcg tcagtggcta tgatttatag cttttgggcc caaccgcaac 169980
ggatctgtcg taatctacct tccacagggc cgccgcgacg atgctgaacg acaggatcag 170040
acagacggcg tacaaaagtc ctaggtcggc gtcgacgcgg caggtgcgga tgtctcgcag 170100
ggtgggtaga tgggcgatgc acaactettt etececeege eegtacatee catettgtat 170160
cagcagccgt agcgtggcat tgatggtcag cggggtaacc aaagaaatca catagggatg 170220
```

```
tgtacaggaa gtgcagtgac gggtatccgt gagatgtaag tcaccaccct cctcaccgtc 170280
atcatgaaag accaggactc gggtgagacg acccgatgaa tactggatct cccaccacag 170340
tetttggtee aacacegaga gggegeaaga gattetaagt eteeetgggt tgggggagea 170400
gatgtaagtc ccgtatgtgc ctctcgccat cagggccata cacatgaggg ggagaaggac 170460
aattateegg gaccaceege acceecaat caegagacca gagaeggaga tgtataaaaa 170520
aagetaettt tattaaacag catteteace acaegttaat actgteacgg ggaateacta 170580
tgtacaagag tccatgtctc tctttccagt ttttcactta ctgagacttg ttcctcaggt 170640
cctggatggc tgcctcgatg gccaggctca gggtgtccag gtcttcggga ggggtctcgg 170700
tgggctgctc aaactgcccc acggcgtagg ccttcgcggc cgtctcgtag ataggcagca 170760
tgaacccacc ctggttggtg gagaagatgc gcaccatgac ctgtttggga aacttttgca 170820
tcaggggcag gcacaggttg agagcgccca acaggtccac gggggtggca gcgtggatga 170880
tcatgttgcg gtaatcggag gaacgggggc ataattggtg ggtgtgcaat tctttgaggc 170940
tccacgcggc cttgacgcct tcgttacaag catcggctgt gcgctgcgcc acttcgggtg 171000
gatgtgtcac gggcatggtg tgctccatga ggaagggagt ggagagggcc aggttgcaca 171060
tggtgcccag gcgacaccgc accgcatcca cctcactctt cacctcatga ttgcgggtgt 171120
agataatctg gatgcccttg ttgttcacct gcatggtttt gcaggctttg atggcctcat 171180 ctaacacctg gtgcatactg ggaatcgtga agggcaggtt cttgtactca agagagcgat 171240
tggtgttgeg gaacatgegg etcacetegt caatettgac gegacecege egagtetgea 171300
cqttqqqtqt qcaqaaqqqq qtqttcttat ctttcatqat attqcqcacc ttctcqttqt 171360
ccaactcgga gatgcgtttg ctcttcttct tgcggggtcc ggtgctcgcc ccgccgctgc 171420
tetgatggee geageteage agagaggagg aggeegegee accaaaaccg eegegeeat 171480
ggtggctcga ggtcacggat gctcctccgc cactgctgca tttcatctcc tcggactcac 171540
tctccgagtc cgaagccgaa ctgcaggagg aggaagacga agaggaacta tcttcatcgg 171600
gccggcccaa gggatcggga agaggagggt ggttcatctg ggagagcggg tgcgtgggag 171660
aggtcactcg cggcgtgccg ctgccggtgg aaggggaaga cgcggtagca ccgcgggttt 171720
cgacttette accetgttet teetegetat cagagateae gatacageeg geggtatega 171780
taatettgtt geggtaetgg atggtaaagt egggeteggg ettgatgtet teetgtttga 171840
tgaggggcag catgataggc gcgggaggca cgggcggttt aataatcacc ttgaaaggac 171900
gcgtggtttt gcgcggtttc ttacgcgggc tgagctcggg agtagcggat gccccgggga 171960
gaggagtgtt agtaaccgcg acgctggtgg gggtcggctt gttaagaggg gcgctgctaa 172020
cgctgcaaga gtgggttgtc agcgtggggc cggtgctact ggaatcgata ccggcatgat 172080
tgacagcetg ggegaggatg teacetgatg gtgataagaa gacaegggag acttagtaeg 172140
gtttcacagg cgtgacacgt ttattgagta ggattacaga gtataacata gagtataata 172200
tagagtatac aatagtgacg tgggatccat aacagtaact gatatatata tacaatagtt 172260
tactggtcag cettgettet agteaceata gggtgggtge tettgeetee agaggeggtg 172320
ggttcctcag caccatcctc ctcttcctct ggggcaactt cctctatctc agacactggc 172380
teagacttga cagacacagt gteeteeege teeteetgag cacceteete etetteetea 172440
teactetget caetttette etgateactg tteteageea caattaetga ggacagaggg 172500
atagtegegg gtacagggga etetgggggt gacaccagag aateagagga getgacacca 172560
gcggtggcca aagtgtaggc tacaatagcc tcttcctcat ctgactcctc ggcgatggcc 172620
cgtaggtcat ccacactagg agagcagact ctcagaggat cggccccag aatgtactgg 172680
qcaaagacct tcatqcagat ctcctcaatq cqqcqcttca ttacactqat aacctcaqqc 172740
ttggttatca gaggccgctt ggccagcatc acactagtct cctctaagac atagcagcac 172800
agcaccegac agaactcact taagagaga atgccccegt acatggtcat catacaageg 172860
tcactagtga ccttgtactc attacacatt gtttccacac atgtagtgag gatatccata 172920
aatatgtgat caatgtgcgt gagcaccttg tctctctct catccaaaat cttaaatatt 172980
ttctgggcat aagccataat ctcatcaggg gagcactgag gcaagttctg cagtgccgcc 173040
atggcctgac tgcagccatt ggtggtctta gggaaggctg agttcttggt aaagaactct 173100
atatteetgt agcacatata catcatettt eteetaagtt catcettttt agcacgggec 173160
ttageetgea gtgeaceeee caacttgtta geggegeeet tgeteacate atgeagetee 173220
ttaatacaag ccatccacat ctcccgctta tcctcaggta caatgtagtt ctcatacatg 173280
ctctgcatag ttagcccaat acacttcatc tcctcgaaag gctcatgaac cttatctaag 173340
atatctaagg cattctgcaa acatcctccc atcatattaa aggcgccagt gaatttctct 173400
teegtetggg tatatttttt eageatgtge teettgatte tatgeegeae eatgteeaet 173460
cgaaccttaa tctgtttgac tgtagaggag gataacaaca catataagta tccgtcctcc 173520
tgactcattt ategetatet egatgeceeg eteacatgea agagttaate tttactctat 173580
ctgacataca caagtaaatc cacgtcccat gcaggttagt atacatcaca tacatgtcaa 173640
cagacttacc gagttctgcc aggacatctt tctcggggtt ctcgttgcaa tcctcggtca 173700
cttgttcaaa agttttgagg gattcttcgg ccaactctgg aaacagcggg tctcccagac 173760
teagetgact gttaacetee tteeteaaea tagtetgeag gaacgtegtg geettggtea 173820
egggtgtete gggeetaaac acatgagaaa tagagteata ageacatggg teacatacag 173880
gagatatgta tataacatta atacaatttt attaaaaaaa aagggggggc acaaaccccg 173940
acacgtaccg tggcaccttg gaggaagggc cctcgtcagg attatcaggg tccatctttc 174000
```

```
tettggcaga ggaetettee ggttttagaa getecacate gaagaegaga gtggcatgtg 174060
gtgggatgat gcctgggtgc ccagtggcac cataggcata atctggagat atagtcagtt 174120
tggctctctg acccacactc atctgggcaa ccccttcttc ccagcctcgg atcacctcct 174180
gettgeetag cataaactta aagggettgt ttetgteeeg ggaggaateg actttettte 174240
catcttcaag catcccggtg tagtgcacca cacaggtctg gccgcgcttg gggaaggtgc 174300
geoegtetee tggggagatg gttteeacet geacteceat egtgteaagg aeggtgactg 174360
cagaaaagac ccatggaaag gaacagtctg ttagtctgtc agctattatg tctggtggcg 174420
cgcgcggcag caacgagtac tgctcagact acactgccct ccaccgttaa cagcaccgca 174480
acgggagtta cctctgactc ttatcagaac acaacaactc agctgcctgc atcttcttct 174540
geogetigeet taagtettee aaatgegtea geggtigeaag eeegeteese gageteattt 174600
tcagacacat accetacege caeggeettg tgeggeacac tggtggtggt gggeategtg 174660
ctgtgcctaa gtctggcctc cactgttagg agcaaggagc tgccgagcga ccatgagtcg 174720
ctggaggcat gggagcaggg ctcggatgta gaagctccgc cgctaccgga gaagagccca 174780
tgtccggaac acgtacccga gattcgcgtg gagatcccac gttatgttta ataaaaactg 174840
cgggcactgg ggacggtggt gttgtatatg tgaatttgta aataataaat gagaccccat 174900
cctgtaaaaa tacagagtcc gtgtcagtct ctgaaggaca gtgtattggc atatagccaa 174960
taaagagagt tgtggcaaag agccatgtta tggattagta atggaaagta tcgtcaccaa 175020
taggggagtg gtcaataatg gtcaataacc cacacctata ggctaagcta taccatcacc 175080
tataacatga qqaaqcqqqq qtqtataqac cccaaqccaa aaacaqtata qcatqcataa 175140
gaagccaagg gggtgggcct atagactcta taggcggtac ttacgtcact cttggcacgg 175200
ggaatccgcg ttccaatgca ccgttcccgg ccgcggaggc tggatcggtc ccggtgtctt 175260
ctatggaggt caaaacagcg tggatggcgt ctccaggcga tctgacggtt cactaaacga 175320
getetgetta tatagacete ecacegtaca egeetacege ecatttgegt caatggggeg 175380
gagttgttac gacattttgg aaagtcccgt tgattttggt gccaaaacaa actcccattg 175440
acgtcaatgg ggtggagact tggaaatccc cgtgagtcaa accgctatcc acgcccattg 175500
atgtactgcc aaaaccgcat caccatggta atagcgatga ctaatacgta gatgtactgc 175560
caaqtaqqaa aqtcccataa qqtcatqtac tqqqcataat qccaqqcqqq ccatttaccq 175620
tcattgacgt caataggggg cgtacttggc atatgataca cttgatgtac tgccaagtgg 175680
gcagtttacc gtaaatactc cacccattga cgtcaatgga aagtccctat tggcgttact 175740
atgggaacat acgtcattat tgacgtcaat gggcggggt cgttgggcgg tcagccaggc 175800
gggccattta ccgtaagtta tgtaacgcgg aactccatat atgggctatg aactaatgac 175860
cccqtaattq attactatta ataactaqtc aataatcaat qtcaacatqq cqqtaatqtt 175920
ggacatgagc caatataaat gtacatatta tgatatggat acaacgtatg caatggccaa 175980
tagccaatat tgatttatgc tatataacca atgaataata tggctaatgg ccaatattga 176040
ttcaatgtat agatcgatat gcattggcca tgtgccagct tgatgtcgcc tctatcggcg 176100
atatagcctc atatcgtctg tcacctatat cgaaactgcg atatttgcga cacacagaat 176160
cgcccaagtc accaaagtcg totatcgcca tcccccgtaa acgatataag cgctatcgcc 176220
agatatcgcg tatgcccaaa aatcactttt ggaaaaatgg cgatatcagt tacacagaaa 176280
ctcacatcgg cgacattttc aatatgccat attttcaaat atcgattttt ccaatatcgc 176340
catctctatc ggcgataaac accactatcg cgcgacatga atttagtcgg cgacagaaat 176400
ctcaaaacgc gtatttcgga caaacacaca ttttattatt cactgcagca tatagcccat 176460
tttagegegg cacacateca geegtttgtg ttttttaaeg etetecaggt aetgatecag 176520
geceaegate egggttatet tgtegtatte eaggttgate eategatagg gaaegetgee 176580
ageggegee ageaggtact gegeettgte gtteactttg eegeagegta ttegeeegte 176640
agettegagg tataacetae aacaeggagg ggaagggggg gtacaaaaeg tgaaattaga 176700
ctttttttt aatgatgttt tgtccctctg tcttactttc ccataggctg taaggccctc 176760
gaggaagaga cttacggatt gtagttgcag ctcgtcagtt tgttgtgtac gacctggcgt 176820
gtcaatgaat gggtcatggt ggtgacgatc ccgcgaatct cagccgtttt ctcgggactg 176880
tagcagactt cgccgtccgg acaccgcagc ctgtggattc atgaaaatct actctggcat 176940
tecegaggat egtegatgga acatggetat cagaaacgte gagagacaaa tecagaegca 177000
ccacagaacg cagacaatca taaaaatacg tacgcgacgg tgaagcgatt gcacattttg 177060
aaategtaac agegtteegg egggtggttg aegtttatga attegeaaca ttettetgeg 177120
cgcaccegeg gcacgegget gtgacccaat ageagccaca acgtegteaa gaacggegte 177180
aggtetttgg gaeteatgae gegeggtttt caaaatteee tgegegegeg aegggeteaa 177240
acgatgagat tgggatgggt acagaaggtg taagtctggt tattggcctc ggtgaacgtc 177300
aatogcacct gaaaagacac gctgtagtcc cggaagacgt gggcccagct ctccagcttc 177360
atcacacaca tetgataacg egtgecateg ttgacgacga agegtageag ettggtetge 177420
ttgggcacca tgtgcgctcc aaaaatcttg gcgtcttcca cgctgatctg cacgtttccg 177480
tegeteggtt tegaageegt ttggggcate egttggagga tggtetggtt gegacegete 177540
agataccaga tcaccttttt cacccaggtg gagcttctct ccaccaaggt ctggccttcc 177600
cggttgtaca gcagatacag ggtctcgttg cgacactcgg gacccgttga tacctgctgg 177660
aaccccgaga attgcaaggg ggaccgtggg ggcgagggat agagaaaagg acagtaaaac 177720
gtegeegegt catgeggttt ggaatacgte agtttagace atggegggga eggattetgg 177780
```

