

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 759 617**

(51) Int. Cl.:

A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2013 PCT/US2013/029624**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187953**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2013 E 13710268 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2858487**

(54) Título: **Animales no humanos humanizados con loci restringidos de cadena pesada de inmunoglobulina**

(30) Prioridad:

**12.06.2012 US 201261658466 P
22.06.2012 US 201261663131 P**

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

11.05.2020

(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;
TU, NAXIN;
STEVENS, SEAN y
MURPHY, ANDREW, J.**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 759 617 T3

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

Animales no humanos humanizados con loci restringidos de cadena pesada de inmunoglobulina

5 Campo

Se describen animales no humanos modificados genéticamente que comprenden una complejidad génica variable de cadena pesada de inmunoglobulina reducida, en donde los animales no humanos son capaces de expresar una proteína ADAM6 o un fragmento funcional de la misma. Se describen animales no humanos modificados genéticamente que expresan anticuerpos de un número restringido de segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina y/o variantes de los mismos, en donde los animales no humanos carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional pero retienen la función ADAM6, incluidos los ratones que comprenden una modificación de un locus endógeno de región variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina que hace que el ratón sea incapaz de producir una proteína ADAM6 funcional y da como resultado una pérdida de fertilidad. Se describen los ratones modificados genéticamente que comprenden un locus V_H de inmunoglobulina caracterizado por un número restringido de segmentos génicos V_H , por ejemplo, un único segmento V_H de inmunoglobulina, por ejemplo, un segmento génico V_{H1-69} humano o un segmento génico V_{H1-2} humano, y que además comprenden la función ADAM6, incluyendo ratones que comprenden una secuencia de ácido nucleico ectópica que restaura la fertilidad a un ratón macho.

20 Se describen ratones, células, embriones y tejidos genéticamente modificados que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un locus ADAM6 funcional, en donde los ratones, células, embriones y tejidos expresan una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano. Adicionalmente, los ratones, células, embriones y tejidos carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional, pero conservan la función ADAM6 caracterizada por la presencia de una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica una proteína ADAM6. Se describen métodos para hacer secuencias de anticuerpos en animales fértiles no humanos que son útiles para unir patógenos, incluidos patógenos humanos.

Antecedentes

30 Los animales no humanos, por ejemplo, ratones, han sido modificados genéticamente para ser herramientas útiles en métodos para hacer secuencias de anticuerpos para su uso en tratamientos humanos basados en anticuerpos. Los ratones con loci humanizados de región variable (por ejemplo, genes V_H , D_H y J_H , y genes V_L y J_L) se usan para generar dominios variables de cadena pesada y ligera relacionados para su uso en tratamientos de anticuerpos. Los ratones que generan anticuerpos completamente humanos con cadenas pesadas y ligeras relacionadas son conocidos en la materia. Para la creación de estos ratones, fue necesario desactivar los genes endógenos de inmunoglobulina de ratón para que los transgenes completamente humanos aleatoriamente integrados funcionaran como el repertorio expresado de inmunoglobulinas en el ratón. Dichos ratones pueden hacer anticuerpos humanos adecuados para su uso como tratamientos humanos, pero estos ratones muestran problemas sustanciales con sus sistemas inmunitarios. Estos problemas conducen a varios obstáculos experimentales, por ejemplo, los ratones no son prácticos para generar repertorios de anticuerpos suficientemente diversos, requieren el uso de soluciones de reingeniería extensas, proporcionan un proceso de selección clonal subóptimo probablemente debido a la incompatibilidad entre elementos humanos y de ratón, y una fuente poco fiable de poblaciones grandes y diversas de secuencias variables humanas necesarias para ser realmente útil para elaborar tratamientos humanos.

45 Los tratamientos de anticuerpos humanos están diseñados en base a las características deseadas con respecto a los antígenos seleccionados. Los ratones humanizados se inmunizan con los antígenos seleccionados, y los ratones inmunizados se usan para generar poblaciones de anticuerpos a partir de las cuales identificar dominios variables de cadena pesada y ligera relacionados de alta afinidad con las características de unión deseadas. Algunos ratones humanizados, tales como los que tienen una humanización de solo regiones variables en loci endógenos de ratón, generan poblaciones de linfocitos B que son similares en carácter y número a las poblaciones de linfocitos B de ratón de tipo silvestre. Como resultado, una población extremadamente grande y diversa de linfocitos B está disponible en estos ratones para detectar anticuerpos, que reflejan una gran cantidad de diferentes reordenamientos de inmunoglobulinas, para identificar dominios variables de cadena pesada y ligera con las características más deseables.

55 Sin embargo, no todos los antígenos provocan una respuesta inmunitaria que exhibe una gran cantidad de reordenamientos de una amplia selección de segmentos variables (V). Esto es, la respuesta inmunitaria humoral humana a determinados antígenos aparentemente está restringida. La restricción se refleja en la selección clonal de linfocitos B que expresan solo determinados segmentos V que se unen a ese antígeno particular con una afinidad y especificidad suficientemente altas. Algunos de dichos antígenos son clínicamente significativos, es decir, varios son patógenos humanos bien conocidos. Se presume que el segmento V expresado en la respuesta inmunitaria humana es un segmento V que, en combinación con un segmento D humano y J humano, es más probable que genere un anticuerpo de alta afinidad útil que un segmento V seleccionado aleatoriamente que no se ha observado en una respuesta de anticuerpos humanos a ese antígeno.

Se presume que la selección natural, a lo largo de milenios de experiencia entre los seres humanos y el patógeno, ha seleccionado el fundamento o base más eficaz a partir de la cual diseñar su arma más eficaz para neutralizar el patógeno del segmento génico V seleccionado. Existe una necesidad en la materia de anticuerpos superiores que se unan y/o neutralicen antígenos como los patógenos discutidos anteriormente. Existe una necesidad de generar más rápidamente secuencias útiles a partir de segmentos génicos V seleccionados, incluidos segmentos génicos V seleccionados polimórficos y/o mutados de forma somática y generar más rápidamente poblaciones útiles de linfocitos B que tengan reordenamientos de los segmentos génicos V con diversos segmentos génicos D y J, que incluyen versiones mutadas de forma somática de los mismos, y en particular reordenamientos con regiones CDR3 únicas y útiles. Existe una necesidad de sistemas biológicos mejorados, por ejemplo, animales no humanos (tales como, por ejemplo, ratones, ratas, conejos, etc.) que puedan generar secuencias de regiones variables de anticuerpos terapéuticamente útiles a partir de segmentos génicos V seleccionados en mayor número y diversidad que, por ejemplo, se puede lograr en animales modificados existentes, al mismo tiempo que se reducen o eliminan los cambios nocivos que pueden resultar de las modificaciones genéticas. Existe una necesidad de sistemas biológicos mejorados genomanipulados para tener un sistema inmunitario humoral comprometido para seleccionar clonalmente secuencias variables de anticuerpos procedentes de segmentos génicos V restringidos y seleccionados, que incluyen, pero no se limitan a, dominios variables humanos de cadena pesada y ligera relacionados, útiles en la fabricación de tratamientos basados en anticuerpos humanos contra antígenos seleccionados, incluidos determinados patógenos humanos. Sigue existiendo una necesidad en la materia de fabricar ratones modificados genéticamente mejorados que sean útiles para generar secuencias de inmunoglobulina, incluidas secuencias de anticuerpos humanos, dirigidas a la eliminación de patógenos que afectan a la población humana.

Existe una necesidad en la materia de anticuerpos terapéuticos que sean capaces de neutralizar antígenos víricos, *por ejemplo*, VIH y VHC, incluidos anticuerpos específicos de antígeno que contienen cadenas pesadas procedentes de un único segmento génico humano variable. También existe una necesidad de más métodos y animales no humanos para fabricar anticuerpos útiles, incluidos anticuerpos que comprenden un repertorio de cadenas pesadas procedentes de un único segmento V_H humano y que tienen un conjunto diverso de secuencias CDR que incluyen cadenas pesadas que se expresan con cadenas ligeras humanas relacionadas, y que incluyen la restauración de efectos desfavorables resultantes de la inserción de secuencias genómicas humanas en el genoma de los animales no humanos. Se necesitan métodos para seleccionar CDR para proteínas de unión basadas en inmunoglobulina que proporcionan una diversidad mejorada de proteínas de unión entre las cuales elegir, y una diversidad mejorada de dominios variables de inmunoglobulina, incluidas composiciones y métodos para generar dominios variables de inmunoglobulina mutados de forma somática y seleccionados clonalmente para su uso, por ejemplo, en la fabricación de tratamientos humanos.

35 Resumen

La invención proporciona un ratón que tiene en su genoma:

- (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y
 - (b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre de modo que, en respuesta a la exposición a un antígeno, los linfocitos B del ratón expresan dominios variables de cadena pesada humanos expresados a partir de una secuencia humana de región variable de cadena pesada que incluye un segmento génico V_H que es idéntico a o una versión hipermutada de forma somática de, V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; en donde dicho ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.
- La invención proporciona además un ratón que comprende en su genoma una secuencia de ácido nucleico que comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un segmento génico D_H humano y al menos un segmento génico J_H humano, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos, en donde el ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende secuencias ectópicas de ADAM6 de ratón que codifican una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma.
- La invención proporciona adicionalmente una célula o tejido procedente de un ratón de la invención, en donde la célula o tejido comprende

- (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y
(b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre.

La invención también proporciona un método para fabricar un anticuerpo humano que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano, comprendiendo el método

(a) inmunizar un ratón de la invención con un antígeno de interés;
(b) permitir que dicho ratón genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y,
(c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo generado por el ratón, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.

La invención proporciona además un método para modificar un locus de cadena pesada de inmunoglobulina de un ratón para proporcionar un ratón cuyo genoma comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que incluye un único segmento V_H humano, comprendiendo el método:

(a) realizar una primera modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que incluye la inserción de un único segmento V_H humano y da como resultado una reducción o eliminación de la actividad ADAM6 endógena de ratón en un ratón macho, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y,
(b) realizar una segunda modificación del ratón para restaurar la actividad de ADAM6 en el ratón, que comprende la expresión de secuencias que codifican una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho.

La invención proporciona adicionalmente un método para generar un anticuerpo específico contra un antígeno que comprende las etapas de:

(a) inmunizar un ratón de la invención con el antígeno;
(b) aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo específico contra el antígeno; y
(c) cultivar al menos una célula que produce un anticuerpo de la etapa (b) y obtener dicho anticuerpo.

La invención también proporciona el uso de un ratón de acuerdo con la invención, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina.

Se describen loci de inmunoglobulina genéticamente modificados 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), por ejemplo, no más de uno, dos o tres genes V diferentes; o no más de un miembro de la familia del segmento génico V presente, por ejemplo, en una única copia o en múltiples copias y/o que comprende uno o más polimorfismos, y en varios aspectos los loci carecen de una secuencia que codifique una proteína ADAM6 funcional endógena.

Se describen los loci que son capaces de reordenar y formar un gen que codifica un dominio variable de cadena pesada que procede de un repertorio de genes V de cadena pesada que está restringido, por ejemplo, que es un único segmento génico V_H o seleccionado de una pluralidad de variantes polimórficas del único segmento génico V_H , en donde, en varios aspectos, los loci carecen de un gen ADAM6 funcional endógeno o fragmento funcional del mismo.

Se describen loci de inmunoglobulina modificados que incluyen loci que carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional y que comprenden secuencias humanas de inmunoglobulina, por ejemplo, un segmento V humano unido operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina humana o no humana (o químérica humana/no humana) (y en unión operativa con, por ejemplo, un segmento D y/o J). Se describen loci modificados que comprenden múltiples copias de un único segmento génico V_H , incluyendo en donde una o más de las copias comprenden una variante polimórfica, y una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 o un fragmento de la misma que es funcional en el animal no humano. Se describen loci modificados que comprenden

múltiples copias de un solo segmento V_H , unidos operativamente con uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, unidos operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina no humana, por ejemplo, una secuencia de ratón o de rata o humana. También se describen animales no humanos que comprenden dichos loci humanizados, en donde los animales no humanos tienen fertilidad de tipo silvestre.

- 5 Se describen animales no humanos que comprenden un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, un transgén o como inserción o reemplazo en un locus variable de cadena pesada de animal no humano endógeno) que comprende un único segmento V_H unido operativamente a un segmento génico D y/o J. En diversos aspectos, el único segmento génico V_H está unido operativamente a uno o más segmentos génicos D y/o uno o más J en el locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano. En diversos aspectos, los animales no humanos comprenden además una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 u homólogo u ortólogo de la misma que es funcional en el animal macho no humano que comprende el locus de cadena pesada modificado. En diversos aspectos, la secuencia de nucleótidos ectópica es contigua al segmento V_H único, un segmento génico D o un segmento génico J. En diversos aspectos, la secuencia de nucleótidos ectópica es contigua a una secuencia no inmunoglobulina en el genoma del animal no humano. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica está en el mismo cromosoma que el locus de cadena pesada modificado. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica está en un cromosoma diferente que el locus de cadena pesada modificado.
- 10
- 15
- 20
- 25

Se describen métodos para hacer secuencias humanas de inmunoglobulina en animales no humanos. En diversos aspectos, las secuencias humanas de inmunoglobulina proceden de un repertorio de secuencias V de inmunoglobulina que consisten esencialmente en un único segmento V humano, por ejemplo, V_{H1-69} o V_{H1-2} , y uno o más segmentos D y J o uno o más segmentos J. Se describen métodos para hacer secuencias humanas de inmunoglobulina en animales, tejidos y células no humanos, en donde las secuencias humanas de inmunoglobulina se unen a un patógeno.

- 30
- 35
- 40

En un aspecto, se describen construcciones de ácido nucleico, células, embriones, ratones y métodos para fabricar ratones que comprenden una modificación que da como resultado una proteína ADAM6 de ratón endógena no funcional o un gen ADAM6 (por ejemplo, un ratón con genes inactivados o una eliminación en un gen ADAM6 endógeno), en donde los ratones comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, los ratones comprenden una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de roedor u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma; en un aspecto específico, la proteína ADAM6 de roedor es una proteína ADAM6 de ratón.

