(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 640 139**

(51) Int. CI.:

C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2012 PCT/US2012/060487**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13059230**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 12783456 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2627773**

(54) Título: **Ratones de cadena pesada de inmunoglobulina restringida**

(30) Prioridad:

17.10.2011 US 201161547974 P
13.02.2012 US 201261597969 P
12.06.2012 US 201261658459 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2017

(73) Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

(72) Inventor/es:

MACDONALD, LYNN;
MCWHIRTER, JOHN;
GURER, CAGAN;
MEAGHER, KAROLINA A. y
MURPHY, ANDREW J.

(74) Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ratones de cadena pesada de inmunoglobulina restringida

Ámbito

Animales no humanos modificados genéticamente en un locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V) (o en un transgen) para producir anticuerpos a partir de un número restringido de segmentos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) (o un segmento V_H único) y/o variantes de la misma. Animales no humanos que tienen un dominio variable de cadena pesada humana derivado de un segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina único, *p. ej.*, el segmento génico V_H1-69 de inmunoglobulina humana o el segmento génico V_H1-2 humano. Métodos para producir secuencias de anticuerpos en animales no humanos que son útiles para enlazar patógenos, incluidos patógenos humanos.

Antecedentes

Los animales no humanos, *p. ej.*, ratones, han sido modificados genéticamente para ser herramientas útiles en métodos de producción de secuencias de anticuerpos para utilizar en terapéutica humana basada en anticuerpos. Los ratones con loci de la región variable humanizada (*p. ej.*, los genes V_H, D_H y J_H y los genes V_L y J_L) se utilizan para generar dominios variables de cadena ligera y pesada análogas para utilizar en terapéutica de anticuerpos. También hay otros ratones que generan anticuerpos totalmente humanos con cadenas ligeras y pesadas análogas.

La terapéutica de los anticuerpos humanos se diseña en función de las características deseadas con respecto a ciertos antígenos preseleccionados. Los ratones humanizados se inmunizan con los antígenos preseleccionados y los ratones inmunizados se utilizan para generar poblaciones de anticuerpos a partir de las cuales identificar dominios variables ligeros y pesados análogos de gran afinidad con las características de enlace deseadas. Algunos ratones humanizados, como los que tienen una humanización solo de regiones variables en loci de ratón endógenos, generan poblaciones de linfocitos B que son similares en carácter y en número a las poblaciones de linfocitos B de ratón de tipo natural. Como resultado, hay una población extremadamente amplia y diversa de linfocitos B en los ratones en los que se investigan los anticuerpos, lo que refleja un gran número de reorganizaciones de inmunoglobulina diferentes, para identificar los dominios variables ligeros y pesados con las características más deseables.

Pero no todos los antígenos provocan una respuesta inmunitaria que muestre un número muy grande de reorganizaciones a partir de una amplia selección de segmentos variables (V). Es decir, la respuesta inmunitaria humoral humana a ciertos antígenos está aparentemente restringida. La restricción se refleja en la selección clónica de linfocitos B que muestra solo ciertos segmentos V que se enlazan a ese antígeno concreto con una especificidad y una afinidad suficientemente alta. Algunos de esos antígenos son clínicamente significativos, es decir, algunos son patógenos humanos bien conocidos. Surge la presunción de que el segmento V mostrado en la respuesta inmunitaria humana es un segmento V que, combinado con un segmento D humano y un segmento J humano, es más probable que genere un anticuerpo útil de elevada afinidad que un segmento V seleccionado aleatoriamente que no se haya observado en la respuesta de un anticuerpo humano a ese antígeno.

Existe la hipótesis de que la selección natural, durante milenios, ha seleccionado la base o los cimientos más eficientes con los que diseñar un arma más eficaz para neutralizar los patógenos humanos, un segmento V seleccionado clónicamente. En la tecnología se necesitan más y mejores anticuerpos que enlacen y/o neutralicen antígenos como los patógenos antes indicados. Es necesario generar de forma más rápida secuencias útiles a partir de segmentos V seleccionados, incluidos segmentos V seleccionados mutados de forma somática y/o polimórficos y para generar de forma más rápida poblaciones útiles de linfocitos B que tengan reorganizaciones de los segmentos V con distintos segmentos D y J, incluidas versiones mutadas de forma somática de los mismos y, en particular, reorganizaciones con CDR3 útiles y únicas. Se necesitan sistemas biológicos, *p. ej.*, animales no humanos (tales como, *p. ej.*, ratones, ratas, conejos, *etc.*) que puedan generar secuencias de región variable de anticuerpo terapéuticamente útiles a partir de los segmentos V pre-seleccionados con más diversidad y en mayor número que, *p. ej.*, los que se pueden lograr en los animales modificados existentes. Se necesitan sistemas biológicos modificados para tener un sistema inmunitario humoral dedicado para seleccionar clónicamente secuencias variables de anticuerpos derivadas de segmentos V restringidos y preseleccionados, incluidos, aunque no de forma limitativa, los dominios variables de cadena ligera y pesada humanas análogas, útiles en la producción de terapéuticas basadas en anticuerpos humanos contra antígenos seleccionados, incluidos ciertos patógenos humanos.

En la tecnología se necesitan anticuerpos terapéuticos que sean capaces de neutralizar antígenos virales, *p. ej.*, VIH y VHC, incluidos anticuerpos específicos de antígenos que contienen cadenas pesadas derivadas de un segmento variable humano único, y para un sistema que produce una fuente distinta de anticuerpos a partir de los cuales seleccionar secuencias de anticuerpo terapéuticas. También se necesitan más métodos y animales no humanos que formen anticuerpos útiles, incluidos los anticuerpos que comprenden un repertorio de cadenas pesadas derivadas de un segmento V_H humano único y que tengan un conjunto variado de secuencias CDR, y que incluyan dichas cadenas pesadas que muestren dominios variables de cadena ligera humana análoga. Se necesitan métodos para seleccionar CDR para las proteínas de enlace basadas en inmunoglobulina que proporcionen una diversidad mejorada de proteínas de enlace entre las que elegir, y una diversidad mejorada de dominios variables

de inmunoglobulina, incluidos los métodos y las composiciones para generar dominios variables de inmunoglobulina seleccionados clónicamente o mutados de forma somática para utilizar, *p. ej.*, para crear terapéuticas humanas.

Resumen

En un primer aspecto, la invención proporciona un ratón cuyo locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena está restringido de forma que comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos y que no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional; el ratón además comprende uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana unidos operativamente a uno o más segmentos génicos J_L humanos, en donde el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, en donde el segmento génico V_H humano único es V_H1-69 o una variante polimórfica del mismo.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una célula o un tejido derivado del ratón del primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para producir una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que comprende los pasos de: (a) inmunizar a un ratón del primer aspecto de la invención con un antígeno de interés; (b) permitir que dicho ratón desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés; y (c) obtener una secuencia de ácido nucleico de la región V_H de inmunoglobulina que codifica un dominio de V_H humano de dicho ratón.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso de un ratón según el primer aspecto de la invención en un método de producción de una secuencia de un ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana.

Se proporcionan loci de inmunoglobulina genéticamente modificada que comprenden un número restringido de segmentos génicos de región variable de cadena pesada diferentes (*es decir*, genes V, genes V_H, segmentos génicos V_H o segmentos génicos V), *p. ej.*, no más de uno, dos o tres genes V diferentes; o no más de un miembro de la familia del segmento génico V presente, *p. ej.*, en múltiples copias o en una única copia y/o que comprende uno o más polimorfismos.

Se describen loci que son capaces de reorganizar y formar un gen que codifica un dominio variable de cadena pesada derivado a partir de un repertorio genético V_H que está restringido, *p. ej.*, que es un segmento génico V_Ho único que está seleccionado de una pluralidad de variantes polimórficas del segmento génico V_H único. Se proporcionan loci de inmunoglobulina modificada que incluyen loci que comprenden secuencias de inmunoglobulina humana, *p. ej.*, un segmento V humano unido operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina humana o (quimérica humana/no humana) no humana (y unida de forma operativa con, *p. ej.*, D y/o J). Se proporcionan loci modificados que comprenden múltiples copias de un segmento génico V_H único, en donde una o más de las copias comprenden una variante polimórfica. Se proporcionan loci modificados que comprenden múltiples copias de un segmento V_H único, unido operativamente a uno o más segmentos D y a uno o más segmentos J, unidos operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina no humana, *p. ej.*, una secuencia de rata o ratón. También se proporcionan animales no humanos que comprenden dichos loci humanizados.

Se proporcionan animales no humanos que tienen una complejidad reducida de segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*es decir*, un número limitado de segmentos génicos variables de cadena pesada, o un repertorio genético limitado variable de cadena pesada), en donde la complejidad reducida del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina se caracteriza por la presencia de no más de uno o no más de dos segmentos génicos variables de cadena pesada, y en donde los genes variables de cadena pesada presentes están unidos operativamente a una secuencia de región constante humana o no humana.

Se proporcionan animales no humanos que tienen una complejidad reducida del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, un segmento génico V_H único o un número limitado de segmentos génicos V_H que son variantes polimórficas de un segmento génico V_H único), en donde la complejidad reducida del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina se caracteriza por la presencia de un segmento génico V_H único o de una pluralidad de segmentos génicos V_H que son formas polimórficas de un segmento génico V_H único (*p. ej.*, segmentos génicos V_H asociados con número de copia alto y/o polimorfismo en humanos), y en donde los genes variables de cadena pesada presentes están unidos operativamente a una secuencia de región constante humana o no humana. Los genes variables de cadena pesada presentes están unidos operativamente a uno o más segmentos génicos D y/o a uno o más segmentos génicos J en la línea germinal del animal no humano.

Se proporcionan animales no humanos que comprenden un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, en un transgen o como una inserción o sustitución en un locus variable de cadena pesada animal endógena no humana) que comprende un segmento V_H único unido operativamente a un segmento génico D y/o J. El segmento génico V_H único puede estar unido operativamente a uno o más segmentos génicos D y/o a uno o más segmentos génicos J en el locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se proporcionan animales no humanos modificados en sus loci de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para eliminar todos o sustancialmente todos (*p. ej.*, todos los segmentos funcionales o casi todos

los segmentos funcionales) los segmentos V_H de inmunoglobulina endógena y que comprenden un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano) unido operativamente a un segmento D y J o a un segmento J en el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se describe también que los animales no humanos tienen modificados los loci de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para hacer que los loci de la región variable endógena sean incapaces de reorganizarse para formar una cadena pesada funcional que comprenda segmentos génicos de la región variable endógena; en donde los animales no humanos comprenden un segmento génico variable humano único (un segmento génico V_H1-2 humano o un segmento génico V_H1-69 humano) unido operativamente a un segmento D y J o a un segmento J en el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se proporcionan animales no humanos que comprenden un número restringido (*p. ej.*, no más de uno o no más de dos) de segmentos génicos de cadena pesada unidos operativamente a una secuencia de región constante humana o no humana. En un caso, los no más de uno o no más de dos segmentos génicos de cadena pesada unidos a la secuencia de la región constante están en un transgen, *p. ej.*, están en una posición distinta de la de un locus de cadena pesada endógena.

Se describen métodos para producir secuencias de inmunoglobulina humana en animales no humanos. En varios casos, las secuencias de inmunoglobulina humana se derivan de un repertorio de secuencias V de inmunoglobulina que consisten fundamentalmente en un segmento V humano único, *p. ej.*, V_H1-69 o V_H1-2, y uno o más segmentos D y J o uno o más segmentos J. Se proporcionan métodos para producir secuencias de inmunoglobulina humana en células, tejidos y animales no humanos, en donde las secuencias de inmunoglobulina humana enlazan un patógeno.

Se describen los métodos para producir ratones caracterizados por un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en donde la restricción es con respecto al número de segmentos genéricos V_H de inmunoglobulina. En varios casos, la restricción es para uno o no más de dos, o un miembro de la familia genética V_H única (*p. ej.*, uno o más alelos V_H, variantes o variantes polimórficas de los mismos). En varios casos, el locus de cadena pesada además comprende uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H. En diversos casos, los segmentos génicos V_H, D_H y J_H son humanos. En diversos casos, los segmentos génicos V_H, D_H y J_H están unidos operativamente a una región constante no humana (*p. ej.*, una IgM y/o una IgG). En diversos casos, la región constante es una región constante de una rata o un ratón.

En un caso, se proporciona un método para producir un ratón que tenga un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, que comprende la introducción de un constructo de ácido nucleico como se describe en la presente memoria en una célula madre embrionaria (ES) de ratón y la separación o identificación de una célula ES de ratón que comprende el constructo de ácido nucleico.

En un caso, el constructo de ácido nucleico comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un caso, el constructo de ácido nucleico comprende uno o más puntos de recombinación específicos del lugar (*p. ej.*, un punto *lox*P o uno Frt).

En un caso, se proporciona un ratón producido utilizando un vector objetivo, una secuencia de ácido nucleico o una célula como los descritos en la presente memoria. En varios casos, el vector objetivo, la secuencia de ácido nucleico o la célula comprenden una secuencia de ADN que contiene un segmento génico V_H humano único (o variantes polimórficas del mismo), uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos unidos operativamente a un gen constante no humano.

En un caso, se proporciona un método para producir un ratón que comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, que comprende la sustitución de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina del ratón por una secuencia genómica humana que comprende un segmento génico V_H humano único (o variantes polimórficas del mismo), uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde los segmentos génicos V_H, D_H y J_H humanos son capaces de reorganizarse para formar una cadena pesada quimérica que contenga un dominio variable humano unido operativamente a una región constante no humana. En un caso, la región constante no humana es una región constante de una rata o un ratón.

En varios casos, los animales no humanos son roedores. En varios casos, los roedores son ratones y/o ratas.

En un caso, se proporciona un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificada que comprende un repertorio del segmento V de cadena pesada que está restringido con respecto a la identidad del segmento V, y que comprende uno o varios segmentos D y uno o varios segmentos J o uno o varios segmentos J. En un caso, el segmento V de la cadena pesada es un segmento humano. En un caso, el uno o varios segmentos D son segmentos D humanos. En un caso, el uno o varios segmentos J son segmentos J humanos. En un caso, el uno o varios segmentos D y uno o más segmentos J son segmentos humanos D y J.

En un caso, el locus modificado es un locus no humano. En un caso, el locus no humano se modifica con al menos una secuencia de inmunoglobulina humana.

En un caso, la restricción es para un miembro de la familia del segmento V. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del miembro de la familia del segmento V). En un caso, el segmento V es un miembro de la familia del segmento V humano. En un caso, el miembro de la familia del segmento V está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto a esa variante. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se selecciona de la tabla 1. En un caso, el miembro de la familia del segmento V está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento V, en un número de alelos de 1 alelo para el número de alelos mostrado en la columna de la derecha de la tabla 1.

En un caso, la restricción es para un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico V_H1-69 humano se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el segmento génico V_H1-69 se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del gen V_H1-69 humano). En un caso, el segmento génico V_H1-69 humano está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto al segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico V_H1-69 humano se selecciona de la tabla 2. En un caso, el segmento génico V_H1-69 humano está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento génico V_H1-69, en un número de alelos de un alelo para el número de alelos mostrado en la tabla 2.

En un caso, la restricción es para un segmento génico V_H1-2 humano. En un caso, el segmento génico V_H1-2 humano se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el segmento génico V_H1-2 se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del gen V_H1-2 humano). En un caso, el segmento génico V_H1-2 humano está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto al segmento génico V_H1-2 humano. En un caso, el segmento génico V_H1-2 humano se selecciona de la tabla 3. En un caso, el segmento génico V_H1-2 humano está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento génico V_H1-2, en un número de alelos de un alelo para el número de alelos mostrado en la tabla 3.

En un caso, se describe un locus de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende un segmento V humano funcional único. En un caso, el segmento V humano funcional único se selecciona de los segmentos V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 y V_H7-81. En un caso, el segmento V humano funcional único es un segmento V_H1-69; en un caso específico, el segmento V humano funcional único está presente en las formas polimórficas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 que se encuentran en la población humana. En un caso, el segmento V humano funcional único es un segmento V_H1-2; en un caso específico, el segmento V humano funcional único está presente en las formas polimórficas 1, 2, 3, 4 o 5 que se encuentran en la población humana.

En un caso, el locus de inmunoglobulina de cadena pesada es un locus modificado de un animal no humano. En un caso, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificada está presente en el animal no humano en la posición del genoma en la que se encuentra el locus no humano no modificado correspondiente en el animal no humano de tipo natural. En un caso, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificada está presente en un transgen en un animal no humano.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único es un segmento génico V_H1-69; En un caso, el segmento génico V_H1-69 comprende el Id. de sec. n.°: 34. En un caso, el segmento génico V_H1-69 se deriva del Id. de sec. n.°: 34. En un caso, el segmento génico V_H1-69 es idéntico en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 34.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único se codifica mediante la secuencia de nucleótido de Id. de sec. n.°: 34.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único es un segmento génico V_H1-2; En un caso, el segmento génico V_H1-2 comprende el Id. de sec. n.°: 60. En un caso, el segmento génico V_H1-2 se deriva del Id. de sec. n.°: 60. En un caso, el segmento génico V_H1-2 es idéntico en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 60.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único se codifica mediante la secuencia de nucleótido de Id. de sec. n.°: 60.

En un caso, el segmento V humano funcional único está operativamente unido a uno o más segmentos D y a uno o más segmentos J o a uno o más segmentos J. En un caso, el segmento V y uno o más segmentos D y/o J están operativamente unidos a una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina se selecciona de una C_H1, una bisagra, una secuencia C_H2, una secuencia C_H3, y una combinación de las mismas. En un caso, C_H1, la bisagra, C_H2, C_H3, o la combinación de las mismas son secuencias constantes endógenas no humanas. En un caso, al menos una de C_H1, la bisagra, C_H2, C_H3, o la combinación de las mismas son una secuencia humana. En un caso específico, C_H1 y/o la bisagra son secuencias humanas.

En un caso, se proporciona un locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana endógena modificada, que comprende una sustitución de todos los segmentos génicos V funcionales con un segmento génico V humano único (o un segmento génico V humano único presente en múltiples formas polimórficas o número de copia), en donde el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana es incapaz de reorganizarse para formar un gen variable de cadena pesada derivado de un segmento génico V distinto del segmento génico V humano único (o una de las copias o formas polimórficas).

En un caso, el segmento génico V humano único es V_H1-69. En un caso, el segmento génico V humano único es V_H1-2.

En un caso, el locus comprende al menos un segmento génico D_H humano o no humano y un segmento génico J_H humano o no humano. En un caso específico, el locus comprende un segmento génico D_H humano y un segmento génico J_H humano. En un caso específico, el locus comprende un segmento génico J_H humano. En otro caso específico, el locus comprende un segmento génico V_H1-69 humano (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas variantes polimórficas), todos los segmentos génicos D_H humanos funcionales y todos los segmentos génicos J_H humanos funcionales. En otro caso específico, el locus comprende un segmento génico V_H1-2 humano (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas formas polimórficas), todos los segmentos génicos D_H humanos funcionales y todos los segmentos génicos J_H humanos funcionales. En un caso, los segmentos génicos V, D y J humanos (o los segmentos génicos V y J) están unidos operativamente a un gen de región constante de ratón en el locus de cadena pesada de ratón endógena. En un caso específico, el locus de cadena pesada de ratón comprende un repertorio de tipo natural de secuencias de región constante de inmunoglobulina de ratón.

En un caso, se proporciona un animal no humano modificado genéticamente, en donde el segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina funcional del animal no humano se selecciona de los segmentos génicos humanos V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 y V_H7-81. En un caso, el segmento génico V de la cadena pesada es un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico V de la cadena pesada es un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se proporciona un animal no humano genéticamente modificado, en donde el animal no humano comprende un segmento génico V_H humano funcional único (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas formas polimórficas), y en donde el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar un gen de dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina reorganizado que carece del segmento génico V_H humano funcional único (o de una de las copias o formas polimórficas).

En un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina mostrada en el animal no humano se deriva de uno de los segmentos seleccionados de los segmentos génicos humanos V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 y V_H7-81. En un caso, el segmento humano es un segmento V_H1-69; En un caso, el segmento humano es un segmento V_H1-2; En un caso, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina mostrada por el ratón deriva de un miembro de la familia del segmento V único y, en un caso, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina deriva de una variante polimórfica de un miembro de la familia del segmento V único.

En un caso, se proporciona un animal no humano que comprende un repertorio de segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en donde el animal no humano además comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina humana (Vκ). En un caso, el uno o más segmentos Vκ están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un caso específico, los segmentos J son segmentos Jκ humanos. En otro caso específico, el animal no humano no muestra una cadena ligera λ de inmunoglobulina. En otro caso específico, el animal no humano no comprende un locus variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina endógena funcional o humana funcional.

En un caso, el animal no humano es un roedor. En un caso, el roedor es un ratón.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Vκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos Vκ endógenos funcionales por uno o más segmentos Vκ humanos funcionales. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos Vκ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Vκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Vκ endógenos funcionales por segmentos génicos Vκ humanos seleccionados de Vκ4-1, Vκ5-2, Vκ7-3, Vκ2-4, Vκ1-5, Vκ1-6, Vκ3-7, Vκ1-8, Vκ1-9, Vκ2-10, Vκ3-11, Vκ1-12, Vκ1-13, Vκ2-14, Vκ3-15, Vκ1-16, Vκ1-17, Vκ2-18, Vκ2-19, Vκ3-20, Vκ6-21, Vκ1-22, Vκ1-23, Vκ2-24, Vκ3-25, Vκ2-26, Vκ1-27, Vκ2-28, Vκ2-29, Vκ2-30, Vκ3-31, Vκ1-32, Vκ1-33, Vκ3-34, Vκ1-35, Vκ2-36, Vκ1-37, Vκ2-38, Vκ1-39, Vκ2-40 y una combinación de los mismos.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Jκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ de inmunoglobulina no humana endógena funcional por uno o más segmentos Jκ de inmunoglobulina humanos funcionales. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Jκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Jκ de inmunoglobulina no humana endógena funcional por los segmentos génicos Jκ humanos seleccionados de Jκ1, Jκ2, Jκ3, Jκ4, Jκ5 y una combinación de los mismos.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consisten esencialmente en un segmento V único y/o variantes polimórficas de los mismos. En un caso, el segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina único es un segmento V_H1-69 humano y, además, el animal no humano comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unida operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-69 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante del ratón.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consisten esencialmente en un segmento V único y/o variantes polimórficas de los mismos. En un caso, el segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina único es un segmento V_H1-2 humano y, además, el animal no humano comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales y en donde el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unida operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-2 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante del ratón.

En un caso, se proporciona un linfocito B que comprende el gen reorganizado. En un caso específico, el linfocito B es, como se describe, de un ratón que se ha inmunizado con un antígeno de interés y el linfocito B codifica un anticuerpo que enlaza específicamente el antígeno de interés. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno. En un caso específico, el patógeno se selecciona de un virus de gripe, un virus de hepatitis (*p. ej.*, el virus de la hepatitis B o la hepatitis C), y un virus de inmunodeficiencia humana. En un caso específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de gran afinidad (*p. ej.*, aproximadamente 10^{-9} K_D o menor) mutado de forma somática que comprende una región variable de cadena ligera humana (*p. ej.*, una región variable de cadena ligera κ humana) que enlaza específicamente el antígeno de interés.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en donde el animal no humano comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera λ humana (Vλ). En un caso, el uno o más segmentos Vλ humanos están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un caso específico, los segmentos J son segmentos Jλ humanos. En otro caso específico, el animal no humano no muestra una cadena ligera κ. En otro caso específico, el animal no humano no comprende un locus variable de cadena ligera κ no humana o humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ de inmunoglobulina no humana funcional por uno o más segmentos Vλ de inmunoglobulina humana funcional. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ no humanos funcionales por un fragmento del grupo A del locus de cadena ligera λ humana. En un caso específico, el fragmento del grupo A del locus de cadena ligera λ humana comprende los segmentos génicos Vλ humanos Vλ3-27 aVλ3-1.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ no humanos funcionales por un fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana. En un caso específico, el fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana comprende los segmentos génicos Vλ humanos Vλ5-52 aVλ1-40.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ no humanos funcionales por un fragmento del grupo A y un fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana, en donde el resultado de la sustitución comprende los segmentos génicos Vλ humanos Vλ5-52 a Vλ3-1.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ no humanos funcionales por al menos 12 segmentos génicos Vλ humanos, al menos 28 segmentos génicos Vλ humanos o al menos 40 segmentos génicos Vλ humanos.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Jλ de inmunoglobulina no humana funcional por uno o más segmentos génicos Jλ de inmunoglobulina humana funcional. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Jλ de inmunoglobulina humana funcional. En varios casos, los segmentos génicos Jλ humanos funcionales incluyen Jλ1, Jλ2, Jλ3 y Jλ7.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende solo un segmento V_H único, en donde el segmento V_H único es un segmento V_H1-69 humano o un segmento V_H1-2 humano, además comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales y en donde el locus de la región V_H está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana, *p. ej.*, una secuencia génica constante no humana endógena. En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia V_H1-69 humana (o una secuencia V_H1-2 humana), una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante no humana endógena.

En un caso, se proporciona un linfocito B que comprende el gen reorganizado. En un caso específico, el linfocito B es, como se describe, de un animal no humano que se ha inmunizado con un antígeno de interés y el linfocito B codifica un anticuerpo que enlaza específicamente el antígeno de interés. En un caso, el antígeno es una proteína humana seleccionada de un ligando, un receptor de superficie celular y una proteína intracelular. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno. En un caso específico, el patógeno se selecciona de un virus de gripe, un virus de hepatitis (*p. ej.*, el virus de la hepatitis B o la hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un caso específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de gran afinidad (*p. ej.*, aproximadamente 10^{-9} K_D o menor) mutado de forma somática que comprende una región variable de cadena ligera humana (*p. ej.*, una región variable de cadena ligera λ humana) que enlaza específicamente el antígeno de interés.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmento V_H de inmunoglobulina restringida, en donde el animal no humano comprende un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano) en un transgen, en donde el segmento V_H1-69 humano está operativamente unido en el transgen a un segmento D_H humano o no humano y/o un segmento J humano o no humano, y el transgen además comprende un gen de la región constante humana o no humana o una región constante humana/no humana quimérica (*p. ej.*, una C_H1, bisagra, C_H2, C_H3 o una combinación de los mismos en donde al menos una secuencia es no humana, *p. ej.*, seleccionada de bisagra, C_H2 y C_H3 y/o bisagra). En un caso, el animal no humano es un ratón o una rata y el D, J y/o gen de la región constante no humano es un gen de rata o ratón o una rata o ratón/humano quimérico.

En un caso, el animal no humano comprende un transgen que comprende un locus de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende uno o más segmentos génicos Vλ de inmunoglobulina humana y segmentos génicos Jλ, o uno o más segmentos génicos Vκ de inmunoglobulina humana y segmentos génicos Jκ, y un gen de la región constante de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina humana, de tal forma que el transgen se reorganiza en el animal no humano para formar un gen de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina reorganizada. En varios casos, los segmentos génicos Vκ y Jκ humanos son los descritos en la presente memoria. En varios casos, los segmentos génicos Vλ y Jλ humanos son los descritos en la presente memoria.

En un caso específico, el animal no humano comprende un transgen que tiene un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un segmento V único que es un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano), uno o más segmentos D humanos, uno o más segmentos J humanos y un gen constante humano unido operativamente al locus variable de cadena pesada, como el que muestra el ratón del transgen un anticuerpo plenamente humano derivado del segmento V_H1-69 (o del segmento V_H1-2). En un caso, el animal no humano no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional. En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena no funcional que comprende una eliminación de un segmento J_H no humano endógeno y/o un segmento D_H no humano endógeno, de forma que el animal no humano es incapaz de reorganizar el locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena para formar un gen de anticuerpo no humano reorganizado. En un caso específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cambio unida operativamente a una región constante de cadena pesada de ratón endógeno. En un caso específico, la secuencia de cambio es una secuencia de cambio μ no humana (*p. ej.*, un ratón). En otro caso, el animal no humano además comprende la falta de un locus variable de cadena ligera endógena funcional seleccionado de un locus κ de inmunoglobulina y un locus λ de inmunoglobulina. En un caso específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia Jκ y/o Jλ, de forma que el animal no humano es incapaz de reorganizar una región variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena y/o

de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena para formar un gen de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena reorganizada y/o de cadena ligera de inmunoglobulina no humana endógena reorganizada.

En un caso, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena que da lugar a una inactivación funcional de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena. En un caso, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena que da lugar a una que da lugar a una inactivación funcional de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena.

En un caso, el animal no humano comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcionalmente silenciada y comprende un repertorio restringido de segmentos génicos variables de cadena pesada humana (*p. ej.*, no más de uno o no más de dos). En un caso, el silenciamiento funcional comprende una modificación de un locus génico variable de cadena pesada no humana endógena seleccionado de una eliminación, una inserción, una inversión y una combinación de las mismas.

En un caso, se proporciona un roedor que comprende un repertorio V_H de inmunoglobulina derivada de no más de un segmento V_H humano o uno o más polimorfismos de los mismos, de un segmento D seleccionado de un repertorio de uno o más segmentos D y de un segmento J derivado de un repertorio de uno o más segmentos J. En un caso, el roedor reorganiza el segmento V_H humano, un segmento D humano y un segmento J humano y forma una secuencia de cadena pesada humana reorganizada que está operativamente unida a una secuencia de región constante de un roedor o de un humano. En un caso, la secuencia de región constante de roedor y/o humano se selecciona de una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3 y una combinación de las mismas. En un caso, el roedor muestra una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende un dominio variable humano, en donde la cadena ligera es análoga a un dominio de cadena pesada humana derivado de la secuencia de cadena pesada humana reorganizada. En un caso, el roedor no muestra una secuencia de polipéptido seleccionada de un dominio variable de cadena pesada no humana, un dominio variable de cadena ligera no humana y una combinación de los mismos.

En un caso, el segmento V_H humano está presente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 o más variantes polimórficas, en donde cada una de las variantes polimórficas está operativamente unida a un segmento D y/o J de forma que cada una de las variantes polimórficas es capaz de reorganizar y formar un dominio variable de cadena pesada reorganizada con cualquiera del uno o más segmentos D y cualquiera del uno o más segmentos J. En un caso, el roedor es un ratón o una rata. En un caso, el repertorio de segmentos D comprende dos o más segmentos D. En un caso, el repertorio de segmentos J dos o más segmentos J. En un caso, los segmentos J y/o D son segmentos humanos.

En un caso, se proporciona un constructo de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un segmento V_H de inmunoglobulina humana único y/o variantes polimórficas de la misma y una o más secuencias D_H y una o más secuencias J, en donde el constructo comprende al menos una sección homóloga a un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina no humana o un punto de reconocimiento de recombinasa (*p. ej.*, un punto lox). En un caso, el segmento V es un segmento V_H1-69 o un segmento V_H1-2.

En un caso, se proporciona un constructo de ácido nucleico; que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina humana única, en donde el segmento V_H único es un segmento V_H1-69 (o V_H1-2). En un caso, el constructo comprende un punto de reconocimiento de recombinasa específica del punto. En un caso, el constructo comprende una primera sección homóloga del ratón aguas arriba del segmento V_H1-69 (o V_H1-2) y una segunda sección homóloga del ratón aguas abajo del segmento V_H1-69 (o V_H1-2), y en donde la primera sección homóloga del ratón es homóloga a la región de un cromosoma de ratón inmediatamente aguas arriba de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, pero no incluye un segmento variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón funcional. En un caso, el constructo comprende el Id. de sec. n.°: 3. En un caso, el constructo comprende el Id. de sec. n.°: 70.

En un caso, el segmento V_H único restringido está en un animal no humano, o el segmento V_H restringido está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana (*p. ej.*, *in situ* o en un transgen), y el animal no humano o el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana se selecciona de un animal o un locus de ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (*p. ej.*, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primate (*p. ej.*, tití, mono rhesus). En un caso específico, el locus o animal no humano es un locus de rata o de ratón.

En un caso, se proporciona un tejido o célula, en donde el tejido o la célula derivan de un animal no humano como se describe en la presente memoria, y comprende un repertorio de segmento V_H restringido. En un caso, el repertorio del segmento V_H está restringido a un miembro de la familia del segmento V_H único y/o a variantes polimórficas del mismo. En un caso específico, el segmento V único es un segmento V_H1-69 humano o un segmento V_H1-2 humano. En un caso, la célula o el tejido derivan del bazo, de un ganglio linfático o de la médula ósea del animal no humano.

En un caso, la célula es una célula ES. En un caso, la célula es un linfocito B. En un caso, la célula es una célula germinal.

En un caso, el tejido se selecciona del tejido epitelial, nervioso, muscular y conectivo. En un caso específico, el tejido es tejido reproductivo.

En un caso, el tejido y/o la célula derivados de un ratón como se describe en la presente memoria se aíslan para utilizarlos en uno o más ensayos *ex vivo*. En varios casos, el uno o más ensayos *ex vivo* incluyen medidas de las propiedades ópticas, mecánicas, eléctricas, térmicas o físicas, un procedimiento quirúrgico, medidas de las interacciones de distintos tipos de tejidos, desarrollo de técnicas de imagen o una combinación de los mismos.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

En un caso, se proporciona un embrión no humano que comprende segmentos V_H de cadena pesada restringida como se describen en la presente memoria. En un caso, el embrión comprende una célula ES donante que comprende el segmento V_H restringido y células del embrión hospedador.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

En un caso, una célula no humana comprende un cromosoma o un fragmento del mismo de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la célula no humana comprende un núcleo de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la célula no humana comprende el cromosoma o fragmento del mismo como resultado de una transferencia nuclear.

En un caso, se proporciona un núcleo derivado de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el núcleo es de una célula diploide que no es un linfocito B.

En un caso, se proporciona una célula totipotente, una célula pluripotente inducida o una célula pluripotente derivada de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso específico, la célula es una célula madre embrionaria (ES) de ratón.

En un caso, se proporciona una célula pluripotente inducida no humana que comprende un repertorio del segmento V_H restringido. En un caso, la célula pluripotente inducida se deriva de un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se proporciona un hibridoma o cuadroma, derivado de una célula de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el animal no humano es una rata o un ratón.

En un caso, se proporciona un linfocito de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el linfocito es un linfocito B.

En un caso, se proporcionan células de ratón y embriones de ratón, incluidos, aunque no de forma limitativa, las células ES, las células pluripotentes, y las células pluripotentes inducidas, que comprenden modificaciones genéticas como se describen en la presente memoria. Se proporcionan células que son XX y células que son XY. También se proporcionan células que comprenden un núcleo que contiene una modificación como se describe en la presente memoria, *p. ej.*, una modificación introducida en una célula mediante inyección pronuclear.

En un caso, se describe una secuencia de dominio variable de anticuerpo creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe una terapéutica humana que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende una secuencia derivada de un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un método para obtener una secuencia de región variable de anticuerpo de un animal no humano, en donde la secuencia de la región variable del anticuerpo deriva de un segmento V_H1-69 humano o de un segmento V_H1-2, en donde el método comprende (a) inmunizar un animal no humano con un antígeno de interés, en donde el animal no humano comprende una sustitución del locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos variables no humanos por un segmento variable humano único, en donde el segmento variable humano único es un segmento V_H1-69 o un segmento V_H1-2 y en donde el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que no derive de un segmento V_H1-69 humano o de un segmento V_H1-2; (b) permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; e (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano, en donde el anticuerpo enlaza el antígeno de interés.

En un caso, el segmento variable humano único es un segmento V_H1-69;

En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo se deriva del Id. de sec. n.°: 34. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo es idéntica en al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 34. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo comprende el Id. de sec. n.°: 34.

En un caso, el segmento variable humano único es un segmento V_H1-2;

En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo se deriva del Id. de sec. n.°: 60. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo es idéntica en al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 60. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo comprende el Id. de sec. n.°: 60.

En un caso, la respuesta inmunitaria al antígeno se caracteriza por un título de anticuerpo que es aproximadamente $6x10^4$ a aproximadamente $5x10^5$ veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso específico, el título de anticuerpo es aproximadamente $1x10^5$ a aproximadamente $2x10^5$ veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso específico, el título de anticuerpo es aproximadamente $1,5x10^5$ veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso, el antígeno es un receptor de superficie de célula humana.

En un caso, se describe un método para generar un repertorio de regiones variables de anticuerpo humano en un animal no humano, en donde las regiones variables de cadena pesada humana del repertorio derivan del mismo miembro de familia genética V_H y uno de una pluralidad de segmentos D_H y uno de una pluralidad de segmentos J_H, en donde el repertorio se caracteriza por tener secuencias FR1 (marco 1), CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de inmunoglobulina de cadena pesada de un miembro de familia genética V_H único. En un caso, el repertorio se caracteriza también por tener una pluralidad de secuencias CDR3 + FR4 diferentes.

En un caso, la familia genética V_H única se selecciona de la familia V_H 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En un caso específico, la familia genética V_H única es la familia V_H 1. En un caso, el miembro de la familia genética V_H única se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. En un caso específico, el miembro de la familia genética V_H única es V_H1-69. En un caso específico, el miembro de la familia genética V_H única es V_H1-2.

En un caso, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de un segmento V_H1-69. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de Id. de sec. n.°: 35. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de Id. de sec. n.°: 35.

En un caso, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de un segmento V_H1-2. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas deSEQ ID NO: 61. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de Id. de sec. n.°: 61.

En un caso, se describe un sistema biológico (es decir, *in vivo*) para generar una pluralidad de secuencias CDR3 humanas diferentes que reflejen una pluralidad de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único con una pluralidad de segmentos D y J humanos, en donde el sistema genera dominios variables de cadena pesada humana caracterizados por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que son idénticas, pero con hipermutaciones somáticas, en donde los dominios variables de cadena pesada se caracterizan por tener hipermutaciones somáticas y derivar de un segmento génico V_H humano único y de una pluralidad de segmentos D y J humanos; en donde el sistema comprende un animal no humano modificado genéticamente (*p. ej.*, un roedor, *p. ej.*, un ratón o una rata) como se describe en la presente memoria.

En un caso, el segmento génico V_H humano único se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. En un caso, el segmento génico V_H humano único es V_H1-69. En un caso, el segmento génico V_H humano único es V_H1-2. En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la tabla 1. En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la tabla 2. En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la tabla 3.

En un caso, se describe un método *in vivo* para generar una pluralidad de secuencias CDR de cadena pesada derivadas de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único con una pluralidad de segmentos D y J humanos, en donde el método genera dominios variables de cadena pesada humana caracterizados por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que son idénticas pero con hipermutaciones somáticas, en donde los dominios variables de cadena pesada se caracterizan por tener hipermutaciones somáticas y derivar de un segmento génico V_H humano único y de una pluralidad de segmentos D y J humanos; en donde el sistema comprende un animal no humano modificado genéticamente (*p. ej.*, un roedor, *p. ej.*, un ratón o una rata) como se describe en la presente memoria.

En un caso, el método comprende la exposición de un animal no humano como se describe en la presente memoria a un antígeno de interés, lo que permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, en donde la respuesta inmunitaria genera una pluralidad de secuencias CDR de cadena pesada derivadas de las reorganizaciones del segmento génico V_H humano único con uno de los segmentos D humanos y uno de los segmentos J humanos, y la identificación de un conjunto de CDR de cadena pesada que se enlazan al antígeno. En un caso, el método comprende el aislamiento de una secuencia de ácido nucleico del animal que codifica un dominio V_H humano que comprende CDR de cadena pesada.

En un caso, las secuencias CDR de cadena pesada derivan de una reorganización de un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, las secuencias CDR de cadena pesada derivan de una reorganización de un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se describe un método para generar una pluralidad de secuencias CDR3 y FR4 diferentes en un animal no humano, lo que comprende exponer un animal no humano que comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un repertorio de segmento V_H restringido a un miembro de la familia del segmento V_H único para un antígeno de interés, lo que permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, en donde la respuesta inmunitaria genera un repertorio de linfocito B cuyos dominios variables de cadena pesada derivan de un miembro de la familia del segmento V_H único y que comprende una pluralidad de secuencias CDR3 y FR4 diferentes.

En un caso, el miembro de la familia del segmento V_H único es humano. En un caso, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata, y un conejo. En un caso, el antígeno de interés se selecciona de un ligando, un receptor, una proteína intracelular y una proteína secretada. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, el miembro de la familia genética V_H humana única se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único es V_H1-69. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único es V_H1-2. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la tabla 1. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la tabla 2. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la tabla 3.

En un caso, se describe una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de inmunoglobulina creada en un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe una secuencia de aminoácido de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina o de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe una secuencia de nucleótido de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina o de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica una región variable de un anticuerpo creado en un no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un anticuerpo o un fragmento que se enlaza al antígeno del mismo (*p. ej.*, Fab, $F(ab)_2$, scFv) creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un ratón que tiene un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida caracterizado por la presencia de un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el segmento génico V_H humano único es un locus de ratón endógeno y el segmento génico V_H está unido operativamente al uno o más segmentos génicos D_H humanos, el uno o más segmentos génicos J_H humanos y a un gen constante de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En un caso, el ratón además comprende un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada que comprende uno o más segmentos génicos $V_L$humanos y uno o más segmentos génicos J_L humanos, en donde los segmentos génicos humanos V_L y J_L están unidos operativamente a un gen de la región constante de la cadena ligera de inmunoglobulina no humana. En un caso específico, los segmentos génicos V_L y J_L humanos están en un locus de cadena ligera de ratón endógeno, y en donde el gen de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina no humana es un gen de ratón.

En un caso, el locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada está en un transgen, y el gen de región constante se selecciona de un ratón, una rata y un humano.

En un caso, los segmentos génicos V_L y $J_L$son segmentos génicos Vκ y Jκ. En un caso, los segmentos génicos V_L y J_{LL} son segmentos génicos Vλ y Jλ.

En un caso, se describe un animal no humano con un repertorio de linfocitos B que expresa dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina derivados de un miembro de la familia del segmento V único. En un caso, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 % del repertorio de linfocitos B del animal no humano con el dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina expresado en el repertorio de linfocitos B se deriva del mismo miembro de la familia del segmento V. En un caso específico, el porcentaje es al menos 90 %. En un caso, el repertorio de linfocitos B consta esencialmente de linfocitos B (sanguíneos) periféricos. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B esplénicos. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B de médula ósea. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B periféricos, linfocitos B esplénicos y linfocitos B de médula ósea.

En un caso, se describe un animal no humano genéticamente modificado, en donde más del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más del 90 % de los linfocitos B del animal no humano que expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina derivado de un miembro de la familia del segmento génico V_H único. En un caso, al menos 75 %

de los linfocitos B del animal no humano que expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina derivado de un miembro de la familia del segmento génico V_H único. En un caso específico, el porcentaje es al menos 90 %. En un caso, todos los linfocitos B expresan un dominio de cadena pesada derivado de un miembro de la familia genética V_H único.

En un caso, se describe un ratón genéticamente modificado que genera una población de linfocitos B específicos de antígeno en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés, en donde al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más del 90 % de dicha población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina derivadas, todas ellas, del mismo segmento génico V_H. En un caso, al menos 75 % de la población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina derivadas del mismo segmento génico V_H. En un caso, todos los linfocitos B específicos de antígeno expresan una cadena pesada derivada del mismo segmento génico V_H.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio restringido del segmento génico V_H, en donde la restricción es a un segmento génico humano V_H1-69 o a un segmento génico V_H1-69 idéntico en al menos aproximadamente 75,5 %, 76,5 %, 86,7 %, 87,8 %, 94,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % a un segmento génico V_H1-69*01. En un caso específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes de V_H1-69 de la Fig. 15.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio restringido del segmentosgénico V_H, en donde la restricción es a un segmento génico humano V_H1-2 o a un segmento génico V_H1-2 idéntico al menos 94,9 %, 95,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % a un segmento génico V_H1-2. En un caso específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes de V_H1-2 de la Fig. 18.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo que tiene como característica una mayor proporción de linfocitos B maduros a inmaduros, en comparación con un ratón de tipo natural. En un caso específico, la relación se calcula a partir de los linfocitos B recolectados del bazo. En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B maduros de aproximadamente $1x10^7$. En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B inmaduros de aproximadamente $0,5x10^7$. En un caso, el ratón muestra una relación de linfocitos B maduros a inmaduros en el bazo que es aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 2 veces mayor que la que muestra un ratón de tipo natural.

En un caso, la relación se calcula a partir de los linfocitos B recolectados de la médula ósea. En un caso específico, el ratón muestra una población de linfocitos B maduros de aproximadamente $3x10^5$. En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B inmaduros de aproximadamente $7x10^5$. En un caso, el ratón muestra una relación de linfocitos B maduros a inmaduros en la médula ósea que es aproximadamente de 3 o aproximadamente 3,3 veces mayor que la que muestra un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo que tiene como característica un mayor número de prolinfocitos B en la médula ósea, en comparación con un ratón de tipo natural. En un caso específico, el ratón muestra una población de prolinfocitos B en la médula ósea que es aproximadamente de 2,5 a aproximadamente 3 veces mayor que la que muestra en la médula ósea un ratón de tipo natural. En un caso específico, el ratón muestra una población de prolinfocitos B en la médula ósea que es aproximadamente 2,75 veces mayor que la que muestra en la médula ósea un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo con una característica seleccionada del grupo formado por una población de linfocitos B esplénicos $CD19^+$ con aproximadamente un 80 % por linfocitos B de tipo natural, una población de linfocitos T esplénicos $CD3^+$ aproximadamente igual a la del ratón de tipo natural, y una combinación de las mismas.

En un caso, el ratón comprende una población de linfocitos en la que el porcentaje de linfocitos B $CD19^+$ B en el bazo es aproximadamente igual a la del ratón de tipo natural. En un caso, el número de linfocitos B $CD19^+$ B por bazo del ratón es al menos aproximadamente 50 % del número de linfocitos B $CD19^+$ B por bazo de un ratón de tipo natural.

En un caso, el animal no humano comprende al menos aproximadamente 75 % a aproximadamente 80 % de linfocitos B $CD19^+$ B en la médula ósea, en comparación con un ratón de tipo natural.

En un caso, el número total de células óseas $CD19^+$ por fémur del ratón no es inferior a aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 75 % del número total de las células de médula ósea $CD19^+$ en un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón expresa IgD e IgM a aproximadamente el mismo nivel observado en un ratón de tipo natural.

En un caso, se describe un ratón que comprende un repertorio restringido de segmento V_H humano y un locus de segmento variable de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada, en donde la relación entre las cadenas ligeras λ a κ expresada en el ratón es aproximadamente igual que en el ratón de tipo natural.

En un caso, se describe un ratón que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina, caracterizado por la presencia de un segmento génico V_H único, uno o más segmentos génicos D_H, y uno o más segmentos génicos J_H, en donde el segmento génico V_H único es un segmento génico V_H polimórfico.

En un caso, el segmento génico V_H polimórfico es un segmento génico V_H humano asociado a un elevado número de copias en las poblaciones humanas. En un caso, el segmento génico V_H humano se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-23 o una variante polimórfica de los mismos. En un caso específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69. En otro caso específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-2.

En un caso, el segmento génico V_H único está unido operativamente a un gen de región constante de inmunoglobulina humana/de ratón quimérica, de ratón, humana. En un caso específico, el gen de región constante de inmunoglobulina es un gen de región constante de ratón. En un caso, el gen constante de inmunoglobulina comprende una secuencia humana seleccionada de una C_H1 humana, una bisagra humana, una C_H2 humana, una C_H3 humana y una combinación de las mismas. En un caso, el gen constante del ratón está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En un caso, el ratón también además comprende un segmento génico V_L de inmunoglobulina humana unido operativamente a un segmento génico J y a un gen constante de la cadena ligera. En un caso específico, el segmento génico V_L y/o el segmento génico J se seleccionan de un segmento génico κ humano y un segmento génico λ humano. En un caso, los segmentos génicos J y/o V_L son segmentos génicos κ humanos.

En varios casos, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos.

En varios casos, el animal no humano comprende un locus génico variable de cadena pesada endógena inactivada. En varios casos, el locus génico variable de la cadena pesada endógena inactivada no está unido operativamente a un gen endógeno de la región constante de la cadena pesada.

En un caso, se describe un ratón caracterizado por la expresión de inmunoglobulina sérica formada, en más de un 80 %, por un dominio variable de cadena pesada humana y un dominio variable de cadena ligera humana análoga, en donde el dominio variable de cadena pesada humana se deriva de un repertorio de segmento génico V_H compuesto esencialmente por un segmento génico V_H humano único y/o variantes polimórficas del mismo.

En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H1-69 humano y/o una variante polimórfica del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H1-2 humano y/o una variante polimórfica del mismo.

En un caso, se describe un ratón que comprende, en su línea germinal, una sustitución en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos por un segmento génico V_H humano único y/o variantes polimórficas del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H1-69 humano y/o una variante polimórfica del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H1-2 humano y/o una variante polimórfica del mismo.

En un caso, el ratón además comprende una sustitución en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos por uno o más segmentos génicos V_H humanos. En un caso específico, el ratón además comprende uno o más segmentos génicos J_L humanos unidos operativamente a los segmentos génicos V_L humanos.

En un caso, se describe el uso de un ratón en la presente memoria para crear una secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia comprende un segmento génico V_H1-69 reorganizado. En un caso, la secuencia comprende un segmento génico V_H1-2 reorganizado.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al segmento génico V_H1-69 humano. En un caso específico, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 34. En varios casos, el segmento génico V_H1-69 humano se identifica en la tabla 2.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina codifica una secuencia de aminoácido que es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 35.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al segmento génico V_H1-2 humano. En un caso específico, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 60. En varios casos, el segmento génico V_H1-2 humano se identifica en la tabla 3.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina codifica una secuencia de aminoácido que es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.°: 61.

En un caso, se describe el uso de un ratón para crear un fragmento Fab totalmente humano o un fragmento $F(ab)_2$ totalmente humano como se describe en la presente memoria. En un caso, los fragmentos Fab o F(ab)2 totalmente humanos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado. En un caso, los fragmentos Fab o F(ab)2 totalmente humanos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso, se describe el uso de un ratón para crear una línea celular inmortalizada como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe el uso de un ratón para crear un hibridoma o un cuadroma como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe el uso de un ratón para crear una biblioteca de fagos que contiene las regiones variables de cadena pesada humana y de cadena ligera humana como se describe en la presente memoria.

En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.°: 34, Id. de sec. n.°: 36, Id. de sec. n.°: 38, Id. de sec. n.°: 40, Id. de sec. n.°: 42, Id. de sec. n.°: 44, Id. de sec. n.°: 46, Id. de sec. n.°: 48, Id. de sec. n.°: 50, Id. de sec. n.°: 52, Id. de sec. n.°: 54, Id. de sec. n.°: 56 o Id. de sec. n.°: 58.

En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.°: 35, Id. de sec. n.°: 37, Id. de sec. n.°: 39, Id. de sec. n.°: 41, Id. de sec. n.°: 43, Id. de sec. n.°: 45, Id. de sec. n.°: 47, Id. de sec. n.°: 49, Id. de sec. n.°: 51, Id. de sec. n.°: 53, Id. de sec. n.°: 55, Id. de sec. n.°: 57 o Id. de sec. n.°: 59.

En un caso, todas regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.°: 60, Id. de sec. n.°: 62, Id. de sec. n.°: 64, Id. de sec. n.°: 66 o Id. de sec. n.°: 68.

En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.°: 61, Id. de sec. n.°: 63, Id. de sec. n.°: 65, Id. de sec. n.°: 67 o d. de sec. n.°: 69.

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar un linfocito del ratón inmunizado en (a), (c) exponer al linfocito a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable, del linfocito, y generar así una secuencia de la región variable.

En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla del bazo del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de un ganglio linfático del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de la médula ósea del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de la sangre del ratón.

En un caso, el anticuerpo marcado es un anticuerpo conjugado con un fluoróforo. En un caso, se seleccionan el uno o más anticuerpos conjugados con un fluoróforo de IgM, IgG y/o una combinación de las mismas.

En un caso, el linfocito es un linfocito B.

En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable comprende una secuencia de la región variable de cadena pesada. En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable comprende una secuencia de la región variable de cadena ligera. En un caso específico, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es una secuencia de la región variable de la cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera κ y una cadena pesada.

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena ligera κ y de cadena pesada para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar el bazo del ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B del bazo a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ, del linfocito B, y generar así secuencias de la región variable de la cadena ligera κ y la cadena pesada.

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar uno o más ganglios linfáticos del

ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B de los ganglios linfáticos a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar un secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ, del linfocito B, y generar así secuencia de la región variable de la cadena pesada y la cadena ligera κ.

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena ligera κ y de cadena pesada para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar la médula ósea del ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B de la médula ósea a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ, del linfocito B, y generar así secuencias de la región variable de la cadena ligera κ y la cadena pesada. En varios casos, se seleccionan el uno o más anticuerpos marcados de IgM, IgG y/o una combinación de las mismas.

En varios casos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, incluidos, *p. ej.*, un antígeno viral. Los patógenos virales son, *p. ej.*, los de las familias Adenoviridae, bacteria Picornaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Papovaviridae, Polyomavirus, Rhabdoviridae y Togaviridae. Estos ejemplos de virus tienen habitualmente una longitud de 20-300 nanómetros. En varios casos, el antígeno de interés es un antígeno viral seleccionado de un virus de la hepatitis (*p. ej.*, VHC, VHB, *etc.*), un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la gripe (*p. ej.*, el H1N1).

En varios casos, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, lo que además comprende fusionar las secuencias amplificadas de la región variable de cadena pesada y cadena ligera con secuencias de región constante de cadena pesada y cadena ligera humanas, expresar las secuencias de cadena pesada y cadena ligera fusionadas en una célula, y recuperar las secuencias de cadena pesada y cadena ligera expresadas, generando así un anticuerpo humano.

En varios casos, las regiones constantes de cadena pesada humana se seleccionan de IgM, IgD, IgA, IgE e IgG. En varios casos específicos, la IgG se selecciona de una IgG1, una IgG2, una IgG3 y una IgG4. En varios casos, la región constante de cadena pesada humana comprende una secuencia C_H1, una bisagra, una secuencia C_H2, una secuencia C_H3, una secuencia C_H4 o una combinación de las mismas. En varios casos, la región constante de cadena ligera es una región constante κ de inmunoglobulina. En varios casos, la célula se selecciona de una célula HeLa, una célula DU145, una célula Lncap, una célula MCF-7, una célula MDA-MB-438, una célula PC3, una célula T47D, una célula THP-1, una célula U87, una célula SHSY5Y (neuroblastoma humano), una célula Saos-2, una célula Vero, una célula CHO, una célula GH3, una célula PC12, una célula de retina humana (*p. ej.*, una célula PER.C6™) y una célula MC3T3. En un caso específico, la célula es una célula CHO.

En un caso, se describe un método para generar un anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra un antígeno de interés, que comprende los pasos de inmunización de un ratón con el antígeno como se describe en la presente memoria, el aislamiento de al menos una célula del ratón que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, el cultivo de al menos una célula que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, y la obtención de dicho anticuerpo.

En un caso, el anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano comprende un dominio variable de cadena pesada humana fusionado con un gen constante de cadena pesada de ratón o de rata, y un dominio variable de cadena ligera humana fusionado con un gen constante de cadena ligera de ratón, de rata o humano. En un caso específico, el domino variable de cadena pesada humana contiene un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado o un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, el cultivo de al menos una célula productora del anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno se lleva a cabo en al menos una célula de hibridoma generada de al menos una célula aislada del ratón.

En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un método para generar un anticuerpo totalmente humano específico contra un antígeno de interés, que comprende los pasos de inmunización de un ratón con el antígeno como se describe en la presente memoria, el aislamiento de al menos una célula del ratón que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, la generación de al menos una célula que produzca un anticuerpo totalmente humano a partir del anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno, y el cultivo de al menos una célula que produzca el anticuerpo totalmente humano, y la obtención de dicho anticuerpo totalmente humano.

En varios casos, la al menos una célula aislada del ratón y productora de un anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno es un esplenocito o un linfocito B.

En varios casos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

En varios casos, el anticuerpo comprende un domino variable de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado o un segmento génico V_H1-2 humano.

En varios casos, la inmunización con el antígeno de interés se lleva a cabo con proteínas, ADN, una combinación de ADN y proteínas, o células que expresan el antígeno. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para crear una secuencia de ácido nucleico que codifique una región variable de inmunoglobulina o un fragmento de la misma. En un caso, se utiliza la secuencia de ácido nucleico para crear un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En un caso, el ratón se utiliza para crear una proteína de unión a antígeno seleccionada de un anticuerpo, un anticuerpo multiespecífico (*p. ej.*, un anticuerpo biespecífico), un scFv biespecífico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, un V-NAR, un V_{HH}, un V_L, un F(ab), un F(ab)$_2$, una DVD (*es decir*, una proteína de unión a antígeno con dos dominios variables), y una SVD (*es decir*, una proteína de unión a antígeno con un dominio variable único) o un captador biespecífico de linfocitos T (BiTE).

En un caso, se describe un método para crear una proteína de unión a antígeno humana, que comprende exponer a un animal no humano genéticamente modificado a un antígeno de interés, como se describe en la presente memoria, para permitir que el animal no humano genéticamente modificado desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno; obtener del animal no humano genéticamente modificado una secuencia de ácido nucleico del dominio variable de cadena pesada que codifica un dominio variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés; la clonación de la secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada en una secuencia de región constante humana; y la expresión en una célula de mamífero de un anticuerpo que comprende la secuencia de dominio variable de cadena pesada humana y la secuencia de región constante humana. En un caso, la célula de mamífero es una célula CHO. En un caso, el animal no humano genéticamente modificado comprende un repertorio de segmentos génicos V_H humanos que consiste específicamente en un segmento génico V_H humano único, presente de forma opcional en dos o más variantes polimórficas del mismo, unido operativamente a uno o más segmentos D y/o J humanos. En un caso, el repertorio de segmento génico V_H humano está en un locus de segmento V_H endógeno no humano. En un caso, el repertorio de segmento génico V_H humano está en un locus que no es un locus de segmento V_H endógeno. En un caso, el segmento génico V_H humano se reorganiza con un segmento D humano y un segmento J humano para formar un gen VDJ humano reorganizado unido operativamente a una secuencia de región constante, en donde la secuencia de región constante se selecciona de una secuencia humana y una secuencia de roedor (*p. ej.*, una secuencia de ratón, rata o hámster). En un caso, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3 y una combinación de las mismas. En un caso específico, la secuencia de región constante comprende una C_H1, una bisagra, una C_H2 y una C_H3. En un caso, el dominio variable humano y la secuencia constante se expresan en la célula de mamífero con un dominio variable de cadena ligera humana análoga obtenida del mismo ratón (*p. ej.*, una secuencia obtenida del mismo linfocito B que la secuencia de dominio variable humana); en un caso, la secuencia que codifica el dominio variable de cadena ligera humana, obtenida del ratón, se fusiona a continuación con una secuencia que codifica una secuencia constante de cadena ligera humana, y la secuencia de cadena ligera y la secuencia de cadena pesada se expresan en la célula de mamífero.

En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un método para crear un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo que se une a un antígeno de interés, que comprende expresar en una sola célula (a) una primera secuencia V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en donde la primera secuencia V_H se fusiona con una secuencia génica C_H; y (b) una secuencia génica V_L de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en donde la secuencia génica V_L se fusiona con una secuencia génica C_L humana; manteniendo la célula en condiciones suficientes para expresar un anticuerpo; y aislando el dominio variable de cadena pesada de anticuerpo. En un caso, la secuencia génica V_L es análoga a la primera secuencia V_H.

En un caso, la célula comprende una segunda secuencia génica V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en donde la segunda secuencia génica V_H se fusiona con una secuencia génica C_H, en donde la primera secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un primer epítopo, y la segunda secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un segundo epítopo, que no es idéntico al primer epítopo.

En un caso, todas las secuencias de región constante son secuencias de región constante humanas. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe un método para crear un anticuerpo biespecífico humano, que comprende crear el anticuerpo biespecífico utilizando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano, como se describe en la presente memoria.

En un caso, el método comprende (a) identificar un linfocito seleccionado clónicamente de un animal no humano previamente expuesto a un antígeno de interés y al que se ha permitido desarrollar una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, y en donde el linfocito expresa un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés; (b) obtener del linfocito o del anticuerpo una secuencia de nucleótidos que codifique una región variable de cadena pesada humana que se una específicamente al antígeno de interés, y (c) emplear la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena

pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés para crear el anticuerpo biespecífico. En un caso específico, la región variable de cadena pesada humana comprende un segmento génico V_H1-2 o V_H1-69 reorganizado.

En un caso, los pasos (a) a (c) se llevan a cabo la primera vez para un primer antígeno de interés, con el fin de generar una primera secuencia de región variable de cadena pesada humana, y los pasos (a) a (c) se llevan a cabo una segunda vez para un segundo antígeno de interés, con el fin de generar una segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana; en donde la primera secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una primera región constante de cadena pesada humana para formar una primera cadena pesada humana, la segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una segunda región constante de cadena pesada humana para formar una segunda cadena pesada humana, en donde la primera y la segunda cadenas pesadas humanas se expresan en presencia de una cadena ligera humana única expresada a partir de un segmento génico Vκ1-39 humano reorganizado o un segmento génico Vκ3-20 humano. En un caso específico, la cadena ligera humana única comprende una secuencia de línea germinal.

En un caso, el método comprende (a) clonar regiones variables de cadena pesada de linfocitos B de un animal no humano como se describe en la presente memoria que se ha expuesto a un primer antígeno de interés, y del mismo animal no humano, o de un animal no humano diferente que sea genéticamente igual y se haya expuesto a un segundo antígeno de interés; y (b) expresar en una célula las regiones variables de cadena pesada con (a) la misma región constante de cadena pesada y la misma cadena ligera para formar un anticuerpo biespecífico.

En un caso, se describe un uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un caso, se describe un uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria, para obtener una célula que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un dominio variable de anticuerpos humanos. En un caso, el dominio variable comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un anticuerpo humano, que comprende la formación del anticuerpo utilizando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el anticuerpo humano es un anticuerpo biespecífico humano. En un caso específico, el anticuerpo biespecífico comprende un domino variable de cadena pesada derivado de un segmento génico V_H1-2 o V_H1-69 humano reorganizado. En un caso, las secuencias génicas de regiones variables humanas comprenden un segmento génico V_H1-2 o V_H1-69 humano reorganizado.

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para seleccionar un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un caso, se describe el uso del ratón como se describe en la presente memoria para la elaboración de un medicamento (*p. ej.* una proteína fijadora de antígenos), o para la elaboración de una secuencia que codifica una secuencia variable de un medicamento (*p. ej.* una proteína fijadora de antígenos), para el tratamiento de una enfermedad o trastorno humano. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_H humano polimórfico. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se describe una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina formado en un ratón como se describe en la presente memoria. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En otro caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado. En otro caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado.

En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que es análogo a un dominio variable de cadena pesada humana que comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que es análogo a un dominio variable de cadena pesada humana que comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso, se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para formar una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ

que comprende un segmento génico Vκ humano reorganizado seleccionado de Vκ4-1, Vκ5-2, Vκ7-3, Vκ2-4, Vκ1-5, Vκ1-6, Vκ3-7, Vκ1-8, Vκ1-9, Vκ2-10, Vκ3-11, Vκ1-12, Vκ1-13, Vκ2-14, Vκ3-15, Vκ1-16, Vκ1-17, Vκ2-18, Vκ2-19, Vκ3-20, Vκ6-21, Vκ1-22, Vκ1-23, Vκ2-24, Vκ3-25, Vκ2-26, Vκ1-27, Vκ2-28, Vκ2-29, Vκ2-30, Vκ3-31, Vκ1-32, Vκ1-33, Vκ3-34, Vκ1-35, Vκ2-36, Vκ1-37, Vκ2-38, Vκ1-39 y Vκ2-40.

En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para formar un dominio variable de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico Vκ humano reorganizado seleccionado de Vκ4-1, Vκ5-2, Vκ7-3, Vκ2-4, Vκ1-5, Vκ1-6, Vκ3-7, Vκ1-8, Vκ1-9, Vκ2-10, Vκ3-11, Vκ1-12, Vκ1-13, Vκ2-14, Vκ3-15, Vκ1-16, Vκ1-17, Vκ2-18, Vκ2-19, Vκ3-20, Vκ6-21, Vκ1-22, Vκ1-23, Vκ2-24, Vκ3-25, Vκ2-26, Vκ1-27, Vκ2-28, Vκ2-29, Vκ2-30, Vκ3-31, Vκ1-32, Vκ1-33, Vκ3-34, Vκ1-35, Vκ2-36, Vκ1-37, Vκ2-38, Vκ1-39 y Vκ2-40.

En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada humana se caracteriza por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que se derivan de un segmento génico V_H humano polimórfico. En un caso específico, el segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23 humano. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se describe un método para formar una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano, cuyo método comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés y obtener de ahí una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que se une al antígeno de interés. En un caso, el método además comprende la formación de una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_L humano que es análogo al dominio V_H humano, y comprende aislar un linfocito B que codifica el dominio V_H humano y el dominio V_L humano y obtener de ahí la secuencia de los dominios variables de cadena pesada y ligera. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o V_H1-2 humano reorganizado. En diversos casos, el dominio V_H humano se selecciona de un dominio Vκ humano o Vλ humano.

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un producto terapéutico humano, que comprende inmunizar al animal no humano con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria y obtener del animal una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une al antígeno de interés, y emplear el dominio variable de inmunoglobulina en un producto terapéutico humano. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o V_H1-2 humano reorganizado. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable de cadena ligera se deriva de un segmento génico Vκ humano o Vλ humano reorganizado.

En un caso, se describe un método para formar un producto terapéutico humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria y obtener del animal una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une al antígeno de interés, y emplear el dominio variable de inmunoglobulina en un producto terapéutico humano. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o V_H1-2 humano reorganizado. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable de cadena ligera se deriva de un segmento génico Vκ humano o Vλ humano reorganizado.

En un caso, se describe un método para formar una proteína humana fijadora de antígenos, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal desarrolle una respuesta inmunitaria, obtener del ratón una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une específicamente al antígeno de interés, clonar la secuencia de ácido nucleico en un vector adecuado para la expresión del ácido nucleico, en donde la secuencia de ácido nucleico se clona en un marco con una secuencia de ácido nucleico que codifica una región constante de inmunoglobulina humana o un fragmento funcional de la misma, e insertar el vector en una célula de mamífero, y mantener la célula

en condiciones adecuadas para expresar una proteína fijadora de antígenos que comprende el dominio variable de inmunoglobulina y la región constante de inmunoglobulina o el fragmento funcional de la misma. En un caso, la proteína fijadora de antígenos es un anticuerpo humano. En un caso específico, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera obtenidos de un ratón como se describe en la presente memoria. En un caso específico, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada obtenido de un ratón como se describe en la presente memoria. En diversos casos, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso, se describe una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano fijador de antígenos formado en un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la secuencia de ácido nucleico codifica un dominio V_H de inmunoglobulina humana. En un caso, la secuencia de ácido nucleico codifica un dominio V_H de inmunoglobulina humana y un dominio V_L humano análogo. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso, se describe un método para la preparación de un anticuerpo humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria, extraer un linfocito (*p. ej.*, un linfocito B) del animal inmunizado, fusionar el linfocito con una célula de mieloma para formar una célula de hibridoma, obtener de la célula de hibridoma una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano y un dominio V_L humano, clonar la secuencia de ácido nucleico en un marco (*es decir*, en unión operativa) con una secuencia de región constante humana para crear una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, y expresar las cadenas pesada y ligera en una célula capaz de expresar el anticuerpo plenamente humano. En un caso, la célula es una célula CHO. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o de un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso se describe un método para la preparación de un anticuerpo humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria, extraer un linfocito (*p. ej.*, un linfocito B) del animal inmunizado, obtener del linfocito una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano y un dominio V_L humano, clonar la secuencia de ácido nucleico en un marco (*es decir*, en unión operativa) con una secuencia de región constante humana para crear una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, y expresar las cadenas pesada y ligera en una célula capaz de expresar el anticuerpo plenamente humano. En un caso, el linfocito se obtiene del bazo de un animal no humano. En un caso, la célula es una célula CHO. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o de un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En diversos casos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a sujetos humano como se describe en la presente memoria. En diversos casos, el antígeno de interés es un virus capaz de infectar a un ser humano. Entre los ejemplos de antígenos que se pueden emplear en los método y usos descritos en la presente memoria se incluyen microbios o microorganismos como un virus, bacteria, prion u hongo o cualquier otro patógeno que provoque enfermedades en el ser humano. Un experto, tras leer la descripción, valorará los patógenos humanos que serán aplicables para los métodos y usos descritos en la presente memoria. Los diversos casos se pueden utilizar juntos, salvo que se indique expresamente lo contrario o el contexto impida claramente el uso conjunto.

Breve descripción de las figuras

En la **Fig. 1** se muestra una ilustración general, que no está a escala, de una serie de pasos de direccionamiento y manipulación molecular empleados para formar un vector de direccionamiento para la construcción de un locus de cadena pesada modificado que contiene un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En la **Fig. 2** se muestra una ilustración general, que no está a escala, de una serie de pasos de direccionamiento y manipulación molecular empleados para formar un vector de direccionamiento para la construcción de un locus de cadena pesada modificado que contiene un segmento génico V_H1-2 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En la **Fig. 3** se muestran gráficos de perfiles de esplenocitos con fijación de ventana para linfocitos aislados y teñidos para CD19 (linfocito B) y CD3 (linfocito T) de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **Fig. 4A** se muestra, a la izquierda, el porcentaje de linfocitos B CD19$^+$ en bazos obtenidos de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO). A la derecha se muestra el número de linfocitos B CD19$^+$ por bazo tanto para los ratones de tipo natural (WT) como para los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **Fig. 4B** se muestra, a la izquierda, el porcentaje de linfocitos B $CD19^+$ B en médula ósea obtenida del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO). A la derecha se muestra el número de linfocitos B $CD19^+$ por fémur tanto para los ratones de tipo natural (WT) como para los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 5** se muestran gráficos de perfiles de esplenocitos con fijación de ventana para linfocitos B $CD19^+$ y teñidos para la expresión de Igλ+ e Igκ+ de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 6** se muestran gráficos de perfiles de esplenocitos con fijación de ventana para linfocitos B $CD19^+$ y teñidos para inmunoglobulina D (IgD) e inmunoglobulina M (IgM) de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 7** se muestra el número de linfocitos B de transición ($CD19^+IgM^{hi}IgD^{int}$), linfocitos B maduros ($CD19^+IgM^{int}IgD^{hi}$), y la proporción de linfocitos B maduros a inmaduros en bazos obtenidos de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 8** se muestran gráficos de perfiles de médula ósea con fijación de ventana para singuletes teñidos para inmunoglobulina M (IgM) y B220 de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 9** se muestra el número total de linfocitos B inmaduros ($B220^{int}IgM^+$) y maduros ($B220^{hi}IgM^+$) en médula ósea aislada del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 10** se muestran gráficos de perfiles de médula ósea con fijación de ventana para linfocitos B $CD19^+$ y teñidos para $ckit^+$ y $CD43^+$ de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 11A** se muestra el porcentaje de linfocitos $CD19^+$ en poblaciones de linfocitos pro-B ($CD19^+CD43^+ckit^+$) y pre-B ($CD19^+CD43^-ckit^-$) en médula ósea obtenida del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 11B** se muestra el número absoluto de linfocitos por fémur en probaciones de linfocitos pro-B ($CD19^+CD43^+ckit^+$) y pre-B ($CD19^+CD43^-ckit^-$) en médula ósea obtenida de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **Fig. 12** se muestra la expresión relativa de ARNm (eje y) en linfocitos B esplénicos purificados de cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 en un ensayo de RCP cuantitativo utilizando una sonda específica para el segmento génico V_H1-69 humano en ratones homocigóticos para una sustitución de la cadena pesada endógena V_H, D_H, J_H, y una sustitución de la cadena ligera endógena Vκ y segmentos génicos Jκ con segmentos génicos V_H, D_H, J_H, Vκ y Jκ humanos (Hκ), ratones de tipo natural (WT), ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HET) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO). Las señales están normalizadas a la expresión del Cκ murino.

En la **Fig. 13** se muestra la alineación de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69 humano. Las bases en minúscula indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-69*01 (Id. de sec. n.°: 34); V_H1-69*02 (Id. de sec. n.°: 36); V_H1-69*03 (Id. de sec. n.°: 38); V_H1-69*04 (Id. de sec. n.°: 40); V_H1-69*05 (Id. de sec. n.°: 42); V_H1-69*06 (Id. de sec. n.°: 44); V_H1-69*07 (Id. de sec. n.°: 46); V_H1-69*08 (Id. de sec. n.°: 48); V_H1-69*09 (Id. de sec. n.°: 50); V_H1-69*10 (Id. de sec. n.°: 52); V_H1-69*11 (Id. de sec. n.°: 54); V_H1-69*12 (Id. de sec. n.°: 56); V_H1-69*13 (Id. de sec. n.°: 58).

En la **Fig. 14** se muestra la alineación de proteínas de la secuencia génica variable de la cadena pesada madura para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-69*01 (Id. de sec. n.°: 35); V_H1-69*02 (Id. de sec. n.°: 37); V_H1-69*03 (Id. de sec. n.°: 39); V_H1-69*04 (Id. de sec. n.°: 41); V_H1-69*05 (Id. de sec. n.°: 43); V_H1-69*06 (Id. de sec. n.°: 45); V_H1-69*07 (Id. de sec. n.°: 47); V_H1-69*08 (Id. de sec. n.°: 49); V_H1-69*09 (Id. de sec. n.°: 51); V_H1-69*10 (Id. de sec. n.°: 53); V_H1-69*11 (Id. de sec. n.°: 55); V_H1-69*12 (Id. de sec. n.°: 57); V_H1-69*13 (Id. de sec. n.°: 59).

En la **Fig. 15** se muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-69 está indicado encima de las casillas sombreadas y el porcentaje de similitud está indicado debajo de las casillas sombreadas. Las puntuaciones del porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se obtuvieron mediante el instrumento de alineación ClustalW (v1.83) utilizando el software MacVector (MacVector, Inc., Carolina del Norte).

En la **Fig. 16** se muestra la alineación de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. Las bases en minúscula indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-2*01 (Id. de sec. n.°: 60); V_H1-2*02 (Id. de sec. n.°: 62); V_H1-2*03 (Id. de sec. n.°: 64); V_H1-2*04 (Id. de sec. n.°: 66); V_H1-2*05 (Id. de sec. n.°: 68).

En la **Fig. 17** se muestra la alineación de proteínas de la secuencia génica variable de la cadena pesada madura para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-2*01 (Id. de sec. n.°: 61); V_H1-2*02 (Id. de sec. n.°: 63); V_H1-2*03 (Id. de sec. n.°: 65); V_H1-2*04 (Id. de sec. n.°: 67); V_H1-2*05 (Id. de sec. n.°: 69).

En la **Fig. 18** se muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-2 está indicado encima de las casillas sombreadas y el porcentaje de similitud está indicado debajo de las casillas sombreadas. Las puntuaciones del porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se obtuvieron mediante el instrumento de alineación ClustalW (v1.83) utilizando el software MacVector (MacVector, Inc., Carolina del Norte).

La **Fig. 19** muestra el título de anticuerpo de ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena ligera κ humana y pesada humana (Hκ; n=4) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_HHO; n=10) inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

La **Fig. 20** muestra el título de anticuerpo de ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena ligera κ humana y pesada humana (Hκ; n=5) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_HHO; n=5) inmunizados con dos vacunas distintas de gripe.

La **Fig. 21** muestra el porcentaje (eje y) de cadenas pesadas imprimadas de IgM que tengan una longitud de aminoácido especificada para la región CDR3 de V_H (eje x) de los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena y homocigóticos para una sustitución de loci variables de cadena ligera κ endógena por loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

La **Fig. 22** muestra el porcentaje (eje y) de cadenas pesadas imprimadas de IgG que tengan una longitud de aminoácido especificada para la región CDR3 de V_H (eje x) de los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena y homocigóticos para una sustitución de loci variables de cadena ligera κ endógena por loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

Descripción detallada

La invención no se limita a métodos particulares, y las condiciones experimentales descritas, tanto los métodos como las condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir solo casos particulares, y no pretende ser limitante, dado que el ámbito de la presente invención se define en las reivindicaciones.

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos y expresiones utilizados en la presente memoria incluyen los significados que los términos y expresiones han adquirido en la técnica, a no ser que lo contrario se indique o

se evidencie claramente a partir del contexto en el que se usa el término o expresión. Aunque se puede utilizar cualquier método o material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o en la prueba de la presente invención, ahora se describen materiales y métodos particulares.

La frase "sustancial" o "sustancialmente" cuando se utiliza para referirse a una cantidad de segmentos génicos (*p. ej.*, "sustancialmente todos" los segmentos génicos V) incluye tanto los segmentos génicos funcionales como los no funcionales e incluye, en varios casos, *p. ej.*, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más o 99 % o más de los segmentos génicos; en varios casos, "sustancialmente todos" los segmentos génicos incluyen, *p. ej.*, al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de los segmentos génicos funcionales (es decir, no pseudogenes).

El término "sustitución" incluye en donde se encuentra situada una secuencia de ADN en un genoma de una célula de forma que sustituya una secuencia dentro del genoma con una secuencia heteróloga (*p. ej.*, una secuencia humana en un ratón), en el locus de la secuencia genómica. La secuencia de ADN así colocada puede incluir una o más secuencias regulatorias que forman parte del ADN de origen utilizado para obtener la secuencia así colocada (*p. ej.*, promotores, potenciadores, regiones no traducidas 5' o 3', secuencias de señal de recombinación apropiada, *etc.*). Por ejemplo, en varios casos, la sustitución es una sustitución de una secuencia endógena para una secuencia heteróloga que da lugar a la creación de un producto genético de la secuencia del ADN así colocada (que comprende la secuencia heterológica), pero sin expresión de la secuencia endógena; la sustitución es la de una secuencia genómica endógena por una secuencia de ADN que codifica una proteína que tiene una función similar a la de una proteína codificada por la secuencia genómica endógena (*p. ej.*, la secuencia genómica endógena codifica un dominio o un gen de inmunoglobulina, y el fragmento de ADN codifica uno o más dominios o genes de inmunoglobulina humana). En varios casos, se sustituye un fragmento o un gen endógeno del mismo por un fragmento o gen humano correspondiente del mismo. Un fragmento o un gen humano correspondiente del mismo es un fragmento o un gen humano que es un ortólogo de, un homólogo de o es sustancialmente idéntico o el mismo en estructura y/o función, que el fragmento o gen endógeno del mismo que se sustituye.