```
tttgccgtta gcgtcgacca cggagacgcc agacagggcg ttgcccaaac cgcgcacaga 177840
agcaggcagt gaaagtggtg acgaagcaga agccgcagca tattatttcc cgtgacgcag 177900
gctagttggc aaagagccgc acgctgaact cgaggctccg ggcgtgtggc gccagcgaac 177960
cggcggcgtt gaacgtggtc cttttgttgg tgccgccgcg acggttctga cgtctaaagt 178020
cgctgatgag caacgacacc tcggtcacgt tgattctgca agcacaggtt ccaaacgtca 178080
tttcataccc catgoggtta cttagocgtt acccgttcgc ccttaccttc ccgttgtcat 178140
geacctttag egegtaeect cacctettga geacgteaaa gttgteeaag eegtggeteg 178200
categtagtg gtagttcaac gtgaggtcca egagetgtte cacatacttg taacgggttt 178260
ggtcgggcag cgcgcgagag cacgcgtccc agtaatgcgg tactcggtaa taatcgtttt 178320
tttccgcggt ttcccgctgg cactgaccca gcaccacggc gcacagacaa acagacagcc 178380
acaccegaca cageegeatg ttgcagactg agaaagaaag etttattatg agacatcata 178440
cacatagtat aggcgaggtg atggggcggg gaaagagttg gaaccgaaag acaaaaaaaa 178500
aagectagte gtacteggga tetetgageg agaegggttg catggcaact tteattagtt 178560
tgggaatctg ccagctggtg ctgttcgaag gttcttccat ttccgaggcg gtcagttcat 178620
cgtacaccga aacgtagtac ctgatggggt cctcctcatt gtccgagagg tgagattcga 178680
tggtcaaagg cgagcctctc ccataattgg gattcacgaa cgacgtgtcc aagttgccat 178740
cetteetgaa atagatgaeg tteteaggat catgttteat gegetegegg geogeggaeg 178800
cotectecte etegteceag tecegagttt ceaacegetg ataagggete gaggaacaaa 178860
atccggcggg gatctgagaa cctcgtcggg aaccgctgcc aaacgggctg ctgccgccac 178920
tgtcgtccgt gtcgtccaac aggttgacgg cctcttcgtc ggcgaaacga aagcggcccg 178980
ggtgcttgca acacgaggag taaactaccg cgatcagtac cgctatgaag ctgaaaatgg 179040
aggtgcctgt cacgatgtag aagaggatag ccagcacttt catgatttcg tcattgcgcg 179100
cgtcgtgaac ggaagattcg cgggcagtgg tcatgttggt ttcggttgta ggttcgctac 179160
tegtggtgct etegacggta tttetgetgc tggtgctagt agggacgttt gtgctgctgg 179220
tcatatttgt agegtegetg aagtegatgt gaageageaa eeegaaegeg aceaggacea 179280
ggaatgttgc gcgaaggaga ccccgcgggg ccggcattct tgagacgtgg cgacgtggat 179340
ttettqttat gteegegaac gacgtgtaac gaggacgtgg ttteegeaag cetetacega 179400
egeegegaca eeaggtaggt tateaaaaeg egageecata tegeegeeat cattgtaate 179460
ageaatgtgt tgaggtactg cacgatgaat ctgtctagtg acaccagcca accctctgct 179520
tttgcgggca agegcgettt cggtgacagg gtgtatcgta cgtagccgcg ggtcaggcgc 179580
gegttgtage ggtacaegea gaaatetate cacaggecaa egeeeggetg tagettegga 179640
tggtggataa tagegeggtg acgtaegeeg egtggettta gaateteeae etgtaaggee 179700
atotoctoca ggtagtgggt ctgactgcga cgcagcgtcc agttcatgta aaagtcggtc 179760
tegeogtgte eggecacgaa gaggetgett actaatecag tetacattgt gecatttete 179820
agtetgattg cattttttag agttatgttg ccaccaacgt atcetgttac gttgattacc 179880
tegtaactgc ggtegcatet tttatggact gtataattga aaccateaca agtaacggte 179940
gtggtggtgt tggtacatgt ggtagtetea acgtttgtat ttgtegttgt ggatatetgt 180000
gtggttgttt tcgacggttt tgtagaaacg gtggttgctg gtgcagttgc agtagagcaa 180060
tttatagatt ctgaagtgct tttattgctg ataactgttg tactgtatgt tgatgtggct 180120
gtctcagtac tagtggaata gttaacggta gtactacagg gacattgaca ggaacaggtt 180180
tgattgcagc tttctgataa cgcggatatt agtatcgtcc acataaccgt aaatcgccag 180240
tecattgeaa tattagttet egeteaatgg geattaatat teetttgaac getgageett 180300
acagaatgtt ttagtttatt gttcagcttc ataagatgtc tgcccggaaa cgtagctcaa 180360
tcttcatgtt ctgtgtgata tcgaacaatg aattctgatt cactgacggt gtcttgcaac 180420
atatggtact ttttgttaaa ggctcgtcgt gcaaaaaaca gaactatgca ggccatacaa 180480
accaacacga tggtccatac ggtgcggctt ctttgcgagc tatgatagag attacgtttg 180540
tggtgatgtg tattgttagt atgttgactt cetttetete tatetteatt ttegatateg 180600
gtgttgtatc tagggcaaac gaaagtagca ttaatagctt cagtatgatt ttttggtgtt 180660
actaataggt agaaattttc atcttcgtga tgtcctgtga agtaattttc tttaaaacaa 180720
cgtctgctgt acctgccgga attggtgata tttagatcgt acagatgtag ttctgtgttg 180780
ttgcacgaac gacataagtc atggtacagt gaaggtcttt catgttgaga atgacataca 180840
gtatgagagg taaggatgcg taaccaatac caagattggg tatgtgcgtt cttacgatga 180900
cctagatgat gtccgtgtgt ggatcgattg taatgtcgta tccaggcgac tgaaagacaa 180960
teccaegtag aattacettt tatggtgaca ttacteeett etatteetgt tgtattagtt 181020
tctttgaaac gtatgattgt tgtctctgtg tgacaagcgt tggaagagtt agtacggttg 181080
tacgtggtgt acgttgtggc gctgcaattt gtaagccatg gcgtgcttat aagtgcagta 181140
ttagtggata cgttgtgcga agtttcatct gacgtgatag ttacggtgat tgttgtgtta 181200
taagatgatg tagcgtttgc tgttacgttg gtaaaagata atatagtgtt ggtatttgtt 181260
gaaatcaatt ctgtagtggc agccgtattg gatatattag catatgatgt attgaatgta 181320
gaatatacgg ttgtgaaagt actcaagtcg gaggtaacgt tggtgatgtt gccaatggtt 181380
gacgcttgtg aggtgacaga tgtgtgtggc gtcgttgatg tgttgttatt cggagtagaa 181440
aatacgctgg tcacaaaggt ggtagaagca gtgttgggtg atgtgatgga tgcagtattg 181500
gtagtagtac tgttgcatgt aactctatgc agaatataga atattatgat tgtatacgcc 181560
```

```
gtatgcctgt acgtgagatg gtgaggtctt cggcaggcga cacgcatctt ttactgtaaa 181620
teccegteca eegteaacaa caaaggttee gtatetaggt eegteegeag atgtteageg 181680
tectgtteec egattegttg egategeagg aageagatga eeagegegee aacaaagate 181740
atcattcccg aaacccaggc gcaatggagt gagaggccgg accactggcg ttttaaatcc 181800
gagataattg cccqqtctqc ctcttqqqaa tccqtaacca caactctccc tqqtcccqqa 181860
taaaagcatc gacgcgtttc caaggctcgg cagaagctac gtgggtggat gatgaggtag 181920
aaagcctcga catcgccggt atactgatcc tgcaggaggt agactcccgt atctttaacc 181980
gtgagattgt acagcgtcag attttggcgc gtgcacgcga acgccgcacc gccctgacgc 182040
gtggtttctt tataggcgtc tgtaatgata caaagtggcg gcatacgacg catgtatctg 182100
ctgtagatat cataacgctg ccagactacg ctgtgatggc tagtgttaag cctggtaacc 182160
agcgtgcgtg tacggtcctc gcaggtggca cggtagttgg cgagctttag gggttttttg 182220
gttggttcga cggcgttcga tgaacttccc tgagttgtga acaaaaacag cgacgtgact 182280
atgacaagcg tgagggggt gctgtaggtc tgcatggtgc aaaacacgtt ctcgccttcc 182340
ttatcagacg tigtcgtcct cgtcctcttc gtcgtctgtg cccgtcggtt cgatcaacgg 182400
ggagttatet ttetgtetgg agggteggta tggaateegt tegtagatgt tetgettttt 182460
ageogegtgt tgttecaget ttttgegtgt caggeteega taggeeagae attgatetae 182520
cteggtgeec gtgttgtttt teteeteete gegegegtaa attacaaaga agaceaceag 182580
caggactatc agegtageca cgaacgagec egegeeceag geegagtatg egectageat 182640
ggtaatgggt tetgtgatee ggcatttgea categegtgg caettgetge cattgeeggt 182700
attaqatqat qtqttattcq qactqcactt qcacqtcaaa tqqqtatttt ctqatttcac 182760
gagacagttg gtggcgactt tggtttcggc gcagacggcc acatagctta ccaagctgag 182820
tgccagaaag cacaccgcgt gcattacacg cggatacata ttaaaacacc gtgttccaca 182880
agcacogcac acgtcaatcc teccegeacg gtetteagec egeceatgae atgatetece 182940
teaegttace etteaacace etgtagtact etgtetegge tteeggteee eatgteetaa 183000
ttataacaaa acaccgtgac actgtccatc tccctgtctt tttgcgccgc cggtcccccc 183060
caaatcatgt ctctagatgc cgccggccac caaccggagg cacggcggct attggattcg 183120
gcattggtgc gccgcgtctt ggcctgcatg atcatcgtca tcatgattgc cattagcatc 183180
tggatcctga cctacgtgct gtttctctaa taagaacccc ggcccctgac ggtaattttc 183240
ctttettete egitteteet eagetgeegt acgtgatgee teaeggeeat eteegaeagg 183300
coctetecce gaceteetgg acatgtgagg gettgttget ceteetggga ttgetggtgc 183360
tettetttea ceaccacaac cagteggeeg teggagaggeg teggeggete tegttegteg 183420
aggeogateg actgeogeat gagagegggt ggtattette egatgaegae ggagaeeggg 183480
acggtgatga ggaaactgga gagagccaca acagaaacag cgtgggactg tccgctgttt 183540
ttagctgact ggcgtgcgac ctgtaaaccg ttactcgggt ctcaagatgg tttggaagtt 183600
qtgactcatc ttcctqtqqq tgatacccaa ccggacqcqa qtqttccata aaagccqqqc 183660
geteeggega gaccatgeca teetegeett eggacgeece geteetette teteteetet 183720
cctccccgct gccgcggcca ttgccgccgc cgcccatacc atcggcatgt cggccgacaa 183780
ategeagetg tettegeege egeagetgta geagttaaeg tegeeggeet eeaggaggag 183840
atggcgctgt gcgtcgtctc ttcgtcccgt ctccctctgt ggtcgtgggt ggtgcgagag 183900
tacacgatgg gtggctctcg tctcggggga ccacaggggg aggggggtaa tttattattc 183960
gtattactgt aattttgtat cgcttaattt gtttagagcc gcacgcttga caacgccttg 184020
tatageetta tttateeega tgaetttttt eteegtacaa gaaatggaeg teaettgage 184080
agacacagtt tcatcgacca cgacagtete atgatetgac tacetetgac cegecaacga 184140
gaaaaccgaa aagtaaaaga tgaccgcgcc ctcggagtcc ttttttcctt ttcaatcatg 184200
aaagcaagag gcagccgaga gaatgccagt aagagacgac catcgcagac acagtacgat 184260
actcatctta gaacgaacca gcgaataacc atcacacgta cagcagaatc tcatgaacta 184320
qtcaaccaac qtcataaaat cttcacacaa tcgtttttgc gaacttttag gaaccaqcaa 184380
gtcaacaaaa gactaacaaa gaaaaaccat cttggaatta aaaaaagtag catcgttacc 184440
ttatgaacca gcagcattca gtatatacac cagatataat atatttatta atgtatcctc 184500
tettteteet gatgtaattt tgtttttgta aatteaattg ttgaaagtet eteeetgggg 184560
gaattgcata tottattgat gaagaagaaa tooctgccat atgtgttgtc aaactatcat 184620
tatttctcta tatgggtatt ttttttctaa gaagcaaaag actagcagca gccaaaataa 184680
acctgatgaa atctttaact gaactcccag tggtctgtgt gtatatttct gttggtggtc 184740
ggttgtctga acccgggtgg gttgttcgga aacggcggga cggggaaacg gatggaaaca 184800
gcgtcgctat atacgtgact tttgatctaa acggacgtcg ctaggctgac agtttacgaa 184860
ttgctaaaca agataggaac aaaacaagcg gggctttgcc tggtaggatt tcctgtggaa 184920
acaataaccg gatgtgattg tggctggtac ataagctggt tctggctgca agcgcttttc 184980
actgcattag gtttggcgtt tgcttttgcc tgggaacgct atggctataa cgggaaagaa 185040
ccggtttggc aacattccat tgtgggggg gggtacttat agcgtgccta gctatgacgt 185100
tgatatatgt ggatgcggat aatactcgta atgagctaaa agcgacgact ggtagtaatt 185160
ttaccattac gcataggaaa gatccgttga caactaagtg gaaaaccgtt tttggtaaca 185220
atggtgatca gtggttgtgc aacgttacgg gtataggtaa tgctactgtg aatagtaacg 185280
caactatttg tgtgtcgagc tgtggtcata atacgttgga tttatgtaat ttaaagtcgg 185340
```

```
gagattetgg ettettegat etgtetegtt ggtteggtga aaacatggat gaatacagtg 185400
gtgatgtgtg gcacttggaa gtcagctaaa tgttgtatcg cttagtgaat tggtgttctt 185460
acagttttca tgtaataaac tacgtgtaat tcgttaaatt tgtgtgtttt tttgttagta 185520
ttctgcgtaa cggtggaata aaattgcgtt gacctagtta gatttcctgt gtagaacaat 185580
gaccggacgt gcttggactg gtacatacgc aggggctgga cgtggttacc ggtcactgga 185640
ctcggtttcg ctgtagctgt ggttcaacct gaacatggct cccagagctg ctaggaaccg 185700
gtccagtcac atttttggt gggtggggg tactaaaaaa gtgtttaata tttgggttta 185760
atgataaaat ccaggttatg gatatgagga aactgaatac ctcgcagggt cgaaatctta 185820
ccacagttga tgatagaaga cggttttcca tcgggtggga aacatgggat aacggtggtg 185880
actaataatg gtacaacggt cgtcaataca acagcctgtg tttcaagttg ttcgcatacg 185940
togettatae tttgcaatat gacgcagcag actgattegt tgtacggagt gggtcategg 186000
ttgaatgacg aagaagatgg tgaactgtgg agagtttcgg tttcttaata atcccatacg 186060
acatgtgttc atttatatct gaattttagg atgatgacta tagtataact ctggggaaca 186120
aatatcatac gttaatcact ttaagttacg ccgttaggaa aagaaaatca gtccgaatga 186180
agcatagtca gccgaatgat acagcaatag cttgtttaca acgtgttctt ttttacatta 186240
tgaacgtgcc ttgcttttta tacacacatg gagacagagg tccctcagcc cttgtcacga 186300
caactecett tttctaaacc gtatgtgete caaaccgtat etecteateg teacgtgaaa 186360
taccatggga coccttttcg tcacacagt ctttccgctt acccaacgcg tcagcccgcg 186420
ctcqqcaqaq ctaccatata aaaacqcaqq qqtttaqcaq cttccccaqa tcqctqctqc 186480
cccggcgttc tccagaagcc ccggcgggcg aatcggccgg ctggtcggtc ggcgctcgga 186540
cggatgggga gaacggcggt gacttagccg cccgtggccg ggagaagacg gaggagccga 186600
gatgacaaca gcagtcgtgg aagggtcgcc aagccccggt ccttctcttc tgtctggtcg 186660
aatcttgttt totttttca accgctcttt ttgtcacctt tttatgtgag tttctcttcc 186720
gcgtctcccg gccgtaccat ccacccatgc agcatgcacg cgtgtatgta tgcatcgcct 186780
ctecteegte eegactacea teageagtae eactgeegee acceecageg ceaceacege 186840
tgccgtcgcc accgcgttat ccgttcctcg taggctggtc ctgggggaacg ggtcggcggc 186900
eggteggett etgttttatt attttttt attttttate tteteettte ettaateteg 186960
gattatcatt tccctctcct acctaccacg aatcgcagat gataaacaag agggtaaaaa 187020
gaaaaaagct acagacattt gggtacctca gctttccgat aactcgaaga attcaaagtc 187080
gacgattccc aacaagagaa aacagaacaa aaacaaggtc atttttattt atcctcatcg 187140
tcaacaacaa ctaccgacaa caacgaaaca ccaccaagaa tgtcaatccg caagggtgtt 187200
cotgoccct ogacgocct gtogogatec teatggogag gaccgogate toogtatagg 187260
tagatgaaat tatcccgtgt ccggtcctga ttccccgcat gccctgcaca tcctgacgcg 187320
toggtcagca gccaaacaat cataggaaat gaaccagaag aacaaaaaga tcatctctct 187380
cggtgtatag caacaccaac aacaaccgca tcgcaacatc ttcatccgca agacggaaag 187440
aaaacaacaa taatgagaat gaaatcacca caaccaagcc agatttcacg tccatgagtt 187500
tttattatat tattatcaaa acgaaaaaca gaaaaactgt catagataaa tataaaaaaa 187560
aatagaaacc acaaacgact actagtactc caatcttaga tgtatatgct cctagataag 187620
atttagtatt accataatca tcgaagaatg aaagacgacg atgattcctt accgctcctg 187680
ccacccggtc tgtatgtaga gagagaagag agaaaacggt gaatccaaga tccccgggtc 187740
ggcgtcggca tgccgctgat cgcagtggcc ccacctcggc atgccggcgc cgggcgagga 187800
attgctcatg aaaaaaagta tctttctgta aaaaaagaaa acaatacatg attaaccgaa 187860
aagaaaccaa caaaaagaac ccgagatcag tcgatttcga tcactacgat aaacacatgg 187920
aagatttett gaaaaaagaa aagagaaaga gaccacette eeggeggegg acacgeteet 187980
ctccgtcgcc gttctgcacc atgattcgat caataacaac atcatcatcg gagaccatct 188040
tttaatcaat cagcgttgca gtagtcgact ccctggacac gaaggagtca tccattttta 188100
tcctcgcact tcttcgctct caaagccgcc tttaaagttg aaatgaaagg atggaaacat 188160
ggaatacagt tttaattgca cgtatcacca ttttactaca aaaagaaaaa aaaacaactt 188220
acacatagta ttaccttagg tttacggata agtagagtgt aggcgttttt gaaacagttc 188280
agccaatgca atcttgtctc ggcataatca ctctttctgc atataatagt agtagtagat 188340
ttattcacat caacacagcg aaaaactcca gcatcaaagt acacctagag acagccctta 188400
aaatatagtt tgcagctttt agatgtactt acaccaaaga agattaccgt ccttacgaga 188460
aaacagatac teggatatag gaatcaagac agetetgeac tgaaaacaca eteteetgte 188520
acgacacege gecacaceag aggegtacge gtgactteat egeaacgate categtgatg 188580
tccctcgcag aacctaaaaa gaccaaaaaa aaatcttgga ccacagttgt cgatacttga 188640
agacaatatt ctcgtgagaa ctttgagatt cgcacttgaa acctcttagg atccacaaaa 188700
acaacaacct ctgtatggaa aatgegetat titateteag etttteteee aaaccteggt 188760
ttetteetat tettatgttt teeetagtat atttgeetee ttataagaaa agaageacaa 188820
gctcggtcgc acggattatt ccttctgcta atctattatt ttgttccttt tttttttctt 188880
tgccttcacc ctcttcactc cctgtagcaa cacagagtag tagacacaat aaatgagaag 188940
tttgcatgca tttgtcgtgt ccgtggtttg ttatggcgtg tggagtgctc gggatgggtg 189000
gacgtgggga cggattettg aggetacaaa gatacgegga gacgtegtgg cgaggggatg 189060
ggtttattgg atatcggtga agcagcgtgg cggcgaaaga cgcgatccct gggctggtag 189120
```