- 45
- 50
- 55

En un aspecto, se describen construcciones de ácido nucleico, células, embriones, ratones y métodos para hacer ratones que comprenden una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón endógeno, en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón endógeno es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, y la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 de una célula o tejido de un ratón macho. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón endógeno es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, y la modificación mantiene o sostiene la actividad ADAM6 de una célula o tejido de un ratón macho.

- 60

En un aspecto, se describe un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado que comprende un repertorio de segmento V de cadena pesada que está restringido con respecto a la identidad del segmento V, y que comprende uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, o uno o más segmentos J. En un aspecto, el segmento V de cadena pesada es un segmento humano. En un aspecto, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado carece de un gen ADAM6 endógeno. En un aspecto, el locus de cadena pesada modificado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6. En un aspecto específico, la secuencia de nucleótidos es contigua al segmento génico V, D y/o J en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado.

- 65

En un aspecto, la restricción es para un miembro de la familia del segmento V. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente en dos o más copias. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente como dos o más variantes (por ejemplo, dos o más formas polimórficas del miembro de la familia del

- segmento V). En un aspecto, el segmento V es un miembro de la familia del segmento V humano. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente en una serie de variantes como se observa en la población humana con respecto a esa variante. En un aspecto, el miembro de la familia del segmento V se selecciona de la Tabla 1. En un aspecto, el miembro de la familia del segmento V está presente en una serie de variantes como se muestra, para cada segmento V, en varios alelos desde 1 alelo hasta el número de alelos que se muestran en la columna derecha de la Tabla 1.
- 5 En un aspecto, se describen ratones que comprenden una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo; también se describen ratones que comprenden una secuencia de nucleótidos endógena que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo, y al menos una modificación genética de un locus de inmunoglobulina de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos endógena que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo se ubica en una posición ectópica en comparación con un gen ADAM6 endógeno de un ratón de tipo silvestre.
- 10 15 En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón endógeno, en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.
- 20 25 En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación genética de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la aplicación de los métodos da como resultado ratones machos que comprenden un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado (o una eliminación del mismo), y los ratones machos son capaces de generar descendencia mediante apareamiento. En un aspecto, los ratones machos son capaces de producir esperma que puede transitar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón.
- 30 35 En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación genética de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la aplicación de los métodos da como resultado ratones machos que comprenden un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado (o una eliminación del mismo), y los ratones machos exhiben una reducción en la fertilidad, y los ratones comprenden una modificación genética que restaura en todo o en parte la reducción en la fertilidad. En diversos aspectos, la reducción de la fertilidad se caracteriza por la incapacidad del esperma de los ratones machos para migrar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón. En diversos aspectos, la reducción de la fertilidad se caracteriza por el esperma que exhibe un defecto de migración *in vivo*. En diversos aspectos, la modificación genética que restablece total o parcialmente la reducción de la fertilidad es una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho.
- 40 45 En un aspecto, la modificación genética comprende reemplazar los loci variables de cadena pesada de inmunoglobulina endógenos con un número restringido, por ejemplo, no más de uno, dos o tres segmentos génicos variables de cadena pesada (V_H) diferentes, uno o más segmentos génicos de diversidad de cadena pesada (D_H) y uno o más segmentos génicos de unión de cadena pesada (J_H) de otra especie (por ejemplo, una especie que no es de ratón). En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción de un único segmento genético V_H de inmunoglobulina ortólogo, al menos un segmento genético D_H y al menos un segmento genético J_H en loci variables de cadena pesada de inmunoglobulina endógenos. En un aspecto específico, la especie es humana. En un aspecto, la modificación genética comprende la eliminación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte, en donde la eliminación da como resultado una pérdida de la función ADAM6 endógena. En un aspecto específico, la pérdida de la función ADAM6 endógena se asocia con una reducción de la fertilidad en ratones machos. En un aspecto, la modificación genética comprende la inactivación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte, en donde la eliminación no da como resultado una pérdida de la función ADAM6 endógena. La inactivación puede incluir el reemplazo o la eliminación de uno o más segmentos génicos endógenos que dan como resultado un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno que es sustancialmente incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo que comprende segmentos génicos endógenos. La inactivación puede incluir otras modificaciones que hacen que el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno sea incapaz de reordenarse para codificar la cadena pesada de un anticuerpo, en donde la modificación no incluye el reemplazo o la eliminación de segmentos génicos endógenos. Las modificaciones ejemplares incluyen inversiones cromosómicas y/o translocaciones mediadas por técnicas moleculares, por ejemplo, utilizando la colocación precisa de sitios de recombinación específicos del sitio (por ejemplo, tecnología Cre-lox).
- 50 55 60 65 En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción en el genoma del ratón un fragmento de ADN que contiene un número restringido, por ejemplo, no más de uno, dos o tres segmentos génicos variables de cadena pesada (V_H) diferentes, uno o más segmentos génicos de diversidad de cadena pesada (D_H) y uno o más segmentos génicos de unión de cadena pesada (J_H) de otra especie (por ejemplo, una especie que no es de ratón) unido operativamente a una o más secuencias de región constante (por ejemplo, un gen IgM y/o un gen IgG). En un aspecto, el fragmento de ADN es capaz de sufrir un reordenamiento para formar una secuencia que codifica una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción de un único

- segmento génico V_H de inmunoglobulina ortólogo, al menos un segmento génico D_H y al menos un segmento génico J_H en el genoma del ratón. En un aspecto específico, la especie es humana. En un aspecto, la modificación genética comprende la eliminación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte para hacer que el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno no sea funcional, en donde la eliminación da como resultado, además, una pérdida de la función ADAM6 endógena. En un aspecto específico, la pérdida de la función ADAM6 endógena se asocia con una reducción de la fertilidad en ratones machos.
- En un aspecto, se describen ratones que comprenden una modificación que reduce o elimina la expresión de ADAM6 de un alelo ADAM6 endógeno de manera que un ratón macho, que tiene la modificación, exhibe una fertilidad reducida (por ejemplo, una capacidad muy reducida de generar descendencia por apareamiento), o es esencialmente infértil, debido a la reducción o eliminación de la función ADAM6 endógena, en donde los ratones comprenden además una secuencia ectópica de ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la modificación que reduce o elimina la expresión de ADAM6 de ratón es una modificación (por ejemplo, una inserción, una eliminación, un reemplazo, etc.) en un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina.
- En un aspecto, la reducción o pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad o incapacidad sustancial del ratón para producir esperma que pueda viajar desde el útero de ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón. En un aspecto específico, al menos aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de los espermatozoides producidos en un volumen eyaculado del ratón son incapaces de viajar a través de un oviducto *in vivo* después de la copulación y fertilizar un óvulo de ratón.
- En un aspecto, la reducción o pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad para formar o una incapacidad sustancial para formar un complejo de ADAM2 y/o ADAM3 y/o ADAM6 en una superficie de una célula de esperma del ratón. En un aspecto, la pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad sustancial para fertilizar un óvulo de ratón mediante la copulación con un ratón hembra.
- En un aspecto, se describe un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional y comprende una proteína (o una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína) que confiere la funcionalidad ADAM6 en el ratón. En un aspecto, el ratón es un ratón macho y la funcionalidad comprende una fertilidad mejorada en comparación con un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.
- En un aspecto, la proteína está codificada por una secuencia genómica ubicada dentro de un locus de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En otro aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un D_H humano y al menos un J_H humano. En otro aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, la proteína ectópica está codificada por una secuencia genómica ubicada dentro de un locus de no inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto, el locus de no inmunoglobulina es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo es el locus ROSA26. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo está asociado con la expresión específica de tejido. En un aspecto, la expresión específica de tejido está presente en los tejidos reproductivos. En un aspecto, la proteína está codificada por una secuencia genómica insertada de forma aleatoria en la línea germinal del ratón.
- En un aspecto, el ratón comprende una cadena ligera humana o quimérica humana/de ratón o quimérica humana/de rata (por ejemplo, variable humana, constante de ratón o de rata) y una cadena pesada químérica variable humana/constante de ratón o rata. En un aspecto específico, el ratón comprende un transgen que comprende un gen de cadena ligera químico variable humana/constante de rata o ratón constante unido operativamente a un promotor transcripcionalmente activo, por ejemplo, un promotor ROSA26. En un aspecto específico adicional, el transgén de cadena ligera químico humano/de ratón o rata comprende una secuencia de región variable de cadena ligera humana reordenada en la línea germinal del ratón.
- En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se ubica dentro de un locus de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En un aspecto, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un D_H humano y al menos un J_H humano. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se ubica dentro de un locus de no inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto, el locus de no inmunoglobulina es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo es el locus ROSA26. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se coloca aleatoriamente insertada en la línea germinal del ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que complementa la pérdida de la función ADAM6 del ratón. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica confiere al ratón la capacidad de producir descendencia que es comparable a un ratón de tipo silvestre correspondiente que contiene un gen ADAM6 endógeno funcional. En un

aspecto, la secuencia confiere al ratón la capacidad de formar un complejo de ADAM2 y/o ADAM3 y/o ADAM6 en la superficie de la célula de esperma del ratón. En un aspecto, la secuencia confiere al ratón la capacidad de viajar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón a un óvulo de ratón para fertilizar el óvulo.

5 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del número de camadas de un ratón de tipo silvestre de la misma edad y cepa en un periodo de tiempo de seis meses.

10 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce al menos aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 2,5 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 10 veces o más progenie cuando se cría durante un período de tiempo de seis meses que un ratón de la misma edad y la misma cepa o similar que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica que se cría sustancialmente durante el mismo período de tiempo y sustancialmente bajo las mismas condiciones.

15 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce un promedio de al menos aproximadamente 2 veces, 3 o 4 veces mayor número de crías por camada en un período de reproducción de 4 o 6 meses que un ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica, y que se cría durante el mismo período de tiempo.

20 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica es un ratón macho, y el ratón macho produce esperma que cuando se recupera de los oviductos aproximadamente a las 5-6 horas después de la copulación refleja una migración en el oviducto que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 40 veces, al menos 50 veces, al menos 60 veces, al menos 70 veces, al menos 80 veces, al menos 90 veces, 100 veces, 110 veces o 120 veces o más que la de un ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica.

25 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica cuando copula con un ratón hembra genera esperma que es capaz de atravesar el útero y entrar y atravesar el oviducto dentro de aproximadamente 6 horas con una eficacia que es aproximadamente igual a la del esperma de un ratón de tipo silvestre.

30 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces o aproximadamente 4 veces o más camadas en un período de tiempo comparable a un ratón que carece del gen ADAM6 funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica.

35 En un aspecto, se describe un ratón que comprende en su línea germinal una secuencia de ácido nucleico no de ratón que codifica una proteína de inmunoglobulina, en donde la secuencia de inmunoglobulina no de ratón comprende una inserción de un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina no de ratón comprende una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia comprende una secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia comprende una secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia 40 comprende un único segmento génico V_H, uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H; en un aspecto, la secuencia comprende uno o más segmentos génicos V_L y uno o más segmentos génicos J_L. En un aspecto, el único segmento génico V_H, uno o más D_H, y uno o más J_H, o uno o más segmentos génicos V_L y J_L, no se reordenan. En un aspecto, el único segmento génico V_H, uno o más D_H, y uno o más J_H, o uno o más segmentos génicos V_L y J_L, se reordenan. En un aspecto, después de la reordenación del único segmento génico V_H, uno o más 45 D_H, y uno o más J_H, o uno o más segmentos génicos V_L y J_L, el ratón comprende en su genoma al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, después de la reordenación, el ratón comprende en su genoma al menos dos secuencias de ácido nucleico que codifican un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, después de la reordenación, el ratón comprende en su genoma al menos una secuencia de ácido nucleico 50 que codifica un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, el ratón comprende el gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo en un linfocito B. En un aspecto, el ratón comprende el gen ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo en un linfocito no B.

55 En un aspecto, se describen ratones que expresan una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana o fragmento funcional de la misma a partir de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde los ratones comprenden una actividad ADAM6 que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_H humano polimórfico. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_{H1-69} humano. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_{H1-2} humano.

En un aspecto, los ratones machos comprenden un único alelo ADAM6 endógeno no modificado u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo en un locus ADAM6 endógeno.

- 5 En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 de ratón ectópica u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma que codifica una proteína que confiere la función ADAM6.

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en una ubicación en el genoma del ratón que se aproxima a la ubicación del alelo ADAM6 endógeno del ratón, por ejemplo, en 3' de una secuencia del segmento génico V y en 5' de un segmento génico D inicial. En un aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de los mismos en 3' de un segmento génico V_H humano y en 5' de un segmento génico D_H humano. En otro aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en 5' de un segmento génico V_H humano. En otro aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en 5' de un locus químérico de cadena pesada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H . En un aspecto, el locus químérico de cadena pesada comprende un segmento génico V_H 1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el locus químérico de cadena pesada comprende un segmento génico V_H 1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma flanqueada cadena arriba, cadena abajo o cadena arriba y cadena abajo (con respecto a la dirección de transcripción de la secuencia ADAM6) de una secuencia de ácido nucleico que codifica un segmento génico variable de inmunoglobulina o un segmento génico de diversidad de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el segmento génico variable de inmunoglobulina es un segmento génico humano. En un aspecto, el segmento génico variable de inmunoglobulina es un segmento génico humano, y la secuencia que codifica el ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo funcional en un ratón está entre segmentos génicos V_H humanos; en un aspecto, el ratón comprende un segmento génico V_H humano, y la secuencia está en una posición 5' del segmento génico V_H ; en un aspecto, la secuencia está en una posición 3' del segmento génico V_H ; en un aspecto, la secuencia está en una posición entre el segmento génico V_H y el primer segmento génico D_H . En un aspecto específico, el segmento génico D_H es el primer segmento génico D_H . En un aspecto, el ratón comprende dos segmentos génicos V_H , y la secuencia está en una posición entre los dos segmentos génicos V_H ; en un aspecto, la secuencia está en una posición entre un segmento génico V_H y un segmento génico D_H . En un aspecto específico, el segmento génico D_H es el primer segmento génico D_H .