Se realizó una sustitución precisa e *in situ* de seis megabases de las regiones variables de los loci de inmunoglobulina de cadena pesada de ratón (V_H-D_H-J_H) con un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana restringida, al tiempo que deja las secuencias de ratón complementarias intactas y funcionales dentro de los loci híbridos, incluidos todos los genes de cadena constante del ratón y las regiones de control transcripcional del locus (Fig. 1 y Fig. 2). Específicamente, se introdujeron un V_H humano único, 27 D_H y seis segmentos génicos J_H mediante vectores objetivo BAC quiméricos en células ES de ratón usando la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (ver, *p. ej.*, patente US- 6.586.251 y Valenzuela y col., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, *Nat Biotechnol* 21:652-659).

Animales no humanos con segmentos génicos V_H de inmunoglobulina restringida

Se describen animales no humanos que comprenden loci de inmunoglobulina que comprenden un número restringido de genes V_H y uno o más genes D y uno o más genes J, al igual que los métodos para crearlos y utilizarlos. Al inmunizarlos con un antígeno de interés, los animales no humanos generan poblaciones de linfocitos B con regiones variables de anticuerpo derivadas únicamente del gen V_H preseleccionado y restringido o del conjunto de genes V_H (*p. ej.*, un gen V_H preseleccionado y variantes del mismo). En varios casos, se proporcionan animales no humanos que generan poblaciones de linfocitos B que muestran dominios variables de anticuerpos humanos que son dominios variables de cadena pesada humana, junto con dominios variables de cadena ligera humana análogos. En varios casos, los animales no humanos reorganizan segmentos génicos variables de cadena pesada humana y segmentos génicos variables de cadena ligera humana a partir de loci de inmunoglobulina de ratón endógenos modificados que comprende una sustitución o una inserción de las secuencias de región variable no reorganizada no humana con secuencias de región variable no reorganizada humana.

Los primeros trabajos sobre la organización, estructura y función de los genes de inmunoglobulina se llevaron a cabo en parte en ratones con loci endógenos desactivados y se modificaron para tener loci transgénicos (colocados de forma aleatoria) con genes de inmunoglobulina humana parciales, *p. ej.*, un repertorio parcial genético de cadena pesada humana unidos a un gen constante humano, insertados aleatoriamente en el genoma, en presencia o en ausencia de un transgen de cadena ligera humana. Aunque estos ratones eran en cierto modo poco óptimos para crear anticuerpos de gran afinidad útiles, facilitaron ciertos análisis funcionales de los loci de inmunoglobulina. Algunos de estos ratones tienen tan solo dos o tres, o incluso un solo gen variable de cadena pesada.

Se han encontrado ratones que muestran cadenas pesadas de inmunoglobulina totalmente humana derivadas de un gen V_H5-51 humano único y 10 genes D_H humanos y seis genes J_H humanos, con genes constantes μ y γ1 humanos, en un transgen insertado aleatoriamente (y loci de inmunoglobulina endógenos desactivados) (Xu and Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of V_H Is Sufficient for Most Antibody Specificities, *Immunity* 13:37-45). Las cadenas pesadas de inmunoglobulina totalmente humana de estos ratones se pueden expresar principalmente con tan solo una de las dos cadenas ligeras λ totalmente de ratón derivadas del locus de cadena ligera λ de ratón endógeno (solo Vλ1-Jλ1 o Vλ2-Jλ2) y no pueden expresar ninguna cadena ligera κ (los ratones son $Igκ^{-/-}$). Estos ratones muestran una disfunción severamente anómala en el desarrollo de linfocitos B y en la expresión del anticuerpo. Los números de los linfocitos B son, según se dice, un 5-10 % de tipo natural, los niveles IgM un 5-10 % de tipo natural y los niveles IgG1 son solo un 0,1-1 % de tipo natural. El repertorio IgM observado puso de manifiesto una diversidad de unión altamente restringida. Las cadenas pesadas totalmente

humanas muestran una longitud de CDR3 largamente idéntica en los antígenos, el mismo uso de J_H (J_H2) en los antígenos y un residuo Q de unión inicial, reflejando así una cierta falta de diversidad CDR3. Casi todas las cadenas ligeras λ completamente de ratón tienen una sustitución W96L en Jλ1 como residuo de unión inicial. Se ha indicado que los ratones no son capaces de generar ningún tipo de anticuerpo contra polisacáridos bacterianos. Dado que los dominios variables humanos se acoplan con las cadenas ligeras del ratón, la utilidad de las regiones variables humanas está muy limitada.

Se ha informado de otros ratones que solo tienen un gen V_H3-23 humano único, genes D_H y J_H humanos y genes de cadena ligera de ratón, pero muestran una diversidad limitada (y, por tanto, una utilidad limitada) debido en parte a un posible acoplamiento erróneo entre dominios V_H humano y V_L de ratón (ver, *p. ej.*, Mageed *y col.*, 2001, Rearrangement of the human heavy chain variable region gene V3-23 in transgenic mice generates antibodies reactive with a range of antigens on the basis of V_HCDR3 and residues intrinsic to the heavy chain variable region, *Clin. Exp. Immunol.* 123:1-5). Del mismo modo, los ratones que llevan dos genes V_H (3-23 y 6-1) junto con genes D_H y J_H humanos en un transgen que contiene el gen constante μ humano (Bruggemann *y col.*, 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100 kb of the human IgH locus, *Eur. J. Immunol.* 21:1323-1326) y los muestran en cadenas IgM humanas con cadenas ligeras de ratón pueden mostrar un repertorio limitado debido a un acoplamiento erróneo (Mackworth-Young *y col.*, 2003, The role of antigen in the selection of the human V3-23 immunoglobulin heavy chain variable region gene, *Clin. Exp. Immunol.* 134:420-425).

También se ha informado de otros ratones transgénicos que muestran cadenas pesadas humanas totalmente restringidas de V_H de un transgen humano insertado aleatoriamente en el genoma, con un repertorio λ humano limitado expresado a partir de un transgen insertado aleatoriamente completamente humano (ver, *p. ej.*, Taylor *y col.*, 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, *Nucleic Acids Res*. 20(23):6287-6295; Wagner *y col.*, 1994, Antibodies generated form human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, *Nucleic Acids Res.* 22(8):1389-1393). Sin embargo, se sabe que los ratones transgénicos que expresan anticuerpos totalmente humanos a partir de transgenes integrados aleatoriamente en el genoma del ratón, y que comprenden loci endógenos dañados, presentan diferencias sustanciales en la respuesta inmunitaria en comparación con los ratones de tipo natural lo que afecta a la diversidad de los dominios variables de anticuerpo que se pueden obtener de dichos ratones.

Los animales no humanos útiles que generan una población variada de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos a partir de un repertorio genético V_H restringido y uno o más genes D y uno o más genes J serán capaces de generar, preferiblemente en algunos casos, repertorios genéticos de región variable reorganizada que serán suficientemente diversos. En varios casos, la diversidad incluye diversidad de unión, hipermutación somática y diversidad polimórfica en la secuencia génica V_H (para casos donde los genes V_H están presentes en formas polimórficas). La diversidad de combinatoria se produce en el emparejamiento de los genes V_H con uno de la pluralidad de dominios variables de cadena ligera humana análoga (que, en varios casos, comprende diversidad de unión y/o hipermutaciones somáticas).

Los animales no humanos que comprenden un repertorio genético V_H humano restringido y un repertorio genético V_L humano completo o sustancialmente completo generarán, en varios casos, poblaciones de linfocitos B que reflejan las distintas fuentes de diversidad, tales como diversidad de unión (*p. ej.*, VDJ, unión VJ, adiciones P, adiciones N), diversidad combinatoria (*p. ej.*, cadena ligera humana, cadena pesada humana restringida de V_H análoga) e hipermutaciones somáticas. En casos que comprenden una restricción del repertorio V_H para un gen V_H humano, el gen V_H humano se puede presentar en dos o más variantes. En varios casos, la presencia de dos o más formas polimórficas de un gen V_H enriquecerá la diversidad de los dominios variables de la población de linfocitos B.

Las variaciones en las secuencias de la línea germinal de los segmentos génicos (*p. ej.*, genes V) contribuyen a la diversidad de la respuesta del anticuerpo en humanos. La contribución relativa a la diversidad debido a las diferencias de secuencia génica V varía entre los genes V. El grado de polimorfismo varía entre las familias genéticas, y se refleja en la pluralidad de haplotipos (tramos de secuencia con polimorfismos coheredados) capaces de generar una mayor diversidad tal y como se observa en las diferencias de haplotipo V_H entre parientes y no parientes en la población humana (ver, *por ejemplo*, Souroujon *y col.*, 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the V_HIII Gene Family, *J. Immunol*. 143(2):706-711). Algunos sugieren, en base a los datos de, principalmente, las familias genéticas V_H humanas polimórficas, que la diversidad del haplotipo en la línea germinal es el principal contribuyente a la heterogeneidad del gen V_H en la población humana, que se refleja en la gran diversidad de genes V_H de distinta línea germinal en la población humana (ver, Sasso *y col.*, 1990, Prevalence and Polymorphism of Human V_H3 Genes, *J. Immunol.* 145(8):2751-2757).

Aunque la población humana muestra una gran diversidad de haplotipos con respecto al repertorio genético V_H debido al extendido polimorfismo, ciertos polimorfismos se muestran en alelos prevalentes (*es decir*, conservados) observados en la población humana (Sasso *y col.*, 1990). El polimorfismo V_H se puede describir en dos formas principales. La primera es la variación que surge de la variación de los alelos asociada a diferencias en la secuencia del nucleótido entre alelos del mismo segmento génico. La segunda surge de las numerosas duplicaciones, inserciones y/o eliminaciones que se han producido en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina. Esto ha provocado una situación única en la que los genes V_H derivados de la duplicación de genes idénticos difieran de sus respectivos alelos en una o más sustituciones de nucleótidos. Esto también influye directamente en el número de copia de los genes V_H en el locus de cadena pesada.

Los alelos polimórficos de los segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana (genes V_H) han sido en gran medida el resultado de la inserción/eliminación de segmentos génicos y de diferencias de

nucleótido único en las regiones de codificación, teniendo ambos el potencial de producir consecuencias funcionales en la molécula de inmunoglobulina. La tabla 1 muestra los genes V_H funcionales enumerados según la familia genética V_H humana y el número de alelo identificado para cada gen V_H en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana. Existen ciertos hallazgos que sugieren que los genes V_H polimórficos están implicados en la susceptibilidad de ciertas enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide, aunque en otros casos la relación entre V_H y la enfermedad es menos clara. Esta ambigüedad se le ha atribuido al número de copia y a la presencia de diversos alelos en distintas poblaciones humanas. De hecho, varios genes V_H humanos muestran variación en el número de copia (*p. ej.*, V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23). En varios casos, los ratones humanizados se describen en la presente memoria con repertorios V_H restringidos que comprenden múltiples variantes polimórficas de un miembro de la familia V_H individual (*p. ej.*, dos o más variantes polimórficas de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23, que sustituyen todos o sustancialmente todos los segmentos V_H de ratón funcionales en un locus de ratón endógeno). En un caso específico, las dos o más variantes polimórficas de los ratones descritos en la presente memoria son en número hasta e incluyen el número indicado para el miembro de la familia V_H correspondiente en la tabla 1 (*p. ej.*, para V_H1-69, 13 variantes; para V_H1-2, cinco variantes; *etc.*).

Las variantes habitualmente observadas de genes V_H humanos particulares son conocidas en la técnica. Por ejemplo, uno de los polimorfismos más complejos en el locus V_H pertenece al gen V_H1-69. El gen V_H1-69 humano presenta 13 alelos (Sasso *y col.*, 1993, A fetally expressed immunoglobulin V_H1 gene belongs to a complex set of alleles, *Journal of Clinical Investigation* 91:2358-2367; Sasso *y col.*, 1996, Expression of the immunoglobulin V_H gene 51p1 is proportional to its germline gene copy number, *Journal of Clinical Investigation* 97(9):2074-2080) y existe en al menos tres haplotipos que conllevan duplicidad del gen V_H1-69, lo que da lugar a múltiples copias del gen V_H en un locus determinado. Estos alelos polimórficos incluyen diferencias en las regiones de determinación de la complementariedad (CDR), que pueden influir drásticamente en la especificidad del antígeno. La tabla 2 muestra los alelos registrados para V_H1-69 humano y los Id. de sec. n.° para el ADN y las secuencias de proteína de las regiones variables de cadena pesada madura. La tabla 3 muestra los alelos registrados para los genes V_H1-2 humano y los Id. de sec. n.° para el ADN y las secuencias de proteína de las regiones variables de cadena pesada madura.

El ADN genómico representativo y las secuencias de proteína de longitud completa de un gen V_H1-69 se muestran en el Id. de sec. n.°: 1 y Id. de sec. n.°: 2, respectivamente. La Fig. 13 y la Fig. 14 muestran, respectivamente, el ADN y las alineaciones de proteína de los trece alelos V_H1-69 indicados. El ADN representativo y las secuencias de proteína de un gen V_H1-2 se muestran en el Id. de sec. n.°: 60 y Id. de sec. n.°: 61, respectivamente. La Fig. 16 y la Fig. 17 muestran, respectivamente, el ADN y las alineaciones de proteína de los cinco alelos V_H1-2 registrados. La Fig. 15 y la Fig. 18 muestran, respectivamente, un porcentaje de la matriz de identidad/similitud para las secuencias de proteína alineadas correspondientes a los trece alelos V_H1-69 humanos registrados y a los cinco alelos V_H1-2 humanos registrados. En varios casos, el locus modificado comprende un gen V_H seleccionado de la tabla 1, presente en dos o más números de copia, en donde el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la tabla 1. En un caso, el locus modificado de la invención comprende un gen V_H1-69 seleccionado de la tabla 2, presente en dos o más números de copia, en donde el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la tabla 1. En un caso, el locus modificado de la invención comprende un gen V_H1-2 seleccionado de la tabla 3, presente en dos o más números de copia, en donde el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la tabla 1.

Aunque se han tratado ampliamente los casos de uso de un repertorio V_H humano restringido en un ratón, también se proporcionan otros animales no humanos que expresan un repertorio V_H humano restringido. Dichos animales no humanos incluyen cualquiera que se pueda modificar genéticamente para expresar un repertorio V_H humano restringido según se describe en la presente memoria, incluidos, *p. ej.*, ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (*p. ej.*, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primate (*p. ej.*, tití, mono rhesus), *etc.* Por ejemplo, para aquellos animales no humanos para los que las células ES modificables genéticamente adecuadas no se encuentran disponibles, se emplean otros métodos para crear un animal no humano que comprenda la modificación genética. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, modificar el genoma de una célula no ES (*p. ej.*, un fibroblasto o una célula pluripotente inducida) y emplear la transferencia nuclear para transferir el genoma modificado a una célula adecuada, *p. ej.*, un oocito, y gestar la célula modificada (*p. ej.*, el oocito modificado) en un animal no humano en las condiciones adecuadas para formar un embrión. Los métodos para modificar un genoma de animal no humano (*p. ej.*, un genoma de cerdo, de vaca, de roedor, de pollo, *etc.*) incluyen, *p. ej.*, el uso de nucleasas con dedos de zinc (ZFN) o activadores de transcripción similares a nucleasa efectora (TALEN) para modificar un genoma para que incluya un repertorio V_H humano restringido. Así, en un caso se describe un método para editar un genoma de animal no humano para que incluya un repertorio V_H humano restringido, que comprende un paso para editar el genoma empleando ZFN o TALEN que incluyan no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos (o variantes polimórficas de los mismos), donde ese no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos están operativamente unidos a una secuencia génica constante de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia génica constante se selecciona de una secuencia constante de cadena pesada humana y una secuencia constante de cadena pesada no humana. En un caso, la secuencia constante es no humana y no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos están operativamente unidos a una secuencia génica constante no humana en un locus de inmunoglobulina no humana endógeno.

En un caso, el animal no humano es un pequeño mamífero, *p. ej.*, de la superfamilia Dipodoidea o Muroidea. En un caso, el animal genéticamente mofidicado es un roedor. En un caso, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster. En un caso, el roedor se selecciona de la superfamilia Muroidea. En un caso, el animal modificado genéticamente procede de

una familia seleccionada de Calomyscidae (*p. ej.*, hámsteres similares a ratones), Cricetidae (*p. ej.*, hámster, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos), Muridae (ratones y ratas auténticos, jerbos, ratones espinosos, ratas de crin), Nesomydiae (ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar), Platacanthomyidae (*p. ej.*, lirón espinoso de Malabar), y Spalacidae (*p. ej.*, ratas topo, ratas de bambú, y zocos). En un caso específico, el roedor genéticamente modificado se selecciona de un ratón o rata auténtico (familia Muridae), un jerbo, un ratón espinoso, y una rata de crin. En un caso, el ratón genéticamente modificado es un miembro de la familia Muridae.

En un caso, el animal no humano es un roedor que es un ratón de una cepa C57BL. En un caso, la cepa C57BL se selecciona de C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6N, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr y C57BL/Ola. En otro caso, el ratón es una cepa 129. En otro caso, la cepa 129 se selecciona del grupo que es 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1 (*p. ej.*, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129S6 (129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 (ver, *p. ej.*, Festing y col. (1999) Revised nomenclature for strain 129 mice, Mammalian Genome 10:836, ver también, Auerbach *y col.* (2000) Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines). En otro caso, el ratón modificado genéticamente es una mezcla de una cepa 129 anteriormente mencionada y una cepa C57BL (*p. ej.*, una cepa C57BL/6) anteriormente mencionada. En otro caso, el ratón es una mezcla de cepas 129 anteriormente mencionadas, o una mezcla de cepas C57BL/6 anteriormente mencionadas. En otro caso, la cepa 129 de la mezcla es una cepa 129S6 (129/SvEvTac). En otro caso, el ratón es una mezcla de una cepa 129/SvEv- y una cepa derivada de la C57BL/6. En otro caso específico, el ratón es una mezcla de una cepa 129/SvEv- y una cepa derivada de la C57BL/6 como se describe en Auerbach y col. 2000 *BioTechniques* 29:1024-1032. En otro caso, el ratón es una cepa BALB, *p. ej.*, una cepa BALB/c. En otro caso, el ratón es una mezcla de una cepa BALB (*p. ej.*, BALB/c) y otra cepa anteriormente mencionada.

En un caso, el animal no humano es una rata. En un caso, la rata se selecciona de una rata Wistar, una cepa LEA, una cepa Sprague Dawley, una cepa Fischer, F344, F6, y Dark Agouti. En un caso, la cepa de la rata es una mezcla de dos o más de las cepas seleccionadas del grupo que consiste en Wistar, LEA, Sprague Dawley, Fischer, F344, F6 y Dark Agouti.

Tabla 1

Familia V_H	Gen V_H	Alelos	Familia V_H	Gen V_H	Alelos
	1-2	5		4-4	7
	1-3	2		4-28	6
	1-8	2		4-30-1	1
	1-18	3		4-30-2	5
V_H1	1-24	1	V_H4	4-30-4	6
	1-45	3		4-31	10
	1-46	3		4-34	13
	1-58	2		4-39	7
	1-69	13		4-59	10
				4-61	8
	2-5	10			
V_H2	2-26	1	V_H5	5-51	5
	2-70	13			
			V_H6	6-1	2
	3-7	3			
	3-9	2	V_H7	7-4-1	5
	3-11	4		7-81	1
	3-13	4			
	3-15	8			
	3-16	2			
	3-20	1			
	3-21	4			
V_H3	3-23	5			
	3-30	19			
	3-30-3	2			
	3-30-5	1			
	3-33	6			
	3-35	1			
	3-38	2			
	3-43	2			
	3-48	4			

3-49	5
3-53	4
3-64	5
3-66	4
3-72	2
3-73	2
3-74	3

Tabla 2

Alelo IgHV1-69	Número de ingreso	Id. de sec. n.°: (ADN/Proteína)
IgHV1-69*01	L22582	34/35
IgHV1-69*02	Z27506	36/37
IgHV1-69*03	X92340	38/39
IgHV1-69*04	M83132	40/41
IgHV1-69*05	X67905	42/43
IgHV1-69*06	L22583	44/45
IgHV1-69*07	Z29978	46/47
IgHV1-69*08	Z14309	48/49
IgHV1-69*09	Z14307	50/51
IgHV1-69*10	Z14300	52/53
IgHV1-69*11	Z14296	54/55
IgHV1-69*12	Z14301	56/57
IgHV1-69*13	Z14214	58/59

Tabla 3

Alelo IgHV1-2	Número de ingreso	Id. de sec. n.°: (ADN/Proteína)
IgHV1-2*01	X07448	60/61
IgHV1-2*02	X62106	62/63
IgHV1-2*03	X92208	64/65
IgHV1-2*04	Z12310	66/67
IgHV1-2*05	HM855674	68/69

Uso del gen V_H dependiente del antígeno

El uso preferente dependiente del antígeno de los genes V_H se puede aprovechar para el desarrollo de terapéuticas humanas enfocadas a antígenos clínicamente significativos. La posibilidad de generar un repertorio de dominios variables de anticuerpos usando un gen V_H particular puede proporcionar una ventaja significativa en la búsqueda de dominios variables de anticuerpos de gran afinidad para utilizarlos en terapéuticas humanas. Los estudios sobre el uso del gen V_H humano y del inocente ratón en dominios variables de anticuerpos revelan que la mayoría de los dominios variables de cadena pesada no derivan de cualquier gen V_H usado de forma dominante o único concreto. Por otra parte, los estudios sobre la respuesta de los anticuerpos a ciertos antígenos pone de manifiesto que en algunos casos una respuesta de anticuerpo particular muestra un uso sesgado de un gen V_H particular en el repertorio de linfocito B después de la inmunización.

Aunque el repertorio V_H humano es bastante diverso, se estima que la frecuencia esperada de uso de cualquier gen V_H dado, asumiendo una selección aleatoria de genes V_H, es aproximadamente 2 % (Brezinschek *y col.*, 1995, Analysis of the Heavy Chain Repertoire of Human Peripheral B Cells Using Single-Cell Polymerase Chain Reaction, *J. Immunol*. 155:190-202). Pero el uso de V_H en linfocitos B periféricos en humanos está sesgado. En un estudio, la abundancia genética V funcional seguía el patrón $V_H3 > V_H4 > V_H1 > V_H2 > V_H5 > V_H6$ (Davidkova *y col.*, 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, *Scand. J. Immunol.* 45:62-73). Uno de los primeros estudios estimó que la frecuencia de uso de la familia V_H3 era de aproximadamente 0,65, mientras que la frecuencia de uso de la familia V_H1 era aproximadamente 0,15; estas y otras observaciones sugieren que la complejidad de la línea germinal del repertorio V_H humano no se refleja de forma precisa en los linfocitos B periféricos en humanos que tienen un repertorio V_H de línea germinal normal, una situación que es similar a la observada en el ratón, es decir, la expresión del gen V_H es no estocástica (Zouali and These, 1991, Probing V_H Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by *In Situ* Hybridization, *J. Immunol*. 146(8):2855-2864). Según un informe, el uso del gen V_H en humanos, de mayor a menor, es $V_H3 > V_H4 > V_H1 > V_H5 > V_H2 > V_H6$; las reorganizaciones en los linfocitos B periféricos revelan que el uso de la familia V_H3 es superior al esperado en base al número relativo de genes V_H3 de la línea germinal (Brezinschek *y col.*, 1995). Según otro informe el uso de V_H en humanos sigue el patrón $V_H3 > V_H5 > V_H2 > V_H1 > V_H4 > V_H6$, en base al análisis de linfocitos B inmunocompetentes

pequeños periféricos activados por mitogen de hierba carmín (Davidkova *y col.*, 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human B Lymphocyte Repertoires, *Scand. J. Immunol*. 45:62-73). Un informe afirma que entre los miembros de la familia V_H3 usados con más frecuencia están 3-23, 3-30 y 3-54 (Brezinschek *et al.*, 1995). En la familia V_H4, se determinó que los miembros 4-59 y 4-4b eran relativamente más frecuentes (*Id.*), al igual que 4-39 y 4-34 (Brezinscheck *y col.*, 1997, Analysis of the Human V_H Gene Repertoire, *J. Clin. Invest.* 99(10):2488-2501). Otros postulan que el repertorio de cadena pesada activada se inclina a favor de la expresión V_H5 mayor y la expresión V_H3 menor (Van Dijk-Hard and Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, *Immunology* 107:136-144). Otros estudios afirman que el gen V_H usado con más frecuencia en el repertorio de humanos adultos es V_H4-59, seguido de V_H3-23 y V_H3-48 (Arnaout *et al.*, 2001, High-Resolution Description of Antibody Heavy-Chain Repertoires in Humans, *PLoS ONE* 6(8):108). Aunque los estudios de uso se basan en números de muestra relativamente bajos y por tanto muestran una gran varianza, tomados en conjunto, los estudios sugieren que la expresión genética V no es puramente estocástica. De hecho, los estudios con antígenos particulares han establecido que, en ciertos casos, la base es sólida a favor de ciertos usos y en contra de otros.

Con el paso del tiempo, resultó evidente que el repertorio observado de dominios variables humanos de cadena pesada en respuesta a determinados antígenos es muy restringido. Algunos antígenos están relacionados casi exclusivamente con anticuerpos neutralizantes que solo tienen determinados genes V_H, en el sentido de que los anticuerpos neutralizantes efectivos se derivan esencialmente de un único gen V_H. Así ocurre con algunos patógenos humanos clínicamente importantes.

Se han observado cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 en diversos repertorios de anticuerpos de antígenos específicos que tienen importancia terapéutica. Por ejemplo, con frecuencia se ha observado el gen V_H1-69 en transcripciones de cadena pesada de un repertorio IgE de linfocitos de sangre periférica en niños pequeños con enfermedades atópicas (Bando *et al.*, 2004, Characterization of $V_H\varepsilon$ gene expressed in PBL from children with atopic diseases: detection of homologous V_H1-69 derived transcripts from three unrelated patients, *Immunology Letters* 94:99-106). También aparecen cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 con un alto grado de hipermutación somática en los linfomas de células B (Perez *et al.*, 2009, Primary cutaneous B-cell lymphoma is associated with somatically hypermutated immunoglobulin variable genes and frequent use of V_H1-69 and V_H4-59 segments, *British Journal of Dermatology* 162:611-618), mientras que se han observado algunas cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 con secuencias esencialmente de línea germinal (es decir, con ninguna o casi ninguna hipermutación somática) entre los autoanticuerpos de pacientes con trastornos de la sangre (Pos *et al.*, 2008, V_H1-69 germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7:421-428).

Además, se ha determinado que anticuerpos neutralizantes contra antígenos virales como el VIH, la gripe y la hepatitis C (VHC) utilizan secuencias derivadas de V_H1-69 de línea germinal o mutadas somáticamente (Miklos *et al.*, 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin V_H genes show frequent use of *V1-69* with distinctive CDR3 features, Blood 95(12):3878-3884; Kunert *et al.*, 2004, Characterization of molecular features, antigen-binding, and *in vitro* properties of IgG and IgM variants of 4E10, an anti-HIV type I neutralizing monoclonal antibody, *Aids Research and Human Retroviruses* 20(7):755-762; Chan *et al.*, 2001, V_H1-69 gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen, Blood 97(4):1023-1026; Carbonari *et al.*, 2005, Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of V_H1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: A model of infection-driven lymphomagenesis, *Journal of Immunology* 174:6532-6539; Wang and Palese, 2009, Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins?, *Nature Structural & Molecular Biology* 16(3):233-234; Sui *et al.*, 2009, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, *Nature Structural & Molecular Biology* 16(3):265-273; Marasca *et al.*, 2001, Immunoglobulin Gene Mutations and Frequent Use of V_H1-69 and V_H4-34 Segments in Hepatitis C Virus-Positive and Hepatitis C Virus-Negative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, *Am. J. Pathol.* 159(1):253-261).

También se observa sesgo de uso del V_H en la respuesta inmunitaria humoral a la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib PS) en humanos. Algunos estudios apuntan que la familia V_HIII (la subfamilia V_HIIIb en particular, $V_H9.1$) caracteriza de forma exclusiva la respuesta humoral humana a la Hib PS, con genes D y J diversos (Adderson *et al.*, 1991, Restricted Ig H Chain V Gene Usage in the Human Antibody Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, *J. Immunol.* 147(5):1667-1674; Adderson *et al.*, 1993, Restricted Immunoglobulin V_H Usage and VDJ Combinations in the Human Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, *J. Clin. Invest.* 91:2734-2743). Human J_H genes also display biased usage; J_H4 and J_H6 are observed at about 38-41 % in peripheral B cells in humans (Brezinschek *et al.*, 1995).

Se dice que el uso de V_H en humanos infectados por VIH-1 está sesgado contra el uso de V_H3 y a favor de las familias genéticas V_H1 y V_H4 (Wisnewski *et al.*, 1996, Human Antibody Variable Region Gene Usage in HIV-1 Infection, *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retroviology* 11(1):31-38). Sin embargo, el análisis de ADNc de la médula ósea de pacientes afectados revela un uso significativo de V_H3 no expresado en el repertorio de linfocitos B funcionales donde los Fabs que reflejan el uso de V_H3 presentan una neutralización *in vitro* efectiva del VIH-1 (*Id.*). Cabe proponer que la respuesta inmunitaria humoral a la infección por VIH-1 puede verse atenuada por la restricción V_H; por tanto, los animales no humanos modificados descritos en la presente memoria (no infectables por VIH-1) podrían ser útiles para generar dominios de anticuerpos neutralizantes derivados de genes V_H concretos presentes en los animales modificados genéticamente descritos en la presente memoria, pero derivados de genes V_H diferentes de los observados en el repertorio restringido de los humanos afectados.

En consecuencia, la capacidad de generar dominios variables de anticuerpos humanos de alta afinidad en ratones de V_H restringido, *p. ej.* (restringido, *p. ej.* a un miembro de la familia V_H3 y polimorfos del mismo) inmunizados con VIH-1 podrían constituir un buen recurso para diseñar terapéuticas eficaces de neutralización del VIH-1 en humanos mediante una minería exhaustiva del repertorio restringido (*p. ej.* restringido a un miembro de la familia V_H3 o variantes del mismo) de dicho ratón inmunizado de este modo.

La restricción de la respuesta de los anticuerpos humanos a determinados patógenos podría reducir la probabilidad de obtener regiones variables de anticuerpos de humanos afectados que puedan servir como trampolín para diseñar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad contra el patógeno. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria humana a la infección por VIH-1 está clónicamente restringida durante toda la infección por VIH-1 y en la progresión a SIDA (Muller *et al.*, 1993, B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally restricted antibody response in HIV-1 infection, *Scand. J. Immunol.* 38:327-334; Wisnewski *et al.*, 1996). Además, los genes V_H no están en general presentes en ninguna forma polimórfica en ningún individuo concreto; algunos individuos de algunas poblaciones poseen una variante, mientras que algunos individuos de otras poblaciones poseen una variante diferente. Por tanto, la disponibilidad de un sistema biológico restringido a un gen V_H único y sus variantes en varias realizaciones permite disponer de una fuente de diversidad no explotada hasta ahora para generar regiones variables de anticuerpos (*p. ej.*, dominios pesados y ligeros humanos análogos) basadas en un gen V_H restringido. De este modo, en un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente que comprende una pluralidad de variantes polimórficas de no más de uno o no más de dos miembros de la familia del segmento génico V_H humano. En un caso, los no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H están operativamente unidos a uno o más segmentos génicos D_H humanos, uno o más segmentos génicos J_H humanos y un segmento génico de región constante humano o no humano. En un caso, la región constante está en un locus génico constante endógeno de inmunoglobulina no humana. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico derivada de una secuencia de V_L humano, *p. ej.* un segmento génico V_L humano reorganizado o no reorganizado o una secuencia V_L/J_L humana reorganizada. En un caso, la secuencia de ácido nucleico derivada de la secuencia V_L humana está en un locus génico V_L no humano endógeno. En un caso, la secuencia de ácido nucleico derivada de la secuencia de V_L humana está en un transgen. En un caso específico, el animal no humano es incapaz de expresar un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprenda a su vez un segmento génico V_L o J_L endógeno y comprenda no más de uno o no más de dos genes de cadena ligera que codifiquen dominios de V_L humanos reorganizados (*es decir*, de no más de una o no más de dos secuencias V_L/J_L humanas reorganizadas).

Los ratones modificados genéticamente que expresan regiones variables de cadena pesada humana con un uso del segmento génico V_H restringido son útiles para generar un repertorio relativamente grande de regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana de alta afinidad juncionalmente diversas, combinatoriamente diversas y somáticamente mutadas de un repertorio por lo demás restringido. Un repertorio restringido, en un caso, se refiere a una limitación predeterminada del número y/o identidad de genes de línea germinal que hace que el ratón no pueda formar un gen de cadena pesada reorganizada que se derive de un gen V que no sea un gen V preseleccionado. En los casos que emplean un gen V preseleccionado pero no un gen D y/o J preseleccionado, el repertorio está restringido con respecto a la identidad del gen V pero no del gen D y/o J (*p. ej.*, el repertorio consiste esencialmente en no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H (y/o polimorfos del mismo); y una pluralidad de segmentos génicos D y una pluralidad de segmentos génicos J). La identidad del gen V preseleccionado (y de cualquier gen D y/o J preseleccionado) no se limita a un gen V concreto.

Diseñando un ratón para que reorganice un gen V_H único (presente como un segmento único o un conjunto de variantes) con una variedad de segmentos génicos D y/o J humanos (*p. ej.* segmentos D_H y J_H) se obtiene una máquina de permutación de diversidad juncional/diversidad combinatorial/hipermutación somática *in vivo* que puede utilizarse para iterar mutaciones que generan secuencias de región variable de cadena pesada reorganizadas (*p. ej.* V/D/J o V/J, según el caso). En un ratón de este tipo, el proceso de selección clónica opera para seleccionar regiones variables adecuadas que se enlacen a un antígeno de interés y basadas en un gen V_H único preseleccionado (o variantes del mismo). Dado que los componentes de selección clónica del ratón están dedicados a la selección basada en el segmento génico V_H único preseleccionado, se erradica en gran medida el ruido de fondo (*p. ej.* una gran variedad de dominios de V_H que no se enlazan a antígenos derivados de muchos segmentos génicos de línea germinal). Con una selección juiciosa del segmento génico V_H, se puede analizar un número relativamente mayor de anticuerpos de antígenos específicos seleccionados clónicamente en menos tiempo que con un ratón con una gran diversidad de segmentos V.

Al preseleccionar un repertorio limitado y restringir un ratón a un único segmento V, se obtiene un sistema para permutar uniones V/D/J a una velocidad que en varios casos es mayor que la observada en ratones que por lo demás tienen hasta 40 o más segmentos V que recombinar con regiones D y J. Al eliminar otros segmentos V se libera el locus para formar más combinaciones V/D/J para el segmento V preseleccionado que las observadas de otro modo. Gracias al mayor número de transcripciones que se generan con la recombinación del V preseleccionado con uno de una pluralidad de segmentos D y uno de una pluralidad de segmentos J se alimentan esas transcripciones en el sistema de selección clónica en forma de linfocitos pre-B y de este modo se dedica el sistema de selección clónica a ciclar linfocitos B que expresan la región V preseleccionada. De esta manera, el organismo puede analizar más reorganizaciones de la región V única derivada del segmento V preseleccionado que las que hubieran sido posibles en un periodo de tiempo concreto.

En varios casos, se describen ratones que aumentan la diversidad juncional de las recombinaciones V/D/J para la región V preseleccionada, porque todas o sustancialmente todas las recombinaciones del locus variable de cadena pesada de la inmunoglobulina será del segmento V preseleccionado y de los segmentos D y J que se implanten en

dichos ratones. Por consiguiente, los ratones constituyen un método para generar una diversidad de segmentos CDR3 utilizando un repertorio genético V_H base o restringido.

En un caso, se describe un animal no humano, en donde la población de linfocitos B del animal no humano expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina que se derivan de no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos. En un caso, cada uno de los no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos se presentan en dos o más formas polimórficas. En un caso, el segmento génico V_H se presenta en tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nuevo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 formas polimórficas. En un caso, el animal no humano expresa un dominio variable de cadena ligera humana derivado de un segmento génico V_L humano.

En un caso, se describe un método para generar una población de linfocitos B en un animal no humano, en donde la población de linfocitos B expresa cadenas pesadas humanas derivadas de un segmento génico V_H humano único de línea germinal y dos o más segmentos génicos D humanos y dos o más segmentos génicos J humanos; el método comprende una fase de inmunización de un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, y permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, en donde la respuesta inmunitaria comprende expresar las cadenas pesadas humanas en la superficie de los linfocitos B de la población de células B. En un caso, el animal no humano es un roedor (*p. ej.* un ratón o rata). En un caso, el segmento génico V_H humano, el segmento génico D_H humano y el segmento génico J_H humano están unidos operativamente a un gen de región constante no humano. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_L humano. En un caso, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio V_L humano está unida a una secuencia génica de región constante de cadena ligera no humana.

En un caso, se describe un método para crear un animal no humano que exprese una población de inmunoglobulina caracterizada por que las inmunoglobulinas tienen cadenas pesadas derivadas de una pluralidad de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único (o miembro de la familia genética V_H humano único) y uno de una pluralidad de segmentos génicos D_H y uno de una pluralidad de segmentos génicos J_H. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico VH humano es un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se describe un método para generar una población de dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana cuyos CDR1 y CDR2 se derivan del mismo segmento génico V_H de línea germinal, y cuyo CDR3 se deriva del segmento génico de línea germinal y dos o más segmentos D humanos y dos o más segmentos J humanos; el método comprende la inmunización de un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, y permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, en donde la respuesta inmunitaria comprende expresar los dominios variables de cadena pesada humana en el contexto de un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el animal no humano es un roedor (*p. ej.* una rata o un ratón). En un caso, el segmento génico V_H humano, el segmento génico D humano y el segmento génico J humano están unidos operativamente a un gen de región constante no humano. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio VL humano. En un caso, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio VL humano está unida a una secuencia génica de región constante de cadena ligera no humana.

En un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde el animal no humano es incapaz de expresar un dominio V_H no humano, y en donde cada cadena pesada de inmunoglobulina de la población de cadenas pesadas expresadas en el animal comprende un dominio V_H humano que comprende un CDR1 y un CDR2 que son idénticos salvo por una o varias hipermutaciones somáticas, y en donde la población de cadenas pesadas comprende una pluralidad de secuencias CDR3 derivada de una pluralidad de reorganizaciones con una pluralidad de segmentos D y J.

En un caso, se describe un sistema biológico para generar variación en la identidad y longitud del CDR3, que comprende un animal no humano modificado genéticamente como se describe en la presente memoria, en donde el animal no humano comprende no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos, y dos o más segmentos génicos D y uno o más segmentos génicos J, en donde el animal no humano además comprende un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizado. En varios casos, el animal no humano en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés genera una respuesta inmunitaria que comprende la expresión de una población de cadenas pesadas de inmunoglobulina que se caracteriza porque cada cadena pesada tiene unos CDR1 y CDR2 que solo se diferencian por su hipermutación somática, y unos CDR3 que se diferencian por su reorganización e hipermutación somática. En un caso, el sistema biológico es un ratón modificado genéticamente como se describe en la presente memoria. En un caso, el segmento génico V_H humano y el segmento génico V_L humano se encuentran respectivamente en los locus de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera endógenos del ratón. En un caso, uno o más de los segmentos génicos V_H humanos y el segmento génico V_L humanos están en transgenes (es decir, en un locus que no es un locus de inmunoglobulina endógeno).

Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos con el fin de describir a al experto en la técnica cómo elaborar y utilizar métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Salvo que se indique lo contrario, la temperatura se indica en grados centígrados y la presión es

atmosférica o casi atmosférica. En los ejemplos precedentes, cuando se indica el uso de equipos y reactivos de diversos proveedores, todos los procedimientos se han llevado a cabo según las especificaciones del fabricante.

Ejemplo 1 Construcción de locus de cadena pesada restringidos

Se creó un locus de cadena pesada humana diseñado de manera única que contiene un segmento génico V_H humano único situado aguas arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H por medio de una serie de reacciones de recombinación homólogas en células bacterianas (BHR) utilizando ADN cromosómico artificial bacteriano (BAC). Se construyeron varios constructos recombinantes para la creación de un único locus de cadena pesada con V_H utilizando la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (véase, *p. ej.* US-6.586.251 y Valenzuela, D.M. *et al.* (2003) High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. *Nature Biotechnology* 21(6): 652-659).

Construcción de un locus de cadena pesada restringido de V_H1-69 humano. Dicho sucintamente, se realizaron cuatro modificaciones utilizando ADN BAC humano para crear un constructo recombinante con un segmento génico V_H1-69 con todos los segmentos D_H y J_H humanos (Fig. 1). En la primera modificación, un BAC humano modificado que contenía múltiples segmentos génicos V_H distales (5') humanos, incluido el V_H1-69, un casete de selección de higromicina aguas arriba y un brazo de homología de ratón de 5' se recombinó con un segundo casete de espectinomicina, que también contenía una secuencia de señales de recombinación modificada (RSS; BHR 1, Fig. 1, arriba a la izquierda). Esta secuencia de señales de recombinación modificada (RSS) introdujo dos mutaciones puntuales (T-A y G-A) en la región RSS 3' del gen V_H1-69 humano que cambiaba el nonámero RSS a la secuencia de consenso óptima. De este modo, la primera modificación (BHR 1) creó un fragmento genómico que contenía el segmento génico V_H1-69 humano con una RSS 3' modificada, un punto de restricción AsiSI único situado aproximadamente 180 pb aguas abajo de la RSS y un casete de espectinomicina (Fig. 1, centro izquierda).

La segunda modificación (BHR 2) incluía el uso de un casete de neomicina (Neo) flanqueado por puntos Frt para eliminar el casete de higromicina y los segmentos génicos V_H humanos de 5' aguas arriba del segmento génico V_H1-69. Esta modificación se recombinó 5' con el segmento génico V_H1-69 humano para dejar intactos aproximadamente 8,2 kb de la región promotora del V_H1-69 humano y del brazo de homología de ratón de 5' (Fig. 1, abajo a la izquierda).

La tercera modificación (BHR 3) incluía otro casete de espectinomicina flanqueado por puntos PI-SceI de 5' y puntos AsiSI de 3' diseñados de manera única recombinados con un fragmento genómico humano que contenía los tres primeros segmentos funcionales génicos V_H humanos y los segmentos génicos D_H y J_H humanos (Fig. 1, centro derecha). El fragmento genómico humano se recombinó anteriormente con un casete de neomicina y contenía brazos de homología de 5' y 3' que contenían la secuencia genómica de ratón 5' y 3' del locus de cadena pesada endógeno, incluido el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM. Esta modificación eliminó la secuencia genómica de ratón de 5' y los segmentos génicos V_H humanos, dejando unos 3,3 kb de la región intergénica V_H-D_H aguas arriba del segmento génico D_H1-1 humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos, y el fragmento genómico de ratón de 3' que contenía el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM (Fig. 1, abajo a la derecha).

La cuarta modificación se consiguió empleando los puntos PI-SceI y AsiSI únicos (anteriormente descritos) para ligar los dos BAC modificados de BHR 2 y BHR 3 (Fig. 1, abajo en el centro), con lo que se obtuvo el constructo recombinante final. El constructo recombinante final para la creación de un locus de cadena pesada modificado con un segmento génico V_H humano único y todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos en células ES contenía, de 5' a 3', un brazo de homología de 5' que contenía aproximadamente 20 de la secuencia genómica de ratón aguas arriba del locus de cadena pesada endógeno, un punto Frt de 5', un casete de neomicina, un punto Frt de 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor de V_H1-69 humano, el segmento génico V_H1-69 humano con una RSS de 3' modificada, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos de J_H humano, y un brazo de homología de 3' con aproximadamente 8 kb de secuencia genómica de ratón aguas abajo de los segmentos génicos J_H de ratón incluido el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM (Fig. 1, abajo). El vector objetivo de V_H1-69 humano (Id. de sec. n.°: 3) se linealizó y electroporó en las células ES de ratón heterocigotas para eliminar el locus de cadena pesada endógeno.

Ejemplo de referencia: Construcción de un locus de cadena pesada restringido de V_H1-2 humano. Siguiendo los pasos antes descritos, se emplean otros segmentos génicos V_H polimórficos en el contexto de regiones constantes de cadena pesada del ratón para construir una serie de ratones que tienen un número restringido de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej*., 1, 2, 3, 4 o 5), en donde los segmentos V son variantes polimórficas de un miembro de la familia genética V. Los segmentos polimórficos ejemplaresgénicos V_H se derivan de segmentos génicos V_H humanos, incluidos, *p. ej*. V_H1-2, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. Dichos segmentos génicos V_H humanos se obtienen, *p. ej.* mediante síntesis de novo (*p. ej.*, Blue Heron Biotechnology, Bothell, WA) utilizando secuencias disponibles en bases de datos publicadas. Así, los fragmentos de ADN que codifican cada gen V_H se generan en algunos casos de manera independiente para incorporarse a vectores objetivo, como se describe en la presente memoria. De esta manera, se diseñan múltiples locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificada que comprenden un número restringido de segmentos génicos V_H en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón. La Fig. 2 presenta una estrategia recombinante ejemplar para crear un locus de cadena pesada humanizado restringido con un segmento génico V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En resumen, un clon BAC humano modificado que contiene tres segmentos génicos V_H humanos (V_H6-1, V_H1-2, V_H1-3), 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos (véase documento USSN 13/404,075; presentado el 24 de febrero de 2012) se utiliza para crear un locus de cadena pesada humanizada restringida que contiene un segmento génico V_H1-2 humano. Este clon BAC modificado enlaza funcionalmente los segmentos génicos de cadena pesada humana anteriormente mencionados con el amplificador intrónico de ratón y la región constante de IgM. El locus de cadena pesada basado en V_H1-2 humano restringido se consigue mediante dos recombinaciones homólogas utilizando el clon BAC humano modificado descrito anteriormente.

Para la primera recombinación homóloga, 205 pb del segmento génico V_H6-1 humano (desde aproximadamente 10 pb aguas arriba (5') del codón iniciador V_H6-1 en el exón 1 hasta aproximadamente 63 pb aguas abajo (3') del inicio del exón 2) del clon BAC humano modificado se suprime mediante recombinación homóloga bacteriana utilizando un casete de espectinomicina (aadA) flanqueado por sitios de restricción PI-SceI únicos (Fig. 2, BHR 1). Esto permite la posterior eliminación del casete de aadA sin alterar otros segmentos génicos humanos dentro del locus de cadena pesada restringida.

Para la segunda recombinación homóloga, el extremo 5' del clon humano modificado BAC que incluye el segmento génico V_H1-3 humano completo y aproximadamente 60 pb aguas abajo 3' del segmento génico se suprime mediante recombinación homóloga utilizando un casete de higromicina que contiene sitios de restricción 5' AsiSI y 3' AscI flanqueadores (Fig. 2, BHR 2). Como se ha descrito anteriormente, el casete de espectomicina se elimina opcionalmente tras la confirmación del vector objetivo final que incluye la deleción de los dos segmentos génicos V_H humanos que flanquean el segmento génico V_H1-2 humano (Fig. 2, abajo). Se describe un vector objetivo V_H1-2 humano a modo de ejemplo en el Id. de sec. n.°: 70.

Emplear segmentos génicos V_H polimórficos de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida representa un planteamiento novedoso para generar anticuerpos, poblaciones de anticuerpos y poblaciones de linfocitos B que expresan anticuerpos que tienen cadenas pesadas con diversos CDR derivados de un segmento génico V_H humano único. Explotar la maquinaria de hipermutación somática del animal hospedador junto con la asociación combinatoria con dominios variables de cadena ligera de inmunoglobulina humana reorganizada da lugar a la construcción de cadenas pesadas únicas y de pares V_H/V_L únicos que expanden el repertorio inmunológico de los animales modificados genéticamente y mejoran su utilidad como plataforma de siguiente generación para elaborar terapéuticas humanas, especialmente útiles como plataforma para elaborar anticuerpos neutralizantes específicos para patógenos humanos.

Por consiguiente, utilizar la estrategia descrita anteriormente para incorporar segmentos génicos V_H adicionales y/u otros segmentos génicos V_H polimórficos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón permite la generación de nuevos repertorios de anticuerpos para su uso en la neutralización de patógenos humanos que, de lo contrario, podrían invadir eficazmente el sistema inmunitario hospedador.

Las células ES diana anteriormente descritas se utilizaron como células ES donantes y se introdujeron en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el método VELOCIMOUSE® (*supra*). Los ratones portadores de un locus de cadena pesada humanizada que contienen un segmento génico V_H único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente a los genes de región constante de inmunoglobulina de ratón se identificaron mediante genotipado utilizando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela *y col.*, *supra*) que detectaba la presencia del casete de neomicina, el segmento génico V_H humano y una región dentro de los segmentos génicos D_H y J_H humanos, así como secuencias de cadena pesada endógena. La tabla 4 describe los cebadores y las sondas utilizados en este ensayo para confirmar los ratones que albergan un locus de cadena pesada restringida que contienen un segmento génico V_H1-69 humano único, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

Los ratones portadores de un locus de cadenas pesadas modificado que contiene un segmento génico V_H humano único pueden criarse para crear una cepa de ratones supresores de FLPe (véase, *p. ej.*, Rodriguez, C.I. *y col.* (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-*lox*P. *Nature Genetics* 25: 139-140) con el fin de eliminar cualquier casete de neomicina Frt'ed introducido por el vector objetivo que no se ha eliminado, *p. ej.*, en la etapa de células ES ni en el embrión. Opcionalmente, el casete de neomicina queda retenido en los ratones.

Las crías se genotipan y una cría heterocigoto para un locus de cadena pesada humanizada que contiene un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos D_H y J_H humanos enlazados operativamente a genes constantes de inmunoglobulina de ratón endógena se selecciona para caracterizar el repertorio de cadena pesada de inmunoglobulina.

Tabla 4

Nombre (Región detectada)	Secuencia (5'-3')	Id. de sec. n.°:
hyg (casete de higromicina)	Hacia adelante: TGCGGCCGAT CTTAGCC	4
	Inverso: TTGACCGATT CCTTGCGG	5
	Sonda: ACGAGCGGGT TCGGCCCATT C	6
neo (casete de neomicina)	Hacia adelante: GGTGGAGAGG CTATTCGGC	7
	Inverso: GAACACGGCG GCATCAG	8
	Sonda: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	9

hIgH9T (secuencia genómica D_H – J_H humana)	Hacia adelante: TCCTCCAACG ACAGGTCCC	10
	Inverso: GATGAACTGA CGGGCACAGG	11
	Sonda: TCCCTGGAAC TCTGCCCCGA CACA	12
77h3 (segmento génico V_H1-69 humano)	Hacia adelante: CTCTGTGGAA AATGGTATGG AGATT	13
	Inverso: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT	14
	Sonda: ATAGAACTGT CATTTGGTCC AGCAATCCCA	15
mIgHA7 (secuencia genómica D_H – J_H de ratón)	Hacia adelante: TGGTCACCTC CAGGAGCCTC	16
	Inverso: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C	17
	Sonda: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	18
88710T (secuencia genómica 3' V_H de ratón)	Hacia adelante: GATGGGAAGA GACTGGTAAC ATTTGTAC	19
	Inverso: TTCCTCTATT TCACTCTTTG AGGCTC	20
	Sonda: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	21
mIgHd10 (secuencia genómica 5' V_H de ratón)	Hacia adelante: GGTGTGCGAT GTACCCTCTG AAC	22
	Inverso: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC	23
	Sonda: CTAAAAATGC TACACCTGGG GCAAAACACC TG	24
mIgHp2 (secuencia genómica J_H de ratón)	Hacia adelante: GCCATGCAAG GCCAAGC	25
	Inverso: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG	26
	Sonda: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	27

Ejemplo 2 Caracterización de ratones que expresan cadenas pesadas derivadas de un segmento génico V_H humano único

Ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único en el locus de cadena pesada endógena como se describe en el ejemplo 1 se evaluaron con respecto a la expresión y el desarrollo de linfocitos B utilizando citrometría de flujo.

En resumen, se recolectaron bazos y médulas óseas de tipo natural (n=3 por grupo; de seis semanas de edad, machos y hembras) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente con regiones constantes de cadena pesada de ratón. Los glóbulos rojos de los bazos se lisaron con un tampón para lisis ACK (Lonza Walkersville) y seguidamente se lavaron con un medio RPMI completo.

Citometría de flujo. Se incubaron células ($1x10^6$) con CD16/CD32 anti-ratón (2.4G2, BD PHARMINGEN™) en hielo durante 10 minutos, seguidamente se marcaron con los siguientes paneles de anticuerpos durante 30 minutos en hielo. Panel de médula ósea: FITC-CD43 anti-ratón (1B11, BioLegend), PE-ckit (2B8, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEND®), APC-eFluor 780-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-CD19 (MB19-1, EBIOSCIENCE®). Panel de médula ósea y bazo: FITC-Igκ anti-ratón (187.1, BD Biosciences), PE-Igλ (RML-42, BIOLEGEND®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEND®), Pacific Blue-CD3 (17A2, BIOLEGEND®), APC-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-H7-CD19 (ID3, BD Biosciences). Médula ósea: linfocitos B inmaduros ($B220^{int}IgM^+$), linfocitos B maduros ($B220^{hi}IgM^+$), linfocitos pro-B ($CD19^+ckit^+CD43^+$), linfocitos pre-B ($CD19^+ckit^-CD43^-$), linfocitos B $Igκ^+$ inmaduros ($B220^{int}IgM^+Igκ^+Igλ^-$), linfocitos B $Igλ^+$ inmaduros ($B220^{int}IgM^+Igκ^-Igλ^+$), linfocitos B $Igκ^+$ maduros ($B220^{hi}IgM^+Igκ^+Igλ^-$), linfocitos B $Igλ^+$ maduros ($B220^{hi}IgM^+Igκ^-Igλ^+$). Bazo: linfocitos B ($CD19^+$), linfocitos B maduros ($CD19^+IgD^{hi}IgM^{int}$), linfocitos B transicionales/inmaduros ($CD19^+IgD^{int}IgM^{hi}$). Médula ósea y bazo: linfocitos B $Igκ^+$ ($CD19^+Igκ^+Igλ^-$), linfocitos B $Igλ^+$ ($CD19^+Igκ^-Igλ^+$).

Tras la tinción, las células se lavaron y se fijaron en formaldehído al 2 %. La adquisición de datos se realizó con un citrómetro de flujo LSRII y se analizaron con el software FLOWJO™ (Tree Star, Inc.). Los resultados para el compartimento esplénico se muestran en las Figs.3, 4A y 5 – 7. Los resultados para el compartimento de médula ósea se muestran en las Figs. 4B y 8 – 11B.

Expresión del V_H humano. La expresión del segmento génico V_H1-69 humano se determinó para ratones heterocigóticos y homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente con regiones constantes de cadena pesada de ratón mediante un ensayo PCR cuantitativo utilizando sondas TAQMAN®.

En resumen, se purificaron linfocitos B $CD19^+$ de los bazos de grupos de ratones (n=3 por grupo) utilizando microesferas CD19 de ratón (Miltenyi Biotec) según las especificaciones del fabricante. Se purificó el ARN total utilizando el kit RNEASY™ Mini (Qiagen) y se eliminó el ARN genómico utilizando un tratamiento en columna de DNasa sin RNasa (Qiagen). Aproximadamente 200 ng de ARNm se transcribió a la inversa en ADNc utilizando el kit de síntesis de ADNc First Stand (Invitrogen), seguidamente se amplificó con TAQMAN® Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) utilizando el sistema de detección de secuencia ABI 7900 (Applied Biosystems). Se utilizaron combinaciones únicas de cebador/sonda para determinar específicamente la expresión de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 humano (Tabla 5). La expresión relativa se normalizó respecto a la región constante κ de ratón (mCκ). Los resultados se muestran en la Fig 12.

Tabla 5

Nombre	Secuencia (5'-3')	Id. de sec. n.°:
	Sentido: AACTACGCAC AGAAGTTCCA GG	28
hIgHV1-69	Antisentido: GCTCGTGGAT TTGTCCGC	29
	Sonda: CAGAGTCACG ATTACC	30
	Sentido: TGAGCAGCAC CCTCACGTT	31
mCκ	Antisentido: GTGGCCTCAC AGGTATAGCT GTT	32
	Sonda: ACCAAGGACG AGTATGAA	33

Ejemplo 3 Respuesta inmunitaria humoral en ratones que expresan cadenas pesadas derivadas de un segmento génico V_H humano único

La respuesta inmunitaria humoral se determinó para ratones homocigóticos para loci génicos variables de cadena pesada y ligera κ humanas (Hκ) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) mediante inmunización comparativa utilizando un receptor de superficie celular humano (antígeno A).

Inmunización. Se recogió suero de los grupos de ratones antes de la inmunización con el antígeno anterior. Se administró antígeno (2,35 µg cada uno) en una inmunización de sensibilización inicial mezclado con 10 µg de oligonucleótido CpG (Invivogen) y 25 µg de Adju-phos (Brenntag) como adyuvantes. El inmunógeno se administró a través de la almohadilla plantar (f.p.) en un volumen de 25 µl por ratón. A continuación, los ratones se estimularon vía f.p. con 2,3 µg de antígeno junto con 10 µg de CpG y 25 µg de Adju-Phos como adyuvantes los días 3, 6, 11, 13, 17 y 20 hasta alcanzar un total de seis inyecciones. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la cuarta y sexta inyección, respectivamente, y se analizaron los antisueros en cuanto a los títulos de anticuerpos frente al antígeno A.

Los títulos de anticuerpos se determinaron en los sueros de los ratones inmunizados utilizando un ensayo ELISA. Placas de microtitulación de noventa y nueve pocillos (Thermo Scientific) se recubrieron con antígeno A (1 µg/ml) en una solución salina con tampón fosfato (PBS, Irvine Scientific) durante la noche a 4 °C. El siguiente día las placas se lavaron con una solución salina con tampón fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % (PBS-T, Sigma-Aldrich) cuatro veces utilizando un lavaplacas (Molecular Devices). Entonces, las placas se bloquearon con 250 µl de albúmina de suero bovino al 1 % (BSA, Sigma-Aldrich) en PBS y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. A continuación las placas se lavaron cuatro veces con PBS-T. Los sueros de ratones inmunizados y los sueros preinmunización se diluyeron en serie con un factor de diez en PBS-T BSA al 0,1 % empezando con 1:100 y se añadieron a las placas bloqueadas por duplicado y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Los últimos dos pocillos se dejaron vacíos para utilizarlos como control de anticuerpo secundario. Las placas se volvieron a lavar cuatro veces con PBS-T en un lavaplacas. Se añadió una dilución 1:5000 de anticuerpo secundario conjugado de peroxidasa de rábano picante IgG-Fc anti-ratón de cabra (HRP, Jackson Immunoresearch) a las placas y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se volvieron a lavar ocho veces con PBS-T y se revelaron utilizando TMB/H_2O_2 como sustrato. El sustrato se incubó durante veinte minutos y la reacción se paró con H_2SO_4 1 N (VWR). Las placas se leyeron en un espectrómetro (Victor, Perkin Elmer) a 450 nm. Los títulos de anticuerpos se calcularon utilizando GRAPHPAD PRISM™ (GraphPad Software, Inc).

El título de suero se calculó como dilución de suero dentro del rango de titulación experimental a la señal del equivalente de enlace del antígeno hasta dos veces por encima de la señal de fondo. El título de anticuerpos para la respuesta inmunitaria humoral frente a un receptor de superficie celular humano (antígeno A) se presenta en la Fig. 19.

En un experimento similar, la respuesta inmunitaria humoral se determinó para ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena pesada y ligera κ humanas (Hκ) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) mediante inmunización comparativa utilizando vacunas víricas de gripe FLUVIRIN® (Novartis Vaccines) y FLUMIST® (MedImmune LLC).

En resumen, se recogió suero de los grupos de ratones antes de la inmunización con el antígeno anterior (como se ha descrito anteriormente). Ratones (n=5) homocigóticos para un segmento génico V_H humano único (V_H1-69), todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) se inmunizaron por vía intranasal (*i.n.*) con FLUMIST® (vacuna antigripal atenuada viva) a 1/3 de la dosis normal/ratón. Una dosis normal de FLUMIST® contiene $10^{6,5-7,5}$ UFF (unidades de focos fluorescentes) de vacuna antigripal atenuada viva. Por lo tanto, cada ratón se estimuló con 70 µl de FLUMIST® el día 1 seguido por administraciones *i.n.* los días 3, 6, 11, 13, 17, 20 hasta un total de 6 administraciones. En esta inmunización no se utilizaron coadyuvantes. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la 4ª y 6ª administración, respectivamente, y se analizaron los antisueros en cuanto a los títulos de anticuerpos frente a FLUMIST® (como se ha descrito anteriormente).

De un modo similar, en las inmunizaciones con FLUVIRIN® se recogió serum preinmunización de ratones antes del inicio de la inmunización. Ratones (n=5) homocigóticos para un segmento génico V_H humano único (V_H1-69), todos los

segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón ($1hV_H$ HO) se inmunizaron con FLUVIRIN® (vacuna antigripal inactivada trivalente) a través de la almohadilla plantar (*f.p.*) con 0,75 µg cada uno de hemaglutinina/ratón/inyección. Los ratones se estimularon el día 1 seguido por administraciones *f.p.* los días 3, 6, 11, 13, 17, 20 hasta un total de 6 administraciones. En esta inmunización no se utilizaron coadyuvantes. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la 4ª y 6ª administración, respectivamente, y se analizaron los antisueros para los títulos de anticuerpos frente a FLUVIRIN® (como se ha descrito anteriormente).

El título de suero se calculó como dilución de suero dentro del rango de titulación experimental a la señal del equivalente de enlace del antígeno hasta dos veces por encima de la señal de fondo. El título de anticuerpos para la respuesta inmunitaria humoral frente a FLUMIST® y FLUVIRIN® se presenta en la Fig. 20.

Como se muestra en este ejemplo, los títulos de anticuerpos generados en ratones $1hV_H$ HO fueron comparables a aquellos generados en ratones que tienen una pluralidad de segmentos génicos V_H humanos (Hκ) tanto para un receptor de superficie celular humano como para un antígeno vírico (*p. ej.*, gripe). Por consiguiente, los ratones que tienen loci de cadena pesada de inmunoglobulina restringida a un segmento génico V_H único son capaces de desarrollar una respuesta inmunitaria robusta frente a antígenos de un modo comparable a los ratones que tienen loci de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene una pluralidad de segmentos génicos V_H humanos (*p. ej.*, 80 V_H).

Ejemplo 4 Análisis del uso génico de anticuerpos y longitud de la CDR3 en ratones que tienen un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida

Esplenocitos recolectados de ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único en el locus de cadena pesada endógena y homocigóticos para una sustitución de los loci variables de cadena ligera κ endógena con loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humano (antígeno A) se analizaron en cuanto al uso de segmento génico de cadena pesada y ligera mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en ARNm de linfocitos B esplénicos.

En resumen, se recolectaron bazos y se homogeneizaron en 1xPBS (Gibco) utilizando portaobjetos de cristal. Las células se granularon en una centrífuga (500 xg durante 5 minutos), y los glóbulos rojos se lisaron en un tampón para lisis ACK (Gibco) durante 3 minutos. Las células se lavaron una vez con PBS y se filtraron utilizando un filtro para células de 0,7 µm. Los linfocitos B se aislaron de las células del bazo utilizando una selección positiva magnética MACS para CD19 (Miltenyi Biotec). El ARN total se aisló de los linfocitos B granulados utilizando el kit RNeasy Plus Kit (Qiagen). El ARNm $PolyA^+$ se aisló del ARN total utilizando el minikit Oligotex® Direct mRNA (Qiagen).

Se preparó ADNc de cadena doble a partir de ARNm de linfocitos B esplénicos mediante 5'-RACE utilizando el kit SMARTer™ Pico cDNA Synthesis Kit (Clontech) con la sustitución de la transcriptasa inversa suministrada y los dNTP por Superscript® II y dNTP (Invitrogen). Se amplificaron los repertorios de anticuerpos V_H y Vκ a partir de ADNc utilizando cebadores específicos para las regiones constantes de gM, IgG o Igκ y el cebador 5'-RACE SMARTer™ (Tabla 6). Los productos de PCR se purificaron utilizando el kit QIAquick® PCR Purification Kit (Qiagen). Se realizó una segunda ronda de PCR utilizando el mismo cebador 5'-RACE y un cebador 3' anidado específico para las regiones constantes de IgM, IgG o Igκ (Tabla 7). Los productos de PCR de la segunda ronda se purificaron utilizando el sistema SizeSelect™ E-Gel® (Invitrogen). Se realizó una tercera PCR con cebadores que añadieron 454 adaptadores y códigos de barras. Se purificaron los productos de PCR de la tercera ronda utilizando esferas Agencourt® AMPure® XP Beads (Beckman Coulter). Los productos de PCR purificados se cuantificaron mediante SYBR® qPCR utilizando un kit de cuantificación KAPA Library Quantification Kit (KAPA Biosystems). Las bibliotecas obtenidas se sometieron a PCR en emulsión (PCRem) utilizando un kit 454 GS Junior Titanium Series Lib-A emPCR Kit (Roche Diagnostics) y a secuenciación bidireccional utilizando un instrumento Roche 454 GS Junior según con las especificaciones del fabricante.

Análisis bioinformático. Las 454 secuencias se clasificaron en base a la coincidencia perfecta del código de barras de muestra y se recortaron por cuestiones de calidad. Las secuencias se marcaron en base al alineamiento de las secuencias de inmunoglobulina reorganizada respecto a la base de datos del segmento V(D)J de la línea germinal humana utilizando la instalación local de Igblast (NCBI, v2.2.25+). Una secuencia se marcó como ambigua y se eliminó del análisis cuando se detectaron múltiples mejores coincidencias con puntuación idéntica. Se desarrolló una serie de scripts PERL para analizar los resultados y almacenar datos en la base de datos mysql. Se definió una región CDR3 entre el codón C conservado y el motivo FGXG para cadenas ligeras y el motivo WGXG para cadenas pesadas. Se determinó la longitud de CDR3 utilizando solo anticuerpos productivos. A partir de las secuencias de ácido nucleico y las secuencias de aminoácido predichas de los anticuerpos, se identificó el uso génico para las secuencias iniciadas por IgM (15.650), iniciadas por IgG (18.967) e iniciadas por Igκ (26.804). Los resultados se muestran en la tabla 8, la tabla 9, la fig. 21 y la fig. 22.

La tabla 8 presenta el porcentaje de segmentos génicos D_H y J_H humanos observados utilizados entre las secuencias de región variable de cadena pesada derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgM (15.650 secuencias) e iniciadas por IgG (18.967 secuencias). Los segmentos génicos D_H4-4/D_H4-11 humano y D_H5-5/D_H5-18 humano se presentan juntos en la tabla 8 debido a la identidad idéntica de la secuencia entre los respectivos pares de segmentos génicos D_H. La tabla 9 presenta el porcentaje de segmentos génicos Vκ y Jκ humanos observados entre el cognado de cadenas ligeras (26.804 secuencias) con regiones variables de cadena pesada derivadas de V_H1-69. Los porcentajes de las tablas 8 y 9 representan valores redondeados y en algunos casos puede que no sumen un total de 100 %.

En la fig. 21 se muestra la longitud de aminoácidos de la región CDR3 de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgM. En la fig. 22 se muestra la longitud de aminoácidos de la región CDR3 de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgG.

Como se muestra en las tablas 8 y 9, los ratones según la invención generan anticuerpos específicos al antígeno que contienen cadenas pesadas derivadas de V_H1-69, lo cual demuestra una variedad de reorganizaciones de un segmento génico V_H1-69 humano con una variedad de segmentos D_H humanos y segmentos J_H humanos. Además, los anticuerpos específicos frente al antígeno contienen cognados de cadenas ligeras humanas que contienen dominios Vκ humanos que resultan de una variedad de reorganizaciones de segmentos génicos Vκ y Jκ humanos.

Tabla 6

Cebador	Secuencia (5'-3')	
3' Cg1 exterior	GGAAGGTGTG CACACCGCTG GAC	(Id. de sec. n.°: 71)
3' Cg2ac exterior	GGAAGGTGTG CACACCACTG GAC	(Id. de sec. n.°: 72)
3' Cg2b exterior	GGAAGGTGTG CACACTGCTG GAC	(Id. de sec. n.°: 73)
3' Cg3 exterior	AGACTGTGCG CACACCGCTG GAC	(Id. de sec. n.°: 74)
3' mIgM CH1 exterior	TCTTATCAGA CAGGGGGCTC TC	(Id. de sec. n.°: 75)
3' mIgκC exterior	AAGAAGCACA CGACTGAGGC AC	(Id. de sec. n.°: 76)

Tabla 7

Cebador	Secuencia (5'-3')	
3' mIgG1/2b CH1 interior	AGTGGATAGA CWGATGGGGG TG	(Id. de sec. n.°: 77)
3' mIgG2a/2c CH1 interior	AGTGGATAGA CCGATGGGGC TG	(Id. de sec. n.°: 78)
3' mIgG3 CH1 interior	AAGGGATAGA CAGATGGGGC TG	(Id. de sec. n.°: 79)
3' mIgM CH1 interior	GGAAGACATT TGGGAAGGAC TG	(Id. de sec. n.°: 80)
3' mIgκC-2 interior	GGAAGATGGA TACAGTTGGT GC	(Id. de sec. n.°: 81)

Tabla 8

D_H humano	IgM	IgG
1-1	1,2	6,0
1-7	39,9	9,0
1-14	0,5	2,3
1-20	2,3	1,4
1-26	3,5	5,7
2-2	1,1	3,2
2-8	0,7	0,6
2-15	0,3	1,2
2-21	0,7	0,3
3-3	6,3	5,2
3-9	0,6	0,6
3-10	0,9	10,3
3-16	0,9	2,0
3-22	5,1	2,7
4-4/4-11	1,5	4,0
4-17	1,5	4,7
4-23	11,5	2,4
5-12	1,1	1,8
5-5/5-18	1,3	3,2
5-24	0,3	3,3
6-6	1,8	4,5
6-13	6,1	7,4
6-19	3,0	5,1
6-25	0,1	0,6
7-27	3,3	7,3

J_H humano	IgM	IgG
1	7,5	1,5
2	3,3	4,2
3	22,2	12,8
4	51,5	36,4
5	10,5	9,5
6	4,9	29,4

Tabla 9

Vκ humano	% observado	Jκ humano	% observado
1-5	3,4	1	28,1
1-6	1,3	2	25,3
1-8	0	3	12,1
1-9	1,3	4	22,5
1-12	1,0	5	11,1
1-13	0		
1-16	2,5		
1-17	3,6		
1-22	0		
1-27	0,5		
1-32	0		
1-33	14,3		
1-35	0		
1-37	0		
1-39	1,6		
2-4	0		
2-10	0		
2-14	0		
2-18	0		
2-19	0		
2-23	0		
2-24	0,7		
2-26	0		
2-28	0		
2-29	0		
2-30	1,9		
2-36	0		
2-38	0		
2-40	1,5		
3-7	0		
3-11	2,7		
3-15	3,9		
3-20	41,2		
3-25	0		
3-31	0		
3-34	0		
4-1	13,2		
5-2	0,1		
6-21	0		
7-3	0		

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Macdonald, Lynn
McWhhirter, John
Gurer, Cagan
Hosiawa, Karolina A.
Murphy, Andrew J.