```
ateccectae ecceptetace agggacettt atectttgga eacetaaatg teteggeegg 189180
categacgc ccaegttcae egegttgtgc ecagegccat gtgcgggtcg tttcggcgtg 189240
aagttggacg gcgtagtttc ggggattgtg aaccgtggct gagggtgtag atgggacagg 189300
aaaaagcgtg tgatctgacc gaggcgaagc atgtgggtgg tgcgatgcgg tggatgtggc 189360
ggggtgcggc ggtttccgac gtggagatgt ggagatgggg gtgatccgga tgcgtggcaa 189420
gaggcctcga gcttgggctt ctcccgcgga tggacgttct aactgtacac ggcggccgtg 189480
gcctccgagt aaaaaaacca ggtgctgacg ccagacagag acgccgtcct cggaatcgtg 189540
tgcgcgaaag cctgtgccgc ggcagcgtac gacgttccag tcagcgaggc cgtcgcgttg 189600
gcgcgccaac agtaaggtga cgacaggttg gcggcccatg gttccgaagc gtccccacat 189660
gcaccagcag teggegteaa agtegettge getgteggee cagtegeeac egeeggegg 189720
gatttccgcg cgggggacgg ggtagccgag tgctgcgccc tcgccaatgt tgtgaagtgg 189780
atgcgtgagt tgatgttgat tctctgtggg aaaatgagcg ctgtcctgtg ggttggtgtt 189840
ggggtatgcg agtagtaggg gttgtgtttg atcgtagagg tgttggcggg cctgtgcgca 189900
agcagegtag tetgeggegt egageteeat etgtgtgegg tgttettegt eggegtgttt 189960
gtccgaggtt tggacatgcg gttgtgtgtt gctgtggtgt aagggtaacg tgtgttgggc 190020
gcatgtgtgt gttgtagtgg gtggaggtta aataggtgag gtgggttccc tggtccgcgc 190140
equaaactqt ecceqteece aacqtaacet eccetacqeq qeqeqaacaq ecceqqeece 190200
agegeaacce cegteecegg ceceaacace gteecgeaca ecceeegtet cegeaacace 190260
ccggcatcgc cggcggccag aacgctcgaa aacccccgac aagcgcagcg ccgaaacgac 190320
acaggcaagg accgtggaac gcaccggcag cgcgccgaaa caccgtcccg aagcccggtg 190380
ccqacaacaa ataccqtqqq acqacacqca ccqqcaqtqc qcaqqcaqcq tcqqacacaa 190440
cacgettacg geoeteaaca etecetegag gaeceaceae geggeecege aceggeggtg 190500
ttttgggtgt gtcggggcgc ggccgggtgg gtgtgtgccg ggtgtgtcgc gggcgtgtgt 190560
tgggtgtgtc gggggtgtgt tggcagggtg tgtcagggtg tgtcgcgggc gtgtgccggg 190620
tqtqtcqtqc cqqqtqtqtc qcqqqcqtqt qqcqqqtqtq ccqqcqqqqt qtqqtqqcqq 190680
ggtgtgtegg eggtgtgege ggeetegggg tgtgeggett egeaggaaeg agtgtgtgge 190740
etegeggeeg ttattteece egeggteece agggeegteg teeetegeee eegggegttg 190800
cttttcgtgt gtccccaggg acccatgctg ccgtcccccg ggaacttcct cttttccccg 190860
gggaatcaca cagacacaga cacgcgtctt cttttcgccg tgcgccgcacgtcgcttt 190920
tattogoogt ogcogtooto ogcacoacao goaactagto googtocaca caogoaacto 190980
caagtttcac cccccgcta aaaacaccc cccgcccctc gaggacccac cacgcggccc 191040
ggaatggatg tegggegtee acetagatgg gtgegegeee gggaggegge tgtgegetee 191100
agtggtacgc gectgeegeg egtetteett egggtagetg cettteecag teeacggeet 191160
tecagactge gtggegeeaa ggeggegeea geaegegeeg tgeaegtege tgeetataaa 191220
agccagctgc gtgtcgcccg cggcacacgg gcgacgaagg cgtccgcgtg tctaaaccgc 191280
gtgctcgctg acgcgggttt gcttcctata tagtggacgt cggaggtgtc cggcgcccat 191340
ggcccagcgc aacggcatgt cgccgcgccc cccgcccctt ggtcgcggcc gcggggccgg 191400
agggeetteg ggggttggtt ceteteetee ttettettgt gtgeegatgg gagegeegte 191460
aacaqcqqqc actqqtqcqa qtqctqcqqc tacqacqacq ccqqqccacq qcqtccaccq 191520
ggtagaaccc cgcgggccgc cgggcgcccc tccgagtagc ggcaacaata gcaacttttg 191580
gcacggcccg gagcgcctgt tgctgtctca gattccggtg gagcgccagg cgctgacgga 191640
gctggaatac caggccatgg gcgccgtgtg gcgcgcggcg tttttggcca acagcacggg 191700
cogogocaty ogcaaqtggt eqeagegega egegggeacg etgetgeege teggaeggee 191760
gtacggattc tacgegeggg tgacgeegcg cagecagatg aacggegtgg gegegaegga 191820
cctgcgtcaa ctgtcgccgc gggacgcgtg gatcgtactg gtggctaccg tggtgcacga 191880
ggtggacccc gcagccgacc cgacggtggg cgacaaggcc ggccatcccg agggtctgtg 191940
cgcgcaggac ggactgtacc tggcgctggg cgccgggttc cgcgtgttcg tgtacgacct 192000
ggcaaacaac acgctgatcc tagcggcgcg cgacgcggac gagtggtttc ggcacggcgc 192060
gggcgaggtg gtgcggctgt accgctgcaa ccggctgggc gtgggcaccc cgcgcgcgac 192120
getgetgeet eageeggege teegacagae gttgetgege geegaggagg egaeggeget 192180
cggacgggag ctgcgccggc ggtgggccgg cacgacggtg gcgctgcaga cgccgggcag 192240
gcgactgcag ccgatggtac tgctgggcgc gtggcaggag ctggcgcagt acgagccgtt 192300
egegteggeg eegeaceeeg egtegetget gaeggeegtg egteggeace tgaaceageg 192360
tetgtgetge ggetggetgg egetgggeg ggtgetgece gegeggtgge tgggetgege 192420
ggcggggccg gcgacgggga cggcggcggg gacgacgtcg ccgccagcgg cgagcggcac 192480
ggagacggag gccgccggcg gggacgcgcc gtgcgcgata gcgggagccg tggggtccgc 192540
tgtacctgtg cctccgcagc cgtacggcgc cgccggcggg ggcgcgattt gcgtgcctaa 192600
egeggaegeg eaegeggtgg teggggegga egeggeagea geageggege egaeggtgat 192660
ggtgggtteg acagegatgg egggteegge ggegtegggg acegtgeege gegecatget 192720
ggtggtgctg ctggacgagc tgggcgccgt gttcgggtac tgcccgctgg acgggcacgt 192780
gtaccegetg geggeggage tgtegeactt tetgegegeg ggegtgetgg gegegetgge 192840
getgggaege gagteggege eegeegeega ggeegegegg eggetgetge eegagetgga 192900
```

```
ccgcgagcag tgggagcggc cgcgctggga cgcgctgcac ctgcacccgc gcgccgcgct 192960
gtgggcgcgc gagccgcacg ggcagtggga gttcatgttt cgcgaacaac gcggtgaccc 193020
cataaatgat cccctcgcat ttcgtctttc ggacgctcga actctcggtc tcgacctcac 193080
caccgtcatg acagagcgtc aaagtcaatt gcccgaaaag tatatcggtt tctatcagat 193140
taggaaacct ccttggctca tggaacaacc tccacccca tctcgccaaa ccaaaccgga 193200
cgctgcaacg atgcccccac cgctcagtgc tcaggcaagc gtcagctacg cgctccgata 193260
cgatgacgag teetggegee egeteageae agttgaegae cacaaageet ggttggatet 193320
getgaaggee acteaacgae gaggegeega aategacaga eccatgeetg tegtgeetga 193440
agaatgttac gaccaacgct tcactaccga aggccaccag gtcatcccgt tgtgcgcgtc 193500
cgaacccgag gatgacgacg aagatcctac ctacgacgaa ttgccgtcgc gcccacccca 193560
gaaacataag ccgccagaca aacctccgcg cttatgcaaa acgggccccg gcccacctcc 193620
gctgccgcca aagcaacggc acggttccac cgacggaaaa gtttctgcgc cccgacagtc 193680
ggagcatcat aaaagacaga cccgaccgcc aaggccgcca ccgcccaaat tcggggatag 193740
aaccgcggcc catctctcgc aaaatatgcg ggacatgtac ctcgatatgt gtacatcttc 193800
gggccacagg ccacggccgc cagcacctcc gcggccgaaa aaatgtcaaa cacacgcccc 193860
teaccaegtt cateattgaa agteteteea gteeatatgt tgteaggaeg tgetgtegtt 193920
ctccgcttgc tgcgaagccc gttcttccga gtcgtgtcgc tgcgtccagc gtcgcgccca 193980
agatgggaat ttgggtcttt tcacgcgtag cctcctccac cacggctgct gatcgccgtc 194040
actaaggacc gacacggagg atgacgagga gcttctcccc gactccgcgg tccgcgaccg 194100
gctacgtagc gcgtgtccct gccagtctcc gcagttacac cacacgtcgt gagcagcgtg 194160
cacctgetge egecactggg ceteggegtg eteaggeeae eegecggage eeggtetgag 194220
ctccgacgca ggatgcgcgt actcaacgtg cgccttccag tccatacagc aacaccatag 194280
gtcgtgcgag tcgtcggcta cccgccgcca ggccagttcc cgcatgggaa ggctggacac 194340
geogacegag aggteacega geoeggacge catetettet teeteteegt egetgteatt 194400
aagcageeag gteacetect eegeteegeg gteegeeggt etegaeggae egegeegeeg 194460
teggeaacae ggaaaacage acgecagece gagecgetaa ggecgeatge ceetgeegee 194520
caactgaaca cgcatacccc getcaactgc gttttgccac ccctgtcagt getctcgctc 194580
gagcaccacc cogcatotoc caaccttttt ccaataaacg aaaccgacat gacacacgta 194640
atgggtactc gtggctagat ttattgaaat aaaccgcgat cccgggcgtc tcagcacacg 194700
aaaaaccgca tccacatcat agacaagtta cagtccacag tcacatacac gataaacaat 194760
accaacaggg taatgtttat ggagtaaaac actattgtcc aggccacatg cgtgtatgac 194820
ttccgcacca tcccgtactg catgttccac atgtacgcgc tagacgtgta atccactcgc 194880
agttegggga egeaacgeag eeagateaca teecettgea gtaceagaeg eagggetage 194940
gtctcgaaga tcggcatcac atctaagttc cgcacgttcc actttaacga ctccccggga 195000
acquaetcca cgtcgtcggc gtgtacgtac aggttctctc ccacgccgcc ataatcggcc 195060
ttcggatcga agacgaaccg actcatgttg cccacgatgc tcccccgagc aaacaacttg 195120
ccgttgtcaa tgtagcaccg gttgtcctcg atttgaaacc agggatgctt ggccgtggac 195180
ttccagggcc ggagcgcgtc ttccccggct ttagtgattc catcgggcag gcggatcaag 195240
ggacccatgg aggtccaaag acccacccag gctttccaga gattgttcat ggtgaaacag 195300
cgtgtggact gtacgctctt tcccaattta tatcccagag tagtgacgtg agcccagcca 195360
ceteceagat teetgacgtt ttggttgtet tteetgeeaa tteeteeegt aaacttatga 195420
ttatectage ceatteeega taaaaataca eggagacagt agatagagtt aegaataaac 195480
cggtttattt attcaagtgt ctcaggagat tattgaacga gcgtggatac cacgccgtcg 195540
tcagttcatg gtggcattga gcagccatag caccagagtc ccggcgcccg gtatcagaca 195600
cgctgaccta ccgggcgcct tcgagtccgt accccgcggc ctgggtgtta gagtccgtac 195660
cttgcagccc aggtaggttt caggtaccag ctggttcgta cctgttaaat aaatcgcaga 195720
cgggcgctca cccctacggt caggagcaca agaacaacca gagagaacag atatacgagc 195780
agggttctga acagcagacc ccaattgtcg tctctcatgc ttcgctgaag gtaccagttg 195840
atggtctgag agctatagtc catcctcacc tgaggaacac acgcggcata tttcttgggg 195900
tetececace tegtagacaa egtgatgtee accatateea eggtgtgegt cacegggtge 195960
ccaccgatgt tecactegaa ataggeteeg egeteateat ggtggtactg eteaceggae 196020
acctgcagtc tgtccatgta agattgagag acgataccca cgttcacaaa gtgtttctcg 196080
gtgaagttgc ccgacatcct ccccttgaag tacagcatgc ccatatggaa ccagcattgg 196140
tteteeteea etegaaagtg ggeegatetg ateteegata ecaccacate caggggeegg 196200
ggcaccgagt ccgcqagtct caggaacaag acggccagga tcgcqagcac caacaccggc 196260
ttcatggetc cgaaggtccg ctgctcggct ccgctcaccg ctccggtctg gctgcagcag 196320
tgettegetg agaagtageg tgtggaetga aeggtgtttt tgaatatata gegtttettg 196380
gtgacgttgt ttcccctacg tagtaggcaa ctacgtgcca aaagaggcgt tacggtactt 196440
tecgtactgg gatttecaaa eegggaettt eeacaeggeg gttteaacae egggaetttt 196500
cacaeggtga ttteggeace gggaetttee geaeggeggt ttegeeaceg etgaegttet 196560
categoegee caegteaacg gtggegacae egtactttee catgeggttt ataaacgtea 196620
agagtcacqt cagtcqccca cccccattac acqqcqatat cccqataggq catqaggqqa 196680
```