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma que se ubica en una posición en un locus endógeno de inmunoglobulina que es igual o sustancialmente igual que en un ratón macho de tipo silvestre. En un aspecto específico, el locus endógeno es incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el locus endógeno se coloca en una ubicación en el genoma del ratón macho que lo hace incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En diversos aspectos, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 ubicada en el mismo cromosoma que los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina y la secuencia ADAM6 codifica una proteína ADAM6 funcional.

45 En un aspecto, se describe un ratón macho que comprende un gen ADAM6 endógeno no funcional, o una eliminación de un gen ADAM6 endógeno, en su línea germinal; en donde las células de esperma del ratón son capaces de transitar un oviducto de un ratón hembra y fertilizar un óvulo. En un aspecto, los ratones comprenden una copia extracromosómica de un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, los ratones comprenden un gen ADAM6 ectópico de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho.

55 En un aspecto, se describen ratones que comprenden una modificación genética que reduce la función ADAM6 endógena del ratón, en donde el ratón comprende al menos alguna funcionalidad ADAM6 proporcionada por un alelo endógeno no modificado que es funcional en todo o en parte (por ejemplo, un heterocigoto), o por expresión de una secuencia ectópica que codifica un ADAM6 o un ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho.

60 En un aspecto, los ratones comprenden la función ADAM6 suficiente para conferir a los ratones machos la capacidad de generar descendencia por apareamiento, en comparación con los ratones machos que carecen de un ADAM6 funcional. En un aspecto, la función ADAM6 se confiere por la presencia de una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la función ADAM6 es conferida por un gen ADAM6 endógeno presente en un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el locus endógeno de inmunoglobulina es incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. Los homólogos u ortólogos de ADAM6 o fragmentos de los mismos que son funcionales en un ratón macho incluyen aquellos que restauran, total o parcialmente, la pérdida de capacidad de generar descendencia observada en un ratón macho que carece de suficiente actividad ADAM6 endógena de ratón, por ejemplo, la pérdida de capacidad

- observada en un ratón con genes inactivados ADAM6. En este sentido, los ratones con genes inactivados ADAM6 incluyen ratones que comprenden un locus endógeno o fragmento del mismo, pero que no es funcional, es decir, que no expresa ADAM6 (ADAM6a y/o ADAM6b) en absoluto, o que expresa ADAM6 (ADAM6a y/o ADAM6b) en un nivel que es insuficiente para soportar una capacidad esencialmente normal de generar descendencia de un ratón macho de tipo silvestre. La pérdida de función puede deberse, por ejemplo, a una modificación en un gen estructural del locus (es decir, en una región codificante ADAM6a o ADAM6b) o en una región reguladora del locus (por ejemplo, en una secuencia en 5' del gen ADAM6a o en 3' de la región codificante ADAM6a o ADAM6b, en donde la secuencia controla, total o parcialmente, la transcripción de un gen ADAM6, la expresión de un ARN ADAM6 o la expresión de una proteína ADAM6). En varios aspectos, los ortólogos u homólogos o fragmentos de los mismos que son funcionales en un ratón macho son aquellos que permiten que un espermatozoide de un ratón macho (o la mayoría de las células de esperma en la eyaculación de un ratón macho) transiten un oviducto de ratón y fertilicen un óvulo de ratón.
- En un aspecto, los ratones machos que expresan la región variable de inmunoglobulina humana o fragmento funcional de la misma comprenden suficiente actividad ADAM6 para conferir a los ratones machos la capacidad de generar descendencia al aparearse con ratones hembras y, en un aspecto, los ratones machos exhiben una capacidad para generar descendencia cuando se aparean con ratones hembras que es, en un aspecto, al menos un 25 %, en un aspecto, al menos un 30 %, en un aspecto, al menos un 40 %, en un aspecto, al menos un 50 %, en un aspecto, al menos un 60 %, en un aspecto, al menos un 70 %, en un aspecto, al menos un 80 %, en un aspecto, al menos un 90 % y, en un aspecto, casi igual, a la de los ratones con uno o dos alelos endógenos no modificados ADAM6.
- En un aspecto, los ratones machos expresan suficiente ADAM6 (o un ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) para permitir que una célula de esperma de los ratones machos atraviese un oviducto de ratón hembra y fertilice un óvulo de ratón.
- En un aspecto, la funcionalidad ADAM6 se confiere por una secuencia de ácido nucleico que es contigua a una secuencia cromosómica de ratón (por ejemplo, el ácido nucleico se integra aleatoriamente en un cromosoma de ratón; o se coloca en una ubicación específica, por ejemplo, dirigiéndose el ácido nucleico a una ubicación específica, por ejemplo, mediante inserción mediada por recombinasa específica del sitio (por ejemplo, mediada por Cre) o recombinación homóloga). En un aspecto, la secuencia ADAM6 está presente en un ácido nucleico que es distinto de un cromosoma del ratón (por ejemplo, la secuencia ADAM6 está presente en un episoma, es decir, extracromosómicamente, por ejemplo, en una construcción de expresión, un vector, un YAC, un transcromosoma, etc.).
- En un aspecto, se describen ratones y células modificados genéticamente que comprenden una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde los ratones expresan al menos una porción de una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina, por ejemplo, al menos una porción de una secuencia humana, en donde los ratones comprenden una actividad ADAM6 que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 del ratón. En un aspecto, el ratón se modifica de modo que ambos alelos que codifican la actividad ADAM6 están ausentes o expresan un ADAM6 que no funciona sustancialmente para soportar el apareamiento normal en un ratón macho. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la modificación mantiene la actividad ADAM6 del ratón y hace que un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina sea incapaz de codificar una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, la modificación incluye inversiones y/o translocaciones cromosómicas que hacen que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina sea incapaz de codificar una cadena pesada de un anticuerpo.
- En un aspecto, se describen ratones y células modificados genéticamente que comprenden una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 expresada a partir de una secuencia ADAM6 del locus, y en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma. En diversos aspectos, la proteína ADAM6 o fragmento de la misma está codificada por una secuencia ADAM6 ectópica. En diversos aspectos, la proteína ADAM6 o fragmento de la misma está codificada por un alelo ADAM6 endógeno. En diversos aspectos, el ratón comprende un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una primera modificación que reduce o elimina la expresión de un ADAM6 funcional del primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina, y el ratón comprende un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una segunda modificación que no reduce sustancialmente o no elimina la expresión de un ADAM6 funcional del segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina.
- En un aspecto, la segunda modificación se ubica en 3' (con respecto a la direccionalidad transcripcional del segmento génico V del ratón) de un segmento génico final V del ratón y se ubica en 5' (con respecto a la direccionalidad transcripcional de la secuencia constante) de un gen constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (o quimera humano/ratón) o fragmento del mismo (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica un humano y/o ratón: C_H1 y/o bisagra y/o C_H2 y/o C_H3).

- En un aspecto, la modificación es en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus que codifica un primer alelo ADAM6, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 endógeno en un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus que codifica un ADAM6 funcional, en donde el segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina comprende al menos una modificación de un segmento génico V, D y/o J. En un aspecto específico, la al menos una modificación del segmento génico V, D y/o J es una eliminación, un reemplazo con un único V_H humano, uno o más D_H , y/o uno o más segmentos génicos J_H , un reemplazo con un segmento génico V_H (o V_{HH}), D_H y/o J_H de camélido, un reemplazo con un segmento génico V_H (o V_{HH}), D_H y/o J_H de camélido, un reemplazo de una secuencia de cadena pesada con una secuencia de cadena ligera y una combinación de las mismas. En un aspecto, la al menos una modificación es la eliminación de uno o más segmentos génicos V_H , D_H y/o J_H y un reemplazo con uno o más segmentos génicos V_L y/o J_L (por ejemplo, un segmento génico V_L y/o J_L humano) en el locus de cadena pesada.
- En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 ectópico en un locus no de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es el locus ROSA26. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es transcripcionalmente activo en el tejido reproductivo.
- En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 ectópico en el primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 ectópico en el segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende un heterocigoto u homocigoto con genes inactivados de ADAM6. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de inmunoglobulina modificada que es una secuencia humana de inmunoglobulina o humanizada, o una secuencia humana de inmunoglobulina o de ratón camelizada o camélida. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina modificada está presente en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina modificada comprende una secuencia génica variable de cadena pesada humana en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia génica variable de cadena pesada humana reemplaza una secuencia génica variable de cadena pesada de ratón endógena en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón incapaz de expresar un ADAM6 endógeno de ratón funcional a partir de un locus endógeno ADAM6 de ratón. En un aspecto, el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 o fragmento funcional del mismo, que es funcional en el ratón. En un aspecto específico, la secuencia de ácido nucleico ectópica codifica una proteína que rescata una pérdida en la capacidad de generar descendencia exhibida por un ratón macho que es homocigoto para un ADAM6 inactivado. En un aspecto específico, la secuencia de ácido nucleico ectópica codifica una proteína ADAM6 de ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón que carece de un locus ADAM6 endógeno funcional y que comprende una secuencia de ácido nucleico ectópica que confiere la función ADAM6 de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia endógena ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la secuencia endógena ADAM6 de ratón comprende una secuencia codificante de ADAM6a y ADAM6b ubicada en un ratón de tipo silvestre entre el segmento génico V de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina de ratón en 3' y el segmento génico D de cadena pesada (D_H) de inmunoglobulina de ratón más en 5'.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia que codifica ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y/o una secuencia que codifica ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma, en donde la ADAM6a y/o ADAM6b o fragmento(s) funcional(es) de la misma está operativamente unida a un promotor. En un aspecto, el promotor es un promotor humano. En un aspecto, el promotor es el promotor ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 comprende una secuencia ubicada entre el primer codón del primer gen ADAM6 más cercano al segmento génico D_H de ratón más en 5' y la secuencia señal de recombinación del segmento génico D_H más en 5', en donde 5' se indica con respecto a la dirección de transcripción de los genes de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el promotor es un promotor vírico. En un aspecto específico, el promotor vírico es un promotor de citomegalovirus (CMV). En un aspecto, el promotor es un promotor de ubiquitina.
- En un aspecto, el promotor es un promotor inducible. En un aspecto, el promotor inducible regula la expresión en tejidos no reproductivos. En un aspecto, el promotor inducible regula la expresión en tejidos reproductivos. En un aspecto específico, la expresión de las secuencias ADAM6a y/o ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de las mismas está regulada evolutivamente por el promotor inducible en los tejidos reproductivos.
- En un aspecto, el ADAM6a y/o ADAM6b de ratón se seleccionan de ADAM6a de SEQ ID NO: 1 y/o ADAM6b de

secuencia SEQ ID NO: 2.

- En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 3. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 3 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 3 cadena arriba de la región codificante ADAM6. En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.
- En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 73. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 73 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 73 cadena arriba de la región codificante ADAM6.
- En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.
- En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 77. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 77 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 77 cadena arriba de la región codificante ADAM6. En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende una eliminación de una secuencia de nucleótidos endógena que codifica una proteína ADAM6, un reemplazo de un segmento génico V_H endógeno de ratón con un segmento génico V_H humano y una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.
- En un aspecto, el ratón comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una eliminación de una secuencia de nucleótidos endógena de locus de inmunoglobulina que comprende un gen ADAM6 endógeno, comprende una secuencia de nucleótidos que codifica uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina, y en donde la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a la secuencia de nucleótidos que codifica el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina.
- En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento génico V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a, la secuencia de nucleótidos que codifica el único segmento génico V_H humano. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos D_H endógenos con uno o más segmentos génicos D_H humanos en el locus génico D_H endógeno. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos J_H endógenos con uno o más segmentos génicos J_H humanos en el locus génico J_H endógeno. En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H , D_H y J_H endógenos y un reemplazo en los loci génicos V_H , D_H y J_H endógenos con un único segmento génico V_H humano,

- uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el ratón comprende una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena arriba o en 5' del único segmento genético V_H humano. En otro aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo o en 3' del único segmento genético V_H humano. En otro aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca entre el único segmento genético V_H humano y el primer segmento genético D_H humano presente. En otro aspecto específico, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón, y un reemplazo con un único segmento genético V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo del segmento genético V_H1-69 humano y cadena arriba del segmento genético D_H1-1 humano. En otro aspecto específico, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón, y un reemplazo con un único segmento genético V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo del segmento genético V_H1-2 humano y cadena arriba del segmento genético D_H1-1 humano.
- En un aspecto específico, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento genético V_H, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a, la secuencia de nucleótidos que codifica el único segmento genético V_H humano.
- En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está presente en un transgen en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está presente extracromosómicamente en el ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el ratón expresa un linfocito B que comprende una secuencia de inmunoglobulina reordenada unida operativamente a una secuencia genética de región constante de cadena pesada, y el linfocito B comprende en su genoma (por ejemplo, en un cromosoma de linfocitos B) un gen que codifica una ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina reordenada unida operativamente a la secuencia genética de la región constante de cadena pesada comprende una secuencia V, D y/o J de cadena pesada humana; una secuencia V, D y/o J de cadena pesada de ratón; una secuencia V y/o J de cadena ligera humana o de ratón. En un aspecto, la secuencia del gen de la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de cadena pesada humana o de ratón seleccionada del grupo que consiste en una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3, y una combinación de las mismas.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina funcionalmente silenciado, en donde la función ADAM6 se mantiene en el ratón, y además comprende una inserción de uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina, en donde el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un único segmento genético V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un segmento genético V_H1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un segmento genético V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.
- En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un gen de cadena ligera de inmunoglobulina funcionalmente silenciado, y además comprende un reemplazo de uno o más segmentos génicos endógenos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un único segmento genético humano de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el ratón carece de un locus ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que expresa una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.
- En un aspecto, se describe un ratón que carece de un locus o secuencia ADAM6 endógena de ratón funcional y que comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional de un locus o secuencia ADAM6 de ratón, en donde el ratón es capaz de aparearse con un ratón del sexo opuesto para producir una progenie que comprende el locus o secuencia ADAM6 ectópica. En un aspecto, el ratón es macho. En un aspecto, el ratón es hembra.
- En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un segmento genético humano de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina en un locus genético endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, el ratón carece de una secuencia ADAM6 funcional endógena en el locus genético endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que expresa una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.
- En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que expresa la proteína ADAM6 de ratón es extracromosómica.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que expresa la proteína ADAM6 de ratón está integrada en uno o más loci en un genoma del ratón. En un aspecto específico, uno o más loci incluyen un locus de inmunoglobulina.