<120> Cadena pesada de inmunoglobulina restringida
Ratones

<130> 1370A-WO

<150> 61/658.459
<151> 12-06-2012

<150> 61/597.969
<151> 13-02-2012

<150> 61/547.974
<151> 17-10-2011

<160> 81

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 872
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 1
gcaggattta gggcttggtc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60
gttttctttc tcatcgtaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcatatg 120
caaataacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180
taacaaccac attcctcctc taaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240
gacctggagg ttcctctttg tggtggcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtcctaa 300
ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcacccctg tgtcctctcc 360
acaggtgtcc agtcccaggt gcagctggtg cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420
tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gagggatcat ccctatcttt 540
ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacgaatcc 600
acgagcacag cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660
tgtgcgagag acacagtgtg aaaacccaca tcctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720
aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca gggtttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780
atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840
aagataatta ttccattcaa gagtcgtaat at 872

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 2
Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
35 40 45
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

```
    50                  55                  60
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65                  70                  75                  80
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
                85                  90                  95
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            100                 105                 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
        115
```

<210> 3
<211> 99294
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 3

```
aagcttatct ctctgttgct cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
ctcttccagc ttttgtctcc aaccctcatt ctcttctttc ttttttttct taaattatat 120
gttctctgtc tttttaaaaa acttttttaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caacccacta tcccacccac ccactcccac 240
ttcttggccc tggcattcac agtgtactga gacatataaa gtttgcacaa ccaatgggcc 300
tctctttcca ctgatggccg actaggccat cttctgatac atatgcagct agagacacga 360
gattctgggg gtactggtta gttcatattg ttgttccacc tatagggttg cagatccttt 420
tagctccttg ggtactttct ctagctcctc cattgggggc cctgtgatcc atccaatagc 480
tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct aggccccaga tagtctcaca agagacagct 540
atatctgggt cctttcagca aaatcttgct agtgtatgca acggtgtcag agtttggaag 600
ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctagt tggttcatcc ttttgtctca 660
gctccaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgttt tgttcccagt tctaaggagg 720
ggcaaagtat ccacactttg gtcttcattc ttcttgagtt tcatgtgttt tgcaaattgt 780
atcttatatc ttgggtattc taagtttctg ggctaatatc cacttatcag tgagtacaca 840
ttgtgtgagt tcttttgtga ttgggttacc tcactcagta tgatgccctc caggtccatc 900
catttgccta ggaatttcat aaattcattc tttttaatag ctcagtagta ctccattgtg 960
tagatgtacc acattttctg tattcattcc tctgttgagg ggcatctggg ttctttccag 1020
cttctggcta ttataaataa ggctgctatg aacatagtgg agcatgtgac cttcttaccg 1080
gttgggacat cttctggata tatgcccagg agaggtattg ctggatcttc cggtagtact 1140
atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaact gatttccaga gtggttagta ccagcttgca 1200
atcccaccaa caatgagagg agtgttcgtc tttctccaca tcctcaccag catgctgctg 1260
tcacctgaat ttttgatgct tagccattct gactggtgtg aggtggaatc tcagggttgt 1320
tttgatttgt atttccctga tgattaagga tgctgaacat tttctcaggt gcttctcagc 1380
cattcagtat tctttaggtg agaattcttt gtttagctct aagccccatt tttttaatgg 1440
ggttatttga ttttctggag tccaccttct tgagtttttt tttccatttt ttattacata 1500
atttcctcaa ttacatttcc aatgctatcc caaaagtccc ccatacccctc ccccccccaa 1560
ttccctaccc acccccttccc attttttttgg ccctggcgtt cccctgtact ggggcatata 1620
aagtttgtgt gtccaatggg cttctctttc cagtgatggc tgactaggcc atcttttgat 1680
acatatgcag ctagagtcaa gagctcccgg gtactggtta gttcataatg ttgttccacc 1740
tatagggttg cagatccctt tagcttcttg ggtactttct ctagctcctc cattgggagc 1800
cctgtgatcc atccaatagc tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct aggccccggc 1860
atagtctcac aagagacagc tacatctggg tccttttgat aaaatcttgc tagtgtatgc 1920
aagggtgtca gcatttggaa gctgattatg gggtggatcc ctggatatgg cagtctctac 1980
atggtccatc cttttgtctc agctccaaac tttgtctctg taacttcttc catgagtgtt 2040
ttgttcccaa ttctaaggag gggcatagtg tccacacttc attcttcatt cttcttgagt 2100
ttcatgtgtt tagcaaattg tatcttatat cttgggtatc ctaggttttg ggctaatatc 2160
cacttatcag tgagtacata ttgtgtgagt tcctttgtaa atgtgttacc tcactcagga 2220
tgacgccctc caggtccatc catttggcta ggaatttcat aaattcattc tttttaatag 2280
ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340
ggcatctggg ttctttatag gttctggcta ttataaataa ggttgctatg aacatagtgg 2400
agcatgtgtc cttcttaccg gttgagacat cttctggata tatgcccagg cgaggtattg 2460
ctggatcctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgccagact gatttccaga 2520
gtggttgtac aagcctgcac tctcaccaac aatggaggag tgttcctctt tctccacatc 2580
cacgccagca tctgctgtca cctgaatttt tgatcttagc cattctgact ggtgtgaggt 2640
ggaatctcag ggttgttttg atttgcattt ccctgatgat taaggatgtt gaacattttt 2700
ttcaggtgct tctctgccat tcggtattcc tcaggtgaga attctttgtt cagttctgag 2760
ccccattttt taatggggtt atttgatttt ctgaagtcca ccttcttgag ttctttatat 2820
```

atgttggata ttagtcccct atctgattta cgataggtaa agatcctttc ccaatctgtt 2880
ggtggtcttt ttctcttatt gacggtgtct tttgccttgc agaaactttg gagtgagttc 2940
tttatatata ttggatatta gtcccctatc tgatttagga taggtaaaga tcctttccca 3000
atctgttggt gacctttttg tcttattgac ggtgtctttt gccttgcaga atctttgcaa 3060
ttttatgagg tcgcatttgt caattctcga tcttacagca caagtcattg ctgttctgtt 3120
caggaatttt tcctctgtgc ccatatcttc gaggctttta cctgctttct cctctatatg 3180
tttgagtgtc tctggtttaa tgtggagttc cttaatccac ttagatttga ccttagtaca 3240
aggagatagg aatggatcaa ttcgcattct tctacatgat aaccgctagt tgtgccagca 3300
ccatttgttg ataatgctgt ctttttttcca ctggatggtt tttgctccct tgtctaagat 3360
caagtgacca taggtgtgtg ggttcatttc tgggtcttca attctatttc attggtctac 3420
ttgtctgttg ttataccagt accatgcaga ttttatcaca attgctctgt agtagagttt 3480
taggtcaggc atggtgatta caccagaggt tttttttatc cttgagcaga gtttttgcta 3540
tcctaggttt tgtgttattt cagatgaatt tgcagattgc cctttccagt tcgttgaaga 3600
attgagttgg aattttgatg gggattgcat tgaatctgta gattgctttg gcaatatagc 3660
cattttttact atattgatcc tgccaatcca tgagcatggg agatctttcc atcttctcaa 3720
atcttcttta atttctttct tcagagactt gaagttcttg tcatacagat ctttcacttc 3780
cttagttaga gtcacgctaa ggtattttat attatttgtg actattgaga agggtgttgt 3840
ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgtg 3900
ttagttaatc tcatatccag ctacttcact gaagcggttt atcaggttta ggagttctct 3960
ggtgtaattt ttagggtcac tcatatatac tatcatatca tctgcaaaaa gtgacatttt 4020
gacttcttcc tttccaattt gtatcccctt gatctccttt tgttgtcgaa ttgctctggc 4080
aaggacatca agtactatat tgaataggta gggagaaaat cggcaccctt gtctagtccc 4140
tgattttagt aggattgctt caagtttctc accatttact ttgatgttgg ctactggttt 4200
gctgttgaat gctttttatc atgtttaggt atgggccttg aattcctgat ctttccaaga 4260
cttttatcat gaaagggtgt tggattttgt caaatgcttt ctccagcctt tcattctgag 4320
gttgtgtctg tctttttccc tgagatgggt ttcctgtaag cagcaaaatg ttgggtcctg 4380
tttgtgtagc ccgtctgtta ttctatgtct ttttattggg gagttgagtc cattgatatt 4440
aagatatatt aaggaaaagt aattgttgct tcctattatt tttgttttta aagttggcat 4500
tctgttcttg tggctgtctt cttttaggtt tgttgaagga ttccttttctt gctttttcta 4560
ggtcgtggtt tccatccttg tattcatttt ttttctgtta ttatcctttg aaggactgga 4620
ttcatggata gataatgtgt gaatttggtt ttgtcttgga atacttttgt ttctccatct 4680
acggtaattg agagtttggc tgggtatagt agcctgggct ggcaattgtg ttgtcttagt 4740
gtctatataa tgtctgtcca ggatcttctg gctttcatag tctgtggtga aaaatctggt 4800
gtaattctga taggcttgcc tttatatgtt acttgaattt ttcacttact gcttttaata 4860
ttctttcttt atttagtgca tttgttgttc tgattattat gtgtcgggag gaatttcttt 4920
tctggtccag tctatttgga gttctgtagg cttcttgtat gttcacgggc atctctttct 4980
ttaggtttgg gaagttttct tctataattt tgttgaagat atttgctggc ccttcaagtt 5040
gaaaatgttc attctcatct actcctatta ttcgtatggt tggtcttctc attgtgtcct 5100
ggatttcctg gatgttttga gttaggatct ttttgcattt tccattttct ttgattgttg 5160
tgcagatgtt ctctatggaa tcttctgcac ctgatattct ctcttccatc tcttgtagtc 5220
tgttgctgat gctcgcatct atggttccag atttctttcc tagggtttct atctccagtg 5280
ttgccccact ttgggttttc tgtatagtgt ctacttccct ttttagatct agtatggttt 5340
tgttcatttc catcacctgt ttgggtgtgt tttcctgttt ttctttaaag acttgcaact 5400
ctttagcaga gttctcctgt atttaagtga gttattaaag tccttcttga tgtccagtac 5460
cataattgtg agatatgcct ttaaatccaa gtctaggttt ttgggtgtgt tggggtgccc 5520
tggactggct gagttgggag tgctgcattc tgatgatggt gagtggtctt ggtttctgct 5580
agtaagattc ttacatctgc ctttcgccat ctggtaatct ctggagtcag ttgttaaagt 5640
tgtctctggt taaagcttgt tcctctcgtg attctgttat tctcttccag cagacctggg 5700
agactagctc tttcctgagt ttcagtggtc agagcactct ctgcaggcag gatttcctct 5760
ttcagggaag gtgcacagat atctggtgtt cagatttgcc tcctggcaga agatgatggc 5820
ctgaaacagg acctgtccca gaagctgtta gcttctgtag tcaacactgt cacctgtgca 5880
gactagtctc ggtggagtcc gggaaccaag atgtctcctg cagatgctct ggcattccct 5940
tctgggccgg gtgatcacct ctcctctggc agggaaggtg ccctggtgtc tggaacccga 6000
aaaggggct gcctcagaag ctctgtggct actgcctgtc ccagaagctg ttagcttctg 6060
tagtccacac tctcacctgt gcagactagt cttggtggag tctgggaacc aagatgtctc 6120
ccgcagatgc tccagccatt ctcctctttc tgttgcttat tttgacctat gaaatcctgg 6180
acatatagtt ctagtgttgc ttgtaatctc ttttctaagc caaggaattt tttttatcta 6240
gggcacaatc ttttgagaag acatattaaa tcaagagaat aaatattgca agaccaataa 6300
atgataaggt atctattttc tttaaatcca tcgctgtcaa accattcaaa atatcctcac 6360
ataaagccaa aaagatattt attgtgtttc ccatcttagt tgagttcaag tcaatatttt 6420
ggtgccattt tgttgcagta aatctctaac acaaatatgc ctgggcaatg aaaacacaac 6480
tcagttaata tgaatacaga ttgttcagat ctaccactac actaccatct tcttcatcta 6540
agagacccct tagaacttgc agtttctcca ggccttgtgc ttctgcgctg cttttcttct 6600
tcttcctctt ctacattgct tctctcataa acctacttct ttttttccct ccttctgttc 6660
catcttccct tttatctgcc caatcattag ctctccttta ttttacaaat taaggtgtga 6720
agccggtttc taggaaatca cctgagtgct gacttgttcc ttgttcagag ccacgcacag 6780
gagaacagaa ttaacatcaa atataattat ccccagggct atccacaaca cgtgcatcct 6840

ataagatcac cacggactaa tgctggtctt caattacaac ataaacaaca aaaaccccac 6900
atatatgtgg aaacaaatcg aactatacaa agaatcaatg aaaccaggag cttgttcttt 6960
gagaaaaatc aacaagatag ataaaccctt agccagacta accagagggc acagagacag 7020
tatccaaatt aataaagtca gaaatgaaag gaagacataa caatgaaata tatcttaaaa 7080
taattaatct gtttgtagac tattagcagt tgaaaatatt aaaatcatgt tctacaaacg 7140
tggaattatt attgataatt ttctcactgt gcttgaaatt agcattttct taatgtttaa 7200
cttcaaagag tttttgctat tttgaaatat taaacatata cttactgata aaataatttc 7260
cctcctaaca acactgataa tctttttta agtaaactga ttattagaca atgtacacag 7320
atatataatg tgttttaaat actctcccac tgtcaggtgg tatcatatag ggcctttgaa 7380
tatattttta aatgtattat ttgtaatatt ttatggtctc tcctatgctt atttctgaaa 7440
gaatattttg tatgttttga aacaatttag tatttaacat tagatatagg atcctcagtt 7500
atggatagta ttaaatattc attaatgata tttttaaggt ataaaaggat atgaatataa 7560
aagtttaaca aattttatgt attatttgat tctaaaaata ctcaatatta ttaatatgtt 7620
tgatgtttaa aatgcattta aataataaaa acatttaaaa aaataaaatc aagaaatgag 7680
gttctaagca gaggtcaagg aaaatgagga atagaaaaat agtaaaaatc aatatgtcca 7740
tttattcaag gaaagctcct acatagacat tgcaccagat tagcaaatat tatggtcctc 7800
atattagttt aagttaggag actatgctta tgttatctat ttacattcta aggagcctag 7860
acatttgtga atggattaca ttataagagg aggatgtcta cttaagtagg catgaacgcc 7920
tgtgcattgc accctatgag ttccatcagc attccatgat tggagtatga agaacagcat 7980
tatagacatt acccagaacc ttagtggttc tagaatgcca agataaaaca atctaacctt 8040
ctggatagta gggataaatg ttcctatatc atcagaattc actggtgccc tgaggatgtt 8100
accctgctaa ctgacaattc acaggacatc acatggattc tgataagttg cagaaaagag 8160
gagatgcatt caattggtcc tcctccttct aagctgcaat attaggtgca tccaatttgt 8220
gaacttcaat ttagattaca atagacatga ataatctgaa ttcatgtagt acatattttt 8280
gttttaatat gagttaccat tgttcagaaa attaaataca catgatcaca tattcctaca 8340
tagtgctgtt agtttttcac atctctggga caatattcca aatatctcct tcattagtga 8400
aaatatcaac tactgtaaag cttagctaac atgcctttgc aggaataaga acatcctgga 8460
ttgaaagcta cacagggaga tgtaaaactt tctaagcaca cacattctcc atccattagg 8520
atcatggtcc atgagatttt tctctctctc ttcttcccat taaatgcatg tacatgcagg 8580
ttgggaaaca gattgtgttg cagaatacat ttgcttgatt tccacttcct tctcaatgca 8640
aatatttttg aagtgttaat tttgctgtga gtaccacagt ggttcttgct ctttctgttg 8700
actcctgtct gtgaatgttc caggaattca cacatggaca cacgtggggc tgcatctgag 8760
ctccagactc actgttgtcc ttctgtcctc agctgctctg gcccaggcac agcctcgtga 8820
attcaacaaa gaccctgatc tctcttgttt acacctcatt acaaatggga actgttagag 8880
gtggacccaa ctgcatttcc atgaggaaag cacatgagtt tgagagggtc gttgatgata 8940
aggtagaaac aactttaatt cataggctga gatatcagtc atcacctcca gataaacaag 9000
agccatttct tcctgcatct gagccctgta agcacactag ctttaggaat atgttactgc 9060
tgaagtcaga ttgggcaact tcatagtata caatagaaaa tctacctgca gatgagttca 9120
gaaccagcag ggggcacaat ggggccaaga atccctagca gagagatgtg gtgtgtgtgc 9180
aggggactct gcatcctctg tggtttcctt tcttaactta catgtacctg tagtgattga 9240
catgtaacgt ttccacgctc aaacactgtg aagatacttt gctaaacact tcaaagattt 9300
atgttttctt gatgtgtgca tgtgtgtatt ctttttttgtt tttagacaca gggtttctct 9360
gtgtagtcct ggctgccctg gaactcactc tgtagaccag gctggcctcg aactcagaaa 9420
tctgcctgct tctgcctccc aagtgctgaa gttaaagaca tgtgccacca ttgcctggcc 9480
atgtgtgtat tcttgatgca ctcttctgtt gacagataca cagtttattt ccataattta 9540
tttattgtga tggtgctgca ataatcactt atgtacaaat gtttctgaag tatatttagt 9600
tttggtcatt tgggtgatta ttttttttctt tctagtatat agcattttgg aaaggtagat 9660
attaattgta tgtatgggaa ggaggctgta aattctaata acttagctgc ttttgaaatt 9720
tgtcctcaat tctatcatcc ttgtaaccac cttaaatcca tctattagcc ttgtcacaag 9780
tgagccactg tctcaggctg caaatctttt tatagattag gtcgtgatgt tacatccaca 9840
gcctctgcac aatgctcagg ggtgggatat gggatgaatt ccctcagaca gcattaggac 9900
ttggatctca gcagactgat tcttgaccca aatgtctctt cttctctagc aggagtaagt 9960
ccttatctaa gatgtactct gctcatgaat atgcaaatca attgagtcta tggtggtaaa 10020
tatagggatg tctacacccc tcaaaaactt aagatcactg tcgtcttcac agtcacagga 10080
gtacacagga catcaccatg tgttggagct gtatcatcct cttcctgtta gcaacagctg 10140
cacgtaaggg gcttacagta gcaggcttga ggtctggcca tacactcatg tgacaatgac 10200
atccactctg tccttccctt cacaggtgtg cactcccagg tccagctgca gcagtctggg 10260
gctgagctgg tgaggcctgg ggcctcagtg aagatttcct gcaaggcttt tggctacacc 10320
ttcacaaacc atcatataaa ctgggtgaag cagaggcctg gacagggcct ggactggatt 10380
ggatatatta atccttataa tgattatact agctacagaa ccagaagttc aagggcaagg 10440
ccacattgac tgtagacaaa tcctccagca cagcctatat ggagcttagc agcctgacat 10500
ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gacacagtgc tacaaacaca tcctgagtgt 10560
gtcagaaacc ctggaggaga agcaagcaga gctggaatgg agatgacaga aagattatca 10620
tttagacttg ctcagaaaga gaaattttga atgcccattt attgcctctt ccttacagta 10680
ctatagtgcc tgtttttgtt gacattttca aactaatttc caaagtcact accacaattt 10740
acaatcacat aaaaagcaag caaggataac attattttct gtgcttactt gccatttata 10800
ttcttgctta ttctcatctc actgaggtca tattgggaca ttaaatttct ggggttactt 10860

```
tttattaaaa atttttcatt attcattcac tttacatcct tctagtcttc ctctcacaca 10920
tgccctatcc ctttctcctc tgagaggatg gagccctccc taccctcgta tccccttacc 10980
caggcacatc aagtgtctgc agtactagga atattctctg tcaatgctgc cagacaaggc 11040
agacaagtta ggggatcagg attcacagga aggcaacagc ttgagggaca gcccccactg 11100
aagttattgg tggattcaca tgaagactga gttgcacatc tgctacatat attcaggggt 11160
cctatttaca gctcaagtag actcttgttg gtggtttagt ctcttagaac cccaagtgtc 11220
caggttagtt gactctgtgg gtcttccttt ggagttccta tcccctccag atccctcagt 11280
tcttctccca actcttccat aagacacccg taggtccatc caatgtttgg ttttgggttt 11340
ttctgcatct gcttcagtca gctgctgggt ggagcatctc tgaggataat tatgagaagc 11400
tcttatgtgc aagcataaca ggatatcatt attagtgtca gggactggtg cttggccatg 11460
ggatgggtct caagtttggt cagttatttg gccattccca cagtctctga taatctttgt 11520
ccctgcattt cttgtagaca ggaaaaatat tgggttgaaa gttttgtggg tgggttggcg 11580
tctctattgc tccactgggc ttctttctgg atataggagt ttgcctcttc aggttccata 11640
ttcccaaagt agtgtgtcac actaaggtca ctcccataca gagggacact cattctcttg 11700
ccacgtctct gtccaccttc attggacctg aggttcctga atcatacaga actgcatgtg 11760
tgcaaccaca cagaacaagg ctatctatca gaggcctacc ataccaggac catcaaggtt 11820
caccttactc ccaatactga ctacaaaaag aacatcaagg accaatgcag tctatatgga 11880
taaacacact tgaaagaaca caaacaagat tgagggcaac atgacacctc caaagcatac 11940
ctaaccgagt acagcatgcc ctggatatcc taacacaatc aaaacacaag aaagttacct 12000
taaatccagt cttataaagg tgatgaaggc ctttaaatag gaaatgaatt aatccttagg 12060
ataatacagg acaatacatt cgaacagata gaggtcttta ggaggaaaga aataaatccc 12120
tcaaagacat acatgaaaat acaattaaac aggtgaaagt aataactaca atggtgtaag 12180
acctaaaaat ggaaatagaa gcaataaagt aacacaaact tagaatcttg aaggtggaaa 12240
acctagagaa caggaatact agatgcaagg atgatatctt ctaggtccat ccatttgctt 12300
gcacaattta tcatgtcctt gcttttaata gttgaacagt atttcattgt ttaaatgaac 12360
cacatgttct gtctccattc tctggatgag ggggtgagca agtttttcca cattctggct 12420
attacaaata gagctgctat gaacctagta gaaaacatat cctgtgtatg gtggagagtt 12480
ttggagtata tcaccaagag tgttatagct gggtcttcat gtagaactat tcctaatttt 12540
ctgagaaatc ccaagtcaga tttctagaat ggttgttcaa gtgttcactc caaccatcaa 12600
tggaggactg ttttccttgc cagcatgtgc tgtattttga gtttttgatc ctagccagtt 12660
ttatcctgca tttcacactt agatatggac tatggtacag gacagagaga aaccaacctt 12720
ctactcacca ggatattcta cctgctacca atttatttat ttatttattt atttatttat 12780
ttatttattt atttatttat attagagaac aacaccatgc agtttagaag aagtactaag 12840
acgtcagtga tgttatactg tgcctaacct tgcattgtac aatctcagct ttcaggtaag 12900
acagtgcatg actcttatgc agtgccaact gttttctgat tgtatttatg gtctattgcc 12960
taggaatgac ctcctctcaa ataaacatgg tcaaaagccc atggcctgag atgacagagc 13020
ccctagtaga ccctagttgt atttctgaag tttagatatc ataatgactt ataaatactt 13080
atgtttatac aatagattag agctgctctc agccatgacc aaggagcttc tgtgttcaat 13140
gaataatgat tgatgcagac attcgtgagt ggtcaaagtg gtgagaatga ttagagagtc 13200
ctcagccaca caagcgttaa tgatatgaac tttccaatat attaactgta ttaatgaata 13260
aatgcagaca tcatatgaga tctcattagt agttcttagg tattgcattt ttatatacaa 13320
ttatgcatat cagtacatta tagtgtataa aggaaattgt ctagcataat agagaaaaat 13380
aggacagtca agaaacaaaa gagtagaaat tatgggtgaa atatgcagtg tgaaatattt 13440
acatgaaaat tttaaccata tgtaaaattg ttatttttgt ttttcagaat gagtttgctc 13500
attctttgac atttttattc ctgtgtgaaa tatatcagga tcatatgtat cccattctga 13560
tggtctgact tccactggga atttccaata tatctcttcc aactaactga ccagtttctt 13620
tttttcttat tttctctctt tctcgttttg ttttgctttg ttttgttttt caagacaggg 13680
tttctctgtg tagctctggc tgtcctggaa ctcactttgt agatcaggct ggcttcgagc 13740
tcataaatcc acttgcctct gcctcctgag tgctgggatt aaaggagtgg ctaccacgcc 13800
cggctagttt tttttttttct tataagaaca acatttactg gatggtcact tacatattca 13860
gaggttcagt caattattat caaggcagaa gcatggcagt ggtccagtag tcatggcact 13920
ggggaaggag ctgagagatc tacatcttgc tccaaaggga aagaggaata gtctgacttc 13980
catgtgtttc agaggagggt ttcatttccc acccccacag tgacacactt cctccaacac 14040
ggccacacct cctaatattg ccactcttgg atcaagcata ttcacaccac aaaggaaagt 14100
ttagagataa acattaagaa aattaatgaa gtcattttat cttatatgct caacatgact 14160
agtacttaaa accataattt tacatgtaca atatttcatg gcataacata ttttttatat 14220
ttttattaga tattttcttt atttatattt caaatgtgat acccttccc aattcccctc 14280
caaaaatccc ctatgccttc ccctcatagc cagctcccaa acccacccac tcctgctttc 14340
tggtcctggc attcccctat actggggcat aaaaccttca caggaccaag tgcctcttct 14400
ccattgatgg ccaattaggc catcctctgc tacatatgca gctagagcca tgagttccac 14460
catgtgtttt ctttgattgg tggtttagtt ccagggagct ctgggggtat tggttagttc 14520
atattgttcc tcctatgggg ctgcaaaccc tttcagcccc ttgggtattt tttctagctc 14580
cttcattggg gaccctgtgc tccatccaat ggatgagtga gcctccactt ttgtatttgt 14640
caggaactgg cagagtctct caggagacaa ttatatcagg ctcctgtcag caaaatctcg 14700
ttggcatctg caatagtgtc tgggtttggt ggttgtttat gggatggatt tctgggtggg 14760
gcagtctctg gattgtcatt cctttagtct ctgcttccac ctttgtcttt gtaactccat 14820
ccatgggtat tttgttcccc cttcaaagaa ggatcaaaat atccacactt tagtcttcct 14880
```

tcttcttgag tctcatgtgt ttttcaaatt gtatcttggg tattctgagc ttctaggcta 14940
atatccactt atcagtgagt gattatcatg tctgttcttt tgtgattgag ttacctcact 15000
tagcatgata tcctccaggt ctatccattt gtctaagaat ttcataaagt cattgtcttt 15060
aatagctgca tcgtactcaa ttgtgtaaat gcaccacatt ttctttatcc attcctctgt 15120
tgagggacac ttggtttttc ccagcttctg gttattataa ataaggctgc tatgaacata 15180
gtggaacatg tgtccttagt acatgttgga acatcttctg ggtatatgcc caggagtggt 15240
attgctggat cttctggtgg tactatgtcc aaatttttgg ggaaccatca aactgatttc 15300
ctgagtggtt gtacaagctt gcaatcccac accagcaata gtggaatgtt catctttgtc 15360
caagtccttg ccagcatctg ctgtcacctg agtttttgat cttagccatt cttactggtg 15420
tgaggtggaa tcttggggtt gttttgattt gcatttccct gatgtttaag ggttttgaac 15480
atttttaggt gcttattaga catttggtat tcctcagttt agaaatcttt gtttagctct 15540
gtaccacatt tttgaatagg gttatttggt tttctggagt ctaacttctt gagttctttg 15600
tacatattgg atattagccc tctatcagat ttagaattag taaggatctt tccccaaact 15660
gttggtggtt cttttgtctt attgacagtg tactttgcct tagagaagct ttgcaatttt 15720
atgaggtccc atttgtcaat tcttgatctt atagtacaag ccattggtct tttgttcagg 15780
aatttttccc atgtgtccat atgttcaagg catttcccca ctttctccac tacaagtttt 15840
agtgtctctg gttttatgtg gaggtccttg atccacttag atttgagctt tgtacaagga 15900
gataagaatg gatagattca cattcttcta catgctctct gccagttgag ctagcaccat 15960
ttgttgaaaa tgctgtcttt tttttccccc actggatggt ttttagctct tttggccaag 16020
atcaagtgac cattggtgtg tgggttcatt tcttggtctt caattctagt tcactgactt 16080
acctgtttgt cactgtacaa ggaccatgca gctttttttca caattgctct gtagtacagc 16140
ttgaggtctg ggatggtgat tctaccagag agattctttt actgttgtga ataatttttg 16200
ctatcatagg atatttttttt atttcagatg aatttacaaa ttgctctttc taactctgtg 16260
aacaattgag ttggaatttt gattgtgatt gctttgaata ctcaagatat aatttacaaa 16320
acacatgaaa cttaacaagg actactaaag tgcagatact tcgatccttc ttagaagggg 16380
gaacaaaata cccatagatg gagttacaga gacaaagttc ggagcagaga ctataggaac 16440
gaccatccag aggtccacct ggggatccat catgtaaaca accacccaaa acagacacta 16500
ttgtggatgc caagaagaac ttgctgacag gagtctgata tagctgtctc ttgagaggct 16560
ctgccagggc ctcagaaagt ggaggctcac agccatccat tggatggagc acagggtccc 16620
caatgaagga gctagagaaa gtactcaagg agctgaaggg gtttgcagcc ccataggagg 16680
aacaacaata tgaactaacc agtaccccca gagctccctg ggactaaacc accaatcaaa 16740
gaaaacacat ggagggactt gaagctcttg ctgcatttat agcagaggat ggcctagatg 16800
gtcatcaatg ggaggagagg tcaatggtcc tgggaaggtt ccatgcccca gtatagggga 16860
atgccagggc caggaagcag gagtgggtgg gctggggatc agggaggggg agatgatagg 16920
gcattttcag tggggaaact aggaaagagg ataacattta aaatataaat aaagaaaata 16980
tctaattaaa aaggattacc tatgtgcatg ggagctcatg agcagcaggg gtcactctaa 17040
ggccaataat ccacatagag cgatgagctg tgtgtgaaca ggactctgta tcctctgtgg 17100
tttccтttct taagtgtatt aactgatctg tccagctgtg attgacatgt gatgtctcca 17160
tgctcaagcc cagtaaagat tctctgttaa ataccttaca gacttatgtt tacttgtttt 17220
tatttgcttt tcatattttt ttaaaaagtc atacaatgta ttctaataac tcattctccc 17280
atctccaatt tattctaagt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgat 17340
aaagcacccc ccccccccaaa aaaaaaccca accaaccaaa aaaaaaaaaa gccaaggaat 17400
ttaaaagggg attgaaagca aataaaaact aaacaaaaaa gtaaaaacta cacacacaca 17460
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacactca cacacacaca cacacaccac 17520
acacacacac acccatgcac gaacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 17580
acacacacac acacatggaa tccagtaaaa ccacaactct ttacccatga tacacaggaa 17640
aatataagtc aaacaaacag aatggaagaa ggtggtatta taaaaatgtc tgcacaaata 17700
ccattaagtt cattttcttg ttggctacca actgctaagc ctgtctccct tgattaattg 17760
tgcttatcat cccctatgaa ctccattgga ggacactaat ttttccttct gtctccagga 17820
attgaagtgt tgcagaactc tcagtagctt tatttacctg cacaatacag cctctaatcc 17880
aaccagtgaa aattaccaca tgagagactt ccaaatgaaa gaacaggtaa agttgtctac 17940
tggcaagctt agtaatatca tgtaaatgcc ttagaattta atgacatatg tcatcctctg 18000
aggttaataa atccattttg gtgcatatat accctgaact caccactaac ataatacaac 18060
aattaaaaaa ttccaacatg gatgcagagg aatccctgag ggacatttgt tgatttgtga 18120
gcacaatata attatttttt gggggggaaa tgtctgaatg ttaactcttt accagtgata 18180
atctattcta ttaatgtgta cataggtagc actaattaaa atcactgtgt tatcaggtaa 18240
tgaaacagag gaagtaggat gctgggaaac agacttttgg aaggtcccaa gggaaaccac 18300
agggacctag tggtgataga ttatggtgag agtcctgaga gtggtcatag attatagcat 18360
atttcatatg caattgaaaa tttcaaagaa tgaaaatcct tatgaaatat agaaataaca 18420
actttactta tgtacatata cttcatagta caatttttac actgtgcata tttctcctgt 18480
aacatctggt tcctcctatt ttcctttatt ctcctagaca atttcactga tacaatctca 18540
tgtttttgta taaatagttg tatataacta ttaaatacat aagctgttaa tgagtcttca 18600
ttaatgtctg tgatttttttt attgtcttaa ttaatactat tatctctaat tgcatccaca 18660
ttttcaaaag caatgtaaat ttcttactca tttctgttca aaaacttctg ttgttgtatc 18720
attaccatgc cttagtgata aaatcctttc ttgacacatc tatagctatt gctataattt 18780
agttattgat gatcctcctg caataatcat tgataggtaa atattttaag cacttttact 18840
tttagtcatt ttagtgagat ttgaagtagt atataacctg ttggaaaggc aaatattaat 18900

tccatatatg tgaaagaaga cgctaaaact aaaaacatta gccactttta gatatcttct 18960
ccttcttctt cttcttcttc ttcttcttct tcttcttctt cttcttcttc ttcttcttct 19020
tcttcttctt cttcttttct tcttcttctt ctccttctcc ttctccttct ccttctcctt 19080
ctcctcttcc tcctccttcc ttccttcctt ccttccttcc ttccttcctt ccttccttcc 19140
ttccttcctt ccttccttcc ttccttcctt ccttccttcc ttccttcctt ccttccttcc 19200
ttcctttctt tctttctttc tttctttctt tctttctttc tttctttctt tctttctttc 19260
tttctttctt tctttctttc tttctttctt ctcctcctcc ttctttttcc ttctccttcc 19320
ccttcacctt ccccttcctt cctctttccc ttccccttct ccttctcctc aatctacaat 19380
ctgttaacat attaacatgt cccagagtag agcaacagac tcaggtcaaa catctactga 19440
gaaatttgcc catgtagtta acatctacag catctgtcta ggggttacaa aaagtctatg 19500
ggatacaatt cctcagaaag gaataggatt tggacctgag catactgctg cctaacacat 19560
gaaatggcag ttcttctcca gctggactag gtccttaact aagaaatgca ctgctcatga 19620
atatgcaaat tacccaagtc tatggcagta aatacagaga tgtccacacc ctgaagacaa 19680
cctatgaaca atgttctctc cacagtccct gaagacactg attctaggac cgaagttcct 19740
attccgaagt tcctattctc tagaaagtat aggaacttct cgcgcgtctg gcctccgagg 19800
cctccgcgcc gggttttggc gcctcccgcg ggcgcccccc tcctcacggc gagcgctgcc 19860
acgtcagacg aagggcgcag cgagcgtcct gatccttccg cccggacgct caggacagcg 19920
gcccgctgct cataagactc ggccttagaa ccccagtatc agcagaagga cattttagga 19980
cgggacttgg gtgactctag ggcactggtt ttctttccag agagcggaac aggcgaggaa 20040
aagtagtccc ttctcggcga ttctgcggag ggatctccgt ggggcggtga acgccgatga 20100
ttatataagg acgcgccggg tgtggcacag ctagttccgt cgcagccggg atttgggtcg 20160
cggttcttgt ttgtggatcg ctgtgatcgt cacttggtga gtagcgggct gctgggctgg 20220
ccggggcttt cgtggccgcc gggccgctcg gtgggacgga agcgtgtgga gagaccgcca 20280
agggctgtag tctgggtccg cgagcaaggt tgccctgaac tgggggttgg ggggagcgca 20340
gcaaaatggc ggctgttccc gagtcttgaa tggaagacgc ttgtgaggcg ggctgtgagg 20400
tcgttgaaac aaggtggggg gcatggtggg cggcaagaac ccaaggtctt gaggccttcg 20460
ctaatgcggg aaagctctta ttcgggtgag atgggctggg gcaccatctg gggaccctga 20520
cgtgaagttt gtcactgact ggagaactcg gtttgtcgtc tgttgcgggg gcggcagtta 20580
tggcggtgcc gttgggcagt gcacccgtac ctttgggagc gcgcgccctc gtcgtgtcgt 20640
gacgtcaccc gttctgttgg cttataatgc agggtggggc cacctgccgg taggtgtgcg 20700
gtaggctttt ctccgtcgca ggacgcaggg ttcgggccta gggtaggctc tcctgaatcg 20760
acaggcgccg gacctctggt gaggggaggg ataagtgagg cgtcagtttc tttggtcggt 20820
tttatgtacc tatcttctta agtagctgaa gctccggttt tgaactatgc gctcggggtt 20880
ggcgagtgtg ttttgtgaag ttttttaggc acctttttgaa atgtaatcat ttgggtcaat 20940
atgtaatttt cagtgttaga ctagtaaatt gtccgctaaa ttctggccgt ttttggcttt 21000
tttgttagac gtgttgacaa ttaatcatcg gcatagtata tcggcatagt ataatacgac 21060
aaggtgagga actaaaccat gggatcggcc attgaacaag atggattgca cgcaggttct 21120
ccggccgctt gggtggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggctgc 21180
tctgatgccg ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt tgtcaagacc 21240
gacctgtccg gtgccctgaa tgaactgcag gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc 21300
acgacgggcg ttccttgcgc agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg 21360
ctgctattgg gcgaagtgcc ggggcaggat ctcctgtcat ctcaccttgc tcctgccgag 21420
aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc 21480
ccattcgacc accaagcgaa acatcgcatc gagcgagcac gtactcggat ggaagccggt 21540
cttgtcgatc aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc 21600
gccaggctca aggcgcgcat gcccgacggc gatgatctcg tcgtgaccca tggcgatgcc 21660
tgcttgccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg 21720
ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagag 21780
cttggcggcg aatgggctga ccgcttcctc gtgctttacg gtatcgccgc tcccgattcg 21840
cagcgcatcg ccttctatcg ccttcttgac gagttcttct gaggggatcc gctgtaagtc 21900
tgcagaaatt gatgatctat taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttcctg 21960
tcatactttg ttaagaaggg tgagaacaga gtacctacat tttgaatgga aggattggag 22020
ctacgggggt gggggtgggg tgggattaga taaatgcctg ctctttactg aaggctcttt 22080
actattgctt tatgataatg tttcatagtt ggatatcata atttaaacaa gcaaaaccaa 22140
attaagggcc agctcattcc tcccactcat gatctataga tctatagatc tctcgtggga 22200
tcattgtttt tctcttgatt cccactttgt ggttctaagt actgtggttt ccaaatgtgt 22260
cagtttcata gcctgaagaa cgagatcagc agcctctgtt ccacatacac ttcattctca 22320
gtattgtttt gccaagttct aattccatca gacctcgacc tgcagcccct agagaagttc 22380
ctattccgaa gttcctattc tctagaaagt ataggaactt cctagggttt caccggttaa 22440
atggcatgtc ccctgttagt ggttcatgca agcagaagct gtatcctgtt tgacaaagat 22500
tcagcatgaa aggtcctgct acctaaaaaa aaatagacag atgagattta attaacctaa 22560
ataatttttt tcacaacaac agagtgaata cgcaatttac agaatgacag aaaacttttg 22620
cacactttgc ctgtgacagg gaactaatat gaagaatttg caaggaactc aaacaactct 22680
acaacaacaa cagcaacaag aaccaaataa ctccgttaaa atgagcaaag gacatgagta 22740
gacattttca aaagaacaca tagaaatgga taataaatat ataaacaata ctcaacatca 22800
ctaaccatca gggaaatgca aattaaaacc acaataagat atcatcttcc accagtcaca 22860
atgactatta ctaaaaactc aaataatatc agatgttgct gaggatggga aatgaaggca 22920

actcttagac attgttgatg aggatgtaga tgagtacaac ctctgtggaa aatggtatgg 22980
agatttccca gaaaactaga aatagaactg tcatttggtc cagcaatccc actactgggt 23040
aactacccaa aggaaaataa actattattt caaaaagata cccaccttct atgcttacca 23100
taaaactact ctcaatagca catatgtcaa actgagtgtc tgccaaccga tgattttata 23160
aaagaatata gcatgtatgc acaattcaat actagtcagc cacaataagg aatgaaactg 23220
tgtcttttgc agcaagatgc atagaagtgg gggacaatat aattagtgaa ctaactcaca 23280
aacagaatgt cacatgtcac acattattac ttgtaagtgg gaggtaaaca gcgtgtacac 23340
aaggatttgt agagagaaat tacacacatt ggagacttac aaggatgggc gggcagaagg 23400
tgggagcatg atgagtcatt acataacagg cacaatataa aataattaag aattgaccaa 23460
tgatcttaaa attaaaatgt agaatatgat caataaatga acttgatatt agttgacctc 23520
attaaattta aaaacttttt ctactcaaat gactgtaaga aaatgaatgc ccggttacag 23580
atgagaaact gtttgcgagt caaataacca ccaatgtaac tataataaga aacttcagaa 23640
ctcaactgtg aataaaaaag aaacaactga tggataaatt aggcaagggt ttctacagac 23700
atttcgtcaa agaagatgtg cagatgacac tgaagcatat aaacaggatc tcaacaggat 23760
tttccgttag agaaattcaa atcaagcccg caaagagaca ccactgtaca ctttttaaaa 23820
tggctgaaat taagaagaaa tacagataac atcaatgctg gtgagcatac caggttgcta 23880
gaggctaaaa cattgctaac aggaatgcaa aatgaaacag atactcagga aaataatttt 23940
tagttttctc taaaatcaaa cataccctta acacctgaat atttgcatca gagaaaaaca 24000
atcttacatt cacgcataac ttctattcaa atattcaaga tatcgtgtgt atgtgtgtta 24060
gaaagtaaaa ataacataaa tgtctcaaaa tttgaatagg tgaagaacta ggaagcatct 24120
ataaattgaa taccaccagc aataaaaaaa taacaagtga ccgatacata aactattaca 24180
ggtgaactcc agacattgtg ctaagtgaga gaagccagtc tcaaagatca aagggacaca 24240
gctgtaagca ccacggtcat cctcaggtgt cagtggtttg ggctggactt tctgtgtctc 24300
tttcctgacc agacccagat attgagctcc accacttgca gatggaaaat cctattttca 24360
accatgcagt gaggtttgaa ctgcttcaca gactgaacga aacaaacacg ggctcctttg 24420
aacagcgtcc ggcatttgtt ccaaccacaa gagaacgtcc ctcagctctc ccacctcctc 24480
ggttctctcc tgcaagccag cagccctgca gtttagcctg catctcccgt gcatccaccc 24540
atctccctcc aagcaccttc ccccacaccc tccactgttt ctgagagcac aggcaggctt 24600
tgaacttttc cgcattctgt tgttattgaa gttaggatgt ttaggaccaa cttaaggatc 24660
atattttatg actgaattcc agtgcccctt ctctcctggg acagagtgca taaccaagtt 24720
tctgcaggtg gagacgaagt tgagcttttt tcttcctcag cctaggagat gagcgctaat 24780
tggagggttg gcagaagctt cccaccatcc cagcactttg gttctggtgg ggcggaatcg 24840
gtgccatagg gcagagctag aaaccgcgga ctgaatgttc ccagtggcac tggacccagg 24900
gcagagcctc catccacgag tggggctcta tggaagaagt gagtctctgg ctctcagtag 24960
ctctcgtcca gcactgaacc tcagcatcat gtgctgtgtg cagggtcaga gggccaacgt 25020
actggcccct gggaaagcgt ttcctctggt gggagttggt agaaggtgtc ctgtcttctt 25080
ggctgcatct gtccgcagtg gagtttacat catgctgagc tgggatgtgg aaggaaggaa 25140
gagcatctta gatcaaatat gatgactggc cttactgagt tttctagatt ttcctgaata 25200
aatgtttctt cactcactgt gtgctgttag agtctttcca aacctgtaat ttcccaaaat 25260
aattttcact ggtctcatga gggcatggat tcattgagcc cctcatgctg tcaaagagaa 25320
atagaactgt ttttttttt cacttcatag cgaacatcca tgggttatca aataatgggc 25380
tggcttttct tccaacactt tacagacacc atcaattttc ttcttgctta taaggtttta 25440
accagaagaa tgctgtcatg gtcttttctg ttcttttgga aggaatgccc cctctactca 25500
cctccacttg tctgcctgta tttctatttg tctttggttt tcaacaattt taataagatt 25560
tacctaaatg tgtgtggggg gagcatgggg tgttattctg ctgttctgtg ttctctgaga 25620
tgcatggatt caccatttac tctgtctcca tttttgtgaa aacaattaga aaaaaagtca 25680
gtatgagccc agaaacaagc ctccctgaag tgggcacagg accacctggg ggcgctcagg 25740
acccactgaa cacaagagcc agccccaggg caggtgcaga tgcgggttaa gttctggttt 25800
cctgtcaacc ctgtggcttc ctctccataa aacagtttcc tttgtggcat atctctggat 25860
tccttatcct gttcttcctg tgaagtctct gaagaagaaa catttgtcgt aacaagagaa 25920
aaactttctc acatgcacca aaggcagagt cacctacagt cacttactcc tgtttctcaa 25980
tgtcaataag ttaccaatgc ttctgaagtt aatcagctaa atctataaaa ggtgcggtgt 26040
ttaactcagc attacagccc agctcaacag aactccaaag gtcagccagc agcagccagg 26100
aaaaagtgca tgctgggcat tggggcagag ggagttacca tccagtgcaa gagaagaaag 26160
cccccgtggt ggtcattgtc aggactccaa tcccacagtt ccaattgtag gtgatgccag 26220
gcaaaggaag agagacccca ccaatggtta gtgtggatgt cgagtttgat gtttccacac 26280
tcacactcca ggtgaatatg aaaagattta ttagctctat ttctgaggtg tctgctgaga 26340
gcagcacagt cctctcaaga aattacagat tggaatttcc tcagtagagc aggaaaggag 26400
gctggctcag ggctttataa tgatttggtg gtggggtcgg cgggggggg ggggcgtttc 26460
tactcaggag aaggagcttg tgtgatttaa acctcacact gacatcacat gagggagctt 26520
ccatgatttc ttactagatt tcccatgtgt gggggacaag gatgagggag aataaacctt 26580
aattcatcag catcaaggca ccaaaaatag gacctgacac tttattctcc ctagcagctt 26640
aagaaaatga gtgaaaaaga gagataagag tccacccatg tgctgaaaag catagctctt 26700
ggtaaagacg agaaaaaggc actcctacga agaaggggtt gggcagaagc tttatgctga 26760
agggtttggc taaagagaca taatcaacag gttacaggag gggctactga tgttcatgga 26820
ggtggtcctc acacatgcat actgaacaaa catgtctgta acgtatgacc cctgttcact 26880
taccagtgga gacttagcat ttaaattcat tccagtcagg ccctatgtgc aaacagcaga 26940

agcagagaca caaaggtact cagggtgcag cctctgtgaa cggccagagc caggccatgg 27000
tcagcggtct cggattagga gaaagttcct gatatcactg tagtgttcaa tcaaagctgg 27060
ggttatggtt tgtggaacag gggtcagttc atcagggggt gggctgcaat tgtcttcata 27120
gtgcttgtct cagtgccggt gcttactgag ccactagaga aaaaggttta attgagcttc 27180
tttaaaatca acattttgaa ttatttatca gacgtttcaa atatgtcatg ttgtttagat 27240
tctattgctg gagagttaag gtgatatttg gggttttgta actctgtttt ttcatacttc 27300
ctgaattgct tatctgtttg cttttcatta gctaaactat cgcttcttct tatttttaa 27360
ttcattctga ttttgatgaa tatttaattc cctttagaat gtgaatataa tgtacattgt 27420
gtgggtattt tgattttggt tcttggttta cttagtggca aagactctgt aagagttcct 27480
tgtctataga tagccattat ttagtggctt tctgaaatgg tggttttagt accaaagtac 27540
tggacttgtg agtaggctca ctgccccctg caggtcctag atagtggagg cctcaggaac 27600
tgtttctcat ttggaatgcc tttgtttcag cagattttgt gttgggttgt taagttcacc 27660
ctccacatta gtagatgtcc ttacagatta gagctgactc tggtagaagc agttgagtgc 27720
atgcttgata tctgtgcaca gggagaagct ctctgttgcc tcaggcgatg gactggtcta 27780
tgaaatgcac agtgacctga gttccctgct cagcccctga gaggtggacc aagctggaca 27840
cacatgagcc accgagcctg gcaagcaaaa gcgccagcct tgatggaaat ggcgagctga 27900
gcggcatcta ctcagtgtgg tttcttttgt tattaagagc tttagtgtgg tggctgtttc 27960
aaattcccgt tgtagtagta atatactggg tatgtgagca ggcccgtggt cttttgcggg 28020
gttggaatca ccgaagtaat gagaagctaa tctcattttc aactgctgta cactggtggt 28080
attgagtttg tatgaggtca tgcagtttga acgtcaggcc agtaggtggt gctcgcaggt 28140
aagagccggc tatggtggca gcagaagggt ttatgcttta ctggtgatta aagtgggaaa 28200
cttggcgtgt tccagatctt agagaaaaga tttttagtta tttctcattc aacctgatac 28260
tacctgaaag tctctcgaat gtaactttta ttttgtcgag atgggttctt tctataccca 28320
ttttttatgt ttttttttgtg aaaggatgtt gtttcatcaa atgcgttttc agcatcaatt 28380
gaaaaaagtt atatgtggat taaagatcaa aatgtaaaac ctaacactat aaaacctctg 28440
gataataaca taggaaacag aatttaggag gtaagaactg acaaaggttt tataatgaaa 28500
atgctagaag tagttgcaac aaaattgaaa attgacaaat gggacctaag taaattaaag 28560
aacttctgta cagcaaaaga cactatcgac agagtaaaca ggcaacctac agaatgggaa 28620
ataaaatatt tgcagcctat acatctgaca aaggtccgac acttagtata tacatggaaa 28680
tttaacaaac atacaagaaa taaaaagtga ccaaaggaca tgaaaagaca cttcaaaaaa 28740
gacctacatg tggccaacaa gcataggaaa aaatgctgaa tatcactatc attagagaaa 28800
tacatatcaa aacctcaatg aggtaccgtc tcacatcagt caggatggct aatcttaaaa 28860
aaaaaataac agatttttaa ggttacagaa aaaaggggaa atttatacac ttttggcggg 28920
aatataaatg agttcaacca ttgtggaaag cagtgtggtg atccctccaa taacctaaaa 28980
cagaagtttc atttgaccca acaatcctac aactggacat atacctaaag gaatataaac 29040
atgtaggttc actgcagcac tatccacaat agcatagaca tggaatttac ctaaatcccc 29100
atcactggca gaatgataga gaaaaatgtg gtacatacaa ccatggaata ctatgcagct 29160
aaggaaagaa tgaaactatg tcctttgtag gaacatgatg gaactggcag tcaatactct 29220
tagaaaacta attcaggaac agaaaaccag atattatata ttctccctta tttgttggag 29280
ataaataaaa gcaaatattc ttccagggcc tgagtcttcc ttattcaaca agtcattcta 29340
aattaagtgt tcagcaagtt gctgatactc atctaaatat tctatttcat ctgggccact 29400
tacatcactc aaaaagcaat gagagctata tttctaaggg gggttctagg ataataaata 29460
cctgaatagt gagaatatga aggatatgga aactgggcca cttatatcac tcaaaaagga 29520
atgagagcta tatttataag gggggttcta ggataataaa tacctgaata gtgagaatat 29580
gaaggatatg gaaactgggc cacttatatc actcaaaaag caatgaaagc tatatttaca 29640
agggggggttc taggataata aatatctgaa tagtgagaat atgaaggata tggatggttt 29700
ttttttaact caatgggcac ataactgtgg gagatactat attcctatga agaaggtatt 29760
cagacttcag agataagtaa tgtttcctac attgtgcttg tgacttggaa gcagtggatt 29820
gaagagtgtg ataagtgccc agaccaagca gaacagaaat cagcatgtaa agatgatgat 29880
ctatggatat gatctaaaac catgtaaata cttcaaataa ttctatttaa tgcagtttga 29940
aataaaacac aaacttattc aaaatacaaa ttacttggta attattttgg gagctatgag 30000
ttcaccaaga aactcaaatt cctatttcta tttcaacccc tgattcctac tgtcaatggg 30060
agggaagtct cagaaccaat cacacatcag acggcaaatc tgtcaaccaa gagtctttcc 30120
actgaaggac ctgggaggtc aggaccctca ggaaagtgct ggggaccctg tcttgggagt 30180
gcccagcaga tctcagaact ctccatgggt cctgctggac actcatgtag ggtaacgagt 30240
ggccaccttt tcagtgttac cagtgagctc tgagtgttcc taatgggacc aggatgggtc 30300
taggtgcctg ctcaatgtca gagacagcaa tggtcccaca aaaaacccag gtaatcttta 30360
ggccaataaa atgtgggttc acagtgagga gtgcatcctg gggttggggt ttgttctgca 30420
gcgggaagag cgctgtgcac agaaagctta gaaatggggc aagagatgct tttcctcagg 30480
caggatttag ggcttggtct ctcagcatcc cacacttgta cagctgatgt ggcatctgtg 30540
ttttctttct catcctagat caggctttga gctgtgaaat accctgcctc atgcatatgc 30600
aaataacctg aggtcttctg agataaatat agatatattg gtgccctgag agcatcacat 30660
aacaaccaca ttcctcctct gaagaagccc ctgggagcac agctcatcac catggactgg 30720
acctggaggt tcctctttgt ggtggcagca gctacaggta aggggcttcc tagtcctaag 30780
gctgaggaag ggatcctggt ttagttaaag aggattttat tcacccctgt gtcctctcca 30840
caggtgtcca gtcccaggtg cagctggtgc agtctggggc tgaggtgaag aagcctgggt 30900
cctcggtgaa ggtctcctgc aaggcttctg gaggcacctt cagcagctat gctatcagct 30960

gggtgcgaca ggcccctgga caagggcttg agtggatggg agggatcatc cctatctttg 31020
gtacagcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagagtcac gattaccgcg gacaaatcca 31080
cgagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgtattact 31140
gtgcgagaga cacagtgtga aaacccacat cctgagagtg acaaaaaccc tgagggagaa 31200
ggcagctgtg ccgggctgag gagatgacag gggttattag gtttaaggct gtttacaaaa 31260
tgggttatat atttgagaaa aaaagaacag tagaaacaag tacatactct aattttaaga 31320
taaatattcc attcaagagt cgtaatataa gccaaattca cagagtggaa aaggcgcgat 31380
cgcggagcag gggatcctta gatattggtt ggggttatct caccttaggt ctgaatatgg 31440
ggttgtctta gactgttttg tgctgttaga atagaatacc caagactggg aaatttatac 31500
tgaacggaaa tttatttctc acagttctag aggctgtgaa gtccaagagc acaggtgcca 31560
gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtccaa agcaagtcca ggagcatctg gcgaggacct 31620
tcttgctgtg tcatcacatg gcggaaggca agaaagagag caagaggggg ccgaactcac 31680
ccttttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcactctt 31740
catactgtta caatggcaat gaaatttcaa catgagtttt ggaggagaga agcattcaaa 31800
ccacagcaag ggtgctccta cctcctctct cagggcatct gcagaaagag ctgcaactgc 31860
acgtccttcc tccgtccatc ctccatccct tcccaatgtc cgtgcatatc ctgtgaccca 31920
ggaggtctgg catagggggt gctcctgcct taggtctgag gccctgtctg aagaggggta 31980
ggtgaggagg ccatctgatg gtctgggcca agacagtcac aggacgcatc atttatcatc 32040
aaggaggctg agggttgagt ctccaggtcc agggaactcc ccacaaagtg ggaaccctgc 32100
ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacaggtc 32160
ttgagctcag ccagagtctg cctccctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 32220
tggagcccag cccccatctg accttacagg gccaaggctg gggccctggg ttcccctcaa 32280
ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttcctcca 32340
gagcccccaa gcatcacggc accaagaagg gtaggaccct ggcctgagga attggcacca 32400
aagccccaga aactaccctg gacaccatgg agagaggcct ggaggggaag caccaggcac 32460
tgcctccccc tctgatccca cctgaggtgg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 32520
ccccagccct gcagcccagg gatacctgta ctgtgcccct gggggacccc tggccagtct 32580
gtgcaaagaa gtcaccaccc tacactcaga gacagtgggg gtcctcgtcc cacatcctca 32640
gagcatggcc cggctgctgc agggatggtc tcctggtcct cagagcatgg cccggctgct 32700
gcagggatgg tctcctggtc ctcagagcat ggcccagctg ctgcagggat ggtctcctgg 32760
aggcccccca gtgctctatt gtcagggctc cctccacccc cccgcaccaa gagagagcca 32820
gaccccagca aggcttccag tggcttcagg tcacacccct aggctgaccc cagccccatt 32880
aacacctgcc tgagaaagct ccacgcacca gaactgaccg tctgctccaa ctcttgacct 32940
cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atccttcctc cgtccgttcc 33000
cgatgtccgt gtgtctcctg tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgctccc 33060
tgaagtgtcc ccattgggaa ggatggggcc tgtgtctcca ggctctggga ggacagaatc 33120
ctgacctcaa cagtggccgg cacggacaca actggcccca tcccggggac gctgaccagc 33180
gctgggcaac ttttcccttc cccgacgact gagccccgag caccctccct gctcccctac 33240
cacctccctt tacaaggctg tggcctctgc acagatgata atggagcttg gctcattccc 33300
ctagagtcgg tagggagtta aggacaaaac tcagtttcct ccacctgaac tcaagtctgc 33360
ctatgtttac ctaatcacac ctggtggaca gtttggacaa acttgcacac tcagagacac 33420
agacacttct agaaatcatt atctccctgc cccggggacc ccactccagc agaagtctgc 33480
taggcactgg cctgggccct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcct gcctggctcc 33540
tgtccccagg tccagagtca gagcagactc cagggacgct gcaggctagg aagccgcccc 33600
ctccaggcca gggtctagtg caggtgccca ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga 33660
ctgggccaca cccctcccgt gcacgccccc tcttgccctg caccccacag cccagccccc 33720
cgtgctggat gcccccccac agcagaggtg ctgttctgtg atcccctggg aaagacgccc 33780
tcaacctcca ccctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 33840
ctccccacct ggctcctgct gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg 33900
tggcccctag gagcccagat cttcactcta cagaccccaa cccaagcacc cccttctgca 33960
gggcccagct catccccctc ctcctccctc tgctctcctc tcgtcgcctc tacgggaaat 34020
ccgggactca gcagtaaccc tcaggaagca gggcccaggc gccgtttaat aggaggcttc 34080
ctcacaatga aacttttaga aagccttgac tacaatgatg accttggtgt ggctgtgaac 34140
actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg ggggcccggg 34200
gtcgtctgct gtcctgctca gcccacagca cgcatggagg atctgaggtg ccacacctga 34260
cgcccaggcc agaacatgcc tccctccagg gtgacctgcc atgtcctgca ttgctggagg 34320
gacaggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagaggaaa 34380
actaacagga cccaagcacc ctccccgttg aagctgacct gcccagaggg gcctgggccc 34440
accccacaca ccggggcgga atgtgtacag gccccggtct ctgtgggtgt tccgctaact 34500
ggggctccca gtgctcaccc cacaactaaa gcgagcccca gcctccagag cccccgaagg 34560
agatgccgcc cacaagccca gccccccatcc aggaggcccc agagctcagg gcgccggggc 34620
agattctgaa cagccccgag tcacggtggg tacaactgga acgaccaccg tgagaaaaac 34680
tgtgtccaaa actgtctcct ggcccctgct ggaggccgcg ccagagaggg gagcagccgc 34740
cccgaaccta ggtcctgctc agctcacacg acccccagca cccagagcac aacggagtcc 34800
ccattgaatg gtgaggacgg ggaccagggc tccagggggt catggaaggg gctggacccc 34860
atcctactgc tatggtccca gtgctcctgg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc 34920
cctcagggaa acgggggtca ctggcacctc ccagcatcaa ccccaggcag cacaggcata 34980

aaccccacat ccagagccga ctccaggagc agagacaccc cagtaccctg ggggacaccg 35040
accctgatga ctccccactg gaatccaccc cagagtccac caggaccaaa gaccccgccc 35100
ctgtctctgt ccctcactca ggacctgctg cggggcgggc catgagacca gactcgggct 35160
tagggaacac cactgtggcc ccaacctcga ccaggccaca ggcccttcct tcctgccctg 35220
cggcagcaca gactttgggg tctgtgcaga gaggaatcac agaggcccca ggctgaggtg 35280
gtgggggtgg aagaccccca ggaggtggcc cacttccctt cctcccagct ggaacccacc 35340
atgaccttct taagataggg gtgtcatccg aggcaggtcc tccatggagc tcccttcagg 35400
ctcctccccg gtcctcacta ggcctcagtc ccggctgcgg gaatgcagcc accacaggca 35460
caccaggcag cccagaccca gccagcctgc agtgcccaag cccacattct ggagcagagc 35520
aggctgtgtc tgggagagtc tgggctcccc accgcccccc cgcacacccc acccacccct 35580
gtccaggccc tatgcaggag ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta gggtctcact 35640
cacgtggctc ccctcctggg tgaaggggtc tcatgcccag atccccacag cagagctggt 35700
caaaggtgga ggcagtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcaggc tcctctagcc 35760
ctggctgccc tgctgtccct gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 35820
gcccataggt gctgcccaca ctcagttcac aggaagaaga taagctccag acccccaaga 35880
ctgggacctg ccttcctgcc accgcttgta gctccagacc tccgtgcctc ccccgaccac 35940
ttacacacgg gccagggagc tgttccacaa agatcaaccc caaaccggga ccgcctggca 36000
ctcgggccgc tgccacttcc ctctccattt gttcccagca cctctgtgct ccctccctcc 36060
tccctccttc aggggaacag cctgtgcagc ccctccctgc accccacacc ctggggaggc 36120
ccaaccctgc ctccagccct ttctcccccg ctgctcttcc tgcccatcca gacaaccctg 36180
gggtcccatc cctgcagcct acaccctggt ctccacccag acccctgtct ctccctccag 36240
acacccctcc caggccaacc ctgcacatgc aggccctccc cttttctgct gccagagcct 36300
cagtttctac cctctgtgcc taccccctgc ctcctcctgc ccacaactcg agctcttcct 36360
ctcctggggc ccctgagcca tggcactgac cgtgcactcc caccccaca ctgcccatgc 36420
cctcaccttc ctcctggaca ctctgacccc gctcccctct tggacccagc cctggtattt 36480
ccaggacaaa ggctcaccca agtcttcccc atgcaggccc ttgccctcac tgcccggtta 36540
cacggcagcc tcctgtgcac agaagcaggg agctcagccc ttccacaggc agaaggcact 36600
gaaagaaatc ggcctccagc accctgatgc acgtccgcct gtgtctctca ctgcccgcac 36660
ctgcagggag gctcggcact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggga 36720
gaatgcaggg ctcccagaca gcccagccct ctcgcaggcc tctcctggga agagacctgc 36780
agccaccact gaacagccac ggagcccgct ggatagtaac tgagtcagtg accgacctgg 36840
agggcagggg agcagtgaac cggagcccag accataggga cagagaccag ccgctgacat 36900
cccgagcccc tcactggcgg ccccagaaca ccgcgtggaa acagaacaga cccacattcc 36960
cacctggaac agggcagaca ctgctgagcc cccagcacca gccctgagaa acaccaggca 37020
acggcatcag agggggctcc tgagaaagaa aggaggggag gtctccttca ccagcaagta 37080
cttcccttga ccaaaaacag ggtccacgca actcccccag gacaaaggag gagccccctg 37140
tacagcactg ggctcagagt cctctcccac acaccctgag tttcagacaa aaacccccctg 37200
gaaatcatag tatcagcagg agaactagcc agagacagca agaggggact cagtgactcc 37260
cgcggggaca ggaggatttt gtgggggctc gtgtcactgt gaggatattg tagtagtacc 37320
agctgctata cccacagtga cacagcccca ttcccaaagc cctgctgtaa acgcttccac 37380
ttctggagct gaggggctgg ggggagcgtc tgggaagtag ggcctagggg tggccatcaa 37440
tgcccaaaac gcaccagact ccccccccaga catcacccca ctggccagtg agcagagtaa 37500
acagaaaatg agaagcagct gggaagcttg cacaggcccc aaggaaagag ctttggcggg 37560
tgtgcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggcctt ttgctgtttc tgctttcctg 37620
tgcagatagt tccataaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtgagc ccaggaggac 37680
agtgtgggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgctatc ctacactgtc atctttcaag 37740
agtttgccct gtgcccacaa tgctgcatca tgggatgctt aacagctgat gtagacacag 37800
ctaaagagag aatcagtgaa atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg 37860
tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtgcctgatg caagggcaaa gtacagtgtg 37920
taccttcagg ctgggcacag acactctgaa aagccttggc aggaactccc tgcaacaaag 37980
cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gccctccctg agagcctcat gggcaaagat 38040
gtgcacaaca ggtgtttctc atagccccaa actgagaatg aagcaaacag ccatctgaag 38100
gaaaacaggc aaataaacga tggcaggttc atgaaatgca aacccagaca gccagaagga 38160
caacagtgag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgctg agtaattgga 38220
gtaacaaagg aaagtccaaa aaatactttc aatgtgattt cttctaaata aaatttacag 38280
ccggcaaaat gaactatctt cttaagggat aaactttcca ctaggaaaac tataaggaaa 38340
atcaagaaaa ggatgatcac ataaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 38400
ggtatgaact gagacacaca gggttggcaa gtctcctaac aagaacagaa caaatacatt 38460
acagtacctt gaaaacagca gttaaaattc taaattgcaa gaagaggaaa atgcacacag 38520
ctgtgtttag aaaattctca gtccagcact gttcataata gcaaagacat taacccaggt 38580
tggataaata aacgatgaca caggcaattg cacaatgata cagacataca ttcagtatat 38640
gagacattga tgatgtatcc ccaaagaaat gactttaaag agaaaaggcc tgatatgtgg 38700
tggcactcac ctcccctgggc atccccggac aggctgcagg cacactgtgt ggcagggcag 38760
gctggtacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggcacagag ccgtatcccc 38820
ccgaggacat ataccccaa ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactcag 38880
ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cgcccatgca cagggaggca gagcccagct 38940
cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcaggcacag agcatgggct 39000

gggaggaggg gcagggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 39060
tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacctc acctggcctg 39120
gacctcacct ggcctagacc tcacctctgg gcttcacctg agctcggcct cacctgactt 39180
ggaccttgcc tgtcctgagc tcacatgatc tgggcctcac ctgacctggg tttcacctga 39240
cctgggcttc acctgacctg ggcctcatct gacctgggcc tcactggcct ggacctcacc 39300
tggcctgggc ttcacctggc ctcaggcctc atctgcacct gctccaggtc ttgctggaac 39360
ctcagtagca ctgaggctgc aggggctcat ccagggttgc agaatgactc tagaacctcc 39420
cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggcccag ggaatataaa aagcctgaat 39480
gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 39540
agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagcctc agggcacagg tgggcacgga 39600
cactgtccac ctaagccagg ggcagacccg agtgtccccg cagtagacct gagagcgctg 39660
ggcccacagc ctcccctcgg tgccctgcta cctcctcagg tcagccctgg acatcccggg 39720
tttccccagg cctggcggta ggtttggggt gaggtctgtg tcactgtggt attacgattt 39780
ttggagtggt tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctgggaac 39840
cttctgccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat tttgactgag 39900
gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtgca gcccgtgacc caaacacaca 39960
gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccaccc tgagctcctg cctgccagcc 40020
ctggagacca tgaaacagat ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtccaa 40080
caggtctgca tcgctgctgc cctccaatac cagtccggat ggggacaggg ctggcccaca 40140
ttaccatttg ctgccatccg gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctgggccac 40200
atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gagtaggggc accaggaagg tggggctggc 40260
cctgtgcact gtccctgccc ctgtggtccc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc 40320
tcctgggtca tttccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtccatca 40380
tcctgcctgg ccgtcctgag tcctgcgcct ttccaaacct cacccgggaa gccaacagag 40440
gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac cttccagaaa tctctgtctc tctccccagt 40500
gggcaccctc ttccagggca gtcctcagtg atatcacagt gggaacccac atctggatcg 40560
ggactgcccc cagaacacaa gatggcccac agggacagcc ccacagccca gcccttccca 40620
gacccctaaa aggcgtccca ccccctgcat ctgccccagg gctcaaactc caggaggact 40680
gactcctgca caccctcctg ccagacatca cctcagcccc tcctggaagg gacaggagcg 40740
cgcaagggtg agtcagaccc tcctgccctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggtc 40800
tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atgggggccc cagacgcctg gaccagggcc 40860
tgcgtgggaa aggcctctgg gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tcctactgtg 40920
tgactacagt aactaccaca gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg 40980
tttatgcaca cttctccgct cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt 41040
ctgcccagac cctcggcctc tagggacatc ttggccatga cagcccatgg gctggtgccc 41100
cacacatcgt ctgccttcaa acaagggctt cagagggctc tgaggtgacc tcactgatga 41160
ccacaggtgc cctggcccct tccccaccag ctgcaccaga ccccgtcatg acagatgccc 41220
cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tccttccaac 41280
acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggttggaat caagaggaca gcatccccca 41340
ggctcccaac aggcaggact cccacaccct cctctgagag gccgctgtgt tccgtagggc 41400
caggctgcag acagtccccc tcacctgcca ctagacaaat gcctgctgta gatgtcccca 41460
cctggaaaat accactcatg gagcccccag ccccaggtac agctgtagag agagtctctg 41520
aggcccctaa gaagtagcca tgcccagttc tgccgggacc ctcggccagg ctgacaggag 41580
tggacgctgg agctgggccc atactgggcc acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 41640
gcacatgccg gggagcaccc agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag 41700
gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccccacg 41760
tccccagtcc tgggggcccc tggcacagct gtctggaccc tctctattcc ctgggaagct 41820
cctcctgaca gccccgcctc cagttccagg tgtggttatt gtcagggggt gtcagactgt 41880
ggtggataca gctatggtta ccacagtggt gctgcccata gcagcaacca ggccaagtag 41940
acaggcccct gctgtgcagc cccaggcctc cagctcacct gcttctcctg gggctctcaa 42000
ggctgctgtt ttctgcactc tcccctctgt ggggagggtt ccctcagtgg gagatctgtt 42060
ctcaacatcc cacggcctca ttcctgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc 42120
cgcggctaag atagggtggg cagcctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 42180
actgtgccta gtggggcact ggctcccaaa caacgcagtc cttgccaaaa tccccacggc 42240
ctccccccgct aggggctggc ctgatctcct gcagtcctag gaggctgctg acctccagaa 42300
tggctccgtc cccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggctgcag actgggaggc 42360
cacccccctcc ttcccagggt tcactgcagg tgaccagggc aggaaatggc ctgaacacag 42420
ggataaccgg gccatccccc aacagagtcc acccccctcct gctctgtacc ccgcaccccc 42480
caggccagcc catgacatcc gacaacccca caccagagtc actgcccggt gctgccctag 42540
ggaggacccc tcagccccca ccctgtctag aggactgggg aggacaggac acgccctctc 42600
cttatggttc ccccacctgg ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct 42660
tgcctgattg gccccccagga gcccagaact tctctccagg gaccccagcc cgagcacccc 42720
cttacccagg acccagccct gcccctcctc ccctctgctc tcctctcatc accccatggg 42780
aatccagaat ccccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac 42840
caccaggcag gaggctctgt ctttgtgaac ccagggaggt gccagcctcc tagagggtat 42900
ggtccaccct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacggtgt 42960
gggggagggc tcagggcccc gcgggtgctc catcttggat gagcctatct ctctcaccca 43020

cggactcgcc cacctcctct tcaccctggc cacacgtcgt ccacaccatc ctaagtccca 43080
cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagaggctg gggtgcaggg gggccgactg 43140
ggcagcttcg gggagggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaagaggc ccccctcccc 43200
tgggtccagg atcctcctct gggacccccg gatcccatcc cctccaggct ctgggaggag 43260
aagcaggatg ggagaatctg tgcgggaccc tctcacagtg gaatacctcc acagcggctc 43320
aggccagata caaaagcccc tcagtgagcc ctccactgca gtgctgggcc tgggggcagc 43380
cgctcccaca caggatgaac ccagcacccc gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc 43440
catgaaggag caggatatgg gacccccgat acaggcacag acctcagctc cattcaggac 43500
tgccacgtcc tgccctggga ggaacccctt tctctagtcc ctgcaggcca ggaggcagct 43560
gactcctgac ttggacgcct attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 43620
gggatgagga cgccccgtca aggccagaaa agaccaagtt gcgctgagcc cagcaaggga 43680
aggtccccaa acaaaccagg aagtttctga aggtgtctgt gtcacagtgg agtatagcag 43740
ctcgtcccac agtgacactc gccaggccag aaaccccatc ccaagtcagc ggaatgcaga 43800
gagagcaggg aggacatgtt taggatctga ggccgcacct gacacccagg ccagcagacg 43860
tctcctgtcc acggcaccct gccatgtcct gcatttctgg aagaacaagg gcaggctgaa 43920
gggggtccag gaccaggaga tgggtccgct ctacccagag aaggagccag gcaggacaca 43980
agccccctcc ccattgaggc tgacctgccc agagggtcct gggcccaccc aacacaccgg 44040
ggcggaatgt gtgcaggcct cggtctctgt gggtgttccg ctagctgggg ctcacagtgc 44100
tcaccccaca cctaaaacga gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgcccaca 44160
agcccagccc ccacccagga ggccccagag cacagggcgc cccgtcggat tctgaacagc 44220
cccgagtcac agtgggtata actggaacta ccactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 44280
tctcctggcc acagtcggag gccccgccag agaggggagc agccacccca aacccatgtt 44340
ctgccggctc ccatgacccc gtgcacctgg agccccacgg tgtccccact ggatgggagg 44400
acaagggccg ggggctccgg cgggtcgggg caggggcttg atggcttcct tctgccgtgg 44460
ccccattgcc cctggctgga gttgaccctt ctgacaagtg tcctcagaga gtcagggatc 44520
agtggcacct cccaacatca accccacgca gcccaggcac aaaccccaca tccagggcca 44580
actccaggaa cagagacacc ccaataccct gggggacccc gaccctgatg actcccgtcc 44640
catctctgtc cctcacttgg ggcctgctgc ggggcgagca cttgggagca aactcaggct 44700
taggggacac cactgtgggc ctgacctcga gcaggccaca gacccttccc tcctgccctg 44760
gtgcagcaca gactttgggg tctgggcagg gaggaacttc tggcaggtca ccaagcacag 44820
agcccccagg ctgaggtggc cccaggggga accccagcag gtggcccact acccttcctc 44880
ccagctggac cccatgtctt ccccaagata ggggtgccat ccaaggcagg tcctccatgg 44940
agcccccttc aggctcctct ccagacccca ctgggcctca gtccccactc taggaatgca 45000
gccaccacgg gcacaccagg cagcccaggc ccagccaccc tgcagtgccc aagcccacac 45060
cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggctgggctc cccaccccca cccccacctg 45120
cacaccccac ccacccttgc ccgggccccc tgcaggaggg tcagagcccc catgggatat 45180
ggacttaggg tctcactcac gcacctcccc tcctgggaga aggggtctca tgcccagatc 45240
cccccagcag cgctggtcac aggtagaggc agtggcccca gggccaccct gacctggccc 45300
ctcaggctcc tctagccctg gctgccctgc tgtccctggg aggcctgggc tccaccagac 45360
cacaggtcta gggcaccgcc cacactgggg ccgcccacac acagctcaca ggaagaagat 45420
aagctccaga cccccaggcc cgggacctgc cttgctgcta cgacttcctg ccccagacct 45480
cgttgccctc ccccgtccac ttacacacag gccaggaagc tgttcccaca cagaccaacc 45540
ccagacgggg accacctggc actcaggtca ctgccatttc cttctccatt cacttccaat 45600
gcctctgtgc ttcctccctc ctccttcctt cgggggagca ccctgtgcag ctcctccctg 45660
cagtccacac cctggggaga cccgaccctg cagcccacac cctggggaga cctgaccctc 45720
ctccagccct ttctcccccg ctgctcttgc cacccaccaa gacagccctg gggtcctgtc 45780
cctacagccc ccacccagtt ctctacctag acccgtcttc ctccctctaa acacctctcc 45840
caggccaacc ctacacctgc aggccctccc ctccactgcc aaagaccctc agtttctcct 45900
gcctgtgccc acccccgtgc tcctcctgcc cacagctcga gctcttcctc tcctagggcc 45960
cctgagggat ggcattgacc gtgccctcgc acccacacac tgcccatgcc ctcacattcc 46020
tcctggccac tccagcccca ctcccctctc aggcctggct ctggtatttc tgggacaaag 46080
ccttacccaa gtctttccca tgcaggcctg ggcccttacc ctcactgccc ggttacaggg 46140
cagcctcctg tgcacagaag cagggagctc agcccttcca caggcagaag gcactgaaag 46200
aaatcggcct ccagcgcctt gacacacgtc tgcctgtgtc tctcactgcc cgcacctgca 46260
gggaggctcg gcactccctc taaagacgag ggatccaggc agcagcatca caggagaatg 46320
cagggctacc agacatccca gtcctctcac aggcctctcc tgggaagaga cctgaagacg 46380
cccagtcaac ggagtctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 46440
ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccgagccc acaccatagg gccagaggac 46500
agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtcccacaa caccccatgg aaagaggaca 46560
gacccacagt cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccaacc 46620
aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 46680
cttcaccagc aggcgcttcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 46740
aggaggagcc ccttgttcag cactgggctc agagtcctct ccaagacacc cagagtttca 46800
gacaaaaacc ccctggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 46860
gggctcagtg acacccgcag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 46920
tattgtacta atggtgtatg ctatacccac agtgacacag ccccattccc aaagccctac 46980
tgcaaacgca ttccacttct ggggctgagg ggctggggga gcgtctggga aatagggctc 47040

aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactcccct ccatacatca cacccaccag 47100
ccagcgagca gagtaaacag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggccccaa 47160
ggaaagagct ttggcgggtg tgtaagaggg gatgcgggca gagcctgagc agggcctttt 47220
gctgtttctg ctttcctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 47280
gagtgagccc aggaggacag cgtgggaaga gcacagggaa ggaggagcag ccgctatcct 47340
acactgtcat ctttcgaaag tttgccttgt gcccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa 47400
cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat ggatttgcag cacagatctg 47460
aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 47520
aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac tctgaaaagc 47580
cctggcagga actccctgtg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 47640
ccctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacaggtgt ttctcatagc cccaaactga 47700
gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 47760
atgcaaaccc agacagccac aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctggttgagt 47820
tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaactc caaaaaatac tttcaatgtg 47880
atttcttcta aataaaattt acaccctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt 47940
cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtggtgg 48000
ttacttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 48060
taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt 48120
gcaagaagag gaaaatgcac acagttgtgt ttagaaaatt ctcagtccag cactgttcat 48180
aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 48240
gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atccccaaat aaacgacttt 48300
aaagagataa agggctgatg tgtggtggca ttcacctccc tgggatcccc ggacaggttg 48360
caggctcact gtgcagcagg gcaggcgggt acctgctggc agttcctggg gcctgatgtg 48420
gagcaagcgc agggccatat atcccggagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 48480
caactcagcc acactcccca ggcagagccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 48540
gcccagcacc tccgcagcca gcaccacctg cgcacgggcc accaccttgc aggcacagag 48600
tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcacccagag aaaactgcag 48660
acgcctcaca catccacctc agcctcccct gacctggacc tcactggcct gggcctcact 48720
taacctgggc ttcacctgac cttggcctca cctgacttgg acctcgcctg tcccaagctt 48780
tacctgacct gggcctcaac tcacctgaac gtctcctgac ctgggtttaa cctgtcctgg 48840
aactcacctg gccttggctt cccctgacct ggacctcatc tggcctgggc ttcacctggc 48900
ctgggcctca cctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacctggcct ggacttcacc 48960
tggcctgggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcg ggcctcacct gcacctgctc 49020
caggtcttgc tggagcctga gtagcactga gggtgcagaa gctcatccag ggttggggaa 49080
tgactctaga agtctcccac atctgacctt tctgggtgga ggcagctggt ggccctggga 49140
atataaaaat ctccagaatg atgactctgt gatttgtggg caacttatga acccgaaagg 49200
acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag 49260
gacacaggtg ggcacggaca ctatccacat aagcgaggga tagacccgag tgtccccaca 49320
gcagacctga gagcgctggg cccacagcct cccctcagag ccctgctgcc tcctccggtc 49380
agccctggac atcccaggtt tccccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgtc 49440
actgtggtat tacgatattt tgactggtta ttataaccac agtgtcacag agtccatcaa 49500
aaacccatgc ctggaagctt cccgccacag ccctccccat ggggccctgc tgcctcctca 49560
ggtcagcccc ggacatcccg ggtttcccca ggctgggcgg taggtttggg gtgaggtctg 49620
tgtcactgtg gtattactat ggttcgggga gttattataa ccacagtgtc acagagtcca 49680
tcaaaaaccc atccctggga gcctcccgcc acagccctcc ctgcagggga ccggtacgtg 49740
ccatgttagg attttgatcg aggagacagc accatgggta tggtggctac cacagcagtg 49800
cagcctgtga cccaaacccg cagggcagca ggcacgatgg acaggcccgt gactgaccac 49860
gctgggctcc agcctgccag ccctggagat catgaaacag atggccaagg tcaccctaca 49920
ggtcatccag atctggctcc gaggggtctg catcgctgct gccctcccaa cgccagtcca 49980
aatgggacag ggacggcctc acagcaccat ctgctgccat caggccagcg atcccagaag 50040
cccctccctc aaggctgggc acatgtgtgg acactgagag ccctcatatc tgagtagggg 50100
caccaggagg gaggggctgg ccctgtgcac tgtccctgcc cctgtggtcc ctggcctgcc 50160
tggccctgac acctgagcct ctcctgggtc atttccaaga cagaagacat tcctggggac 50220
agccggagct gggcgtcgct catcctgccc ggccgtcctg agtcctgctc atttccagac 50280
ctcaccgggg aagccaacag aggactcgcc tcccacattc agagacaaag aaccttccag 50340
aaatccctgc ctctctcccc agtggacacc ctcttccagg acagtcctca gtggcatcac 50400
agcggcctga gatccccagg acgcagcacc gctgtcaata ggggccccaa atgcctggac 50460
cagggcctgc gtgggaaagg cctctggcca cactcgggct ttttgtgaag ggccctcctg 50520
ctgtgtgact acagtaacta ccatagtgat gaacccagtg gcaaaaactg gctggaaacc 50580
caggggctgt gtgcacgcct cagcttggag ctctccagga gcacaagagc cgggcccaag 50640
gatttgtgcc cagaccctca gcctctaggg acacctgggt catctcagcc tgggctggtg 50700
ccctgcacac catcttcctc caaatagggg cttcagaggg ctctgaggtg acctcactca 50760
tgaccacagg tgacctggcc cttccctgcc agctatacca gaccctgtct tgacagatgc 50820
cccgattcca acagccaatt cctgggaccc tgaatagctg tagacaccag cctcattcca 50880
gtacctcctg ccaattgcct ggattcccat cctggctgga atcaagaagg cagcatccgc 50940
caggctccca acaggcagga ctcccgcaca ccctcctctg agaggccgct gtgttccgca 51000
gggccaggcc ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc 51060