```
cccgggtgtc gcgacatgtc gacgacaggt gcggattagt ggtcgtgtcg cgacatggac 196740
gtgcaggggg atgtctgtcg cgatagagtt gatgtgacag cccgctacac ctctctgtcg 196800
cgacatgcat acacaacggg ccggcttgtc ggcgattgtc gcgacatatc gttatcagtt 196860
agcgaccgga gttgtctatc gcgacatatc gtcgactatc gcgacagaaa aaataccgtt 196920
cgtagagaat gccgtgttga aggaacgcgc ttttattgag acgataaaac agcatcagga 196980
gccacaacgt cgaatcccac gtccagtcga ttcgtatgtt atgctgcaca gcaatgctag 197040
aataacaacc agcagggtaa tcccgcaaca taaatacaaa gtcacagcga agaatccgtg 197100
togttotato aagogaaacg cgttocaaac ggccccgtca cagacgcagt tattoataag 197160
cgttaacaac cggtggctag gatgaatatc caaatcacag ggcagtagcc gacggactcg 197220
ttgacaggtc agcctaccct caaggttcct atcgttcgga cgggatttgt gcgttttagg 197280
cctctttttc gccgcctgca agcattggtg cgcaaagtcc tcacccagct gtttccagct 197340
atcatctgca tctgtgcagt cccctgtatc gttgtaacaa acgggtctgt gcgacttcgt 197400
totoggaaca caagottgtt gtogoggaga cagagagaga agggttttog ggtoacgoga 197460
agaccgctca ccgggggtcg gcaacgcaca catcaacaga aaaccgagac gaatcaagag 197520
atccatagtg aaggagtgat atcgacgtgc ttacgaaacg gcgattatat atgttctcaa 197580
caataccgcc ctacgttgta tgatgtaacg tgtgacgtga gtctgatcca acactgaacg 197640
ctttcgtcgt gtttttcatg cagcttttac agaccatgac aagcctgacg agagcgttca 197700
tcggggcatg aagtacgcat tacacaaact ccatatattt gttacgatag aatacggaac 197760
ggaggagget ttegecacac etateetgaa agegttgeat tetttatgat aggtgtgaeg 197820
atgtetttae catteecaeg getgetttge gtgatgatga catteateat gtattteeat 197880
tcacacatac cttttgtgca tacggtttat atatgaccat ccacgcttat aacgaaccta 197940
acagtttatt agcccttgac aggataggtc aaaagattat atgtaggttt tccggtaaac 198000
cgaattgtga tatttctctg caggaaatag aacagcctgg tacctataaa acggacaatg 198060
caqtactqta qcaqcqtaac caaqtaqqtc cacatqaaca cqtacaaaat tatqqtaaqc 198120
catcgttttt cataccacag cctgtagctg tcgtacatga atgaggacgg tcgaggaacc 198180
cagggtagtt gtaattgggg gcgacattcg tactgtccag aagacaattg cacgggtttc 198240
agtgagatga gtactttagc gatgtcggcg ggggcgctac gtttcaccgt gacggtgaga 198300
acttgaccgt cgttttgtat ttcatgaggc acgttataca agccactggt atcatgaagg 198360
atgacetetg atgegatgtg aggattaaat tgteeetcaa acegecaaae getggteatg 198420
tttccaccgt caattacgca gctgacggtg tgagatacca cgatgttgga cttaggtttg 198480
ggggctaatt gcctttttac aaattccctt ctgtattgca ggtcctgctg ccactgcttt 198540
tccgtgcgga aagtcgccat gtcttccaca cgtgtggcga cgatagacgc caccaaggta 198600
gctaccagaa gcagctggat ccgcatggca ttaccgtatg tcaattagaa agttgagcgg 198660
acacggttat cgttcctggc ggatataagt atataaacgc gagttagcct ttcccgtccg 198720
ttttgtacac ccgttcccca cacaaatgac gaatacgacc tttttttta taaaaataaa 198780
ccacgtgtat tatataaaaa catttacata gaaaagagac acacggatca acataaggac 198840
ttttcacact tttggggtac acaggcgtgc caccgcagat agtaagcgct ggatacacgg 198900
tacacagtee tggccageae gtateecaae ageageaeca tegecataca gatggcgate 198960
acqaccccqa qctctaaqtg tctqtattca taqtqtaqtc qccqcaqqtt atccactqaa 199020
ttcccgtaac tgaaataacg tatatggtac cgaggctggc accacatggg tttgcatttg 199080
gtgcacggca ccaaatgcag agtgagatgg tccaagtccg tgggcaccca ctggcgcaaa 199140
cggaatacgg cttcggtggt ctccacgagg cactccgggg cgtgcagacg gccccacttt 199200
cgtccgcgac ggcccgacca gccgacccga gccactatcc ctttctcggg atagaacgta 199260
ccctgtacac gccacacagc gtccaacacg ccgtccttga cgacgcagct ggcctgatag 199320
ctggacacgt tgttaagcgg cggaaagcga aactgacgtg ccggcggagc cacatagttc 199380
ggttcaccgt gttgtcgcgg ttcgtcctcc ctatagtaat agtagtcgtc gtcctcatag 199440
gggttgccgg cgtgagccag cgttacccaa cagcagccca ggccgacgag gaggcgcagc 199500
cacegoetea tggeggette gecagteaat egtetttage etettettee egtgaggtee 199560
ttccggtggc gcggtgccga cctcggaccc agggacgtat ccacctcagg tacacacagc 199620
aggetacetg gacacegaag etgaacaagg etacgtgttt cacaaactgc accagtacca 199680
catagaggaa tgtcaggtag cgtctctccg caaacagccg ttccaagtct gagggcgtta 199740
cccgcagcgg caaccagggc agcctggacg ccggccggca atggagcacg ctccggttac 199800
aggcactgca ggggtaaacg gttaacatca cgtaagagag tcgtgcgtcc acctgtggga 199860
gctcagtttc gtaacgtaga gccccgtcat tttccagctg gggtgcgccg accttgaaat 199920
gggtcgcgct ccgctcgtta ccccaggtgc cgtaggctct cggggccgta tcggagaagt 199980
tgccacgcac aagccaggcg gccacgagta ccccgtgctg gacgtaacat tcggacacgg 200040
aactggagac acggtagccg gacacgtccc caaacccgcg agggtactgg ggcagacgga 200100
eggaettget atttgaeaae ggaeagatae gagaegaega ggaegeagae gaetegtege 200160
tggaccacga caaccggagc gactccttgg agcggctcga gagtacactt actgcgatca 200220
gacaccagtg ccagaagaag gaacaggtgg acggggacca caggatcata gccgccggca 200280
ccgcggccgg ccgcaggaag ccgcccggcg cgtcgtctgt gtgcgggagc cgaaacaccg 200340
tgcctcttta tatcqtcccq acqtqacqcq aqtattacqt qtcaqqqqaa acccccqtca 200400
cgacgaacgt gatttgtaag tgacgcgggg tgctgacggg gttcggcccg agaggtgacg 200460
```

```
gagegeetea egteagtatg atgteegate egegteagee eegacgtggt tgtggteaee 200520
gaaacccacg tttatatgga cgttgagagc agcgcctgac cacatgattc atcataccat 200580
ttctcggaat cgggcccatg ccgggaaagc acattccttt tcagtaaaca acaatgacat 200640
cataacaaat cattttattc gcgaggtgga taataaccgc atatcaggag gagggatcgg 200700
gtgatgacgc aggccccgca gaacagtccg aaataaattt ttagtattgc cccatagtcg 200760
cctagatacc agaggtacgt taagttcatc aaaacgccca tcggcgtccc ggaatcgtat 200820
accgggcaca cgaagcgttc ataacaatcc cgggaggcga gtgttagggt agcagagtag 200880
tttcggggtc ggtttccttc cggcgacgac agttccgtgg gcagcagaat gtacagcgcc 200940
teggtagetg tegeggtgee tteeaegagg atgggetgee ggtgeettte gtgattttee 201000
ccgtcgtgta gccaagccga ggcccgcaaa gtcttaggcg aggggaattg tccatagagt 201060
ttcaccgcac ccttcagtac atggttctga ataacacagc cgcacgtgaa gtaggtaggt 201120
tetetegtet cetecgtgge tgeegeeace acteceagee accaeaacag geagategee 201180
agagggttcc ggaggcttcc ccggcgtagc atggttttgg gttaaagcaa aaagtctggt 201240
gagtogtttc cgagcgactc gagatgcact ccgcttcagt ctatatatca ccactggtcc 201300
gaaaacatcc agggaaaatg tcggtgcagc caacctttca catacagccc ccaaaacact 201360
tgaatcactg ccaccatcat cagcgtatac tgcgccgact taatcgtgag cgcgtagtac 201420
gccattagac ggcgatcttc gaacaatagt cgttcgatgt cctctaacga gctccacagg 201480
qqaacccaaq qcacqaqqca ccqqqqttcq cactctacat aataaqtttq qcattqqtqq 201540
cagggggaaa agtagaacaa cacgagtttt gtgcgttggg gaacacgata gtcccggagc 201600
cagtagcgtt ttgcgacgag gctttcggag acgtcctcca ccggcgtcgg cactcgatcc 201660
gcgtagccct ccagcgtctg gtagtacacc cggggtgtcg gcgtgggcac ggacaggttc 201720
ccgcccaggg tccacagagc ctccagtcga ccgcccgatc ggagcacgca gcgccctcg 201780
gaatactcta ctcggtactc cgaaacatcg gacagaggcg gtaacggctc cgtctccacc 201840
aagggcggag qttcatcgaa aagagtcaag gataattcag gcatactacc cgcgaccggg 201900
gcccagaggg ctagaataag cattacaagg ttcattctgt cttacaaggg aaggctgtta 201960
ccctqtctaq actcaaaaqc tqtaaqqctq tcttataqca tqtaqtcttq cacqtcacqq 202020
ggaacagggt ggtgatctag tgacgtcggg agaacacggt gttttagggt gcgggggaca 202080
aaggacagta cgacagatta ggtgatagaa acgtttttt ttatttatga aaaagccagt 202140
gtgccgtgcg gcctagggcc ccggcgtagt ttggatacca gatgggggcc gtcaggggta 202200
ctaccacgag cagaaacata atgacttggt ccatgtatag cagcatagcg gtgcgcagca 202260
ggtcgccgtc cgtgtagcaa tttgacggtg agcgataaag caccgttaat gtgtcgcgga 202320
taagcacgat cttgaggccg tagatgaagc tcacagtcag tgctaaaatg atgcgttggt 202380
atggttccca ggactgcacg gcgatgaaga gccagagtat gggaagcatg aagcttagca 202440
aacagaggat ggctaaccgt cgttgcatgt tccaggccat gagccaggct aggcccgtac 202500
accagacgca gagcatggat gacaggacat aggcctggat taccacggtg cgatcgaaac 202560
acagcccgat ggtggacacg gatatcgtag tgagggtggt atataccatg accagcatca 202620
gggtcccggg tcggcgccga cgttccagcc agtacgcgtg gcaacgcaga gcgcagggta 202680
geagtgtget ecagaaggge aatgtatege geaggtaggg ggeegteaeg egeeaeggta 202740
tgagcatgaa aaggatggta gtggctatgg tggcgctggt ctggaacacg acagtgccgt 202800
agagacgtac catccagaga aagtgttgaa cgctccgcag ggtgtcttca tctttggtga 202860
ttacqqtqac tcqacqqatc qqcqqtqqtq acqqcqqcqa cacqqqtqqq qqtttctctt 202920
tettatggee gagtggeteg eettggtgaa actggatetg taccatgaeg ggtgetegae 202980
gaacagtegt gggggettta ggtaceegge aagttttata gagaaagggg gaegatgggt 203040
ggtggctacg agccaccgcc accttcgcaa tacgaggatc tgaaggcggc aaagacggtc 203100
gtccagggca ggcgccagag gttgggactg agcacgatca gcgtgatttt aaacatggtc 203160
accagtecta cgtagateag cagegageeg cgtaacgtet gageageegg cagttegteg 203220
cggatgtaac gcgtgccgta gaaagtcacg gtcatcataa ggaagacgat ggcgccgtag 203280
ccqtaqaqta qaatacqctq atqatqqaac acqqtctqqt cqccqataac ccaqaqcqtq 203340
atgaaaaaaa cgctggtgag tacccgtgag catatgagct cccaacgctt agcgcgaaag 203400
ctgtccccaa ccatgacagc gccggtgcaa gctatccaca gcgtgaggac cagtgtgtag 203460
tcgatgagga tggcgggcag gtcggagcac caggtgtaga aaaccgtggt aacggagagg 203520
aggestacgt agsociatggt caataccacg tegteggggt gesttteges etgtateaag 203580
accaaacacc agagaaggga gggggcaaaa accagcagca gaggggaaga ttcatgttga 203640
catatgttgt gggaatcggg gatacccagc caaatcattc cgcagaaagc cgtactgatg 203700
gcgatgtgaa agaccactag ggcgtagacc cggacgagga cagcaaaacg gcgcagccac 203760
ataaggccgt ggtgcagctg caggagggaa gcccattgcg gcgaatgtag cgacggtagc 203820
ggcgggtcca tgaggcgggt gatgcgcccg agtgaacggg tgagcgtctc ggtggagtct 203880
tettataaac cageggaget caggcageet tgetetggaa egtegcagtg gtggtgttga 203940
ggatgacgct gagcgtgccg ttgtcaatca ggtaatgatg ataggtgccg agcttggcca 204000
tggtgtgata gattagtgtt tcggtggcgt aaagtatcag cgagctgcgg atgacgtggc 204120
tcacgggcat tttggtggcg atgtagcgca cgtcttggaa aaggacggcc aggatgcagc 204180
ccacgaacac ggtgtagaga cacagcaaag tcttatgtaa ccaggtgtaa gtagaagcca 204240
```

```
ggacgctgac catcaccgtc aaaagtgtgg aggtaaaaag cgcgtcacgc cacacggagc 204300
tgagacggtg ctcccaagcc acgccgttgc aggccacgaa caacgtccac gttaggatga 204360
ggctagaaat gccgatgggc gctgtggcgc acaggttgag cccggcggtg gtgaacgaga 204420
gaagegeeac atacagegea aacaccagge egttgetggg gtgtetgtga teggtgaget 204480
ccagcgcgcc cagaaccaat actggtgtgc agctaagcaa tagcggcgag ggatcgtcgc 204540
tgcacttgta gcccagcgag gggtaaccca gccaaaccag cgcgctaatg agtacgctga 204600
aageggttte cagegteage aateegtaga caegeatgae aategeggte egeegtagee 204660
aacacacggc atcttcggaa actgtggacg ctgtttccga ataccgggag gagatcgtgc 204720
ttccctcttc caaggatcgg aaagtagcgt ccgtcgtttc cgcggacgcg gcttccctgg 204780
tacgeteegt tteegacgae geggttteee getgegtgga aactgtetee atgtegggae 204840
cgcagcgccc ggcggcgtat ccgcaaggtc tcgaagctac agcttgtcag aggaaaagta 204900
ggtttgcaaa aaggtgcgca gggtcatgat tctcagcacc atcagcagag tgaaaaccag 204960
actgagaaac acettgacgg ccgccaaaag cgcgcgttcc agcggcgtct cgtagcgtac 205020
agccagggcc gcttcgtgga aatgcgagac ggctagacag gtaatgagca cgctgaagga 205080
caagacgatc ttaaagcacc aggaccaacc acgcctcaag atgaccacca cgattgccgt 205140
gaaggtcaac gtgatcaaag catggacgac cacgatctga cggcggacgg tacgttcggg 205200
agccaacaac gctacgccgg tgcagctgag aaaggccagt aaggtgaaca acgcggccga 205260
gatgaccaac gtaccgtcca ggcagagaca tatcacgatc aacggcggca cgtgaagcag 205320
cgtgtaaaag agcagaacgc cgatattgct gggatgcgat gtttcgtaac agtgaatgaa 205380
gatcactgac gtgacgggta tgacaaagac gaggctgggc gaggactccg tgagacacag 205440
acgagaatgg tgaaaccacg tcgcgggcgc cgcgtagcag aaggcgctca acaacgcggt 205500
caageeggee agetgeeaac eeaeggegee ataggtgtge agegeeaege ggeaacagte 205560
gacccaagcc agactgcggg tcgccagccg ggtctcttgg atcccggggg gcacgtagat 205620
gaccgtgcca tcggtgggta cttgaaaccc tttttctctt ctcatggtgc gctgcgttct 205680
ctggaaacgg ctgctctgtc cgaaaaccag ttccgaacga aaatctaggg cgagagggtg 205740
gacaacggcg tegacgacga agcatgggac aggtegtteg gegttaacgt categegteg 205800
gacgacggta gttctaagag acgtagatcg ctcagcaggt cctgacagtt gcggattcgc 205860
aagatcagaa aaaaaaggga aatgaacgta ataaagagct gtagcgacgt atgcgccaca 205920
tcgcgtggca taagaacgtg acggacgaaa aggacctgct gcgaaaagtg accggcgaag 205980
ataaggccca ccgtgctgta gaagcccaaa agcagccgca ggggccaagt ccagggccgc 206040
gtgaagacga tgagaacgtt gaccagaaag accacgaccc agacgccgtt gatgagggta 206100
aattgategg acagggtgca gttgtegega cagatgaaga etaetteege gcagagcaag 206160
gtgatgacca acgtgagcac aaacgacgtc aacacctcgc ggggctcctg gcaggcacac 206220
gtgacaccta gcgccgggat gtgcgccagg aggccggcga gtaatagcac cagctgtcgg 206280
aacggacgac ggcagcgcgg gtgccggttt cgctgagcga gaaccggtcg ctcatagcgg 206340
aaatacacga agagcgcgga ggccacaggc accaggagga gcacctcggg cgcccagaca 206400
acgtgacaag gaaagcccgg acgcgacttg agagtcgctg tagggaagac cagagagaag 206460
ctacccaaga eggecacege egeggagatt tggaagagga geaageegge gatteggaeg 206520
acaacctcga agcgatgcac ccagcccagc acggccacca cggccgcttc atcatagtcg 206580
tegttgttge egetgtegaa eageegeega aacaegatet gtegetgggt egeggtggga 206640
aagcgcagac ccatgacagc cggaggctat atgaccgcgc gtctaagacg cgagatccgt 206700
ggggggactt ttagatgttt gggcggcccg cggttctaac aggcttgatt ggtggagacg 206760
gccggcgcgg cgggtggggg aaacgacgag tttttccgtt acgccatggt tcgcgtgagg 206820
tttetetgta cetecegeaa aaggteacag eeegaaatgg aggeegegtt ggtggeeeeg 206880
gtggcgcgtg acgataacca ggtcatccaa gcgatgagtt tgtctaatga gtcctcggtg 206940
gtgaagagga tgagaatgag caggtacagg tacaccaggt tctcatagag acacaaggtg 207000
agcaggtcag cctcggacca cgcgatctca aacaggcgcg tggtgtcaaa gaccgtgacg 207060
accagcatga agetgagege catggegtaa tageecaaaa aaagtttgtg ceccaacggt 207120
acgggctgca ggtaaagtgc gatcaagaac gcgataacgc cgatcacaaa cagcgtgacg 207180
atgacctgcc atcgacggtg attatggccg gctagacccg tgacgcagct gcagaggcta 207240
aaaagcacgc aagccaagag gcccgagaag gtcactagcg tagaggagga gcaggcgctg 207300
gccacgatca ccgaaagcgt cgtgagcacg ctataaatgg tgagcaggcc agggctcggt 207360
ggcgacgtga acgatecttc atcgcgtttg ccgtgcagca gggccaaaca gatggtgggc 207420
accatcaaac ttaagggcgg cataaagccg gtgcaacaga gaaagacggt gcctttaaga 207480
tgcggaaaag ccagcaccag gcccagacag agcaagaagg tgcaggtgcc ctgcacggcc 207540
acggtgctgt agacccgcat acaaagtaaa aagcgacgta cgtcgttcgt cgacacggag 207600
gaaatcataa tgactccgcg cgagggtcgc gggggtgggg gcgcccaggc cgtcccggtg 207660
gcctctgagt tcggagacat gacggcggtg gcgatcaaaa ggcgcgtatg agaaaccgtt 207720
tatagagtgt aatagaatca ccgtcattcc cacacggcgt tcccccataa agtcacgtaa 207780
cactogagta agogtgaaaa agotttattg ttgaataaaa aacacgagta caacacgag 207840
ttgcggtgtc ctgtctgtct actgggtggg gaaggttcat cgtctgtctc tagagggaag 207900
gtggggaatg tctaagcgag cgggagcgtg tcatctcccc catctttta caacaagctg 207960
aggagactea egeogtegat gegteegeeg tgtttetegg egtactgetg cacceagaeg 208020
```