- 5 En un aspecto, se describe un ratón que expresa una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado, en donde la cadena pesada procede de un segmento génico V humano, un segmento génico D y un segmento génico J, en donde el ratón comprende una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 10 En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V humano, una pluralidad de segmentos génicos D y una pluralidad de segmentos génicos J. En un aspecto, los segmentos génicos D son segmentos génicos D humanos. En un aspecto, los segmentos génicos J son segmentos génicos J humanos. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de región constante de cadena pesada humanizada, en donde la humanización comprende un reemplazo de una secuencia seleccionada de una C_H1, bisagra, C_H2, C_H3, y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, la cadena pesada procede del segmento génico V humano, un segmento génico D humano, un segmento génico J humano, una secuencia C_H1 humana, una secuencia bisagra humana o de ratón, una secuencia C_H2 de ratón y una secuencia C_H3 de ratón. En otro aspecto específico, el ratón comprende además una secuencia de región constante de cadena ligera humana.
- 15 En un aspecto, el ratón comprende un gen ADAM6 que está flanqueado en 5' y 3' por segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina son incapaces de codificar una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el gen ADAM6 del ratón está en una posición que es la misma que en un ratón de tipo silvestre y los loci génicos endógenos variables de cadena pesada de inmunoglobulina del ratón son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo.
- 20 En un aspecto, el segmento génico V está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico V) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 25 En un aspecto, el segmento génico V está flanqueado en 3' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico V) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 30 En un aspecto, el segmento génico D está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico D) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 35 En un aspecto, el segmento génico J está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico J) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 40 En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del segmento génico D más en 5' y en 3' del único segmento génico V (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico V) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.
- 45 En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del segmento génico J más en 5' y en 3' del segmento génico J más en 3' (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico D) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.
- 50 En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del único segmento génico V humano (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico V) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.
- 55 En un aspecto, la secuencia de nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de una secuencia ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma, una secuencia ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma, y una combinación de las mismas.
- 60 En un aspecto, la secuencia de nucleótidos posicionada cadena arriba (en 5') o cadena abajo (en 3') del único segmento génico V humano se coloca en orientación de transcripción opuesta con respecto al segmento génico V humano. En un aspecto específico, la secuencia de nucleótidos codifica, de 5' a 3' con respecto a la dirección de transcripción de los genes ADAM6, y la secuencia ADAM6a seguida de una secuencia ADAM6b.
- 65 En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V_H humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.
- En un aspecto, el ratón comprende un segmento génico V_H1-69 humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

En un aspecto, el ratón comprende un segmento génico $V_{H}1-2$ humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

- 5 En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V_H humano, y la secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma está yuxtapuesta o contigua con segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde los segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo.
- 10 En un aspecto, la secuencia que codifica la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón es una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.
- 15 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en una célula portadora de ADN de linaje de linfocitos B no reordenados, pero no comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en un linfocito B que comprende loci de inmunoglobulina reordenados, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) ocurre en el genoma en una posición que es diferente de una posición en la que aparece un gen ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en todas o sustancialmente todas las células portadoras de ADN que no son de linaje de linfocitos B reordenados; en un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está presente en las células de la línea germinal de ratón, pero no en un cromosoma de un linfocito B reordenado.
- 20 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en todas o sustancialmente todas las células portadoras de ADN, incluyendo linfocitos B que comprenden loci de inmunoglobulina reordenados, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) ocurre en el genoma en una posición que es diferente de una posición en la que aparece un gen ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está en un ácido nucleico que es contiguo al locus de inmunoglobulina reordenado. En un aspecto, el ácido nucleico, que es contiguo al locus reordenado de inmunoglobulina, está un cromosoma. En un aspecto, el cromosoma es un cromosoma que se encuentra en un ratón de tipo silvestre y el cromosoma comprende una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón.
- 25 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en todas o sustancialmente todas las células portadoras de ADN, incluyendo linfocitos B que comprenden loci de inmunoglobulina reordenados, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) ocurre en el genoma en una posición que es diferente de una posición en la que aparece un gen ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está en un ácido nucleico que es contiguo al locus de inmunoglobulina reordenado. En un aspecto, el ácido nucleico, que es contiguo al locus reordenado de inmunoglobulina, está un cromosoma. En un aspecto, el cromosoma es un cromosoma que se encuentra en un ratón de tipo silvestre y el cromosoma comprende una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón.
- 30 En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un linfocito B que comprende en su genoma una secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma. En un aspecto, la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina que son incapaces de reordenarse para codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto, la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma está en un locus que no es de un locus de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia ADAM6 está en un transgen conducido por un promotor heterólogo. En un aspecto específico, el promotor heterólogo es un promotor no de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el linfocito B expresa una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.
- 35 En un aspecto, un 90 % o más de los linfocitos B del ratón comprenden un gen que codifica una proteína ADAM6 o un ortólogo de la misma o un homólogo de la misma o un fragmento de la misma que es funcional en el ratón. En un aspecto específico, el ratón es un ratón macho.
- 40 En un aspecto, el genoma del linfocito B comprende un primer alelo y un segundo alelo que comprende la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma. En un aspecto, el genoma del linfocito B comprende un primer alelo pero no un segundo alelo que comprende la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.
- 45 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación en uno o más alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación mantiene uno o más alelos ADAM6 endógenos.
- 50 En un aspecto, la modificación hace que el ratón sea incapaz de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de al menos un alelo de cadena pesada y mantiene un alelo ADAM6 endógeno ubicado dentro del al menos un alelo endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.
- 55 En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de al menos uno de los alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, y los ratones expresan una proteína ADAM6 de un alelo ADAM6 endógeno. En un aspecto específico, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de dos alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, y los ratones expresan una proteína ADAM6 de uno o más alelos ADAM6 endógenos.

- En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional de cada alelo endógeno de cadena pesada, y los ratones comprenden un alelo ADAM6 funcional ubicado dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o más Mpb cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción del locus de cadena pesada de ratón) de una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.
- 5 En un aspecto específico, el alelo ADAM6 funcional está en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, en una región V-D intergénica, entre dos segmentos génicos V, entre un segmento genético V y uno D, entre un segmento genético D y uno J, etc.). En un aspecto específico, el alelo ADAM6 funcional se ubica dentro de una secuencia intergénica de 90 a 100 kb entre el segmento genético V final de ratón y el primer segmento genético D de ratón.
- 10 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación en uno o más alelos ADAM6 endógenos.
- En un aspecto, la modificación hace que el ratón sea incapaz de expresar una proteína ADAM6 funcional de al menos uno de los uno o más alelos ADAM6 endógenos. En un aspecto específico, el ratón es incapaz de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada uno de los alelos ADAM6 endógenos.
- 15 En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada alelo ADAM6 endógeno, y los ratones comprenden una secuencia ADAM6 ectópica.
- 20 En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada alelo ADAM6 endógeno, y los ratones comprenden una secuencia ADAM6 ectópica ubicada dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o más kb cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción del locus de cadena pesada de ratón) de una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto específico, la secuencia ADAM6 ectópica está en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, en una región V-D intergénica, entre dos segmentos génicos V, entre un segmento genético V y uno D, entre un segmento genético D y uno J, etc.). En un aspecto específico, la secuencia ADAM6 ectópica se ubica dentro de una secuencia intergénica de 90 a 100 kb entre el segmento genético V final de ratón y el primer segmento genético D de ratón. En otro aspecto específico, se elimina la secuencia V-D intergénica endógena de 90 a 100 kb, y la secuencia ADAM6 ectópica se coloca entre un único segmento genético V humano y un primer segmento genético D humano. En otro aspecto específico, se elimina la secuencia V-D intergénica endógena de 90 a 100 kb, y la secuencia ADAM6 ectópica se coloca en 5' o cadena arriba del único segmento genético V humano.
- 25 En un aspecto, se describe un ratón macho infértil, en donde el ratón comprende una eliminación de dos o más alelos ADAM6 endógenos. En un aspecto, se describe un ratón hembra que es portador de un rasgo de infertilidad masculina, en donde el ratón hembra comprende en su línea germinal un alelo ADAM6 no funcional o genes inactivados de un alelo ADAM6 endógeno.
- 30 En un aspecto, se describe un ratón que comprende un segmento genético endógeno V, D y/o J de cadena pesada de inmunoglobulina que es incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo, en donde la mayoría de los linfocitos B del ratón comprenden un gen ADAM6 funcional.
- 35 En un aspecto, el ratón comprende segmentos génicos endógenos intactos V, D y J de cadena pesada de inmunoglobulina que son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional de un anticuerpo.
- 40 En un aspecto, el ratón comprende al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J, y una combinación de los mismos; en donde el al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el ratón comprende un gen ADAM6 funcional ubicado dentro de los segmentos génicos endógenos V, D y J de cadena pesada de inmunoglobulina intacta. En un aspecto, el ratón comprende un locus endógeno de cadena pesada que incluye un locus ADAM6 endógeno, en donde el locus endógeno de cadena pesada comprende 89 segmentos génicos V, 13 segmentos génicos D y cuatro segmentos génicos J, en donde los segmentos génicos endógenos de cadena pesada son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada de un anticuerpo y el locus ADAM6 codifica una proteína ADAM6 que es funcional en el ratón.
- 45 En un aspecto, se describe un ratón que carece de un segmento genético V, D y J endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la mayoría de los linfocitos B del ratón comprenden una secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.
- 50 En un aspecto, el ratón carece de segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionados de dos o más segmentos génicos V, dos o más segmentos génicos D, dos o más segmentos génicos J y una combinación de los mismos. En un aspecto, el ratón carece de segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionados de al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J, y una combinación de los mismos. En un aspecto, el ratón carece de un fragmento de ADN genómico del cromosoma 12 que comprende aproximadamente
- 55

tres megabases del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el ratón carece de todos los segmentos génicos endógenos V, D y J de cadena pesada funcionales. En un aspecto específico, el ratón carece de 89 segmentos génicos V_H , 13 segmentos génicos D_H y cuatro segmentos génicos J_H .

- 5 En un aspecto, se describe un ratón, en donde el ratón tiene un genoma en la línea germinal que comprende una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina comprende el reemplazo de una o más secuencias de región variable de inmunoglobulina de ratón con una secuencia de región variable de inmunoglobulina no de ratón, y en donde el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto preferido, las 10 secuencias D_H y J_H y al menos 3, al menos 10, al menos 20, al menos 40, al menos 60, o al menos 80 secuencias V_H del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se reemplazan por secuencias de cadena pesada de inmunoglobulina no de ratón. En otro aspecto preferido, las secuencias D_H , J_H y todas las V_H del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se reemplazan por un único segmento génico V de inmunoglobulina no de ratón, uno o más segmentos génicos D y una o más secuencias del segmento génico J. Las secuencias de 15 inmunoglobulina no de ratón pueden no reordenarse. En un aspecto preferido, las secuencias de inmunoglobulina no de ratón comprenden regiones D_H y J_H no reordenadas completas y una única secuencia V_H no reordenada de las especies no de ratón. En otro aspecto preferido, las secuencias de inmunoglobulina no de ratón son capaces de formar una región variable completa, es decir, una región variable reordenada que contiene segmentos V_H , D_H y J_H unidos para formar una secuencia que codifica una región variable de cadena pesada, de especies no de ratón. Las 20 especies no de ratón pueden ser *Homo sapiens* y las secuencias de inmunoglobulina no de ratón pueden ser secuencias humanas.

En un aspecto, se describe un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento V humano funcional. En un aspecto, el único segmento V humano funcional se selecciona de un segmento 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 aspecto, el único segmento V humano funcional es un segmento V_{H1-69} ; en un aspecto específico, el único segmento V humano funcional está presente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 formas polimórficas encontradas en la población humana. En un aspecto, el único segmento V humano funcional es un segmento V_{H1-2} ; en un aspecto específico, el único segmento V humano funcional está presente en 1, 2, 3, 4, o 5 formas polimórficas encontradas en la población humana.

35 En un aspecto, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina es un locus modificado de un animal no humano. En un aspecto, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificado está presente en el animal no humano en una posición en el genoma en la que el locus no humano no modificado correspondiente se encuentra en el animal no humano de tipo silvestre. En un aspecto, el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina no humana está presente en un transgén en un animal no humano.

40 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional es un segmento génico V_{H1-69} . En un aspecto, el segmento génico V_{H1-69} comprende la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, el segmento génico V_{H1-69} procede de la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, el segmento génico V_{H1-69} es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 37.

45 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional está codificado por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 37.

50 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional es un segmento génico V_{H1-2} . En un aspecto, el segmento génico V_{H1-2} comprende la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, el segmento génico V_{H1-2} procede de la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, el segmento génico V_{H1-2} es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 63.

55 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 63.