cccacctgga aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagacagtc 51120
ctcgaggccc ctaagaagga gccatgccca gttctgccgg gaccctcggc caggccgaca 51180
ggagtggacg ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag 51240
gagagcacat gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca 51300
ggaggctgca gaggcctctc cagggagaca ctgtgcatgt ctggtaccta agcagccccc 51360
cacgtcccca gtcctggggg cccctggctc agctgtctgg gccctccctg ctccctggga 51420
agctcctcct gacagccccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg cgatgtcaga 51480
ctgtggtgga tatagtggct acgattacca cagtggtgcc gcccatagca gcaaccaggc 51540
caagtagaca ggcccctgct gcgcagcccc aggcatccac ttcacctgct tctcctgggg 51600
ctctcaaggc tgctgtctgt cctctggccc tctgtgggga gggttccctc agtgggaggt 51660
ctgtgctcca gggcagggat gattgagata gaaatcaaag gctggcaggg aaaggcagct 51720
tcccgccctg agaggtgcag gcagcaccac ggagccacgg agtcacagag ccacggagcc 51780
cccattgtgg gcatttgaga gtgctgtgcc cccggcaggc ccagccctga tggggaagcc 51840
tgtcccatcc cacagcccgg gtcccacggg cagcgggcac agaagctgcc aggttgtcct 51900
ctatgatcct catccctcca gcagcatccc ctccacagtg gggaaactga ggcttggagc 51960
accacccggc cccctggaaa tgaggctgtg agcccagaca gtgggcccag agcactgtga 52020
gtaccccggc agtacctggc tgcagggatc agccagagat gccaaaccct gagtgaccag 52080
cctacaggag gatccggccc cacccaggcc actcgattaa tgctcaaccc cctgccctgg 52140
agacctcttc cagtaccacc agcagctcag cttctcaggg cctcatccct gcaaggaagg 52200
tcaagggctg ggcctgccag aaacacagca ccctccctag ccctggctaa gacagggtgg 52260
gcagacggct gtggacggga catattgctg gggcatttct cactgtcact tctgggtggt 52320
agctctgaca aaaacgcaga ccctgccaaa atccccactg cctcccgcta ggggctggcc 52380
tggaatcctg ctgtcctagg aggctgctga cctccaggat ggctccgtcc ccagttccag 52440
ggcgagagca gatcccaggc aggctgtagg ctgggaggcc acccctgccc ttgccggggt 52500
tgaatgcagg tgcccaaggc aggaaatggc atgagcacag ggatgaccgg gacatgcccc 52560
accagagtgc gccccttcct gctctgcacc ctgcacccca caggccagcc cacgacgtcc 52620
aacaactggg cctgggtggc agccccaccc agacaggaca gacccagcac cctgaggagg 52680
tcctgccagg gggagctaag agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacaggca 52740
cagatgtcag ctccatccag gaccacccag cccacaccct gagaggaacg tctgtctcca 52800
gcctctgcag gtcgggaggc agctgacccc tgacttggac ccctattcca gacaccagac 52860
agaggcgcag gcccccccaga accagggttg agggacgccc cgtcaaagcc agacaaaacc 52920
aaggggtgtt gagcccagca agggaaggcc cccaaacaga ccaggaggtt tctgaaggtg 52980
tctgtgtcac agtggggtat agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa 53040
accccattcc aagtcagcgg aagcagagag agcagggagg acacgtttag gatctgagac 53100
tgcacctgac acccaggcca gcagacgtct cccctccagg gcaccccacc ctgtcctgca 53160
tttctgcaag atcaggggcg gcctgagggg gggtctaggg tgaggagatg ggtcccctgt 53220
acaccaagga ggagttaggc aggtcccgag cactctcccc attgaggctg acctgcccag 53280
agagtcctgg gcccacccca cacaccgggg cggaatgtgt gcaggcctcg gtctctgtgg 53340
gtgttccgct agctggggct cacagtgctc accccacacc taaaatgagc cacagcctcc 53400
ggagcccccg caggagaccc cgcccacaag cccagccccc acccaggagg ccccagagct 53460
cagggcgccc cgtcggattc cgaacagccc cgagtcacag cgggtataac cggaaccacc 53520
actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtggccac tgccggaggc cccgccagag 53580
agggcagcag ccactctgat cccatgtcct gccggctccc atgaccccca gcacgcggag 53640
ccccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg ggtcggggca 53700
ggggcttgat cgcatccttc tgccgtggct ccagtgcccc tggctggagt tgacccttct 53760
gacaagtgtc ctcagagaga caggcatcac cggcgcctcc caacatcaac cccaggcagc 53820
acaggcacaa accccacatc cagagccaac tccaggagca gagacacccc aataccctgg 53880
gggaccccga ccctgatgac ttcccactgg aattcgccgt agagtccacc aggaccaaag 53940
accctgcctc tgcctctgtc cctcactcag gacctgctgc cgggcgaggc cttgggagca 54000
gacttgggct taggggacac cagtgtgacc ccgaccttga ccaggacgca gacctttcct 54060
tcctttcctg gggcagcaca gactttgggg tctgggccag gaggaacttc tggcaggtcg 54120
ccaagcacag aggccacagg ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 54180
cccttcctcc cagctggacc ccatgtcctc cccaagataa gggtgccatc caaggcaggt 54240
gctccttgga gccccattca gactcctccc tggaccccac tgggcctcag tcccagctct 54300
ggggatgaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaggcc cagccaccct gcagtgccca 54360
agcacacact ctggagcaga gcagggtgcc tctgggaggg gctgagctcc ccaccccacc 54420
cccacctgca caccccaccc acccctgccc agcggctctg caggagggtc agagccccac 54480
atggggtatg gacttagggt ctcactcacg tggctcccat catgagtgaa ggggcctcaa 54540
gcccaggttc ccacagcagc gcctgtcgca agtggaggca gaggcccgag ggccaccctg 54600
acctggtccc tgaggttcct gcagcccagg ctgccctgct gtccctggga ggcctgggct 54660
ccaccagacc acaggtccag ggcaccgggt gcaggagcca cccacacaca gctcacagga 54720
agaagataag ctccagaccc ccagggccag aacctgcctt cctgctactg cttcctgccc 54780
cagacctggg cgccctcccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 54840
aacaacccca aaccaggacc gcctggcact caggtggctg ccatttcctt ctccatttgc 54900
tcccagcgcc tctgtcctcc ctggttcctc cttcggggga acagcctgtg cagccagtcc 54960
ctgcagccca caccctgggg agacccaacc ctgcctgggg cccttccaac cctgctgctc 55020
ttactgccca cccagaaaac tctggggtcc tgtccctgca gtccctaccc tggtctccac 55080

ccagacccct gtgtatcact ccagacaccc ctcccaggca aaccctgcac ctgcaggccc 55140
tgtcctcttc tgtcgctaga gcctcagttt ctccccccctg tgcccacacc ctacctcctc 55200
ctgcccacaa ctctaactct tcttctcctg gagcccctga gccatggcat tgaccctgcc 55260
ctcccaccac ccacagccca tgccctcacc ttcctcctgg ccactccgac cccgcccct 55320
ctcaggccaa gccctggtat ttccaggaca aaggctcacc caagtctttc ccaggcaggc 55380
ctgggctctt gccctcactt cccggttaca cgggagcctc ctgtgcacag aagcagggag 55440
ctcagccctt ccacaggcag aaggcactga aagaaatcgg cctccagcac cttgacacac 55500
gtccgcccgt gtctctcact gcccgcacct gcagggaggc tccgcactcc ctctaaagac 55560
aagggatcca ggcagcagca tcacgggaga atgcagggct cccagacatc ccagtcctct 55620
cacaggcctc tcctgggaag agacctgcag ccaccaccaa acagccacag aggctgctgg 55680
atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcaggggag cagtgagccg gagcccatac 55740
catagggaca gagaccagcc gctgacatcc cgagctcctc aatggtggcc ccataacaca 55800
cctaggaaac ataacacacc cacagcccca cctggaacag ggcagagact gctgagcccc 55860
cagcaccagc cccaagaaac accaggcaac agtatcagag ggggctcccg agaaagagag 55920
gaggggagat ctccttcacc atcaaatgct tcccttgacc aaaaacaggg tccacgcaac 55980
tcccccagga caaaggagga gccccctata cagcactggg ctcagagtcc tctctgagac 56040
accctgagtt tcagacaaca acccgctgga atgcacagtc tcagcaggag aacagaccaa 56100
agccagcaaa agggacctcg gtgacaccag tagggacagg aggattttgt gggggctcgt 56160
gtcactgtga ggatattgta gtggtggtag ctgctactcc cacagtgaca cagacccatt 56220
cccaaagccc tactgcaaac acacccactc ctggggctga ggggctgggg gagcgtctgg 56280
gaagtagggt ccaggggtgt ctatcaatgt ccaaaatgca ccagactccc cgccaaacac 56340
caccccacca gccagcgagc agggtaaaca gaaaatgaga ggctctggga agcttgcaca 56400
ggccccaagg aaagagcttt ggcgggtgtg caagagggga tgcaggcaga gcctgagcag 56460
ggccttttgc tgtttctgct ttcctgtgca gagagttcca taaactggtg ttcaagatca 56520
gtggctggga atgagcccag gagggcagtc tgtgggaaga gcacagggaa ggaggagcag 56580
ccgctatcct acactgtcat ctttcaaaag tttgccttgt gaccacacta ttgcatcatg 56640
ggatgcttaa gagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat gaatttgcag 56700
catagatctg aataaactct ccagaatgtg gagcagtaca gaagcaaaca cacagaaagt 56760
gcctgatgca aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac 56820
tctgaaaagc cttggcagga tctccctgcg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc 56880
ccagagccct ccctgagagc gtcatgggga aagatgtgca gaacagctga ttatcataga 56940
ctcaaactga gaacagagca aacgtccatc tgaagaacag tcaaataagc aatggtaggt 57000
tcatgcaatg caaacccaga cagccagggg acaacagtag agggctacag gcggctttgc 57060
ggttgagttc atgacaatgc tgagtaattg gagtaacaga ggaaagccca aaaaatactt 57120
ttaatgtgat ttcttctaaa taaaatttac accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg 57180
ataaactttc ccctggaaaa actacaagga aaattaagaa aacgatgatc acataaacac 57240
agttgtggtt acttctactg gggaaggaag agggtatgag ctgagacaca cagagtcggc 57300
aagtctccaa gcaagcacag aacgaataca ttacagtacc ttgaatacag cagttaaact 57360
tctaaatcgc aagaacagga aaatgcacac agctgtgttt agaaaattct cagtccagca 57420
ctattcataa tagcaaagac attaacccag gttggataaa taaatgatga cacaggcaat 57480
tgcacaatga tacagacata catttagtac atgagacatc gatgatgtat ccccaaagaa 57540
atgactttaa agagaaaagg cctgatgtgt ggtggcactc acctccctgg gatccccgga 57600
caggttgcag gcacactgtg tggcagggca ggctggtaca tgctggcagc tcctggggcc 57660
tgatgtggag caagcgcagg gctgtatacc cccaaggatg gcacagtcag tgaattccag 57720
agagaagcag ctcagccaca ctgcccaggc agagcccgag agggacgccc acgtacaggg 57780
aggcagagcc cagctcctcc acagccacca ccacctgtgc acgggccacc accttgcagg 57840
cacagagtgg gtgctgagag gaggggcagg gacaccaggc agggtgagca cccagagaaa 57900
actgcagaag cctcacacat ccacctcagc ctcccctgac ctggacctca cctggtctgg 57960
acctcacctg gcctgggcct cacctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttcacctgac 58020
ctggacctca cctggcctcc ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tggaacctga 58080
gtagcactga ggctgcagaa gctcatccag ggttggggaa tgactctgga actctcccac 58140
atctgacctt tctgggtgga ggcatctggt ggccctggga atataaaaag ccccagaatg 58200
gtgcctgcgt gatttggggg caatttatga acccgaaagg acatggccat ggggtgggta 58260
gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag gacacagttg gacgcggaca 58320
ctatccacat aagcgaggga cagacccgag tgttcctgca gtagacctga gagcgctggg 58380
cccacagcct cccctcggtg ccctgctgcc tcctcaggtc agccctggac atcccgggtt 58440
tccccaggcc agatggtagg tttgaagtga ggtctgtgtc actgtggtat tatgattacg 58500
tttgggggag ttatcgttat acccacagca tcacacggtc catcagaaac ccatgccaca 58560
gccctccccg caggggaccg ccgcgtgcca tgttacgatt ttgatcgagg acacagcgcc 58620
atgggtatgg tggctaccac agcagtgcag cccatgaccc aaacacacag ggcagcaggc 58680
acaatggaca ggcctgtgag tgaccatgct gggctccagc ccgccagccc cggagaccat 58740
gaaacagatg gccaaggtca ccccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggtctgcat 58800
cgctgctgcc ctctaacacc agcccagatg gggacaaggc caaccccaca ttaccatctc 58860
ctgctgtcca cccagtggtc ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 58920
cctgagagca ccccatgtca gagtaggggc agcagaaggg cggggctggc cctgtgcact 58980
gtccctgcac ccatggtccc tcgcctgcct ggccctgaca cctgagcctc ttctgagtca 59040
tttctaagat agaagacatt cccggggaca gccggagctg ggcgtcgctc atcccgcccg 59100

```
gccgtcctga gtcctgcttg tttccagacc tcaccaggga agccaacaga ggactcacct 59160
cacacagtca gagacaaaga accttccaga aatccctgtc tcactcccca gtgggcacct 59220
tcttccagga cattcctcgg tcgcatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggcc 59280
cccagaacac aagatggccc atggggacag ccccacaacc caggccttcc cagaccccta 59340
aaaggcgtcc cacccccctgc acctgcccca gggctaaaaa tccaggaggc ttgactcccg 59400
cataccctcc agccagacat cacctcagcc ccctcctgga ggggacagga gcccgggagg 59460
gtgagtcaga cccacctgcc ctcgatggca ggcggggaag attcagaaag gcctgagatc 59520
cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg ccccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 59580
gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc ccctcctact gtgtgactac 59640
ggtgactacc acagtgatga aactagcagc aaaaactggc cggacaccca gggaccatgc 59700
acacttctca gcttggagct ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg tttgtagcca 59760
gaccctcggc ctctagggac accctggcca tcacagcgga tgggctggtg ccccacatgc 59820
catctgctcc aaacaggggc ttcagagggc tctgaggtga cttcactcat gaccacaggt 59880
gccctggccc cttccccgcc agctacaccg aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca 59940
acagccaatt cctggggccc agaattgctg tagacaccag cctcgttcca gcacctcctg 60000
ccaattgcct ggattcacat cctggctgga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca 60060
acaggcagga ctcccgcaca ccctcctctg agaggccgct gtgttccgca gggccaggcc 60120
ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc cccacctgga 60180
aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgagggat 60240
ctaagaagga gccatgcgca gttctgccgg gaccctcggc caggccgaca ggagtggaca 60300
ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag gagagcacat 60360
gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca ggaggctgca 60420
gaggcctctc caggggaca ctgtgcatgt ctggtccctg agcagccccc cacgtcccca 60480
gtcctggggg cccctggcac agctgtctgg accctccctg ttccctggga agctcctcct 60540
gacagccccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg gggtgtcaga ctgtggtgga 60600
tacagctatg gttaccacag tggtgctgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 60660
ccctgctgtg cagccccagg cctccacttc acctgcttct cctggggctc tcaaggtcac 60720
tgttgtctgt actctgccct ctgtggggag ggttccctca gtgggaggtc tgttctcaac 60780
atcccagggc ctcatgtctg cacggaaggc caatggatgg gcaacctcac atgccgcggc 60840
taagataggg tgggcagcct ggcgggggac agtacatact gctggggtgt ctgtcactgt 60900
gcctagtggg gcactggctc ccaaacaacg cagtcctcgc caaaatcccc acagcctccc 60960
ctgctagggg ctggcctgat ctcctgcagt cctaggaggc tgctgacctc cagaatgtct 61020
ccgtccccag ttccagggcg agagcagatc ccaggccggc tgcagactgg gaggccaccc 61080
cctccttccc agggttcact ggaggtgacc aaggtaggaa atggccttaa cacagggatg 61140
actgcgccat cccccaacag agtcagcccc ctcctgctct gtaccccgca ccccccaggc 61200
cagtccacga aaaccagggc cccacatcag agtcactgcc tggcccggcc ctggggcgga 61260
cccctcagcc cccaccctgt ctagaggact tgggggggaca ggacacaggc cctctcctta 61320
tggttccccc acctgcctcc ggccgggacc cttggggtgt ggacagaaag gacacctgcc 61380
taattggccc ccaggaaccc agaacttctc tccagggacc ccagcccgag caccccctta 61440
cccaggaccc agccctgccc ctcctcccct ctgctctcct ctcatcaccc catgggaatc 61500
cggtatcccc aggaagccat caggaagggc tgaaggagga agcggggccg tgcaccaccg 61560
ggcaggaggc tccgtcttcg tgaacccagg gaagtgccag cctcctagag ggtatggtcc 61620
accctgcctg gggctcccac cgtggcaggc tgcggggaag gaccagggac ggtgtggggg 61680
agggctcagg gccctgcggg tgctcctcca tcttcggtga gcctcccccct tcacccaccg 61740
tcccgcccac ctcctctcca ccctggctgc acgtcttcca caccatcctg agtcctacct 61800
acaccagagc cagcaaagcc agtgcagaca aaggctgggg tgcaggggggg ctgccagggc 61860
agcttcgggg agggaaggat ggagggaggg gaggtcagtg aagaggcccc cttcccctgg 61920
gtccaggatc ctcctctggg acccccggat cccatcccct cctggctctg ggaggagaag 61980
caggatggga gaatctgtgc gggaccctct cacagtggaa tatccccaca gcggctcagg 62040
ccagacccaa aagcccctca gtgagccctc cactgcagtc ctgggcctgg gtagcagccc 62100
ctcccacaga ggacagaccc agcaccccga agaagtcctg ccaggggggag ctcagagcca 62160
tgaaagagca ggatatgggg tccccgatac aggcacagac ctcagctcca tccaggccca 62220
ccgggaccca ccatgggagg aacacctgtc tccgggttgt gaggtagctg gcctctgtct 62280
cggaccccac tccagacacc agacagaggg gcaggccccc caaaaccagg gttgagggat 62340
gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgacccca gcaagggaag gctcccaaac 62400
agacgaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtgggg tatagcagtg gctggtacca 62460
cagtgacact cgccaggcca gaaaccccgt cccaagtcag cggaagcaga gagagcaggg 62520
aggacacgtt taggatctga ggccgcacct gacacccagg gcagcagacg tctcccctcc 62580
agggcaccct ccaccgtcct gcgtttcttc aagaataggg gcggcctgag ggggtccagg 62640
gccaggcgat aggtcccctc taccccaagg aggagccagg caggacccga gcaccgtccc 62700
cattgaggct gacctgccca gacgggcctg ggcccacccc acacaccggg gcggaatgtg 62760
tgcaggcccc agtctctgtg ggtgttccgc tagctggggc ccccagtgct caccccacac 62820
ctaaagcgag ccccagcctc cagagccccc taagcattcc ccgcccagca gcccagcccc 62880
tgcccccacc caggaggccc cagagctcag ggcgcctggt cggattctga acagccccga 62940
gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc 63000
tggcagcagt cggaggcccc gccagagagg ggagcagccg gcctgaaccc atgtcctgcc 63060
ggttcccatg acccccagca cccagagccc cacggtgtcc ccgttggata atgaggacaa 63120
```

gggctggggg ctccggtggt ttgcggcagg gacttgatca catccttctg ctgtggcccc 63180
attgcctctg gctggagttg acccttctga caagtgtcct cagaaagaca gggatcaccg 63240
gcacctccca atatcaaccc caggcagcac agacacaaac cccacatcca gagccaactc 63300
caggagcaga gacaccccaa cactctgggg gaccccaacc gtgataactc cccactggaa 63360
tccgccccag agtctaccag gaccaaaggc cctgccctgt ctctgtccct cactcagggc 63420
ctcctgcagg gcgagcgctt gggagcagac tcggtcttag gggacaccac tgtgggcccc 63480
aactttgatg aggccactga cccttccttc ctttcctggg gcagcacaga ctttggggtc 63540
tgggcaggga agaactactg gctggtggcc aatcacagag cccccaggcc gaggtggccc 63600
caagaaggcc ctcaggaggt ggccactcca cttcctccca gctggacccc aggtcctccc 63660
caagataggg gtgccatcca aggcaggtcc tccatggagc ccccttcaga ctcctcccgg 63720
gaccccactg gacctcagtc cctgctctgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 63780
cccaggccca gccaccctgc agtgggcaag cccacactct ggagcagagc agggtgcgtc 63840
tgggaggggc taacctcccc acccccccacc ccccatctgc acacagccac ctaccactgc 63900
ccagaccctc tgcaggaggg ccaagccacc atggggtatg gacttagggt ctcactcacg 63960
tgcctccccct cctgggagaa ggggcctcat gcccagatcc ctgcagcact agacacagct 64020
ggaggcagtg gccccagggc caccctgacc tggcatctaa ggctgctcca gcccagacag 64080
cactgccgtt cctgggaagc ctgggctcca ccagaccaca ggtccagggc acagcccaca 64140
ggagccaccc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagaccccag ggcgggacct 64200
gccttcctgc caccacttac acacaggcca gggagctgtt cccacacaga tcaaccccaa 64260
accgggactg cctggcacta gggtcactgc catttccctc tccattccct cccagtgcct 64320
ctgtgctccc tccttctggg gaacaccctg tgcagcccct ccctgcagcc cacacgctgg 64380
ggagacccca ccctgcctcg ggccttttct acctgctgca cttgccgccc acccaaacaa 64440
ccctgggtac gtgaccctgc agtcctcacc ctgatctgca accagacccc tgtccctccc 64500
tctaaacacc cctcccaggc caactctgca cctgcaggcc ctccgctctt ctgccacaag 64560
agcctcaggt tttcctacct gtgcccaccc cctaacccct cctgcccaca acttgagttc 64620
ttcctctcct ggagcccttg agccatggca ctgaccctac actcccaccc acacactgcc 64680
catgccatca ccttcctcct ggacactctg accccgctcc cctccctctc agacccggcc 64740
ctggtatttc caggacaaag gctcacccaa gtcttcccca tgcaggccct tgccctcact 64800
gcctggttac acgggagcct cctgtgcgca gaagcaggga gctcagctct tccacaggca 64860
gaaggcactg aaagaaatca gcctccagtg ccttgacaca cgtccgcctg tgtctctcac 64920
tgcctgcacc tgcagggagg ctccgcactc cctctaaaga tgagggatcc aggcagcaac 64980
atcacgggag aatgcagggc tcccagacag cccagccctc tcgcaggcct ctcctgggaa 65040
gagacctgca gccaccactg aacagccacg gaggtcgctg gatagtaacc gagtcagtga 65100
ccgacctgga gggcagggga gcagtgaacc ggagcccata ccatagggac agagaccagc 65160
cgctaacatc ccgagcccct cactggcggc cccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 65220
ccacagtccc acctggaaca gggcagacac tgctgagccc ccagcaccag ccccaagaaa 65280
cactaggcaa cagcatcaga gggggctcct gagaaagaga ggaggggagg tctccttcac 65340
catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg gtccacgcaa ctcccccagg acaaaggagg 65400
agccccctgt acagcactgg gctcagagtc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaac 65460
aacccgctgg aatgcacagt ctcagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 65520
cggtgacacc agtctcctgt agggacagga ggattttgtg ggggttcgtg tcactgtgag 65580
catattgtgg tggtgactgc tattcccaca gtgacacaac cccattccta aagccctact 65640
gcaaacgcac ccactcctgg gactgagggg ctgggggagc gtctgggaag tatggcctag 65700
gggtgtccat caatgcccaa aatgcaccag actctcccca agacatcacc ccaccagcca 65760
gtgagcagag taaacagaaa atgagaagca gctgggaagc ttgcacaggc cccaaggaaa 65820
gagctttggc aggtgtgcaa gaggggatgt gggcagagcc tcagcagggc cttttgctgt 65880
ttctgctttc ctgtgcagag agttccataa actggtattc aagatcaatg gctgggagtg 65940
agcccaggag gacagtgtgg gaagagcaca gggaaggagg agcagccgct atcctacact 66000
gtcatctttt gaaagtttgc cctgtgccca caatgctgca tcatgggatg cttaacagct 66060
gatgtagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgcagcacag atctgaataa 66120
atcctccaga atgtggagca gcacagaagc aagcacacag aaagtgcctg atgccaaggc 66180
aaagttcagt gggcaccttc aggcattgct gctgggcaca gacactctga aaagcactgg 66240
caggaactgc ctgtgacaaa gcagaaccct caggcaatgc cagccctaga gcccttcctg 66300
agaacctcat gggcaaagat gtgcagaaca gctgtttgtc atagccccaa actatggggc 66360
tggacaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acagacaaat aaacgatggc aggttcatga 66420
aatgcaaact aggacagcca gaggacaaca gtagagagct acaggcggct ttgcggttga 66480
gttcatgaca atgctgagta attggagtaa cagaggaaag cccaaaaaat acttttaatg 66540
tgatttcttc taaataaaat ttacacccgg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 66600
tttcccctgg aaaaactata aggaaaatca agaaaacgat gatcacataa acacagtggt 66660
ggttacttct actggggaag gaagagggta tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 66720
cctaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttgaaa acagcagtta aacttctaaa 66780
tcgcaagaag aggaaaatgc acacacctgt gtttagaaaa ttctcagtcc agcactgttc 66840
ataatagcaa agacattaac ccaggttgga taaataagcg atgacacagg caattgcaca 66900
atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgat gtatccccaa agaaatgact 66960
ttaaagagaa aaggcctgat gtgtggtggc aatcacctcc ctgggcatcc ccggacaggc 67020
tgcaggctca ctgtgtggca gggcaggcag gcacctgctg gcagctcctg gggcctgatg 67080
tggagcaggc acagagctgt atatccccaa ggaaggtaca gtcagtgcat tccagagaga 67140

agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca cacccatgca cagggaggca 67200
gagcccagca cctccgcagc caccaccacc tgcgcacggg ccaccacctt gcaggcacag 67260
agtgggtgct gagaggaggg gcagggacac caggcagggt gagcacccag agaaaactgc 67320
agaagcctca cacatccacc tcagcctccc ctgacctgga cctcacctgg cctgggcctc 67380
acctgacctg gacctcacct ggcctgggct tcacctggcc tgggcttcac ctgacctgga 67440
cctcacctgg cctcgggcct cacctggcct gggcttcacc tggcctgggc ttcacctgac 67500
ctggacctca cctggcctgg gcctcacctg acctggacct cacctggcct gggcttcacc 67560
tggcctgggc ttcacctggc ctgggcttca cctgacctgg acctcacctg gcctgggctt 67620
cacctgacct ggacctcacc tggcctcggg cctcacctgc acctgctcca ggtcttgctg 67680
gagcctgagt agcactgagg ctgtagggac tcatccaggg ttggggaatg actctgcaac 67740
tctcccacat ctgacctttc tgggtggagg cacctggtgg cccagggaat ataaaaagcc 67800
ccagaatgat gcctgtgtga tttgggggca atttatgaac ccgaaaggac atggccatgg 67860
ggtgggtagg gacagtaggg acagatgtca gcctgaggtg aagcctcagg acacaggtgg 67920
gcatggacag tgtccaccta agcgagggac agacccgagt gtccctgcag tagacctgag 67980
agcgctgggc ccacagcctc ccctcggggc cctgctgcct cctcaggtca gccctggaca 68040
tcccgggttt ccccaggcct ggcggtaggt ttgaagtgag gtctgtgtca ctgtggtatt 68100
actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaaa aactcatgcc 68160
tgggagcctc ccaccacagc cctccctgcg ggggaccgct gcatgccgtg ttaggatttt 68220
gatcgaggac acggcgccat gggtatggtg gctaccacag cagtgcagcc catgacccaa 68280
acacacgggg cagcagaaac aatggacagg cccacaagtg accatgatgg gctccagccc 68340
accagcccca gagaccatga aacagatggc caaggtcacc ctacaggtca tccagatctg 68400
gctccaaggg gtctgcatcg ctgctgccct cccaacgcca aaccagatgg agacagggcc 68460
ggccccatag caccatctgc tgccgtccac ccagcagtcc cggaagcccc tccctgaacg 68520
ctgggccacg tgtgtgaacc ctgcgagccc cccatgtcag agtaggggca gcaggagggc 68580
ggggctggcc ctgtgcactg tcactgcccc tgtggtccct ggcctgcctg gccctgacac 68640
ctgagcctct cctgggtcat ttccaagaca ttcccaggga cagccggagc tgggagtcgc 68700
tcatcctgcc tggctgtcct gagtcctgct catttccaga cctcaccagg gaagccaaca 68760
gaggactcac ctcacacagt cagagacaac gaaccttcca gaaatccctg tttctctccc 68820
cagtgagaga aacccctcttc cagggtttct cttctctccc accctcttcc aggacagtcc 68880
tcagcagcat cacagcggga acgcacatct ggatcaggac ggcccccaga acacgcgatg 68940
gcccatgggg acagcccagc ccttcccaga cccctaaaag gtatccccac cttgcacctg 69000
ccccagggct caaactccag gaggcctgac tcctgcacac cctcctgcca gatatcacct 69060
cagccccctc ctggagggga caggagcccg ggagggtgag tcagacccac ctgccctcaa 69120
tggcaggcgg ggaagattca gaaaggcctg agatccccag gacgcagcac cactgtcaat 69180
gggggcccca gacgcctgga ccagggcctg tgtgggaaag gcctctggcc acactcaggg 69240
gctttttgtg aagggccctc ctgctgtgtg actacggtgg taactcccac agtgatgaaa 69300
ccagcagcaa aaactgaccg gactcgcagg gtttatgcac acttctcggc tcggagctct 69360
ccaggagcac aagagccagg cccgagggtt tgtgcccaga ccctcggcct ctagggacac 69420
ccgggccatc ttagccgatg ggctgatgcc ctgcacaccg tgtgctgcca aacaggggct 69480
tcagagggct ctgaggtgac ttcactcatg accacaggtg ccctggtccc ttcactgcca 69540
gctgcaccag accctgttcc gagagatgcc ccagttccaa aagccaattc ctggggccgg 69600
gaattactgt agacaccagc ctcattccag tacctcctgc caattgcctg gattcccatc 69660
ctggctggaa tcaagagggc agcatccgcc aggctcccaa caggcaggac tcccacacac 69720
cctcctctga gaggccgctg tgttccgcag ggccaggccg cagacagttc ccctcacctg 69780
cccatgtaga aacacctgcc attgtcgtcc ccacctggca aagaccactt gtggagcccc 69840
cagccccagg tacagctgta gagagagtcc tcgaggcccc taagaaggag ccatgcccag 69900
ttctgccggg accctcggcc aggccgacag gagtggacgc tggagctggg cccacactgg 69960
gccacatagg agctcaccag tgagggcagg agagcacatg ccggggagca cccagcctcc 70020
tgctgaccag agacccgtcc cagagcccag gaggctgcag aggcctctcc agggggacac 70080
agtgcatgtc tggtccctga gcagccccca ggctctctag cactgggggc ccctggcaca 70140
gctgtctgga ccctccctgt tccctgggaa gctcctcctg acagccccgc ctccagttcc 70200
aggtgtggtt attgtcaggg ggtgccaggc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 70260
ggtgccgccc atagcagcaa ccaggccaag tagacagacc cctgccacgc agccccaggc 70320
ctccagctca cctgcttctc ctggggctct caaggctgct gtctgccctc tggccctctg 70380
tggggagggt tccctcagtg ggaggtctgt gctccagggc agggatgact gagatagaaa 70440
tcaaaggctg gcagggaaag gcagcttccc gccctgagag gtgcaggcag caccacagag 70500
ccatggagtc acagagccac ggagccccca gtgtgggcgt gtgagggtgc tgggctcccg 70560
gcaggcccag ccctgatggg gaagcctgcc ccgtcccaca gcccaggtcc ccaggggcag 70620
caggcacaga agctgccaag ctgtgctcta cgatcctcat ccctccagca gcatccactc 70680
cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc acccagcccc ctggaaacaa ggcggggagc 70740
ccagacagtg ggcccagagc actgtgtgta tcctggcact aggtgcaggg accacccgga 70800
gatccccatc actgagtggc cagcctgcag aaggacccaa ccccaaccag gccgcttgat 70860
taagctccat ccccctgtcc tgggaacctc ttcccagcgc caccaacagc tcggcttccc 70920
aggccctcat ccctccaagg aaggccaaag gctgggcctg ccaggggcac agtaccctcc 70980
cttgccctgg ctaagacagg gtgggcagac ggctgcagat aggacatatt gctggggcat 71040
cttgctctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cctaccaaaa tccccactgc 71100
ctcccctgct aggggctggc ctggtctcct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcca 71160

ggatggcttc tgtccccagt tctagggcca gagcagatcc caggcaggct gtaggctggg 71220
aggccacccc tgtccttgcc gaggttcagt gcaggcaccc aggacaggaa atggcctgaa 71280
cacagggatg actgtgccat gccctaccta agtccgcccc tttctactct gcaaccccca 71340
ctccccaggt cagcccatga cgaccaacaa cccaacacca gagtcactgc ctggccctgc 71400
cctggggagg acccctcagc ccccaccctg tctagaggag ttgggggggac aggacacagg 71460
ctctctcctt atggttcccc cacctggctc ctgccgggac ccttggggtg tggacagaaa 71520
ggacgcctgc ctaattggcc cccaggaacc cagaacttct ctccagggac cccagcccga 71580
gcacccccct acccaggacc cagccctgcc cctcctcccc tctgctctcc tctcatcact 71640
ccatgggaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc 71700
gctgcaccac cgggcaggag gctccgtctt cgtgaaccca gggaagtgcc agcctcctag 71760
agggtatggt ccaccctgcc tggggctccc accgtggcag gctgcgggga aggaccaggg 71820
acggtgtggg ggagggctca gggccctgca ggtgctccat cttggatgag cccatccctc 71880
tcacccaccg acccgcccac ctcctctcca ccctggccac acgtcgtcca caccatcctg 71940
agtcccacct acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggctgggg tgcaggggggg 72000
ccgccagggc agctttgggg agggaggaat ggaggaaggg gaggtcagtg aagaggcccc 72060
cctcccctgg gtctaggatc caccttggg acccccggat cccatcccct ccaggctctg 72120
ggaggagaag caggatggga gattctgtgc aggaccctct cacagtggaa tacctccaca 72180
gcggctcagg ccagatacaa aagcccctca gtgagccctc cactgcagtg cagggcctgg 72240
gggcagcccc tcccacagag gacagaccca gcaccccgaa gaagtcctgc caggggggagc 72300
tcagagccat gaaggagcaa gatatgggga ccccaatact ggcacagacc tcagctccat 72360
ccaggcccac caggacccac catgggtgga acacctgtct ccggcccctg ctggctgtga 72420
ggcagctggc ctctgtctcg gacccccatt ccagacacca gacagaggga caggcccccc 72480
agaaccagtg ttgagggaca cccctgtcca gggcagccaa gtccaagagg cgcgctgagc 72540
ccagcaaggg aaggccccca aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgtcacagtc 72600
gggtatagca gcggctacca caatgacact gggcaggaca gaaaccccat cccaagtcag 72660
ccgaaggcag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggccacacc tgacactcaa 72720
gccaacagat gtctcccctc cagggcgccc tgccctgttc agtgttcctg agaaaacagg 72780
ggcagcctga ggggatccag ggccaggaga tgggtcccct ctaccccgag gaggagccag 72840
gcgggaatcc cagccccctc cccattgagg ccatcctgcc cagaggggcc cggacccacc 72900
ccacacaccc aggcagaatg tgtgcaggcc tcaggctctg tgggtgccgc tagctggggc 72960
tgccagtcct caccccacac ctaaggtgag ccacagccgc cagagcctcc acaggagacc 73020
ccacccagca gcccagcccc tacccaggag gccccagagc tcagggcgcc tgggtggatt 73080
ctgaacagcc ccgagtcacg gtgggtatag tgggagctac taccactgtg agaaaagcta 73140
tgtccaaaac tgtctcccgg ccactgctgg aggcccagcc agagaaggga ccagccgccc 73200
gaacatacga ccttcccaga cctcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgtcccca 73260
ttggatggtg aggatggggg ccggggccat ctgcacctcc caacatcacc cccaggcagc 73320
acaggcacaa accccaaatc cagagccgac accaggaaca cagacacccc aataccctgg 73380
gggaccctgg ccctggtgac ttcccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 73440
accccaccgc tgtctctgtc cctcactcag ggcctgctga ggggcgggtg ctttggagca 73500
gactcaggtt taggggccac cattgtgggg cccaacctcg accaggacac agatttttct 73560
ttcctgccct ggggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc 73620
accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac ccccaggagg gggcttgtgc 73680
cccttcctct catgtggacc ccatgccccc caagataggg gcatcatgca gggcaggtcc 73740
tccatgcagc caccactagg caactccctg gcgccggtcc ccactgcgcc tccatcccgg 73800
ctctggggat gcagccacca tggccacacc aggcagcccg ggtccagcaa ccctgcagtg 73860
cccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagcccacc cctcctcatc cccccacacc 73920
tgcacacaca cacctacccc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag ccgcccatag 73980
ggtgggggct ccaggtctca ctcactcgct tcccttcctg ggcaaaggag cctcgtgccc 74040
cggtcccccc tgacggcgct gggcacaggt gtgggtactg ggccccaggg ctcctccagc 74100
cccagctgcc ctgctctccc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 74160
agccccaggg agccgcccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 74220
gccgggagct gccttcctgc caccccttcc tgccccagac ctccatgccc tcccccaacc 74280
acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttcaa ccccaaacca ggacggcctg 74340
gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttcgctccca gcgcccctgt gttccctccc 74400
tcctccctcc ttcctttctt cctgcattgg gttcatgccg cagagtgcca ggtgcaggtc 74460
agccctgagc ttggggtcac ctcctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggc 74520
agggtggggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 74580
ggcagccaga aatccagacc attccatagc aaatggattt cattaaagtt accagacttc 74640
agtgtaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaaggggaag tcagtgtcgc 74700
ctcggatttc ttgaaaaaca caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttggaaagaa 74760
aatatgattc aagaatgtta tgcccaacaa agctggcata ttttctaccc ggacacactc 74820
agggaatgtg gtcccttgag tgcttctctc actgcgtaaa tcctacgtgg tgtttaagca 74880
tattcataaa tgtgtatgtc tatttttatg tgtaagatgg ttcattttta ttttatttat 74940
tcaatatgta caataaagaa tattgacaaa taggctggac atggtggctc ccacctgtaa 75000
tcccagccct ttgggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag 75060
cctggccaac atgatgaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt 75120
ggtgcatgcc tgtaatccca gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaacccg 75180

```
gaaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 75240
aagattccat ctcaaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa 75300
tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagtg 75360
aagcccggag cgggcgctgg ggggccaggg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 75420
cctaccatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 75480
gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggctgagg agcagagccc agaggcccgt 75540
ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgctgcc tcccaacatg gtaagaaaag 75600
atagaaagag agagcacacg gcaaagggag cttgctgagg gactctttac aatggcttgc 75660
acagagctca gggggtctgg gaggctaggg ccctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgct 75720
gaccaaggtt tgctgcaggc agctctgggg gtggttgagg cgcggtccct ggagccaccc 75780
ctcaagggaa cgaggcagca gagtgggcca aggcccaggt cggctgcaag gctgcccagg 75840
acttggggtc cttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgccgagca 75900
ggttgcctcc aggggacaaa ccaggtcgga gagggtgagg cagtggatgg agccacaaca 75960
accccgggca cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga cccttcctcc ctcaccaaac 76020
aggtcccccc gccttcccca tggttgcgaa aaagcaaaat gtagacgttt tttcttttt 76080
aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattta ttgtgtacaa catgatgctt 76140
taaaatatgt atacatcgtg gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac 76200
atacttgtca tcttttgtgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta ttttttaaga 76260
atgcaataca ttgttgtcaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagctc ccgacctcac 76320
cctcctgcca gctcaggctg tgcatccttt caccagcatc ccccaccccg gcccctggcc 76380
ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gagttcagct ttttaagatt ccacagatga 76440
atgagatcat acagtatttg ctttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtcctc 76500
cagatccatc cgttgttgca aatgacaggg tttcattctt tttaaagtct aaagagtatt 76560
ccattgtgtc aatggacctc atttgcttta tccatgcatc aactatggac atttaggttg 76620
attccatttc ttagctgttg tggatggtgc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 76680
tcaacatact gacatcatgt cctttggata aatacccagt agtgggatcg ctggatcaca 76740
atgtacagtt tttttttaa tggaaacttt catttttgg tgaaattagg aaaacagata 76800
aaacccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tgggcagagg 76860
tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg 76920
ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 76980
ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tgaggacctc ttctgagagg gcagctttat 77040
cctgcaaatg caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 77100
gtgtccatgt gtccaggtga gttcgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacaccct 77160
aagtcaatct gctgcatgca tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 77220
tgcaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 77280
ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt 77340
ttagaaacgg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 77400
gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 77460
tgaaggaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 77520
taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 77580
gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 77640
aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 77700
gaacctgcct ggggcctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 77760
ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 77820
gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttgtg ctgacttcag gtctgaccca 77880
gcactgtcat agtggtggtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccaccccc 77940
atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 78000
atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 78060
atcaaagcag tacctctatg agtcttttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagct 78120
aagatcacaa cacccaagtc cttttgaata tgtgggaaga cttcccaagg acaggagcaa 78180
acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactcttca 78240
atgcccaggc actgaagaac atctcctagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 78300
accagtgaac taaataaggc accagggacc agtctcggag aaatagaggt atgttatctt 78360
tcagagaatt caaagtagct ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtga 78420
aggaattcag aatcctatcc gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa 78480
gcagaaatta tggagctgaa aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcatc agagtatttt 78540
catagcctca tatatcaagt agaagaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctatttgga 78600
aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaata acaatgaagc atatctacag 78660
gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggta 78720
gagaaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaacctag 78780
agaaagatat caatatccaa atgcaagaag gatgtagtac accaaggaga tttaatgcaa 78840
agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactcccata tgacaaggac tttaaaaaga 78900
tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 78960
cagcagactt ttcagtgaag actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggatttaaag 79020
tgctgaagga aaaaactttt accctcgaac agtatagctg gtgaaattat ccttcaaaca 79080
tgaaggagaa ataatttgtt tccagacaaa tgttgaggga tttcatgaac accagacctg 79140
tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtta gtgaacaata 79200
```

agaaatcatc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 79260
tattataaca ctgtaactgt ggtgtgtaaa ctccttttgt ttgtttgttt gtttgtttgt 79320
ttgtttttgt ttttagacgg agttttgctc cagcccaggc tggagtgcaa tggcacaatc 79380
tcagctcact gcaacttcca cctcccgggt tcaagcaatt ctcctgcctc agcctcccaa 79440
gtagctggga ttacaggcat gtgctaccat gtccagctaa ttttgtattt tagtagagac 79500
ggtgtttcac catgttggtc aggctagcct tatcttgagt agaaaaacta aatgatgaag 79560
caatgaaaaa taataactac aacttttcaa gacatagtac aataagatat aaatcataac 79620
aaaaagttaa aaggtggagg gatgaagtta aggcatagag tctttattag ttttcttttt 79680
acttgtctgt ttatgcaaac agtgttaagt tgtcatcagt ttaaaataat gggtcataag 79740
atactatttg caagcctcat ggtaacgtca aaccaaaagc aatacaacag atacacaaaa 79800
aacaaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaat caccttcact aaaaggaaga 79860
cggagaaaag aatgaagaga gagaagacca aaagcaaata gcaatatggc aggagtaagt 79920
ccttacttat caataatacc attgaatgta aatggactaa actctccaat caaaagacat 79980
agagtggctg aatcaattaa agaaaaaaca agacccattg atctgttgtc cacaagaaac 80040
acactttatc tataaagaca cacatagact gaaaacaaag ggatggaaaa agatactcca 80100
cgccaatgga aaccaaagaa agagcaggag tagctacact tatatcaggc aaaatagatt 80160
tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcactaatga taaacaggtc aattcagcaa 80220
gaggatataa caattgtaaa tatatatgca cccaatgctg gagcacccag atatataaag 80280
caagtattta ctagagctaa agagagaaat agactccaat gcaataatag ctggagattt 80340
caacatccca ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaatatt 80400
ggacttaatc tgcactatcg accaaatgga tctaacagat atttacagaa catttcatcc 80460
aacagctgca gaacacacat tcttttcctc agcacataga tcattctcaa ggatagacca 80520
tatgttgggt cacaaaacaa gttttaaaat attcaaatac attgaaataa tatcaagcat 80580
cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 80640
tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaaggaaac 80700
tgaaattttt cttggaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaaacc tatgggatac 80760
agcaaaagca gtactaagag ggaagtttac agctacaaat gcttacatta aaaaagaaga 80820
aaaacttcaa taaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa ctagaaaagc aagaggaaat 80880
caaatccaaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 80940
atgaagaaaa caatacaaaa gatcaataaa acaacaggtt gttttcttga aaagttaaac 81000
aaaattgaca aacctttagc cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaa 81060
tcagagatga aaaaggtgac attacaactt acaccacaga aattcaaagg atcattagtg 81120
gctactataa gcaactatat gccaataaat tggaaaatct agaagaaatg cagaaattcc 81180
tagacacata caacctccca agattaaacc aagaagaaat tcaaaacctg aacagactga 81240
taacaagtaa tgagatcaaa gccgtaataa aaagcctccc agtaaagaga agcccaggac 81300
ccgacggctt cactgctgaa ttctaccaaa catttaaagt agaactaata ccaatcctac 81360
tcaaactatt ccaaaaaata gaggtggaag gaatacttca aaactcatta tacgaggcca 81420
gtattaacct gacaccaaaa ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaac tacaggccaa 81480
tatgtctgat gaatattgac acaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac caaattcaac 81540
tacacattag aaagttcact catcatgacc aagtggaatt tatctaactt gggatgcaaa 81600
gatggttcaa catatgcaaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 81660
aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaattc aacattcctt 81720
cataataaaa attctcttct atactaggta caaaagaaac ttacctcaac ataataaagc 81780
catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttcctcta 81840
cgatctggaa catgacaaag atgcccactt tcatcactgt tattcaacat agtactggaa 81900
gtcctagctg gagcgatcag acaagagaaa gatataaaag acatccaaat tggaaaggaa 81960
taagtcaaat tatcctcatt tgcatatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 82020
tccaccaaaa aaagttatta gaactgacga acaaattcag taaagctgca ggatacaaaa 82080
tcaacataca aaaatcagta gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 82140
ttaaaaagta accctattta caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaagagg 82200
taaaagattt ctgtaatgaa aactataaaa cactgatgaa agaaattgaa gagtacacca 82260
aaaaatggaa agcaattgca tgttcatgga ttagaagaat cagtgttgtt ataatgtcca 82320
tactatccaa agcaatctac agattcaatg caatccttat caaaatacca atgacatcat 82380
tcacagaaat agaaaaaaaa aatcctaaaa tttacgtgga accacaaaga cccagaatag 82440
ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgtaggaat gacattgcct gtcttcaaat 82500
tctactacag agctatagat agtaaccaaa acagcgtggt actggcataa aaacagacac 82560
agagacaaac agaacaaaat ttaaaaaccc agaaataaat ccacacacct acagcaaatt 82620
catttttgac aaagttgcca agaacatact ctggggaata gataatgata tctcttcaat 82680
aaatagtgtg gggaaaactg gatatccata tacataacag tgaaactaga cccctctctc 82740
tctcactata tacaaaaatc aaatcaaaat tgtttaagga cttaaatcta agacctcata 82800
ctatgaaacc actgcaagac aaccttggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggcaaa 82860
gatttcttga gtaatatccc acaagcacag acaaccaaag caaaaatgga caaatgggat 82920
cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 82980
cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaa tacccatctg gcaagggatt aaaaaccaga 83040
atatatgcag aatatataag gagctcaaac agtgctatag aaaaaaaaat ctaataatct 83100
gatttaaaaa tgggaaaaat gttagaatag acatttctta aaataagaca tacagatggc 83160
aaaccgacat ggaacggtgc tcaacatcat ggattatcac agaaacacaa tcaatcaaaa 83220

ctaaaactaa aatgtgctat catctcaccc cagttaaaat ggctgatatc cagaagacag 83280
gcaataacaa atgctggcaa ggatgtgggg aaaagggagc ccccatacac tgttgctggg 83340
attgtaaatt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gttcctcaaa aaactgaaag 83400
aaagctacca taggatccag caatcccact gctgtgtata tactacaaaa gaaaggaagt 83460
cagtatatga agaggtatct gcactcccat gtttgttgca gccctgttca caacagccaa 83520
gatttggaag caacctaagt gtccatcagc agttgaatgt ataaagaaaa tgtggtgcat 83580
atacacaatg gagtattatt caataataaa aaggaatgag attgagtcat ttgcaacaac 83640
atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag tgaaataagc caggcacaga aagacaaaca 83700
ttacaatgtt cttacttatt aatgagatct aaaaatcaaa acaattgcac ccatgttcat 83760
aaagagtaaa aggatggtta ccagatgctg agaacggtgg tgggggata gggaaaggtg 83820
gcagtggtta acgggtacaa aaaaatagaa agaatgaata agacttgcta cttgatagca 83880
cagcaaggtg gctatagtca gtaatttagt tgtatatttt taataatgaa aggtgtataa 83940
ttggattgtt tctaacacaa aggataatgc ttaagaggat ggatacccca ttttccatga 84000
tgtgattatt tcacattgca cgcctagatc aaaacatcca atgtacccca taaatatata 84060
catcttctat gtacccataa aaattctgta aaataaaata tataaaaaga ggtgacagat 84120
atggaagaca ggcaaagaag agacgacatc cacataatcc gagtacctaa gaaagaatgg 84180
agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaattt tctctggttc tctcagtcac 84240
cctaccaata cgtgggcaat cttgttttat ttcaggatag agtttttgaa attatagatt 84300
taagtatgct ttctgttcta ttacttttgg taattaattt tagaaagaac taatttgggc 84360
acaaatttga aaaaattcta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 84420
tataaggggg atgatgacca gtcctagatt tctcaccagc cacattcaag atcagtaaat 84480
ggtaggacaa aacctgtagg gtccttaagg gggaaagaag tagtggatag tccagagtct 84540
atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggctgctgaa aaggagttcc aaacattcta 84600
taatccataa tctcatgatg aaactactag aggaagacca ccagccatca aaaggtgctt 84660
ggagaaccca gggccaagaa ccaaaagtaa atattaagtg tccttaactg cgagactaag 84720
atagaaatga ctgtgggggа ccatgtggcc tcaacagagg tgaaatggtg tctgcctgac 84780
aaagtggaca ttttacaatg atcaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaatt 84840
actgcctcac tccaaataac tctcagccaa aggacttcag taaaaccaaa ttgggcatat 84900
tagacagtac aaacaaattc taagaaaata atattactga ttacaatcac atgatgctag 84960
agatggaggg gaaaaggaag aggaaaccag gtaatttcat actcgtatat agtaaagaac 85020
taaagtacat tgtccaaaga agaacaaaga atattttgga aagttataaa ggtagccact 85080
acacatagaa gatagcaaag aacaagaaaa cttaagatgg aaaacttttt ggaagcataa 85140
gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 85200
aacatcaatg gccttaactt gcctattaaa aggaagagac tttcaaattg gaccacaaga 85260
taaaacccaa ctctatatag catatgagta ttacacacaa aatgggaaaa gctgaaaaaa 85320
cttgggcaaa attcacccca agcaaattcc actgtttcct ttgggacaaa atgccaagct 85380
ccatgccagg gaagatgatt ctcctcagac cttctcctca ctctcccagt cctcttaggg 85440
aaggaattgg gtgttagagg agggagactc tgtcgattat cagctgaagc agtggtgtgc 85500
tcctgcgttg cttctgacct gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgct gtgtctttgc 85560
ccagaagggc catcccccca gagcagagta cccaggccgg caggagcagt ggtggaagcg 85620
tggaaaccac gtctcctaca gcagagacca tcagaagcgg agcctcgggt ataagggaaa 85680
caacgcgttc tccctaacct gggagtgaca gacagcgtca ttcctcacag tgataccctg 85740
tgttctagcc atctggccca tgacagagcc agcccagagc cagcccagag ccagcccctc 85800
accatcctgg agcctggcca gctcgccaag ctgcaccata ggcctggaag gcgtggagac 85860
ctgcggcagt gccctgtcct cccgtgaggc ctgccatccc tgccaggggt cgcctctggc 85920
ttctccttct ccaggaccgc acggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tgttgcctcc 85980
ctgcttctag gcccagaccc tcccttgttc ctgaccccgg gcctttccct ctggcttgga 86040
catccagggc cctgtctcag ctggggagct gctcctgctc aaggactgtc ttccgcggga 86100
tcgaaaggcc gcgtcctgaa caatgcgtgg gccacgtaag cggagcaggc tctaaaggcc 86160
gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86220
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86280
gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 86340
cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc 86400
tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc 86460
gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86520
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86580
gccacgggag cggagcagac tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgtgtgg gccacgtgag 86640
cggagcgccc tctccactgc cctcggggcc gcagctccca gctcagctcc cagccctgct 86700
cagggcagcc aggccaggag gtaccatcca ggctaagtga ccctcagggg ggacaggtgc 86760
cccaggagat gccagctgtt gggagaggct gggggaccaa ctcgacctgg cctgtgggcc 86820
ctgccctggc cacccattgt aggatccagc cgccacgcct gtgacactcg tgtgctttcc 86880
ctggtgtgtg cttgtggcag gtgggggcag agggtcctca ggccagagag ccactccccc 86940
agcgccagac cacctcttc ctcactcccc cacctcaccc cctcacaggt gcctcccagg 87000
ccatcagggc ccaaccaccc ctaaacaaat gggttctcgg cccctcgtgg ctggaggtgg 87060
gttctctcac cattcccagc ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaaccatgt 87120
ctagagagat ccactgtccc agacagcacc tcagggtccc ccgtcctgcc tggaaccctg 87180
taggaaactc cacaaaccgc cgccattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctct 87240

ccccacatcc aggcttccct cccagacccc tcatccctgc ccgcacggtg cctgaggggg 87300
ccttcttggg cagcgcctaa gcaagccccc agcacccttc ggccccttca aggcacacag 87360
gccccctttc cacccagcct caggaaacca cctgtgtcct ccaacgacag gtcccagcct 87420
cccagccttt gccttgcctg ttcctctccc tggaactctg ccccgacaca gaccctcccc 87480
agcaagcccg caggggcacc tcccctgccc ccagacaccc tgtgcccgtc agttcatccc 87540
cagcagaggc cctcaccagg cacaccccca tgctcacacc tggccccagg cctcagcctc 87600
cctgagggcc ccacccagcc cgcgtctggc cagtggtgcg tgcaaagccc ctcacccaga 87660
ctcggcggaa ggcagccagt gcaggcctgg ggaggggctc tccttagacc accttgcacc 87720
ttccctggca cccaccatgg gaagagctga gactcactga ggaccagctg aggctcagag 87780
aagggaccca gcactggtgg acacgcaggg agcccacgcc agggcgccgt ggtgagtgag 87840
gcccagtgcc acccactgag gcctcccgtt cagtgggacg acggtgaaca ggtggaacca 87900
accaggcaac ccccgccggg ccccacagac gggatcagag caggaaaggc ttcctgcccc 87960
tgcaggccag cgaggagccc tggcgggggc cgtggccctc caggcgagga ggctcccctg 88020
gccaccgcca cccgggcctc tctgctgctg ggaaaacaag tcagaaagca agtggatgag 88080
aggtggcgtg acagacccag cttcagatct gctctaattt acaaaagaaa aggaaaaaca 88140
cacttggcag ccttcagcac tctaatgatt cttaacagca gcaaattatt ggcacaagac 88200
tccagagtga ctggcagggt tgagggctgg ggtctcccac gtgttttggg gctaacagcg 88260
gaagggagag cactggcaaa ggtgctgggg gcccctggac ccgacccgcc ctggagaccg 88320
cagccacatc agcccccagc cccacaggcc ccctaccagc cgcagggttt tggctgagct 88380
gagaaccact gtgctaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc 88440
ccgggacccc gggctgtggg tttctgtagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg 88500
aatacttcca gcactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcctcaggt gagtctgctg 88560
tctggggata gcggggagcc aggtgtactg ggccaggcaa gggctttggc ttcagacttg 88620
gggacaggtg ctcagcaaag gaggtcggca ggagggcgga gggtgtgttt ttgtatggga 88680
gaagcaggag ggcagaggct gtgctactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg 88740
gtcactgtct cctcaggtga gtcccactgc agccccctcc cagtcttctc tgtccaggca 88800
ccaggccagg tatctggggt ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 88860
ccatccctgg ggtctccgcc atgggctgca tgccagagcc ctgctgtcac ttagccctgg 88920
ggccagctgg agcccccaag gacaggcagg gaccccgctg ggcttcagcc ccgtcaggga 88980
ccctccacag gtagcaagca ggccgagggc agggacggga aggagaagtt gtgggcagag 89040
cctgggctgg ggctgggcgc tggctgttca tgtgccgggg accaggcctg cgctttagtg 89100
tggctacaag tgcttggagc actggggcca gggcagcccg gccaccgtct ccctgggaac 89160
gtcacccctc cctgcctggg tctcagcccg ggggtctgtg tggctgggga cagggacgcc 89220
ggctgcctct gctctgtgct tgggccatgt gacccattcg agtgtcctgc acgggcacag 89280
gtttgtgtct gggcaggaac agggactgtg tccctgtgtg atgcttttga tatctggggc 89340
caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggt aagatggctt tccttctgcc tcctttctct 89400
gggcccagcg tcctctgtcc tggagctggg agataatgtc cgggggctcc ttggtctgcg 89460
ctgggccatg tggggccctc cggggctcct tctccggctg tttgggacca cgttcagcag 89520
aaggcctttc tttgggaact gggactctgc tgctggggca aagggtgggc agagtcatgc 89580
ttgtgctggg gacaaaatga ccttgggaca cggggctggc tgccacggcc ggcccgggac 89640
agtcggagag tcaggttttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tgactacttt 89700
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 89760
tcctgcttta actctgaagg gttttgctgc atttttgggg ggaaataagg gtgctgggtc 89820
tcctgccaag agagccccgg agcagcctgg ggggctcagg aggatgccct gaggcaacag 89880
cggccacaca gacgaggggc aagggctcca gatgctcctt cctcctgagc ccagcagcac 89940
gggtctctct gtggccaggg ccaccctagg cctctggggt ccaatgccca acaacccccg 90000
ggccctcccc gggctcagtc tgagagggtc ccagggacgt agcggggcgc cagttcttgc 90060
ctggggtcct ggcattgttg tcacaatgtg acaactggtt cgacccctgg ggccagggaa 90120
ccctggtcac cgtctcctca ggtgagtcct caccaccccc tctctgagtc cacttaggga 90180
gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttggagg cattttggag gtcaggaaag 90240
aaagccgggg agagggaccc ttcgaatggg aacccagcct gtcctcccca agtccggcca 90300
cagatgtcgg cagctggggg gctccttcgg ctggtctggg gtgacctctc tccgcttcac 90360
ctggagcatt ctcaggggct gtcgtgatga ttgcgtggtg ggactctgtc ccgctccaag 90420
gcacccgctc tctgggacgg gtgccccccg gggtttttgg actcctgggg gtgacttagc 90480
agccgtctgc ttgcagttgg acttcccagg ccgacagtgg tctggcttct gaggggtcag 90540
gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 90600
ccacggacag tcagcttcca tgtgacgccc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 90660
tttgtggggt gaggatggac attctgccat tgtgattact actactacta cggtatggac 90720
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctctagggcc 90780
tttgttttct gctactgcct gtggggtttc ctgagcattg caggttggtc ctcggggcat 90840
gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcactggggt gccttgagga 90900
tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 90960
ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taatcttgga tatttgtccc 91020
tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gagcctttag 91080
gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatggtgt tggtggagtc 91140
cctggatgat gggataggga ctttggaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 91200
tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 91260

agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 91320
agggacaaag agtggagtgg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 91380
ttgtttaaaa cttcatttgt tggaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aagggagaaa 91440
ggcatctagc ctcggtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggtctgg tggagcctgc 91500
aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 91560
tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatac tgtgacttta aaatgtgaga 91620
gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 91680
tgtttgtgta gaactgatat tacttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggctctctc 91740
ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 91800
aattgagcaa tgttgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 91860
ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 91920
taaacttgta gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaaaca ctctgtccag ccccaccaaa 91980
ccgaaagtcc aggctgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 92040
ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gagttcaacc ttttaatttt 92100
agcttgagta gttctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtatttaga 92160
attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 92220
atatatttag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggtctcc 92280
attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tctttttag 92340
ttgtttgttt tgccttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaaacggc ttcacaaatc 92400
tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaatgaat 92460
gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctggttgg tggttgagag gacactcagt 92520
cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 92580
ccctgcttat tgttgaatgg gccaaaggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 92640
actttgggtc tcccacccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 92700
ctggctgctc atggaccagc cagcctcggt ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 92760
tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 92820
ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 92880
gctttagggg gagaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 92940
catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 93000
agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tggaattatt 93060
tcagttaagt gtattagttg aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 93120
ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 93180
cagtggtttt taatggtggg tttaatatag aaggaattta aattggaagc taatttagaa 93240
tcagtaagga gggacccagg ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 93300
ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 93360
tttgaagttg ccagtaaatg tacttcctgg ttgttaaaga atggtatcaa aggacagtgc 93420
ttagatccga ggtgagtgtg agaggacagg ggctggggta tggatacgca gaaggaaggc 93480
cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 93540
gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 93600
tgagcaaaat taagggaaca aggttgagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 93660
ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaaac tgaggtgatt 93720
actctgaggt aagcaaagct gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 93780
tgagctgggc cgctaagcta aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 93840
acttcattaa tctaggttga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 93900
ctgagatgag ctggggtgag ctcagctatg ctacgctgtg ttggggtgag ctgatctgaa 93960
atgagatact ctggagtagc tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggctgagc 94020
tagactgagc tgagctaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 94080
gagctgagct tggctgagct agggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94140
ggggtaagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct 94200
gagctggggt gagctgggct gagctgggct gagctgggct gagctggggt gagctgagct 94260
ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 94320
gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 94380
ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct 94440
ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct gagctggggt 94500
gagctgggct gagctggggt gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct 94560
gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct 94620
gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 94680
ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 94740
gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctgggct gagctgagct 94800
gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 94860
gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 94920
gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 94980
gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctggggt gagctgagct 95040
ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct 95100
gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggct 95160
gggtgagctg gagtgagctg agctgaggtg aactggggtg agccgggatg ttttgagttg 95220
agctggggta agatgagctg aactggggta aactgggatg agctgtggtg agcggagctg 95280

```
gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 95340
ctggccagaa ccagaatcaa ttaggctaag tgagccagat tgtgctggga tcagctgtac 95400
tcagatgagc tgggatgagg taggctggga tgagctgggc tagctgacat ggattatgtg 95460
aggctgagct agcatgggct ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag 95520
ctggactcag atgtgctaga ctgagctgta ctggatgatc tggtgtaggg tgatctggac 95580
tcaactgggc tggctgatgg gatgcgccag gttgaactag gctcagataa gttaggctga 95640
gtagggcctg gttgagatgg ttcgggatga gctgggaaaa gatggactcg gaccatgaac 95700
tgggctgagc tgggttggga gaccatgaat tgagctgaac tgagtgcagc tgggataaac 95760
tgggttgagc taagaataga ctacctgaat tgtgccaaac tcggctggga tcaattggaa 95820
attatcagga tttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactggt tggatgtgtt 95880
gaactggcct gctgctgggc tggcatagct gagttgaact taaatgagga aggctgagca 95940
aggctagcct gcttgcatag agctgaactt tagcctagcc tgagctggac cagcctgagc 96000
tgagtaggtc taaactgagt taaaaatcaa cagggataat ttaacagcta atttaacaag 96060
cctgaggtct gagattgaat gagcagagct gggatgaact gaatgagttt caccaggcct 96120
ggaccagtta ggctaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagtttc 96180
aagatgattc catgagtcct ccccgccccc aacataaccc accttcctcc taccctacac 96240
gcctgtctgg tgtgtaaatc ccagctttgt gtgctgatac agaagcctga gcccctcccc 96300
cacctccacc tacctattac tttgggatga gaatagttct cccagccagt gtctcagagg 96360
gaagccaagc aggacaggcc caaggctact tgagaagcca ggatctaggc ctctccctga 96420
gaacgggtgt tcatgcccct agagttggct gaagggccag atccacctac tctagaggca 96480
tctctccctg tctgtgaagg cttccaaagt cacgttcctg tggctagaag gcagctccat 96540
agccctgctg cagtttcgtc ctgtatacca ggttcaccta ctaccatatc tagccctgcc 96600
tgccttaaga gtagcaacaa ggaaatagca gggtgtagag ggatctcctg tctgacagga 96660
ggcaagaaga cagattctta cccctccatt tctcttttat ccctctctgg tcctcagaga 96720
gtcagtcctt cccaaatgtc ttccccctcg tctcctgcga gagccccctg tctgataaga 96780
atctggtggc catgggctgc ctggcccggg acttcctgcc cagcaccatt tccttcacct 96840
ggaactacca gaacaacact gaagtcatcc agggtatcag aaccttccca acactgagga 96900
caggggggcaa gtacctagcc acctcgcagg tgttgctgtc tcccaagagc atccttgaag 96960
gttcagatga atacctggta tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatg 97020
tgcccattcc aggtaagaac caaaccctcc cagcaggggt gcccaggccc aggcatggcc 97080
cagagggagc agcggggtgg ggcttaggcc aagctgagct cacaccttga cctttcattc 97140
cagctgtcgc agagatgaac cccaatgtaa atgtgttcgt cccaccacgg gatggcttct 97200
ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac 97260
cgatcacagt atcctggcta aaggatggga agctcgtgga atctggcttc accacagatc 97320
cggtgaccat cgagaacaaa ggatccacac cccaaaccta caaggtcata agcacactta 97380
ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctgccgtgtg gatcacaggg 97440
gtctcacctt cttgaagaac gtgtcctcca catgtgctgc cagtgagtgg cctgggctaa 97500
gcccaatgcc tagccctccc agattaggga agtcctccta caattatggc caatgccacc 97560
cagacatggt catttgctcc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 97620
gcaataggca gtagaggggt gagaatcagc tggaaggacc agcatcttcc cttaagtagg 97680
tttgggggat ggagactaag ctttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 97740
acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccccct 97800
cctttgccga catcttcctc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 97860
caacctatga aaccctgaat atctcctggg cttctcaaag tggtgaacca ctggaaacca 97920
aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagtg 97980
tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 98040
tgccttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aacccaatgg taggtatccc cccttccctt 98100
cccctccaat tgcaggaccc ttcctgtacc tcatagggag ggcaggtcct cttccaccct 98160
atcctcacta ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaacat ccacctgctg tgtacctgct 98220
gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctggtgaa 98280
gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggcaac tcttgcccca 98340
agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gccccaggct tctactttac 98400
ccacagcatc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 98460
tgtaggccac gaggccctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 98520
taaacccaca ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 98580
accatgctag cgctcaacca ggcaggccct gggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 98640
aaccatgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 98700
aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgcctgctg agacagttgt gttttgcttg 98760
ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccctggccct tcctctacct tgccagtttc 98820
ctccttgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 98880
cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcatgcctg caggtcgact ctagaggatc 98940
cccgggtacc gagctcgaat tcgccctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 99000
ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 99060
atccccctt cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ccttcccaac 99120
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt 99180
gcggtatttc acaccgcata tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 99240
taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgcgg ccgc       99294
```

<210> 4
<211> 17
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 4
tgcggccgat cttagcc 17

<210> 5
<211> 18
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 5
ttgaccgatt ccttgcgg 18

<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 6
acgagcgggt tcggcccatt c 21

<210> 7
<211> 19
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 7
ggtggagagg ctattcggc 19

<210> 8
<211> 17
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 8
gaacacggcg gcatcag 17

<210> 9
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 9
tgggcacaac agacaatcgg ctg 23

<210> 10
<211> 19
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 10
tcctccaacg acaggtccc 19

<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 11
gatgaactga cgggcacagg 20

<210> 12
<211> 24
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 12
tccctggaac tctgccccga caca 24

<210> 13
<211> 25
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 13
ctctgtggaa aatggtatgg agatt 25

<210> 14
<211> 26
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 14
ggtaagcata gaaggtgggt atcttt 26

<210> 15
<211> 30
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 15
atagaactgt catttggtcc agcaatccca 30

<210> 16

<211> 20
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 16
tggtcacctc caggagcctc 20

<210> 17
<211> 21
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 17
gctgcagggt gtatcaggtg c 21

<210> 18
<211> 30
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 18
agtctctgct tccccccttgt ggctatgagc 30

<210> 19
<211> 28
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 19
gatgggaaga gactggtaac atttgtac 28

<210> 20
<211> 26
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 20
ttcctctatt tcactctttg aggctc 26

<210> 21
<211> 27
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 21
cctccactgt gttaatggct gccacaa 27

<210> 22
<211> 23

<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 22
ggtgtgcgat gtaccctctg aac 23

<210> 23
<211> 25
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 23
tgtggcagtt taatccagct ttatc 25

<210> 24
<211> 32
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 24
ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg 32

<210> 25
<211> 17
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 25
gccatgcaag gccaagc 17

<210> 26
<211> 24
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 26
agttcttgag ccttagggtg ctag 24

<210> 27
<211> 24
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 27
ccaggaaaat gctgccagag cctg 24

<210> 28
<211> 22
<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 28
aactacgcac agaagttcca gg 22

<210> 29
<211> 18
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 29
gctcgtggat ttgtccgc 18

<210> 30
<211> 16
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 30
cagagtcacg attacc 16

<210> 31
<211> 19
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 31
tgagcagcac cctcacgtt 19

<210> 32
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 32
gtggcctcac aggtatagct gtt 23

<210> 33
<211> 18
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 33
accaaggacg agtatgaa 18

<210> 34
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 34
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 35
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg

<210> 36
<211> 294
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 36
caggtccagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 37
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

```
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg
```

<210> 38
<211> 275
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 38
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

<210> 39
<211> 91
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 39
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
                85                  90
```

<210> 40
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 40
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 41
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg

<210> 42
<211> 294
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 42
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga   294

<210> 43
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg

<210> 44
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 44
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 45
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 46
<211> 233
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 46
agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60
atgctatcag ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg ggaaggatca 120
tccctatctt tggtacagca aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180
cggacgaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233

<210> 47
<211> 77
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 47
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
1 5 10 15
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
20 25 30
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
35 40 45
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
50 55 60
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
65 70 75

<210> 48
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 48
caggtccagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 49
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 50
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 50
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 51
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 52
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 52
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 53
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 54
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 54
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 55
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 56
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 56
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 57
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 58
<211> 296
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 58
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 59
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg

<210> 60
<211> 305
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 60
gagcccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctcctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaaccct aacagtggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccag taccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggtcgtg tattactgtg 300
cgaga 305

<210> 61
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg
```

<210> 62
<211> 307
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 62
gagcccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctcctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307