```
tggccgctaa atatggcgac gctcatgttt aggagactca tgacgatggt gtacaacacg 208080
acgctgacac agacgctgtt tttagacaac gttccacgct ggtagatgag atccagggtc 208140
togtaaataa goacggooga agoggoggto accaccagga ogtagagtoo gotgtagato 208200
ttgctgaccc acagcacggg cgaaaagtaa agcaataggt aaaagacgat gacggaccag 208260
ccgtagccaa tcccgatgac tttccagcgc gtgggattgt tgccggccag gtaggtgaga 208320
ccgctgcaga gaacgaaaaa gaccatcacc agggcaaacg acagaccgat gacgcgcctt 208380
totocgcaaa agcccgtgca cacggtgatg ccggtgttga tcagcaagca cgccaccgtg 208440
agatgagcaa aattggtggt gtgtgggcga aactcggcga aaccgcgtag catagccagc 208500
gtggacacgg gtacgatgga ggatagggct ggcactatgc cgttggcgca ctgtccctgc 208560
acategggga aggegageca agceageaag cagacegtga gggtacaage cagetgecae 208620
acgagecegt gatagacete catgageage ttaaagegtt teaaceattg gaagagetge 208680
tgttcggcca ccagcgcgtg gctgcgatgg agcggcacga tggtgaccgt cggcgactca 208740
tggtgttcgg aaaccgaggc ggtgtcgccc atgctgccgc ttacgaccgc tgtcggtcta 208800
aggtaggcgt cgatgaaaca gtccgtctta tcagcacccg gttaccgcgg atttgattga 208860
cgtcacgagt gtggtcaaac cgtggcggca ccctgtatcc gacccgtcgt catgggctcc 208920
acaaccagag cctcagaaga tggtacatgc cgatgaataa agccacattt tcgacataga 208980
ggcgtagcga gggctgaaaa ctctccggga aagaactctg acaggtgatc agggacagat 209040
cgtgaattag catcagcgtc accgtcaaca gcgtcgtcgc gtgtaaaccg agaaagaacg 209100
acggtageca cageegeegg agagaegege caggategea acceaaaage gaggeeceea 209220
ggcagctgag atctaccgcc agggcgagaa gagccgcgcc gacaaaggcc tgcggcgacg 209280
getggcacat cagcaaggte agaaaggeta gegegtgegg caggcagtaa gecaacagga 209340
gtgggagttt gcggggacaa cggtcgatcg acggaccgcg tagcagcagg aacaggcagc 209400
cgacgggcac gacgaggctg agatgagaaa gcggcggtgg gtcgtcgtcc cgtccccgct 209460
cqcataqctc qqccaccqqt qqcqqcatqa qccaccaqct qaqcacqctq aqqqcqacqq 209520
tggcggtaag ctggaaggcg acgaggacgg aggcgcgcag ccataccgcc agcctctcta 209580
ggtaggggac tacctcctcg acggtccatt ctagcgggac gacatgaagc atggcgacaa 209640
gegeggetge tgtgaaaaeg ggeaeggttt tataggeatt aggaetteee egtegtaetg 209700
geggetgtea aagteeegtt gteeaaagge gegeegteeg aaagactaat ceaacgggga 209760
cccgagagca tgagcaacaa cgtgagaaag atggccatgc tgtccaggta gagacagacg 209820
gcgtgacgga tgcattggtt aggtgggcag aaaaagatga ccataagact gtcgtaggcc 209880
agaataccca aaaagaagct gatagagaag gegcacaacg teaccactat ettetgeage 209940
caateggegt egettageag agegagegtg aggaaegaaa geageattae caegtagaeg 210000
cagetgatge atttecageg acgteggtea eggecaceta gaaacgecag eccegtaaag 210060
gagataaaca acgccagggt catcacgtag gaacctacta gtacgcggct ttcagagcac 210120
atttggaaga tggccgccgt caggctgttg gccaacagat agatgaaaag caccgtggcg 210180
ttactagggt gttcgttgcc caacgtgtac gtgatgaaca tgcagacgat gggcacgagc 210240
acggtgagaa agaagctgta gttctcgacg caaaagttgc ggttttgtgg gaaccccaac 210300
caaaaaaacgc ttcccaagcc gaagctgaaa gccagctgaa agatgaagat ggcgtacacg 210360
cgcagccata cggtgaactt tttgaaccac tcgagagcct ccatgcggga gagcagcagc 210420
gegttageet cetgegeetg catggtggeg aeggtetegg cacaaageeg etgeggegea 210480
cctacccttc tcttatacac aagcgagcga gtggggcacg gtgacgtggt cacgccgcgg 210540
acacgtcgat taggagacga actggggcga cgccgctgct gtggcagcga ccgtcgtctg 210600
agcagtgtgg gcgctgccgg gctcggaggg catgaagtag agcacggaga caaagaggta 210660
catgaggtcc atgtacaagc agagegegec egggatataa eteteataet egatgtegtg 210720
caggatgtcc tgcgtatcgc acaccaccga ggtcacgatg acggccaaac cggctatcat 210780
caccaggate teacttaceg cetegggaaa aagagaaaat aeggegaaca gtaagagaat 210840
cagcgtggat gcgcccgtca atagggaacg ctgtaattcc acgtcgcggg caaacagata 210900
cgtagcgagc gtgaggaaac aaaatagcgt cactgtggcc accatggcat aaatgactga 210960
acqatqacta aaqtqqaaqc ctqacqccqt qacaqccacq ctqqtaaqca acqtqtacqt 211020
cagtaagatc catacgtttt tgggaaagtt gggctcggcc caacgcaaca gacctaggca 211080
cacgatggag atcattaagc aagacagcgt cagacgcacg ctggaaaaga gctgctccaa 211140
ccggtgcggc aacaccagcc agcaaaaggc gcagacgctc ataaggatga ggcattgcac 211200
ccagataagg atgtagatgc gcagcaggaa gaccgaccgg gctatctgga cctgaccgcg 211260
gagcgacatg gcggcaacgc cggcggttat cgccgagatt cgtctaaata cacgaagcga 211320
actagaaaac gcacacacgt gatttgcaaa aagaaagcag ctgccggctt attattttat 211380
taaaaaattta tetgtgeaga atcataagtt tatgatgaat aaaaacgggg aaagggaate 211440
tgcttttagg gaccegggte tggteegteg teteceatet ggtegggtte ggggatgggg 211500
acctgtttca gcgtgtgtcc gcgggggtgc atggcttttg ctcgccggcc gcgctgtaac 211560
caggeetett tetetgtggt eggegagtet teegaegggt agggageetg ggagteeate 211620
getteaggee caeegetegt teectegace gtegtgtegt cetegttte getattacae 211680
ggggtttctg gagtatcgcc tatacggttg gcgattctcc gggggcggcc gctctcgtcc 211740
tegtegetge tategeegee eggtaatteg aegeegeatt egttgtaegg aaegeggeae 211800
```

```
atgggcggcg gaaagaactt gggcatgcga aagcagcgtt gtccatccac ggtctgcgtg 211860
gtttcatcgt tatcctccca taatcccccc tgtagcgccg gcagcgtttc gacgctgtga 211920
gaggggaagg cccagttctg gttgtcttgc agegegeeeg tgggeagtag gteegtgegg 211980
ccccatgcgc tgctgttgtt gggtaccttg tcagtgccgc gagtaggtcg cagaaaccag 212040
tecagagege tetetagetg egagegtgtg atggtgeeca gtgegeegtg ecagegeage 212100
acqtctcttt tcaqcqtqtq qtqacaqacq gqcaqctcct ccaaccqaca ctcqccqcqc 212160
aatccgcggt cgaagcggca gagaccacgc agtttaagca gaccgcactt gagaaacatg 212220
tgaaaattat cggcaatgcg atataggtcc gagtcctcga tcttgtgtag gtagaccacg 212280
ccaaacttgt cgagcagcac caggccgctg ggcacaaaag gcccgtaggc caggtaatag 212340
cccacgaggc cgacgacgta ccactcgcag cacaagcgtt gacgaataaa gttcagaaga 212400
tegegaaagt eegeggeegg catgtggtea aaaggeegge aggegegaag geeetegatg 212460
gageceagea tgageaaegg etecaceteg gtgegaeeeg gegtgeggat gaeeaggttg 212520
agaccgctca tttcgcgggc cgtcttggcc acggccgcag cgtcagtggg gtcggtgcag 212580
aggaattttt gcacatgata gcgcggttcg gtggtggcga acggcgtttg tgggtgccga 212640
tacacatatt cgcaccagag taggccgttc ttggaaaagg ctttgatatc actggccacc 212700
tegtagagee egteggtete ceagtegtag acgtagaegg tgeegtaatg acttageatg 212760
agcacgcagg gcagttcctg cgcctgcttg gtgtttcgtg ttagatcgct gtcgggtgga 212820
cgcacggcta gtacaccgac ggcttccagg gtgtcatcgc agcagagata gtcggcgcc 212880
agagaacgtg cgtaaatctg cgggatggcg gcctgttcgc gcatcactag gaaccagttg 212940
geggggttge geagtgetae ggtggtteet tggtggegtt geacgtaggt teteagegee 213000
ggaggategt actggegeag atagaggeet tgeageateg ataaegtett ttgaaagaeg 213060
gtgtttctaa attgaaaaac gccgtagtcg cagcggatag catcttcgca gcgctcgtcg 213120
cgctgtcgga gataggtgcc ccaggcttcg gcggcggctt tggtgagtag ggacatgccg 213180
geggageegt etegacageg agteggataa agegegetge gegaaagett aatataggag 213240
cagegteaga egaategegg etggtggece ggggggtggg aegegeegee tacacaaagt 213300
getecegaaa ategaaacte ttgacecaet eeggagacaa ateegtatte agattgatge 213360
gtcgagcttc cacttcggct tccgaaacct cggcctccgt ccggtaggcg ttaacaatac 213420
getgacecag gtgecaacge tetttetetg ecaaacgeeg ttgeteaaac cattegteta 213480
cgtccttgag gtcaaagaca gtgtcctcct caaggtcaaa gcctaggtct tcccactcgt 213540
cgtcatcgct ctcgtggccg gcggccatac gcgcggcaac cgcgtcttcc cctcctcttc 213600
tttcaacgtt gggtaccacg ttgttttctt cgggttccat aggttctgcg ccgctgtcgt 213660
catcatecte tecetgetee teategteeg ceaaggegte gtggattace tecaggttet 213720
gattgtcggg tacgacgtgg ttatcttcgt cgtcgtcgcg tggcatgggc ggcggccgac 213780
ggeggaegae eggeatggeg eggeegtegt tteettegte tteetettea eegteteeea 213840
aggaacgcgg tcgacgacgt tccgcgaagt cgccgcggac cacgcgcgcc tgccaaatgg 213900
taaacgcgtc ccaaccgtcc cagttattga gcatttcggc gcgaaaacgg tcgcctcgac 213960
agagecageg aaactgeege gegtagtege ggtetaegee getgtegaae atggtaaagt 214020
geagaegege egectegece atgtgtaege agecteegtt gegtteeage etggeegege 214080
geogragace gtgttegtag eggegaegea egtaeacett catgaggeeg gegegaaaaa 214140
gtteetetag getgteggee ageeggtaga ttteaeegge tagaegetge aggggeggeg 214200
ageggteeag atgegacttg acaatcacca egtaaaaacg acagaaacgg tegaagatga 214260
tgaggaagga cgtgtcaaaa aaaccaccgg cgcggtaaga gcccacggca cccagcaggt 214320
accageggea acgeagttge agegtgaegt acatttegea eteggeeaag egggeggetg 214380
gegetacete gaagggeeag eagteegtea ageageegaa aetggteagg agttteaaeg 214440
ttttggcatg gcgtccaggt gtatgaaagt tcacgtcgcg tccgtggtgt tcgccaacgc 214500
aggeggeeaa egegteggeg teatgacegt gaegeageag categetace acgtegtgeg 214560
gtaccegegt ageaaatgge gtetgtgget gaeggtatae ggetteggtg tacateatae 214620
cgtaacgcgc cagctcgtcc agatgacgcg cgcacagcag cagaatctct tgcgagggtt 214680
cgtagatgta gaggcgcgta ccgccaccca tgcagagcac cagctccgtc tcttcgtagt 214740
gatetteeae catgateaeg caettgeeta geaegataag gegttegggg caacaaatea 214800
cgtcgtccag cagctggtcg cgtagctccg gcatggtgct gccgggccgt acctgcagga 214860
accagttgtg cggaatgccg agcgacagca cctggtcgac gtggttacgg acccagtcgc 214920
gaagcacgtc ggcgctgtac tggcactcga agatgccctg aaagtcgccc atgacccgca 214980
gaaaagtttc gtagcgcgtg tggcaataga ggaattcatc gtttcgcgta aacgtgggag 215040
ctccgtcttc ccaacgtgta cgccacatgt caaaagaggc cgccagctag acaccccaga 215100
aaagaagcag agaaagagac ttetttgtge gacaegtttt attetgegte etcegetega 215160
cgttcaaatc tggatgtact cgcgcacacc cgtcaggctc tttaagggaa aagggtccga 215220
gtacgtcact aaccgcgact gatgcaccag ggcggtaatc acccgctccg cgccctcgcg 215280
cgtcgacgaa cgcgtcgtca ccaggcaatg cagccgcggg cccgtatcgt cctgatgacc 215340
ageggeeteg egeteggetg ettecacace gacaatgteg ggatecaaca egtagetetg 215400
cgagttggtg tcgtagcggt gtagcaccaa cgtgttgggg tccagacgct cccacgcgcc 215460
ctcgtgcggg tcaaaacgct ccgttaaaca gagccagtca tactgctgct gcagaatacg 215520
cogotogogo togogogot catogogoaa ogogogotot togotogaaga gaatgtooog 215580
```