60 En un aspecto, el único segmento V humano funcional está unido operativamente a uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, o uno o más segmentos J. En un aspecto, el segmento V y uno o más segmentos D y/o J están unidos operativamente a una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de la región constante de cadena pesada de inmunoglobulina se selecciona de una secuencia C_{H1} , una bisagra, una C_{H2} , una C_{H3} y una combinación de las mismas. En un aspecto, la C_{H1} , bisagra, C_{H2} , C_{H3} , o una combinación de las mismas son cada una secuencias constantes endógenas no humanas. En un aspecto, al menos una de la C_{H1} , bisagra, C_{H2} , C_{H3} , o combinación de las mismas es una secuencia humana. En un aspecto específico, la C_{H1} y/o la bisagra son secuencias humanas.

65 En un aspecto, se describe un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina no humano modificado, que comprende un reemplazo de todos los segmentos V funcionales con un único segmento V humano, en donde el

locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano es incapaz de reordenarse para formar un gen variable de cadena pesada que procede de un segmento V que no es el único segmento V humano.

En un aspecto, el único segmento V humano es VH1-69. En un aspecto, el único segmento V humano es VH1-2.

- 5 En un aspecto, el locus comprende al menos un segmento DH humano o no humano, y un segmento JH humano o no humano. En un aspecto específico, el locus comprende un segmento DH humano y un segmento JH humano. En un aspecto específico, el locus comprende un segmento JH humano. En otro aspecto específico, el locus comprende un VH1-69 humano, todos los segmentos DH humanos funcionales y todos los segmentos JH humanos funcionales.
- 10 10 En un aspecto, los segmentos V, D y J humanos (o segmentos V y J) están unidos operativamente a un gen de región constante de ratón en un locus endógeno de cadena pesada de ratón. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada de ratón comprende un repertorio de tipo silvestre de secuencias de región constante de inmunoglobulina de ratón.
- 15 15 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde el único segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina funcional del animal no humano se selecciona de un segmento VH1-2, VH1-3, VH1-8, VH1-18, VH1-24, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-7, VH3-9, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-30-3, VH3-30-5, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH4-4, VH4-28, VH4-30-1, VH4-30-2, VH4-30-4, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1, VH7-4-1, y VH7-81 humano. En un aspecto, el segmento génico V de cadena pesada es un segmento génico VH1-69 humano. En un aspecto, el segmento génico V de cadena pesada es un segmento génico VH1-2 humano.
- 20 25 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde el animal no humano comprende un único segmento VH humano funcional, y en donde el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar un gen de dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina reordenado que carece del único segmento VH humano funcional.
- 30 30 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresada en el animal no humano procede de uno de un segmento humano seleccionado de un segmento génico VH1-2, VH1-3, VH1-8, VH1-18, VH1-24, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-7, VH3-9, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-30-3, VH3-30-5, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH4-4, VH4-28, VH4-30-1, VH4-30-2, VH4-30-4, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1, VH7-4-1, y VH7-81 humano. En un aspecto, el segmento humano es un segmento VH1-69. En un aspecto, el segmento humano es un segmento VH1-2. En un aspecto, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el ratón procede de un único miembro de la familia del segmento V y, en un aspecto, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina procede de una variante polimórfica del único miembro de la familia del segmento V.
- 35 40 45 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano además comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina humanos (V_k). En un aspecto, el uno o más segmentos V_k están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un aspecto específico, los segmentos J son segmentos J_k humanos. En otro aspecto específico, el animal no humano no expresa una cadena ligera λ de inmunoglobulina. En otro aspecto específico, el animal no humano no comprende un locus humano funcional o endógeno funcional variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina.
- 50 55 En un aspecto, el animal no humano es un ratón.
- 55 60 En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno V_k de inmunoglobulina no humano de todos o sustancialmente todos los segmentos endógenos V_k funcionales con uno o más segmentos V_k humanos funcionales. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos V_k humanos funcionales de inmunoglobulina.
- 60 En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno J_k de inmunoglobulina no humano de todos o sustancialmente todos los segmentos endógenos J_k humanos de inmunoglobulina con uno o más segmentos J_k humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos J_k humanos funcionales de inmunoglobulina.
- 65 En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consiste esencialmente en un único segmento V y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina es un segmento VH1-69 humano, y el animal no humano comprende además un reemplazo de todos los segmentos DH no humanos funcionales con todos los segmentos DH humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos JH no humanos funcionales con todos los segmentos JH humanos funcionales, y en donde el

- locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_{H1-69} humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H de ratón y una secuencia de región constante de ratón.
- En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consiste esencialmente en un único segmento V y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina es un segmento V_{H1-2} humano, y el animal no humano comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_{H1-2} humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H de ratón y una secuencia de región constante de ratón.
- En un aspecto, se describe un linfocito B que comprende el gen reordenado. En un aspecto específico, el linfocito B es de un ratón como se describe que se ha inmunizado con un antígeno de interés, y el linfocito B codifica un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno. En un aspecto específico, el patógeno se selecciona de un virus de la gripe, un virus de hepatitis (por ejemplo, virus de hepatitis B o hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un aspecto específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de alta afinidad mutado de manera somática (por ejemplo, aproximadamente $10^{-9} K_D$ o inferior) que comprende una región variable de cadena ligera humana (por ejemplo, una región variable de cadena ligera κ humana) que se une específicamente al antígeno de interés.
- En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera λ ($V\lambda$) humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos $V\lambda$ humanos están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un aspecto específico, los segmentos J son segmentos $J\lambda$ humanos. En otro aspecto específico, el animal no humano no expresa una cadena ligera κ . En otro aspecto específico, el animal no humano no comprende un locus humano o no humano funcional variable de cadena ligera κ .
- En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ no humanos funcionales de inmunoglobulina con uno o más segmentos $V\lambda$ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ humanos funcionales de inmunoglobulina.
- En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos $J\lambda$ no humanos funcionales de inmunoglobulina con uno o más segmentos $J\lambda$ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos $J\lambda$ humanos funcionales de inmunoglobulina.
- En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina que comprende solo un único segmento V_H , en donde el único segmento V_H es un segmento V_{H1-69} humano o un segmento V_{H1-2} humano, y comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el locus de región V_H está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica 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 endógena de región constante humana.
- En un aspecto, se describe un linfocito B que comprende el gen reordenado. En un aspecto específico, el linfocito B es de un animal no humano como se describe que se ha inmunizado con un antígeno de interés, y el linfocito B codifica un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés. En un aspecto, el antígeno es una proteína humana seleccionada de un ligando, un receptor de superficie celular y una proteína intracelular. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno. En un aspecto específico, el patógeno se selecciona de un virus de la gripe, un virus de hepatitis (por ejemplo, virus de hepatitis B o hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un aspecto específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de alta afinidad mutado de manera somática

(por ejemplo, aproximadamente 10^{-9} K_D o inferior) que comprende una región variable de cadena ligera humana (por ejemplo, una región variable de cadena ligera λ humana) que se une específicamente al antígeno de interés.

- En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, 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 unido operativamente en el transgen a un segmento D_H humano o no humano, y/o un segmento J humano o no humano, y el transgen comprende además un gen de región constante humano o no humano, o una región constante quimera humana/no humana (por ejemplo, una C_H1, bisagra, C_H2, C_H3 o una combinación de las mismas en donde al menos una secuencia es no humana, por ejemplo, seleccionada de bisagra, C_H2 y C_H3 y/o bisagra). En un aspecto, el animal no humano es un ratón o rata y el gen no humano D, J y/o región constante es un gen de ratón o rata o quimera humano/ratón o rata.
- En un aspecto, 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 V_λ y segmentos J_λ humanos de inmunoglobulina, o uno o más segmentos V_k y segmentos J_k humanos de inmunoglobulina, y un gen humano de región constante de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina, de modo que el transgen se reorganice en el animal no humano para formar un gen reordenado de cadena ligera κ o λ de la inmunoglobulina.
- En un aspecto específico, el animal no humano comprende un transgen que tiene un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento V 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, de modo que el ratón expresa a partir del transgén un anticuerpo completamente humano procedente del segmento V_H1-69 (o el segmento V_H1-2). En un aspecto, el animal no humano no comprende un locus endógeno funcional de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus endógeno no funcional de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una eliminación de un segmento endógeno D_H no humano y/o endógeno J_H no humano, de modo que el animal no humano es incapaz de reordenar el locus endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para formar un gen de anticuerpo no humano reordenado. En un aspecto específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cambio unida operativamente a una región constante endógena de cadena pesada de ratón. En un aspecto específico, la secuencia de cambio es una μ secuencia de cambio no humana (por ejemplo, de ratón). En otro aspecto, el animal no humano comprende además una carencia de un locus endógeno funcional variable de cadena ligera seleccionado de un locus κ de inmunoglobulina y un locus λ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia J_k y/o J_λ, de modo que el animal no humano es incapaz de reordenar una cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena y/o región variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena para formar una cadena ligera κ de inmunoglobulina endógena no humana reordenada y/o un gen endógeno no humano reordenado de cadena ligera λ de inmunoglobulina.
- En un aspecto, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia endógena no humana de cadena ligera κ de inmunoglobulina que da como resultado una inactivación funcional de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena. En un aspecto, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia endógena no humana de cadena ligera λ de inmunoglobulina que da como resultado una inactivación funcional de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena.
- En un aspecto, se describe un roedor que comprende un repertorio variable de cadena pesada de inmunoglobulina procedente de no más de un segmento V_H humano o uno o más polimorfos del mismo, de un segmento D seleccionado de un repertorio de uno o más segmentos D, y de un segmento J seleccionado de un repertorio de uno o más segmentos J; en donde el roedor comprende una ADAM6 ectópica u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un roedor macho.
- En un aspecto, el segmento V_H humano está presente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más variantes polimórficas, en donde cada variante polimórfica está unida operativamente a un segmento D y/o J tal que cada variante polimórfica es capaz de reordenar y formar un dominio variable de cadena pesada reordenado con cualquiera de los uno o más segmentos D y cualquiera de los uno o más segmentos J. En un aspecto, un roedor es un ratón o una rata. En un aspecto, el repertorio de segmentos D comprende dos o más segmentos D. En un aspecto, el repertorio de segmentos J comprende dos o más segmentos J. En un aspecto, los segmentos D y/o J son segmentos humanos. En un aspecto, la secuencia ADAM6 ectópica es una secuencia ADAM6 de un roedor de tipo silvestre de la misma especie. En un aspecto, un roedor es un ratón o una rata. En un aspecto, la secuencia ADAM6 ectópica u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en el roedor macho está en el mismo cromosoma que el repertorio variable de cadena pesada de inmunoglobulina modificada; en un aspecto, está en un cromosoma diferente.
- En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos que comprende una secuencia que codifica un único segmento V_H humano de cadena pesada de inmunoglobulina y/o variantes polimórficas de la misma y una o más D_H y una o más secuencias J, en donde la construcción comprende al menos un brazo de homología homólogo a un

locus no humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina, o un sitio de reconocimiento de recombinasa (por ejemplo, un sitio lox). En un aspecto, el segmento V es un segmento $V_{H}1\text{-}69$ o un segmento $V_{H}1\text{-}2$.

En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento V humano de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el único segmento V_H es un segmento $V_{H}1\text{-}69$ (o $V_{H}1\text{-}2$). En un aspecto, la construcción comprende un sitio de reconocimiento de recombinasa específico del sitio. En un aspecto, la construcción comprende un primer brazo de homología de ratón cadena arriba del segmento $V_{H}1\text{-}69$ (o $V_{H}1\text{-}2$) y un segundo brazo de homología de ratón cadena abajo del segmento $V_{H}1\text{-}69$ (o $V_{H}1\text{-}2$), y en donde el primer brazo de homología de ratón es homólogo a una región de un cromosoma de ratón inmediatamente cadena arriba de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón pero sin incluir un segmento funcional variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 6. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 74. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 75. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 76.

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

En un aspecto, se describe un vector de direccionamiento, que comprende (a) una secuencia de nucleótidos que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia de nucleótidos del segmento génico humano de región variable; y, (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón.

En un aspecto, el vector de direccionamiento comprende además un promotor unido operativamente a la secuencia que codifica el ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, el promotor es un promotor ADAM6 de ratón.

En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos para modificar un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde la construcción comprende al menos un sitio de reconocimiento de recombinasa específico de sitio y una secuencia que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón.

En un aspecto, se describe una construcción de ácido nucleico, que comprende un brazo de homología cadena arriba y un brazo de homología cadena abajo, en donde el brazo de homología cadena arriba comprende una secuencia que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, el brazo de homología cadena abajo comprende una secuencia que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia de región variable de inmunoglobulina humana o de ratón, y dispuesta entre los brazos de homología cadena arriba y cadena abajo hay una secuencia que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, la secuencia que codifica el gen ADAM6 de ratón está unida operativamente con un promotor de ratón con el que está unida la ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre.

En un aspecto, se describe una célula aislada de un ratón genéticamente modificado como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula es un linfocito. En un aspecto, el linfocito es un linfocito B. En un aspecto específico, el linfocito B comprende una secuencia ADAM6 ectópica u ortólogo u homólogo o secuencia que codifica un fragmento funcional de la misma, en donde el linfocito B expresa un dominio variable de cadena pesada procedente de un segmento génico V_H humano.

En un aspecto, se describe una célula o tejido, en donde la célula o tejido procede de un animal no humano como se describe en el presente documento, y comprende un repertorio de segmentos V_H restringido. En un aspecto, el repertorio de segmentos V_H está restringido a un único miembro de la familia del segmento V_H y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto específico, el único segmento V_H es un segmento $V_{H}1\text{-}69$ humano o un segmento $V_{H}1\text{-}2$ humano. En un aspecto, la célula o tejido procede del bazo, ganglio linfático o médula ósea del animal no humano.

En un aspecto, la célula es una célula ME. En un aspecto, la célula es un linfocito B. En un aspecto, la célula es una célula germinal.