<210> 63
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 63
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg
```

<210> 64
<211> 307
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> variación
<222> (124)...(124)
<223> n=a, g, t o c

<400> 64
gagcccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cttggggcct 60

cagtgaaggt ctcctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcnacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307

<210> 65
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> VARIANTE
<222> (38)...(38)
<223> Xaa=cualquier aminoácido

<400> 65
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Leu Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 66
<211> 294
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 66
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180
gcacagaagt ttcagggctg ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 67
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 68
<211> 346
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 68
aggatgtggg ttttcacact gtgtctctcg cacagtaata cacgaccgtg tcgtcagatc 60
tcagcctgct cagctccatg taggctgtgc tgatggacgt gtccctggtc atggtgaccc 120
tgccctgaaa cttctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgatc cgtcccatcc 180
actcaagccc ttgtccaggg gcctgtcgca cccagtgcat atagtagccg gtgaaggtgt 240
atccagaagc cttgcaggag accttcactg aggccccagg cttcttcacc tcagccccag 300
actgcaccag ctgcacctgg gagtggacac ctgtggagac tcgcga 346

<210> 69
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 70
<211> 150288
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 70
gcgcgccctg gcatggagga aatgacaaag attattagat tgaagacttt ctcagaaaat 60
gatattaagt cattaaggaa aaggaacaat ataaacgtgt atttgagaaa ttttaattat 120
ttgagagatt tttcatacaa tatttattct gcaagcaaat ttcagggatt gaattaataa 180
aactgataca gaacttcctc tgtaggtatc tgtgtaaaca tcaatttctg aatcagtgtt 240
gtaaatattt tggaacacac acacaaatca cattttatct ctacttttat ctctattttt 300
aaaaatgcca aaaaaactca ttttgtgcat gtagcatttt gaattcccac catcaatgca 360
tgatagttct tggttttcca cattcatatt gccatttatc attatgagaa ttgtgtgttt 420
taaccattct aataggtgag taatggtatc taatttttag ttaaatgcac atttccctaa 480
taaaaattca catttaacaa ttttcatata atttttgcca agatgcctct tctcatattt 540
ggttcatttt taactgcatt gttttctttt gattagttgt aagtttactt gcatattgat 600
tataaaatca tttaacaaat taaaagaatt catttaacaa atatgtgact tggaagtatt 660

ttctccaagt ctgcggctgt cttttactcc cttatcagta tgtattgcag aaaagtgtgt 720
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttatacaaat ttagatttaa aaaatgtaaa atgttattca 780
tccacagatc atgtctttgg tattatatct gaaatctcat tataaaatac agtaatagca 840
attacttttt ccacgtctct aatctcaggc tacaatcaac tcatgagtgt ttaagcttca 900
cctacttgat tagaggacta tcaacctaac atatttggaa tacttctgta aaaagatgtg 960
ttcctcttcc tattatttct ttatttgatc acttattaat atgtgtattg gtttatggat 1020
gtctatttca tactctgaag aagatccatg ctacattatt cattttattt ttcaaaccac 1080
cacggcttta ttatgtgctg ggagctcatt gagtttggat cctgcatcct tacagctcac 1140
ctcatgcttt tgtttttgaa cacttccctg tttcctgcta ttataataaa ttctaaactc 1200
attttctata ttatcttttt catacataga atcagccatt tttctaaaga ttgcttgctt 1260
ctgatgttaa agaatagtat ttaaaaaatt gtaatactgg gtatgtgcat tgttaatgtg 1320
gtataagtac ttgcaggacc tctcaaccaa ctggcctagt aaactatgta tctaaccttc 1380
tgtaatgtga ttacattaaa aatgagaaca cactggtctc tctacccaat tatgctacca 1440
catggatctt tctagccttc cttccttgac tgtctataac ctctcactgc aaaatgagga 1500
accccatcca accatatgcc attttattac ttagctgcac aatttcagga cacatgcata 1560
gcagtatcag aaatgtaaag ctgtaccctt gtaggaaaca tgtttatcta ctagaataga 1620
gtgcttatgt tcagtttctt tacactttaa acttacagag tttcctcatt ttcaaagttc 1680
cttaggtcag caacttcatt ttccactttc ttcagtgagg tcatttcaat gacactgtat 1740
aatttgattt atttgaaatt ctataaaagc caaaactgta gtcaagtgaa caacaacata 1800
tagaggatat tcgaggagtt tagagactgg tataaaataa gttaaaaaga cactgtttaa 1860
gaagattaaa attatttta gtgatatgca atggttcaga tatgacacaa ttaatttgtc 1920
taagcacata gttttgtgat ggaaaatata aacctaaata tatacaatta aaaaaaaatt 1980
tagcagttca ttaacccaag gatcaaatgc agattgtata aaattatctc attacttatt 2040
ttgtgagggt ggagatttca tgagatgtat gcaacaaaga atgaggtaat tttcctgatt 2100
tgcatataag atgttgccat tcactaaaga cctttaattt tttaaattgt ttttttttta 2160
aatcaatttt ctatgtgacc caggtttttt tctcttgaca agcaaataac ccacaggatt 2220
attttctttc cttggttgag aaatatttcc ccaaacttca gctcagttca ggcatacact 2280
gtccctgaat gggcatttac cctcagatgg gtacacacac ctgtcaacat gtggactctt 2340
ctgtcagaca aacgcacctt tactcacgtg gattcttctc tcagacaaac acacatgtcc 2400
ccacgtggac tctttcctca gactaccaca tatgttctta catttactct ttcctcagaa 2460
aacagacatt tcctcatgtg gactcttgtc tcagacaagc aaacatgtct ccatgtgaac 2520
tcttcactca cataagtaca catatgtcca cattgactgt ttccttacac aagtacatat 2580
atccaatgtc gaattgttct gtggcaaaat gatctcaaga taatgataat cataaacccc 2640
ctccctgaca aggcatagat ctgtatttt ttcattgcaa cctaactttg ccttattgtc 2700
aagaacagta gtttgcagct ctaaatatac caattagaga caggtgtcca ttttctctgg 2760
aaacgtattt ttatgttctt actggacata tttgttgata atgtttgcta ttatgaagat 2820
accccaacag tgtccacatt agagaataaa aaatagtaat gggcagatta actctgtgca 2880
tccagaccca gaaatccttt gaccttgact tccctgaaat gtagacacag aggatggatg 2940
agcaatgctg agcagtgcac ccatgaccac aaaaagaaag acgtggaaat gtgtcccctc 3000
cacttctcat gaaaggcagc tcatcccctg ttccctcagg ccctggcgag gagccacccc 3060
atgtctgtgc ccttcctcag tgtccacacc gtggggtctg cattgatctg gattctcttc 3120
tcatccccgt caatattagt gtccttcgta aatcaggtcc agctgtggct tctcctcacg 3180
gggctgttct cagtctgttt gctgtgttca cggaagtcct gtgtgaagtt tactgatgga 3240
gtcagagggg gaaaaaattt acagcccagt ggtgagactc tcctgcaaag cctctggttt 3300
caccttttact ggttacagca tgagcttggt ccagcacgct tcacaacagg gataggtgtg 3360
ggtgccaaca gtgagtgatc aagtatgaat tctcagggtt actttccatg agtacaaata 3420
aattaacaat ctcaagcaac acccttttaa gtgcagtctg ccttacaatg accaatctga 3480
aagccaagga caaggtcatg tattactgtg agtgacacag tgagggaaac cctgtgtgag 3540
cccagacaca aagctcaccg cagggagaca ggaggggact atgtggtaga tgctgctcag 3600
aaccaccagg gggcatcagg accatcaggg agggtgcaca gaaccaccag gaggggctca 3660
ggacaccagg gggcgctcag aaccaccagg gggccctcag gacaccagag ggtgctcaga 3720
accaccagga ggcgctcagg acaccagggg gcgctcagaa cactaggagg tgctatgaat 3780
cactaggggg cgctcaggac acaagggagc actcagaacc accagggata gctcaggata 3840
ccaggggca ctcggaaccg ccaggggcgc ctcaggacac taggggcgc tcagaaccac 3900
caggggcac tcaggaccat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gctcaggaca 3960
ccaggggcg ctcaggacca caaggggcc ctcaggacac caggggcac tcggaaccac 4020
caggggcac tcagaaccat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gctcaggacc 4080
accaggaggt gctcaggaca ccaggggcg ctcagaacac taggaggtgc tatgaatcac 4140
taggggcgc tcaggacaca agggagcact cagaaccacc agggatagct caggacacca 4200
gggggcactc ggaaccgcca gggggcgctc aggacactag ggggcgctca gaaccaccag 4260
gaggcactca ggaccatcag ggagggtgca cagaaccacc aggaggtgct caggacacca 4320
gggggcgctc agaacactag gaggtgctat gaatcactag ggggcgctca ggacacaagg 4380
gagcactcag aaccaccagg gatagctcag gataccaggg ggcactcgga accgccaggg 4440
ggcgctcagg acactagggg gcgctcagaa ccaccagggg gcactcagga ccatcaggga 4500
gggtgcacag aaccaccagg aggggctcag gacaccaggg ggcgctcagg accacaaggg 4560
ggccctcagg acaccagggg gcactcggaa ccaccagggg gcactcagaa ccatcaggga 4620
gggtgcacag aaccaccagg aggggctcag gaccaccagg aggtgctcag gacaccaggg 4680

ggcgctcaga acactaggag gtgctatgaa tcactagggg gcgctcagga cacaagggag 4740
cactcagaac caccagggat agctcaggac accaggggcc actcggaacc gccaggggcc 4800
actcaggaca ctaggggcca ctcagaaccg ccaaggggcg ctcagaagaa gcaggggtg 4860
ctcagaacac cagagggtgc tcagaagcac caggggcgc tcaggacacc aaagggcact 4920
catgagactg tggcaagggg gtgctgagaa ccacaggatg tgaccaagac accaaggggc 4980
actcagaact gccaggggt gctcaggaca ccagaggatt ctcagaacca ccaggggatg 5040
ctcaggaaac tagcgggtgc tcagaaccac cggaggacac tcagaaaacc aggggatgct 5100
caggaaccac caggggcgc ccacgacacc agagggcagt cagaaccacc ggggcatgct 5160
cagaaccacc agggggcgct caggacacca ggggatgctc aggacactag gggcgctcag 5220
gaaccaccag gggacgctca ggacactagt agggtctcag aaccaccagg ggatgctcag 5280
gacactaggg ggcgctcagg aaccaccagg ggtcacccag gacaccaggg gtcgctcagg 5340
aaaccagagg gtgcccagga aaccagggga ggttcaggaa ccaccagggg gcactgagga 5400
caccaagggg tgctcagaac caccaggggg cgctcaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5460
cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga cactagtagg cactgaggaa 5520
ccaccagggg gggctcagga cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gcgctcagga 5580
cactagtagg cactgaggaa ccaccagggg gggctcagga caccagaggt cgctcagaaa 5640
accagggggt gctcagaacc accaggggc actcaggaac caccagtggg tgttcaggac 5700
agcaagaatg gctcaggaca ccagggagca ctcaggacct ccaaggggct ctttggaggc 5760
agctccatat caggtacctg gggaggatga ggtttccttt tccaccttgg tgattcctga 5820
cctggtcaag caaaagtctt ccccaggatc tcttacgatg tcttccttgt aactcatggt 5880
ttctttcacc tataaaacat taacttagaa caggggttca attcaacttt taactctgcc 5940
tattttcaga gttatactag caatgatata tctcagtata tttttttaa ttgtgtatat 6000
tcaatccaaa gtctggctct atgcacaatt tttttgtttt ctgtgctgtc agacacacta 6060
ttgtaaatgc ttttctaaca actcagcata tgcatggggt ccagtttctt ttcctttcat 6120
cggctgtttg tgcagatgaa acaccacttt aagggctcct gtcctccact ttggcccctg 6180
gtgttctgct tctcaaactt tctccatctt ctctttttct gtcaaaatat tttatcttcc 6240
tcagtctcca tgcaggaaac aggaagtcct tttacttcct gtcctccatg tctggtaaat 6300
cagttcactt cttttcatga tcactgaagc caaccaagtt taggagagta acagttctcc 6360
ttagaataca ctctacctgc agaccctctg ccctcatcac acttttctag ggtcctgcag 6420
acataacccc cacccattcc tctttttccc taagtaccac agactaggct ctgcaactta 6480
tgctaccctc tgtgtgctca gcccaggggc tcagtagtgc tttcatgaag tccaaatccc 6540
taatgtgttt gcccactctc agaccaccct ccagcaagct gccattgtga ttgaatcctg 6600
caaagcatgg gctgctttca gtttcctatt gctggatgtt ctttattata aaggcatatt 6660
ggcaaataac gactagagtt tgtattgaaa attaacgcca aaaagttttt taaaaagttt 6720
ttcaaataga aaagttctat cctgcctagt ttaaaaaaat acaatgttac tttaatcaat 6780
gatttaataa aaatttaagt gatgtttgtc ttattagtta ttcaatttat taataactga 6840
ctgatattta aaaagtaaat actggctggg cgcagtggct cacgcctgta atctcagcac 6900
tttgggaggg tgaggtgggt ggatcacctg aggtcgggaa ttcgagacca gcctgaccaa 6960
catggagaaa ccccctctct actaaaaata caaaattagc tgggcgtggc ggggaagctg 7020
aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggc ggaggttgcg gtgagccgag aacacgccat 7080
tgcactccag cctgggcgac aagaccaaaa ctctgtctca aaaaaaaaaa aaagtaaata 7140
ccattgtaca cttaagtaat atatttggca agaatggcat ttacattcat tcaaaaatga 7200
aactgcaaat acgagttaca ttcaattaaa taattaaaat aatatagaaa aaaatgggtg 7260
tgttgttttg gtgtttaata tacattcatt tttgcatgga cgggtatatg tgtcattgct 7320
gggctgttgt gtatgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtctgtgt gtacaactat gaagtttaaa 7380
atatattatt aaattacgta gttatattaa tccaaattta tcatgttaaa atattaggaa 7440
aaaaacacca gtagagaaat tacagagaac atcagcaatg cctacagcat ttacaagagt 7500
cacattaata acaaacaaac tagttcaaat gtttagatat gacacatgca gtagaaaacg 7560
ttcacatggt attaacacaa aaatggtgca caactgagga aattataata cgttcatgat 7620
attggctaca taaatgctta tgatagtaat gcttttcatc catcaaatgc ttatgataat 7680
gcttttcatc catcatatta tagatgataa aacaactcta taaacacttc catcactagc 7740
gtttaatatg agatgcctca catcttttc tgaaataaat aaacatctgt ccaccacttc 7800
gatgatcatt tcaggattat cctctgaaat aattatccat aataatttta gtaacaatat 7860
tattttcaga agcctatttt ataaggtctt tgaactatta tttttatgat tgttacttta 7920
tattttacac actttttatt tggaataatt ataggttatc agaacaattg taaggaaaat 7980
acagtgtgtt cacatccatc tccaagtttt cactaaagtt aatatgtcaa aaaaaacatg 8040
ggacatggga ctaatatatt tacattgata agtttctgtt tattcagctc tgggatttat 8100
ttgaattttg ccaatttta acagtttcct tttttccttt ttcttttctt tttgagataa 8160
ggtgtcactt tcctattgct ttttgtttgt ttctttgttc aacccacgta accacatcaa 8220
attcagtcac catgttcctc tcatatcttc tggttaatca cagtttgggt tcctgctgtc 8280
ttcccattga atattctata aatgaaacta gtcaaataag ttgattctgg tcacttatat 8340
atttacctat tttatcacgt ttgttttgtc aatcacagta agtgtcgaat tcgctatctg 8400
ttatagatgt tagcctattt tctatcccag atccattggt taaatctttg gtgatgcctt 8460
ttagaaaact gatcccttta ccctatgtaa tatgcccctt gattcctgaa agtcttatgt 8520
ctaccttgtc tgaatttaac atagctaagc acgctttctt ttcgttcata ttttcatggt 8580
ccatgttttc ctgtatttaa cttttctatg tagagcaaat ttctgtacag agctagtagt 8640
tgggtcttgc tttttaaatc aactataata attctatttt aaaactggta ttactatttt 8700

tctgttaatt tctgttttaa tttggcattt tatgatcatg tttatttctc tattaactta 8760
ttgtttagtt catcttttat gaatattgta ttggccctaa gatatacaat aagaattgtg 8820
tataatcaga ttctaattca aataacgtaa aacctcttca taggttgtag agctattata 8880
acttattctt ctaaacactc tttctcatcc gttgtcttag tttattctca gtttgcactt 8940
atatgtgcta taaaatataa tatgtgcatt tttatcatta catagacata tattagaaca 9000
attaaaaata taaaaactac atttcaactt catttttca ttcttgacca catgttttat 9060
ttggatagat tcatgtttcg gatgtatatc atatggctac tcaccctggc agaaaatttg 9120
ccaaagcacc tactgaagga tgaatgcact agcaataaat tttctcagaa tcgatttgtc 9180
ttacagggta ttcatttgac tttcgcttta aatgaaattt ttaatatata tagaattcca 9240
gtttgacttt aatttgtaat ttatttttctt gtactcatgt attcattatt ttcttcctga 9300
agatggtcac acattccatt ctgctgggcc ttcattatag atatttgtgt gtatctattc 9360
agggctatat ttgcaattta tggatgccac aattatcaga gttgaagtca gcttctgctg 9420
tccacagaga tttcaagttc ctcccatgat acttgctttt gtgtccctgt ttgatcctgg 9480
gtctttatat ttagttttcc ccagggaggc tgtctgtttc agctgtggaa agtgcaccct 9540
actgacagtt taaattgatg actgtgtggt gaaggaggtt ggacaaagcg ggacttcctc 9600
caaccttctg actgagtctc cttcttatgc aggagtagta agcatagttc tggggagtgg 9660
ccttccacat tgtcctgtcc ttaactcttt ccccagggct ggaacgtctt ttcccagaca 9720
caactgtttt tcaccagtgt ccccagcttt ttacccacta tccttaccct aaagagtaag 9780
gatttctttc ctgaggaagg agatgggagg tgtttctgga tcaagtttcc ttggtgtcgt 9840
ctgtttcctt ttgtttctgt tgacttcacc acagctcata tgacacatgc tttggtggat 9900
ttcccctgga ggtagtggag gtgcattcag gcattccaca ggagctgctg ttcttttccc 9960
cagtcaacac cacaagacac cagatgagga agttgtccgt ggatttttca agttctctag 10020
gaaaagcttg caagcactag gccaatctaa caccattagt acatgcatac taaaaaaaaa 10080
aaagtcatta agtatttcta ggttagtctg tttctatctc aaatgccatc cagtggcacc 10140
tgccctacgt acactagcag gtaggtcctg gttctctctg caggctccta tcttctcaga 10200
tttcagtttt cttgtttgct tggtgaaatc aactcagata tgttgaatgt tttttctctc 10260
ttttatttgt agctgttcag cttcgttgtt aatgaggtca gaataaaatc acagttttct 10320
catttttttc acattcccac actgaatagc tgctttccgt ataaaagcca gaaactgaga 10380
gaacacattg aatatccatt acaggtgaat gttaaacaat ttgagatatg tttgtgtact 10440
ggaataaaat gctgcattac aatcaagtca tcactcattc acataaaaca tggccacatt 10500
ctcaaataat gtagggacct gagtgcccct ccatctactg gcctctcctg gggccctagc 10560
ctggccacac cttcttgcag ggcagtcttg gacgccctgg gatcccgcac caaaatttct 10620
gccctggcag aacatgcctg actggtggag agctccaatc gggcagccct catgtgcaca 10680
caccagctta cacacttcct ccgaatactg taggttcacc caggcccacg taacttccca 10740
catcactttg cagtcacatg tctgtatagg tgggttttgc ttttcttgtc ccaccattgc 10800
gtggagtgca gtcccctccc cccaccccaa ccaccatggc agaggaagct ttggtgggga 10860
aaaagccagg gccgctcctg tcagcgtccc gcacttgcgc taattctgca cagagaatag 10920
cagatcatct cacacattca gaaatcactc ctgcttgtgg ggcatgaata cggcacccgg 10980
gcctgtgccc acaagtgtcc catccctgag ccaacacctc ctccagtgtg accttgaaca 11040
cagtcaccaa cagggcccca cagacgcaat gcctctgcca ctgtggcgaa cacctgcagg 11100
gaggcaggca cccagacacc cactagcact ctgccacagc tgccacacct ccaacagccc 11160
aggacagtgg attcctaacc ttaaggagcc ggagaaccaa gtcagggact agtataactt 11220
cccccagagt cagagcacac agtctaggtg ttgggagctg agcactggcc acctaaattt 11280
ttccagaaat gaagccagtt ggctgaatcc accttatacc acaatcaaac cctcaaggtc 11340
atccaatagg gtaaaagaaa ataaaaatgt atccaaaggt cagcaacttc aaagattgaa 11400
ggtggataag cccacaaaga tgagaaagaa ccagtgcaaa agtcctgaaa acaaaaaggg 11460
cgccctcttt cctccaaaca accacagcac ctcttcaaca gcagttctga atggggctga 11520
gatggctgaa atgacagaaa cagaactcag aatatggaga gtgaaaatgt agatgaatac 11580
agctatttat ggagaatact ataaatgttc ctcaaaaaat aaagaaacaa aatctactgt 11640
agaatccagc agtctcactg ctggctatgt atccaaagga aatgaaatca acatgtcaaa 11700
gagatatctg cactccatgt tcacgttcat tgcagcatta tttaaaatag taaagatatg 11760
gaaacatcct aaattcccat gaatggatga atgaataaag aaaatgcata cagacacaac 11820
agagtaatgt tcatccttaa ataagaagga aaccctgcct ctgtgacagc atgcatgaat 11880
ctagaggacc ttatgccaag tgaaacaagc caggaacaga ggaagagtca ttcatgattt 11940
cactgtatat attaaagcag tagacttgca gaggtagagt agaatgttgg ttaccagggc 12000
ctagaggggt ggactgggaa agggagatgt gggttaaagt gcacaacgtt ccagttagac 12060
cggaggtata agttatgcct ttctaatgca cagcatgtca actatagctg ataaggtagt 12120
atatatttca aaattactaa aaaaataaac attagaattt ccccactaag aaatgataaa 12180
tttgtgaggt gatgaatata agcggcttga gttacccagt tcataatgta tacatgtatc 12240
ataactaaac aacatatgtc ataaatatat gcaaaaatta tttgtaattt ataataaaat 12300
aagtttcata tttaaataat tacattaaga aaatgaacag aaactttcag atttcaagaa 12360
tattttatat atatatatat atatcttaaa acaaacttgc aacagaatat agaaataagt 12420
tttacgactc aatggaaaag aacagaattc aataaaaact ggctaaaaga aacaacagct 12480
gcatcattat agaaaattct ggaataatca gccatataaa gattctcact ctcttagaac 12540
tagaattccg taggacttgt aattcctcct gacctgggtg ggaggcaaaa ggaagaacag 12600
ctaatggtga ttcagtgagt tttatacctg tgtgtacttc tgtgctcact cagcagaaag 12660
aaaagaagaa aagaaagaaa gagagaaaga aagaaacaga aagaaagaaa gaaagaagaa 12720

agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagagaa agaaagaaga 12780
aggaagaagg aaggaaagaa aagaaagaaa gaaagagaga gagggagaga gggaaggaag 12840
ggacagcaga agtcattgtg gtgtgtgtga aagcacaatc cttgggctcc cccacatcca 12900
tctctactcc agtcccatca atgtccagca aatacatttt ctaagatgaa gtattttaaa 12960
ctttctaaat cctgctagaa aacccctcag ctctttcagt tttgctctat cacttgaatt 13020
attgaattaa atctagtttt tgtgggccta tcaataccat aagccaaaat aacacatgaa 13080
gaaattgcac tgagacacat gaaaaccttc tgaaagctcc ataatttcag atctgcattc 13140
ttatttcccc gaacctaaat cactgaatag agactcagaa cgagttgatc ttgttcctga 13200
acgtgcacag agccaaggac atcctgtctg tctggaacag ctcaggtttg ttcctgtttc 13260
tcctagagga tataaaatct tgagttaggg aaaaacagcc agggacaccc tgggctttgt 13320
tcttctctcc cctggaggca ggatgtcctt cagagctttg tcccagtggg taacacagct 13380
gctgaggtgt acaacccacg tggcctcgtt ttggtcactt ttgcatggtg agcctgcttt 13440
gcaccatggc ctacaatatg cgtgtgtaac taatctgtct ccatcttcaa aatgacatta 13500
ttccacatca aatctagtgc aggtgcctca cacagaacat tctcaattac ctccatcatt 13560
cataaaattg atgccattaa tttcaagtat acatacatca gactcattta acgtattgtt 13620
attctcattg tttgaaacat aacttttaga tcaaataatt aacaataata aaaatataaa 13680
ttttgaagtc aggtaatgtg atttctctag ttgtgttctc tttgctcaga atggcttggg 13740
ctgttctgca tcttttgttt ttccacatat attttaggat tttttaaaaa tttctgtgaa 13800
gaatatcatt gttgttttca tagggattgt actgagtctg tagattgctt taagtattat 13860
ggacatttta acaatattga atctttgaat tcataaacat ggaatattgt tccatcttgt 13920
gtcctcttta tttcctcaat gttttataga tttattgtag ttttttttta ctttgttcat 13980
tacacattgt atgcctgtac caaaacatca catataccca acaaatagaa atatatatac 14040
tattatgtgc ttataacaat taaaaattat gtatgtatat tgaatctatt caaaatcaga 14100
aactatttct ttttactgtt tgtaaggtct tgtctctagg ctataaaaag aatttgtaaa 14160
actcaacaga aagcataata taaacagaat tctaaaatga gtgaaaatct gaacaaacac 14220
ctcaccaaga aaaaatgtta tctgaaaata agaatatata aaattgttca gtatcaattg 14280
tcataaactg atactcatat ttaccaaata caaaagtaaa catgatgtat ttcaacagaa 14340
ttgattctca aatatttgta tactcataca gtggaatact atcagtcata aaaactatgg 14400
gttattaatt cagaagacaa cattttaaca ttttttctaa gtgaaggaag atggacaaaa 14460
gagactaagt attgtacaat tccattcatg agacctgcta aatacagtaa aattaaaagg 14520
attttaaaaa caggtttgtg ataggcaggg cttttgggga aagacaagag actgacttgg 14580
caaagctcag gggatatttt tagggtaaaa caaactgtgt gccattgtga tatgcctaat 14640
ttcttattat atttgttcag agttaatagt gtacgtttca accaactcgg tgattttata 14700
ttttctattt gctgatagag acatgttcat ttttgtcaat cactttgcta aatgtggctg 14760
agaggctgtt gaaatgaacg ctgagcaaat gtattcacca aatctacaag agcaaattat 14820
ttgccaattg ctgattgagt ggggtctata atgtatttga gattgggtgt ggggatgtta 14880
ttgtgtgaga tcatgatgtt tagaccatga cactctctgg tgagggatca ctcattcatt 14940
gcacatttaa tgaaaggcag gtaggaggag cagaagggga tgagtcacac tcctgaccac 15000
agccacaggt tattgaaggc agaactgatg taatccccta aggtagacca ctgcccctcc 15060
aaggtgacct tatcctagag ttgacacaca tcctgggaca ccagagacaa ctccttctct 15120
ccccttttctc tgcacttcag ctggaagcaa ctgtctcacc gagcaccttg tgttaaggaa 15180
tgagagttcc tgttccaggt gtgagggccc aggtgcatcc acttgatcca gcacaagagc 15240
aagaacagcc ttccagaaaa tgacatcgcc tgaggtataa ccagctctca cctgctgcag 15300
cttcctctga ataaaaagga aactgttgaa acttcctcat aagtgtcctg ctgtgccatt 15360
ccctttgtcc ccacatgttc agttgtgtct gtccagatgt cacttttgtg tagggagatt 15420
agggttctgc ttccagtacc agaacacaca tgacctctta ggggacttca gggttttgct 15480
gacatatgtg atgatcttaa aagtcattag ctccatttct acatcaaaaa acatctgaac 15540
caaaggagca cataggctca ggcctgtaat cccagcactt tgggaagcca aggcagagga 15600
atcacttgag gtcaggaatt tgagaccagc ctggtgaaca tggtgaaacc ccgtctctac 15660
taaaaaatat atacaaaaat tagccaggcg tggtggcact agcctgtaat cccagctact 15720
tgaaaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccaggaggt ggagattgaa gtgagctgag 15780
atcgcaccac ttcactccag cctgggcgac agagtgagcc tccatctaaa aaaaaaaaaa 15840
atttatatat atatatatat atatatatat ataataaata tatattatat atcatatata 15900
tattttatat aatatatatg tatattttta tatattatac atacatatca atatatgata 15960
tataatatgt atatataata tataatatgt atattcatat attatataat atgtatattg 16020
atatatatta cacatatata ttttgatata tatatatctc caaaccatct aaatatcaag 16080
tatttttaa tccatctaag agctgaaatt gctgaaaaaa ctactccctc caaaagctgt 16140
agagacaggc acatccacag tcacagcaga gacttgctga cttggaagag aagctcctgg 16200
agacacattg gtgagaacat ttacctggtg attatgctga atgtctggag gacaaatgtg 16260
gactaggggg agggtgagca ctcctagagg ctgtacaccc cacacttgtg tggacttgcc 16320
ctccagggcc ttcaggttct cgtggaagca attaaaatag attccctata gccatgaact 16380
ggggaggagt aatcacggag aaaagatgca caaaaagact tttctagaaa gctcatccaa 16440
gggaaggtat tctccaaaat cttagtttat gtgggggaag gaaatacttc caaattacag 16500
acccctcctc ctcagccttc ctctatcacg caaatgataa aattagccaa gaggagtcag 16560
attcaaggcg gtagccctgg gtgcagcatc tgcagaaggg aggaaagaga gaaaatcagc 16620
tgtatcactg gagattcctt gtgaaggtca ctgctcagga gaagagggca accaaaccag 16680
ggagagtcaa ctgtaagaac ataccatgct cccctgcccc acacattacc tcctcaacag 16740

catcattaat atggattaaa gagggcagtg tgattgcttt agatctgttt gagaaagaaa 16800
gtcacatact gaggcctagg gtcagggtcg gcggcacttc ccgtgagtaa gatactacga 16860
agaaggaaaa attaggggtc cataactgtg aaaatcagcc acagtgtgtg tgagaatgtt 16920
tgtgtttgtg tttctgtgtg tttgagtagg agttattgga acagcggacg tggagtgagc 16980
tttaatccac atccatctgc agcttcaggt attctcagat gcagtattca tctgcaagag 17040
ccgaaatgag aaaagagcca cctccaaccc ccccagagtt ttagcctccc tttgtttcca 17100
gtgatccagt gcatctagac ctccaggaag tggactccct ggtgatttta gcgattcttc 17160
tcttggagcc accctgaaga ggacattggg tttccaaagg cccattcact atttcaagaa 17220
gtggtgccat cagctcatgt tgtcactgaa ggagcattct gagccagggc acagtcactt 17280
cctagtgagc tacagaggct gagagaaaaa tgctctgtga gacccaatgg gaagctccct 17340
gcagtgcaag gtctgggtgg cagggagcgc tagggcctcg cccagcacag gctgcagccc 17400
tggagcaggt gcaagggagg ctggggaggg gttcctccca gggtctgatg tcttcctttt 17460
ctcggacaaa catgctttaa taagttaaac aagactttag taaagactat tgatgtgtct 17520
ttgtgtcttt cagtatacag ttctatttgt aggatttatc taacctaaca agtcaatgag 17580
aatcacatgt aaaaggagaa atttctagga ttttcagata tcttaatagg taggagatgg 17640
agaaaaggga tggttttatt aattcagtgc ttgccaatct taacagagac agtagtaaga 17700
catgcagaaa gcaaagccca gaaaagtatg aaggtgtcaa agtgccattt aagtatgggt 17760
tcacttggag gaccatgttc tgcgggaact tgttttcagc agacaatcta ttttagcaga 17820
gttctgggca tacaagggga cacacatcat taaacaagga ttgggacagg gacttcagcg 17880
tcccactgtt gcatggccca taaattatgt gtgttctctt tctcatcttg gatcaagtct 17940
agagctatga aatagtatcc ctcatgaata tgcaaataac ctgagattta ctgaagtaaa 18000
tacagatctg tcctgtgccc tgagagcatc acccagcaac cacatctgtc ctctagagaa 18060
tcccctgaga gctccgttcc tcaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc 18120
agcagccaca ggtaagaggc tccctagtcc cagtgatgag aaagagattg agtccagtcc 18180
agggagatct catccacttc tgtgttctct ccacaggagc ccactcccag gtgcagctgg 18240
tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc tgcaaggctt 18300
ctggatacac cttcaccggc tactatatgc actgggtgcg acaggccccct ggacaagggc 18360
ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca cagaagtttc 18420
agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gagctgagca 18480
ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agacacagtg tgaaaaccca 18540
catcctgagg gtgtcagaaa cccaagggag gaggcagctg tgctggggct gagaaatgaa 18600
agggattatt atttttaatg ttgtttacag tatgtcatta ataaattgaa aaaaagtaac 18660
aatagaagta tatactctaa ttatatggga actttgtttt ttcagttttt tcatttttt 18720
ttttttttt ggtttgtttg tgacagagtc tcactctgcc acccaggctg gagtgtaacg 18780
gcacaatctc agctcactac aacctccacc tcccaggttc aagcaattct cctgcctcgg 18840
cctccagagt agttgggatt acaggcaccc gccaccatgc ccggtgaatt tttgtatttt 18900
tagtagagac ggggtttcac catgttagct aggctggtct caaactgctg atctcaggtg 18960
atctaccctc ctcagcctcc caaagtcctg ggattacagg cgtgagccac tgcgcctggc 19020
ccaattatat gggaattgtt tatataatta tcaccctata agcaaaattc atggaggagg 19080
aaaagctcta ctgaagaaag ctgataccgg cattcccatg aaagtatctg tgtagaagta 19140
agtattaaaa tcagttgaat aggcaaggca tggtggctca cgcctataat cccagcactt 19200
tgggagaccg aggcaggtgg atcacaaggt aaggagttca agatcagcct gcccaagatg 19260
gtgaaacccc ttctctacta aaaatacaaa gaattagctg ggcgtggtgg tgggtgcctg 19320
taatcgcagc tattcgggag gctgaggcag agaattgctt gaacctggga ggtgaaggtt 19380
gcagtgagcc gagatcacgc cactgcactc cagcctgggc gacagagtga aactccatct 19440
caaaacaaaa caaaacaaaa caaaacaaaa aaacagttga ataaagtacc ttagagtcat 19500
ctgttcaatt aacatgttta actccaaaga aatactgaaa atattttcca aaaaggaagt 19560
gccattttac gttcctacca acagtgaata agattttctt ttctggagcc ttgtcagtat 19620
tcactaatgc tttgctgtgc agccgttgta atattatagt aaatgagtag cagtatttaa 19680
tggttgtttt aaatatacat attcttaata caaagtcttg atgaacactt ttttatacat 19740
tgttttatga ggtgtgtgtt cagatctatg tatgccagaa atgcctggca gcgttaattt 19800
aagcacactg tgagaatgac cctatagttt atgaagaatg tatgttcaga gctctgagct 19860
aagaaatcca ggagctgtca acccagaagt ttattccttg tctgtgaagg acatctgaat 19920
ccctggccta tcccttggaa cacaggatgt ccaggtgatt gatgctcttt gttaaatctg 19980
gaggttgcta ggtagagggt gctaagtgaa aatcataata taaactacac gtgttttaca 20040
aatggtagtg gttttcctgt ccaacacact tttcctgggc cacattgtat gcaagtcctc 20100
aatacaccct aggtcttgtt catgggctcc aggtctcctc ttcagccttt tggacatggt 20160
gccatgccta ttacagtcaa taggggtcta gcatgacaac tggtaggccc agaacaaggt 20220
caaagaaaat cctgcaagct cttagacaac agtgtcaagg aaggggagac ctgtggggaa 20280
atcccaggca ggccatgcac atctctgtgg gcccaacagc tgcaatcctt gatggatggg 20340
gcccgctgca tgtgtacggg gatgcctcca aaatgccaaa agttctggag gacctgttgc 20400
ctgaggtgga tgtgacaatg tgacaaagtg acagtcagat tcctgagctg tggcagctgt 20460
tggccactcc tgactgcact ctgagcaacc actgaggcag agctcattgc acaggctagg 20520
gtgtgtcagc cacgagaaca gttgtaacta taatgagatg ccgcctgtag ggataggata 20580
gcaaattgga gaccattgtt tatttggtag gccatttaaa gtgttgctga ctgccacacc 20640
aatgcattag gactactatg actacgtcat cctgggagcc taagtcctgg cgtccgatgt 20700
agagctccag tgggaaggag atgaaggtta ggatgagtcc ataaaggttc ttgctctgca 20760

gcccctgctt tgctgtctca cttggtgaac agagaatggg aggtcaatgc ggacaaagtc 20820
cagggtccag gcttatcagt caaatacttg gtgtcatctg gttacataag actatagtta 20880
ttccatattt catcatagat aagataagat gcaggtctac tcatgtccca ccacaccaaa 20940
gcagttggaa acctcccaag gcctcctggg acattggcga tcctttattc cccatttcgg 21000
caaacccctt gggcccccat ggcacttaga caagaaggtg ccccactgcg actgttccaa 21060
aagggaggat gagggctctg aagaagctga agtcacagtg aaatgaatac aaaccttggg 21120
agttctagtg cagggacagc cctgtgaatt ggatgtagtc agttaccctg aggggtttag 21180
gtggggactg tgttaaaggc aaggacataa gtgtgtgtcc ctaagaccct ggtctcaaag 21240
acagaaggaa gctgaagtga gatatactgt ttaggagtag caactgcact acatgtcatg 21300
ccttacgagt gtaggatgtg acaaagaggg ccactccaca tccggaacaa cctttagcag 21360
gctggctaaa ggatgccttc cagacacaaa agccttggaa tgccaggaca cagtctgtag 21420
ccaaatggta cttgtggtgg tcaccaccaa cataaaagtg ggccaactgt gccagcagaa 21480
gttagcccca cagaactttc ccccacctaa gagaaggcag tgcaccacaa tgcggaattc 21540
caccactgtg gaattggggg agcttagaat tggattcaga cacaagggga gagagtggat 21600
cacagggtgg cttctctatg ggataggggg tggagagtat tatactctct ggactcaaga 21660
tgagtaaaat gacacccatc acaaaccatc cagccctatg atggcacctt tatggtaagt 21720
ggttgcaggc tccaaggggg ccgggtccaa tgaggaagat gcccccacag ctcgttctca 21780
atggcagact atagaagagt tgcaggatat cttctgggag tcgagatgag gcatgctaat 21840
tatgctgaga attattgaag tcccaacaat gaattgttta ctgcaaaata aaagctacag 21900
ttatgtattc agtgcctacc caatggcatg gtgcactgat ttccacgtta agccccctgg 21960
gagggcagcc aacatttcat gtgccccagg tagttgctga cttaggagaa aagaagaaac 22020
tgagtaagca agggatgcac cctactgtga tgaagaacaa tggcaccaaa ggaagagaga 22080
cagccaagga gccagtcagg gtggccagac aacgaatgtg ctctaactgg caacacctac 22140
cagttctctg ggcccatagc ggcaataggt ggttatggaa gggccacgga agtcagaccg 22200
gttgaactag tgatacgacc tgggggactg ccacccagac cctgtgtagt atacacagct 22260
tccatcctag aacacatgag aatggatatc ttcttaggcg tgaccctcca aacaacggcc 22320
agggaattcc aacggagagt tagagtggtg atatgtgtga ccaagcagaa ggcaaactgg 22380
atgccagtag agctgccaac ccatggggag tcccacagct ggagcaacac cacccgccct 22440
gggaggggaa gatgatccaa tcatgaagat tgttaaggag ctagcccagg taggcattag 22500
gaggccactg catggttcct acaacagacc tgcatggccc atgcagaggc cagttgagac 22560
atggagaatg acagtagatt actgggagtt aaataaggtg gtctcccgag tgaatgcagc 22620
tgttcctaat atctcctcca gtctgacgag aataggagag gtgttagcca cgtagcattt 22680
ccttatcagt ttagtcaata ccttcttcag catttctgtt gccccagagt caagatcaat 22740
ttgcattaac ctaaaaagaa caatggactt ttactgtctt gttccaggga tatttacaca 22800
gcccaaatct cacagcctag tgacctccaa cctcagtcga tgggctgacc caaaggggat 22860
acatgttttc cactacattg gtgttatcat gataacctct gagtcttttt tcagcttata 22920
aattacagcc cctgtcttgc tgtctcactt gctgaataga ggatgggagg ttaatacaga 22980
caaaatccag ggtccaggct tatcagtcaa atagttggtg tcatctggtt gggtaaaact 23040
aaagtcattc catctgccat catagataag gtgcaggcct acccacgtcc caccacaaca 23100
aagcagctgc aaactctcaa ggccttctgg agcatcagtg tccttttatt ccttttattt 23160
gacatccctg aaggaggctg ctaggggaga ctgtgtccct cctaaattca tgtgctgaag 23220
tcccaaccct tggtccttca gaatgaaatc atacttggat tagtgtcctt taaagaggtg 23280
aataagttaa agtgagattc ctggagtggg gccctaatgc aatctgactg ttgttataag 23340
aagaggaagc aggagggagg gtgcacaggc cccgagggac ggccatgtta ccacagaaca 23400
gtgagaaggc gccatctgca tgccagggag cgagacctca gaggaaaccc acccagctgg 23460
cagcttgatc ttaggctttc atcctccata agtgtgagga aattggtttt gtattgtaag 23520
ccatccgatc tgtggtattt cgttataaaa gccctataaa atgaatacag taggtaatag 23580
gagagcttct atacattgaa aaagtcggat ggccagaaaa acctagacac tcctgttcag 23640
acctgagcag ggtgatggac ctgctttggg acaggagagg ggaagagatg aacccagcac 23700
ccagacccag ctgagcccat tcctcagcag gccgtccctg ggccggagct tgcacaggtg 23760
tgaaagagcc tgtcttggtc ttcaggggct catggagttg gacggagaat ggtgtagact 23820
caagaacacg tcatcggtgt gcccgtgttt atctgaatgg gatgtgtttc tagggtgtgc 23880
tcatccccaa agaagaatta atcaggtctc ttgggctaaa aagaggttgt ggcatttgtg 23940
tgtattaata actgtggtcg gacagtaaat tatgttaaac tgcttatggg aaggcacaat 24000
ggaaagaaac actttgttac agaaggaaaa aaaaggtgat tatttaaatg aggtgccttt 24060
gaaggtcacc atgccaagag gagcccatca catgatagtg ctggctttca tgttcaggag 24120
atcaggaggg tccgtccgct ggcttttatg acaccctaga cagagctgag agtgtaatgt 24180
atgaatggag gggaagtgga gagaggggag gccaaatgtt tggtgggaat ggagggtcac 24240
tattggagcc attaggaaat acacaagcat gaattatgct ggaggacaga acagtgttcc 24300
tggggaatat tgtgttgctt tgggagctgc tgaacataca ggagtttcac tgttcctagt 24360
tctcaaattc tctagactct ctggacaacc cagttttaaa tattgggaat ataggtaaga 24420
cacattcgtt attaaaaatt attaagagaa gatgtaggaa gaaatttaaa gtaatccatt 24480
tggttatgaa aatttagtta cagcgaactg tgatgtccgt ttcttacttg gaataatgga 24540
atgtaagtca ttagtcatct caacggttca tttttccata accatcaatt acaaaactgc 24600
tgagtaattt cctgaattgc ccaccataga aactgacctc acatttcctc aatgagaaac 24660
tgccagtccc gttgatccag cctcgttctt cccatcaggg attttgtatc tctgtggacg 24720
tgtggcacag tgctgcatat ccatcggcat atggcctcag gaaaggcgcc agcctatcca 24780

tgcatgatga agcttactta ggggatgaag cccgcatgct gggtgagcca gtgccaacag 24840
ctgaaagaat caactgcctg gtgtatgatg cttttatgaa aacaagccca gggcctcttg 24900
cattcttctg tattagattc tctggtgaag atttttattc atttctgcct gaaattgcca 24960
catataatta cctggaagca ttacaataaa ctgatttgga agttaactga cttcctggtg 25020
aggttaaaat gagtgtcagg tgcatagtga gacagaccgg agacatggat gcatagcaaa 25080
cttgtgctca ccatggtttc tatcttagtt agggaaactt ctgtaccttc cttagatgtt 25140
caggcactcc attgaggacc ctggcataac attatttatt gacagaccat agctcaaagt 25200
atagaactgg atactaccaa ggaggatata ctattactat tttatcttta tcttaaaata 25260
tactcttcca tctgaggtga aaattaatcc agatggtaga acttattgca gttactacag 25320
cattttagca aatcaaaagc cgcagaacaa acatatggac agatggcagg tatgttttcg 25380
gaatcgtaaa caagttcgtg atgactgtaa aaccaagggg tgtctcacga gggctggaaa 25440
cctctcacaa tgaaacaaca caatgaggat ctttgaaaag tactctgacc tcctggtgag 25500
ctggctgata tggaggctga gctccatgta gaaagccaaa ggaatttctg caggacgtca 25560
tcatgccaag cacagccgta acctgggtcc cagccctttt cacacgctca atggttagat 25620
cttgggaggg aatcaaagaa gccatagtaa aatatcaaaa tttaaacccc gattttgaat 25680
ttaaaaagtg ttaaaatatg gttgtggcct acactcagaa aatctgtgtc cttcagatgg 25740
tttctcagtg gcaccagatg gtttcaagtg gctattcatt aagtttctca gtgaaattac 25800
cagacataga ataaataaat tgtcactgtc ttaaatcaac ccatgggaaa ggaaaactgt 25860
gtaaatacag cagagaggaa acattgctca agggaaaaac aatctccaga aagtattgtt 25920
aaagaaacag aggccctctt tccagccagc gccgagcgat gggcacctct cgggacaact 25980
ggcacaaggg ccgcaaagct gggggcaaga gaaggccctg ccacaagaag cggaagtatg 26040
agttggggcg cccagctgcc aacagcaaga ctgacccgtg ccgcatccac acagtccgtg 26100
tgcgaggagg taacaagaaa tactgtgccc cgaggctgga cgtggggaat ttctcctggg 26160
gctcagaatg ctgcgctggt gaaacaaggg tcatcgatgt tgtctacaat gcatccaata 26220
acgagctggt tcgtaccaag accgtggtga agaattgcat cgtgcccatc gacagcacgc 26280
cctaccgaca gtggtacgag tcccactgtg cactgcccct gggccgcaag aaggggagcca 26340
agctgactcc tgaggaagaa gagattttaa acaaaaaacg atctaaaaaa attcagaaga 26400
aatatgatga aaggaagaag aatgccaaaa tgagcagtct cctgggggag cagttccagc 26460
agggcaagct tcttgcgtgc atggcttcaa ggccgggaca gtgtggccga gcagatggct 26520
atgtgctaga gggcaaagag ttggagttct atcttaggaa aatcaaggcc cagaaaggca 26580
aataaatcct tgttttgtct tcacccatgt aataaaggtg tttattgttt tgttcccaaa 26640
aaaaaaaaag aaagaaaaag aaacagaggc atcacactta ctagaaaaac atattctatt 26700
tcatatatta tggggatatg acgtgatgtt ttgacatatg cgggcattgt gaaattatta 26760
aatcaagtaa ataaacatgt ccatcacctc acatacttat tttttatggt gtaaacgtgt 26820
aaaatctact ctcttatcag ttttcaagta tatagtacat tagtatcatg gaagtcacca 26880
tgctgtgcaa tagatcttca aacgaattcc ttctatctaa ccaaaactct gtacccttc 26940
accaacgtct cagctttcac atgcccctga cgccagcccc tggtaggcac cattctactc 27000
tctactctga gttcaacatt tttagattgc atgtgtaagt gagatcatgg agtaattttt 27060
tatacctggc ttatttcact caacataaag agtcaaatgc tcaacatcac taatcatcag 27120
ggaaatgcaa attaaaacca cgataagata tcacctcaca catgttacaa tggcttagtc 27180
tcagtctgtc tttttgttac tataaccgaa taccagagac tgggcaattt ctaaagaaaa 27240
ggaatttatg ctttatggtg cttgagtcag agaagtctaa tatcaaggca ctggcatctc 27300
acaagggcct tctcactgcc tcatctcaca gcagaggtgg gtgagcaaga gaccatttgt 27360
ccacgagaga aaagagacca tcttttatta gaaattcact cctataataa ctaacccact 27420
ccattgatag tgacagtaat ccattcatga ggacagagcc ttcatgactt gatcacataa 27480
taaaggtccc acctctcaac actgttgcat taaagattat ttccagatcc taaactttgg 27540
gagacacatt taaaccatag cattccattc ctaatatcaa aatttatgtc cttatcacaa 27600
tgcaaattac attcattcca tcccaattgt ctccaaagtc ttatccagca tcagtgcaaa 27660
agtctgaagt ccaaagtctc atctaaatca gatatgagtg tgactcgagg cacaatttag 27720
cctgatataa attgtttcca tctgcgagcc tataaagtca aaacaagtta tctactttca 27780
aatacagtga acaatggggc aggtatggga tagaaattcc cattccaaag ctcagagaga 27840
ggcaaggaga aagcggtgcc tagttcaaaa cccaacaggg aaaaaaacat taagtcttat 27900
agctggaaaa tcatcctctt taacggcatc ttgtgcacac tggggagggg gatgggcccc 27960
caaggcctcc ggcagtcttg cctctatata ttttctgggt tcagtccact cagccgctct 28020
cacaggtggg actctcaggc ctctagctct cctaggctga ctggaaactc tttgtggtac 28080
ctccaaaccc acatttctgc ttggcattgt gctaagggcc cagtgtggtg actctgtctc 28140
tgcaacaagt cactgcccga gaccttaggc tgtccttagg ctgcccgaga ccttaggccg 28200
tccacagcat tctttgaaat ctaggtggag aaagccatgc cctcgtggtt cttgtattct 28260
gcacacctgc agaattaaca acacatggat gccatggaag ttgatgactt gtaccattaa 28320
agtgatggct tgagccacac ctaggtcctc ctgagccaca gcatgggcag ccaaggagtg 28380
ctgtgcctgg acaccgggaa cagagtccta aagtgcctgc tagaagtcag gccatagatt 28440
tccttcaaat ttctcccacc atataacctc gttcatggct ctgaacttcc accttacaga 28500
aggacctagg gatgaacaca attcagccac gttctttgcc actttatggc aaggatggcc 28560
tttgctccat tttccgatga gctattcttc tttttctcct gagacctcat cagaacggcc 28620
tttattgtcc acggttctac tgacattcta atggtcatca cctaaataat ctctaagaag 28680
tttcagaatt tcctcacagc tctcttcttc tgagtcctca aaagaatcac ctctagtgtt 28740
ctattcaggg caatccagac tttttatagt ctgatcctcc aaattattcc agtctttgtg 28800

```
cattactaca tccacttcta cattttgggg tatttgttat cgcaacagcc ccacctcttg 28860
atactgattt ttcgtcttag tccactttgt ggtgcaatga gtgaatacca cacactggct 28920
aaagtataag gaaaagaaat ttattttctc gcagctctag aggctgggaa gtcaatatca 28980
aggtgttagc atctggcaag agccttcttg ctgtgatgtc catgtggaag gcaggagagc 29040
aggtgcgaag gatggaaagg ggtttaaact catttttaa tgaggaaccc aggcctgtag 29100
taactaatct gctaccacaa tgagtaacct actctgacga taatggcatt cattgcttca 29160
tgagggcaga gccctcatga cctaatcatt tcttaacatt cccacctctg gacactatgg 29220
aatttgggat taagtttcca atacacatcc tttctaaaca gcaggggctt tttaataggt 29280
tgaccaccca aggctgcagg aggctctgaa gcagtggcct gaggttggct gtcctttgtg 29340
agaatggaga gaagtgaact gactcatgga gacacaagta gatgaggtaa aggcattcat 29400
tgcttcatta catggatggt gaggtcgatt gaaggcatta acggattaaa gatggtggca 29460
aaaccgtctg aggtggagac cacggggagt ccatcagaaa tggaggacac gtcccaataa 29520
atggtgcttc atttccctgc aaagcagaag aaagcaaaga acaaaacaca acatcatagt 29580
gtacactgag cagtggattg agagaagagt ttcctaaggc ataactgaca gagtggagaa 29640
gacacacaaa tctttgcatg atgctaacat ttggactgtg gcttcattat ttcttattaa 29700
tattttactg aaatatcgct agaaggagac tgaaaatgaa gtgtgaaaag ttaaatggga 29760
tttctgctct atgtcctttt cagatgagag gaactaggga attccaggga agaaacaata 29820
atagctgctg agcaaggctt ttgcagggca ggacaaggaa tccccaaaga gaaaacggaa 29880
acctcagctt cactttgcat ctgctcctga gccaggtcct gagcgacccc tgtaggtcct 29940
gagtgcccct ccgtaggttc tgagcatccc ttggttgctg ggcgccctct ggtggtgtct 30000
gagcccctct ggtggtttct gagccccccg ccttatgtct gatcctccct ggtggtgtcc 30060
gagtgcccct gctagtgtct gagccccctg gtggtgtctg agtccccttc ttagtgtctg 30120
agccacccta ttagtgtctg aggacccctg atggtgtctg agcccccagt tagtgtctga 30180
gccaccctat tagtgtctga gccccccctgg tggtgtctga gcacaggaga gctcctctga 30240
aggaagggtc tacatgggga caggcgtgct tgtctcaggg aagggtccat gtggggacag 30300
gtgtgcttgt ctgaaggaag gttccacatg gagacaggtg tgcttgtctc agggaagggt 30360
ccacatgggg acaggtgagc ctgtctgagg ggacagaagt gcttgtctca aggaagggtc 30420
ctcatgtgga caggtgagct cttttgaggg aagggttgac ctggggacag gcatgcttgt 30480
ctgaggtaag ggtcctcctg gggacaggtg tgcttctctc agggaagggt ccacgtgggg 30540
acagaggtgc ttgtctaagg caagaatcca agtagggaca ggtgagctcg tctcagggaa 30600
gggtccaggt ggggacagtt gtgctcatct gagagaagcg ttgaagtggg gacaggtgtg 30660
cttgtctcaa ggaagggtcc atgtggggac aggtgtgcta gtatcaagaa agggtccaca 30720
tagggacagg tgtgcttctc tcagggaagg gtgcatgtgg ggacaggtgt gcacatcgga 30780
gagaatggtc cacctgggga caggtgttct tgcctcaggg aagagtccac cttctcaggg 30840
aagaagtgtg ctcctctgag ggaagggtgc acatggggac aggtgtgctt gtctcaggga 30900
agggtccatg tgggaacagg tgagctcatc tgagggaaga gtccacgtgg ggacaggtga 30960
gctcatctga gggaagggtc cacatgggga caagtgacct cgtctgaggg aagggtccac 31020
gtggggacag gtgagctcgt ctgaaggaag ggtccacttg gggaccggtg tgctcctctg 31080
agggaagggt ccacgtgggg acaggtgtgc tcctctggag ggaagggtcc acgtggggac 31140
aggtgagttc atctgaagga agggtccaca tggggacagt tatgctcctc tgagggaagg 31200
gtccatgtgg ggacaggtgt gcttgtctca gggaaaggtc cacgtgggga caggtgtgct 31260
caccttgggg aagaggacag atgagctcat ctcagggaag gggccatgtg gggacaggac 31320
caagggttgg gacttcagca caagaattta ggaggaacac agtcttccct agcagcctcc 31380
ttcagggatg tcaaatattt tccttctgtt ccctgtgaaa gccttaaagg ggtagggaaa 31440
gggcgttcaa cctgcacact cgtagagggg aaaccagctt cattagtaat cgttcatctg 31500
tggtaaaaag gcaggatttg aagcgatgga agatgggagt acggggcgtt ggaagacaaa 31560
gtgccacaca gcgcagcctt cgaaacacac cacggtcacg ttaagtttaa atggagtgac 31620
cacattcgcc aggaaaggga aatatttaca cttttgaaga aacagtaatt tgtgtttctg 31680
attatgatct ggccttggat tttccctccc ctcataagca atgacagaat tggcagaaat 31740
atgtgaaacg ttagttctca gacatgagac acccacagag ggccccctgt gcccttccct 31800
gagagctgat cagctcctgc atctgaagaa atgaccaaag accaggagag aaccacacag 31860
aagcatcgga gggacagcac ctggggctct gatggggtca ggaatagcat ctgttcccaa 31920
tagatggact aagtaaaaag tatcataatt cacaagagtt ttacatagca cagaagaaaa 31980
agttacccta tatcaactgt tgatcttgtg aatccaggaa ctctggattc aaggtggtcg 32040
ggcacatctt gatttacgca tttcagggac acatgagaca tcagtcaata taagtaagaa 32100
ggacattagt tccatccaga aaggctgaga caactcaaag caagtcctcc ccacttaggg 32160
cttccaggtc acaggtaggt gagagacaga tggttgcatt cttttgagtt tctgataagt 32220
gtttgcaaag gaggccatga ggatatgcac ctgtctctgt gagcagaggg acaactttaa 32280
atagactggg aggcagattt gtcctgagtg gtttccagct tgacggggcc caagatattt 32340
tcctttcaca atctggtaac ttcaaacaaa acttcaaagc cacaacaaaa caacacaaca 32400
acaaaaagaa taagacatgg gtacttatta agagtagaaa aacattcagt ccccaaggaa 32460
aatattggca gtgtctacct ccacatgaca aaggagtaag cagtgtgagc cacagaaagg 32520
agcactatta acccacagag caaccgagaa taacacgggt gatgcgaggg cattggacgc 32580
acatcattgc attttgtaga ttcagaaaga aacggaaaag attgacggtg gtaaaagaga 32640
cagccctgct tccctctccc ttttccctcc ccgatgaggc ctcacagcca tgaccctcag 32700
cctcatcccg cagtgcagca gctgccgtcc tgtccaggcc caccccctgc cccgccctgg 32760
gactgttacc tcattccctc ccggagtcca ggtgcccccc ggggtgtggt gcgggagcct 32820
```

ggggaggccc tttgttctct gtcagggtct ccctgggagg gacgcagcca ccgcagctgg 32880
ttggggcctg gcttcgccca ggacagtcct ttcctttccc attgtctttg gatgactatc 32940
gctgggctgg gacatgaggc gggcagaggc gcgggtcacc cttaggaccc ccctcttgct 33000
gctggggctc tgggcgctcc tggctccggt ccggtgttct caaggccgtc ccttgtggca 33060
ctatgcctcc tccgaggtgg tgattcccag gaaggagaca caccatagca aaggccttca 33120
gtttcccggc tggctgtcct acagcctgtg ttttggggtc aaagacacgt cattcacatg 33180
cggaggaaac accttctttg gcctagacat ctgctggtga caactcagga tgaccaagga 33240
gtcttgcaga tgggtgaccc ctacatccct ccagactgct agtacctcgg ctacctggag 33300
gaggtgcctc tgtccatggt caccgtcgac acgtgctatg gggacctcag aggcatcatg 33360
aggctggacg accttgcgta cgaaatcaaa cccctccagg attcccgcag gtttgaacat 33420
gttgtttttc agatagtggc cgagcccaac gcaacagggc ccacatttag agatgatgac 33480
aatgagacag acccccctgtt ctctgaagca aatgacagca tgaatcccag gatatctaat 33540
tcgctgtata gttctcatag aggcaatata aaaggccacg ttcaatgttc caattcatat 33600
tatcgcatat atggcaatat tacaacttgt tccaaagagg tggtccagat gttcagtctc 33660
attgacagca ttgctcaaaa tattgatctg cggtactata tttatctttt gaccatatat 33720
aataatcgtg acccagcccc tgtgaatgaa tatcgaattc agagtgcaat gtttacctat 33780
tttaaaacaa ctttttttga tacttttcat gttcattcat ccacactact tattaaatac 33840
gtgccacatg aatctaacta tgaacctgaa aggtataact tctgttcccg tatagccctg 33900
ttacacattg gtactccagg cagacattat ttattggtag ccgtcataat aacccagaca 33960
cagatgagaa gtattggtct ggagtatgat gataactact gcacatgtca gagaagggcc 34020
tcctgcatta tgcagcgatt tcctgggatg acagatgcgt tcagtaactg ttcttatgga 34080
catgcacaaa attgttttat acattcaggc cggtgtgttt ttgaaacact tgctcctgtg 34140
tataacgaaa ccatgacaac ggttcgctgt ggaaacctca tagtggaggg gagggaggaa 34200
tgtgactgtg gctccttcaa gcagtgttat gccagttatt gctgccaaag tgactgtcac 34260
ttaacaccgg ggagcatctg ccatatagga gagtgctgta caaactgcag cttctcccca 34320
ccagggactc tctgcagacc tatccaaaat atatgtgacc ttccagagta ctgtcacggg 34380
accaccgtga catgtcccgc aaacgtttat atgcaagatg gaaccccgtg cactgaagaa 34440
ggctactgct atcgtgggaa ctgcactgat cgcaatgtgc tctgcaaggc gatctttggt 34500
gtcagtgctg aggatgctcc cgaggtctgc tatgacataa atcttgaaag ctaccgattt 34560
ggacattgta ttagacaaca aacatatctc agctaccagg cttgtgcagg aatagataag 34620
ttttgtggaa gactgcagtg taccaatgtg acccatcttc cccggctgca ggaacgtgtt 34680
tcattccatc actcagtgag aggagggttt cagtgttttg gactggatga acaccatgca 34740
acagacacga ctgatgttgg gcgtgtgata gatggcactc cttgtgttca tggaaacttc 34800
tgtaataaca cccagtgcaa tgtgactatc acttcactgg gctacaactg ccaccctcag 34860
aagtgcggtc atagaggagt ctgcaacaac agaaggaact gccattgcca tataggctgg 34920
gatcctccac tgtgcctaag aagaggtgct ggtgggagtg tcaacagcgg gccacctcca 34980
aaaagaacac gttccgtcaa acaaagccag caatcagtga tgtatctgag agtggtcttt 35040
ggtcgtattt acgccttcat aattgcactg ctctttggga cagccaaaaa tgtgcgaact 35100
atcaggacca ccaccgttaa ggaagggaca gttactaacc ctgaataaca ctaattcagc 35160
ctcccgatcc ctgtaaagat acagagaata taacagcaaa atctatgaaa caggatcagg 35220
ggaagggatg gcaaagctca agtccacatt tcttgaagtc cacaggaagc acagggtcct 35280
gtttcacatc acagggaaac gggaggcatt ggcttctgtc ccaggttctt gtaggtcgct 35340
gatgctcact ctgaaataaa tcttcaaaaa cacacattgg tgccttccac attttcttag 35400
actcctctgg gagcccaaac ttggccagaa cctcttgcct ggagagacat gaatgagcat 35460
ctggctcttg tcctgaggtc tctggtccca gaattaacgg aagttgccac cagctcctta 35520
cagggaacat tcatgacatt tctccagaag agagctccag agcaatgagc ttcctcattc 35580
cccaggtaat ctgtccttct ctaaacccga agtcagttta gggtgatcca gggctactcc 35640
ctgttccctg tctgttcctc acgggggtgc tgtgggcttt gcagtgagag ggacttgggt 35700
tcaaatcccc caccaagcaa atccccctac ctggggccga gcttcccgta tgtgggaaaa 35760
tgaatccctg aggtcgattg ctgcatgcaa tgaaattcaa ctagaaaaat aggtagacgt 35820
gaggggcaag ctgtctgtca tttagtgtga gctctgtgag tggcagctgc ccccttttctt 35880
cctgccccca catttccttg aactgaaaca ggaagggaag ctgagtaagt cgtgatgagg 35940
aagagaaacc aggcttgtag cagcacaggc tggtccgggt ggaaaacagg gctaggtgta 36000
tcactgagtt attgtaaagg aaaatggaag ttaaatgtat aaataactga atgagataac 36060
attttatttt aacttaaaat tcacactaat attgactttt aaaatgcagt gtagatatgt 36120
cagagagaat ttcaaaggca aagcccaccg acggaagaaa tcacccttcc cataccatcc 36180
acagaaaact gttggtattc tagggtagta ctgagatcta gcatttttct gaatacatct 36240
gtggttctag atgtcctgct tccatagata ttgtttagaa ttcccacccc tttctccaaa 36300
cacagcttga tatccttttct ctgaacctgt tagaaatttc ctccattcag ctgtcataaa 36360
gatgcgagca atccattcct gtgcctctgt cagtgtgttc tattattttg tggctgaacg 36420
ctaatggaca gttaagtgtg aggtcagtga atacagtgcc ctccctctat gtgtccttcg 36480
ggtgtgaggg gttttgctga tagagcagca ggccccatcc cacccttttat gcatctccgc 36540
cccccacctc acgctccagc tgacctctcc cctgtggcct ggggcgttcc ccaggggggaa 36600
tgacctctcc tctctccagg gcccacccac tcagtgcccg tgcaagacca ccacgcttgg 36660
cacggcccca cctcgtgtca gggcctgtgt cccctgcccc acccccctaaa cagatgggaa 36720
ccactgggac tctgctcagg gcaggggggcg gaggtatgtg tgaaaggaag gcaaatgtgc 36780
actctgttgg agaaatatta taggtagttt gagcaaaaaa tctaatgcca tgggaacttt 36840