```
cttgtggtct acggcacgct cgtggtggtg cgggcacagg tgacggtgtt ccatacgcgt 215640
ctgacgttga cgctcgcgct caaaacgccg gtgtcgaaag accattttca gcaaccccat 215700
geggaaaaac teegtgatgg tgttggcaac gegeegcaca tagtggttgg ggtegteeat 215760
ctggatggcg tacacggcac cgaaccagtc cagcagtacc agcacttcgg ccacaaaact 215820
gegteceggt egeggacgte eegteaegee tageacatae caeggegtgg eeagattage 215880
acggacagec caccaccaac gacggetete caccteggtg agegeacaaa agggeeaaat 215940
atgcaacttt acgtcgcaac ccaggattcg ttcggccgtg gcgtacgagc cctcgggcgt 216060
ggtgtcattg agaaacaaaa catgcatggt acgcgcgcc ttaggatatc gtcgcggaac 216120
gggtaccgtc attctccgca gagtggtgtg aatcacgtcg cgatacgcaa tctccgaacg 216180
tgacacaccg taacgtgcca gttcgtccag gttgtgcgat accaacacca tgtacttttc 216240
acqaqtqtcq taqqcqtaqa cqcqaqaaaa qcqacccata aaaaccacqt acqqaqtaqc 216300
caccatgoca tcatggtgat cgcgacgtgg ctcgggcaac aaaataacag cgtatcccaa 216360
cggcgtcaac ggctcgcggc aacagatgag ctttgacgcc gcctgtttgg cggcggtaat 216420
gatecegtee teegtacgta acateacatg ecagecettg gggggaceca aggacagaca 216480
gcgtccctcg ttacgatgaa cgtaacgcgt gatttccatt ggctccaggc aaaagaacag 216540
ttccttaaaa tcccgcaaca cttgtcggta taacgccatg ggatcctcgg ccgccacagg 216600
cagegegggg ageteeggeg geataactge agegeegtea gggeeagaac eegeageegg 216660
atccatcatt gagcgacact ctcagccgga caaccggcgt cactgacaga agccgagcca 216720
aatacagaga aagcaacgct acaccgtcac cccgctccca agcgccgcgg aaagtgctcc 216780
gatttttcac cgtcgttcgc gacgttgatt tgcctcggtc tgagaaccga cctagcgttc 216840
ggaccggtgc gcagaaacag ccggcggtcc gagccactga gcggttcaca gccccggccg 216900
ccgatagtta ccggagagac gttcgagctg caggtacatc agcgcttccc gcttcgccac 216960
eccgegeecg ecceagttta tacteteega egeeeegtee aaegegeetg tggagggeea 217020
ateggacege gggagetete caagtggatg acaggcacag cegagtgeee gacegtgaag 217080
ageceteate cacetgaaca gaeegetaac egaaggaeee egagtegegt eegteggtee 217140
cgacqtccqt cqccatctqq ctccctqctq ttqqctacct ctcqqatttc aaaaaaqaqc 217200
acgtgccgat gacggtgcac aggaaagagc caaagtgtca cggcgtcttt ttttatttgt 217260
attectttcc tgttttgtac tcgtaaactg ttgatgttgt ttttacatcc aaaagggcaa 217320
gtaagaaaca ggatgaggca tggtaggttt gggcgtgggg cggccctcca gcacggcggc 217380
ccgggccgcc cggcgggtga gcacccggcg ttgcgccgtg tctatcttgt gtttcttctg 217440
tgtctttttc ctatcttgtt cegegacggc ctctttcatc acgttcagca tgcgttcctc 217500
gacgccctcc agggatcctg gggaggagg agtcctagtg aggcttccaa tgttgttttg 217560
tggattttcg gtttcctttt cttggtcgtc atcgtcggac gtgtcgtctt cctcttgatc 217620
ctcttcttcg tccgagtagt agacgcatag tccttggttc atcaggctgg gattcatcag 217680
gttctgacgg ggaatccgct gttgtagacg tttaaccgcc cgttccaggc gagagctcat 217740
gccgcaccag acgctgtaac gccgcacggg cccgtagcgg gctgtttgtt cgcgtacatg 217800
atcgttgage tettgecaat attgtttgge acaetecaga teggaggttt gtggatagte 217860
gggteggate egeggatece aactgacate ggeggtgeeg gagacttegt ceagactgtt 217920
acgcatagag caccagtcgg gtcggacgat aaacctgtcc ttgcggatta accatttata 217980
acqtagttcg tgatggcgtg tagaggcccg tacacgctcc acggtcccaa agcggtccca 218040
qaaqqqaaaq ttttcqtqqq qqcaqcqacc cqqcacttcc aqacqttcqq cqtcqtccac 218100
ggcgtagtga aaacgccggc cggcctggta aattttgagc agacccactg ttaacaacat 218160
atccacgctg tcagccaacc gecagatete geggegagae acgteaaaat agaaaaatte 218220
gcaggctcgg tcgaccagga tcacgaaatc ggcgtgaaag acgccggagg gtagcgattc 218280
geccaecaca eccattatea tggttteaca geataagegg tecacaaaga aetteaacag 218340
gtcgttgaat tgctccgtct ccatacagat gaagggccag acgcctttga ggttctcggc 218400
ctggccgcag agcagtagcg gacgtgtcat ctcgcccgga gtgcgcagag gcacgcattc 218460
geographia cacagata cacagatata tegetata etattateat geographia 218520
gtcgcagata atatgatccg gttgcgtggt tagcagcggc gtgcgcattt gctcgccgta 218580
gatggcctcg cagtgcaaca gcccgtgtcg cgcaaaatcg tccaaactgt gcgccaggta 218640
gtaaagcacc ccgcgatcgc ggtctagaca ccacaggtt tcgtaacgtc ctaacaggag 218700
caccagaegg gcctggctag gtggctcaat ttcctctaca tacacgaaaa agtcgtcatc 218760
gtccgagtcc tcgtcctcag aagaggaccg cggcccgtgt actctgggca acacggtggt 218820
agagaactgc aggacgccca gagactcgag cgattcttcg cagcagatga gctgacccca 218880
gggcgtttcg ggcccgtcgg tgacagccgc gctgccaaag atgtcctcaa actctacaaa 218940
atctagacgc catccgggtg gcgctgaaat gggaaggcta atgttcatat cagcatagct 219000
acgaactaag tggcggatgt cctgccgcaa gtcttggcag agaatgagct ttcgtaaacc 219060
cttgagggtc ctccgaacaa cggccccaga cgcgtagcga taggactggc gcatggtgcc 219120
geggegtgga geggeacttg geagectatt ttatggagtt tetteagtga egtggettgt 219180
teacgtegtt egtgggetge ggttggeage teeggtetgt aaaccaceeg aaaagaetga 219240
categacgte aaagacteae gtaatttgga acatgtgega eegeaaagtg egteagaata 219300
gcacgtggct ttaggacata aaaagtaccg tgaggtctag acgtgggttt tgtgattgac 219360
```

```
acttacacca ggtaagccaa gggacggtga aactgtatgt gaggaatctg ggtgcttaga 219420
cgactaacgt gtaatgcttt ttacaggact gttcgacagg tgatagtacc tgtaaggtga 219480
tgaccacctc tacaaataat caaaccttaa cgcaggtgag caacatgaca aaccacacct 219540
taaacagcac cgaaatttat cagttgttcg agtacactcg gttgggggta tggttgatgt 219600
gcatcgtggg cacgtttctg aacgtgctgg tgattaccac catcctgtac taccgtcgta 219660
agaaaaaatc tccgagcgat acctacatct gcaacctggc tgtagccgat ctgttgattg 219720
tegteggeet geegtttttt etagaatatg eeaageatea eeetaaacte ageegagagg 219780
tggtttgttc gggactcaac gcttgtttct acatctgtct ttttgccggc gtttgttttc 219840
tcatcaacct gtcgatggat cgctactgcg tcatcgtttg gggtgtagaa ttgaaccgcg 219900
tgcgaaataa caagcgggcc acctgttggg tggtgatttt ttggatacta gccgtgctca 219960
tggggatgcc acattacctg atgtacagcc ataccaacaa cgagtgtgtt ggtgaattcg 220020
ctaacgagac gtcgggttgg ttccccgtgt ttttgaacac caaagttaac atttgcggct 220080
acctggcgcc catcgcgctg atggcgtaca cgtacaaccg tatggtgcgg tttatcatta 220140
actacgttgg taaatggcac atgcagacgc tccacgttct tttggttgtg gttgtgtctt 220200
ttgccagctt ttggtttcct ttcaacctgg cgctattttt agaatccatc cgtcttctgg 220260
cgggagtgta caatgacaca cttcaaaacg ttattatctt ctgtctatac gtcggtcagt 220320
ttttggeeta egttegeget tqtetgaate etgggateta eateetagta ggeacteaaa 220380
tqaqqaaqqa catqtqqaca accctaaqqq tattcqcctq ttqctqcqtq aaqcaqqaqa 220440
taccttacca ggacattgat attgagctac aaaaggacat acaaagaagg gccaaacaca 220500
ccaaacgtac ccattatgac agaaaaaatg cacctatgga gtccggggag gaggaatttc 220560
tgttgtaatt egateetete teaegegtee geegeacate tatttttget aattgeaegt 220620
ttcttcgtgg tcacqtcggc tcgaaqaggt tggtgtgaaa acqtcatctc gccgacqtgg 220680
tgaaccgctc atatagacca aaccggacgc tgcctcagtc tctcggtgcg tggaccagac 220740
ggcgtccatg caccgaggc agaactggtg ctatcatgac accgacgacg acgaccgcgg 220800
aactcacgac ggagtttgac tacgatgaag acgcgactcc ttqtqttttc accqacqtqc 220860
ttaatcaqtc aaagccagtt acqttgtttc tgtacggcgt tgtctttctc ttcggttcca 220920
teggeaactt ettggtgate tteaceatea eetggegaeg teggatteaa tgeteeggeg 220980
atgtttactt tatcaacctc geggeegeeg atttgetttt egtttgtaca ctacetetgt 221040
ggatgcaata cctcctagat cacaactccc tagccagcgt gccgtgtacg ttactcactg 221100
cctgtttcta cgtggctatg tttgccagtt tgtgttttat cacggagatt gcactcgatc 221160
gctactacgc tattgtttac atgagatatc ggcctgtaaa acaggcctgc cttttcagta 221220
ttttttggtg gatctttgcc gtgatcatcg ccattccaca ctttatggtg gtgaccaaaa 221280
aagacaatca atgtatgacc gactacgact acttagaggt cagttacccg atcatcctca 221340
acgtagaact catgettggt getttegtga tecegeteag tgttateage tactgetact 221400
accgcatttc cagaatcgtt gcggtgtctc agtcgcgcca caaaggtcgc attgtacggg 221460
tacttatage ggtegtgett gtetttatea tettttgget geegtaceae etaaegetgt 221520
ttgtggacac gttaaaactc ctcaaatgga tctccagcag ctgcgagttc gaaagatcgc 221580
tcaaacgtgc gctcatcttg accgagtcgc tcgccttttg tcactgttgt ctcaatccgc 221640
tgctgtacgt cttcgtgggc accaagtttc ggcaagaact acactgtctg ctggccgagt 221700
ttcgccagcg actcttttcc cgcgatgtat cctggtacca cagcatgagc ttttcgcgtc 221760
ggagetegee gagtegaaga gagacatett eegacaeget gteegaegag gtgtgtegeg 221820
totcacaaat tatacogtaa tataacttog tatagcatac attatacgaa gttattaaaa 221880
aagcgctacc tcggcctttt catacaaacc ccgtgtccgc ccctcttttc cccgtgcccg 221940
atatacacga tattaaaccc acgaccattt ccgtgcgatt agcgaaccgg aaaagtttat 222000
ggggaaaaag acgtaggaaa ggatcatgta gaaaaacatg cggtgtttcc gatggtggct 222060
ctacagtggg tggtggtggc tcacgtttgg atgtgctcgg accgtgacgg tgggtttcgt 222120
egegeeeacg gteegggeac aatcaaccgt ggteegetet gageeggete egeegtegga 222180
aaccegacga gacaacaatg acacgtetta etteageage acctetttee attetteegt 222240
gtcccctgcc acctcagtgg accgtcaatt tcgacggacc acgtacgacc gttgggacgg 222300
tegaegttgg etgegeacce getaegggaa egecagegee tgegtgaegg geacceaatg 222360
gagcaccaac ttttttttct ctcagtgtga gcactaccct agtttcgtga aactcaacgg 222420
ggtgcagcgc tggacacctg ttcggagacc tatgggcgag gttgcctact acgggggttg 222480
ttgtatggtg ggcggggta atcgtgcgta cgtgatactc gtgagcggtt acgggaccgc 222540
cagctacggc aacgctttac gcgtgaattt tgggcgcggc aactgcacgg cgccgaaacg 222600
cacctaccct cggcgcttgg aactgcacga tggccgcaca gaccctagcc gttgcgatcc 222660
ctaccaaqtq tatttctacq qtctqcaqtq tcctqaqcaa ctqqttatca ccqcccacqq 222720
cggcgtgggt atgcgccgct gtcctaccgg ctctcgtccc accccgtccc ggccccaccg 222780
gcatgacttg gagaacgagc tacatggtct gtgtgtggat cttctggtgt gcgtcctttt 222840
attagetetg etgetgttgg agetegttee eatggaagee gtgegteace egetgetttt 222900
ctggcgacgc gtggcgttat cgccgtccac ttccaaggtg gatcgcgccg tcaagctgtg 222960
tetteggege atgtttggte tgeegeegee accgteagte gcaccacetg gggaaaagaa 223020
ggagetaceg geteaggegg cettgtegee gecactgace acctggteae tacegeegtt 223080
teogtecacg eggatacetg acagtecgce gecacegtae cagettegte acgecacegte 223140
```

```
actagtgacg gtacccacgc tgctgttata tacgtcatcc gacatcggtg acacagcttc 223200
agaaacaacg tgtgtggcgc acgctactta tggggaaccc ccggagcccg ctcgatcgac 223260
ggctacggtt caggaatgta ccgttcttac cgccccgaat tgcggcatcg tcaacaacga 223320
cggcgcggtc tctgaaggcc aagaccatgg agatgcggtt caccatagcc tggatgtggt 223380
ttcccagtgt gctgctgata ctggggttgt tgacacctcc gagtaacggg tgcaccgtcg 223440
atgttggacg aaacgtatec attggagaac agtgeegeet tegaaacggt gegaegttet 223500
ccaaqqqaqa catcqaaqqt aacttcaqtq qqcccqtcqt cqtqqaqttq qactacqaaq 223560
atategatat taetggegaa eggeagegae tteggtteea teteagegga etegggtgte 223620
ctacaaagga aaatataaga aaagacaatg aaagcgacgt caacggtgga attcgctggg 223680
ctctatatat acaaaccggc gacgccaagt acggtattcg taaccagcat ttgagtatac 223740
ggttaatgta tcctggggaa aaaaatacac aacagctgtt ggattctgat ttcagttgcg 223800
aacgtcaccg gagaccgtcc acgccgttgg gaaagaacgc cgaagtgcct cccgcgaccc 223860
geacgtette tacatacage gteeteageg ettttgtagt gtggategga teeggeetea 223920
atatcatetg gtggaeegge ategtgette tggeggtgga egetetegga ettggegage 223980
gttggctgag gttagcactg tctcaccggg acaaacatca cgcatcgcga accgcggcgc 224040
tocagtgtca acgcgacatg ttacttcggc aacgtcgacg ggctcggcgg ctgcacgccg 224100
tttctgaagg caaactgcag gaagagaaga aacgacagtc tgctctggtc tggaacgttg 224160
aggegegace ettteegtee acacateage tgattgtget geeceeteet gtagegteag 224220
ctectectge ggtteeeteg eageeeeeg agtattegte tgtgttteeg eetgtataaa 224280
aataaagaga egggaggetg ategeggeet teagegtete atttgtettt actetegagt 224340
gcggtcggtg tctcgtcggt gagacgaggc cgccgcccga caagttcgat ctcatgtcgc 224400
tettggageg egaagagat tggegtegeg tagtegacta etegeacaac etgtggtgta 224460
cgtgcggtaa ctggcagagc cacgttgaga ttcaggacga ggagccaaac tgcgagcagc 224520
eggageeege acaetggetg gaataegtgg eggteeagtg geaggeeegg gttegegatt 224580
ctcacgateg ctggtgtete tgcaacgcet ggcgtgatea cgccttgcgc ggccgttggg 224640
gtacggcgta ttcctcgggt tcctcggcct cttcctccgg tttcgtcgcg gagagcaagt 224700
tcacctggtg gaaacgactg cgccacagta cccggcgctg gttgtttcgc cgccggcgag 224760
ctcgatacac tccgtctaac tgtggggaaa gtagcactag cagcggccag agtagcggtg 224820
acgagagtaa ctgcagtcta cgcacccacg gcgtgtacac acggggtgaa caacactaat 224880
egataagteg egtgtaggeg actggetaca teaaceggat atetgegggg atttaaaaag 224940
acgacccgtt gtcatccggc ttagaccaaa ccgtcctttt atcatcttcc gtcgccatgg 225000
ctatgtacac atcogaatco gaacgogact ggogtogtgt aatcoacgac togcacggcc 225060
tgtggtgcga ctgcggcgac tggcgagagc acctctattg tgtgtacgac agccattttc 225120
agegaegaec caegaecega geegaaegga gggeegeeaa ttggeggega cagatgegge 225180
ggttacaccg tttgtggtgt ttttgtcagg actggaagtg tcacgcgtta tacgccgagt 225240
gggacggcaa agaatccgac gacgagtcgt cggcgtcttc ctcgggcgaa gcgccagagc 225300
aacaggteec egettggaag acegtgeggg cettetegeg ggeetaceac cacegcatta 225360
accggggtet geggggeacg cececacege geaacttgee gggataegag caegeeteeg 225420
agggctggcg gttttgcagt cgacgggaac ggcgagagga cgatcttcgc acgcgggctg 225480
ageeggaceg egtggtgtte eagttagggg gagtaeeece tegeegteae egggaaaett 225540
acqtqtaaga acacqqcqtq acaataaaca acataqcqta aatccccqtq tgatqtqtt 225600
gattgacgtt cgggaaacat gtccccatca tcagcgtcac aattgacgtg ggttggtcac 225660
tgacgtgcag gatgttacgc gagtcagaga atcgcataag aacggagtgg tgagcgggtt 225720
cccacaggag tetetggege aaaageacca tgageeteag gtteeeegag agggtgggtt 225780
acgagaaact gggataccgc ccgcatgcca aacgcgtgcg ggtgcatgac tcgttgggat 225840
tgacgcggtt tatcatgagg caactcatga tgtacccgct ggtgttgccg ttcacttttc 225900
cgttttacgt gccgcggtcc tagcacgtca gtggtgacgc tgataattgc aacatggccc 225960
atgacgaacc cgcttgggac gaacgtcaat accacgtcaa accaccgtga cttggctgaa 226020
cgttgaaaca taaagccaaa gcgccgtcgg cacttggctt cagagcagcg cctcggggcg 226080
atgcgacggc gatgaactta gagcaactca tcaacgtcct tggtctgctc gtctggattg 226140
ccgctcgtgc tgtcagccgc gttggtccgc atggctccgg actcgtttat cgtgagcttc 226200
atgattteta egggtatetg eagetggace ttetgggace agtggtggeg gggaateget 226260
caqteeqqae etqqaqaqaq caqqeqqaee qaqeeaqaqq qaeetteqet tqqeqtteaq 226320
geettaatac tageegeate ttacetgteg geageatgta teggggetee gaegeettac 226380
ccgccggcct gtatcgtccc gaagaagagg tgttcctcct cttgaatcgc tgccatgggc 226440
cactgtcaac gccgaaaaat gcttgtctgg ctgaggttgg tgtcgctaat gccacttttt 226500
tgtctcgctt caatgtcggt gattttcacg gagcgtcatg ggaaaacggt accgctcccg 226560
atggagagec eggggtatge tgaaatteet ettaaaattt egtaaaegae gtegteeagt 226620
cgttgtgccg cgattcgtac ggttcatcgt ctacgtcgtt ttgttcaccg tcgctgtgca 226680
acgcqtgaaa caagagcqtg atgcgcacct tcggcggtat gaagaacgat tacggaaaaa 226740
ccgcgcacgg cgtcggcagt cttttccgtg acttggggcg atgggtccga gctgcggtat 226800
gggtcacggc ggcgtgtgtt ttattgacga agatgccgat gtgtgactaa aaacgtccca 226860
gccccagagc gatatgtttc aataaaaaa atatgtagta tcatattatg cgtgtcctgg 226920
```