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

En un aspecto, la célula y/o tejido procedente de un ratón como se describe en el presente documento se aísla para su uso en uno o más ensayos *ex vivo*. En diversos aspectos, el uno o más ensayos *ex vivo* incluyen mediciones de propiedades físicas, térmicas, eléctricas, mecánicas u ópticas, un procedimiento quirúrgico, mediciones de

interacciones de diferentes tipos de tejidos, el desarrollo de técnicas de imagen o una combinación de los mismos.

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

- 5 En un aspecto, se describe un embrión no humano que comprende segmentos V_H restringidos de cadena pesada como se describe en el presente documento. En un aspecto, el embrión comprende una célula ME donante que comprende el segmento V_H restringido y las células embrionarias hospedadoras.

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

- 10 10 En un aspecto, una célula no humana comprende un cromosoma o fragmento del mismo de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula no humana comprende un núcleo de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula no humana comprende el cromosoma o fragmento del mismo como resultado de una transferencia nuclear.

- 15 15 En un aspecto, se describe un núcleo procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el núcleo es de una célula diploide que no es un linfocito B.

- 20 20 En un aspecto, se describe una célula pluripotente, pluripotente inducida o totipotente procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto específico, la célula es una célula madre embrionaria (ME) de ratón.

- 25 25 En un aspecto, se describe una célula pluripotente inducida no humana que comprende un repertorio restringido de segmentos V_H . En un aspecto, la célula pluripotente inducida procede de un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un hibridoma, que comprende una secuencia de un linfocito de un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el linfocito es un linfocito B.

- 30 30 En un aspecto, se describe una hibridoma o cuadroma, procedente de una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el animal no humano es un ratón o rata.

- 35 35 En un aspecto, se describen células de ratón y embriones de ratón, que incluyen, pero no se limitan a, células ME, células pluripotentes y células pluripotentes inducidas, que comprenden modificaciones genéticas como se describe en el presente documento. Se describen células que son XX y células que son XY. Las células que comprenden un núcleo que contiene una modificación como se describe en el presente documento también se describen, por ejemplo, una modificación introducida en una célula mediante inyección pronuclear. También se describen células, embriones y ratones que comprenden un gen ADAM6 introducido por virus, por ejemplo, células, células, embriones y ratones que comprenden una construcción de transducción que comprende un gen ADAM6 que es funcional en el ratón.

- 40 40 En un aspecto, se describe una célula de ratón modificada genéticamente, en donde la célula es incapaz de expresar una cadena pesada que comprende segmentos génicos endógenos reordenados de cadena pesada de inmunoglobulina, y la célula comprende un gen ADAM6 funcional que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la célula comprende además una inserción de segmentos génicos humanos de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina son segmentos génicos de cadena pesada que están unidos operativamente a las regiones constantes de cadena pesada de ratón, de modo que al reordenarse codifican una cadena pesada funcional de un anticuerpo que comprende una región variable humana.

- 45 50 En un aspecto, se describe una célula de ratón modificada genéticamente; en donde la célula carece de un locus ADAM6 endógeno funcional de ratón, y la célula comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la célula comprende además una modificación de una secuencia génica endógena variable de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la modificación de la secuencia génica endógena variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una eliminación seleccionada de una eliminación de un segmento génico V_H de ratón, una eliminación de un segmento génico D_H de ratón, una eliminación de un segmento génico J_H de ratón, y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, el ratón comprende un reemplazo de una o más secuencias V_H , D_H y/o J_H de inmunoglobulina de ratón con una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia humana de inmunoglobulina se selecciona de un V_H humano, un V_L humano, un D_H humano, un J_H humano, un J_L humano y una combinación de los mismos.

- 55 60 En un aspecto, la célula es una célula totipotente, una célula pluripotente o una célula pluripotente inducida. En un aspecto específico, la célula es una célula ME de ratón.

- 65 65 En un aspecto, se describe un linfocito B de ratón, en donde el linfocito B de ratón comprende un gen reordenado de

cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el linfocito B comprende en un cromosoma del linfocito B una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, el linfocito B de ratón comprende dos alelos de la secuencia de ácido nucleico.

- 5 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es contigua al locus reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.
- 10 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es distinta de la molécula de ácido nucleico que comprende el locus reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.
- 15 En un aspecto, el linfocito B de ratón comprende una secuencia génica reordenada variable de inmunoglobulina no de ratón unida operativamente a un gen de región constante de inmunoglobulina humano o de ratón, en donde el linfocito B comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.
- 20 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que se ubica en o dentro del locus génico más cercano con respecto a la secuencia génica reordenada variable de inmunoglobulina no humana.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es contigua a la secuencia reordenada de región variable de inmunoglobulina no humana.
- 25 En un aspecto, se describe una célula de ratón somática, que comprende un cromosoma que comprende un locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina, y una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en el mismo cromosoma que el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un cromosoma diferente que el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la célula somática comprende una única copia de la secuencia de ácido nucleico. En un aspecto, la célula somática comprende al menos dos copias de la secuencia de ácido nucleico. En un aspecto específico, la célula somática es un linfocito B. En un aspecto específico, la célula es una célula germinal. En un aspecto específico, la célula es una célula madre.
- 30 En un aspecto, se describe un célula germinal de ratón, que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en cromosoma de la célula germinal, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está en una posición en el cromosoma que es diferente de una posición en un cromosoma de una célula germinal de ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en el mismo cromosoma de la célula germinal que un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un cromosoma diferente de la célula germinal que el locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón comprende un reemplazo de al menos una secuencia de inmunoglobulina de ratón con al menos una secuencia de inmunoglobulina no de ratón. En un aspecto específico, la al menos una secuencia de inmunoglobulina no de ratón es una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina es una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina.
- 35 En un aspecto, se describe una secuencia de dominio variable de anticuerpo hecha en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 40 En un aspecto, se describe un tratamiento humano, que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende una secuencia procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 45 En un aspecto, se describe un método para obtener una secuencia de región variable de anticuerpo de un animal no humano, en donde la secuencia de región variable de anticuerpo procede de un segmento $V_{H1}-69$ o un segmento $V_{H1}-2$ humano, en donde el método comprende (a) inmunizar un animal no humano con un antígeno de interés, en donde el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos variables no humanos con un único segmento variable humano, en donde el único segmento variable humano 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 proceda de un segmento $V_{H1}-69$ humano o un segmento $V_{H1}-2$; (b) permitir que el animal no humano genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y, (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.
- 50 En un aspecto, se describe una secuencia de dominio variable de anticuerpo hecha en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 55 En un aspecto, se describe un tratamiento humano, que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende una secuencia procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 60 En un aspecto, se describe un método para obtener una secuencia de región variable de anticuerpo de un animal no humano, en donde la secuencia de región variable de anticuerpo procede de un segmento $V_{H1}-69$ o un segmento $V_{H1}-2$ humano, en donde el método comprende (a) inmunizar un animal no humano con un antígeno de interés, en donde el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos variables no humanos con un único segmento variable humano, en donde el único segmento variable humano 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 proceda de un segmento $V_{H1}-69$ humano o un segmento $V_{H1}-2$; (b) permitir que el animal no humano genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y, (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.
- 65 En un aspecto, el único segmento variable humano es un segmento $V_{H1}-69$.

- En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo procede de la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 37.
- 5 En un aspecto, el único segmento variable humano es un segmento V_H1-2.
- En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo procede de la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 63.
- 10 En un aspecto, se describe un método para generar un repertorio de regiones humanas variables de anticuerpos en un animal no humano, en donde las regiones humanas variables de cadena pesada del repertorio proceden del mismo miembro de la familia de genes 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 de inmunoglobulina FR1 (marco 1), CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de un único miembro de la familia de genes V_H. En un aspecto, el repertorio se caracteriza además por tener una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 + FR4.
- 15 En un aspecto, la única familia de genes V_H se selecciona de la familia V_H 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En un aspecto específico, la única familia de genes V_H es la familia V_H 1. En un aspecto, el único miembro de la familia de genes V_H se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, y V_H3-23. En un aspecto específico, el único miembro de la familia de genes V_H es V_H 1-69.
- 20 En un aspecto, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de un segmento V_H1-69. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de la SEQ ID NO: 38. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de la SEQ ID NO: 38.
- 25 En un aspecto, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de un segmento V_H1-2. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de la SEQ ID NO: 64. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de la SEQ ID NO: 64.
- 30 En un aspecto, se describe un método para generar una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 y FR4 en un animal no humano, que comprende exponer un animal no humano que comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un repertorio de segmentos V_H restringido a un único miembro de la familia del segmento V_H 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 un repertorio de linfocitos B cuyos dominios variables de cadena pesada proceden cada uno del miembro de la familia del único segmento V_H y que comprende una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 y FR4.
- 35 En un aspecto, el miembro de la familia del único segmento V_H es humano. En un aspecto, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata, y un conejo. En un aspecto, el antígeno de interés se selecciona de un ligando, un receptor, una proteína intracelular y una proteína secretada. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno humano.
- 40 En un aspecto, se describe una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de inmunoglobulina fabricada en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 45 En un aspecto, se describe una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o de cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo fabricada en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 50 En un aspecto, se describe una secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o de cadena ligera de inmunoglobulina que codifica una región variable de un anticuerpo fabricado en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 55 En un aspecto, se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, Fab, F(ab)₂, scFv) fabricado en un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 60 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende reemplazar uno o más segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina cadena arriba (con respecto a la transcripción de los segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina) de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano con uno o más segmentos génicos humanos de cadena pesada de

- inmunoglobulina, y reemplazar uno o más segmentos génicos de inmunoglobulina cadena abajo (con respecto a la transcripción de los segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina) del locus ADAM6 del animal no humano con uno o más segmentos génicos humanos de cadena pesada o cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena arriba de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V. En un aspecto, los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena arriba de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V y D. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos J. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos D y J. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V, D y J. En un aspecto específico, el uno o más segmentos génicos que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen un único segmento génico V, uno o más segmentos génicos D y uno o más segmentos génicos J.
- En un aspecto, el uno o más segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina cadena arriba y/o cadena abajo del gen ADAM6 se reemplazan en una célula pluripotente, pluripotente inducida o totipotente para formar una célula progenitora modificada genéticamente; la célula progenitora modificada genéticamente se introduce en un hospedador; y, el hospedador que comprende la célula progenitora modificada genéticamente se gesta para formar un animal no humano que comprende un genoma procedente de la célula progenitora modificada genéticamente. En un aspecto, el hospedador es un embrión. En un aspecto específico, el hospedador se selecciona de una premórula de ratón (por ejemplo, etapa de 8 o 4 células), un embrión tetraploide, un agregado de células embrionarias o un blastocisto.
- En un aspecto, se describe un animal no humano, en donde el animal no humano tiene un repertorio de linfocitos B que expresa dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina procedentes de un miembro de la familia del único segmento V. En un aspecto, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % del repertorio de linfocitos B del dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de animal no humano expresado en el repertorio de linfocitos B procede del mismo miembro de la familia del segmento V. En un aspecto específico, el porcentaje es al menos un 90 %. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B periféricos (de sangre). En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B esplénicos. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B de médula ósea. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B periféricos, linfocitos B esplénicos y linfocitos B de médula ósea.
- En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde más de un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o más de un 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 procedente de un miembro de la familia del único segmento génico V_H . En un aspecto, al menos un 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 procedente del miembro de la familia del único segmento génico V_H . En un aspecto específico, el porcentaje es al menos un 90 %. En un aspecto, todos los linfocitos B que expresan un dominio de cadena pesada proceden del único miembro de la familia del gen V_H .
- En un aspecto, se describe un ratón genéticamente modificado que forma una población de linfocitos B específicos de antígeno en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés, en donde al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más de un 90 %, de dicha población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina que proceden todas del mismo segmento génico V_H . En un aspecto, al menos un 75 % de la población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina procedentes del mismo segmento génico V_H . En un aspecto, todos linfocitos B específicos de antígeno expresan una cadena pesada que procede del mismo segmento génico V_H .
- En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V_H restringido, en donde la restricción es a un segmento génico V_{H1-69} humano o un segmento génico V_{H1-69} que es al menos aproximadamente un 75,5 %, 76,5 %, 86,7 %, 87,8 %, 94,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % idéntico a un segmento génico $V_{H1-69*01}$. En un aspecto específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes V_{H1-69} de la Figura 7.
- En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V_H restringido, en donde la restricción es a un segmento génico V_{H1-2} humano o un segmento génico V_{H1-2} que es al

menos aproximadamente un 94,9 %, 95,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % idéntico a un segmento génico V_H 1-2. En un aspecto específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes V_H 1-2 de la Figura 10.