```
tagaatgata cgtattttaa caaagaacat gaccaataga gtttgtattg aagccaggaa 36900
aacactattt agagcaacag caatatcaaa aacacaagcc aacagttcac caagaaaaac 36960
caccattaac cccatggaaa tggtcttcca agagcatcgg cacttaaatc ctggaaatct 37020
gcctgcctca gcacctgttg tcctgacctg ccctcctgtg tgtcctaatc actcccaaac 37080
acggggcctg cactgtggga gattcacact gtgccaggtg gagggagcag gacaactgct 37140
aacaggttgt tggtgtggat gccgaggcca cccaagcagg tgtaaactcc cacctgtggg 37200
gcagggaaga gtgcacggga gacatgtccc gggcataggg tgagggagag ctgtgggggc 37260
tctgggttct gaagtgggtt ctgaagaggg ttctggcctg gcagggataa gaccaaccag 37320
catgtgaggc caggctggag tctggacctc tgaagctgca agggtcatgg gctgcttggc 37380
cccaggggct gtcctggttc tctatggagt actttcaaac attctttctt cttccaatcc 37440
ccctccttct ctcccaaagc ctgcatctcc caaatcctct ttgtcggatc ctcggcttca 37500
ctctgcatcc gtcctgagca tcgatcttcc aattccatcc tcttctcttc tgctatgtct 37560
aagctgctgt gaagccacct gctgtaattt actgctttat atttaatatt gtaccgtaca 37620
tctgttctgt ttccctcatc ataaatgctt catttcatgc tcagcatctg agaacacaag 37680
gccttgtcag ctgtcacctc cttccgttct ctgtttcctt cctcctatcc ccatattgct 37740
catcatgtcc agtctcctgc catcctgaat gcttctgatg gaaggtctga gatgtctcat 37800
gagcactgtg aagattcttt gtaatgtgag cttgttccag gcaggaattc tccttcaccc 37860
agccctggaa gccaagtata ggcagatggc catgctcaat caaagactga gctaacttaa 37920
cagtggcttt ggttttaagg tttctccaat ccccagggca caggatttca gggaattcag 37980
gtgagagtct gggtgttacc cttcaggagg ctgtaaactc catttcacct agtctacacc 38040
acagactatg gaaactatat atatatatag ttctgtccct ctagagaaac ctaatatgta 38100
tatatacaat atataatacg tattatatat tatatataat acgtattata tattatatat 38160
attatatata tattagagtt tattgaggag tattaaactc acaatcacaa ggtcccacag 38220
taggccatct gcaagctgag gagcaaggaa gccagtccga gtcccaaagc tgaagaattt 38280
gaagtctgat gttcgacggc aggaagcatc cagcacagga gaaagatgta ggctgggagg 38340
ctaagccagt ctagtctttt cacgtttttc tgcctgcttt atatcctggc cacactggca 38400
gctgattaga tggtgcccac ctagattaag ggtgggtctg cctttcccag tttactggct 38460
caaatgttaa tctcctttgg caacaccctc acagacacac ccaggatcaa tactttgcat 38520
gcttcaatcc aatcaagttg acactcagta tcaaccatca caagtccacc ccttgtcaac 38580
ttgaacccat acaaatctcc tgagatcata cataatcttc aaataaagac aataataagg 38640
tcataattac acctaatgta atacaactat cttttgtaca accagaaatg caccaatccc 38700
caacccaaat gctattatgt aaagttaaga acacttaaat gctgatatga agtcaataaa 38760
ttttatgtca catgataaag gaaaaaagaa atgaaggaat tttcttagta caagtgtgta 38820
catgcacaaa catgttttta acaaaagaag aaggaaatac tgatgacaat tacagtcctc 38880
atttctgcaa ctgatcacgt ggttgtagct ggtattgatg actaccttct tctactaccc 38940
attctgtatt ccctttgcct tcagcaagca tcacagcagg tagagttttt tctcctagtg 39000
gagtgatgca aaccttcatt cctgaagggt ctgggccatt tgtagtcctg cctggattgg 39060
gctgttgtag tttcccgttg accttaatga cagggcatgg taatgttaag agacgcccta 39120
atggatctcc tgtattccat acatattctt ccttacctcc attgtggagt aatagactga 39180
ttgcatcttg atagtccagg tcaatcagcc cagccaacac tgtaactccc ctcttagcct 39240
gtggacttaa aggtaggagg ggcccaaagt ggccaggtgg aaatctttac ttccagttta 39300
atggaattgt tgttgtttct cctgatggca gcattattcc cactggaact aagacctcta 39360
ggccaacaga atgtaatgtc atgggaccag gaagcaaaaa ttttgctagt ggatcactag 39420
gggtgatggt gaatggtgcc atttccactt ccacccctg attcctggat ccatgaatta 39480
tggctatggg agaaagagta ccatatattg gatgctgatt tggagcatac atggcctttt 39540
ggagagcttt gccccagccc tgcaaagtat tggagcctag ttgacattgt aattgtgact 39600
ttgaaaggcc attccattct tctatcaatc cagctgcttc aggatgatgg ggaaaatggt 39660
aagacaagtg aatcccatga gcatgagccc actgccacac ttctttagcc gtaaagggag 39720
tgccttggtc agaggcaatg ctatgtggaa tactgtgaca gtggataagg cattccatga 39780
ctccacagat ggtagtcttg gcagaagcat tgcatgcata tctgcagtaa gtgtctattt 39840
cagtgaggac aaacctctgc cctttccagg atggaagagg tccaatataa tccaacctgc 39900
catcaggtag ctcactgatc accctgagga atggtgtcat ttgggtagag acccagagcc 39960
aaaccagatc acgccaccca acccctccca aatctcatgt cctctttgca tttcaaaacc 40020
aatcatgcct tcccaacagt cccccaacat cttaactcat ttcagtatta actcaaaagt 40080
ccaaatccaa agtcacattg gagacaaggc aagtcccttt catctatgaa cctgtaaaat 40140
gaaaaacaag tcagttactt ccaagacaaa atgggggtac aggcattaga tacatgctcc 40200
catttcagtt gggagaaatg agccagaata aaggggcttc aggtcacatg caagcccaaa 40260
ctccagtggg gcagtcatta aatcttaaag cttcaaaata atctcctttg actccattcc 40320
tcacattcag ggcatgctta tgcaaagtgg gggctcctac aaccttggga agctctcacc 40380
ctgtggcttt gcagctctga ccccatggct gctctcatgg gctttgcaga gttcagccct 40440
cctggctgct ctcattgagt gcatgcagct tttccaggtg cacagtgcaa gccgttaatg 40500
gatctaccat tctggggtct gaaagatggt ggccctcttc tcacagcccc attagtcact 40560
gtctccagtg gggactctgt gtgggggctc caaccccaca tttcccttct gcactgccct 40620
agcagaggct ctccatgaag gctttgcccc tggcgcagac ttctggctgg acatccagtc 40680
atttctataa atcctctgag atctgggtgg aggatcacaa agctgaactc ttctcttccg 40740
cacatcccta ggcccaacat catgtagaag ccaccaatga ttggggcttt ctgaagcaat 40800
ggcctgagct gtacattgga ctttttttagc cacagctaga cctggagcag ctgggacaca 40860
```

gggcaccaag tcccaaggct ccaaagagaa gctgggccct ggacccagcc catgaaaaca 40920
tttttccctg ataggcctcc aggcctgtga ttggaagggc tgctgcaaag atctccgaca 40980
tgccctggaa acattttccc cattgtcttg attattaata ttcatctctt cattacttat 41040
gcaaatttct gcagccaact tgaatttctc cctagcaaat gtgtttttct ttactaccac 41100
atggccaggc tgcaaatttt ccaaactttt atgctctgtt tccctttaa aaataagttc 41160
ctatttcaga tcatctctct caagggcaaa gttccacaga tttctagggc agggacaaaa 41220
ttccatcaag cttggtttta tacattttag agaggcatga gacatcaatc aaatacattt 41280
aagagacaca ttggtttggt ccagaaaggt ggaacaactc aaagctaggg cttccaggct 41340
ataggtgaat ttaaatattt tctggttgac aattggttga gtttgtctaa agacctggga 41400
tagatagaaa ggtaatgttc aggttaagat aaagattgta gagtccaaag ttcttttgaa 41460
gtcttatagt ggctgccctt agagataata ggtgacaaat gtttcctatt caaatcttag 41520
ttgaactctt taggattggg aggttctaga agaaaaagat ctagctatgt taatagagat 41580
tctttacaga tgcaaatttt cccccacaaa gaacagcttt gcagggccct ttctttcttt 41640
ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct tttttagatg 41700
gagttttgct cttgttgccc aggctagagt ataatggcac gatcttgtct caccacaacc 41760
tccacctcct gggttcaagt aattctcctg cctcagtctc ccgagtagct atgattacag 41820
gcatgcacca ccacacccgg ctaattctgt atttttagta gacacagggt ttctccatgt 41880
tggtgaggct ggtctcgaac tcccaacctc aggtgatccg cccacctcag cctcccaaag 41940
tgctgggatt acaggcatga gccaccatgc ccggcctgca gggccatctc agagtatggc 42000
aaagaaacat gttttggggt aaaatatttt gattttctta tttgtctcat aatgttatgc 42060
cagagtcagt ttggaaagta aatcatgata tataggttta aataaaaccc atctgatgag 42120
aatttatgat ttgtagagca tgcctcccca gactctttag ataggaattt gggcaagatg 42180
aaaaaaaaat cagagtttag tcctcactac ctaagaccag ctcagcttgg acttcactgt 42240
tcatgtcact atcagcattt tagtcaaaac cactcaataa gtctctagga agttccaaac 42300
tttcccacat cttcccttct cctttcaagt tctccaaact gttccaaccg ctgccaggag 42360
gtacccagtt ccaaagttgc ttccagattt tgagttatct ttatagcagt tccccactcc 42420
tggtaccaat ttactatatt agtctgtttc cacagtgcta taaagaactg cccgaaagtg 42480
gttaatttgt aaagaaaaga ggtttaattg actcacagtg ctgtgtggtt agggtcggag 42540
gctcaggaaa cttgcaatca tggtggaagt ggaagcaggc atgtgacaca tggcagcagg 42600
tgagagagag aaagagagag agagggaatg aaggaggaac caccatacat ggataaaacc 42660
atcagatctc atgagaactc actcactatc aggagaacat gaggacagca tgggggaaac 42720
caccctatg acccagtcac ctcccaccag gtccacccct tgacacataa ggattactat 42780
ttgagatgag atttgtttaa tgacacagag ccaaaccaca tcagcatgtg acaaaggtct 42840
aatatcaaga atctatgagg gggcagttcc aaaatggctg aataggaaca gctccagtct 42900
acagctccca gcatgagcta cacagaagac aggtgatttc tgcatttcca actgaggtac 42960
tgggttcatc tcacgggggc ttgttggaca gtgggggcag gacagtgggt gcagcccacc 43020
aagagtgagc tgaagcaggg cgaggcattg cctaacccag gaagtgcaag gggtcaggga 43080
attcccgttc ctagccaagg gaagcggtga tggacggcac ctggaaaatc cggtcactcc 43140
caccctaata ctgcactttt ccaacggtct tagcaaatgg cacaccagga gattatatcc 43200
tatgcctggc ttggaggttc ccatgcccac ggaacctcgc ttattgctag cacagcagtc 43260
tgagatcaaa ctgcaaggtg gcagtgaggc tgggggaggg gtgcccacaa ttgctgaggc 43320
ttgagtaagt aaacaaagtg gctgggaagc tcaaactggg tggagtccac tgcagctcaa 43380
ggagacctgt ctgcctctgt agactccacc tctgggggca gggcatagct gaacaaaagg 43440
cagcagaaac ctctgcagac ttaaatgtcc ctgtctgaca gctttgaaga gagtagtgtt 43500
tctcccacat ggactttgag atctgagaat ggacagactg cctcctcaag tgggtccctg 43560
acccccgagt agcctaactg ggaggcaccc tccagtaggg gcagactgac accttacacg 43620
gctgggtgcc cctctgagat gaagcttcca gaggaattat caggcagcaa catttgctgt 43680
tcagcaatat tcgctgttct gcagcctctg ctgctgatac ccaggaaaat agggtctgca 43740
gtagacctcc agcaaactcc aacagacctg cagctgaggg tcctgactgt cagaaggaaa 43800
actaacaaac agaaaggaca tccacatgaa aaccccatct gtacatcacc attatcaaag 43860
acaaaaggta gataaaacca caaagatggg gaaaaaacag ggcagaaaag ctgaaaattc 43920
taaaaatcaa agtgcctctc cccctccaaa ggaatgcagc tcctcgccag caatggaaca 43980
aagctggatg gagaatgact ttgatgagtt gagagaaggt ttcagatgat caaacttctc 44040
cgagctaaag gaggaagttg gaacccattg caaagaagct aaaaaccttg aaaaaagatc 44100
agatgagtag ctaactagaa taatcagtgt agagaagtcc ttaaatgacc tgatggagct 44160
gaaaaccatg gtatgagaac tacgtgatga atgcacaagc ttcagtagcc gattcgatca 44220
actggaagaa agggtatcag tgattgaaga tcaaatgaaa gaaatgaagg gagaagagaa 44280
gtttagagga aaaaaaagta aaaagaaaga aacaaaccct ccaagaaata tcagactatg 44340
tgaaaagacc aaatctatgt ctgattggtg cacctgaaag tgacagggag aatggaacca 44400
agttggaaaa caccctgcag tatattatcc agcagaactt ccccaaccta gcaagacagg 44460
ccaacattca aattcaggaa atacagagaa ccccacaaag atactcctcg agaagagcaa 44520
ctccaagaca cataattgtt agattcacca aagttgaaat gaaggaaaaa atattaaggg 44580
cagccagaga gaaaggtcgg gttaccctca aagggaagcc catcagacta acagctgatc 44640
tctcagcaga aactctacaa gccagaagag agtgggggcc aatattcaac attcttaaag 44700
aaaagaaatt tcaacccaga atttcatatc catccaaact aagcttcata agtgaaggag 44760
aaataaaatc ctttacagac aaacaaatgc tgatagattt tgtcatcacc aggcctgccc 44820
tacaggagct cctgaaggaa gcactaaaca tggaaaggaa caactggtac cagccactgc 44880

aaaaacatgc caaatcataa agaccaccaa agcgaggaag aaactgcatc aactaacgag 44940
ccaaataacc agctaacatc ataatgacag gatcaaattc acacataaca atattaacct 45000
ttaatgtaaa tgggctaaat gctccaatta aaagacacag actggcaaat tggataaaga 45060
gtcaagaccc atcagtgtgc tgtattcagg agacccatct cacatgcaga gacacacata 45120
ggctcaaaat aaaggcatgg aggaagatct accaagcaac tggaaaacaa aaaaaggcag 45180
gagttgcaat cctagtctct gataaaagag actttaaacc aacaaagatc aaaagagacg 45240
aagaagacca ttacataatg gtaaagggat caattcaaca agaagagcta actatcctaa 45300
atatatatgc atccaataca ggagcaccca gattcataaa gcaagtcctt ggagacctac 45360
aaagagactt agattcccac acaataataa tgggagactt taacacccca ctgtcaacat 45420
tagacagatc aacgagacag aaagttaata aggatatcca gcaactgaac tcggctctgc 45480
accaagcaga cctaatagac atctacagaa ctctccaccc caaatcaaca gaatatacat 45540
tcttttcagc accacaccac acctattcca aaattgacca catagatgga agtaaagcac 45600
tcctcagcaa atgtaaaaga acagaaatta taacaaactg tctctcagag cacagtgcaa 45660
tcaaactaga actcaggatt aagaaactca ctcaaaacca ctcaactaca tggaaactga 45720
acaacctgct cctgaatgac tactgggtac ataatgaaac gaaggcagaa ataaagatgt 45780
tctttgaaac cagtgagaac aaagacacaa cataccagaa tctctgggac acattcaaag 45840
cagagtgtag agggaaattt atagcactaa atgcccacaa gagaaagcag gaaaaatcta 45900
aaattgacac cctaacatca caattaaaag agctagagaa gcaagtgcaa acacattcaa 45960
aagccagcag aaggcaagac ataactaaga tcagagcaga actgaaggaa acagagacac 46020
aaaaaaaccc ttcaaaaaat caatgaatcc aggagctggt tttttgaaaa gatcaacaaa 46080
attgatagac cactagcaag actaataaag aagaaaagag agaagaatca aatagatgca 46140
ataaaaaatg ataaagggga tatcaccacc gatcccacag aaatacaaac taccatcaga 46200
gaatactata aacacctcta cggaaataaa ctagaaaatc tagaagaaat ggataaattt 46260
ctcgacacat acaccatccc aagactaaac caggaagaag ttgaatctct gaatagacca 46320
ataacaggct ctgaaattga ggcaataatt aatagcttaa caaccaaaaa aagtccagga 46380
acagatggat tcacagccga attctaccag agctacaagg aggagctggt accattcctt 46440
ctgaaactat tccaatctat agaaaaagag ggaatcctcc ctaactcatt ttatgaggcc 46500
agcatcatcc taataccaaa gcctggcaga gacacaacaa aaaaaaagag aattttaggc 46560
caataaccct gatgaacatc aatgcaaaaa tcctcaataa aatactggca aaccgaatcc 46620
agcagcacat caaaaagctt atccaccatg atcaagtggg cttcatccct gggatgcaag 46680
tctggttcaa catacgcaaa tcaataaacg taatccagca tataaacaga accaacgaca 46740
aaaaacacat gattatctca atagatgcag aaaaggcctt tgacaaaatt caacaacact 46800
tcatgctaaa aactctcaat aaattagata ttgatgggac gtatctcaaa ataataagag 46860
ctatctatga caaacccaca gccaatatca tactgaatgg gcaaaaacta caagcattcc 46920
ctttgaaagc tggcacaaga cagagacacc ctctctcacc actcctattc aacatagtgt 46980
tggaagttct ggccagggca atcaggcagg agaaggaaat aaagggtatt caattaggaa 47040
aagaggaagt caaattgtcg ctgtttgcag atgacatgat tgtatatcta gaaaacccca 47100
tcgtctcagc ccaaaatctc cttaagctga taagcaactt cagcaaagtc tcaagataca 47160
aaatcaatgt gcaaaaatca cacgcatttc tataacccaa taacagacaa acagagagcc 47220
aaatcatgag tgaactccca ttcacaattg cttcaaagag aataaaatac cttggaatcc 47280
aacttacaag ggacgtgaag gacctcttca aggagaacta caaaccactg ctcaatgaaa 47340
taaaagagga tacaaacaaa tggaaaaaca ttccatgctc atgggtagga aggatcaata 47400
tcctgaaaat ggccatactg cccaaggtaa tttatagatt caatgacatc cccatcaagc 47460
taccaatgac tttcttcaca gaattgggaa aaactgcttt aaagttcata tggaaccaaa 47520
aaagagcctg caatgtcaag tcaatcctaa gccaaaagaa caaagctgga ggcatcacgc 47580
tacctgactt caaactatac tacgaggtta cagtaaccaa aacagcatgg tactggtacc 47640
aaaacagaga tacagaccaa tggaacagaa cagagccctc agaaataatg ccgcatatct 47700
acaactatct gatttttggc aaacctgaca aaaacaagaa atgggaaaac gattccctat 47760
ttaataaatg gtgctgggaa aactggctag ccatatgtag aaagctgaaa ctggatccct 47820
tccttacaca ttatacaaaa attaattcaa gaggattaaa gacttaaatg ttagacctaa 47880
aaccataaaa accctagaag aaaacctagg caataccatt caggacatag gcatgggcaa 47940
ggacttcatg tctaaaacac caaaagcaat gacaacaaaa gccaaaattg acaaatggga 48000
tctaattaaa ctaaagagct tctgcacagc aaaagaaact accatcagag taaacaggca 48060
acctacagaa tgggagaaaa tttttgcaat ctacttatct gacaaagggc taatatccag 48120
aatctacaat gaactcaaac aaatttacaa gaaaaacaaa caaccccatc aaaaagtggg 48180
caaaggatat gaatagacac ttctcaaaag aagacattta tggagccaaa agacacatga 48240
aaaaatgctc atcatcacta gccatcagag aaatgcaaat caaaaccaca atgagatacc 48300
atctcacacc agttagaacg gcgatcatta aaaagtcagg aaacaacagg tgctggagag 48360
gatgtggaga aataggaaca cttttacact gttggtggga ctgtaaacta gttcaaccat 48420
tgtggaagtc agtgtggcga ttcctcaggg atctagaact agaaatacca tttgacccag 48480
ccatcccatt actgggtata tacccaaagg attataaaac atgctgctat aaagacacat 48540
gcacacgtat gtttattgcg gcactattca caatagcaaa gacttggaac caacccatat 48600
gtccaacaat gatagactgg attaagaaaa tgtggcacat atacaccatg gaatactctg 48660
cagccataaa aaaggatgag ttcatgtcct ttgtagggac atggatgaag ctggaaacca 48720
tcattctcag caaactatca caaggacaaa aagacaaaca ctgcatgttc tcattcatag 48780
gtgggaattg aacaatgaga acacttggac acaggaaggg gaacatcaca caccagggcc 48840
tgttgtgggg tgggggagt ggggagggat agcattagga gatataccta atgttaattg 48900

atgagtttat gggtgcagca caccaacatg gcacatatat acatatgtaa caaacctgca 48960
cgttgtgcac atgtacccta aaacttaaag tataataaaa aaatttttaa aaaaagaaac 49020
acctgctttt ttctgttttc catttgctta gtagattttt ctccatcctt ttactttgag 49080
cctggggatg tcattgcatg tgagatgggt ctcttgaaga cagcatacat ttgggtcttg 49140
cttctttctc caacttggca attctctgcc ctttaattgg ggcatttagc ccatttacat 49200
tcaaggttaa tattgatatg tgcatatttc atcctgttat catgttgtta gctgctcaat 49260
atgcagattt gattgtatag ttgatttata gtggcaatcg ttatgtactt aagtgtgttt 49320
ttgtggtggc cagtaacgtt cttccattat catatttagc aatcccttaa gggcctcttg 49380
taaggcaatc tagtggtgat gaataccctt agcatttgct tgtctgaaaa ggatcttatt 49440
tctccttcac ttgtgaagct tcatttggct agatatgaaa ttcttgcttg gaatttcttt 49500
tctttaagaa tgctgaatat aggcccccaa tctcttctgg attgtacagt ttctgctgaa 49560
acctccattg ttagcctcat tgggttccct ttgtatgtga cctgaacctt ctttctagct 49620
gcctctaata ttttttttcc tttcaacctt taagagtctg atgtctgatg gctatatgtc 49680
ttagggatgg ttgtcatgta taatatcatg cagaggttat ttgcatttct tgaatttgaa 49740
tgttggcctc tctggtgagg ttggagaaat tttcatggag gatagcctga aatgtttttc 49800
aagtttcttt ttttctcttt ctcttcttaa gggataccaa tgtgtcatag atctggtctt 49860
tttacataat tgcacatttc tctgaggttt tatgccttct tttttattct ttgttcttta 49920
tttttgtctg actgagttaa ttcagagaat cagtttttaa gctctgtgat tctttcctca 49980
gcttggtcta ttctgctgtt aatacttgta attgtattct gaaattcttg aagtgagttt 50040
tttagctcta tcaaatcagt ttggttcttt cttaaaatgg ccatttcatc tttcagcttc 50100
tgtatcattt tactttattt cttagctccc ttggattggg tttcaacatt ctcctgaatc 50160
tcagtgatct tctttcctgt gcatattctg aattctatgt ctgtcatttc agccatttca 50220
gtcaggttaa gaaccattgc tgggaaacca gtgtgattat ttggaggtaa gaagacactc 50280
tggattttag agttgcagag tttcttgcat taattctttc tcatctttgt gggctgtttc 50340
tttaatcttt gaagtggctg tcctttggat gtttttgtct tttttgttgt tttttggtgt 50400
gtgtttttgt ttgtttgttc atttgtttgt tttttgctct tatcttcttt gatactcttg 50460
caggtttgat tgtggtataa agtggattca gttagctgtg tttcttgaaa atcttagagg 50520
gtccaggctc acctcagcac tcttgtggtg tgttctctgc tctgggactg ggcccctggc 50580
tttattctct ggccccttga gtttagaaac ttgctgcatt ggaggggctg aggtgttccc 50640
agtccattgg ccacaacact atagtagggg gtgccggcca aagcacttca ttagagtggt 50700
ggcagtggga tccattctta ctcatgggtg ccagcagttg tggagtcatg gcagggtgca 50760
catgcatctg ctggggtggg ggtactggca ggagcagagt ggcagcatcc ctacataggt 50820
tcctgctggc agtcacagcg cagtgaggtg cccgtgtgtt ggcagggaca gggtggtggg 50880
gcacacatgc acatgcttgc tggtggtaga gggagttgtg atctgctgtg cactcatgcc 50940
agcaaagcag ttgggaggta ctatgggtgg actggtgcac atcagcagag gctggcctgc 51000
tggaggtctc caatggttag gcatggtctg ctggcaaagg agctatgatg agggccccca 51060
ggaaacaccc tggttgggct tccaaggctg tactgcaagc aggcacagcc agcctggggc 51120
cccaggagag gccagaaggc aaggaaattc tcatttcaga tgggccctgt cccatggaca 51180
agaccaccct gctttattca ggtcccatag tcactctaag gttaaaatct cctagaggag 51240
gttggtgagc cttgggggat gggtgtcccc tggctgtgct ccactacagc cattctcatg 51300
tcaaacactc tgggctttac acagactgga gtcctgcccc tggcatctct ctaagcagct 51360
gtcccttcca gcacaagtgt ccatgggggt catggggtct cctgctgcta ggattctgga 51420
ggcccatggc aacagcaggc cactcctcac ctgttcaact caacctttcc ccaggagttg 51480
ctgggagcca ggaatgagtc ctggtgcttg gcatccccat gcagggttcc catcttcctc 51540
caccttcagc tcagcatctg tgtcctcccc cgtctactct caatccactc tcaatgcctc 51600
cccttcaaag atctgcttgg aaagcacccg tcttcctgat gtctcactcc ctccatggca 51660
gatattcctc ctggctgcat ctagtcagcc atcttgactc gcctccaaag tctttttaat 51720
taccacttcg gttaaattag taactatcat tttacaatgg cctgtgattc tgttttgatc 51780
aaatattttg agccttttag catctataac aaatgttctc aaaaatcaaa atcctaaatc 51840
aagtctctgc cttagtctta tttctggggc ttattaaggc tataaaaatt aatcaccata 51900
aggttgtaca agctttttac agcttccagt caggctatga actccagtat caccacctcc 51960
agcctgataa ttacatatat tggaagaaaa tcagttaaag gactccctct agacccttga 52020
aagggtgtga gagacaacat ggtttcgcct gccttcatgt gtcccagtcc atccctgtgg 52080
ctgcctctgt ccacctcagc ttgcccactg tctttccttc ccaactgtct gccctgctga 52140
cttctggcct cagtgacaga tgcaaagaca aggcgacagc cccacataga ccgtttaacc 52200
agtcccacat ttgcataagc taaatggtca tgtcacagtc tgttgcccag gctggtctca 52260
aactcctggg ctcaagtgat ccacccacct tgacccccaa ggtgctggga ttacaggctt 52320
gagccacagt gcccagccaa gaacccgttt ttgagtgggc accttggcac acacctgtaa 52380
acgcaacact ttgggaggcc aaggtgggag tgtggcttga ggccaggagg ttgaggttgc 52440
agtgagctat gatggcacca cctcactcca gcgtgggtgg cagagtgaga tcctttagaa 52500
aaaaaaaaaa aaaaaacttg ttttctctgc agccgggctc cgtgaccaaa cacaaacaca 52560
aacttcccct ccagagggtc caggaggggc tgggctgcag gaggtgctta gggcctctta 52620
gggaatggta agtgaccacc caacgcaggc actcagcccc aggggcatat gcagagagag 52680
ggtccaggag gagctgggct gcaggaggtg cttagggcct cttagggaat ggtaagtgac 52740
cacccaacgc aggcactcag ccccaggggc atatgcagag agagggtcca ggaggagctg 52800
ggctgcagga ggtgattagg gcctcttagg gaatggtaag tgaccatcca acgcaggcac 52860
tcagccccag gggcatatgc agagagaggc tgggaggaca ctttcagtga ctggggttac 52920

aaaccccaac cataagacat tgctggctct gtgagccgcc acctccagaa atctcccact 52980
tagttcttag cacttatcca ctcttccctt ttcctactct caattcctgg aggatgccct 53040
cctttctcag gctcagacca acctaccagc tccactctag acctgaacac atgactcctc 53100
cctctgtctc cacctggaaa tctcatcagt gcctcacatt tacactcctg aaaatcaggt 53160
cctgcctacc caccctcttg ctccacctga ttcctgccct gtttcagcca gagaccttgc 53220
agtctccttt aactctcaaa cccacccatg tcgtgtgagc atactgactg tgttctatgc 53280
aagaaagagc agtttcttgg tggtcctgcg gttttattag tccagaggca aagcgttggc 53340
agagctggtt tcttctgaac cctgggaggg agattctgtt ttcatgcctt ttccagattc 53400
tagaacccat attccttgct ctgtgtcccc ttcttccatc ttcaaaggcc atcctctcat 53460
ctctgtgtcc atcatcacat cacccttccc ctgactctgg ttctcctgct tccacttata 53520
agcacccttg tgattacatc atacccaccc agacaatgca gggccatatt ctcccctctc 53580
gagattaatt taatcacatc tacaaagttc ctcgtgccat atgaggtcac taaaccacat 53640
gttctggggg tttgaatgta aacatttggg ggatgcatta ttcagccacc cacaagcact 53700
gctccccact ggccacacac tatgcacagc cgagatcatg caagtgaggc acgttcatca 53760
acagcagctt cagcaggaaa ctatatgctc cactttcctg ccatttgtat ctggattttt 53820
ttttcgctat cattgtagaa agagtggtat tgtaaaatta aagatggatt attttctttc 53880
tagaacactt tggcaatcta tccaacatta tttatcccct tctgagtgtc aagtgtgagg 53940
tcattctttc attgagagct caatgcctac aattatgata atgcatattg ggtactttca 54000
cacatcagaa agttcttctt tcttaaaatc tgttcttgaa ttattcattc ttctctagct 54060
ttttgttgat ctattttata attttagaaa aatcagaaag taacttgaag tatctgtcat 54120
ctctacaggt ttacctccct ctttgtggcc ttcagaatgt catgacacgc ttttcccttg 54180
ctcatcacat ggtttctatg tatgagacct catcacagga gctgtggtcc cccgggagca 54240
ggcatctgtg gatggtgcct tgctcctggc tgctgggacc tgtgtgctgc cagtggcact 54300
ccacgacagt gatttcccag ctcagttttg cagctccaga tggtgggtga gacactagga 54360
ccactttgtg aacagcgagg gcttggggtt tgcttttcta ccatgtccag ggctgctgtt 54420
catgagggaa tgtttctaac ctgacatcat ggctgaagcc aacttagaac ctctctagcc 54480
gtatggggag taggtgagtg atacagatgt taattagctc agtggagcca ctcccctatg 54540
tagacatgtt acaaaacatt atgctgtaca gaataaatat aggtcatttt tatgtgtcaa 54600
tcaaaagaga aactaattat ttaaaaaaaa aaaaaaaacc tctctactca agccgaaacc 54660
tcagctccag tcccacaagt cacacaaggc tgctcccgtc ctgtgtatgt taaacctacc 54720
tcagaaatgc aaggggcat tcaggtttca ttctcaattc aaatgccctt tttaattttg 54780
tctattccta gcacctggca acttccagct ctttttttcg gggctcattc attatttaaa 54840
gcacgtataa tttttcaccc acattctaac acatgtagta ctgtagagaa tccttcccta 54900
ggaggatcta cagcattaga aaagaattaa gaactccaat atttacaaga aggaaaaagc 54960
aaaaagagat caaaaaatgg gcaacttcta gaaatagaaa accctcatga gtatgatgat 55020
aaatcgctgg cacacatgtg aatagttact tgatgcttat agtgatgtct gggaaaataa 55080
catgaaatac ttataatctg tttctcacac atgtaattca aaagaataga gagaagatga 55140
tttgaaatat tcttaagttt gtaggaaaaa agctacttcc atatgcataa ttgcatgtat 55200
tttgatactg ccattattaa gaactatcta agagggtcca ttaaaaataa aatttcttgg 55260
ctgggcacag tggctcatgc ctgtatccca gcactttgga aggccgaggc aggtggctca 55320
cctgaggtca gaagttcaaa accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt atctaccaaa 55380
aatacaaaaa ttagctgggc atggtggcat gcacctgtag tctgagctac ttgggggct 55440
gaggcaggat aatcgtttga acccaagagg tgtaggttgc agtgagctaa gatcatacca 55500
ccgcactcca gcctgacaga caaagcaaga ctctgtctca aaaatattaa aataaaattt 55560
ctcattccta ttacagagta atttaattca ttaatgccct gccctgttac aaaactcatt 55620
tgtaaaatac taattgtaat tgtgaaaaaa tggcaattga tactaatttt aaattctaaa 55680
aacagggcac ccatattaaa gattattctg cagtaagaga attagctata acattttgta 55740
ataaggtgga gaaaacattc tccaacttac aatggttggt gagaagaaag tttccagcac 55800
ggtagatgga ccctaagagc ccttgttgaa ataataagac aaaaagatat acagagagat 55860
gagccagatg aagggagaca gagagagaga gagagagaga gagagaggca cagaaatgag 55920
agatacaaag tgaaagaggg caacctgtgg ggtcatcaga tatttgtttt ctgttttgtt 55980
tattctaaca taaaggcagt ggtgggtcat cgatgtattt agagtttgca caatcactgt 56040
ggaacacaga cagacacagg ggaagaggag aaacacaggg cggtggcttg cccttggact 56100
gttcttagtt cctcaaaacg taacagcttt gcccaaccta agggaacttt cagcagctgc 56160
tcttctgcca taggcctctt tcctgccttg ttttcatgtg gctgactgtt tctgttcctg 56220
caggtcttag ctcatcagac aggcatttat tacctctgtg tcaacagtgg gagcttccat 56280
tactctctag catgacactc cccttcctct tttaggaaat ttaacatgga agtgagtttg 56340
ccatcggcct tctccccaca gtgttaacag tggtgaggaa gccagcctgt tccaccttgc 56400
ccctcccatg attccaacac tgagttcaga cttgtcacat ggaacttatc tttgcatgtt 56460
tgtggcacag acagatggac ccaaccatgg attagtggat ggatggatgg atggatggat 56520
ggatggatgg atggatggat ggatagatgg atggatggat ggctgagtag gtgtgtggat 56580
ggaagagtga aaagatagat ggatgcatgt atgggtggat gggtaggttg atggatgcat 56640
ggatgggtgg atggatgggt gagtggatga atgggtgggt aggtgggtgg ctacatgcat 56700
ggatgagtac ttggatagat aagtgagtgg atggatggat ggatggatga atgggtatgt 56760
gaagggatgg atgtattaga gtgggtagtt aggcaggcat gagctgatag tcaagtgatt 56820
gttaaactgc ctctctaaaa taataattgg tctcggctgg acgcggtggc tcatgtctgt 56880
aatcccaaca ctttgggagg ctgaggtggg cggatcacaa ggtcaagaga ttgagaccat 56940

cctgaccaac atggtgaaac cctgtcttta ctaaaaatac aaaaattagc tgggcgtggt 57000
ggcgtgcatc tatagttcca gctactcggg aggctgaggc aggagaattg cttgaacctg 57060
ggaggaagag gctgcagtga gctgagattg tgccactgca ctccagcctg gtgacagagc 57120
aaagctctgt ctcaaataat aataataata ataaataata attgatctca gccagcgcca 57180
agaaaaggca gtctcccaat agatagaaaa cacccgaaac tggtcatcag cagcttcctg 57240
ataagatctc aggcattggg tgagtgggct caagcatatg cactaagagg caaagtggca 57300
gagtttaact ggcacataat cttcctctag gaacactcta atagtaagag aaggacacct 57360
caaatgagca tgtgcacatt tcattaaacc cactgtgtat gcagcccctc ccaagtgctg 57420
gcaggccact gtacatgtgg gcagcccact ccaagggaag aatcaaggga gaagaaatac 57480
aaatcccaga accatgtcaa tgtataaaac cccaagtcaa gggccggaca gagcacttag 57540
atctctcaag tcgcccactt agccctcttc caagtgtact ttacttcctt tagttcccac 57600
tttaaaactt taataaacat ttactcctgc tctaaaactt gcttgggtct ctcactcttc 57660
tgtatgcccc ttggccaaat tctttcctcc aaggaggcga gaatcaagtt gctgcagacc 57720
tgtatggatt cgctcctgct aacagatagc tggatgggtg gacagatgca tgaattagtg 57780
gatggacgtt tggatgtgtg ggtgggtggg tggattgtgg gatggctgga tgaatgcatg 57840
gctggatggg tggacagatg catgaattag tggatggatg tttggatgtg tgagtgggtg 57900
ggtggattgt gggatggctg gatgaatgca tggctggatg ggtggacaga tgcatgaatt 57960
cgtggatgga cgtttggatg tgtgggtggg tgggtggatt gtgggatggc tggatgaatg 58020
catggctgga tgggtggaca gatgcatgaa ttcgtggatg gacgtttgga tgtgtgggtg 58080
ggtgggtgga ttgtgggatg gctggatgaa tgcatggctg gatgggtgga cagatgcatg 58140
aattcgtgga tggacgtttg gatgtgtggg tgggtgggtg gattgtggga tggctggatg 58200
aatgcatggc tgggtgggtg gatggatgca tggataagtg gtggacggat ggacgggtga 58260
gtggatgggt ggatgtgtgt gtggatgggt ggataggaaa gccctctaat tgattacagg 58320
gctcagtgtg tgcttcaaca tcatgatggc atcatcacat tggtccctgt atgaagcagt 58380
gggggaggag agtgtaccag gggagcagga atgacttttc tccagaatcg acctctccca 58440
ccctgcagcc tgggctgtgc aggccacatt ggagaaggtg cggtcgacta ctcctaaatg 58500
ttgttgtgtc caatggcttg ttgacgttga tgtaggaatg agcctacatc tccaccatag 58560
atggaactgt ttgggtcccc aaagcagaaa gcctcttctg ttgcaggtgc tgaagtttcc 58620
atcttcttct gcttatacgg aagctcacgc atcccttgga tggcaggcgt caggttcctg 58680
tgcgcactga gttcccccct tacatgcttt ggacagaagt gtgagacaca caagattgct 58740
gcaggaagtc cacctgtggg gatgctgcga cttctccagc aagaacacga gtctgctcat 58800
tgaccatcac cacacataac aaattaagtg tccctttttt gataacacgt cattgtttca 58860
cagagtattc ttttaaagtg tataagttga ctgcagttat tatttttac ttctgttact 58920
aatttactca taattaggca caatttacac ttaagaaatt tcttaatagt tttttcctcc 58980
ttaaggtgaa ctacagtcag ataacatact tatcaattgt ctctagctct tgtcagaaaa 59040
acatatagat gtgtgtgtgc gtgtgtcttg gcctttccaa tgatgaatta agatgtgcat 59100
tgagaaggca ttcactttat ttgacgttaa ggaagtacca agaagacgct ctccacagac 59160
cctgggaaag ccagcagctg caccccgagg ctgtgccagg cagggaacaa ggaggcagca 59220
ccacctgctg ggcagggaaa atgtcctccc agtccctgcc gcttctctgc agaggcacaa 59280
agagctgccc cttctcctgg gccttctcct gggctgatga gattgctccc cgatatgcca 59340
aatcagggtt gtgcatctga ggctctgtct agactctcag ctccttccta ctcctgcaaa 59400
gtgaagaaaa caatgccaag gggtcctgga ggcgtctcta cccctggaga gttttgactc 59460
tcttcaatag tctccactac cctgccctca ctccatgtcc tccgtttctc cctaaagcgg 59520
tgcccagtct gattgcactg tggcagggat aacgaggggc caggacatca ggggagagaa 59580
gtttctacct gagtcacagc agcggctgcc ctgcagactc ctgaagacac aagacacatt 59640
tccatcccag agacccagcg aaatgcaacc tcaggctaga gacagccagt tatttttct 59700
tgttctgtcc tggagaggcc actgagaaag tcgagcccct tgttgaggaa aacatgagat 59760
ctctgtgtgt cgtcctctgc ctgatggctg tacctccatg tgagtgtctc agagatttca 59820
gaacgggggc tgtgggctgt ggtgtccgct tgtgactcat ctctttgctt cttgtccctg 59880
agtgtcctgc atcagatgca gctactggag tcatgcccag ggctggtgag gtcctcacag 59940
acctctgggc ctggacccag cagccctctg ggaaggcgct ggggcacctc agctccaggg 60000
gcagcacaca cttcagccca gcctttctgg gccaactctc catctgtaga gacacatcca 60060
aggcccagtt atccctgcag ctgagctccg tgatggccaa gggcagggcc gcacattccc 60120
gtgggagaca gaatggggac ctcagcgtga gcccagacac aaacctccct gcagggaagc 60180
acaagaccac caggcggcgc tccagaccac acagcggccc cagaagcagg ttttaggggg 60240
cggggcagac gtgtccgcgt tgagtcaggt cattggtttt actttccctg agcaaacggc 60300
ctctgccaag gactcactgc acctctcacc ttcacagttg ttttttttt ttttttaatc 60360
accctgtaga gttttgctag ctaatttaga tattgaggag tgcttcatac ttccttgggc 60420
ctctgcttgc agaaacatag caattgtaag gaggcacgtg ggaaagcccc ggctcggtga 60480
cccgggggat gctgctgtgg ccctggcaag agggcgtcgg gccgcagtaa caaaggtgca 60540
gacggctctc agcctgcgcc cgcggagtac aacacataag ggctgtaacc taacgaaaaa 60600
agaatcgcag tgcaactgtc ctgcatttga gtttgtgatc agttttgccc tttgtcttta 60660
acaggttcta acataaaatt ttgaatgttg gttcaagccc tgtgggtaaa atgcacttac 60720
ccacattcct taaacaaata gaacactgag gtggaaatgt tttgaaaaag tagttttcag 60780
acatttggaa acaagcatca caggatcata acccctgaga aaagaaaaac aaatgaacga 60840
atcctgctat tgcctgaaag cagctgccag gacacacgga aaggcttagt gagctgagcg 60900
gacagagagc agagttcaag gcagcagcag cccgagggga ggagcaccgg ggagcaggct 60960

gctgtgcagc caggatgggc cggggtgggg cgggggggaga acagctggag acttgccgca 61020
gggaggggga tccctcaggt ttggggctga gaactgactt atgcctgact tatgcctgca 61080
tgaaaagaaa ctactcgata tcaggggggaa atcaccagaa acctgtggac ccaaaactac 61140
acagagccta cacaaggaaa gcattgtttg tgttctccca gccagggtgg aaagaccttg 61200
agatatgtaa agcttcaagc aatcttccga agtaatctcg tgagtagtgg tgccacatta 61260
attcaggact aaaggctgct ctgaactgaa cctaagaaat gcttcaagtg tagcctggag 61320
cccgggtgca gtggctcaca cctgtaatcc cagcactgtg ggaggccgag gcaggcggat 61380
cacttgaggt caggactttg agaccagcct ggccaacatg gcaaaacctg tctctactaa 61440
aaacacaaaa attagctggg cgtggtggca gatgcctgta atcacctccc acctggaccc 61500
ttccttgata catcagaatt acaactagag atgagattgg ggtggggaca cagagccaaa 61560
ccgtatcaca taggaaccta aaaggataat aaagtaggaa aacttcccac atcagtaacc 61620
ctttatccga tagtaatccc aatctgcaaa gtaaaactgt gtgattttac taagataacg 61680
gaatcttctc tacagaagga ctttccagtg caaaagctcc ccaccctcac catgaaatgc 61740
acgtgaccat ttccaatttg tgtaaagtcc tcagttagta ctgagacttc ggaaggttag 61800
aaatcccttt gctcatgctg catggtccgg atgagatgta agaatcatta gctaatagac 61860
atgcaacagc ttttgtgtga aagatgttat gagacattta aggtatttgc ttgtgattac 61920
taagcattca ttgtatcatt ggagcacatg tgcttttata ccctggagaa attccagtaa 61980
ttgaattgct gggttgaatg ggattttgat ttggattaaa tttaaactat agattttatt 62040
tagggaaaac tggcatctta attatgttat tgggggggccc ttgctcccag agctcccaag 62100
atggtggcag gccgcttcca aaatgaccgc aggccacttc caagatggtg gcaagcctca 62160
tgttctctga cctggggttc ttggcctcac ggattccaag gaatggaagc ttgggccatg 62220
cagtgagtgt tatagctcta ttagaagccg tgggtcacgg aagagaaccg tggaacccag 62280
tgactagtgt tcagctcgat taggacgaac ccaggcactt agccgtgcag gaacaatggc 62340
gagcatttgg cccgatcgag agtggcaatg ggcgcctcgc tggatcagga gcacagcgga 62400
taccctgatg gatccggagg gatggaagcc agcggtgggt ctcccacggg ggcaaacagc 62460
agtggtggac ggtgagcgaa agcgaagctc gagccgtaac aaacatggac cagaagagtg 62520
cagttgcaag atttagtaga gtgaagacag agctcccata caaagggagg ggacccaaag 62580
agggtagctg ttaccggctc gaatgcctgg gtttatatcc cgatcattgt ccctcccgct 62640
gtgctctcag gtgatagatg attggctatt tctttacctc ctgcttttgc ctaattagca 62700
ttttagtgag ctctctttac tatctgattg gtcgggtgtg agctgagttg caagccccgt 62760
gtttaaaggt ggaagtggtc accttcccag ctgggcttag ggattcttag tcggcctagg 62820
aaatccagct agtcctgtct ctcaattaca ctgagttttc caatccatgc atccaatatg 62880
tggtgtatct cttcatatgt tcatagcctc tgagcaatgt tttacaattt tctgtgtaaa 62940
gaactccaca tcgttttatg tttcttctaa ggtatatcct gattgctttt tatgtcttca 63000
caagtttttt cctttcaaaa ttaattttcc aattgtttgg tgctaatatg ctcaaatgtc 63060
cttgattttc ttagtttgaa cagtccgttt ttgttttggg gatttatttt tttttcagat 63120
tctttaagat tttctatgtc tataaccata taatctctga acagagacag ttttgctttt 63180
tcctttcaac ttgaggtagg ttttctgggt agttcaggac gcgcaggcac tgggtgggtg 63240
gtgttagcag ctgcacgatg ccttggagag gacactctcg ggggactgtg gccgctgctc 63300
agctgtgacc gttcttatag caccagcagc tgcggccacc attcttatcc aatttccaaa 63360
gccacaccac aggccctctc aagaacgagg cgtggaggct atgccctctc ctggacacat 63420
catcattccc aagccccacg atgtgggccc catgggacgc acacctttgt ctgtccagac 63480
ctcagcccca cctcctcatc ctgcaccaga actcttcaga gcccagtgca tgaaatgggc 63540
taccaaggaa atgagggtag gttcctgaga ggaaactggc cctgcatttg ggagctagga 63600
gtctgctaat tcgcctggca gccctgtgca gccctccgtg gctacagtcc accccgtgcc 63660
catcagtgcc tccttcctgt gcaagcctgg acctcgccct gggctcagga tgggctgtag 63720
accgagaatg caggcgggaa agtctttgtc tatcggggcc atagtcaggt tctacagtga 63780
gtcagggaaa gacctgtgga ggtgtggatg aggacaatgg gtccaccatc aacaggagga 63840
cacgggttcg acccccttgca gaggcacagt cccacatcac tgggaggcag ccacactcac 63900
tgcctcgccc tctcctcaca cagtgcagtt tccacgttca cagccccagc cagtcaccag 63960
gaatgccctg ggggcggcct ttccccagtg cactccgagc cctcccttgg ctgtgcggtg 64020
agctccatgc ccaggagata tccacccata gtcctccgga aagcagctga cctgccatgc 64080
cctggaacca caaatcccca cagatcagcc agcctgcagt gggccttgga tgtggtgagg 64140
agtggtggca cccccgttcc caccccacag atgcaacgcc tgtgggtgac gcatgtgagt 64200
actgaggagt agagggtaga actgtaggcc ccgagaacca cagaaactcg ggtgttacac 64260
tctggggcca tgtaaggaga aagtgtcact ggacagaaac aggcccctcc tagacactgt 64320
gtgcgccata gtcacctgtc attagctctc actcttgcag attcatgatt gaggtggtta 64380
aaaaaaaaaa agctcctact cacccatcca accccatcct ggggtgtttc caccaccctt 64440
ggggtttggg atgagctgcc cttgcccact gtgctctgtg gacctcccctt tagaagctca 64500
cagctccctg cactcggctc catcctgccc caccacacag aagcaaaacc cctctccttt 64560
ccactgcagg cttttcctgg accagaatgc tgacctgctg cccttcactc ccgaagtggt 64620
gggactgcct ggggtggtgt gggtgttgag ccttcttact ctagggacct ggcacctggc 64680
cccaggggca cagggatggt gcatctgcct agggatgcct cctcatgcca gggggtgggg 64740
gttagtacca tcggccctca ggatttgttg catgaatgag tgaatgggtg aataaatgaa 64800
ggggatctga tctatgaata agggtatata gactttggtt gatgtaggac gccaaatgct 64860
ggaatttcag agtcatcaca cccaggggcc ctgcctctga gctcctcttt gcatccaatc 64920
tgctgaagaa catggctcta gggaaaccca gttgtagacc tgagggcccc ggctcttcaa 64980

tgagccatct ccgtcccggg gccttatatc agcaagtgac gcacacaggc aaatgccagg 65040
gtgtggtttc ctgtttaaat gtagcctccc ccgctgcaga actgcagagc ctgctgaatt 65100
ctggctgacc agggcagtca ccagactcga gtgccatttc attacctctt tctccgcacc 65160
cgacatagat tctcactcac ctgtgccatc tccggggaca gtgtctctag caacagtgct 65220
gcttggaact ggatcaggca gtccccatcg agaggccttg agtggctggg aaggacatac 65280
tacaggtcca agtggtataa tgattatgca gtatctgtga aaagtcgaat aaccatcaac 65340
ccagacacat ccaagaacca gttctccctg cagctgaact ctgtgactcc cgaggacacg 65400
gctgtgtatt actgtgcaag agacacagtg aggggaagtc agtgtgagcc cagacacaaa 65460
cctccctgca gggatgctca ggaccccaga aggcacccag cactaccagc gcagggccca 65520
gaccaggagc aggtgtggag ttaagcaaaa atggaacttc ttgctgtgtc ttaaactgtt 65580
gttgtttttt ttttttttct ggctcagcaa cagagatcat agaaaaccct ttttcatatt 65640
tttgaaatct gttcttagtc taatggagat tctctaatat gtgacaatgt ttttctcttg 65700
ctgtttttgg aattctttgt ctttgacttt tgacaacttg acttttgaca gtgtgcctca 65760
aagaagttct attttgggtt ctgtgaacct cctggatctg ggaagttttc agctatgatt 65820
tcattaaacg tgttttctac accatttccc tactcttttg gaatacccat aatgcaaata 65880
tttgttcact taattgtgtc ccataaatgc tggggatttt cttcattcct ttttactctt 65940
tttttctttt tattcatctg cctgaattat ttcaaaagat ctgtcttcaa cttcagaaac 66000
tcttttgctt ggcctagtct aatcttgaag gtctcaattg tacttttaat ttcattcatt 66060
gaattcttca actctggaat ttctgttggt tctttttttat gatacttatc tctttgttga 66120
attcctcatt caaatgataa attgttttcc tgatttcact gaattttcta tctgtacact 66180
attgtatctc cctgagtttc ttagagatta tccttttgaa ttatttttct gacattctgt 66240
atatttcctt atgattgggg tctgctactg gagaatgact gttgtctttt tcaggtgtcg 66300
tgtttcctgg ccttttcatg ttttatgtgt tcctacgttg atttctacac atctggcgga 66360
ccagtcatcc cttgcaattt aatggagtag gttttgcagg aaaagacttc ctagtacaga 66420
cgggtctcag ggtgtcagtg tggcggggcg tgctggcttt agttctaggt tgacgcagta 66480
gcgtagtctc catgtcgttt cttcagctgc cgtccacatt ggtgacgttt gcgagtgtct 66540
cagtggcctg ggctgagagg tttgtggcag tggaagtgca acgttgctag aggtggactc 66600
accaggctgt ttctgaggtc gaggcacatg catgcacatg gtggattgac caacttggtg 66660
ccaggctcac tagggttggg gacatggggc tgtttctcag gcccaggatg caaacacaag 66720
tctctttggc tggcctgggg gtgtggcttc tgagggcaat ccacagggct gtttctcagg 66780
ttcaggacac aagtgcatgg ccgctcaact ggcctgggca tgtgtctccc agggccaccc 66840
catgggctct ttctcagacc caggacatgg ccacatggct tcctcagctg gcctgggtgt 66900
gtgtctgctg gggggctgca ggggcacagg gttatttctc aggccggggt catgggcgca 66960
cagctgcttg ctggcttata ggagtgcctg ccaggggtgg cccatgatgc tgtttctcag 67020
gcctaatttc aggtgcagag cctttgggca ggtcaacggc atacctgtgg aaattggagt 67080
ggatgccaca gggctatttc tcaggtgcct gagtgtgggc acatatccac tctgccagcc 67140
tggagttagt atcaggtgct cggtggctca ggggcctctc ctgctcaggg gagggccctc 67200
agcagcttgg ccaaatcaat ggtggattca ccctgggcag gcctggcagg ctcttcctcc 67260
agctggatgt gcagcagcag gggttgggtt ttttgctgtg cagggccaga gtcacggcca 67320
atcctcagcc taggctctgc acagccaggg ttgtggcatt cagccaccca gatatgggca 67380
tcctgaagat ggagccccaa tgctagaaag gggcagtggc taccagcctc agggcaggat 67440
gcactccaga ggcggctccg gtctcaaggt ggcgctgggc tgcagcagct aggctcacag 67500
tggatgaatg ggggcaggga gtacacacct tgtgctccta atctgggatc attcctggca 67560
gctcccaaac ttggctgagg gcttgcaaaa cctgtggaat tctcctgttg caagggctgt 67620
agatgtttgc agtggcagtg ggtgctggcg ggaaatctgc ttacctttтc cctacatggg 67680
aagtccctcc tgtgtccaga ccaatccgat ctgggtgggg aagacaaggc tgcaaaggcc 67740
aggtgcctcc atgctgccct ccgatcacca cgggtgcgtt tccacacctc cactgcactc 67800
cgtcagtctc ccttcaacac tccagtcaaa ccttagctgt ttcttctttg ccttattcct 67860
tcctcatggg gagggtgtgg gtgaacacca ggcttctcta agttcttcat ccatcttgct 67920
gatgtcattc tccatccagg catgggtttt taagaagtag tgaatactga aatttcagca 67980
gaggacacct ctataaaaat tctgcaactg gaaaacctcc ttaaattggc tgattgtcat 68040
tacaattgga ggaaaactgc caataatttc aaatttagaa ggctgagact ctataaacaa 68100
agactaacaa tatgttttct gatatttttc cccaaaataa tacttttcca agacgaaaat 68160
ttttccaggg tatataagca catgtgctcc aatgatacaa caaatactta ctaatcataa 68220
gcaaatacct taaatgtctt ataacatctt tcacacaaaa gctgttgcat gtctattagc 68280
taaaaattct tatgtctcgt ccagatcatg cagcatgagc aaagggattt ttgaccttca 68340
aaagtctcag tactaactga ggactttaca caaattggaa atggtcacct gcatttcatg 68400
gtggtggtgg ggagcttttg cactggaaaa tccttctgta gagaagattc cattatcttg 68460
gtaaaattac atagttttat tttgcagatt gggattacca actgataaag ggttactgat 68520
gtggaagttt tcctacttta ttctcctatt aggttcctat gtgatatggt ttggctctgt 68580
gtccccaccc caatctcatc tccaattgta attcccatgt gtccagggag ggtccaggtg 68640
ggagtgatta gatcaagggt ggtttttccc aggctgtttt catgataggg tgttatcatg 68700
agatatgatg gtttaaaagt ggcaggttcc cctgctctct ctctcgcctg ctgccacata 68760
agacgtgcct tgctttccct tcaccttctg ccatgattgt aagtttcctg aggcctcccc 68820
agccatgcgg aactatgagt caattaaacc tcctctcttt ataaattacc cagtctcagg 68880
tagtatcttt atagcggtgt gaaaatggac taatacacta tggctttgaa ttaataattt 68940
aaaatttgtc agcttggcaa taaaacatcc tgttgacatt tatttttag gtaatatttt 69000

aaattggcag tttcattcat gtttttacaa attcttattt tcagggtgtt taaggccttt 69060
gctttgaact tggtggttcc ttacactcca tgctgttagt gaagagggac caggttggga 69120
ggcattggtt tgggtggtgg tcaggaaggg cagagtgatt tgagtagggt ctgagtggat 69180
aatagctcat cagtttggaa tttataaatg accagggatg atttaaggag attcctgcca 69240
gacacctatg ccatggccat gccctatctg gatctccagc cgtgagatga gaacccagcc 69300
atgcggggga gtctgttcgt tctgctcaat gttgtaagtg gcacatgcta ttggataatg 69360
tagaattgaa tggatatcat tttattatta taatttacaa acttcctaca ataaacttat 69420
caccttttata catagaaaca aatataagta cattttccct cccctatgtc attttgagcc 69480
ctctctccaa accatcctcc cactctgcga ctcactgtcc tgcatttggc tatgctctgg 69540
caagtcctgc ttagacaagc actcaccaga ccacctactc agcctccctt cagcgcccac 69600
ctggcccacc tgctcaaata catgttgagt ggtcacacac atggactgaa caccatctat 69660
tccatgcact gccccagtga ccgcactgag cagcaagaga gaaatgatcg cattagctat 69720
caattatgcc aattcaaatg ctggagtctt tctcagatac ttttcaatgt tcaagaattg 69780
ttgattgtga attctatacc caatgaaact atccttcaga aatgagcaga aaatggatac 69840
cttctcaaat aaacaaaaac taaaagaatt cttgctacaa gatgtactct taaagactgg 69900
ctaaaggaag ttcttcaaac agcaaggaaa ttgaattgat cttatgtcct gcacacttgc 69960
taaatttcct ctcaatttta gcagcactgt ttagattcca taggattttc catacaaaca 70020
gtcatgtggt ctatatatag agacagattt tcctcttttc cagtggggat aaatttatgt 70080
ctttttcttt ctgtgttaca gcaggtagga cctccagtac aatgttaaac agaagtggtg 70140
aaaacagaca ttcttgcctg tttcctaacg ttggagtttg gtcttttact atggtgtcag 70200
atgttagctg tagggttttt ataaatgccc ttcatcacat tgaggaagtt tgctcctatg 70260
cctaattttc tgagagtctt ttaatgtgac actcatgcta gaatttatta aatgctttct 70320
gtctactaag atgattatgc agttcttata ttaacatgaa taattacatt tatttattct 70380
ttaatatcaa ggcaattttg cattcctgag acaaacccca tttagtcatc atgtgttgtt 70440
attgttacat attgttggat tcaatttcct caaaatttgt taagaattgt tacatctatg 70500
tttacaagga agattagtct gtagggtatt ttttcttata ataactttgc ctagttttgc 70560
aatcagggta atgctggact cacagaatga gttgggaagc tatttcctcc tcttcatttt 70620
tctgaaagaa tttgtataaa attggaatta tatcttcctt aaaggtttgc aagatttcat 70680
aatgaagtca ttggcctaga gttttctttg tgggaaagtc tttgtttgtt tgttttgtgg 70740
tttgggtttt tttttaagag acacagtctc actctgttgc ccaggctgga atgcagtggt 70800
gtaatcatag ctcacagcag cctcaacctc ctgggctcaa gcaatcctcc tacctcagcc 70860
ttcagagtag ctgggactac gggcatgtac caccacaccc agctgtttgt ttgtttgttt 70920
atcgctttgt cttgtttttg aggtcttatt atgttgccca ggctggtctt gaactcctgg 70980
cctcaagtaa tcctcatgcc tcagcctccc acagtgctgg aattacaggc atgagccact 71040
gcacacagac tgtgggaaag tttttaacta aaaattcaat tttctcttcc ttttccagtg 71100
agctttccag tgtctttcaa ttaatgtatc tattttatct aagttgttga atttattgtc 71160
aaaatttttt taaacaatat tcctctctta gaggttgaac atctgtagaa tctgtagtga 71220
tggcacctct taaatccctg atcttgctca tctgtgtcgt ctctctttct ctaatcagta 71280
tgcctaaagt ttaatttcat tgattttctt aaaaaactgg ttttggtttt attgattttt 71340
ttccctagtt ttttgtgtta catttcattg acttctgctc tgatatttac tatttccttt 71400
ctactgccta cagtaagttt aatttgctat tttcttagtt tcctaaagtg gaagctaagt 71460
ttattgactt gaggcctttc ctctgtctgg atgcggatat ttgctgctaa acatttccct 71520
ccaacaccat gctgtgagtt ttagttacag cgggcttgga gttggcctga gaaattctac 71580
ttaaacagct gcacctatca tgtaagtgat aaatgatgta cctgcctggc cctcacccct 71640
ggtcaaagaa tgggatgtac taatgagcaa tgttgctgcg tagctgtgga tttcaaggta 71700
ttttctgtgt ggttttatca tcagcattgt ttgttgatga ctgcaagact gatgatttgc 71760
acctggcctc ggtgagatcc ccgaaagacc ctgcagatgg gctggttact tagcagaaaa 71820
tatgacaacg tggccagcag gaaacaggaa ggtacaatcg gctgcaggtg agctgttgga 71880
agtaagttcc aattttccta ttttgtattt gcattttaat agtgagactg cgcttatgtt 71940
atttgtgtga aacagcttta ttcatagcac tgtaatttaa agagaaaacc cattcatggg 72000
aacaacaaac gacctagaca ccaaggtagc tcatgccatc caaggctata ctgtgcagtg 72060
attgggaaaa tgggcactgg tcccagaagt ctgatcgaca ctctgccact ggctagtccc 72120
gtgctggggg gcgaggatcc acactctgcc actggttagt cccatgctgg ggacaagtat 72180
ccacactctg ccactggcta gtcccgtgct ggggggcgag gatccacact ctgccactgg 72240
ttagtcccat gctggggaca agtatccaca ctctgccact ggctagtccc gtgctggggg 72300
gcaaggatcc acactctgcc actgattagt gttgtgaaga tttaaataaa gaacccacac 72360
catattcttt gacttgtgct ttccgtatac tgagagatag taagagtaca ttattattat 72420
ttataaagta aactagaaag cacatgggaa gacaagaaga aaacctgaat aaacatgaat 72480
taccccattt tcctcaggag aaaactttca cactctgaag gtacacaaat tagcctacaa 72540
atttaatgta aagcaaatag actgttgtag gtaccaattc tcaatgtcac agtgttacat 72600
ggaaagtaaa atacacaaga acagcccaaa agatggaaac aatggacgtg gtcaaatgac 72660
atcagtacaa catccatatg gtcctaagta gccatcttta aaatgggtta gaaatgcctt 72720
caatcattca cacagacaca tgcattgaac aaactctaag aagtgttctt acacgggaaa 72780
agcaagttac agatgcatgg gcatgatatg gatgtagatg tgtgtatgtg catcccactc 72840
atacacaaaa tacccagcat cgcccacatg cctgctgtgt gcgtaagtgt gagcgagtgc 72900
acagacaaca gcgtgcagaa attcaaacca agctgtgggt acttgttacc actgggaagg 72960
gagtcggtca cagagggaaa gagaaacagg acatcagcct ttgacttcag aactgttcct 73020

gccttttcac atcctgtgct gttttcagca tcatcggagc ccttaacaca catcacggga 73080
gtaagagtgt gttagaggga gcattcggtg ggacagatat tgccatggct tgtggataga 73140
gttcacagtc cttaataatc cccgagatgg cagccaagag ctacgttctc aatcacgcag 73200
cttcacccca gaaactgaca gaaacccaac aaccaaaagg tgtccattct gacagcctca 73260
gcctgtgctg gctcagatga gcaaaaatgt acagatatta ataatgatgt tgatttgaag 73320
agcacagagg ggggtatgca tgataagggt ccaaattttt accttaaaaa agaatacatt 73380
tacttctcaa tcacctacat aacgatcatt ttttaaaaaa ctgatcaaat ttggtgttac 73440
aagggcacgt tgcaaattct tctggctact tttctctgac tattctaatt acgttaccgt 73500
gttttctcct gtatgtgccc gttcatgtga atgtcatttc tggctacttt tctctgacta 73560
ttctaattac gttaccgtgt tttctcctgt atgtgcccgt tcatgtgaat gtcatttctg 73620
gctacttttc tctgactatt ctaattacat taccgtgttt tcctgtatgt gcccgttcat 73680
gtgaatgtca tttctggcta cttttctctg actattctaa ttacgttacc atggtttctc 73740
ctatatgtgc ccgttcatgt gaatgtcatt tctggctact tttctctgac tattctaatt 73800
acgttaccgt gttttctcct gtatgtgccc gttcatgtga atgtcatttc tggctacttt 73860
tctctgacta ttctaattac attaccgtgt tttcctgtat gtgcccgttc atgtgaatgt 73920
catccaggca gatttcccaa atccggcttc ctgtaaccaa gggctgaaag agggaacggt 73980
ttcctgggaa tccttttttgc agtttatttt acccggaggc agaagcccac ggttccgtga 74040
agagtctatt gctctcccct ctctcctttt gtgtctctat ttttaattga caaaaaagca 74100
aatgtgaaga ttcctggggt acaatgcaaa gtgacaatgc ctgtctatat tgtgggatga 74160
ttaaaacaag gtaagtggca tatccatcac ctcacacact tatcattttg tggtgagaac 74220
atttaaaatc tcatctttta gcaattttga aatagtcatt attgttaact atagtcacca 74280
tgctgtgcaa cagatcaaaa gaactgactc ctcccatcag cagaaacttc atgcccttg 74340
accagcatct ctcctttccc cgtccacgac taacccccag cccaagagaa cagccaacac 74400
ccacctcgct gctgccacac gacatgtcgg gctttgatgg gatggaggtg agggtgggga 74460
agacaattcc aaagctggag cactggcctc acagctcaga cactcttcta cttatcctga 74520
gagaatgatg tgctgagacc aactaaacct cccctgctct tcccacatgg cagaaaagag 74580
gcaacccagg gaagccattg ccaggacatc atggtcaccc aacccttgtg cagaaaggaa 74640
gcacctgccc aggatgccat agcacccaac cctcatcccc aaggaaacac agcccagggc 74700
accatggaca cccaaccgtc atccccaggg gaggacacag cccagggcac catggacacc 74760
caaccctcat ccccagggga ggacacagcc cagggtatct tggacaccca gccctcattc 74820
ctaggggagt acacagccca gggcatcttg gacatccaac cctcatcccc agggaaggac 74880
acagcccagg gcatcttgga cacccaaccc tcattcccat aagagcacac agcccagggc 74940
atcgtggagg cccgaccctc atccctaggg gaggacacag cccagggcac catggacacc 75000
caaccctcat ccccagggga agacacaacc caggccacca ttaacaccca atcatgtgca 75060
gggagggtgt ccttggagcc tgggactctt gccagtgaag cggtggacaa gaaactgagg 75120
atgcgatcag cacacagaaa tctcaggcag cctaggatac atgaggcctc tcacccctgg 75180
gaacactgag cagccaccag gagcccacac cttgaggtac agcaggagcc atgcgctctt 75240
gctcttgctc actcacactc ctgcacacag ccactgacac acgccctcgt gcacgttgca 75300
gattaactcc actggccttg cacttgcaac gctggaggct gagaggtatc cccaggttct 75360
tttctcgtga gaggggcagg ctgactttca ctctcctcca tgtgctagag gcagctccac 75420
caacactggc tgccctgagt ggatgcacct ggctctggaa ttcctgtcat ttgctttgga 75480
tccaggagcc cctgcctcat gtagctactt aacagaaagg aggaatccac ccaggacatg 75540
cccagacggg agcctcacag gatggacagt ggtgtctggg gtcacgggca gccctgaccc 75600
agcagcgcca gcaccagcac acccagtggg gaaggcgggg aggcccaaac gccacccaca 75660
gtttgttact ccactgggtg ggacccggca cccctgcctt cctgacaccc tggagtccct 75720
gcctcctcct agagccccca agcccatctg cctcagagca tccagagaca gacctgggga 75780
gccatttcct caggccctgg acaaggaaac agggaattcc aggttatggg tgcctggggc 75840
aggtctcagg caggtgctgg gaaccagaga gaggggtcac cgcgaggcct caggcctggc 75900
accagcactt tgagcctcag tttaccagcc cacgaggtgc tgagtctgga ctggatgacc 75960
ttcccacccc cagtgacctc tgccctttcc cgagcatgtc agctctgctc cagcatcctg 76020
gtgtgagcgc aatgccactt tttttctcaa caaatacgaa aggaggaagg tgcccccagg 76080
gccctgtgcc ctgaggatgc ctgtgtggag gggtccattt catcactggt gtcactcaca 76140
ggaagggacg aagccacctg ccttgacgga gcttactcca cctccgccga aggccgggga 76200
ggtccctcac agagaacctg aggcccagca ggctgcagag gtgctggcat ggaatgactg 76260
ctcagacgcc cggggccggc agagaggacg gatgtggggg aggtgcacac tgaggagcct 76320
ctccttggag gtggagacac gtgcaccaca tggaccagga cacagtccac gaagcctcgc 76380
atccccctga gctgcagctc aagggcctct ctctgagccc agagtcccac ccctgggagg 76440
cagctgcccc agctctgagg gaggagggca tccaccaggc cctccatctc ctgggggcac 76500
cagcccagcc cagaggctct gcaggactct gcacctccaa ttcatggcca ggactttctg 76560
gatgtatctt aaggactgag gactccacat cagggaccac acaagaccgg ggtcccggac 76620
acgggggttg ggggtgagca tgtcaccggg atgggctgtg gcgtcactct ggtacttcat 76680
ccggacagcc agggaccaaa gccacgccct cagccccacc ccacccctgc ctcacatggc 76740
aacgcagggt ctgcagatgc aggagagtga gaagcatggt agccaggcag actagaggac 76800
ccgagctggg gttgagcacc tccctgtcta cccagggcat ggcctgtgag actgcaggtg 76860
gcctagtgtg tgctgcaggc tcaaggtcct gccccaggga gcatgacatt caggcccaga 76920
aattgcatcg tgctgcacac agtccaaggg gataaccctg tgaagttcag gtcaccagca 76980
ggcttggggt caagaccgag ctgcagagga caggtttctg gaaggcacag catcatgggt 77040

ggagggactt ggagcaaggt ccttagcccc gggaccagtg aatgtgtgcc cttataggga 77100
aagggggtct gtgcagaagc aagttagctg aaaatcatga agtggagagg ctcccctgga 77160
ttaaaggggt gagccctaat gtaatcacaa gtgtccttct aggaggttgg cagagggaga 77220
ctgacataga cagaagccag gtgaggtggg aagcggaggc agaggccgag agagcagacg 77280
ctacgccctg gccctgaaga cggaggagga gccgagagct cagggatgga gagactggag 77340
gaggcaggga agttctcccc gcaagcctgg agggagcatg gcctccagca cccccagacc 77400
ttggccctgc aggattcatc tggacctgtg gtataaatgg tgtttaagcc actgggctgt 77460
gcaaattgtc atagcagcca tggcgcattc ctagagggag ccctggtggg gacccagcag 77520
gcagcgacgg ggccctcaca agcctgtgag ccactcagag ccgcgagagt ggctaggctt 77580
ggtgaggtgc aggccacgcg cacctccact aaggcagcct tagggcccac acttcctctc 77640
tctctctctc tctctctatc tctctccctc cctccttccc tccctcccgc tctcttggtt 77700
ggacagctct ccatcatccc cctggacatg accacctccc aaggccgagc tggggcgctt 77760
tgctcgaggt gagcactgac atcctggggg tgtgaggggc acctgcccag cggccccgtg 77820
tgcaggatgg gcggtgggcc ctagctggca ctgggcatat ggcccggctg gtgcctgcag 77880
gctgcagctt ttctggggtg gctgggatca gtgaaggcct ccagagtctg ggcctgggat 77940
ccctgcagtg ctggctgagg acaggcgggg ctgggcagtg agggcactgg gtcactatca 78000
ccacccacgg tttattactt cactaggtgg gacctggcac ccctgccttc ctgacaccct 78060
ggaatccctg cctcctccta cagcccccaa gcccatctcc ctcagagcct ccagagacag 78120
acctggggag gcatttcttc tgcccccagc agaagcccgg gaggccggga aggcacagtg 78180
ggtctaaagg agaggatccc aggactgcct gaggggtgac tccgacgagg caagcataga 78240
gcccactgag aagcggggtg ggagccccac cagggatggg ctagttcctc atgaaggacc 78300
aggacccagg aaggacaagg gggcctgctg gggcagggtc tgctatgccg gagtccctgt 78360
gagcctggcc cagacctgcc tctctctttc ctcattggtc cccacaggtc cgtggtggtt 78420
gccgtatcgg gaggccccat ggtggcaggg gtgggacacc tggtatacgt cgccaggtgt 78480
gtccaatagg ctcatgctca caccttctcc tggcacctgg gcaaagcctg agcacccagg 78540
cactgaagtg agggcaaggc ctcggggccc cacaggatgg ccgaggagac agctgcaggg 78600
cgcctgggac ccctgggctc aggaggtaga aggatacagc ctgaaaaccc acaccacaag 78660
ctcaccggcc agtgcaggcc cacagagctc gaggaggcag ccctgagcct cccagggaga 78720
gatgctctgt gcacgccggc acaggccctg ggttacaaac cctaggcaca gcccaggaga 78780
ggcccaggcc ccagtccagc aaggggttgc aggaagcaag aggtccccgg ccacagcatg 78840
agataagccc atcaagccag ggccaggtgg gcaatgggag gcaggcaggg cttgggggtg 78900
agtccctgct gcagcgccgt ccactgtcga ccggaggagt ttcttccctg tgcggagtcc 78960
acgggcctcc tgtgagtgtg tgcatgggca caagtgtgtg tgtggctctg ctgtgtgtct 79020
gtacacacat atgttttggg tttttttgtg tctcagacca cagagtctgc ccctcccacc 79080
aaagcccagg cagaaggatg aacccacgcc cctggggccc aggcctcagc agcctctgcg 79140
ggatcattgt tcccagttgt cacttgcctt tgccacagcc ctatttctcc acaattcctt 79200
aaagtcctca acatgcattt aaggcacaaa ggtgaaactg cccagaaaca tctgactccg 79260
ccgtggaacc caggagcaag ctgggttagc taaggagcgg ggccgttggc agaggctggg 79320
gatccaggct gaactttgga ggaggcatgt cccagcatgg gctcctgact atgtcctcct 79380
gggacaaacc caaacccgct ctttgaatat gggagggact ttgctggccc cggccctgac 79440
cgcagcactt ggaaactgag gagtggtcgc ctcctccgtg tcacagctgc ccgttcacca 79500
tcatagaagc aactctgtca cctccatggg cccctctgtg gctgctgcct gggtccaagc 79560
tgagcccagc tgcccaggcc cagaaggaaa gcccaggcca ggtgcccagc acagaggcag 79620
tcacataccc cggggagagc cacagcaagc agccaatatt gcccaggaga ggagtagctg 79680
acaaggcaga acgtgagctg ccatcggctc gagaggcttt gctggtcctc ctggggctct 79740
ggacatgacc aggaggagcg agggaagaag tcgcatggtg gtcccatcct gggtggggcc 79800
tgatggcagc tggccacccg tcccagagtg gcagccagat gccagcgcca ttcccacagt 79860
cacatcattg gtcacagaat gcaggacata gagtgtcttc tttccatcac agtgctgtcc 79920
agacccatag cctagggtag acctggaaga ttcaatgtcc acacccgggg ctggagcgta 79980
gccatgagcc acgccccctg cccgtgcatg gaaagccagc ccaagctctg ctccatccct 80040
agccaaagtc agtgtccttt ccccttctcc caagtgagct ctagccacct gcctaccctg 80100
ccatctgagg atgacagcct tcattccatt ggaacctggc tctgccacca gcaggcttgc 80160
agtcctgggc agactccgtc acctctctat gcctcagcct ttccatctgc acaggaggaa 80220
gatgatgatg gtggtgatga tgatggcgat ggtttccttt tgcatctgag gcaaggacta 80280
attgagatga tacacatcag gcactgggta tggtgctggt ccttcctgag cactcaatct 80340
atgtgagctg tccttgtgaa atgggtgtca ccacatttcc ccacgcagaa catcctttgt 80400
ctgccatact tgaaacgtct gccccaatac taacagctcc tcatggaaga tgtgcacacc 80460
cacccaccct catactccca aaggtgcccg tgctttatca agccaaagtc cagccaggaa 80520
ctttacagca gcatcccttt ccctctccaa gcaccaagga gcaaggcaaa gcactacatc 80580
ttccatctgg aggcaatgcc accctcttct cccattttca ctgccatccc taagaggcag 80640
tgcttcccca aaaggttcca tagcagcctg cctacagcaa ctctgttcac acgagtttca 80700
gcatccttgc agtggctccc ctgccatgct gtggctcttc attcaccctc ttctcctgct 80760
ccccgtgaca ggcatagatt ctgagtgatc tggatacatt gctttgttta ataacattac 80820
agcttctgtg ctgaaaaaga tacagcagat agagaaggca attgttgaac acaaaatagt 80880
gacagcagag atgacggcaa gttggcattt ttcttttcta gcaataaaac ttaaagctga 80940
ctcaaggaga aatggaaatc ataattggaa cagtaatcct caagaaagca ttaagattat 81000
taaataattg ccctcacaga tgacttcagg ccaagatggc tttatgggtg aagtttagac 81060

```
tttcacaaaa ctaatcagtt cccataagaa ctgctccagg atttggagga acatgggaaa 81120
gtctattaaa gggatcacaa ttcacagtcc ccagagtaaa acatgggcta acttgcattt 81180
tggcaaagag ccaaatgtta taaatgacat cctagaaggc caaattctgt ccatctcgtt 81240
gaacaaggac ttacaccagg aatttagaac tatttatagc tcatcccacc actcaggcca 81300
atgatgaccc atgatcatct caccagaaat ggaaagactc agatgattaa tagagtctca 81360
atttctctga gacatctaag agcccagccc aagcccagac ccaggagggc acccaggcct 81420
ggacagagaa cactgatatc acaccagccc tccagaggga agcagagact ccttcaagct 81480
ctggaaacac aggcccagac agctgcccaa agttgggcag gcttcactgc aaacccaaat 81540
catgaagcta ggtaacacct ttacagattc tttacattta aaaatcatca aaacaagagt 81600
aaataataaa ctcaaataat attaatctaa tatgtaaagg tcttgtacca ttattatgca 81660
aacaacatac ataagctaat aagaaaaaga acaaatccct taagaaatcg gcaaaaagga 81720
tataacacaa tttctaaaag aaaacaaatg gctagcacac ataaggaaaa cactttgtga 81780
acagacattc ttcagaacat tatttataat tataaaatag ttgaaagcaa gatagtgcct 81840
gaagaaatta tggtgcatac attagtggga ctattctgca aacattccca attatacttg 81900
tcacatatct gtgataacgt gacagccagc attcatgggg tgacctcatt tggtaaaagg 81960
gtgcaaagct caacacgcat tgtgagatga ctgtggtgta aaattagtgg gattattccg 82020
caaacattcc caattatact taccgcatat ctgtgataac atgacagcat tcatggggtg 82080
acctcatttg gtaaaagggt gcaaagctca acacgcattg tgagatgact ggtgtaaata 82140
caaagaccaa actgtgaaaa ggagtccatc aattaatcga tgcttacctt cagttttggg 82200
ctaatttta aagtatgcta taagcatatg ctcctgttat aacagaatgg agggattatg 82260
agagatgatg caggtgtgtc ctgggcctcc cctggcccac tgggccctag agatgccttc 82320
ccaggcatcg ctgtcagggc ttccctcaga gggagtcctg tattgacctc accaccaagg 82380
tctggagcag gggatcctta gatattggtt ggggttatct caccttaggt ctgaatatgg 82440
ggttgtctta gactgttttg tgctgttaga atagaatacc caagactggg aaatttatac 82500
tgaacggaaa tttatttctc acagttctag aggctgtgaa gtccaagagc acaggtgcca 82560
gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtccaa agcaagtcca ggagcatctg gcgaggacct 82620
tcttgctgtg tcatcacatg gcggaaggca agaaagagag caagaggggg ccgaactcac 82680
ccttttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcactctt 82740
catactgtta caatggcaat gaaatttcaa catgagtttt ggaggagaga agcattcaaa 82800
ccacagcaag ggtgctccta cctcctctct cagggcatct gcagaaagag ctgcaactgc 82860
acgtccttcc tccgtccatc ctccatccct tcccaatgtc cgtgcatatc ctgtgaccca 82920
ggaggtctgg catagggggt gctcctgcct taggtctgag gccctgtctg aagaggggta 82980
ggtgaggagg ccatctgatg gtctgggcca agacagtcac aggacgcatc atttatcatc 83040
aaggaggctg agggttgagt ctccaggtcc agggaactcc ccacaaagtg ggaaccctgc 83100
ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacaggtc 83160
ttgagctcag ccagagtctg cctccctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 83220
tggagcccag cccccatctg accttacagg gccaaggctg gggccctggg ttcccctcaa 83280
ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttcctcca 83340
gagcccccaa gcatcacggc accaagaagg gtaggaccct ggcctgagga attggcacca 83400
aagccccaga aactaccctg gacaccatgg agagaggcct ggaggggaag caccaggcac 83460
tgcctccccc tctgatccca cctgaggtgg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 83520
ccccagccct gcagcccagg gatacctgta ctgtgccccc gggggacccc tggccagtct 83580
gtgcaaagaa gtcaccaccc tacactcaga gacagtgggg gtcctcgtcc cacatcctca 83640
gagcatggcc cggctgctgc agggatggtc tcctggtcct cagagcatgg cccggctgct 83700
gcagggatgg tctcctggtc ctcagagcat ggcccagctg ctgcagggat ggtctcctgg 83760
aggcccccca gtgctctatt gtcagggctc cctccacccc cccgcaccaa gagagagcca 83820
gaccccagca aggcttccag tggcttcagg tcacacccct aggctgaccc cagccccatt 83880
aacacctgcc tgagaaagct ccacgcacca gaactgaccg tctgctccaa ctcttgacct 83940
cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atccttcctc cgtccgttcc 84000
cgatgtccgt gtgtctcctg tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgctccc 84060
tgaagtgtcc ccattgggaa ggatggggcc tgtgtctcca ggctctggga ggacagaatc 84120
ctgacctcaa cagtggccgg cacggacaca actggcccca tcccggggac gctgaccagc 84180
gctgggcaac ttttcccttc cccgacgact gagccccgag caccctccct gctcccctac 84240
cacctccctt tacaaggctg tggcctctgc acagatgata atggagcttg gctcattccc 84300
ctagagtcgg tagggagtta aggacaaaac tcagtttcct ccacctgaac tcaagtctgc 84360
ctatgtttac ctaatcacac ctggtggaca gtttggacaa acttgcacac tcagagacac 84420
agacacttct agaaatcatt atctccctgc cccggggacc ccactccagc agaagtctgc 84480
taggcactgg cctgggccct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcct gcctggctcc 84540
tgtccccagg tccagagtca gagcagactc cagggacgct gcaggctagg aagccgcccc 84600
ctccaggcca gggtctagtg caggtgccca ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga 84660
ctgggccaca ccccctcccgt gcacgccccc tcttgccctg caccccacag cccagccccc 84720
cgtgctggat gccccccccac agcagaggtg ctgttctgtg atcccctggg aaagacgccc 84780
tcaacctcca ccctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 84840
ctccccacct ggctcctgct gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg 84900
tggcccctag gagcccagat cttcactcta cagaccccaa cccaagcacc cccttctgca 84960
gggcccagct catccccctc ctcctccctc tgctctcctc tcgtcgcctc tacgggaaat 85020
ccgggactca gcagtaaccc tcaggaagca gggcccaggc gccgtttaat aggaggcttc 85080
```

ctcacaatga aacttttaga aagccttgac tacaatgatg accttggtgt ggctgtgaac 85140
actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg ggggcccggg 85200
gtcgtctgct gtcctgctca gcccacagca cgcatggagg atctgaggtg ccacacctga 85260
cgcccaggcc agaacatgcc tccctccagg gtgacctgcc atgtcctgca ttgctggagg 85320
gacaggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagaggaaa 85380
actaacagga cccaagcacc ctccccgttg aagctgacct gcccagaggg gcctgggccc 85440
accccacaca ccggggcgga atgtgtacag gccccggtct ctgtgggtgt tccgctaact 85500
ggggctccca gtgctcaccc cacaactaaa gcgagcccca gcctccagag cccccgaagg 85560
agatgccgcc cacaagccca gcccccatcc aggaggcccc agagctcagg gcgccggggc 85620
agattctgaa cagccccgag tcacggtggg tacaactgga acgaccaccg tgagaaaaac 85680
tgtgtccaaa actgtctcct ggcccctgct ggaggccgcg ccagagaggg gagcagccgc 85740
cccgaaccta ggtcctgctc agctcacacg acccccagca cccagagcac aacggagtcc 85800
ccattgaatg gtgaggacgg ggaccagggc tccagggggt catggaaggg gctggacccc 85860
atcctactgc tatggtccca gtgctcctgg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc 85920
cctcagggaa acgggggtca ctggcacctc ccagcatcaa ccccaggcag cacaggcata 85980
aaccccacat ccagagccga ctccaggagc agagacaccc cagtaccctg ggggacaccg 86040
accctgatga ctccccactg gaatccaccc cagagtccac caggaccaaa gaccccgccc 86100
ctgtctctgt ccctcactca ggacctgctg cggggcgggc catgagacca gactcgggct 86160
tagggaacac cactgtggcc ccaacctcga ccaggccaca ggcccttcct tcctgccctg 86220
cggcagcaca gactttgggg tctgtgcaga gaggaatcac agaggcccca ggctgaggtg 86280
gtgggggtgg aagaccccca ggaggtggcc cacttccctt cctcccagct ggaacccacc 86340
atgaccttct taagataggg gtgtcatccg aggcaggtcc tccatggagc tcccttcagg 86400
ctcctccccg gtcctcacta ggcctcagtc ccggctgcgg gaatgcagcc accacaggca 86460
caccaggcag cccagaccca gccagcctgc agtgcccaag cccacattct ggagcagagc 86520
aggctgtgtc tgggagagtc tgggctcccc accgcccccc cgcacacccc acccaccct 86580
gtccaggccc tatgcaggag ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta gggtctcact 86640
cacgtggctc ccctcctggg tgaaggggtc tcatgcccag atccccacag cagagctggt 86700
caaaggtgga ggcagtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcaggc tcctctagcc 86760
ctggctgccc tgctgtccct gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 86820
gcccataggt gctgcccaca ctcagttcac aggaagaaga taagctccag acccccaaga 86880
ctgggacctg ccttcctgcc accgcttgta gctccagacc tccgtgcctc ccccgaccac 86940
ttacacacgg gccagggagc tgttccacaa agatcaaccc caaaccggga ccgcctggca 87000
ctcgggccgc tgccacttcc ctctccattt gttcccagca cctctgtgct ccctccctcc 87060
tccctccttc aggggaacag cctgtgcagc ccctccctgc accccacacc ctggggaggc 87120
ccaaccctgc ctccagccct ttctcccccg ctgctcttcc tgcccatcca gacaaccctg 87180
gggtcccatc cctgcagcct acaccctggt ctccacccag acccctgtct ctccctccag 87240
acacccctcc caggccaacc ctgcacatgc aggccctccc cttttctgct gccagagcct 87300
cagtttctac cctctgtgcc tacccccctgc ctcctcctgc ccacaactcg agctcttcct 87360
ctcctggggc ccctgagcca tggcactgac cgtgcactcc cacccccaca ctgcccatgc 87420
cctcaccttc ctcctggaca ctctgacccc gctcccctct tggacccagc cctggtattt 87480
ccaggacaaa ggctcaccca agtcttcccc atgcaggccc ttgccctcac tgcccggtta 87540
cacggcagcc tcctgtgcac agaagcaggg agctcagccc ttccacaggc agaaggcact 87600
gaaagaaatc ggcctccagc accctgatgc acgtccgcct gtgtctctca ctgcccgcac 87660
ctgcagggag gctcggcact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggga 87720
gaatgcaggg ctcccagaca gcccagccct ctcgcaggcc tctcctggga agagacctgc 87780
agccaccact gaacagccac ggagcccgct ggatagtaac tgagtcagtg accgacctgg 87840
agggcagggg agcagtgaac cggagcccag accataggga cagagaccag ccgctgacat 87900
cccgagcccc tcactggcgg ccccagaaca ccgcgtggaa acagaacaga cccacattcc 87960
cacctggaac agggcagaca ctgctgagcc cccagcacca gccctgagaa acaccaggca 88020
acggcatcag agggggctcc tgagaaagaa aggaggggag gtctccttca ccagcaagta 88080
cttcccttga ccaaaaacag ggtccacgca actcccccag gacaaaggag gagccccctg 88140
tacagcactg ggctcagagt cctctcccac acaccctgag tttcagacaa aaacccccctg 88200
gaaatcatag tatcagcagg agaactagcc agagacagca agaggggact cagtgactcc 88260
cgcggggaca ggaggatttt gtgggggctc gtgtcactgt gaggatattg tagtagtacc 88320
agctgctata cccacagtga cacagcccca ttcccaaagc cctgctgtaa acgcttccac 88380
ttctggagct gaggggctgg ggggagcgtc tgggaagtag ggcctagggg tggccatcaa 88440
tgcccaaaac gcaccagact ccccccccaga catcacccca ctggccagtg agcagagtaa 88500
acagaaaatg agaagcagct gggaagcttg cacaggcccc aaggaaagag ctttggcggg 88560
tgtgcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggcctt ttgctgtttc tgctttcctg 88620
tgcagatagt tccataaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtgagc ccaggaggac 88680
agtgtgggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgctatc ctacactgtc atctttcaag 88740
agtttgccct gtgcccacaa tgctgcatca tgggatgctt aacagctgat gtagacacag 88800
ctaaagagag aatcagtgaa atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg 88860
tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtgcctgatg caagggcaaa gtacagtgtg 88920
taccttcagg ctgggcacag acactctgaa aagccttggc aggaactccc tgcaacaaag 88980
cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gccctccctg agagcctcat gggcaaagat 89040
gtgcacaaca ggtgtttctc atagccccaa actgagaatg aagcaaacag ccatctgaag 89100

gaaaacaggc aaataaacga tggcaggttc atgaaatgca aacccagaca gccagaagga 89160
caacagtgag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgctg agtaattgga 89220
gtaacaaagg aaagtccaaa aaatactttc aatgtgattt cttctaaata aaatttacag 89280
ccggcaaaat gaactatctt cttaagggat aaactttcca ctaggaaaac tataaggaaa 89340
atcaagaaaa ggatgatcac ataaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 89400
ggtatgaact gagacacaca gggttggcaa gtctcctaac aagaacagaa caaatacatt 89460
acagtacctt gaaaacagca gttaaaattc taaattgcaa gaagaggaaa atgcacacag 89520
ctgtgtttag aaaattctca gtccagcact gttcataata gcaaagacat taacccaggt 89580
tggataaata aacgatgaca caggcaattg cacaatgata cagacataca ttcagtatat 89640
gagacattga tgatgtatcc ccaaagaaat gactttaaag agaaaaggcc tgatatgtgg 89700
tggcactcac ctccctgggc atccccggac aggctgcagg cacactgtgt ggcagggcag 89760
gctggtacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggcacagag ccgtatcccc 89820
ccgaggacat ataccccaa ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactcag 89880
ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cgcccatgca cagggaggca gagcccagct 89940
cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcaggcacag agcatgggct 90000
gggaggaggg gcagggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 90060
tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacctc acctggcctg 90120
gacctcacct ggcctagacc tcacctctgg gcttcacctg agctcggcct cacctgactt 90180
ggaccttgcc tgtcctgagc tcacatgatc tgggcctcac ctgacctggg tttcacctga 90240
cctgggcttc acctgacctg ggcctcatct gacctgggcc tcactggcct ggacctcacc 90300
tggcctgggc ttcacctggc ctcaggcctc atctgcacct gctccaggtc ttgctggaac 90360
ctcagtagca ctgaggctgc aggggctcat ccagggttgc agaatgactc tagaacctcc 90420
cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggcccag ggaatataaa aagcctgaat 90480
gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 90540
agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagcctc agggcacagg tgggcacgga 90600
cactgtccac ctaagccagg ggcagacccg agtgtccccg cagtagacct gagagcgctg 90660
ggcccacagc ctccctcgg tgccctgcta cctcctcagg tcagccctgg acatcccggg 90720
tttccccagg cctggcggta ggtttggggt gaggtctgtg tcactgtggt attacgattt 90780
ttggagtggt tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctgggaac 90840
cttctgccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat tttgactgag 90900
gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtgca gcccgtgacc caaacacaca 90960
gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccaccc tgagctcctg cctgccagcc 91020
ctggagacca tgaaacagat ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtccaa 91080
caggtctgca tcgctgctgc cctccaatac cagtccggat ggggacaggg ctggcccaca 91140
ttaccatttg ctgccatccg gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctgggccac 91200
atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gagtaggggc accaggaagg tggggctggc 91260
cctgtgcact gtccctgccc ctgtggtccc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc 91320
tcctgggtca tttccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtccatca 91380
tcctgcctgg ccgtcctgag tcctgcgcct ttccaaacct cacccgggaa gccaacagag 91440
gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac cttccagaaa tctctgtctc tctccccagt 91500
gggcaccctc ttccagggca gtcctcagtg atatcacagt gggaacccac atctggatcg 91560
ggactgcccc cagaacacaa gatggcccac agggacagcc ccacagccca gcccttccca 91620
gacccctaaa aggcgtccca ccccctgcat ctgccccagg gctcaaactc caggaggact 91680
gactcctgca caccctcctg ccagacatca cctcagcccc tcctggaagg gacaggagcg 91740
cgcaagggtg agtcagaccc tcctgccctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggtc 91800
tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atgggggccc cagacgcctg gaccagggcc 91860
tgcgtgggaa aggcctctgg gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tcctactgtg 91920
tgactacagt aactaccaca gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg 91980
tttatgcaca cttctccgct cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt 92040
ctgcccagac cctcggcctc tagggacatc ttggccatga cagcccatgg gctggtgccc 92100
cacacatcgt ctgccttcaa acaagggctt cagagggctc tgaggtgacc tcactgatga 92160
ccacaggtgc cctggcccct tccccaccag ctgcaccaga ccccgtcatg acagatgccc 92220
cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tccttccaac 92280
acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggttggaat caagaggaca gcatccccca 92340
ggctcccaac aggcaggact cccacaccct cctctgagag gccgctgtgt tccgtagggc 92400
caggctgcag acagtccccc tcacctgcca ctagacaaat gcctgctgta gatgtcccca 92460
cctggaaaat accactcatg gagcccccag ccccaggtac agctgtagag agagtctctg 92520
aggcccctaa gaagtagcca tgcccagttc tgccgggacc ctcggccagg ctgacaggag 92580
tggacgctgg agctgggccc atactgggcc acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 92640
gcacatgccg gggagcaccc agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag 92700
gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccccacg 92760
tccccagtcc tgggggcccc tggcacagct gtctggaccc tctctattcc ctgggaagct 92820
cctcctgaca gccccgcctc cagttccagg tgtggttatt gtcagggggt gtcagactgt 92880
ggtggataca gctatggtta ccacagtggt gctgcccata gcagcaacca ggccaagtag 92940
acaggcccct gctgtgcagc cccaggcctc cagctcacct gcttctcctg gggctctcaa 93000
ggctgctgtt ttctgcactc tcccctctgt ggggagggtt ccctcagtgg gagatctgtt 93060
ctcaacatcc cacggcctca ttcctgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc 93120

cgcggctaag atagggtggg cagcctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 93180
actgtgccta gtggggcact ggctcccaaa caacgcagtc cttgccaaaa tccccacggc 93240
ctccccgct aggggctggc ctgatctcct gcagtcctag gaggctgctg acctccagaa 93300
tggctccgtc cccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggctgcag actgggaggc 93360
cacccctcc ttcccagggt tcactgcagg tgaccagggc aggaaatggc ctgaacacag 93420
ggataaccgg gccatccccc aacagagtcc acccctcct gctctgtacc ccgcaccccc 93480
caggccagcc catgacatcc gacaacccca caccagagtc actgcccggt gctgccctag 93540
ggaggacccc tcagccccca ccctgtctag aggactgggg aggacaggac acgccctctc 93600
cttatggttc ccccacctgg ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct 93660
tgcctgattg gcccccagga gcccagaact tctctccagg gaccccagcc cgagcacccc 93720
cttacccagg acccagccct gcccctcctc ccctctgctc tcctctcatc accccatggg 93780
aatccagaat ccccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac 93840
caccaggcag gaggctctgt ctttgtgaac ccagggaggt gccagcctcc tagagggtat 93900
ggtccaccct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacggtgt 93960
gggggagggc tcagggcccc gcgggtgctc catcttggat gagcctatct ctctcaccca 94020
cggactcgcc cacctcctct tcaccctggc cacacgtcgt ccacaccatc ctaagtccca 94080
cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagaggctg gggtgcaggg gggccgactg 94140
ggcagcttcg gggagggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaagaggc ccccctcccc 94200
tgggtccagg atcctcctct gggacccccg gatcccatcc cctccaggct ctgggaggag 94260
aagcaggatg ggagaatctg tgcgggaccc tctcacagtg gaatacctcc acagcggctc 94320
aggccagata caaaagcccc tcagtgagcc ctccactgca gtgctgggcc tgggggcagc 94380
cgctcccaca caggatgaac ccagcacccc gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc 94440
catgaaggag caggatatgg gacccccgat acaggcacag acctcagctc cattcaggac 94500
tgccacgtcc tgccctggga ggaacccctt tctctagtcc ctgcaggcca ggaggcagct 94560
gactcctgac ttggacgcct attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 94620
gggatgagga cgccccgtca aggccagaaa agaccaagtt gcgctgagcc cagcaaggga 94680
aggtccccaa acaaaccagg aagtttctga aggtgtctgt gtcacagtgg agtatagcag 94740
ctcgtcccac agtgacactc gccaggccag aaaccccatc ccaagtcagc ggaatgcaga 94800
gagagcaggg aggacatgtt taggatctga ggccgcacct gacacccagg ccagcagacg 94860
tctcctgtcc acggcaccct gccatgtcct gcatttctgg aagaacaagg gcaggctgaa 94920
gggggtccag gaccaggaga tgggtccgct ctacccagag aaggagccag gcaggacaca 94980
agccccctcc ccattgaggc tgacctgccc agagggtcct gggcccaccc aacacaccgg 95040
ggcggaatgt gtgcaggcct cggtctctgt gggtgttccg ctagctgggg ctcacagtgc 95100
tcaccccaca cctaaaacga gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgcccaca 95160
agcccagccc ccacccagga ggccccagag cacagggcgc cccgtcggat tctgaacagc 95220
cccgagtcac agtgggtata actggaacta ccactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 95280
tctcctggcc acagtcggag gccccgccag agaggggagc agccacccca aacccatgtt 95340
ctgccggctc ccatgacccc gtgcacctgg agccccacgg tgtccccact ggatgggagg 95400
acaagggccg ggggctccgg cgggtcgggg caggggcttg atggcttcct tctgccgtgg 95460
ccccattgcc cctggctgga gttgaccctt ctgacaagtg tcctcagaga gtcagggatc 95520
agtggcacct cccaacatca accccacgca gcccaggcac aaaccccaca tccagggcca 95580
actccaggaa cagagacacc ccaataccct gggggacccc gaccctgatg actcccgtcc 95640
catctctgtc cctcacttgg ggcctgctgc ggggcgagca cttgggagca aactcaggct 95700
taggggacac cactgtgggc ctgacctcga gcaggccaca gacccttccc tcctgccctg 95760
gtgcagcaca gactttgggg tctgggcagg gaggaacttc tggcaggtca ccaagcacag 95820
agcccccagg ctgaggtggc cccaggggga accccagcag gtggcccact acccttcctc 95880
ccagctggac cccatgtctt ccccaagata ggggtgccat ccaaggcagg tcctccatgg 95940
agccccctc aggctcctct ccagacccca ctgggcctca gtccccactc taggaatgca 96000
gccaccacgg gcacaccagg cagcccaggc ccagccaccc tgcagtgccc aagcccacac 96060
cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggctgggctc cccaccccca cccccacctg 96120
cacaccccac ccacccttgc ccgggccccc tgcaggaggg tcagagcccc catgggatat 96180
ggacttaggg tctcactcac gcacctcccc tcctgggaga aggggtctca tgcccagatc 96240
cccccagcag cgctggtcac aggtagaggc agtggcccca gggccaccct gacctggccc 96300
ctcaggctcc tctagccctg gctgccctgc tgtccctggg aggcctgggc tccaccagac 96360
cacaggtcta gggcaccgcc cacactgggg ccgcccacac acagctcaca ggaagaagat 96420
aagctccaga cccccaggcc cgggacctgc cttgctgcta cgacttcctg ccccagacct 96480
cgttgccctc ccccgtccac ttacacacag gccaggaagc tgttcccaca cagaccaacc 96540
ccagacgggg accacctggc actcaggtca ctgccatttc cttctccatt cacttccaat 96600
gcctctgtgc ttcctccctc ctccttcctt cgggggagca ccctgtgcag ctcctccctg 96660
cagtccacac cctggggaga cccgaccctg cagcccacac cctggggaga cctgaccctc 96720
ctccagccct ttctcccccg ctgctcttgc cacccaccaa gacagccctg gggtcctgtc 96780
cctacagccc ccacccagtt ctctacctag acccgtcttc ctcccctctaa acacctctcc 96840
caggccaacc ctacacctgc aggccctccc ctccactgcc aaagaccctc agtttctcct 96900
gcctgtgccc acccccgtgc tcctcctgcc cacagctcga gctcttcctc tcctagggcc 96960
cctgagggat ggcattgacc gtgccctcgc acccacacac tgcccatgcc ctcacattcc 97020
tcctggccac tccagcccca ctcccctctc aggcctggct ctggtatttc tgggacaaag 97080
ccttacccaa gtctttccca tgcaggcctg ggcccttacc ctcactgccc ggttacaggg 97140