```
tttttcattt ttggatgtat gtatcgcata aagggtggcg aggtgtgagg atgaaacata 226980
tgcagatacg cagtgttgtt atccgaacga aacccgtgta atgcgtacaa cggtacttca 227040
gtatgaaagt cccgtgtgtg ggggggggg gcaaatagtt gcgtttgccg ttgggcgtac 227100
gctacgtttg tatttctggc tataatatgt gcggtcatgt gtcgatgttc ctattgggaa 227160
gggtgtgact gtagggtgta taaagtacgg tgggacgcag agggacattg atagaaacag 227220
qttqaqqqt qtacqaqttt cacacqctqa atcqqcqcca aqaataaaac aqtqqttatt 227280
cgtaaaagta tgggggggg ggggatgttg tcgacggttg ttagatgcat tgcgtatctg 227340
tattagtagt tttgcaagcc gtggtgcgtg ttattgtgac gtagcaatta tcgtattgtg 227400
catgtgtcgt tcatcacaga gtttagtata ctaatatgaa gcgtcgcgag tattaaagca 227460
attggtgtct ctgtgctagt ctaacaacac ctgtgtaatg cgtacaacga gaaaaaagac 227520
gcgaaagcaa cgtgtatggg gggggggg aataatattg ctaatcatgc gtcttgcagt 227580
acagatagec getgtatett aegegtattg tegcaacagt tecacategg tgtaattgga 227640
tgtctggtac ttatcactgg cgtcgttata acattgtaaa acaagttttc gaaacataac 227700
gacagctgca aaagaaaacc agtttattga gcattgtaat ggtagtgtgt ggctatatta 227760
gaaaacgtga cgcgtcgcat gtcgcggcac aatctggcag cggggtcggg gtagggtacg 227820
gtgggaggca tgtacacaga tggaacaaaa gcagaagtaa cgtgagaagg agcatacagt 227880
ccagtatcca gcggttcctg agtagcacca cccatcaact gaatgccctc atgagtaaaa 227940
gtctgcgggc gacagccctt ggggaccgtt ggcatgggac gatcaatctc caaaccacag 228000
cgtaacaccg ttttcttcca acgtcgttga tagacgtcgt ttttacggtt actcccaaga 228060
acccagaaag totogtocaa gtogtaccag gaatottoto oggggagaog ogacggttto 228120
caatectegt egtetegtet caaageaegt cecaaactgg ettgaggagt caaeggtggt 228180
tctgtgggtc gggtgtagcg cgagtgtttt cccttcatga gcgattcatc ctccttgcct 228240
ttaggctttt tggtcttttt gtgtatcatc tggccgccgg cctccataac caccgtggcc 228300
aagtccagtc ccagagcttg agcgtcggcg cggcgtcggg cgtcttgcag gtagtcttcc 228360
acatttgcac agatggccgg gtgtttggtg gctagggtga ggacctcagc ctcgccgcga 228420
cccggacgta gcaaaaaagc caactgcccg tgcggctcgc gcgcccacag cgcggcgcg 228480
gggtgcaggt gcagcgcgtc ccagcgcggc cgctcccact gctcgcggtc cagctcgggc 228540
ageageegee gegeggeete ggeggegge geegactege gteecagege cageggeec 228600
agcacgeceg egegeagaaa gtgcgacage teegeegeea gegggtacae gtgcccgtee 228660
agegggeagt accegaacac ggegeecage tegteeagea gcaccaccag catggegege 228720
ggcacggtcc ccgacgccgc cggacccgcc atcgctgtcg aacccaccat caccgtcggc 228780
geogetgetg etgeogegte egeceegace accegetgeg egteogegtt aggeaegeaa 228840
atogogocco cgccggcggc gccgtacggc tgcggaggca caggtacagc ggaccccacg 228900
getecegeta tegegeacgg egegteceeg eeggeggeet eegteteegt geegetegee 228960
getggeggg acgtegteec egeegeegte eeegtegeeg geeeegeege geageeeage 229020
tgccgacgca cggccgtcag cagcgacgcg gggtgcggcg ccgacgcgaa cggctcgtac 229140
tgegecaget cetgecaege geccageagt accategget geagtegeet geeeggegte 229200
tgcagcgcca ccgtcgtgcc ggcccaccgc cggcgcagct cccgtccgag cgccgtcgcc 229260
tecteggege geageaacgt etgteggage geeggetgag geageagegt egegegggg 229320
gtgcccacgc ccagccggtt gcagcggtac agccgcacca cctcgcccgc gccgtgccga 229380
aaccactegt cegegtegeg egeegetagg ateagegtgt tgtttgeeag gtegtaeaeg 229440
aacacgcgga acccggcgcc cagcgccagg tacagtccgt cctgcgcgca cagaccctcg 229500
ggatggccgg ccttgtcgcc caacgtcggg tcggctgcgg ggtccacctc gtgcaccacg 229560
gtagecacca gtacgateca egegteeege ggegacagtt gaegeaggte egtegegeee 229620
acgccgttca tctggctgcg cggcgtcacc cgcgcgtaga atccgtacgg ccgtccgagc 229680
ggcagcagcg tgcccgcgtc gcgctgcgac cacttgcgca tggcgcgcc cgtgctgttg 229740
gccaaaaacg ccgcgcgcca cacggcgccc atggcctggt attccagctc cgtcagcgcc 229800
tggcgctcca ccggaatctg agacagcaac aggcgctccg ggccgtgcca aaagttgcta 229860
ttgttgccgc tactcggagg ggcgccggc ggcccgcggg gttctacccg gtggacgccg 229920
tggcccggcg tcgtcgtagc cgcagcactc gcaccagtgc ccgctgtgga cggcgctccc 229980
ateggeacae aagaagaagg aggagaggaa ceaaceceeg aaggeeetee ggeeeegegg 230040
cegegaceaa ggggegggg gegeggegac atgeegttge getgggeeat gggegeegga 230100
caceteegac gteeactata taggaageaa accegegtea gegageacge ggtttagaca 230160
cgcggacgcc ttcgtcgccc gtgtgccgcg ggcgacacgc agctggcttt tataggcagc 230220
gacgtgcacg gcgcgtgctg gcgccgcctt ggcgccacgc agtctggaag gccgtggact 230280
gggaaaggca gctacccgaa ggaagacgcg cggcaggcgc gtaccactgg agcgcacagc 230340
egecteeegg gegegeacce atctaggtgg aegecegaca tecatteegg geegegtggt 230400
gggtcctcga ggggcgggg ggtgttttta gcggggggt gaaacttgga gttgcgtgtg 230460
tggacggcga ctagttgcgt gtggtgcgga ggacggcgac ggcgaataaa agcgacgtgc 230520
ggcgcgcacg gcgaaaagaa gacgcgtgtc tgtgtctgtg tgattccccg gggaaaagag 230580
gaagtteeeg ggggaeggea geatgggtee etggggaeae acgaaaagea acgeeegggg 230640
gcgagggacg acggccctgg ggaccgcggg ggaaataacg gccgcgaggc cacacactcg 230700
```

ES 2 633 190 T3

ttcctgcgaa	gccgcacacc	ccgaggccgc	gcacaccgcc	gacacacccc	gccaccacac	230760
cccgccggca	cacccgccac	acgcccgcga	cacacccggc	acgacacacc	cggcacacgc	230820
ccgcgacaca	ccctgacaca	ccctgccaac	acacccccga	cacacccaac	acacgcccgc	230880
gacacacccg	gcacacaccc	acccggccgc	gccccgacac	acccaaaaca	ccgccggtgc	230940
ggggccgcgt	ggtgggtcct	cgaggg				230966

REIVINDICACIONES

- 1. Un citomegalovirus (CMV) de replicación condicional defectuosa que comprende:
- (a) un complejo gH pentamérico que comprende UL128, UL130, UL131, gH y gL; y
 - (b) un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión entre una proteína esencial y una proteína desestabilizante, en donde la proteína esencial se selecciona del grupo que consiste en IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84, en donde la proteína desestabilizante es la proteína de unión a FK506 (FKBP) o un derivado de FKBP, en donde el derivado de FKBP es FKBP que comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I y L106P, y en donde la proteína esencial de tipo silvestre ya no está presente.