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

- 5 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V_H humanos restringido, que comprende además un locus humanizado de segmento variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en donde la relación de cadenas ligeras λ a κ expresadas en el ratón es aproximadamente la misma que en un ratón de tipo silvestre.
- 10 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringido caracterizado por la presencia de un único segmento génico V_H , uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H , en donde el único segmento génico V_H es un segmento génico V_H polimórfico.
- 15 En un aspecto, el segmento génico V_H polimórfico es un segmento génico V_H humano que está asociado con un alto número de copias en poblaciones humanas. En un aspecto, el segmento génico V_H humano se selecciona de V_H 1-2, V_H 1-69, V_H 2-26, V_H 2-70, V_H 3 -23, o una variante polimórfica de los mismos. En un aspecto específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H 1-69. En otro aspecto específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H 1-2.
- 20 En un aspecto, el único segmento génico V_H está unido operativamente a un gen humano, de ratón o quimera humano/de ratón de región constante de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el gen de región constante de inmunoglobulina es un gen de región constante de ratón. En un aspecto, el gen constante de inmunoglobulina comprende una secuencia humana seleccionada de un C_H 1 humano, una bisagra humana, un C_H 2 humano, un C_H 3 humano y una combinación de los mismos. En un aspecto, el gen constante de ratón está en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.
- 25 En un aspecto, el animal no humano comprende además un segmento génico V_L humano de inmunoglobulina unido operativamente a un segmento génico J y un gen constante de cadena ligera. En un aspecto 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 aspecto, los segmentos génicos V_L y/o J son segmentos génicos κ humanos.
- 30 En diversos aspectos, el animal no humano comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos.
- 35 En diversos aspectos, el animal no humano comprende un locus génico endógeno inactivado de región variable de cadena pesada. En diversos aspectos, el locus génico endógeno inactivado variable de cadena pesada no está unido operativamente a un gen endógeno de región constante de cadena pesada.
- 40 En un aspecto, se describe un animal no humano, en donde el animal no humano se caracteriza por la expresión de inmunoglobulina sérica, en donde más de un 80 % de la inmunoglobulina sérica comprende un dominio humano variable de cadena pesada y un dominio humano variable de cadena ligera afín, en donde el dominio variable humano de cadena pesada procede de un repertorio de segmentos génicos V_H que consiste esencialmente en un único segmento génico V_H humano y/o variantes polimórficas del mismo.
- 45 En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H 1-69 humano y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H 1-2 humano y/o variantes polimórficas del mismo.
- 50 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende, en su línea germinal, un reemplazo en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con un único segmento génico V_H humano y/o variantes polimórficas del mismo.
- 55 En un aspecto, el animal no humano comprende además un reemplazo en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_L endógenos con uno o más segmentos génicos V_L humanos. En un aspecto específico, el ratón comprende además uno o más segmentos génicos J_L humanos unidos operativamente a los segmentos génicos V_L humanos.
- 60 En un aspecto, se describe un animal no humano que expresa un anticuerpo que comprende al menos un polipéptido de inmunoglobulina de dominio variable humano/dominio constante no humano, en donde el animal no humano expresa una proteína ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina es incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional de un anticuerpo.
- 65 En un aspecto, se describe un animal no humano que expresa un anticuerpo que comprende al menos un polipéptido de inmunoglobulina de dominio variable humano/dominio constante no humano, en donde el animal no

humano expresa una proteína ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma a partir de un locus distinto de un locus de inmunoglobulina.

- 5 En un aspecto, la proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma se expresa en un linfocito B del animal no humano, en donde el linfocito B comprende una secuencia de inmunoglobulina reordenada que comprende una secuencia variable humana y una secuencia constante no humana.
- 10 En un aspecto, la secuencia constante no humana es una secuencia de roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.
- 15 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano macho infértil, que comprende hacer que un alelo ADAM6 endógeno de una célula ME donante no sea funcional (o inactivar dicho alelo), introducir la célula ME donante en un embrión hospedador, gestar el embrión hospedador en una madre sustituta, y permitir que la madre sustituta dé a luz a una progenie procedente total o parcialmente de la célula ME donante. En un aspecto, el método comprende además la progenie reproductiva para obtener un animal no humano infértil macho.
- 20 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano con una modificación genética de interés, en donde el animal no humano es infértil, comprendiendo el método las etapas de (a) hacer una modificación genética de interés en un genoma; (b) modificar el genoma para inactivar un alelo ADAM6 endógeno, o hacer que un alelo ADAM6 endógeno no sea funcional; y, (c) emplear el genoma para hacer un animal no humano. En diversos aspectos, el genoma es de una célula ME o se utiliza en un experimento de transferencia nuclear.
- 25 En un aspecto, se describe un animal no humano hecho usando un vector de direccionamiento, construcción de nucleótidos o célula como se describe en el presente documento.
- 30 En un aspecto, se describe una progenie de un apareamiento de un animal no humano como se describe en el presente documento con un segundo animal no humano que es un animal no humano de tipo silvestre o genéticamente modificado.
- 35 En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa animal no humana, en donde la cepa animal no humana comprende un reemplazo de una secuencia no humana de cadena pesada de inmunoglobulina con una o más secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la una o más secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina son secuencias humanas de cadena pesada de inmunoglobulina.
- 40 En un aspecto, la cepa animal no humana comprende una eliminación de uno o más segmentos génicos V_H , D_H y/o J_H . En un aspecto, el animal no humano comprende además un único segmento genético V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y/o uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el animal no humano comprende un único segmento V_H humano, al menos 27 segmentos génicos D_H humanos y al menos seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto específico, el animal no humano comprende un único segmento V_H humano, 27 génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, en donde dicho único segmento genético V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos, y seis segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante. En un aspecto, el gen de región constante es un gen de región constante no humano. En un aspecto, el gen de región constante comprende una secuencia génica de región constante de ratón o rata seleccionada de una C_{H1} , una bisagra, una C_{H2} , una C_{H3} , y/o una C_{H4} o una combinación de las mismas. En diversos aspectos, el único segmento genético V_H humano es un segmento genético V_{H1-69} humano o un segmento genético V_{H1-2} humano.
- 50 En un aspecto, el método comprende generar un heterocigoto de animal no humano macho para el reemplazo de la secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, y criar el animal no humano macho heterocigoto con un animal no humano hembra de tipo silvestre o una hembra de tipo silvestre animal no humano que es homocigoto o heterocigoto para la secuencia de cadena pesada humana. En un aspecto, el método comprende mantener la cepa animal no humana criando repetidamente machos heterocigotos con hembras que son de tipo silvestre u homocigóticas o heterocigotas para la secuencia de cadena pesada humana.
- 55 En un aspecto, el método comprende obtener células de animales no humanos machos o hembras homocigotos o heterocigotos para la secuencia de cadena pesada humana, y emplear esas células como células donantes o núcleos a partir de ellas como núcleos donantes, y usar las células o núcleos para producir animales no humanos genéticamente modificados usando células hospedadoras y/o gestando las células y/o núcleos en madres sustitutas.
- 60 En un aspecto, solo los animales machos no humanos que son heterocigotos para el reemplazo en el locus de cadena pesada se crían en animales hembras no humanos. En un aspecto específico, los animales hembras no humanos son homocigotos, heterocigotos o de tipo silvestre con respecto a un locus de cadena pesada reemplazado.
- 65 En un aspecto, los animales no humanos comprenden además un reemplazo de secuencias variables de cadena

ligera λ y/o κ en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina con secuencias heterólogas de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, las secuencias heterólogas de cadena ligera de inmunoglobulina son secuencias humanas variables de cadena ligera λ y/o κ de inmunoglobulina.

- 5 En un aspecto, el animal no humano comprende además un transgen en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el transgen comprende una secuencia que codifica una secuencia heteróloga de cadena ligera λ o κ reordenada o no reordenada (por ejemplo, V_L no reordenada y J_L no reordenada, o V_LJ_L reordenadas) unida operativamente (para no reordenada) o fusionada (para reordenado) a una secuencia de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia heteróloga de cadena ligera λ o κ es humana. En un aspecto, la secuencia de región constante se selecciona de roedor, ser humano y primate no humano. En un aspecto, la secuencia de región constante se selecciona de ratón, rata, y hámster. En un aspecto, el transgen comprende un promotor no de inmunoglobulina que impulsa la expresión de las secuencias de cadena ligera. En un aspecto específico, el promotor es un promotor transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el promotor es un promotor ROSA26.
- 10 15 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende insertar una secuencia de nucleótidos no humana que comprende un segmento génico no humano de inmunoglobulina en el genoma del animal para una primera modificación, en donde la inserción mantiene un gen ADAM6 endógeno, que hace que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano no sea funcional para una segunda modificación. En un aspecto, la primera modificación se realiza cadena arriba de un gen endógeno de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina y la segunda modificación se realiza para invertir, translocar o colocar fuera del enlace operativo el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de modo que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina es incapaz de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada funcional.
- 20 25 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende reemplazar una secuencia de nucleótidos no humana que comprende un segmento génico no humano de inmunoglobulina y una secuencia de nucleótidos de ADAM6 no humana (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma en un animal no humano macho) con una secuencia que comprende un segmento génico humano de inmunoglobulina para formar un primer locus químérico, luego insertar una secuencia que comprende una secuencia que codifica ADAM6 no humano (o una secuencia que codifica un ortólogo u homólogo o funcional fragmento de la misma) en la secuencia que comprende el segmento génico humano de inmunoglobulina para formar un segundo locus químérico.
- 30 35 En un aspecto, el segundo locus químérico comprende un segmento génico humano variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina. En un aspecto, el segundo locus químérico comprende un segmento génico humano variable de cadena ligera (V_L) de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el segundo locus químérico comprende un segmento génico humano V_H o un segmento génico humano V_L unido operativamente a un segmento génico humano D_H y un segmento génico humano J_H. En un aspecto específico adicional, el segundo locus químérico está unido operativamente a un tercer locus químérico que comprende una secuencia C_H1 humana, o una secuencia C_H1 humana y bisagra humana, fusionada con una secuencia C_H2 + C_H3 de ratón.
- 40 45 En un aspecto, se describe el uso de un ratón que comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que comprende un locus o secuencia ADAM6 de ratón para hacer un ratón macho fértil, en donde el uso comprende aparear el ratón que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica que comprende el locus o secuencia ADAM6 de ratón con un ratón que carece de un locus o secuencia endógena ADAM6 de ratón funcional, y que obtiene una progenie que es una hembra capaz de producir progenie que tiene el locus o secuencia ADAM6 ectópica o que es un macho que comprende el locus o secuencia ADAM6 ectópica, y el macho exhibe una fertilidad que es aproximadamente la misma que la fertilidad que exhibe un ratón macho de tipo silvestre.
- 50 55 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una secuencia de nucleótidos de región variable de inmunoglobulina.
- En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un Fab completamente humano o un F(ab)₂ completamente humano.
- En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una línea celular inmortalizada.
- 60 65 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un hibridoma o cuadroma.
- En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una biblioteca de fagos que contiene regiones variables de cadena pesada humana y regiones variables de cadena ligera humana.
- En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-69 humano

que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 59.

5 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 62.

10 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden todas de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 71.

15 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 72.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable para producir un anticuerpo humano, que comprende (a) inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con un antígeno de interés, (b) aislar un linfocito del ratón inmunizado de (a), (c) exponer el linfocito a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar un linfocito que es capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una o más secuencias de ácido nucleico de región variable a partir del linfocito generando así una secuencia de región variable.

25 En un aspecto, el linfocito procede del bazo del ratón. En un aspecto, el linfocito procede de un ganglio linfático del ratón. En un aspecto, el linfocito procede de la médula ósea del ratón.

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

30 En un aspecto, el linfocito es un linfocito B.

En un aspecto, la una o más secuencias de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena pesada. En un aspecto, la una o más secuencias de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena ligera. En un aspecto específico, la secuencia de región variable de cadena ligera es una secuencia de región variable de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la una o más secuencia de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una cadena ligera κ.

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

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

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

- En diversos aspectos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a sujetos humanos que incluyen, por ejemplo, un antígeno vírico. Los ejemplos de patógenos víricos incluyen, por ejemplo, principalmente los de las familias de Adenoviridae, bacterias Picornaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Papovaviridae, Poliomavirus, Rhabdoviridae y Togaviridae. Dichos virus ejemplares normalmente varían entre 20-300 nanómetros de longitud. En diversos aspectos, el antígeno de interés es un antígeno vírico seleccionado de un virus de hepatitis (por ejemplo, HCV, HBV, etc.), un virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la gripe.
- 5 En diversos aspectos, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende además fusionar las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera amplificadas a las secuencias de región constante de cadena pesada y ligera humanas, que expresan las secuencias fusionadas de cadena pesada y ligera en una célula, y recuperar las secuencias expresadas de cadena pesada y ligera generando así un anticuerpo humano.
- 10 En diversos aspectos, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende además fusionar las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera amplificadas a las secuencias de región constante de cadena pesada y ligera humanas, que expresan las secuencias fusionadas de cadena pesada y ligera en una célula, y recuperar las secuencias expresadas de cadena pesada y ligera generando así un anticuerpo humano.
- 15 En diversos aspectos, las regiones constantes de cadena pesada humana se seleccionan de IgM, IgD, IgA, IgE e IgG. En varios aspectos específicos, la IgG se selecciona de una IgG1, una IgG2, una IgG3 y una IgG4. En diversos aspectos, la región constante de cadena pesada humana comprende una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3, una C_H4, y una combinación de las mismas. En diversos aspectos, la región constante de cadena ligera es una región constante κ de inmunoglobulina. En diversos aspectos, 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 retiniana humana (por ejemplo, una célula PER.C6™) y una célula MC3T3. En un aspecto específico, la célula es una célula CHO.
- 20 En un aspecto, se describe un método para generar un anticuerpo químérico de roedor-humano inverso específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con el antígeno, aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo químérico de ratón-humano inverso específico contra el antígeno, cultivar al menos una célula que produce el anticuerpo químérico de ratón-humano inverso específico contra el antígeno, y obtener dicho anticuerpo.
- 25 En un aspecto, el anticuerpo químérico humano-ratón inverso comprende un dominio variable de cadena pesada humana fusionado con un gen constante de cadena pesada de ratón o rata, y un dominio variable de cadena ligera humana fusionado con un gen constante de cadena ligera de ratón o rata o ser humano. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada humana contiene un segmento génico reordenado V_H1-69 humano o V_H1-2 humano.
- 30 En un aspecto, el cultivo de al menos una célula que produce el anticuerpo químérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno se realiza en al menos una célula de hibridoma generada a partir de la al menos una célula aislada del ratón.
- 35 En un aspecto, se describe un método para generar un anticuerpo completamente humano específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con el antígeno, aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo químérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno, generar al menos una célula que produce un anticuerpo completamente humano procedente del anticuerpo químérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno, y cultivar al menos una célula que produce el anticuerpo completamente humano, y obtener dicho anticuerpo completamente humano.
- 40 En diversos aspectos, la al menos una célula aislada del ratón que produce un anticuerpo químérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno es un esplenocito o un linfocito B.
- 45 En diversos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 50 En diversos aspectos, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene un segmento génico reordenado V_H1-69 humano o V_H1-2 humano.
- 55 En diversos aspectos, la inmunización con el antígeno de interés se lleva a cabo con proteínas, ADN, una combinación de ADN y proteína, o células que expresan el antígeno.
- 60 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de inmunoglobulina o fragmento de la misma. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico se usa para hacer un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno del mismo. En un aspecto, el ratón se usa para hacer una proteína de unión a antígeno seleccionada de un anticuerpo, un anticuerpo multiespecífico (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico), un scFv, 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 (por ejemplo, proteína de unión a antígeno de dominio variable doble), una SVD (es decir, proteína de unión a antígeno de dominio

variable único) o un activador de linfocitos T biespecífico (BiTE).