```
cagcctcctg tgcacagaag cagggagctc agcccttcca caggcagaag gcactgaaag 97200
aaatcggcct ccagcgcctt gacacacgtc tgcctgtgtc tctcactgcc cgcacctgca 97260
gggaggctcg gcactccctc taaagacgag ggatccaggc agcagcatca caggagaatg 97320
cagggctacc agacatccca gtcctctcac aggcctctcc tgggaagaga cctgaagacg 97380
cccagtcaac ggagtctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 97440
ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccgagccc acaccatagg gccagaggac 97500
agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtcccacaa caccccatgg aaagaggaca 97560
gacccacagt cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccaacc 97620
aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 97680
cttcaccagc aggcgcttcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 97740
aggaggagcc ccttgttcag cactgggctc agagtcctct ccaagacacc cagagtttca 97800
gacaaaaacc ccctggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 97860
gggctcagtg acacccgcag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 97920
tattgtacta atggtgtatg ctatacccac agtgacacag ccccattccc aaagccctac 97980
tgcaaacgca ttccacttct ggggctgagg ggctggggga gcgtctggga aatagggctc 98040
aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactcccct ccatacatca cacccaccag 98100
ccagcgagca gagtaaacag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggccccaa 98160
ggaaagagct ttggcgggtg tgtaagaggg gatgcgggca gagcctgagc agggcctttt 98220
gctgtttctg ctttcctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 98280
gagtgagccc aggaggacag cgtgggaaga gcacagggaa ggaggagcag ccgctatcct 98340
acactgtcat ctttcgaaag tttgccttgt gcccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa 98400
cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat ggatttgcag cacagatctg 98460
aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 98520
aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac tctgaaaagc 98580
cctggcagga actccctgtg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 98640
ccctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacaggtgt ttctcatagc cccaaactga 98700
gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 98760
atgcaaaccc agacagccac aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctggttgagt 98820
tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaactc caaaaaatac tttcaatgtg 98880
atttcttcta aataaaattt acaccctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt 98940
cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtggtgg 99000
ttacttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 99060
taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt 99120
gcaagaagag gaaaatgcac acagttgtgt ttagaaaatt ctcagtccag cactgttcat 99180
aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 99240
gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atccccaaat aaacgacttt 99300
aaagagataa agggctgatg tgtggtggca ttcacctccc tgggatcccc ggacaggttg 99360
caggctcact gtgcagcagg gcaggcgggt acctgctggc agttcctggg gcctgatgtg 99420
gagcaagcgc agggccatat atcccggagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 99480
caactcagcc acactcccca ggcagagccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 99540
gcccagcacc tccgcagcca gcaccacctg cgcacgggcc accaccttgc aggcacagag 99600
tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcacccagag aaaactgcag 99660
acgcctcaca catccacctc agcctcccct gacctggacc tcactggcct gggcctcact 99720
taacctgggc ttcacctgac cttggcctca cctgacttgg acctcgcctg tcccaagctt 99780
tacctgacct gggcctcaac tcacctgaac gtctcctgac ctgggtttaa cctgtcctgg 99840
aactcacctg gccttggctt cccctgacct ggacctcatc tggcctgggc ttcacctggc 99900
ctgggcctca cctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacctggcct ggacttcacc 99960
tggcctgggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcg ggcctcacct gcacctgctc 100020
caggtcttgc tggagcctga gtagcactga gggtgcagaa gctcatccag ggttggggaa 100080
tgactctaga agtctcccac atctgacctt tctgggtgga ggcagctggt ggccctggga 100140
atataaaaat ctccagaatg atgactctgt gatttgtggg caacttatga acccgaaagg 100200
acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag 100260
gacacaggtg ggcacggaca ctatccacat aagcgaggga tagacccgag tgtccccaca 100320
gcagacctga gagcgctggg cccacagcct cccctcagag ccctgctgcc tcctccggtc 100380
agccctggac atcccaggtt tccccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgtc 100440
actgtggtat tacgatattt tgactggtta ttataaccac agtgtcacag agtccatcaa 100500
aaacccatgc ctggaagctt cccgccacag ccctccccat ggggccctgc tgcctcctca 100560
ggtcagcccc ggacatcccg ggtttcccca ggctgggcgg taggtttggg gtgaggtctg 100620
tgtcactgtg gtattactat ggttcgggga gttattataa ccacagtgtc acagagtcca 100680
tcaaaaaccc atccctggga gcctcccgcc acagccctcc ctgcagggga ccggtacgtg 100740
ccatgttagg attttgatcg aggagacagc accatgggta tggtggctac cacagcagtg 100800
cagcctgtga cccaaacccg cagggcagca ggcacgatgg acaggcccgt gactgaccac 100860
gctgggctcc agcctgccag ccctggagat catgaaacag atggccaagg tcaccctaca 100920
ggtcatccag atctggctcc gaggggtctg catcgctgct gccctcccaa cgccagtcca 100980
aatgggacag ggacggcctc acagcaccat ctgctgccat caggccagcg atcccagaag 101040
cccctccctc aaggctgggc acatgtgtgg acactgagag ccctcatatc tgagtagggg 101100
caccaggagg gaggggctgg ccctgtgcac tgtccctgcc cctgtggtcc ctggcctgcc 101160
```

tggccctgac acctgagcct ctcctgggtc atttccaaga cagaagacat tcctggggac 101220
agccggagct gggcgtcgct catcctgccc ggccgtcctg agtcctgctc atttccagac 101280
ctcaccgggg aagccaacag aggactcgcc tcccacattc agagacaaag aaccttccag 101340
aaatccctgc ctctctcccc agtggacacc ctcttccagg acagtcctca gtggcatcac 101400
agcggcctga gatccccagg acgcagcacc gctgtcaata ggggccccaa atgcctggac 101460
cagggcctgc gtgggaaagg cctctggcca cactcgggct ttttgtgaag ggccctcctg 101520
ctgtgtgact acagtaacta ccatagtgat gaacccagtg gcaaaaactg gctggaaacc 101580
caggggctgt gtgcacgcct cagcttggag ctctccagga gcacaagagc cgggcccaag 101640
gatttgtgcc cagaccctca gcctctaggg acacctgggt catctcagcc tgggctggtg 101700
ccctgcacac catcttcctc caaatagggg cttcagaggg ctctgaggtg acctcactca 101760
tgaccacagg tgacctggcc cttccctgcc agctatacca gaccctgtct tgacagatgc 101820
cccgattcca acagccaatt cctgggaccc tgaatagctg tagacaccag cctcattcca 101880
gtacctcctg ccaattgcct ggattcccat cctggctgga atcaagaagg cagcatccgc 101940
caggctccca acaggcagga ctcccgcaca ccctcctctg agaggccgct gtgttccgca 102000
gggccaggcc ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc 102060
cccacctgga aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagacagtc 102120
ctcgaggccc ctaagaagga gccatgccca gttctgccgg gaccctcggc caggccgaca 102180
ggagtggacg ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag 102240
gagagcacat gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca 102300
ggaggctgca gaggcctctc cagggagaca ctgtgcatgt ctggtaccta agcagccccc 102360
cacgtcccca gtcctggggg cccctggctc agctgtctgg gccctccctg ctccctggga 102420
agctcctcct gacagccccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg cgatgtcaga 102480
ctgtggtgga tatagtggct acgattacca cagtggtgcc gcccatagca gcaaccaggc 102540
caagtagaca ggcccctgct gcgcagcccc aggcatccac ttcacctgct tctcctgggg 102600
ctctcaaggc tgctgtctgt cctctggccc tctgtgggga gggttccctc agtgggaggt 102660
ctgtgctcca gggcagggat gattgagata gaaatcaaag gctggcaggg aaaggcagct 102720
tcccgccctg agaggtgcag gcagcaccac ggagccacgg agtcacagag ccacggagcc 102780
cccattgtgg gcatttgaga gtgctgtgcc cccggcaggc ccagccctga tggggaagcc 102840
tgtcccatcc cacagcccgg gtcccacggg cagcgggcac agaagctgcc aggttgtcct 102900
ctatgatcct catccctcca gcagcatccc ctccacagtg gggaaactga ggcttggagc 102960
accacccggc cccctggaaa tgaggctgtg agcccagaca gtgggcccag agcactgtga 103020
gtaccccggc agtacctggc tgcagggatc agccagagat gccaaaccct gagtgaccag 103080
cctacaggag gatccggccc cacccaggcc actcgattaa tgctcaaccc cctgccctgg 103140
agacctcttc cagtaccacc agcagctcag cttctcaggg cctcatccct gcaaggaagg 103200
tcaagggctg ggcctgccag aaacacagca ccctccctag ccctggctaa gacagggtgg 103260
gcagacggct gtggacggga catattgctg gggcatttct cactgtcact tctgggtggt 103320
agctctgaca aaaacgcaga ccctgccaaa atccccactg cctcccgcta ggggctggcc 103380
tggaatcctg ctgtcctagg aggctgctga cctccaggat ggctccgtcc ccagttccag 103440
ggcgagagca gatcccaggc aggctgtagg ctgggaggcc acccctgccc ttgccggggt 103500
tgaatgcagg tgcccaaggc aggaaatggc atgagcacag ggatgaccgg gacatgcccc 103560
accagagtgc gccccttcct gctctgcacc ctgcaccccc caggccagcc cacgacgtcc 103620
aacaactggg cctgggtggc agccccaccc agacaggaca gacccagcac cctgaggagg 103680
tcctgccagg gggagctaag agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacaggca 103740
cagatgtcag ctccatccag gaccacccag cccacaccct gagaggaacg tctgtctcca 103800
gcctctgcag gtcgggaggc agctgacccc tgacttggac ccctattcca gacaccagac 103860
agaggcgcag gccccccaga accagggttg agggacgccc cgtcaaagcc agacaaaacc 103920
aaggggtgtt gagcccagca agggaaggcc cccaaacaga ccaggaggtt tctgaaggtg 103980
tctgtgtcac agtggggtat agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa 104040
accccattcc aagtcagcgg aagcagagag agcagggagg acacgtttag gatctgagac 104100
tgcacctgac acccaggcca gcagacgtct cccctccagg gcaccccacc ctgtcctgca 104160
tttctgcaag atcaggggcg gcctgagggg gggtctaggg tgaggagatg ggtcccctgt 104220
acaccaagga ggagttaggc aggtcccgag cactctcccc attgaggctg acctgcccag 104280
agagtcctgg gcccacccca cacaccgggg cggaatgtgt gcaggcctcg gtctctgtgg 104340
gtgttccgct agctggggct cacagtgctc accccacacc taaaatgagc cacagcctcc 104400
ggagcccccg caggagaccc cgcccacaag cccagccccc acccaggagg ccccagagct 104460
cagggcgccc cgtcggattc cgaacagccc cgagtcacag cgggtataac cggaaccacc 104520
actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtggccac tgccggaggc cccgccagag 104580
agggcagcag ccactctgat cccatgtcct gccggctccc atgaccccca gcacgcggag 104640
ccccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg ggtcggggca 104700
ggggcttgat cgcatccttc tgccgtggct ccagtgcccc tggctggagt tgacccttct 104760
gacaagtgtc ctcagagaga caggcatcac cggcgcctcc caacatcaac cccaggcagc 104820
acaggcacaa accccacatc cagagccaac tccaggagca gagacacccc aataccctgg 104880
gggaccccga ccctgatgac ttcccactgg aattcgccgt agagtccacc aggaccaaag 104940
accctgcctc tgcctctgtc cctcactcag gacctgctgc cgggcgaggc cttgggagca 105000
gacttgggct taggggacac cagtgtgacc ccgaccttga ccaggacgca gacctttcct 105060
tcctttcctg gggcagcaca gactttgggg tctgggccag gaggaacttc tggcaggtcg 105120
ccaagcacag aggccacagg ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 105180

```
cccttcctcc cagctggacc ccatgtcctc cccaagataa gggtgccatc caaggcaggt 105240
gctccttgga gccccattca gactcctccc tggaccccac tgggcctcag tcccagctct 105300
ggggatgaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaggcc cagccaccct gcagtgccca 105360
agcacacact ctggagcaga gcagggtgcc tctgggaggg gctgagctcc ccaccccacc 105420
cccacctgca caccccaccc acccctgccc agcggctctg caggagggtc agagccccac 105480
atggggtatg gacttagggt ctcactcacg tggctcccat catgagtgaa ggggcctcaa 105540
gcccaggttc ccacagcagc gcctgtcgca agtggaggca gaggcccgag ggccaccctg 105600
acctggtccc tgaggttcct gcagcccagg ctgccctgct gtccctggga ggcctgggct 105660
ccaccagacc acaggtccag ggcaccgggt gcaggagcca cccacacaca gctcacagga 105720
agaagataag ctccagaccc ccagggccag aacctgcctt cctgctactg cttcctgccc 105780
cagacctggg cgccctcccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 105840
aacaacccca aaccaggacc gcctggcact caggtggctg ccatttcctt ctccatttgc 105900
tcccagcgcc tctgtcctcc ctggttcctc cttcggggga acagcctgtg cagccagtcc 105960
ctgcagccca caccctgggg agacccaacc ctgcctgggg cccttccaac cctgctgctc 106020
ttactgccca cccagaaaac tctggggtcc tgtccctgca gtccctaccc tggtctccac 106080
ccagacccct gtgtatcact ccagacaccc ctcccaggca aaccctgcac ctgcaggccc 106140
tgtcctcttc tgtcgctaga gcctcagttt ctccccccctg tgcccacacc ctacctcctc 106200
ctgcccacaa ctctaactct tcttctcctg gagcccctga gccatggcat tgaccctgcc 106260
ctcccaccac ccacagccca tgccctcacc ttcctcctgg ccactccgac cccgcccccc 106320
ctcaggccaa gccctggtat ttccaggaca aaggctcacc caagtctttc ccaggcaggc 106380
ctgggctctt gccctcactt cccggttaca cgggagcctc ctgtgcacag aagcagggag 106440
ctcagccctt ccacaggcag aaggcactga aagaaatcgg cctccagcac cttgacacac 106500
gtccgcccgt gtctctcact gcccgcacct gcagggaggc tccgcactcc ctctaaagac 106560
aagggatcca ggcagcagca tcacgggaga atgcagggct cccagacatc ccagtcctct 106620
cacaggcctc tcctgggaag agacctgcag ccaccaccaa acagccacag aggctgctgg 106680
atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcaggggag cagtgagccg gagcccatac 106740
catagggaca gagaccagcc gctgacatcc cgagctcctc aatggtggcc ccataacaca 106800
cctaggaaac ataacacacc cacagcccca cctggaacag ggcagagact gctgagcccc 106860
cagcaccagc cccaagaaac accaggcaac agtatcagag ggggctcccg agaaagagag 106920
gaggggagat ctccttcacc atcaaatgct tcccttgacc aaaaacaggg tccacgcaac 106980
tcccccagga caaaggagga gccccctata cagcactggg ctcagagtcc tctctgagac 107040
accctgagtt tcagacaaca acccgctgga atgcacagtc tcagcaggag aacagaccaa 107100
agccagcaaa agggacctcg gtgacaccag tagggacagg aggattttgt gggggctcgt 107160
gtcactgtga ggatattgta gtggtggtag ctgctactcc cacagtgaca cagacccatt 107220
cccaaagccc tactgcaaac acacccactc ctggggctga ggggctgggg gagcgtctgg 107280
gaagtagggt ccaggggtgt ctatcaatgt ccaaaatgca ccagactccc cgccaaacac 107340
caccccacca gccagcgagc agggtaaaca gaaaatgaga ggctctggga agcttgcaca 107400
ggccccaagg aaagagcttt ggcgggtgtg caagagggga tgcaggcaga gcctgagcag 107460
ggccttttgc tgtttctgct ttcctgtgca gagagttcca taaactggtg ttcaagatca 107520
gtggctggga atgagcccag gagggcagtc tgtgggaaga gcacagggaa ggaggagcag 107580
ccgctatcct acactgtcat ctttcaaaag tttgccttgt gaccacacta ttgcatcatg 107640
ggatgcttaa gagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat gaatttgcag 107700
catagatctg aataaactct ccagaatgtg gagcagtaca gaagcaaaca cacagaaagt 107760
gcctgatgca aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgctgg gcacagacac 107820
tctgaaaagc cttggcagga tctccctgcg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc 107880
ccagagccct ccctgagagc gtcatgggga aagatgtgca gaacagctga ttatcataga 107940
ctcaaactga gaacagagca aacgtccatc tgaagaacag tcaaataagc aatggtaggt 108000
tcatgcaatg caaacccaga cagccagggg acaacagtag agggctacag gcggctttgc 108060
ggttgagttc atgacaatgc tgagtaattg gagtaacaga ggaaagccca aaaaatactt 108120
ttaatgtgat ttcttctaaa taaaatttac accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg 108180
ataaactttc ccctggaaaa actacaagga aaattaagaa aacgatgatc acataaacac 108240
agttgtggtt acttctactg gggaaggaag agggtatgag ctgagacaca cagagtcggc 108300
aagtctccaa gcaagcacag aacgaataca ttacagtacc ttgaatacag cagttaaact 108360
tctaaatcgc aagaacagga aaatgcacac agctgtgttt agaaaattct cagtccagca 108420
ctattcataa tagcaaagac attaacccag gttggataaa taaatgatga cacaggcaat 108480
tgcacaatga tacagacata catttagtac atgagacatc gatgatgtat ccccaaagaa 108540
atgactttaa agagaaaagg cctgatgtgt ggtggcactc acctccctgg gatccccgga 108600
caggttgcag gcacactgtg tggcagggca ggctggtaca tgctggcagc tcctggggcc 108660
tgatgtggag caagcgcagg gctgtatacc cccaaggatg gcacagtcag tgaattccag 108720
agagaagcag ctcagccaca ctgcccaggc agagcccgag agggacgccc acgtacaggg 108780
aggcagagcc cagctcctcc acagccacca ccacctgtgc acgggccacc accttgcagg 108840
cacagagtgg gtgctgagag gaggggcagg gacaccaggc agggtgagca cccagagaaa 108900
actgcagaag cctcacacat ccacctcagc ctcccctgac ctggacctca cctggtctgg 108960
acctcacctg gcctgggcct cacctgacct ggacctcacc tggcctgggc ttcacctgac 109020
ctggacctca cctggcctcc ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tggaacctga 109080
gtagcactga ggctgcagaa gctcatccag ggttggggaa tgactctgga actctcccac 109140
atctgacctt tctgggtgga ggcatctggt ggccctggga atataaaaag ccccagaatg 109200
```