 - 2. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 1, en el que el derivado de FKBP es FKBP que comprende las sustituciones de aminoácidos F36V y L106P.
 - 3. El CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la proteína esencial es IE1/2 o UL51.
- 4. El CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el CMV comprende un ácido nucleico que codifica al menos dos proteínas de fusión, en el que una primera proteína de fusión comprende IE1/2 y una segunda proteína de fusión comprende UL51.
 - 5. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 4, en el que
- 25 (a) la primera proteína de fusión es la SEQ ID NO: 1 o un aminoácido que es al menos un 95 % idéntico a la SEQ ID NO: 1; y
 - (b) la segunda proteína de fusión es la SEQ ID NO: 3 o un aminoácido que es al menos un 95 % idéntico a la SEQ ID NO: 3.
- 30 6. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 5, en el que la primera proteína de fusión es la SEQ ID NO: 1 y la segunda proteína de fusión es la SEQ ID NO: 3.
 - 7. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 5, en el que
- (a) la primera proteína de fusión está codifica por la SEQ ID NO: 2 o un ácido nucleico que es al menos un 95 % idéntico a la SEQ ID NO: 2; y
 - (b) la segunda proteína de fusión está codificada por la SEQ ID NO: 4 o un ácido nucleico que es al menos un 95 % idéntico a la SEQ ID NO: 4.
- 40 8. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 7, en el que la primera proteína de fusión está codificada por la SEQ ID NO: 2 y la segunda proteína de fusión está codificada por la SEQ ID NO: 4.
 - 9. El CMV de replicación condicional defectuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el CMV es una cepa atenuada que tiene restaurada la expresión del complejo gH debido a la reparación de una mutación en el gen UL131.
 - 10. El CMV de replicación condicional defectuosa de la reivindicación 9, en el que el CMV es AD 169 que tiene restaurada la expresión del complejo gH debido a una reparación de una mutación en el gen UL131.
- 50 11. Una composición que comprende el CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 - 12. La composición de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un adyuvante.
- 55 13. Uso de un CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para inducir una respuesta inmunitaria protectora en un paciente contra infección por CMV.
 - 14. El uso de la reivindicación 13, en el que el paciente es un ser humano con inmunidad debilitada.
 - 15. El uso de la reivindicación 14, en el que el paciente es una mujer en edad fértil.
 - 16. Un método de preparación del CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende propagar el CMV recombinante en células epiteliales en presencia de Shield-1.

65

60

45

5

10

15

ES 2 633 190 T3

- 17. El método de la reivindicación 16, en el que las células epiteliales son células epiteliales pigmentadas de la retina humana.
- 18. El método de la reivindicación 17, en el que las células epiteliales pigmentadas de la retina humana son células ARPE-19 depositadas en la American Type Culture Collection (ATCC) como el n.º de acceso CRL-2302.
 - 19. El método de la reivindicación 16, en el que Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μΜ.
- 20. Una composición que comprende el CMV de replicación condicional defectuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en un tampón a un pH entre 5-7, en donde el tampón comprende:
 - (a) entre 15-35 mM de histidina; y
 - (b) entre 100-200 mM de NaCl.
- 15 21. La composición de la reivindicación 20, en la que el tampón comprende 25 mM de histidina con 150 mM de NaCl a un pH de 6.
 - 22. La composición de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente sacarosa al 9 % p/v.

20

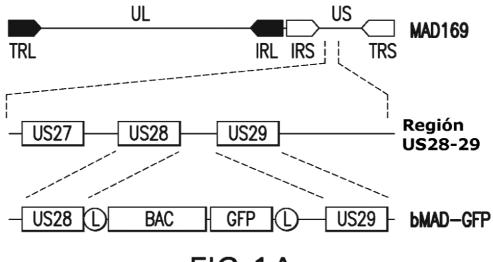
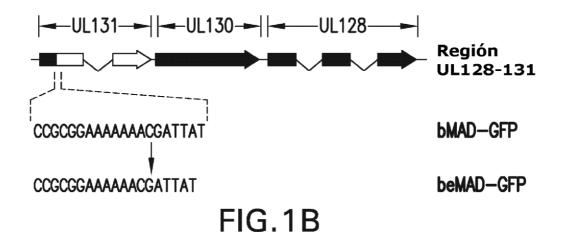


FIG.1A



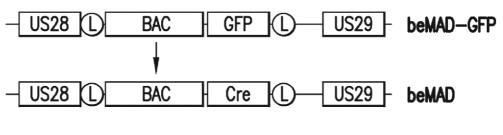
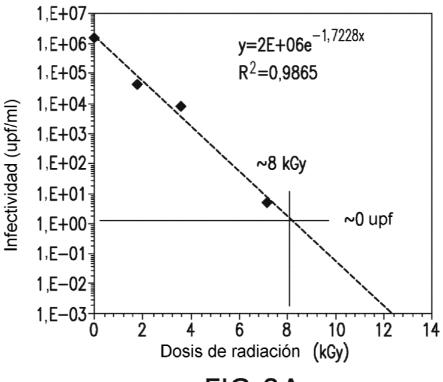


FIG.1C





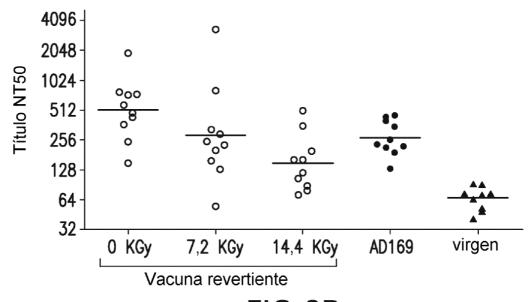


FIG.2B

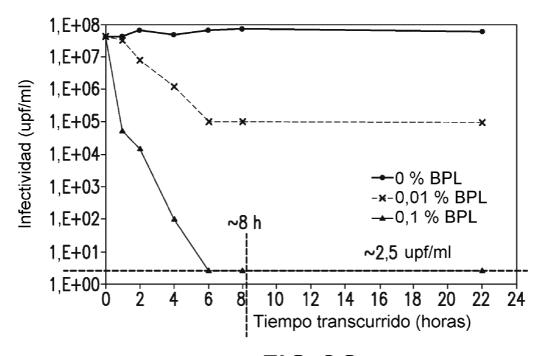


FIG.2C

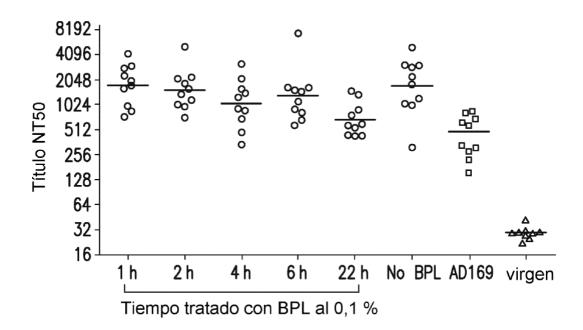


FIG.2D

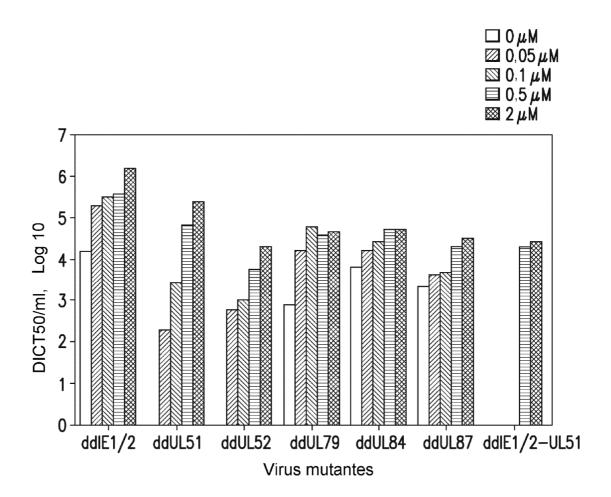
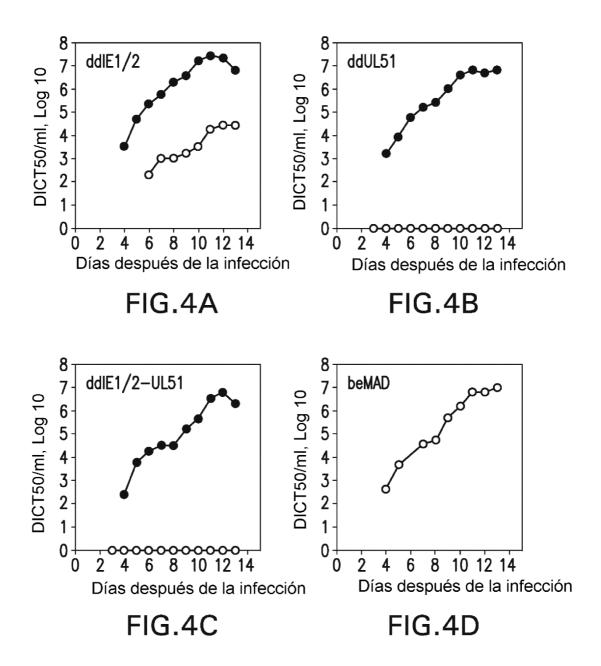
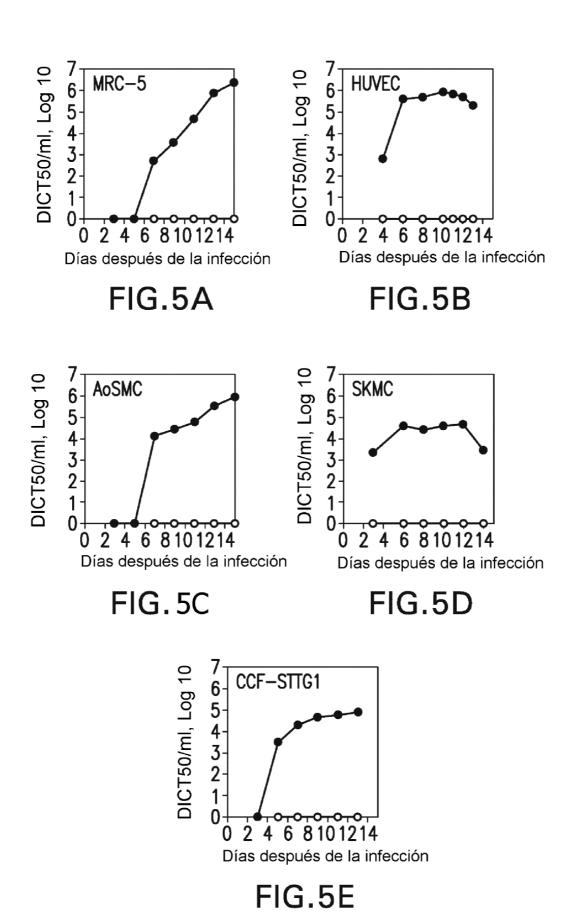


FIG.3





104

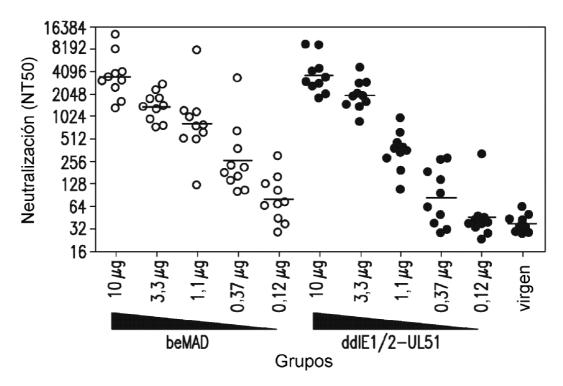
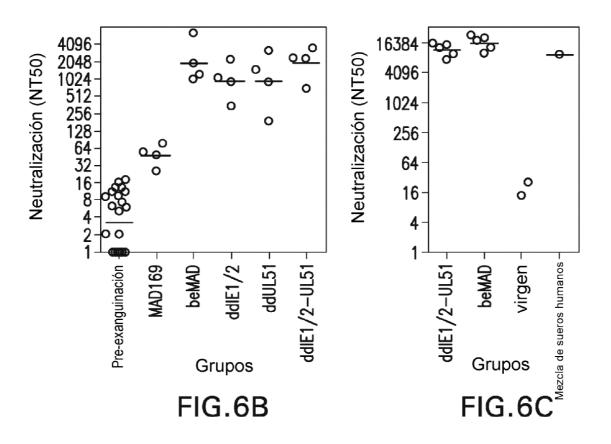
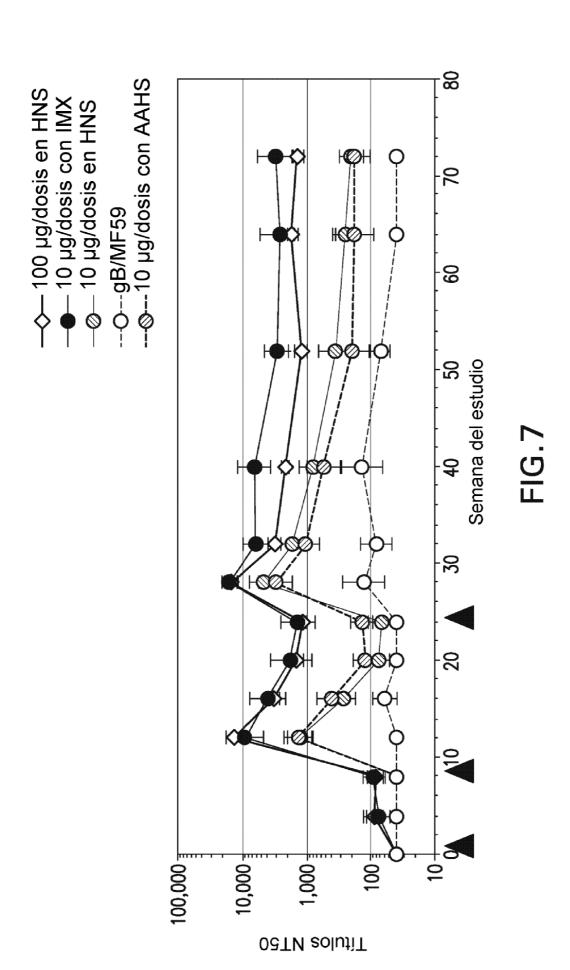


FIG.6A





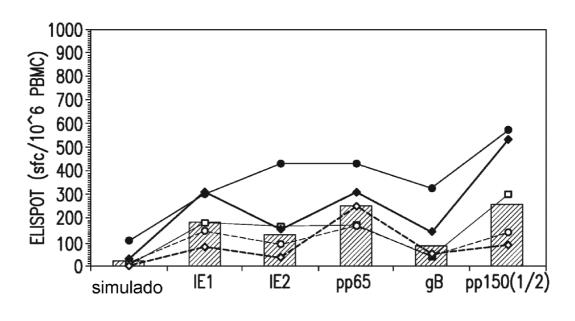


FIG.8A

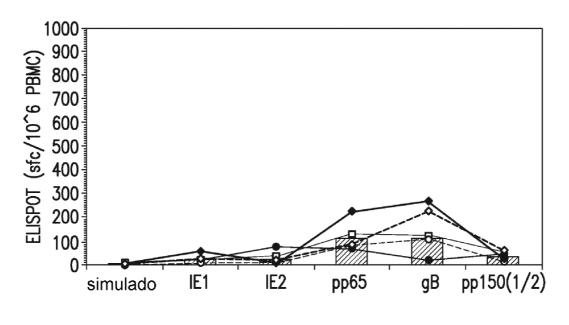
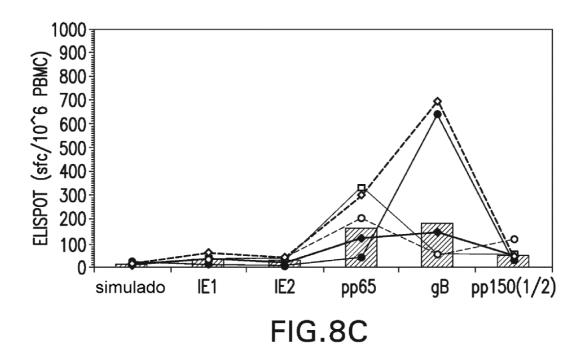
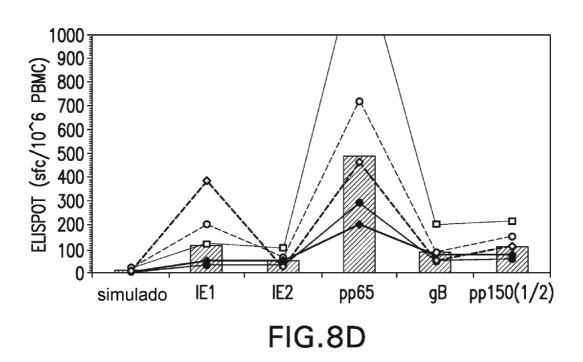


FIG.8B





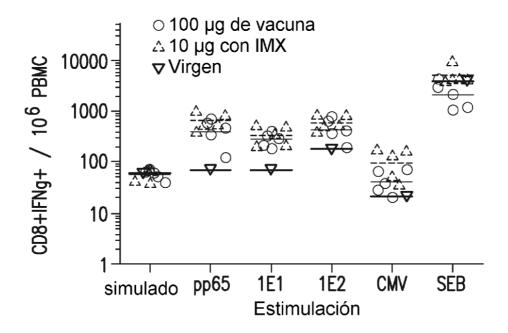
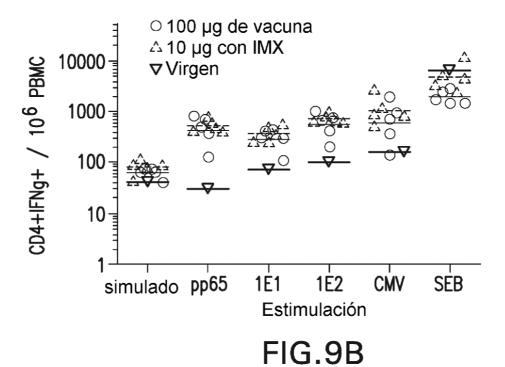


FIG.9A



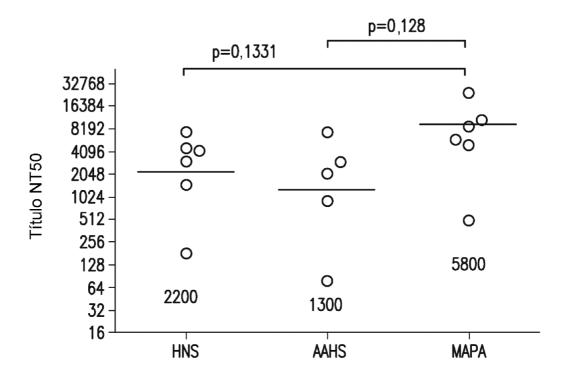


FIG.10

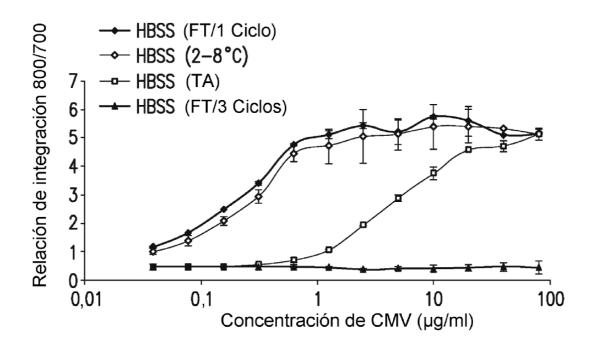


FIG.11A

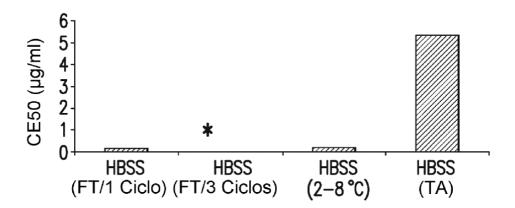


FIG.11B

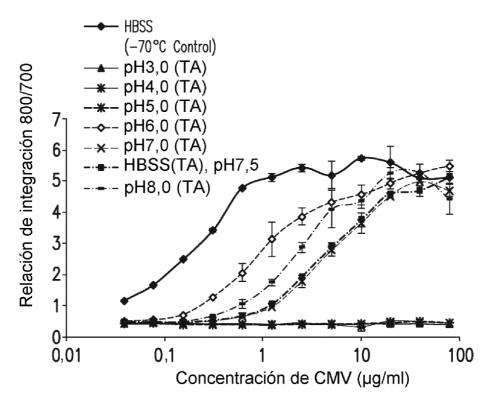


FIG.12A

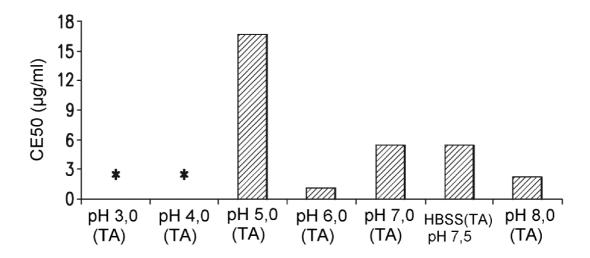


FIG.12B

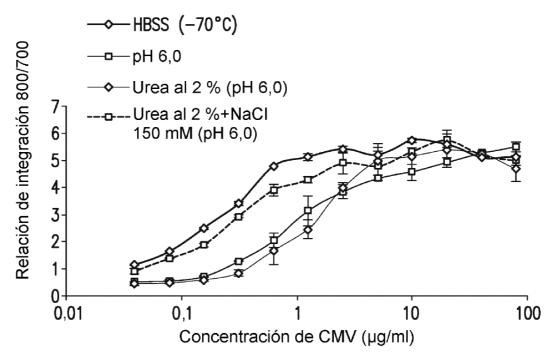


FIG.13A

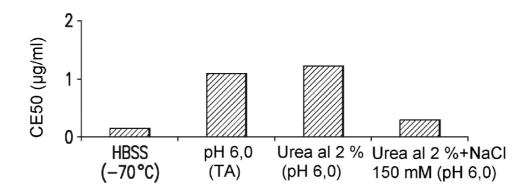


FIG.13B

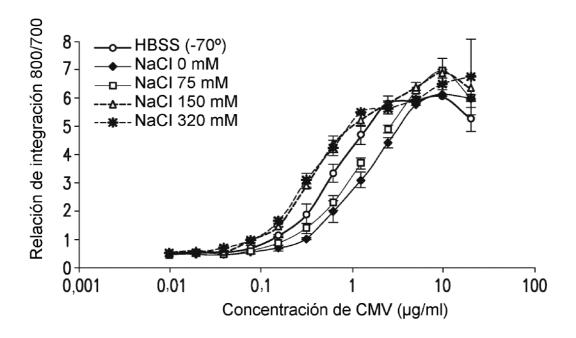


FIG.14A

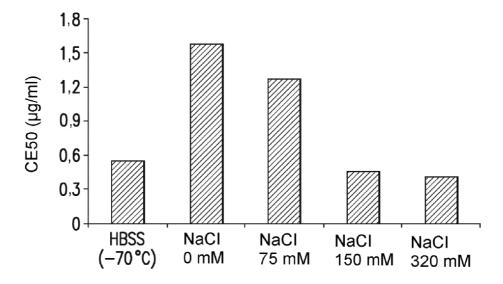
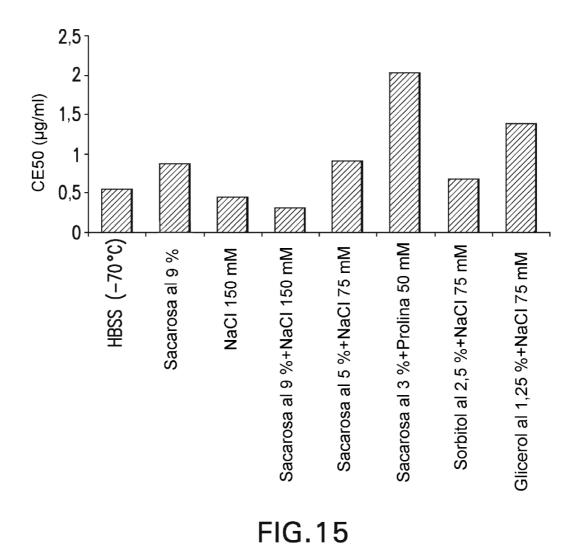


FIG.14B



115