```
gtgcctgcgt gatttggggg caatttatga acccgaaagg acatggccat ggggtgggta 109260
gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag gacacagttg gacgcggaca 109320
ctatccacat aagcgaggga cagacccgag tgttcctgca gtagacctga gagcgctggg 109380
cccacagcct cccctcggtg ccctgctgcc tcctcaggtc agccctggac atcccgggtt 109440
tccccaggcc agatggtagg tttgaagtga ggtctgtgtc actgtggtat tatgattacg 109500
tttgggggag ttatcgttat acccacagca tcacacggtc catcagaaac ccatgccaca 109560
gccctccccg caggggaccg ccgcgtgcca tgttacgatt ttgatcgagg acacagcgcc 109620
atgggtatgg tggctaccac agcagtgcag cccatgaccc aaacacacag ggcagcaggc 109680
acaatggaca ggcctgtgag tgaccatgct gggctccagc ccgccagccc cggagaccat 109740
gaaacagatg gccaaggtca ccccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggtctgcat 109800
cgctgctgcc ctctaacacc agcccagatg gggacaaggc caaccccaca ttaccatctc 109860
ctgctgtcca cccagtggtc ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 109920
cctgagagca ccccatgtca gagtaggggc agcagaaggg cggggctggc cctgtgcact 109980
gtccctgcac ccatggtccc tcgcctgcct ggccctgaca cctgagcctc ttctgagtca 110040
tttctaagat agaagacatt cccggggaca gccggagctg ggcgtcgctc atcccgcccg 110100
gccgtcctga gtcctgcttg tttccagacc tcaccaggga agccaacaga ggactcacct 110160
cacacagtca gagacaaaga accttccaga aatccctgtc tcactcccca gtgggcacct 110220
tcttccagga cattcctcgg tcgcatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggcc 110280
cccagaacac aagatggccc atggggacag ccccacaacc caggccttcc cagaccccta 110340
aaaggcgtcc caccccctgc acctgcccca gggctaaaaa tccaggaggc ttgactcccg 110400
catacctcc agccagacat cacctcagcc ccctcctgga ggggacagga gcccgggagg 110460
gtgagtcaga cccacctgcc ctcgatggca ggcggggaag attcagaaag gcctgagatc 110520
cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg ccccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 110580
gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc ccctcctact gtgtgactac 110640
ggtgactacc acagtgatga aactagcagc aaaaactggc cggacaccca gggaccatgc 110700
acacttctca gcttggagct ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg tttgtagcca 110760
gaccctcggc ctctagggac accctggcca tcacagcgga tgggctggtg ccccacatgc 110820
catctgctcc aaacaggggc ttcagagggc tctgaggtga cttcactcat gaccacaggt 110880
gccctggccc cttccccgcc agctacaccg aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca 110940
acagccaatt cctggggccc agaattgctg tagacaccag cctcgttcca gcacctcctg 111000
ccaattgcct ggattcacat cctggctgga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca 111060
acaggcagga ctcccgcaca ccctcctctg agaggccgct gtgttccgca gggccaggcc 111120
ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgtc cccacctgga 111180
aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgagggat 111240
ctaagaagga gccatgcgca gttctgccgg gaccctcggc caggccgaca ggagtggaca 111300
ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag gagagcacat 111360
gccggggagc acccagcctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca ggaggctgca 111420
gaggcctctc caggggggaca ctgtgcatgt ctggtccctg agcagccccc cacgtcccca 111480
gtcctggggg cccctggcac agctgtctgg accctccctg ttccctggga agctcctcct 111540
gacagccccg cctccagttc caggtgtggt tattgtcagg gggtgtcaga ctgtggtgga 111600
tacagctatg gttaccacag tggtgctgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 111660
ccctgctgtg cagccccagg cctccacttc acctgcttct cctggggctc tcaaggtcac 111720
tgttgtctgt actctgccct ctgtggggag ggttccctca gtgggaggtc tgttctcaac 111780
atcccagggc ctcatgtctg cacggaaggc caatggatgg gcaacctcac atgccgcggc 111840
taagataggg tgggcagcct ggcgggggac agtacatact gctggggtgt ctgtcactgt 111900
gcctagtggg gcactggctc ccaaacaacg cagtcctcgc caaaatcccc acagcctccc 111960
ctgctagggg ctggcctgat ctcctgcagt cctaggaggc tgctgacctc cagaatgtct 112020
ccgtccccag ttccagggcg agagcagatc ccaggccggc tgcagactgg gaggccaccc 112080
cctccttccc agggttcact ggaggtgacc aaggtaggaa atggccttaa cacagggatg 112140
actgcgccat cccccaacag agtcagcccc ctcctgctct gtaccccgca ccccccaggc 112200
cagtccacga aaaccagggc cccacatcag agtcactgcc tggcccggcc ctggggcgga 112260
cccctcagcc cccaccctgt ctagaggact tgggggggaca ggacacaggc cctctcctta 112320
tggttccccc acctgcctcc ggccgggacc cttggggtgt ggacagaaag gacacctgcc 112380
taattggccc ccaggaaccc agaacttctc tccagggacc ccagcccgag caccccctta 112440
cccaggaccc agccctgccc ctcctccccc ctgctctcct ctcatcaccc catgggaatc 112500
cggtatcccc aggaagccat caggaagggc tgaaggagga agcggggccg tgcaccaccg 112560
ggcaggaggc tccgtcttcg tgaacccagg gaagtgccag cctcctagag ggtatggtcc 112620
accctgcctg gggctcccac cgtggcaggc tgcggggaag gaccagggac ggtgtggggg 112680
agggctcagg gccctgcggg tgctcctcca tcttcggtga gcctcccccc tcacccaccg 112740
tcccgcccac ctcctctcca ccctggctgc acgtcttcca caccatcctg agtcctacct 112800
acaccagagc cagcaaagcc agtgcagaca aaggctgggg tgcaggggggg ctgccagggc 112860
agcttcgggg agggaaggat ggagggaggg gaggtcagtg aagaggcccc cttcccctgg 112920
gtccaggatc ctcctctggg acccccggat cccatcccct cctggctctg ggaggagaag 112980
caggatggga gaatctgtgc gggaccctct cacagtggaa tatccccaca gcggctcagg 113040
ccagacccaa aagcccctca gtgagccctc cactgcagtc ctgggcctgg gtagcagccc 113100
ctcccacaga ggacagaccc agcaccccga agaagtcctg ccaggggggag ctcagagcca 113160
tgaaagagca ggatatgggg tccccgatac aggcacagac ctcagctcca tccaggccca 113220
```

ccgggaccca ccatgggagg aacacctgtc tccgggttgt gaggtagctg gcctctgtct 113280
cggaccccac tccagacacc agacagaggg gcaggccccc caaaaccagg gttgagggat 113340
gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgacccca gcaagggaag gctcccaaac 113400
agacgaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtgggg tatagcagtg gctggtacca 113460
cagtgacact cgccaggcca gaaaccccgt cccaagtcag cggaagcaga gagagcaggg 113520
aggacacgtt taggatctga ggccgcacct gacacccagg gcagcagacg tctcccctcc 113580
agggcaccct ccaccgtcct gcgtttcttc aagaataggg gcggcctgag ggggtccagg 113640
gccaggcgat aggtcccctc taccccaagg aggagccagg caggacccga gcaccgtccc 113700
cattgaggct gacctgccca gacgggcctg ggcccacccc acacaccggg gcggaatgtg 113760
tgcaggcccc agtctctgtg ggtgttccgc tagctggggc ccccagtgct caccccacac 113820
ctaaagcgag ccccagcctc cagagccccc taagcattcc ccgcccagca gcccagcccc 113880
tgcccccacc caggaggccc cagagctcag ggcgcctggt cggattctga acagccccga 113940
gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc 114000
tggcagcagt cggaggcccc gccagagagg ggagcagccg gcctgaaccc atgtcctgcc 114060
ggttcccatg acccccagca cccagagccc cacggtgtcc ccgttggata atgaggacaa 114120
gggctggggg ctccggtggt ttgcggcagg gacttgatca catccttctg ctgtggcccc 114180
attgcctctg gctggagttg acccttctga caagtgtcct cagaaagaca gggatcaccg 114240
gcacctccca atatcaaccc caggcagcac agacacaaac cccacatcca gagccaactc 114300
caggagcaga gacaccccaa cactctgggg gaccccaacc gtgataactc cccactggaa 114360
tccgccccag agtctaccag gaccaaaggc cctgccctgt ctctgtccct cactcagggc 114420
ctcctgcagg gcgagcgctt gggagcagac tcggtcttag gggacaccac tgtgggcccc 114480
aactttgatg aggccactga cccttccttc ctttcctggg gcagcacaga ctttggggtc 114540
tgggcaggga agaactactg gctggtggcc aatcacagag cccccaggcc gaggtggccc 114600
caagaaggcc ctcaggaggt ggccactcca cttcctccca gctggacccc aggtcctccc 114660
caagataggg gtgccatcca aggcaggtcc tccatggagc ccccttcaga ctcctcccgg 114720
gaccccactg gacctcagtc cctgctctgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 114780
cccaggccca gccaccctgc agtgggcaag cccacactct ggagcagagc agggtgcgtc 114840
tgggaggggc taacctcccc acccccacc ccccatctgc acacagccac ctaccactgc 114900
ccagaccctc tgcaggaggg ccaagccacc atggggtatg gacttagggt ctcactcacg 114960
tgcctccccc cctgggagaa ggggcctcat gcccagatcc ctgcagcact agacacagct 115020
ggaggcagtg gccccagggc caccctgacc tggcatctaa ggctgctcca gcccagacag 115080
cactgccgtt cctgggaagc ctgggctcca ccagaccaca ggtccagggc acagcccaca 115140
ggagccaccc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagaccccag ggcgggacct 115200
gccttcctgc caccacttac acacaggcca gggagctgtt cccacacaga tcaaccccaa 115260
accgggactg cctggcacta gggtcactgc catttccctc tccattccct cccagtgcct 115320
ctgtgctccc tccttctggg gaacaccctg tgcagcccct ccctgcagcc cacacgctgg 115380
ggagacccca ccctgcctcg ggccttttct acctgctgca cttgccgccc acccaaacaa 115440
ccctgggtac gtgaccctgc agtcctcacc ctgatctgca accagacccc tgtccctccc 115500
tctaaacacc cctcccaggc caactctgca cctgcaggcc ctccgctctt ctgccacaag 115560
agcctcaggt tttcctacct gtgcccaccc cctaacccct cctgcccaca acttgagttc 115620
ttcctctcct ggagcccttg agccatggca ctgaccctac actcccaccc acacactgcc 115680
catgccatca ccttcctcct ggacactctg accccgctcc cctccctctc agacccggcc 115740
ctggtatttc caggacaaag gctcacccaa gtcttcccca tgcaggccct tgccctcact 115800
gcctggttac acgggagcct cctgtgcgca gaagcaggga gctcagctct tccacaggca 115860
gaaggcactg aaagaaatca gcctccagtg ccttgacaca cgtccgcctg tgtctctcac 115920
tgcctgcacc tgcagggagg ctccgcactc cctctaaaga tgagggatcc aggcagcaac 115980
atcacgggag aatgcagggc tcccagacag cccagccctc tcgcaggcct ctcctgggaa 116040
gagacctgca gccaccactg aacagccacg gaggtcgctg gatagtaacc gagtcagtga 116100
ccgacctgga gggcagggga gcagtgaacc ggagcccata ccatagggac agagaccagc 116160
cgctaacatc ccgagcccct cactggcggc cccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 116220
ccacagtccc acctggaaca gggcagacac tgctgagccc ccagcaccag ccccaagaaa 116280
cactaggcaa cagcatcaga gggggctcct gagaaagaga ggaggggagg tctccttcac 116340
catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg gtccacgcaa ctccccccagg acaaaggagg 116400
agccccctgt acagcactgg gctcagagtc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaac 116460
aacccgctgg aatgcacagt ctcagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 116520
cggtgacacc agtctcctgt agggacagga ggattttgtg ggggttcgtg tcactgtgag 116580
catattgtgg tggtgactgc tattcccaca gtgacacaac cccattccta aagccctact 116640
gcaaacgcac ccactcctgg gactgagggg ctgggggagc gtctgggaag tatggcctag 116700
gggtgtccat caatgcccaa aatgcaccag actctcccca agacatcacc ccaccagcca 116760
gtgagcagag taaacagaaa atgagaagca gctgggaagc ttgcacaggc cccaaggaaa 116820
gagctttggc aggtgtgcaa gaggggatgt gggcagagcc tcagcagggc cttttgctgt 116880
ttctgctttc ctgtgcagag agttccataa actggtattc aagatcaatg gctgggagtg 116940
agcccaggag gacagtgtgg gaagagcaca gggaaggagg agcagccgct atcctacact 117000
gtcatctttt gaaagtttgc cctgtgccca caatgctgca tcatgggatg cttaacagct 117060
gatgtagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgcagcacag atctgaataa 117120
atcctccaga atgtggagca gcacagaagc aagcacacag aaagtgcctg atgccaaggc 117180
aaagttcagt gggcaccttc aggcattgct gctgggcaca gacactctga aaagcactgg 117240

caggaactgc ctgtgacaaa gcagaaccct caggcaatgc cagccctaga gcccttcctg 117300
agaacctcat gggcaaagat gtgcagaaca gctgtttgtc atagccccaa actatggggc 117360
tggacaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acagacaaat aaacgatggc aggttcatga 117420
aatgcaaact aggacagcca gaggacaaca gtagagagct acaggcggct ttgcggttga 117480
gttcatgaca atgctgagta attggagtaa cagaggaaag cccaaaaaat acttttaatg 117540
tgatttcttc taaataaaat ttacacccgg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 117600
tttcccctgg aaaaactata aggaaaatca agaaaacgat gatcacataa acacagtggt 117660
ggttacttct actggggaag gaagagggta tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 117720
cctaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttgaaa acagcagtta aacttctaaa 117780
tcgcaagaag aggaaaatgc acacacctgt gtttagaaaa ttctcagtcc agcactgttc 117840
ataatagcaa agacattaac ccaggttgga taaataagcg atgacacagg caattgcaca 117900
atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgat gtatccccaa agaaatgact 117960
ttaaagagaa aaggcctgat gtgtggtggc aatcacctcc ctgggcatcc ccggacaggc 118020
tgcaggctca ctgtgtggca gggcaggcag gcacctgctg gcagctcctg gggcctgatg 118080
tggagcaggc acagagctgt atatccccaa ggaaggtaca gtcagtgcat tccagagaga 118140
agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca cacccatgca cagggaggca 118200
gagcccagca cctccgcagc caccaccacc tgcgcacggg ccaccacctt gcaggcacag 118260
agtgggtgct gagaggaggg gcagggacac caggcagggt gagcacccag agaaaactgc 118320
agaagcctca cacatccacc tcagcctccc ctgacctgga cctcacctgg cctgggcctc 118380
acctgacctg gacctcacct ggcctgggct tcacctggcc tgggcttcac ctgacctgga 118440
cctcacctgg cctcgggcct cacctggcct gggcttcacc tggcctgggc ttcacctgac 118500
ctggacctca cctggcctgg gcctcacctg acctggacct cacctggcct gggcttcacc 118560
tggcctgggc ttcacctggc ctgggcttca cctgacctgg acctcacctg gcctgggctt 118620
cacctgacct ggacctcacc tggcctcggg cctcacctgc acctgctcca ggtcttgctg 118680
gagcctgagt agcactgagg ctgtagggac tcatccaggg ttggggaatg actctgcaac 118740
tctcccacat ctgacctttc tgggtggagg cacctggtgg cccagggaat ataaaaagcc 118800
ccagaatgat gcctgtgtga tttgggggca atttatgaac ccgaaaggac atggccatgg 118860
ggtgggtagg gacagtaggg acagatgtca gcctgaggtg aagcctcagg acacaggtgg 118920
gcatggacag tgtccaccta agcgagggac agacccgagt gtccctgcag tagacctgag 118980
agcgctgggc ccacagcctc ccctcggggc cctgctgcct cctcaggtca gccctggaca 119040
tcccgggttt ccccaggcct ggcggtaggt ttgaagtgag gtctgtgtca ctgtggtatt 119100
actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaaa aactcatgcc 119160
tgggagcctc ccaccacagc cctccctgcg ggggaccgct gcatgccgtg ttaggatttt 119220
gatcgaggac acggcgccat gggtatggtg gctaccacag cagtgcagcc catgacccaa 119280
acacacgggg cagcagaaac aatggacagg cccacaagtg accatgatgg gctccagccc 119340
accagcccca gagaccatga aacagatggc caaggtcacc ctacaggtca tccagatctg 119400
gctccaaggg gtctgcatcg ctgctgccct cccaacgcca aaccagatgg agacagggcc 119460
ggccccatag caccatctgc tgccgtccac ccagcagtcc cggaagcccc tccctgaacg 119520
ctgggccacg tgtgtgaacc ctgcgagccc cccatgtcag agtaggggca gcaggagggc 119580
ggggctggcc ctgtgcactg tcactgcccc tgtggtccct ggcctgcctg gccctgacac 119640
ctgagcctct cctgggtcat ttccaagaca ttcccaggga cagccggagc tgggagtcgc 119700
tcatcctgcc tggctgtcct gagtcctgct catttccaga cctcaccagg gaagccaaca 119760
gaggactcac ctcacacagt cagagacaac gaaccttcca gaaatccctg tttctctccc 119820
cagtgagaga aaccctcttc cagggtttct cttctctccc accctcttcc aggacagtcc 119880
tcagcagcat cacagcggga acgcacatct ggatcaggac ggcccccaga acacgcgatg 119940
gcccatgggg acagcccagc ccttcccaga cccctaaaag gtatccccac cttgcacctg 120000
ccccagggct caaactccag gaggcctgac tcctgcacac cctcctgcca gatatcacct 120060
cagccccctc ctggagggga caggagcccg ggagggtgag tcagacccac ctgccctcaa 120120
tggcaggcgg ggaagattca gaaaggcctg agatccccag gacgcagcac cactgtcaat 120180
gggggcccca gacgcctgga ccagggcctg tgtgggaaag gcctctggcc acactcaggg 120240
gctttttgtg aagggccctc ctgctgtgtg actacggtgg taactcccac agtgatgaaa 120300
ccagcagcaa aaactgaccg gactcgcagg gtttatgcac acttctcggc tcggagctct 120360
ccaggagcac aagagccagg cccgagggtt tgtgcccaga ccctcggcct ctagggacac 120420
ccgggccatc ttagccgatg ggctgatgcc ctgcacaccg tgtgctgcca aacaggggct 120480
tcagagggct ctgaggtgac ttcactcatg accacaggtg ccctggtccc ttcactgcca 120540
gctgcaccag accctgttcc gagagatgcc ccagttccaa aagccaattc ctggggccgg 120600
gaattactgt agacaccagc ctcattccag tacctcctgc caattgcctg gattcccatc 120660
ctggctggaa tcaagagggc agcatccgcc aggctcccaa caggcaggac tcccacacac 120720
cctcctctga gaggccgctg tgttccgcag ggccaggccg cagacagttc ccctcacctg 120780
cccatgtaga aacacctgcc attgtcgtcc ccacctggca aagaccactt gtggagcccc 120840
cagccccagg tacagctgta gagagagtcc tcgaggcccc taagaaggag ccatgcccag 120900
ttctgccggg accctcggcc aggccgacag gagtggacgc tggagctggg cccacactgg 120960
gccacatagg agctcaccag tgagggcagg agagcacatg ccggggagca cccagcctcc 121020
tgctgaccag agacccgtcc cagagcccag gaggctgcag aggcctctcc agggggacac 121080
agtgcatgtc tggtccctga gcagccccca ggctctctag cactgggggc ccctggcaca 121140
gctgtctgga ccctccctgt tccctgggaa gctcctcctg acagccccgc ctccagttcc 121200
aggtgtggtt attgtcaggg ggtgccaggc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 121260

ggtgccgccc atagcagcaa ccaggccaag tagacagacc cctgccacgc agccccaggc 121320
ctccagctca cctgcttctc ctggggctct caaggctgct gtctgccctc tggccctctg 121380
tggggagggt tccctcagtg ggaggtctgt gctccagggc agggatgact gagatagaaa 121440
tcaaaggctg gcagggaaag gcagcttccc gccctgagag gtgcaggcag caccacagag 121500
ccatggagtc acagagccac ggagccccca gtgtgggcgt gtgagggtgc tgggctcccg 121560
gcaggcccag ccctgatggg gaagcctgcc ccgtcccaca gcccaggtcc ccaggggcag 121620
caggcacaga agctgccaag ctgtgctcta cgatcctcat ccctccagca gcatccactc 121680
cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc acccagcccc ctggaaacaa ggcggggagc 121740
ccagacagtg ggcccagagc actgtgtgta tcctggcact aggtgcaggg accacccgga 121800
gatccccatc actgagtggc cagcctgcag aaggacccaa ccccaaccag gccgcttgat 121860
taagctccat ccccctgtcc tgggaacctc ttcccagcgc caccaacagc tcggcttccc 121920
aggccctcat ccctccaagg aaggccaaag gctgggcctg ccaggggcac agtaccctcc 121980
cttgccctgg ctaagacagg gtgggcagac ggctgcagat aggacatatt gctggggcat 122040
cttgctctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cctaccaaaa tccccactgc 122100
ctcccctgct aggggctggc ctggtctcct cctgctgtcc taggaggctg ctgacctcca 122160
ggatggcttc tgtccccagt tctagggcca gagcagatcc caggcaggct gtaggctggg 122220
aggccacccc tgtccttgcc gaggttcagt gcaggcaccc aggacaggaa atggcctgaa 122280
cacagggatg actgtgccat gccctaccta agtccgcccc tttctactct gcaaccccca 122340
ctccccaggt cagcccatga cgaccaacaa cccaacacca gagtcactgc ctggccctgc 122400
cctggggagg acccctcagc ccccaccctg tctagaggag ttgggggggac aggacacagg 122460
ctctctcctt atggttcccc cacctggctc ctgccgggac ccttggggtg tggacagaaa 122520
ggacgcctgc ctaattggcc cccaggaacc cagaacttct ctccagggac cccagcccga 122580
gcaccccctt acccaggacc cagccctgcc cctcctcccc tctgctctcc tctcatcact 122640
ccatgggaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc 122700
gctgcaccac cgggcaggag gctccgtctt cgtgaaccca gggaagtgcc agcctcctag 122760
agggtatggt ccaccctgcc tggggctccc accgtggcag gctgcgggga aggaccaggg 122820
acggtgtggg ggagggctca gggccctgca ggtgctccat cttggatgag cccatccctc 122880
tcacccaccg acccgcccac ctcctctcca ccctggccac acgtcgtcca caccatcctg 122940
agtcccacct acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggctgggg tgcaggggggg 123000
ccgccagggc agctttgggg agggaggaat ggaggaaggg gaggtcagtg aagaggcccc 123060
cctcccctgg gtctaggatc caccttggg accccggat cccatcccct ccaggctctg 123120
ggaggagaag caggatggga gattctgtgc aggaccctct cacagtggaa tacctccaca 123180
gcggctcagg ccagatacaa aagcccctca gtgagccctc cactgcagtg cagggcctgg 123240
gggcagcccc tcccacagag gacagaccca gcaccccgaa gaagtcctgc caggggagc 123300
tcagagccat gaaggagcaa gatatgggga ccccaatact ggcacagacc tcagctccat 123360
ccaggcccac caggacccac catgggtgga acacctgtct ccggcccctg ctggctgtga 123420
ggcagctggc ctctgtctcg gacccccatt ccagacacca gacagaggga caggcccccc 123480
agaaccagtg ttgagggaca cccctgtcca gggcagccaa gtccaagagg cgcgctgagc 123540
ccagcaaggg aaggccccca aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgtcacagtc 123600
gggtatagca gcggctacca caatgacact gggcaggaca gaaaccccat cccaagtcag 123660
ccgaaggcag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggccacacc tgacactcaa 123720
gccaacagat gtctcccctc cagggcgccc tgccctgttc agtgttcctg agaaaacagg 123780
ggcagcctga ggggatccag ggccaggaga tgggtcccct ctaccccgag gaggagccag 123840
gcgggaatcc cagccccctc cccattgagg ccatcctgcc cagaggggcc cggacccacc 123900
ccacacaccc aggcagaatg tgtgcaggcc tcaggctctg tgggtgccgc tagctggggc 123960
tgccagtcct caccccacac ctaaggtgag ccacagccgc cagagcctcc acaggagacc 124020
ccacccagca gcccagcccc tacccaggag gccccagagc tcagggcgcc tgggtggatt 124080
ctgaacagcc ccgagtcacg gtgggtatag tgggagctac taccactgtg agaaaagcta 124140
tgtccaaaac tgtctcccgg ccactgctgg aggcccagcc agagaaggga ccagccgccc 124200
gaacatacga ccttcccaga cctcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgtcccca 124260
ttggatggtg aggatggggg ccggggccat ctgcacctcc caacatcacc cccaggcagc 124320
acaggcacaa accccaaatc cagagccgac accaggaaca cagacacccc aataccctgg 124380
gggaccctgg ccctggtgac ttcccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 124440
accccaccgc tgtctctgtc cctcactcag ggcctgctga ggggcgggtg ctttggagca 124500
gactcaggtt taggggccac cattgtgggg cccaacctcg accaggacac agatttttct 124560
ttcctgccct ggggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc 124620
accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac ccccaggagg gggcttgtgc 124680
cccttcctct catgtggacc ccatgccccc caagataggg gcatcatgca gggcaggtcc 124740
tccatgcagc caccactagg caactccctg gcgccggtcc ccactgcgcc tccatcccgg 124800
ctctggggat gcagccacca tggccacacc aggcagcccg ggtccagcaa ccctgcagtg 124860
cccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagcccacc cctcctcatc cccccacacc 124920
tgcacacaca cacctacccc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag ccgcccatag 124980
ggtgggggct ccaggtctca ctcactcgct tcccttcctg ggcaaaggag cctcgtgccc 125040
cggtcccccc tgacggcgct gggcacaggt gtgggtactg ggccccaggg ctcctccagc 125100
cccagctgcc ctgctctccc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 125160
agccccaggg agccgcccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 125220
gccgggagct gccttcctgc cacccttcc tgccccagac ctccatgccc tcccccaacc 125280

acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttcaa ccccaaacca ggacggcctg 125340
gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttcgctccca gcgcccctgt gttccctccc 125400
tcctccctcc ttcctttctt cctgcattgg gttcatgccg cagagtgcca ggtgcaggtc 125460
agccctgagc ttggggtcac ctcctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggc 125520
agggtggggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 125580
ggcagccaga aatccagacc attccatagc aaatggattt cattaaagtt accagacttc 125640
agtgtaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaaggggaag tcagtgtcgc 125700
ctcggatttc ttgaaaaaca caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttggaaagaa 125760
aatatgattc aagaatgtta tgcccaacaa agctggcata ttttctaccc ggacacactc 125820
agggaatgtg gtcccttgag tgcttctctc actgcgtaaa tcctacgtgg tgtttaagca 125880
tattcataaa tgtgtatgtc tatttttatg tgtaagatgg ttcattttta ttttatttat 125940
tcaatatgta caataaagaa tattgacaaa taggctggac atggtggctc ccacctgtaa 126000
tcccagccct ttgggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag 126060
cctggccaac atgatgaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt 126120
ggtgcatgcc tgtaatccca gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaacccg 126180
gaaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 126240
aagattccat ctcaaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa 126300
tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagtg 126360
aagcccggag cgggcgctgg ggggccaggg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 126420
cctaccatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 126480
gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggctgagg agcagagccc agaggcccgt 126540
ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgctgcc tcccaacatg gtaagaaaag 126600
atagaaagag agagcacacg gcaaagggag cttgctgagg gactctttac aatggcttgc 126660
acagagctca gggggtctgg gaggctaggg ccctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgct 126720
gaccaaggtt tgctgcaggc agctctgggg gtggttgagg cgcggtccct ggagccaccc 126780
ctcaagggaa cgaggcagca gagtgggcca aggcccaggt cggctgcaag gctgcccagg 126840
acttggggtc cttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgccgagca 126900
ggttgcctcc aggggacaaa ccaggtcgga gagggtgagg cagtggatgg agccacaaca 126960
accccgggca cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga cccttcctcc ctcaccaaac 127020
aggtccccct gccttcccca tggttgcgaa aaagcaaaat gtagacgttt tttctttttt 127080
aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattta ttgtgtacaa catgatgctt 127140
taaaatatgt atacatcgtg gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac 127200
atacttgtca tcttttgtgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta ttttttaaga 127260
atgcaataca ttgttgtcaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagctc ccgacctcac 127320
cctcctgcca gctcaggctg tgcatccttt caccagcatc ccccaccccg gcccctggcc 127380
ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gagttcagct ttttaagatt ccacagatga 127440
atgagatcat acagtatttg ctttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtcctc 127500
cagatccatc cgttgttgca aatgacaggg tttcattctt tttaaagtct aaagagtatt 127560
ccattgtgtc aatggacctc atttgcttta tccatgcatc aactatggac atttaggttg 127620
attccatttc ttagctgttg tggatggtgc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 127680
tcaacatact gacatcatgt cctttggata aatacccagt agtgggatcg ctggatcaca 127740
atgtacagtt tttttttaa tggaaacttt catttttgg tgaaattagg aaaacagata 127800
aaacccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tgggcagagg 127860
tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg 127920
ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 127980
ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tgaggacctc ttctgagagg gcagctttat 128040
cctgcaaatg caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 128100
gtgtccatgt gtccaggtga gttcgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacaccct 128160
aagtcaatct gctgcatgca tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 128220
tgcaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 128280
ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt 128340
ttagaaacgg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 128400
gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 128460
tgaaggaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 128520
taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 128580
gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 128640
aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 128700
gaacctgcct ggggcctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 128760
ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 128820
gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttgtg ctgacttcag gtctgaccca 128880
gcactgtcat agtggtggtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccaccccc 128940
atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 129000
atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 129060
atcaaagcag tacctctatg agtcttttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagct 129120
aagatcacaa cacccaagtc cttttgaata tgtgggaaga cttcccaagg acaggagcaa 129180
acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactcttca 129240
atgcccaggc actgaagaac atctcctagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 129300

accagtgaac taaataaggc accagggacc agtctcggag aaatagaggt atgttatctt 129360
tcagagaatt caaagtagct ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtga 129420
aggaattcag aatcctatcc gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa 129480
gcagaaatta tggagctgaa aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcatc agagtatttt 129540
catagcctca tatatcaagt agaagaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctatttgga 129600
aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaata acaatgaagc atatctacag 129660
gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggta 129720
gagaaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaacctag 129780
agaaagatat caatatccaa atgcaagaag gatgtagtac accaaggaga tttaatgcaa 129840
agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactcccata tgacaaggac tttaaaaaga 129900
tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 129960
cagcagactt ttcagtgaag actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggatttaaag 130020
tgctgaagga aaaaactttt accctcgaac agtatagctg gtgaaattat ccttcaaaca 130080
tgaaggagaa ataatttgtt tccagacaaa tgttgaggga tttcatgaac accagacctg 130140
tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtta gtgaacaata 130200
agaaatcatc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 130260
tattataaca ctgtaactgt ggtgtgtaaa ctccttttgt ttgtttgttt gtttgtttgt 130320
ttgtttttgt ttttagacgg agttttgctc cagcccaggc tggagtgcaa tggcacaatc 130380
tcagctcact gcaacttcca cctcccgggt tcaagcaatt ctcctgcctc agcctcccaa 130440
gtagctggga ttacaggcat gtgctaccat gtccagctaa ttttgtattt tagtagagac 130500
ggtgtttcac catgttggtc aggctagcct tatcttgagt agaaaaacta aatgatgaag 130560
caatgaaaaa taataactac aacttttcaa gacatagtac aataagatat aaatcataac 130620
aaaaagttaa aaggtggagg gatgaagtta aggcatagag tctttattag ttttcttttt 130680
acttgtctgt ttatgcaaac agtgttaagt tgtcatcagt ttaaaataat gggtcataag 130740
atactatttg caagcctcat ggtaacgtca aaccaaaagc aatacaacag atacacaaaa 130800
aacaaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaat caccttcact aaaaggaaga 130860
cggagaaaag aatgaagaga gagaagacca aaagcaaata gcaatatggc aggagtaagt 130920
ccttacttat caataatacc attgaatgta aatggactaa actctccaat caaaagacat 130980
agagtggctg aatcaattaa agaaaaaaca agacccattg atctgttgtc cacaagaaac 131040
acactttatc tataaagaca cacatagact gaaaacaaag ggatggaaaa agatactcca 131100
cgccaatgga aaccaaagaa agagcaggag tagctacact tatatcaggc aaaatagatt 131160
tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcactaatga taaacaggtc aattcagcaa 131220
gaggatataa caattgtaaa tatatatgca cccaatgctg gagcacccag atatataaag 131280
caagtattta ctagagctaa agagagaaat agactccaat gcaataatag ctggagattt 131340
caacatccca ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaatatt 131400
ggacttaatc tgcactatcg accaaatgga tctaacagat atttacagaa catttcatcc 131460
aacagctgca gaacacacat tcttttcctc agcacataga tcattctcaa ggatagacca 131520
tatgttgggt cacaaaacaa gttttaaaat attcaaatac attgaaataa tatcaagcat 131580
cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 131640
tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaaggaaac 131700
tgaaattttt cttggaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaaacc tatgggatac 131760
agcaaaagca gtactaagag ggaagtttac agctacaaat gcttacatta aaaaagaaga 131820
aaaacttcaa taaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa ctagaaaagc aagaggaaat 131880
caaatccaaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 131940
atgaagaaaa caatacaaaa gatcaataaa acaacaggtt gttttcttga aaagttaaac 132000
aaaattgaca aacctttagc cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaa 132060
tcagagatga aaaaggtgac attacaactt acaccacaga aattcaaagg atcattagtg 132120
gctactataa gcaactatat gccaataaat tggaaaatct agaagaaatg cagaaattcc 132180
tagacacata caacctccca agattaaacc aagaagaaat tcaaaacctg aacagactga 132240
taacaagtaa tgagatcaaa gccgtaataa aaagcctccc agtaaagaga agcccaggac 132300
ccgacggctt cactgctgaa ttctaccaaa catttaaagt agaactaata ccaatcctac 132360
tcaaactatt ccaaaaaata gaggtggaag gaatacttca aaactcatta tacgaggcca 132420
gtattaacct gacaccaaaa ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaac tacaggccaa 132480
tatgtctgat gaatattgac acaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac caaattcaac 132540
tacacattag aaagttcact catcatgacc aagtggaatt tatctaactt gggatgcaaa 132600
gatggttcaa catatgcaaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 132660
aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaattc aacattcctt 132720
cataataaaa attctcttct atactaggta caaaagaaac ttacctcaac ataataaagc 132780
catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttcctcta 132840
cgatctggaa catgacaaag atgcccactt tcatcactgt tattcaacat agtactggaa 132900
gtcctagctg gagcgatcag acaagagaaa gatataaaag acatccaaat tggaaaggaa 132960
taagtcaaat tatcctcatt tgcatatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 133020
tccaccaaaa aaagttatta gaactgacga acaaattcag taaagctgca ggatacaaaa 133080
tcaacataca aaaatcagta gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 133140
ttaaaaagta accctattta caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaagagg 133200
taaaagattt ctgtaatgaa aactataaaa cactgatgaa agaaattgaa gagtacacca 133260
aaaaatggaa agcaattgca tgttcatgga ttagaagaat cagtgttgtt ataatgtcca 133320

tactatccaa agcaatctac agattcaatg caatccttat caaaatacca atgacatcat 133380
tcacagaaat agaaaaaaaa aatcctaaaa tttacgtgga accacaaaga cccagaatag 133440
ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgtaggaat gacattgcct gtcttcaaat 133500
tctactacag agctatagat agtaaccaaa acagcgtggt actggcataa aaacagacac 133560
agagacaaac agaacaaaat ttaaaaaccc agaaataaat ccacacacct acagcaaatt 133620
cattttgac aaagttgcca agaacatact ctggggaata gataatgata tctcttcaat 133680
aaatagtgtg gggaaaactg gatatccata tacataacag tgaaactaga cccctctctc 133740
tctcactata tacaaaaatc aaatcaaaat tgtttaagga cttaaatcta agacctcata 133800
ctatgaaacc actgcaagac aaccttggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggcaaa 133860
gatttcttga gtaatatccc acaagcacag acaaccaaag caaaaatgga caaatgggat 133920
cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 133980
cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaa tacccatctg gcaagggatt aaaaaccaga 134040
atatatgcag aatatataag gagctcaaac agtgctatag aaaaaaaaat ctaataatct 134100
gatttaaaaa tgggaaaaat gttagaatag acatttctta aaataagaca tacagatggc 134160
aaaccgacat ggaacggtgc tcaacatcat ggattatcac agaaacacaa tcaatcaaaa 134220
ctaaaactaa aatgtgctat catctcaccc cagttaaaat ggctgatatc cagaagacag 134280
gcaataacaa atgctggcaa ggatgtgggg aaaagggagc ccccatacac tgttgctggg 134340
attgtaaatt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gttcctcaaa aaactgaaag 134400
aaagctacca taggatccag caatcccact gctgtgtata tactacaaaa gaaaggaagt 134460
cagtatatga agaggtatct gcactcccat gtttgttgca gccctgttca caacagccaa 134520
gatttggaag caacctaagt gtccatcagc agttgaatgt ataaagaaaa tgtggtgcat 134580
atacacaatg gagtattatt caataataaa aaggaatgag attgagtcat ttgcaacaac 134640
atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag tgaaataagc caggcacaga aagacaaaca 134700
ttacaatgtt cttacttatt aatgagatct aaaaatcaaa acaattgcac ccatgttcat 134760
aaagagtaaa aggatggtta ccagatgctg agaacggtgg tgggggata gggaaaggtg 134820
gcagtggtta acgggtacaa aaaaatagaa agaatgaata agacttgcta cttgatagca 134880
cagcaaggtg gctatagtca gtaatttagt tgtatatttt taataatgaa aggtgtataa 134940
ttggattgtt tctaacacaa aggataatgc ttaagaggat ggatacccca ttttccatga 135000
tgtgattatt tcacattgca cgcctagatc aaaacatcca atgtacccca taaatatata 135060
catcttctat gtacccataa aaattctgta aaataaaata tataaaaaga ggtgacagat 135120
atggaagaca ggcaaagaag agacgacatc cacataatcc gagtacctaa gaaagaatgg 135180
agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaattt tctctggttc tctcagtcac 135240
cctaccaata cgtgggcaat cttgttttat ttcaggatag agtttttgaa attatagatt 135300
taagtatgct ttctgttcta ttacttttgg taattaattt tagaaagaac taatttgggc 135360
acaaatttga aaaaattcta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 135420
tataaggggg atgatgacca gtcctagatt tctcaccagc cacattcaag atcagtaaat 135480
ggtaggacaa aacctgtagg gtccttaagg gggaaagaag tagtggatag tccagagtct 135540
atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggctgctgaa aaggagttcc aaacattcta 135600
taatccataa tctcatgatg aaactactag aggaagacca ccagccatca aaaggtgctt 135660
ggagaaccca gggccaagaa ccaaaagtaa atattaagtg tccttaactg cgagactaag 135720
atagaaatga ctgtggggga ccatgtggcc tcaacagagg tgaaatggtg tctgcctgac 135780
aaagtggaca ttttacaatg atcaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaatt 135840
actgcctcac tccaaataac tctcagccaa aggacttcag taaaaccaaa ttgggcatat 135900
tagacagtac aaacaaattc taagaaaata atattactga ttacaatcac atgatgctag 135960
agatggaggg gaaaaggaag aggaaaccag gtaatttcat actcgtatat agtaaagaac 136020
taaagtacat tgtccaaaga agaacaaaga atattttgga aagttataaa ggtagccact 136080
acacatagaa gatagcaaag aacaagaaaa cttaagatgg aaaacttttt ggaagcataa 136140
gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 136200
aacatcaatg gccttaactt gcctattaaa aggaagagac tttcaaattg gaccacaaga 136260
taaaacccaa ctctatatag catatgagta ttacacacaa aatgggaaaa gctgaaaaaa 136320
cttgggcaaa attcacccca agcaaattcc actgtttcct ttgggacaaa atgccaagct 136380
ccatgccagg gaagatgatt ctcctcagac cttctcctca ctctcccagt cctcttaggg 136440
aaggaattgg gtgttagagg agggagactc tgtcgattat cagctgaagc agtggtgtgc 136500
tcctgcgttg cttctgacct gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgct gtgtctttgc 136560
ccagaagggc catccccccа gagcagagta cccaggccgg caggagcagt ggtggaagcg 136620
tggaaaccac gtctcctaca gcagagacca tcagaagcgg agcctcgggt ataagggaaa 136680
caacgcgttc tccctaacct gggagtgaca gacagcgtca ttcctcacag tgataccctg 136740
tgttctagcc atctggccca tgacagagcc agcccagagc cagcccagag ccagcccctc 136800
accatcctgg agcctggcca gctcgccaag ctgcaccata ggcctggaag gcgtggagac 136860
ctgcggcagt gccctgtcct cccgtgaggc ctgccatccc tgccaggggt cgcctctggc 136920
ttctccttct ccaggaccgc acggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tgttgcctcc 136980
ctgcttctag gcccagaccc tcccttgttc ctgaccccgg gcctttccct ctggcttgga 137040
catccagggc cctgtctcag ctggggagct gctcctgctc aaggactgtc ttccgcggga 137100
tcgaaaggcc gcgtcctgaa caatgcgtgg gccacgtaag cggagcaggc tctaaaggcc 137160
gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 137220
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 137280
gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 137340

cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc 137400
tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc 137460
gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 137520
cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 137580
gccacgggag cggagcagac tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgtgtgg gccacgtgag 137640
cggagcgccc tctccactgc cctcggggcc gcagctccca gctcagctcc cagccctgct 137700
cagggcagcc aggccaggag gtaccatcca ggctaagtga ccctcagggg ggacaggtgc 137760
cccaggagat gccagctgtt gggagaggct gggggaccaa ctcgacctgg cctgtgggcc 137820
ctgccctggc cacccattgt aggatccagc cgccacgcct gtgacactcg tgtgctttcc 137880
ctggtgtgtg cttgtggcag gtgggggcag agggtcctca ggccagagag ccactccccc 137940
agcgccagac caccctcttc ctcactcccc cacctcaccc cctcacaggt gcctcccagg 138000
ccatcagggc ccaaccaccc ctaaacaaat gggttctcgg cccctcgtgg ctggaggtgg 138060
gttctctcac cattcccagc ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaaccatgt 138120
ctagagagat ccactgtccc agacagcacc tcagggtccc ccgtcctgcc tggaaccctg 138180
taggaaactc cacaaaccgc cgccattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctct 138240
ccccacatcc aggcttccct cccagacccc tcatccctgc ccgcacggtg cctgaggggg 138300
ccttcttggg cagcgcctaa gcaagccccc agcacccttc ggcccccttca aggcacacag 138360
gccccctttc cacccagcct caggaaacca cctgtgtcct ccaacgacag gtcccagcct 138420
cccagccttt gccttgcctg ttcctctccc tggaactctg ccccgacaca gaccctcccc 138480
agcaagcccg caggggcacc tcccctgccc ccagacaccc tgtgcccgtc agttcatccc 138540
cagcagaggc cctcaccagg cacaccccca tgctcacacc tggccccagg cctcagcctc 138600
cctgagggcc ccacccagcc cgcgtctggc cagtggtgcg tgcaaagccc ctcacccaga 138660
ctcggcggaa ggcagccagt gcaggcctgg ggaggggctc tccttagacc accttgcacc 138720
ttccctggca cccaccatgg gaagagctga gactcactga ggaccagctg aggctcagag 138780
aagggaccca gcactggtgg acacgcaggg agcccacgcc agggcgccgt ggtgagtgag 138840
gcccagtgcc acccactgag gcctcccgtt cagtgggacg acggtgaaca ggtggaacca 138900
accaggcaac ccccgccggg ccccacagac gggatcagag caggaaaggc ttcctgcccc 138960
tgcaggccag cgaggagccc tggcgggggc cgtggccctc caggcgagga ggctcccctg 139020
gccaccgcca cccgggcctc tctgctgctg ggaaaacaag tcagaaagca agtggatgag 139080
aggtggcgtg acagacccag cttcagatct gctctaattt acaaaagaaa aggaaaaaca 139140
cacttggcag ccttcagcac tctaatgatt cttaacagca gcaaattatt ggcacaagac 139200
tccagagtga ctggcagggt tgagggctgg ggtctcccac gtgttttggg gctaacagcg 139260
gaagggagag cactggcaaa ggtgctgggg gcccctggac ccgacccgcc ctggagaccg 139320
cagccacatc agcccccagc cccacaggcc ccctaccagc cgcagggttt tggctgagct 139380
gagaaccact gtgctaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc 139440
ccgggacccc gggctgtggg tttctgtagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg 139500
aatacttcca gcactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcctcaggt gagtctgctg 139560
tctggggata gcggggagcc aggtgtactg ggccaggcaa gggctttggc ttcagacttg 139620
gggacaggtg ctcagcaaag gaggtcggca ggagggcgga gggtgtgttt ttgtatggga 139680
gaagcaggag ggcagaggct gtgctactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg 139740
gtcactgtct cctcaggtga gtcccactgc agccccctcc cagtcttctc tgtccaggca 139800
ccaggccagg tatctggggt ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 139860
ccatccctgg ggtctccgcc atgggctgca tgccagagcc ctgctgtcac ttagccctgg 139920
ggccagctgg agcccccaag gacaggcagg gaccccgctg ggcttcagcc ccgtcaggga 139980
ccctccacag gtagcaagca ggccgagggc agggacggga aggagaagtt gtgggcagag 140040
cctgggctgg ggctgggcgc tggctgttca tgtgccgggg accaggcctg cgctttagtg 140100
tggctacaag tgcttggagc actggggcca gggcagcccg gccaccgtct ccctgggaac 140160
gtcacccctc cctgcctggg tctcagcccg ggggtctgtg tggctgggga cagggacgcc 140220
ggctgcctct gctctgtgct tgggccatgt gacccattcg agtgtcctgc acgggcacag 140280
gtttgtgtct gggcaggaac agggactgtg tccctgtgtg atgcttttga tatctggggc 140340
caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggt aagatggctt tccttctgcc tcctttctct 140400
gggcccagcg tcctctgtcc tggagctggg agataatgtc cgggggctcc ttggtctgcg 140460
ctgggccatg tggggccctc cggggctcct tctccggctg tttgggacca cgttcagcag 140520
aaggcctttc tttgggaact gggactctgc tgctggggca aagggtgggc agagtcatgc 140580
ttgtgctggg gacaaaatga ccttgggaca cggggctggc tgccacggcc ggcccgggac 140640
agtcggagag tcaggttttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tgactacttt 140700
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 140760
tcctgcttta actctgaagg gttttgctgc atttttgggg ggaaataagg gtgctgggtc 140820
tcctgccaag agagccccgg agcagcctgg ggggctcagg aggatgccct gaggcaacag 140880
cggccacaca gacgaggggc aagggctcca gatgctcctt cctcctgagc ccagcagcac 140940
gggtctctct gtggccaggg ccaccctagg cctctggggt ccaatgccca acaacccccg 141000
ggccctcccc gggctcagtc tgagagggtc ccagggacgt agcggggcgc cagttcttgc 141060
ctggggtcct ggcattgttg tcacaatgtg acaactggtt cgacccctgg ggccagggaa 141120
ccctggtcac cgtctcctca ggtgagtcct caccaccccc tctctgagtc cacttaggga 141180
gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttggagg cattttggag gtcaggaaag 141240
aaagccgggg agagggaccc ttcgaatggg aacccagcct gtcctcccca agtccggcca 141300
cagatgtcgg cagctggggg gctccttcgg ctggtctggg gtgacctctc tccgcttcac 141360

ctggagcatt ctcaggggct gtcgtgatga ttgcgtggtg ggactctgtc ccgctccaag 141420
gcacccgctc tctgggacgg gtgccccccg gggtttttgg actcctgggg gtgacttagc 141480
agccgtctgc ttgcagttgg acttcccagg ccgacagtgg tctggcttct gaggggtcag 141540
gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 141600
ccacggacag tcagcttcca tgtgacgccc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 141660
tttgtggggt gaggatggac attctgccat tgtgattact actactacta cggtatggac 141720
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctctagggcc 141780
tttgttttct gctactgcct gtggggtttc ctgagcattg caggttggtc ctcggggcat 141840
gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcactggggt gccttgagga 141900
tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 141960
ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taatcttgga tatttgtccc 142020
tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gagcctttag 142080
gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatggtgt tggtggagtc 142140
cctggatgat gggataggga ctttggaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 142200
tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 142260
agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcat 142320
agggacaaag agtggagtgg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 142380
ttgtttaaaa cttcatttgt tggaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aagggagaaa 142440
ggcatctagc ctcggtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggtctgg tggagcctgc 142500
aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 142560
tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatac tgtgacttta aaatgtgaga 142620
gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 142680
tgtttgtgta gaactgatat tacttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggctctctc 142740
ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 142800
aattgagcaa tgttgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 142860
ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 142920
taaacttgta gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaaaca ctctgtccag ccccaccaaa 142980
ccgaaagtcc aggctgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 143040
ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gagttcaacc ttttaatttt 143100
agcttgagta gttctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtatttaga 143160
attcattttc aaaattaggt tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 143220
atatatttag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgatt attggtctcc 143280
attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tctttttag 143340
ttgtttgttt tgccttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaaacggc ttcacaaatc 143400
tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaatgaat 143460
gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctggttgg tggttgagag gacactcagt 143520
cagtcagtga cgtgaagggc ttctaagcca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 143580
ccctgcttat tgttgaatgg gccaaaggtc tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 143640
actttgggtc tcccacccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 143700
ctggctgctc atggaccagc cagcctcggt ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 143760
tctggacctc tccgaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 143820
ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 143880
gctttagggg gagaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 143940
catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 144000
agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tggaattatt 144060
tcagttaagt gtattagttg aggtactgat gctgtctcta cttcagttat acatgtgggt 144120
ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 144180
cagtggtttt taatggtggg tttaatatag aaggaattta aattggaagc taatttagaa 144240
tcagtaagga gggacccagg ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 144300
ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 144360
tttgaagttg ccagtaaatg tacttcctgg ttgttaaaga atggtatcaa aggacagtgc 144420
ttagatccga ggtgagtgtg agaggacagg ggctggggta tggatacgca gaaggaaggc 144480
cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 144540
gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 144600
tgagcaaaat taagggaaca aggttgagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 144660
ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaaac tgaggtgatt 144720
actctgaggt aagcaaagct gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 144780
tgagctgggc cgctaagcta aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 144840
acttcattaa tctaggttga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 144900
ctgagatgag ctggggtgag ctcagctatg ctacgctgtg ttggggtgag ctgatctgaa 144960
atgagatact ctggagtagc tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggctgagc 145020
tagactgagc tgagctaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 145080
gagctgagct tggctgagct agggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 145140
ggggtaagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct 145200
gagctggggt gagctgggct gagctgggct gagctgggct gagctggggt gagctgagct 145260
ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 145320
gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 145380

ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct 145440
ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggct gagctggggt 145500
gagctgggct gagctggggt gagctgagct gagctgagct gagctggggt gagctgagct 145560
gagctggggt gagctgagct ggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct 145620
gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145680
ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 145740
gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctgggct gagctgagct 145800
gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 145860
gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 145920
gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 145980
gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctggggt gagctggggt gagctgagct 146040
ggggtgagct gagctggggt gagctgagct gagctggggt gagctgagct ggggtgagct 146100
gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggct 146160
gggtgagctg gagtgagctg agctgaggtg aactggggtg agccgggatg ttttgagttg 146220
agctggggta agatgagctg aactggggta aactgggatg agctgtggtg agcggagctg 146280
gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 146340
ctggccagaa ccagaatcaa ttaggctaag tgagccagat tgtgctggga tcagctgtac 146400
tcagatgagc tgggatgagg taggctggga tgagctgggc tagctgacat ggattatgtg 146460
aggctgagct agcatgggct ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag 146520
ctggactcag atgtgctaga ctgagctgta ctggatgatc tggtgtaggg tgatctggac 146580
tcaactgggc tggctgatgg gatgcgccag gttgaactag gctcagataa gttaggctga 146640
gtagggcctg gttgagatgg ttcgggatga gctgggaaaa gatggactcg gaccatgaac 146700
tgggctgagc tgggttggga gaccatgaat tgagctgaac tgagtgcagc tgggataaac 146760
tgggttgagc taagaataga ctacctgaat tgtgccaaac tcggctggga tcaattggaa 146820
attatcagga tttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactggt tggatgtgtt 146880
gaactggcct gctgctgggc tggcatagct gagttgaact taaatgagga aggctgagca 146940
aggctagcct gcttgcatag agctgaactt tagcctagcc tgagctggac cagcctgagc 147000
tgagtaggtc taaactgagt taaaaatcaa cagggataat ttaacagcta atttaacaag 147060
cctgaggtct gagattgaat gagcagagct gggatgaact gaatgagttt caccaggcct 147120
ggaccagtta ggctaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagtttc 147180
aagatgattc catgagtcct ccccgccccc aacataaccc accttcctcc taccctacac 147240
gcctgtctgg tgtgtaaatc ccagctttgt gtgctgatac agaagcctga gcccctcccc 147300
cacctccacc tacctattac tttgggatga gaatagttct cccagccagt gtctcagagg 147360
gaagccaagc aggacaggcc caaggctact tgagaagcca ggatctaggc ctctccctga 147420
gaacgggtgt tcatgcccct agagttggct gaagggccag atccacctac tctagaggca 147480
tctctccctg tctgtgaagg cttccaaagt cacgttcctg tggctagaag gcagctccat 147540
agccctgctg cagtttcgtc ctgtatacca ggttcaccta ctaccatatc tagccctgcc 147600
tgccttaaga gtagcaacaa ggaaatagca gggtgtagag ggatctcctg tctgacagga 147660
ggcaagaaga cagattctta cccctccatt tctcttttat ccctctctgg tcctcagaga 147720
gtcagtcctt cccaaatgtc ttccccctcg tctcctgcga gagccccctg tctgataaga 147780
atctggtggc catgggctgc ctggcccggg acttcctgcc cagcaccatt tccttcacct 147840
ggaactacca gaacaacact gaagtcatcc agggtatcag aaccttccca acactgagga 147900
caggggggcaa gtacctagcc acctcgcagg tgttgctgtc tcccaagagc atccttgaag 147960
gttcagatga atacctggta tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatg 148020
tgcccattcc aggtaagaac caaaccctcc cagcaggggt gcccaggccc aggcatggcc 148080
cagagggagc agcggggtgg ggcttaggcc aagctgagct cacaccttga cctttcattc 148140
cagctgtcgc agagatgaac cccaatgtaa atgtgttcgt cccaccacgg gatggcttct 148200
ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac 148260
cgatcacagt atcctggcta aaggatggga agctcgtgga atctggcttc accacagatc 148320
cggtgaccat cgagaacaaa ggatccacac cccaaaccta caaggtcata agcacactta 148380
ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctgccgtgtg gatcacaggg 148440
gtctcacctt cttgaagaac gtgtcctcca catgtgctgc cagtgagtgg cctgggctaa 148500
gcccaatgcc tagccctccc agattaggga agtcctccta caattatggc caatgccacc 148560
cagacatggt catttgctcc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 148620
gcaataggca gtagaggggt gagaatcagc tggaaggacc agcatcttcc cttaagtagg 148680
tttgggggat ggagactaag ctttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 148740
acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccccct 148800
cctttgccga catcttcctc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 148860
caacctatga aaccctgaat atctcctggg cttctcaaag tggtgaacca ctggaaacca 148920
aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagtg 148980
tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 149040
tgccttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aacccaatgg taggtatccc cccttccctt 149100
cccctccaat tgcaggaccc ttcctgtacc tcatagggag ggcaggtcct cttccaccct 149160
atcctcacta ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaacat ccacctgctg tgtacctgct 149220
gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctggtgaa 149280
gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggcaac tcttgcccca 149340
agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gccccaggct tctactttac 149400

ccacagcatc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 149460
tgtaggccac gaggccctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 149520
taaacccaca ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 149580
accatgctag cgctcaacca ggcaggccct gggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 149640
aaccatgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 149700
aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgcctgctg agacagttgt gttttgcttg 149760
ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccctggccct tcctctacct tgccagtttc 149820
ctccttgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 149880
cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcatgcctg caggtcgact ctagaggatc 149940
cccgggtacc gagctcgaat tcgccctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 150000
ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 150060
atccccctttt cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ccttcccaac 150120
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt 150180
gcggtatttc acaccgcata tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 150240
taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgc 150288

<210> 71
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 71
ggaaggtgtg cacaccgctg gac 23

<210> 72
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 72
ggaaggtgtg cacaccactg gac 23

<210> 73
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 73
ggaaggtgtg cacactgctg gac 23

<210> 74
<211> 23
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 74
agactgtgcg cacaccgctg gac 23

<210> 75
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 75
tcttatcaga caggggctc tc 22

<210> 76
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 76
aagaagcaca cgactgaggc ac 22

<210> 77
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> variación
<222> (12)...(12)
<223> w = a o t

<220>
<223> sintética

<400> 77
agtggataga cwgatggggg tg 22

<210> 78
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 78
agtggataga ccgatggggc tg 22

<210> 79
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 79
aagggataga cagatggggc tg 22

<210> 80
<211> 22
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 80
ggaagacatt tgggaaggac tg 22

<210> 81
<211> 22
<212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintética

<400> 81
ggaagatgga tacagttggt gc 22

REIVINDICACIONES

1. Un ratón cuyo locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena está restringido de forma que comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos y que no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional; el ratón además comprende uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana unidos operativamente a uno o más segmentos génicos J_L humanos, en donde el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, en donde el segmento génico V_H humano único es V_H1-69 o una variante polimórfica del mismo.

2. El ratón de la reivindicación 1, en donde el ratón comprende una deleción de todos los segmentos génicos V_H, D_H y, J_H endógenos.

3. El ratón de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos sustituyen todos los segmentos génicos V_H, D_H y, J_H endógenos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena en la línea germinal de dicho ratón.

4. El ratón de la reivindicación 3, en donde el uno o más segmentos génicos V_L humanos y el uno o más segmentos génicos J_L humanos sustituyen todos los segmentos génicos V_L y J_L endógenos en un locus de cadena ligera de inmunoglobulina endógena.

5. El ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más segmentos génicos V_L humanos y/o el uno o más segmentos génicos J_L humanos se seleccionan de segmentos génicos κ humanos y λ humanos.

6. El ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana y uno o más segmentos génicos J_L humanos están operativamente enlazados a un gen constante de cadena ligera no humano, por ejemplo un gen de región constante κ o λ de ratón o de rata.

7. El ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H están operativamente enlazados a un gen de región constante de inmunoglobulina de ratón o de rata.

8. El ratón de una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H están operativamente enlazados a un gen de región constante de IgM de ratón.

9. Una célula o un tejido derivado del ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

10. Un método para producir una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que comprende los pasos de: (a) inmunizar a un ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un antígeno de interés; (b) permitir que dicho ratón desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés; y (c) obtener una secuencia de ácido nucleico de región V_H de inmunoglobulina que codifica un dominio de V_H humano de dicho ratón.

11. El método de la reivindicación 10, en donde la secuencia de ácido nucleico de región V_H de inmunoglobulina: (a) comprende una secuencia al menos 75 % idéntica al Id. de sec. n.°: 34, Id. de sec. n.°: 36, Id. de sec. n.°: 38, Id. de sec. n.°: 40, Id. de sec. n.°: 42, Id. de sec. n.°: 44, Id. de sec. n.°: 46, Id. de sec. n.°: 48, Id. de sec. n.°: 50, Id. de sec. n.°: 52, Id. de sec. n.°: 54, Id. de sec. n.°: 56 o Id. de sec. n.°: 58; o (b) comprende un Id. de sec. n.°: 34, Id. de sec. n.°: 36, Id. de sec. n.°: 38, Id. de sec. n.°: 40, Id. de sec. n.°: 42, Id. de sec. n.°: 44, Id. de sec. n.°: 46, Id. de sec. n.°: 48, Id. de sec. n.°: 50, Id. de sec. n.°: 52, Id. de sec. n.°: 54, Id. de sec. n.°: 56, Id. de sec. n.°: 58 o una variante polimórfica de las mismas; o (c) codifica una proteína que es al menos 75 % idéntica al Id. de sec. n.°: 35, Id. de sec. n.°: 37, Id. de sec. n.°: 39, Id. de sec. n.°: 41, Id. de sec. n.°: 43, Id. de sec. n.°: 45, Id. de sec. n.°: 47, Id. de sec. n.°: 49, Id. de sec. n.°: 51, Id. de sec. n.°: 53, Id. de sec. n.°: 55, Id. de sec. n.°: 57 o Id. de sec. n.°: 59.

12. Uso de un ratón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en un método de producción de una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana.

13. Uso según la reivindicación 12, en donde el dominio variable de cadena pesada humana se caracteriza por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas derivadas de un segmento génico V_H 1-69 humano polimórfico.

14. Uso de un ratón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un anticuerpo humano, en donde el anticuerpo humano comprende un dominio variable de cadena pesada derivado de un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado, o una variante polimórfica del mismo, en donde el segmento génico V_H1-69 humano reorganizado al menos 75 % idéntico al Id. de sec. n.°: 34, Id. de sec. n.°: 36, Id. de sec.

n.°: 38, Id. de sec. n.°: 40, Id. de sec. n.°: 42, Id. de sec. n.°: 44, Id. de sec. n.°: 46, Id. de sec. n.°: 48, Id. de sec. n.°: 50, Id. de sec. n.°: 52, Id. de sec. n.°: 54, Id. de sec. n.°: 56 o Id. de sec. n.°: 58.

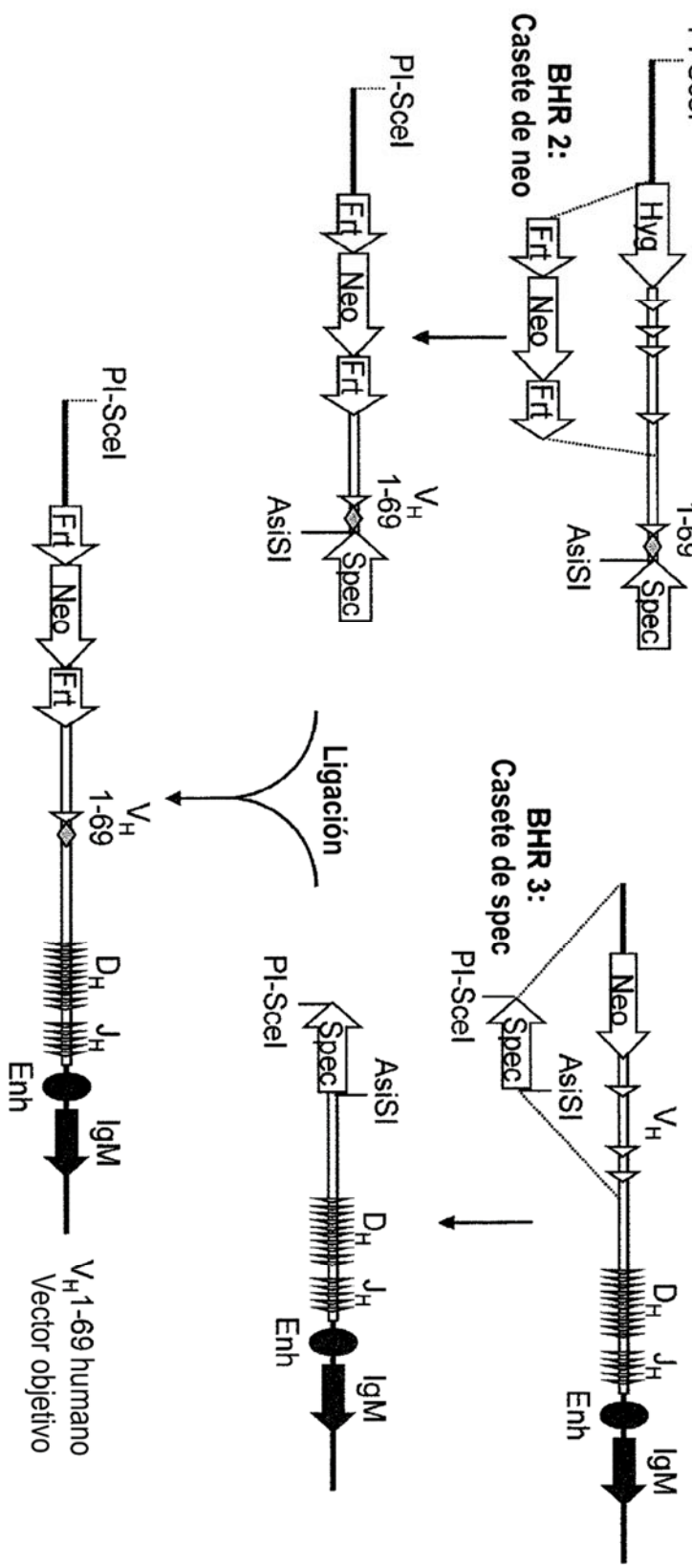
PI-SceI
Hyg
◆= RSS mutado
V_H 1-69
V_H 1-68P
AsiSI
Spec
BHR 1:
Vector objetivo de RSS
PI-SceI
Hyg
Frt
Neo
Frt
V_H 1-69
AsiSI
Spec
BHR 2:
Casete de neo
PI-SceI
Frt
Neo
Frt
V_H 1-69
AsiSI
Spec
BHR 3:
Casete de spec
PI-SceI
Neo
Spec
AsiSI
V_H
D_H
J_H
Enh
IgM
Ligación
PI-SceI
Spec
AsiSI
D_H
J_H
Enh
IgM
PI-SceI
Frt
Neo
Frt
V_H 1-69
D_H
J_H
Enh
IgM
V_H1-69 humano
Vector objetivo

FIG. 1

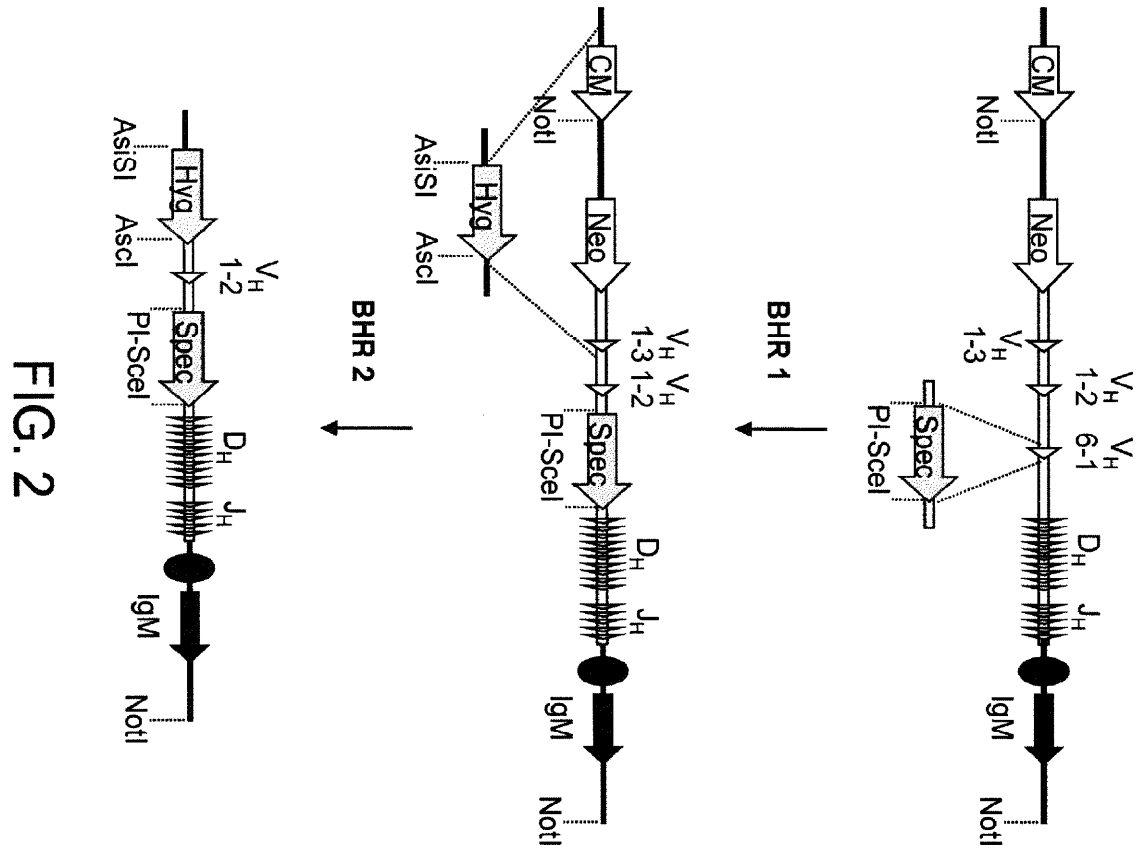
CM
NotI
Neo
V_H 1-3
V_H 1-2
V_H 6-1
Spec
PI-SceI
D_H
J_H
IgM
NotI
BHR 1
CM
NotI
Neo
AsiSI
AscI
Hyg
V_H 1-3
V_H 1-2
Spec
PI-SceI
D_H
J_H
IgM
NotI
BHR 2
AsiSI
AscI
Hyg
V_H 1-2
Spec
PI-SceI
D_H
J_H
IgM
NotI

FIG. 2

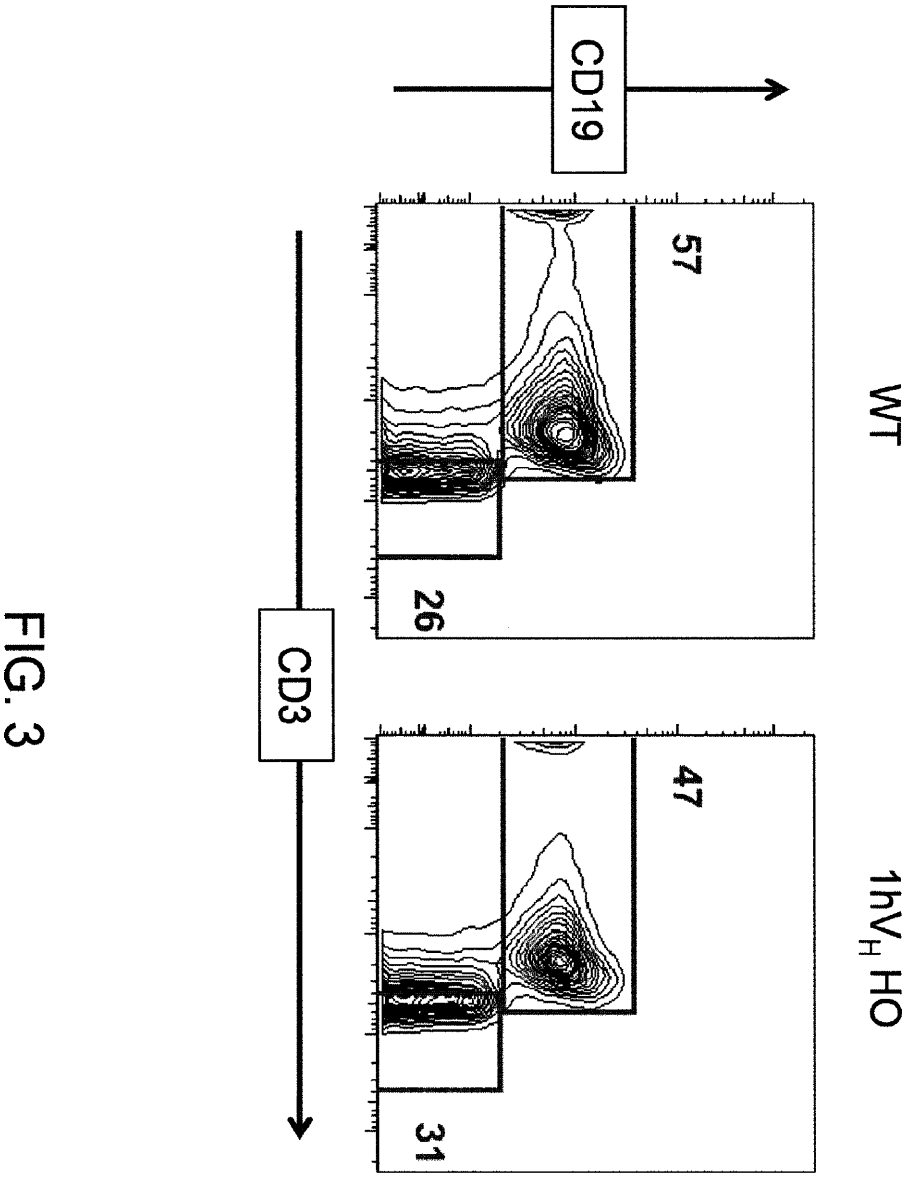

FIG. 3

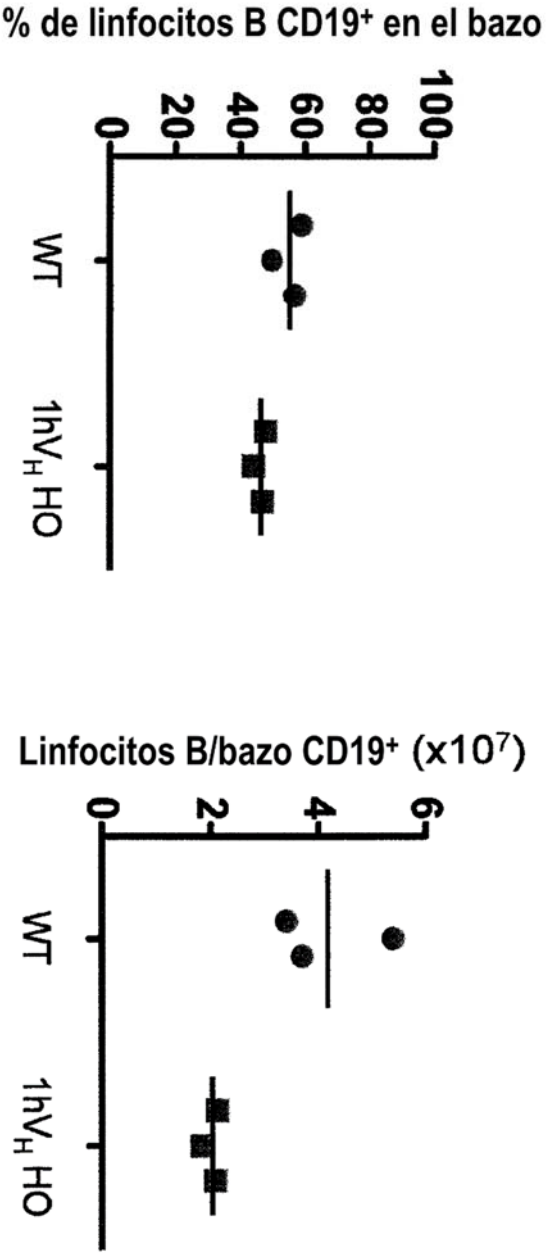
% de linfocitos B CD19+ en el bazo
0
20
40
60
80
100
WT
1hVH HO
Linfocitos B/bazo CD19+ (x10^7)
0
2
4
6
WT
1hVH HO

FIG. 4A

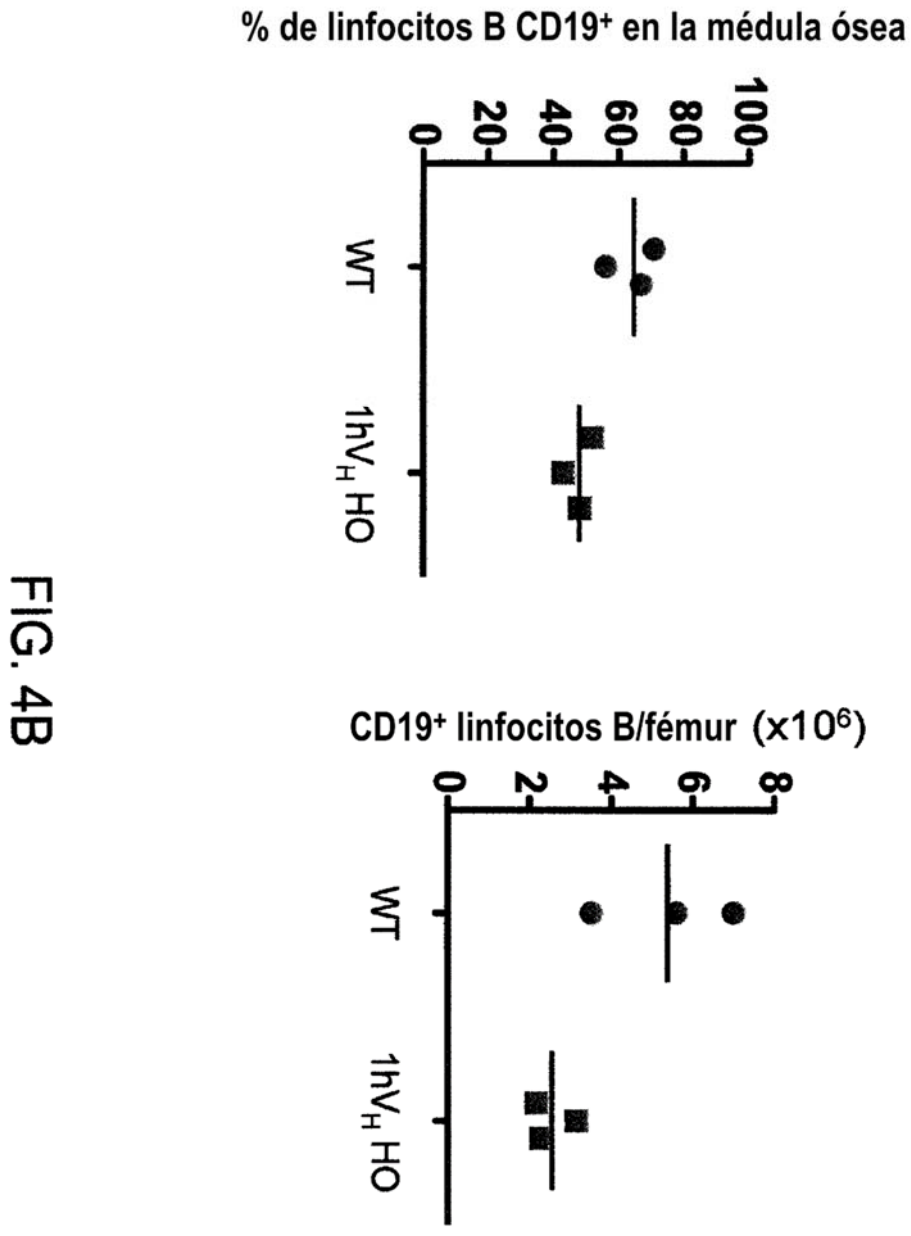
% de linfocitos B CD19+ en la médula ósea
0
20
40
60
80
100
WT
1hVH HO
CD19+ linfocitos B/fémur (x10^6)
0
2
4
6
8
WT
1hVH HO

FIG. 4B

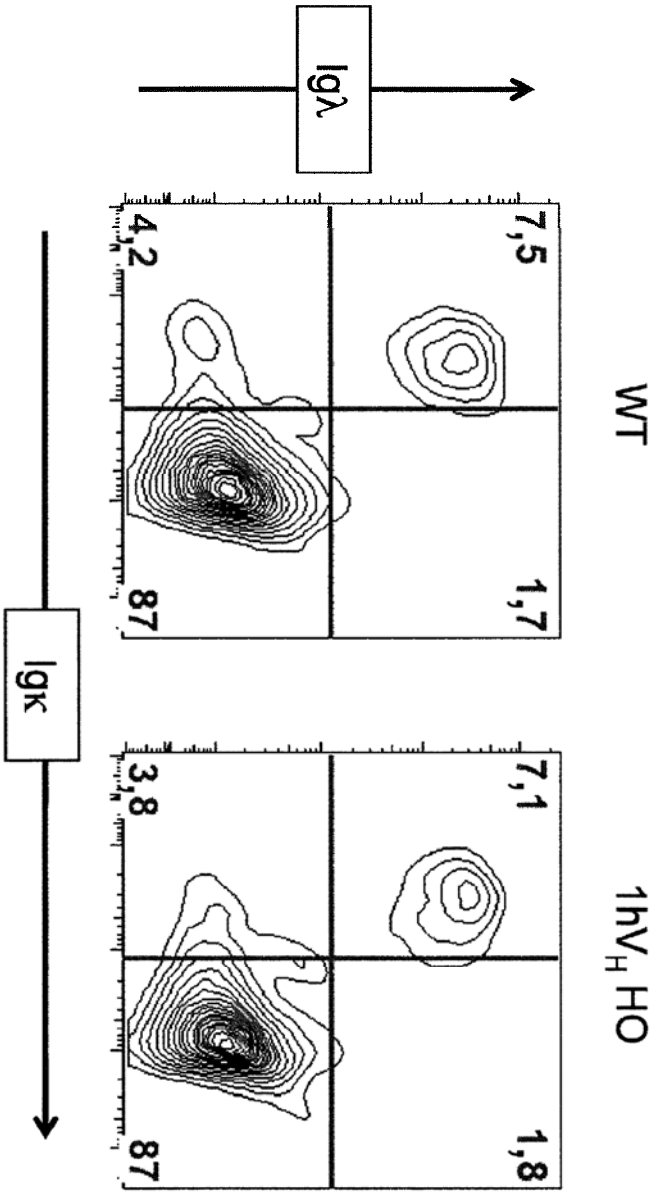

FIG. 5

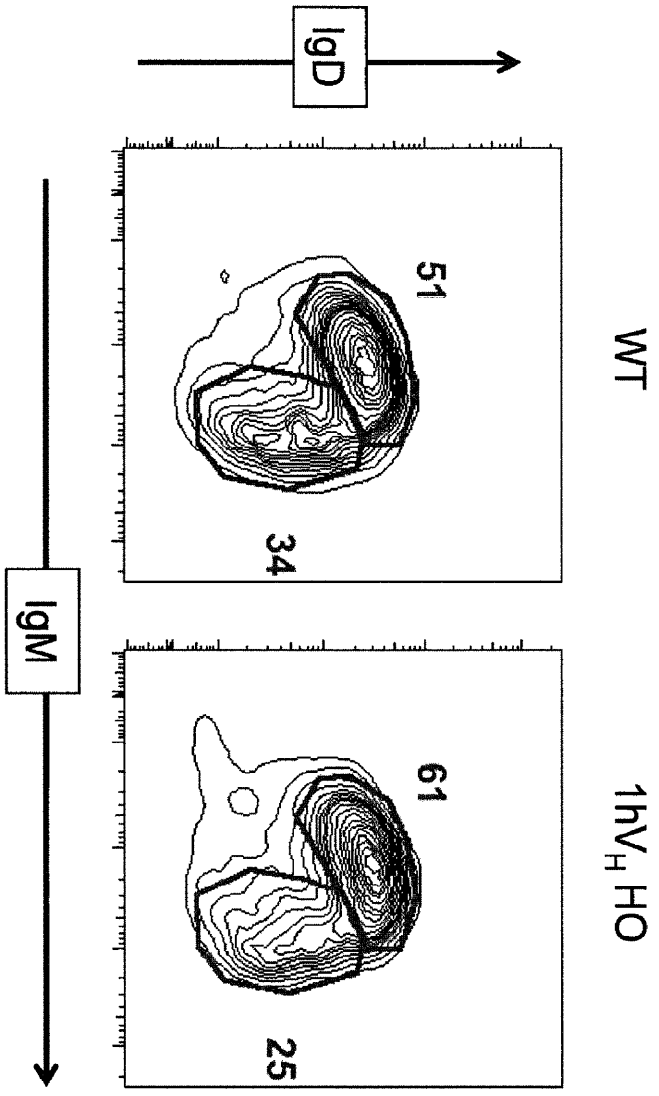

FIG. 6

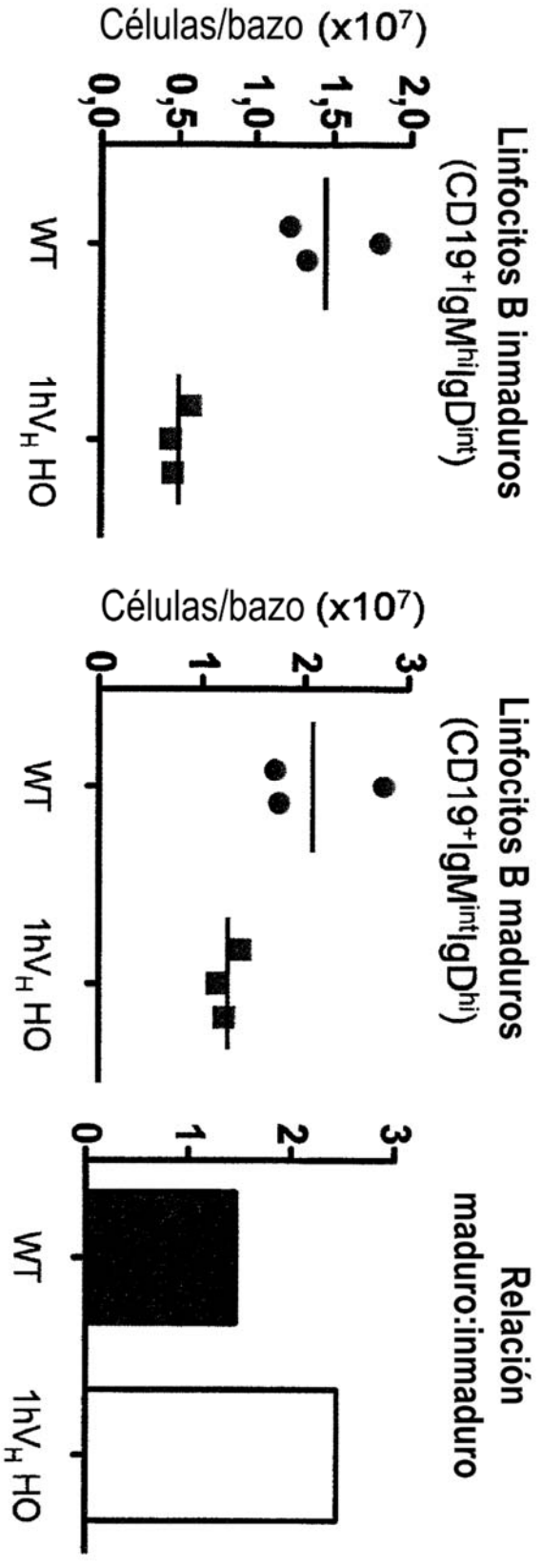
Linfocitos B inmaduros
(CD19+IgMhiIgDint)
Células/bazo (x10^7)
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
WT
1hVH HO
Linfocitos B maduros
(CD19+IgMintIgDhi)
Células/bazo (x10^7)
0
1
2
3
WT
1hVH HO
Relación
maduro:inmaduro
0
1
2
3
WT
1hVH HO

FIG. 7

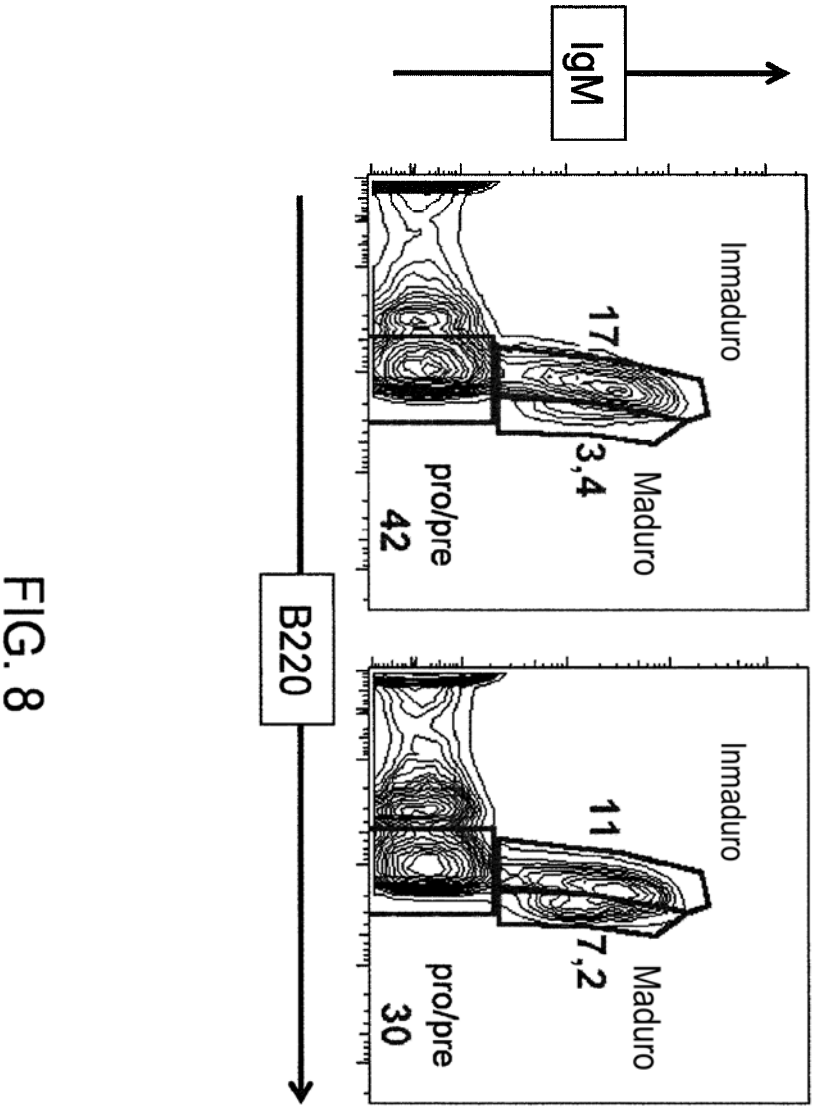

FIG. 8

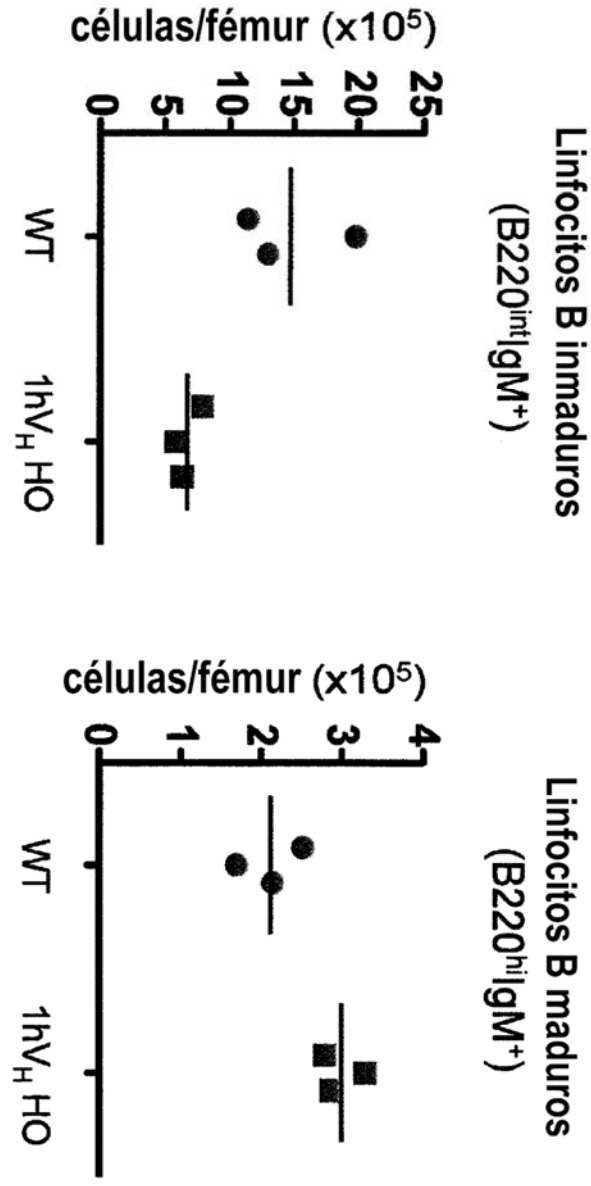
Linfocitos B inmaduros
(B220intIgM+)
células/fémur (x10^5)
0
5
10
15
20
25
WT
1hVH HO
Linfocitos B maduros
(B220hiIgM+)
células/fémur (x10^5)
0
1
2
3
4
WT
1hVH HO

FIG. 9

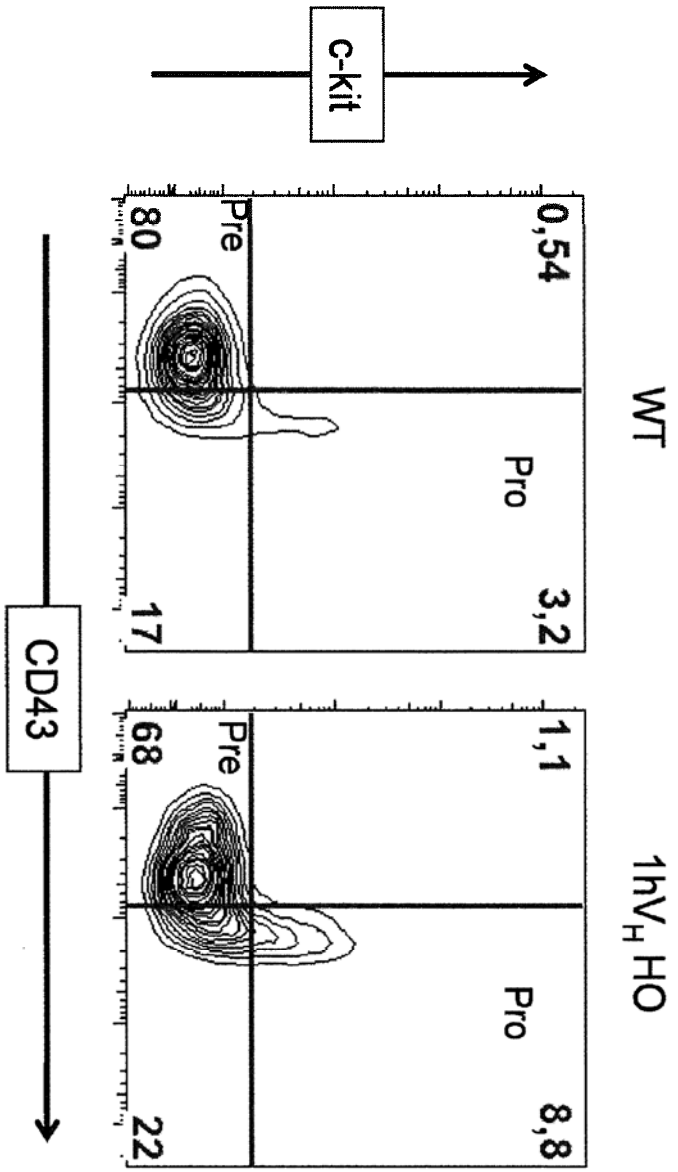

FIG. 10

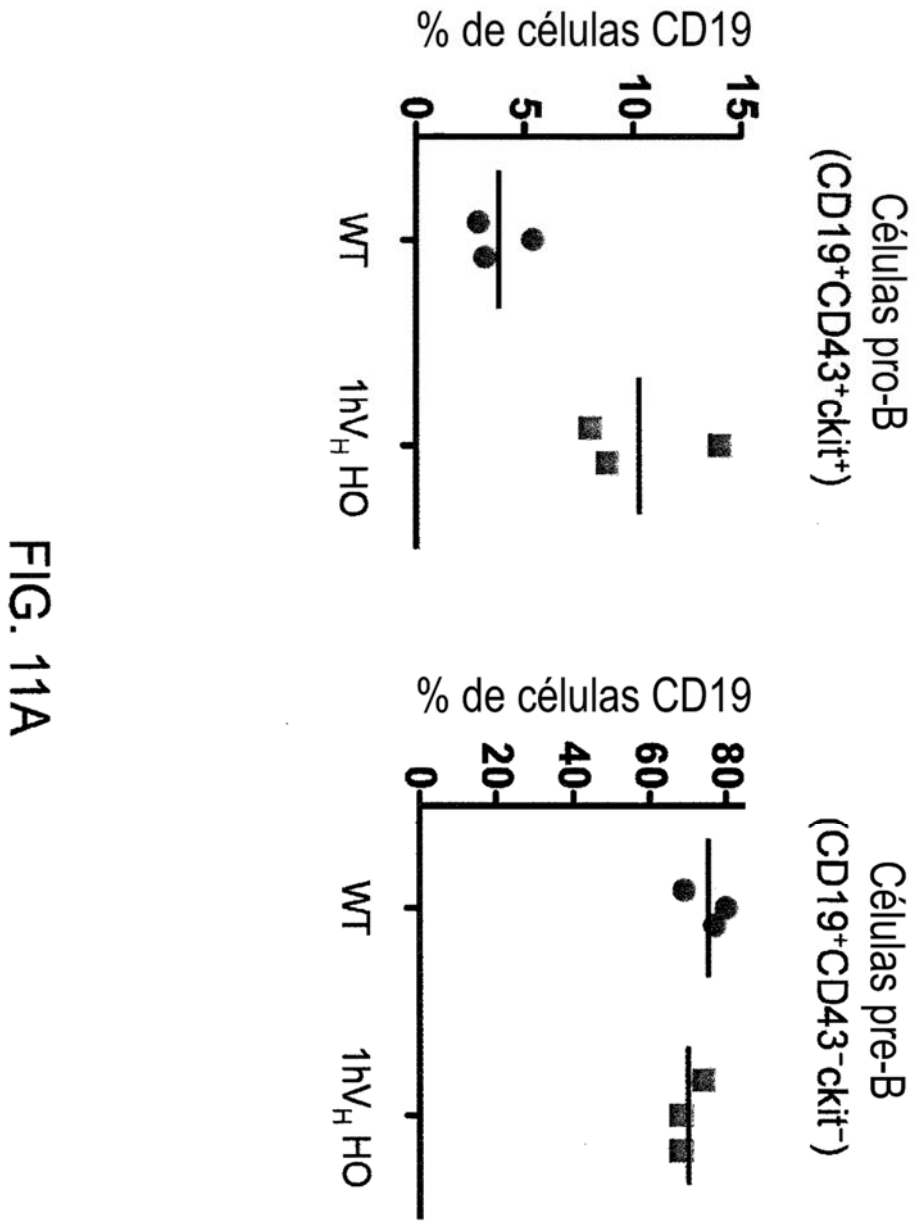
Células pro-B
(CD19+CD43+ckit+)
% de células CD19
0
5
10
15
WT
1hVH HO
Células pre-B
(CD19+CD43-ckit-)
% de células CD19
0
20
40
60
80
WT
1hVH HO

FIG. 11A

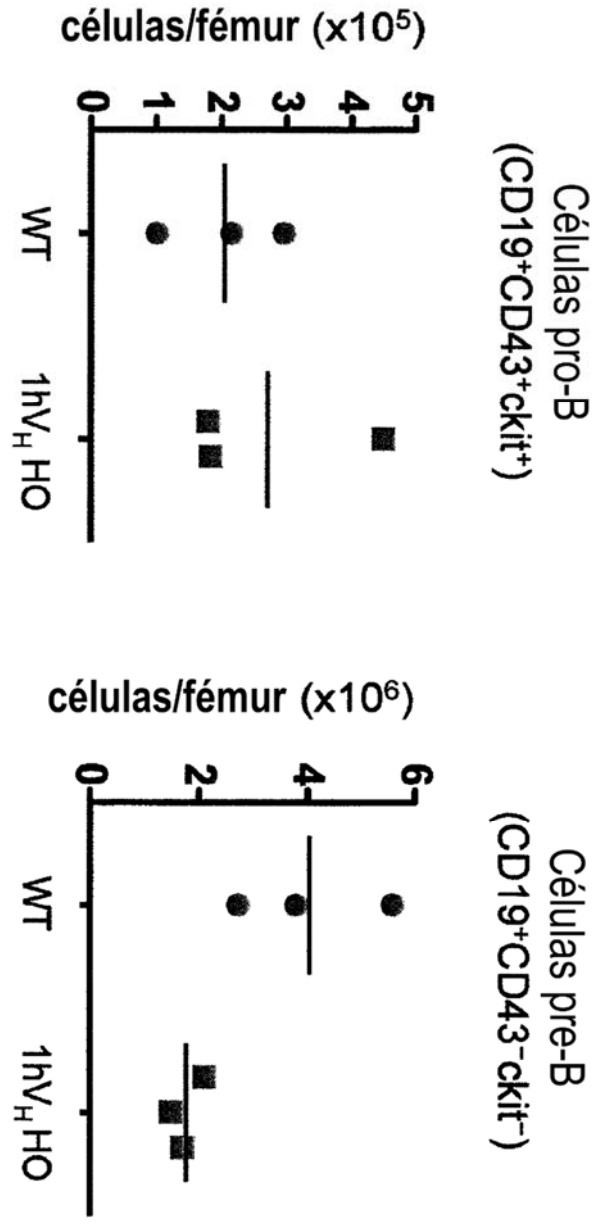
Células pro-B
(CD19+CD43+ckit+)
células/fémur (x10^5)
0
1
2
3
4
5
WT
1hV_H HO
Células pre-B
(CD19+CD43-ckit-)
células/fémur (x10^6)
0
2
4
6
WT
1hV_H HO

FIG. 11B

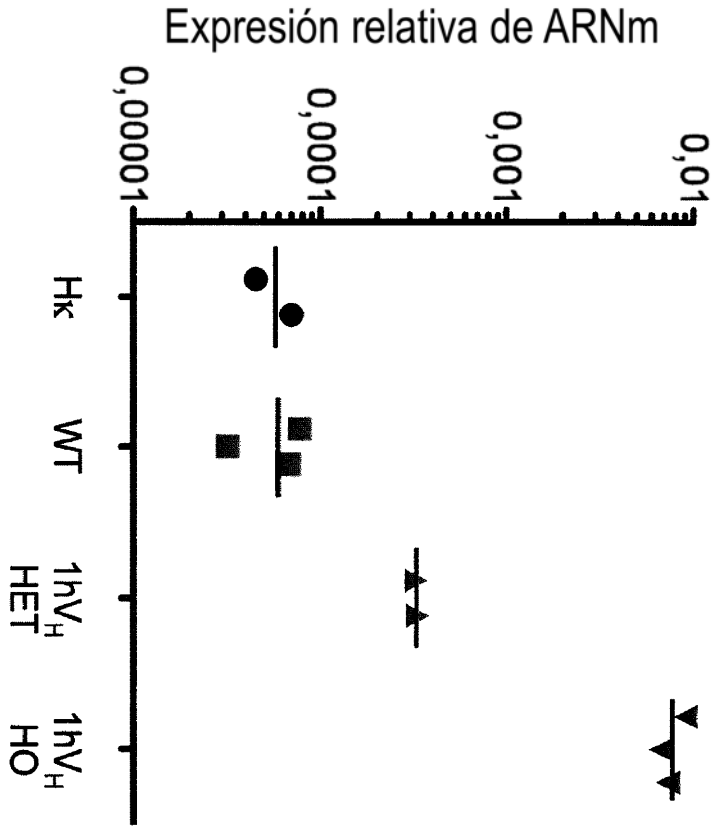
Expresión relativa de ARNm
0,00001
0,0001
0,001
0,01
Hκ
WT
1hV$_H$ HET
1hV$_H$ HO

FIG. 12

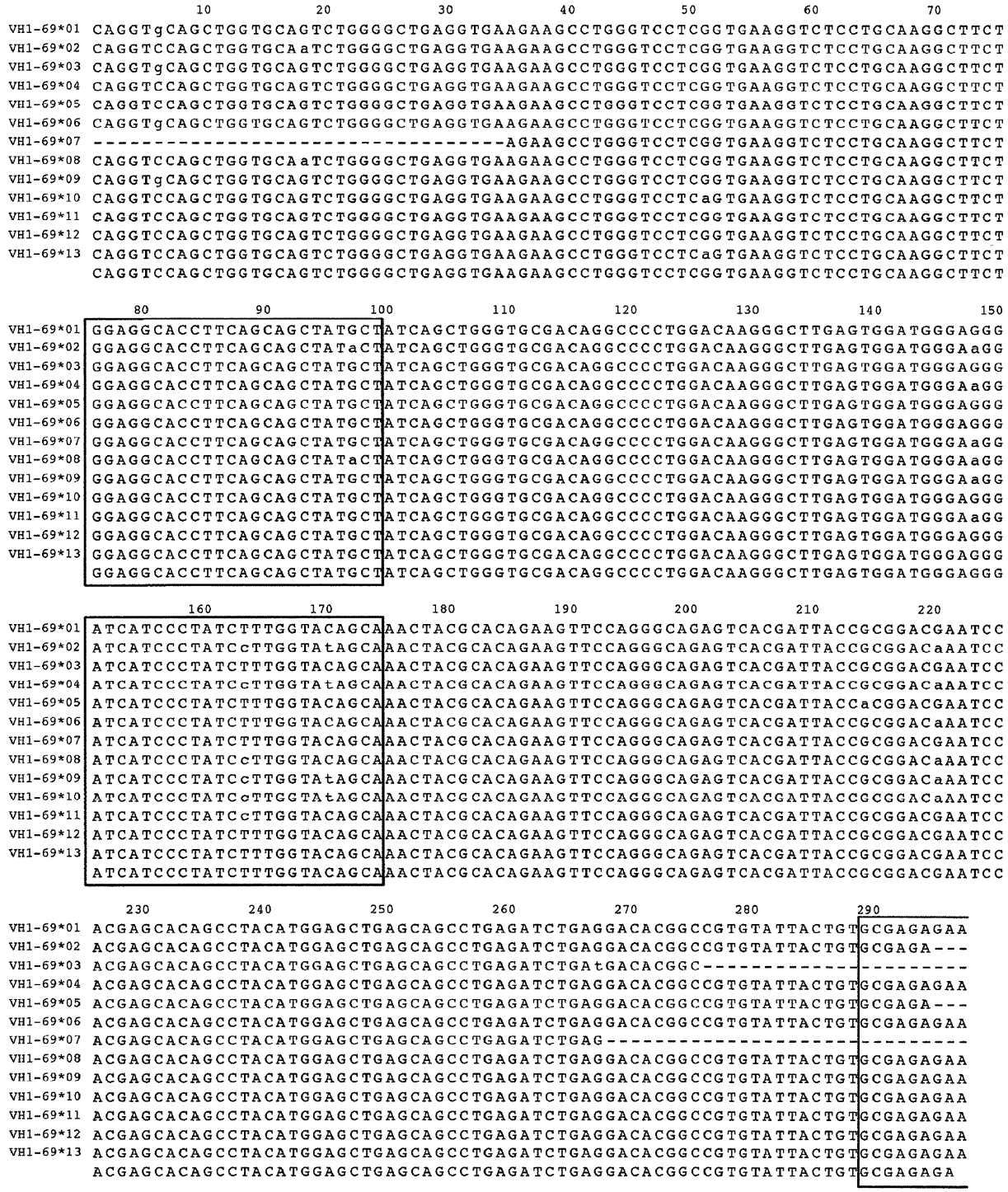

FIG. 13

10 20 30 40 50 60
VH1-69*01 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
VH1-69*02 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYtISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIlGiANY
VH1-69*03 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
VH1-69*04 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIlGiANY
VH1-69*05 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
VH1-69*06 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
VH1-69*07 ----------KPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIFGTANY
VH1-69*08 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYtISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIlGTANY
VH1-69*09 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIlGiANY
VH1-69*10 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIlGiANY
VH1-69*11 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGrIIPIlGTANY
VH1-69*12 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
VH1-69*13 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
70 80 90 100
VH1-69*01 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*02 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*03 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSDDT-----CARR
VH1-69*04 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*05 AQKFQGRVTITtDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*06 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*07 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE-------CARR
VH1-69*08 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*09 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*10 AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*11 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*12 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
VH1-69*13 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARR
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

FIG. 14

% de identidad

Alelo V_H1-69	Alelo V_H1-69												
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
01	100	94,9	91,8	95,9	99	99	77,6	95,9	95,9	96,9	98	100	100
02	95,9	100	86,7	99	93,9	95,9	74,5	99	99	98	96,9	94,9	94,9
03	92,9	88,8	100	87,8	90,8	90,8	82,4	87,8	87,8	88,8	89,8	91,8	91,8
04	95,9	100	88,8	100	94,9	96,9	75,5	98	100	99	98	95,9	95,9
05	100	95,9	92,9	95,9	100	98	76,5	94,9	94,9	95,9	96,9	99	99
06	99,0	96,9	91,8	96,9	99	100	76,5	96,9	96,9	98	96,9	99	99
07	77,6	75,5	83,5	75,5	77,6	76,5	100	75,5	75,5	74,5	77,6	77,6	77,6
08	96,9	99	89,8	99	96,9	98	76,5	100	98	96,9	98	95,9	95,9
09	95,9	100	88,8	100	95,9	96,9	75,5	99	100	99	98	95,9	95,9
10	96,9	99	89,8	99	96,9	98	74,5	98	99	100	96,9	96,9	96,9
11	98	98	90,8	98	98	96,9	77,6	99	98	96,9	100	98	98
12	100	95,9	92,9	95,9	100	99	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100
13	100	95,9	92,9	95,9	100	99,0	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100

% de similitud

FIG. 15

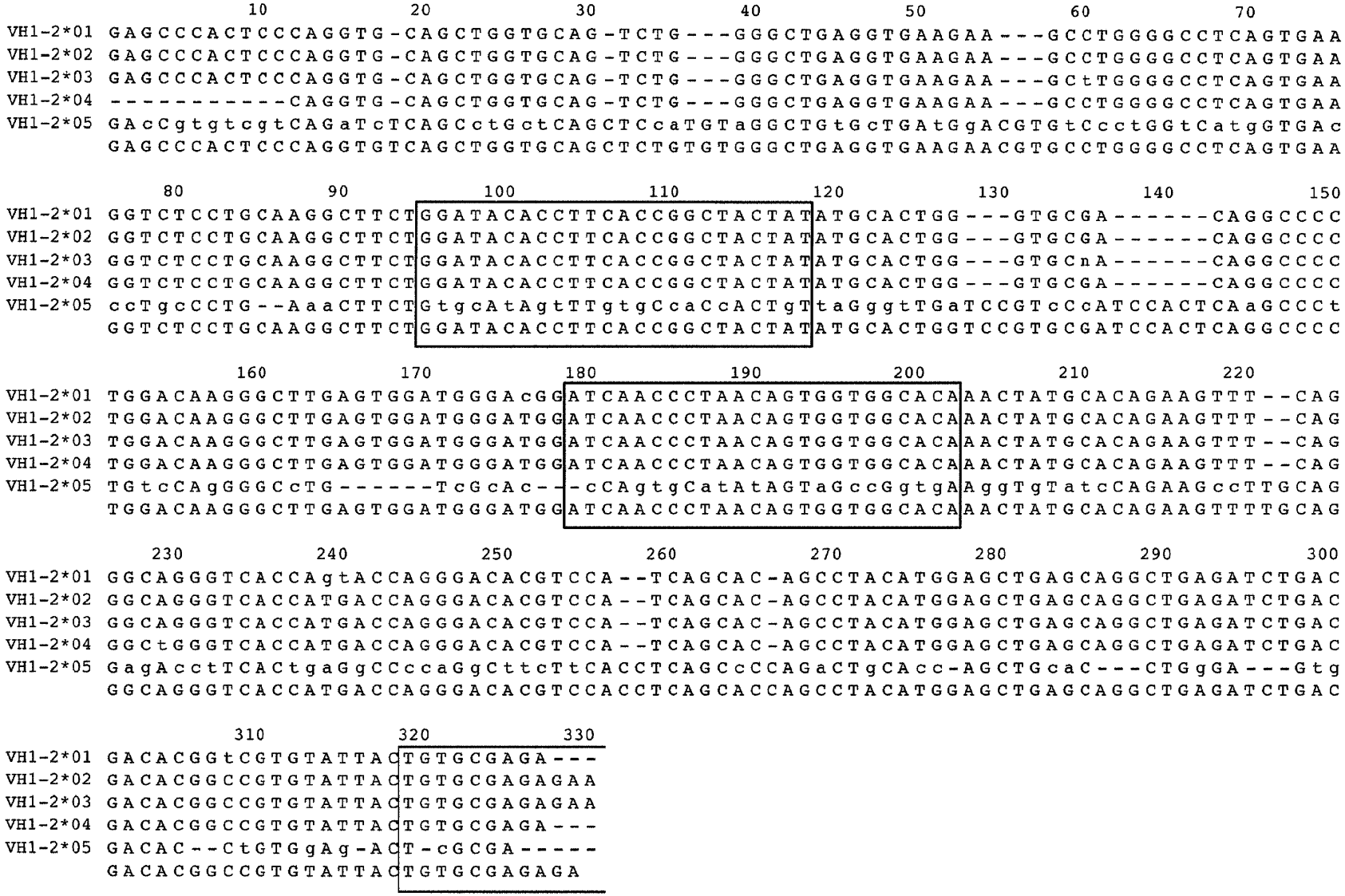
10 20 30 40 50 60 70
VH1-2*01 GAGCCCACTCCCAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAGGTGAAGAA---GCCTGGGGCCTCAGTGAA
VH1-2*02 GAGCCCACTCCCAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAGGTGAAGAA---GCCTGGGGCCTCAGTGAA
VH1-2*03 GAGCCCACTCCCAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAGGTGAAGAA---GCtTGGGGCCTCAGTGAA
VH1-2*04 ----------CAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAGGTGAAGAA---GCCTGGGGCCTCAGTGAA
VH1-2*05 GAcCgtgtcgtCAGaTcTCAGCctGctCAGCTCcaTGTaGGCTGtGcTGAtGgACGTGtCcctGGtCatgGTGAc
GAGCCCACTCCCAGGTGTCAGCTGGTGCAGCTCTGTGTGGGCTGAGGTGAAGAACGTGCCTGGGGCCTCAGTGAA
80 90 100 110 120 130 140 150
VH1-2*01 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG---GTGCGA------CAGGCCCC
VH1-2*02 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG---GTGCGA------CAGGCCCC
VH1-2*03 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG---GTGCnA------CAGGCCCC
VH1-2*04 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG---GTGCGA------CAGGCCCC
VH1-2*05 ccTgcCCTG--AaaCTTCTGtgcAtAgtTTgtgCcaCcACTgTtaGggttGaTCCGTcCcATCCACTCAaGCCCt
GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGTCCGTGCGATCCACTCAGGCCCC
160 170 180 190 200 210 220
VH1-2*01 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAcGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTT--CAG
VH1-2*02 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTT--CAG
VH1-2*03 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTT--CAG
VH1-2*04 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTT--CAG
VH1-2*05 TGtcCAgGGGCcTG------TcGcAc--cCAgtgCatAtAGTaGccGgtgAAggTgTatcCAGAAGccTTGCAG
TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTTGCAG
230 240 250 260 270 280 290 300
VH1-2*01 GGCAGGGTCACCAgtACCAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*02 GGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*03 GGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*04 GGCtGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*05 GagAccttCACtgaGgCCccaGgCttcTtCACCTCAGCccCAGaCTgCAcc-AGCTGcaC---CTGgGA---Gtg
GGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACCTCAGCACCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
310 320 330
VH1-2*01 GACACGGtCGTGTATTACTGTGCGAGA---
VH1-2*02 GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-2*03 GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-2*04 GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA---
VH1-2*05 GACAC--CtGTGgAg-ACT-cGCGA-----
GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

FIG. 16

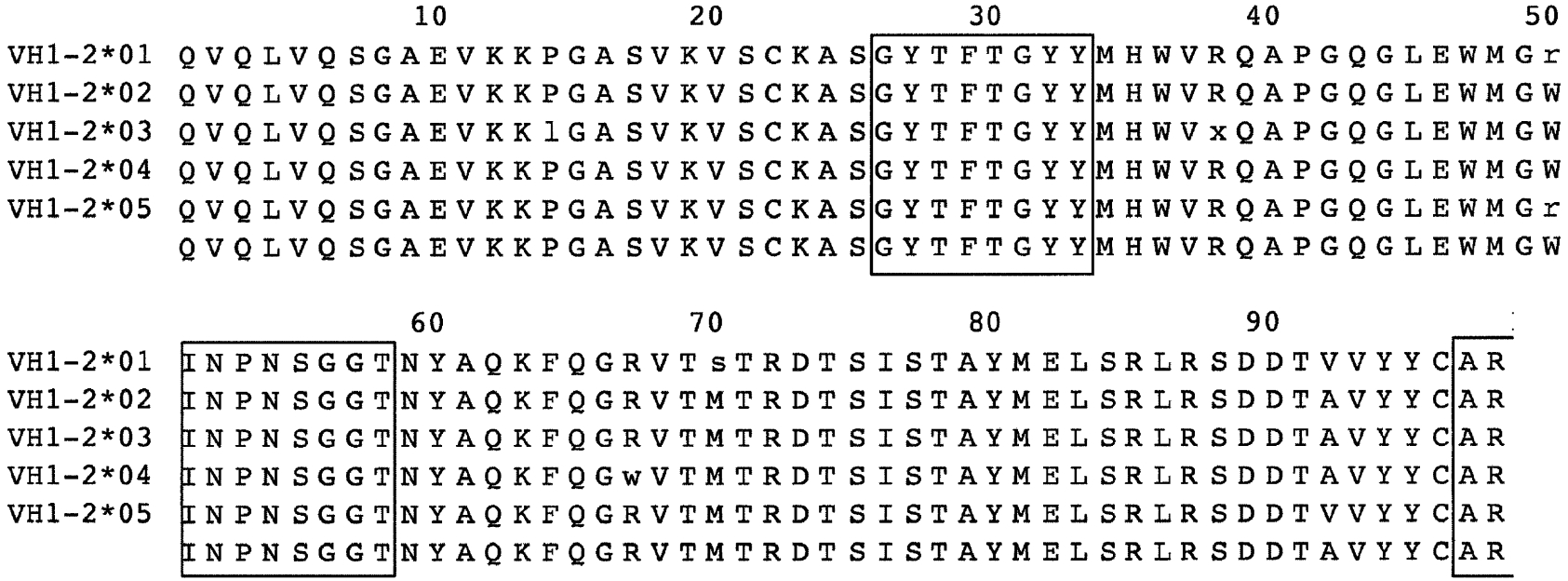
10 20 30 40 50
VH1-2*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGr
VH1-2*02 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGW
VH1-2*03 QVQLVQSGAEVKKlGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVxQAPGQGLEWMGW
VH1-2*04 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGW
VH1-2*05 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGr
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGW
60 70 80 90
VH1-2*01 INPNSGGTNYAQKFQGRVTsTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR
VH1-2*02 INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
VH1-2*03 INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
VH1-2*04 INPNSGGTNYAQKFQGwVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
VH1-2*05 INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR
INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR

FIG. 17

% de identidad

Alelo V_H1-2	Alelo V_H1-2				
	01	02	03	04	05
01	100	96,9	94,9	95,9	99,0
02	96,9	100	98,0	99,0	98,0
03	94,9	98,0	100	96,9	95,9
04	95,9	99,0	96,9	100	96,9
05	99,0	98,0	95,9	96,9	100

% de similitud

FIG. 18

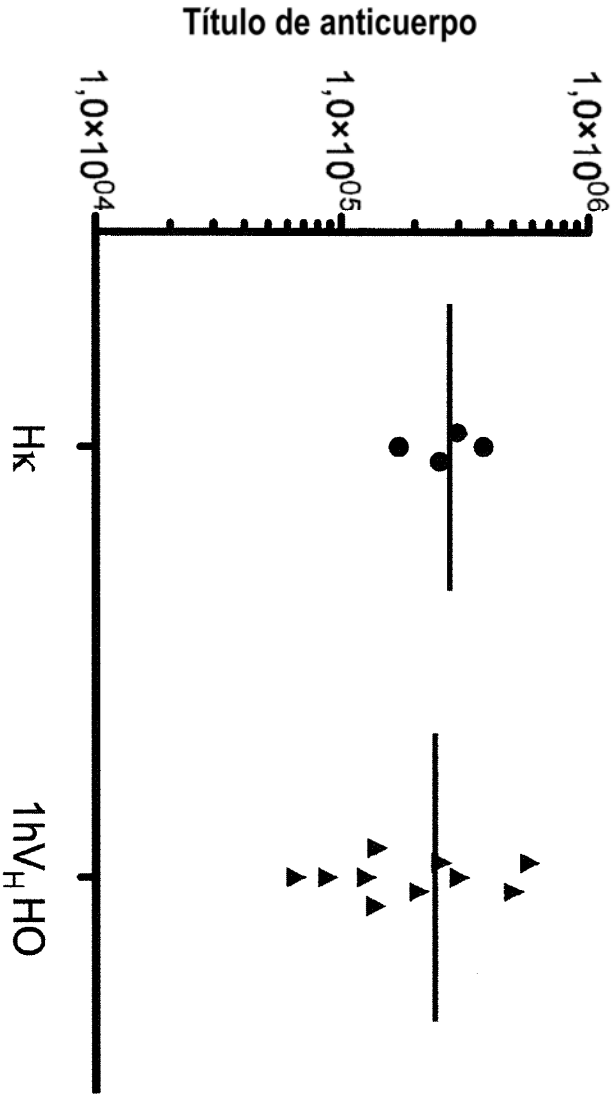

FIG. 19

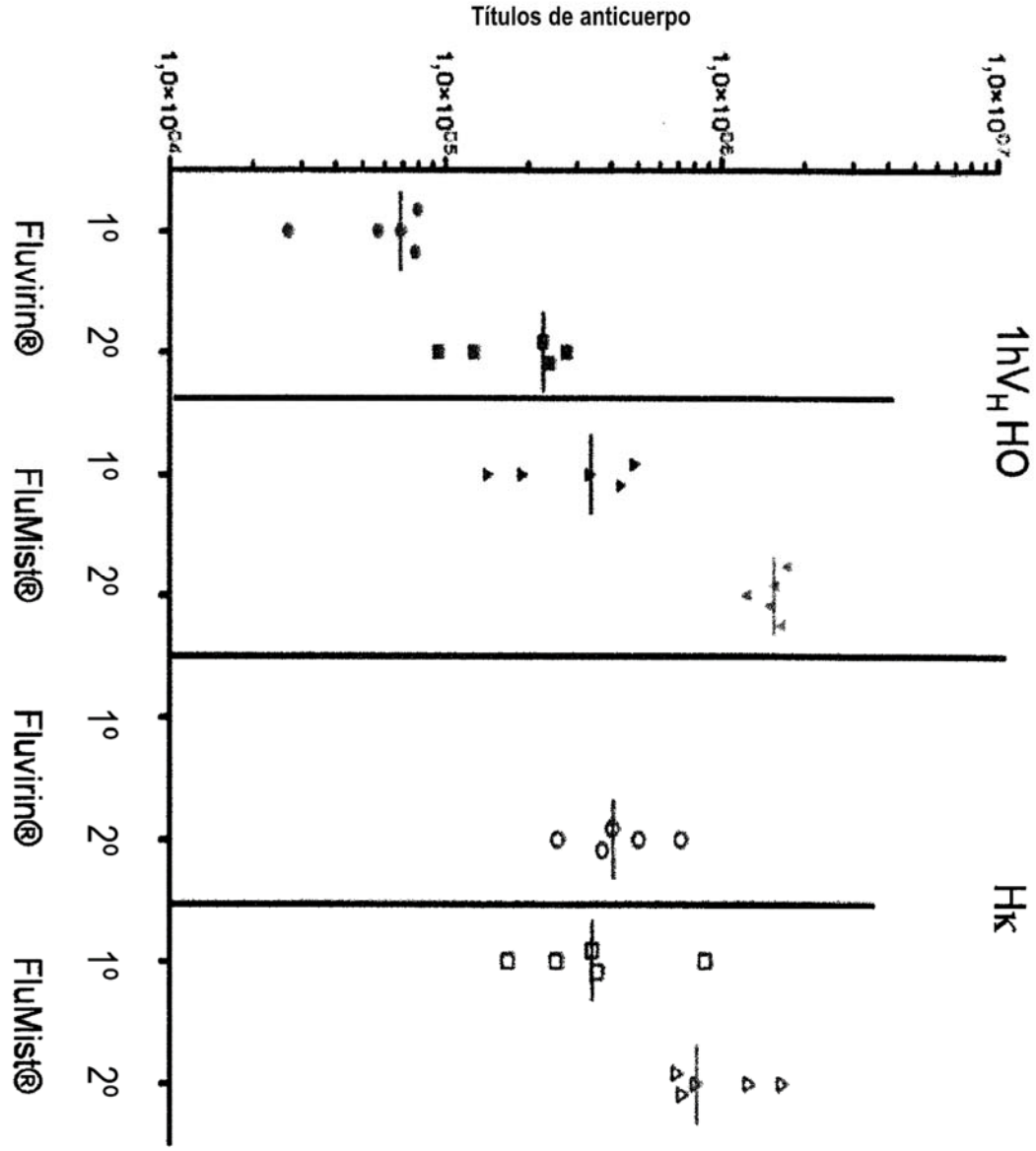
Títulos de anticuerpo
1,0×10^7
1,0×10^6
1,0×10^5
1,0×10^4
1hV_H HO
Hκ
1º
2º
Fluvirin®
FluMist®
Fluvirin®
FluMist®

FIG. 20

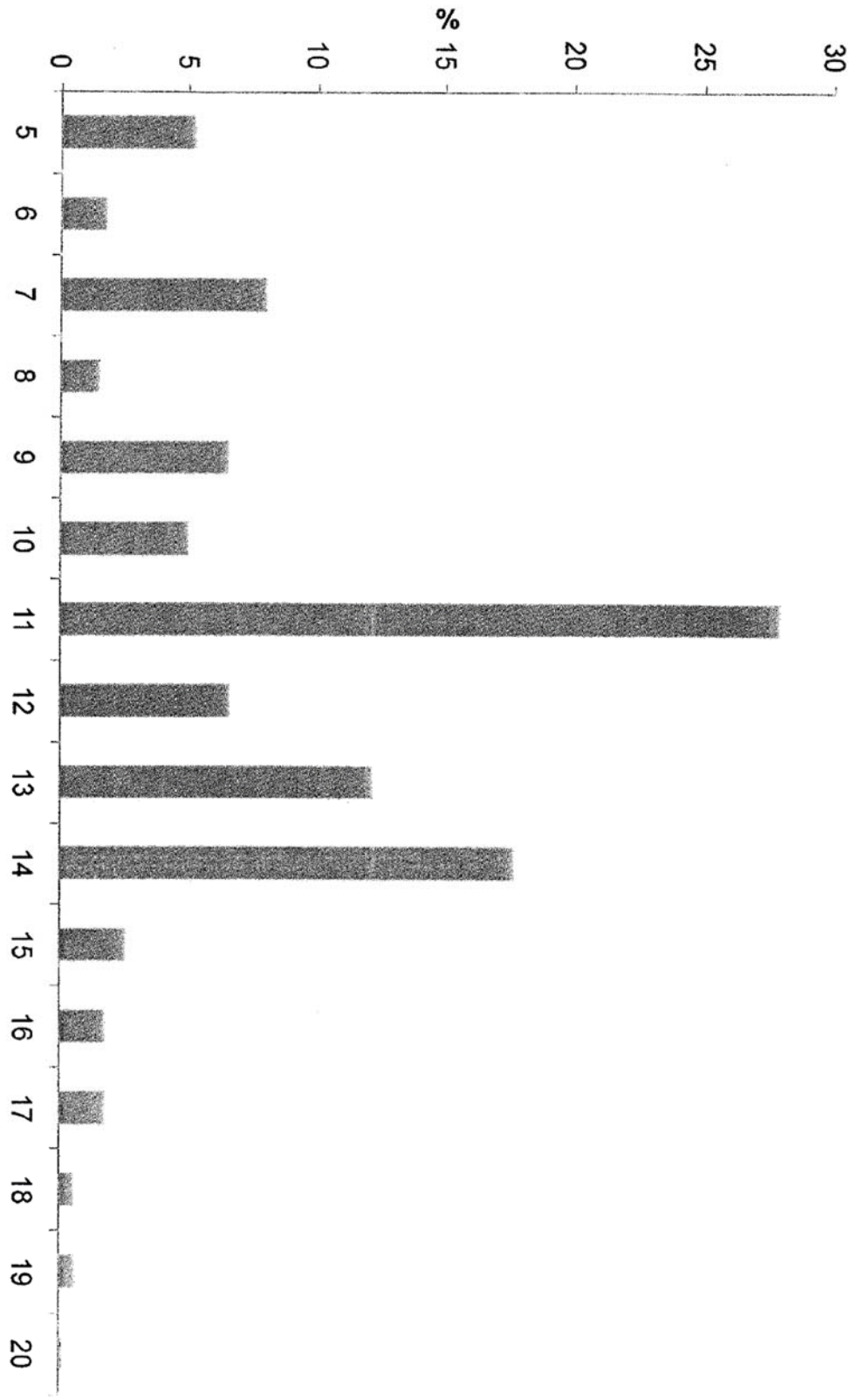

FIG. 21

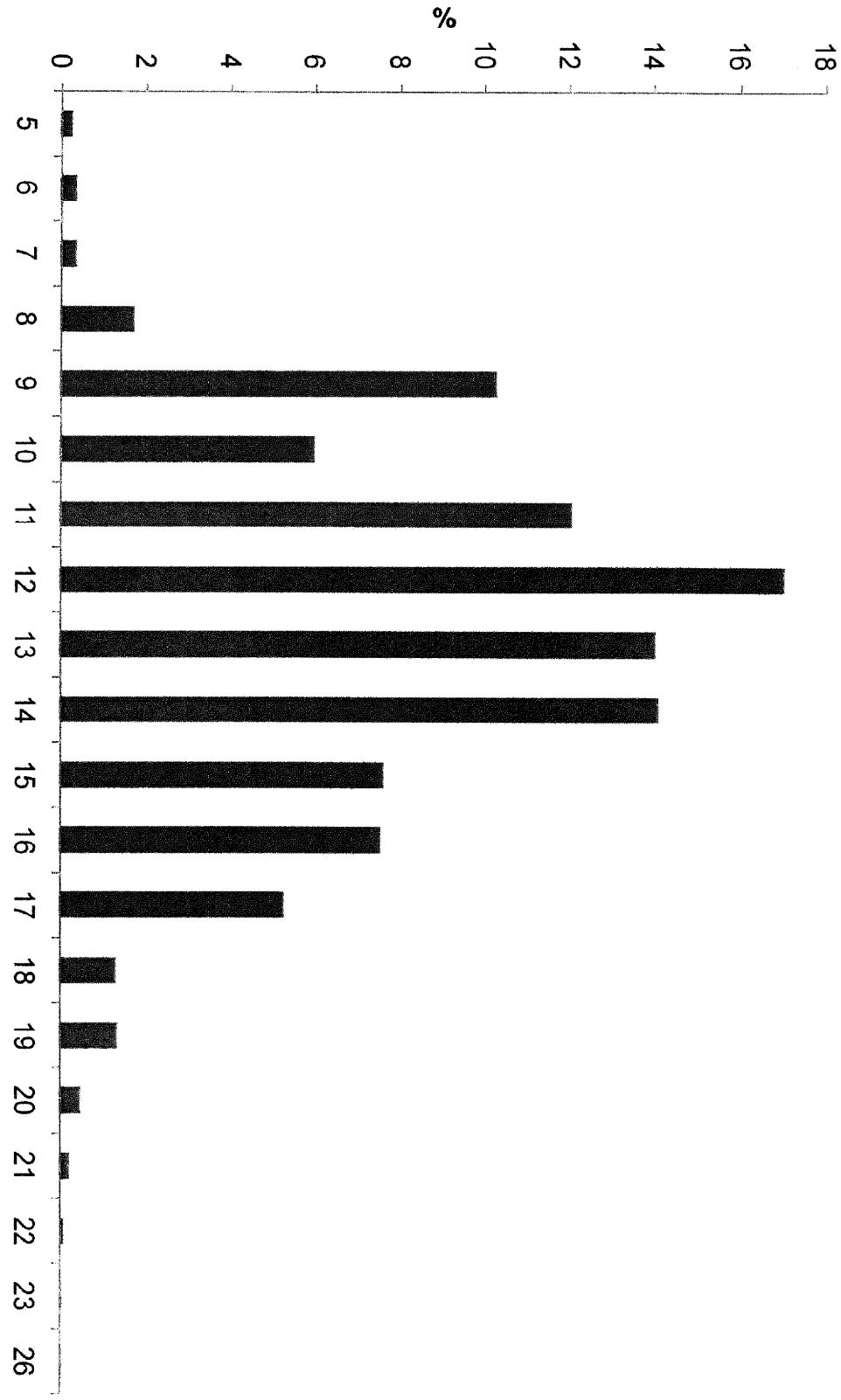
%
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
26

FIG. 22