En un aspecto, se describe un método para fabricar una proteína de unión a antígeno humana, que comprende exponer un animal no humano modificado genéticamente como se describe en el presente documento a un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, obtener del animal no humano una secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada que codifica un dominio variable de cadena pesada humano que se une específicamente al antígeno de interés, fusionar la secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada con una secuencia de región constante humana, y expresar en una célula de mamífero un anticuerpo que comprende la secuencia de dominio variable de cadena pesada humana y la secuencia

5 de región constante humana. En un aspecto, la célula de mamífero es una célula CHO. En un aspecto, el animal no humano comprende un repertorio de segmentos génicos V_H humano que consiste esencialmente en un único segmento genético V_H humano, opcionalmente presente en dos o más variantes polimórficas del mismo, unido operativamente a uno o más segmentos D y/o J humanos. En un aspecto, el repertorio de segmentos génicos V_H humano está en un locus endógeno del segmento genético V_H no humano. En un aspecto, el repertorio de segmentos

10 génicos V_H humano está en un locus que no es endógeno del segmento genético V_H . En un aspecto, el segmento genético V_H humano se reordena con un segmento D humano y un segmento J humano para formar un gen VDJ humano reordenado 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 (por ejemplo, una secuencia de ratón o rata o hámster). En un aspecto, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una

15 C_{H1} , una bisagra, una C_{H2} , una C_{H3} , y una combinación de las mismas; en un aspecto específico, la secuencia de región constante comprende una C_{H1} , una bisagra, una C_{H2} y una C_{H3} . En un aspecto, el dominio variable humano y la secuencia constante se expresan en la célula de mamífero con un dominio variable de cadena ligera humano afín obtenido del mismo ratón (por ejemplo, secuencia obtenida del mismo linfocito B que la secuencia del dominio

20 variable humano); en un aspecto, la secuencia que codifica el dominio variable de cadena ligera humano obtenida del ratón se fusiona 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 aspecto, se describe un método para hacer un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo que se une a un antígeno de interés, que comprende expresar en una única célula (a) una primera secuencia V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en el presente documento, 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 el presente documento, en donde la secuencia génica V_L se fusiona con una secuencia génica C_L humana; mantener la célula en condiciones suficientes para expresar un anticuerpo; y, aislar el dominio variable de cadena pesada de anticuerpo. En un aspecto, la secuencia génica V_L está relacionada con la primera secuencia V_H .

35 En un aspecto, la célula comprende una segunda secuencia génica V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en el presente documento, 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, en donde el primer epítopo y el segundo epítopo no son idénticos.

En un aspecto, las secuencias de región constante son todas secuencias de región constante humanas.

45 En un aspecto, se describe un método para hacer un anticuerpo biespecífico humano, que comprende hacer el anticuerpo biespecífico usando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano como se describe en el presente documento.

50 En un aspecto, el método comprende (a) identificar un linfocito seleccionado clonalmente del animal no humano, en donde el animal no humano ha sido expuesto a un antígeno de interés y se le 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 codifica una región variable de cadena pesada humana que se une 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 en la fabricación del anticuerpo biespecífico. En un aspecto específico, la región variable de cadena pesada humana comprende un segmento genético V_{H1-2} o V_{H1-69} reordenado.

60 En un aspecto, las etapas (a) a (c) se realizan por primera vez para que un primer antígeno de interés genere una primera secuencia de región variable de cadena pesada humana, y las etapas (a) a (c) se realizan una segunda vez para que un segundo antígeno de interés genere una segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana, y 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 cadena pesada humana se expresan en presencia de una única cadena ligera humana expresada a partir de un segmento genético reordenado $Vk1-39$ humano o $Vk3-20$ humano. En un aspecto específico, la única cadena ligera humana comprende una secuencia de línea germinal.

- En un aspecto, el método comprende (a) clonar regiones variables de cadena pesada de linfocitos B de un animal no humano como se describe en el presente documento que ha sido expuesto a un primer antígeno de interés, y el mismo animal no humano, o un animal no humano diferente que es genéticamente igual y ha sido expuesto a un segundo antígeno de interés; y (b) expresar en una célula las regiones variables de cadena pesada de (a) con la misma región constante de cadena pesada y la misma cadena ligera para producir un anticuerpo biespecífico.
- En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humano. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .
- En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento, para obtener una célula que codifica un dominio variable de cadena pesada humano. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .
- En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un dominio variable de anticuerpo humano. En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para hacer un anticuerpo humano. En un aspecto, el anticuerpo humano es un anticuerpo biespecífico humano. En diversos aspectos, el dominio variable y/o el anticuerpo comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .
- En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para seleccionar un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina humano. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .
- En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para introducir una secuencia ADAM6 ectópica en un ratón que carece de una secuencia ADAM6 endógena funcional del ratón, en donde el uso comprende aparear un ratón como se describe en el presente documento con el ratón que carece de la secuencia ADAM6 endógena funcional de ratón.
- En un aspecto, se describe el uso de material genético de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un ratón que tenga una secuencia ADAM6 ectópica. En un aspecto, el uso comprende la transferencia nuclear usando un núcleo de una célula de un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el uso comprende clonar una célula de un ratón como se describe en el presente documento para producir un animal procedente de la célula. En un aspecto, el uso comprende emplear un esperma o un óvulo de un ratón como se describe en el presente documento en un proceso para hacer un ratón que comprende la secuencia ADAM6 ectópica.
- En un aspecto, se describe un método para hacer un ratón macho fértil que comprende un locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende fertilizar una primera célula germinal de ratón que comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con una segunda célula germinal de ratón que comprende un gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho; formar una célula fertilizada; permitir que la célula fertilizada se convierta en un embrión; y, gestar el embrión en un sustituto para obtener un ratón.
- En un aspecto, la fertilización se logra mediante el apareamiento de un ratón macho y un ratón hembra. En un aspecto, el ratón hembra comprende el gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo. En un aspecto, el ratón macho comprende el gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo.
- En un aspecto, se describe el uso de una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo de la misma o un fragmento funcional de la proteína ADAM6 correspondiente para restaurar o mejorar la fertilidad de un ratón que tiene un genoma que comprende una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación reduce o elimina la función ADAM6 endógena.
- En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en una posición ectópica. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en un locus endógeno de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus endógeno de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en una posición distinta de la de un locus endógeno de inmunoglobulina.
- En un aspecto, se describe el uso del ratón como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), o para la fabricación de una secuencia que codifica una secuencia variable de un medicamento (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), para el tratamiento de un trastorno o enfermedad humana. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico polimórfico V_H humano. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un

segmento génico V_{H1-69} humano. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_{H1-2} humano.

En un aspecto, se describe una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina hecho en un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En otro aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano. En otro aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano.

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que está asociado con un dominio variable de cadena pesada humano que comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que está asociado con un dominio variable de cadena pesada humano que comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reordenado.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina humano. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_k humano reordenado seleccionado de V_{k4-1} , V_{k5-2} , V_{k7-3} , V_{k2-4} , V_{k1-5} , V_{k1-6} , V_{k3-7} , V_{k1-8} , V_{k1-9} , V_{k2-10} , V_{k3-11} , V_{k1-12} , V_{k1-13} , V_{k2-14} , V_{k3-15} , V_{k1-16} , V_{k1-17} , V_{k2-18} , V_{k2-19} , V_{k3-20} , V_{k6-21} , V_{k1-22} , V_{k1-23} , V_{k2-24} , V_{k3-25} , V_{k2-26} , V_{k1-27} , V_{k2-28} , V_{k2-29} , V_{k2-30} , V_{k3-31} , V_{k1-32} , V_{k1-33} , V_{k3-34} , V_{k1-35} , V_{k2-36} , V_{k1-37} , V_{k2-38} , V_{k1-39} y V_{k2-40} .

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reordenado.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un dominio variable de inmunoglobulina humano. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_k humano reordenado seleccionado de V_{k4-1} , V_{k5-2} , V_{k7-3} , V_{k2-4} , V_{k1-5} , V_{k1-6} , V_{k3-7} , V_{k1-8} , V_{k1-9} , V_{k2-10} , V_{k3-11} , V_{k1-12} , V_{k1-13} , V_{k2-14} , V_{k3-15} , V_{k1-16} , V_{k1-17} , V_{k2-18} , V_{k2-19} , V_{k3-20} , V_{k6-21} , V_{k1-22} , V_{k1-23} , V_{k2-24} , V_{k3-25} , V_{k2-26} , V_{k1-27} , V_{k2-28} , V_{k2-29} , V_{k3-31} , V_{k1-32} , V_{k1-33} , V_{k3-34} , V_{k1-35} , V_{k2-36} , V_{k1-37} , V_{k2-38} , V_{k1-39} y V_{k2-40} .

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reordenado.

Los diversos aspectos y realizaciones son capaces de usarse juntos, a menos que se indique expresamente lo contrario o el contexto prohíba claramente el uso conjunto.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_{H1-69} humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 2** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_{H1-2} humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 3** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_{H1-69} humano, veintisiete D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico ectópico que codifica ADAM6 de ratón en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 4** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_{H1-2} humano, veintisiete D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico ectópico que codifica ADAM6 de ratón en un

locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 5** muestra el alineamiento de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los trece alelos informados para el gen V_H1-69 humano. Las bases en minúsculas indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-69*01 (SEQ ID NO: 37); V_H1-69*02 (SEQ ID NO: 39); V_H1-69*03 (SEQ ID NO: 41); V_H1-69*04 (SEQ ID NO: 43); V_H1-69*05 (SEQ ID NO: 45); V_H1-69*06 (SEQ ID NO: 47); V_H1-69*07 (SEQ ID NO: 49); V_H1-69*08 (SEQ ID NO: 51); V_H1-69*09 (SEQ ID NO: 53); V_H1-69*10 (SEQ ID NO: 55); V_H1-69*11 (SEQ ID NO: 57); V_H1-69*12 (SEQ ID NO: 59); V_H1-69*13 (SEQ ID NO: 61).

La **Figura 6** muestra el alineamiento de proteínas de la secuencia génica variable de cadena pesada madura para cada uno de los trece alelos informados para el gen V_H1-69 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-69*01 (SEQ ID NO: 38); V_H1-69*02 (SEQ ID NO: 40); V_H1-69*03 (SEQ ID NO: 42); V_H1-69*04 (SEQ ID NO: 44); V_H1-69*05 (SEQ ID NO: 46); V_H1-69*06 (SEQ ID NO: 48); V_H1-69*07 (SEQ ID NO: 50); V_H1-69*08 (SEQ ID NO: 52); V_H1-69*09 (SEQ ID NO: 54); V_H1-69*10 (SEQ ID NO: 56); V_H1-69*11 (SEQ ID NO: 58); V_H1-69*12 (SEQ ID NO: 60); V_H1-69*13 (SEQ ID NO: 62).

La **Figura 7** 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 informados para el gen V_H1-69 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-69 se indica arriba de los cuadros sombreados y el porcentaje de similitud se indica debajo de los cuadros sombreados. Las puntuaciones para el porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se puntuaron con una herramienta de alineamiento ClustalW (v1.83) utilizando el programa informático MacVector (MacVector, Inc., North Carolina).

La **Figura 8** muestra el alineamiento de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los cinco alelos informados para el gen V_H1-2 humano. Las bases en minúsculas indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-2*01 (SEQ ID NO: 63); V_H1-2*02 (SEQ ID NO: 65); V_H1-2*03 (SEQ ID NO: 67); V_H1-2*04 (SEQ ID NO: 69); V_H1-2*05 (SEQ ID NO: 71).

La **Figura 9** muestra el alineamiento de proteínas de la secuencia génica variable de cadena pesada madura para cada uno de los cinco alelos informados para el gen V_H1-2 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-2*01 (SEQ ID NO: 64); V_H1-2*02 (SEQ ID NO: 66); V_H1-2*03 (SEQ ID NO: 68); V_H1-2*04 (SEQ ID NO: 70); V_H1-2*05 (SEQ ID NO: 72).

La **Figura 10** 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 informados para el gen V_H1-2 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-2 se indica arriba de los cuadros sombreados y el porcentaje de similitud se indica debajo de los cuadros sombreados. Las puntuaciones para el porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se puntuaron con una herramienta de alineamiento ClustalW (v1.83) utilizando el programa informático MacVector (MacVector, Inc., North Carolina).

Descripción detallada

Esta invención no se limita a los métodos ni a las condiciones experimentales descritas en particular, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos y frases utilizadas en el presente documento incluyen que los términos y las frases que son habituales en la técnica, salvo que se indique claramente lo contrario o sea claramente evidente a partir del contexto en el que se usa un término o frase. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales particulares.

La expresión "sustancial" o "sustancialmente" cuando se usa para referirse a una cantidad de segmentos génicos (por ejemplo, "sustancialmente todos" los segmentos génicos V) incluye segmentos génicos tanto funcionales como no funcionales e incluye, en varios aspectos, por ejemplo, un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más, un 96 % o más, un 97 % o más, un 98 % o más, o un 99 % o más de todos los segmentos génicos; en varios aspectos, "sustancialmente todos" los segmentos génicos incluyen, por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de segmentos génicos funcionales (es decir, no pseudogénicos).

El término "reemplazo" incluye en donde una secuencia de ADN se coloca en el genoma de una célula de tal manera que reemplaza una secuencia dentro del genoma con una secuencia heteróloga (por ejemplo, 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 reguladoras que son parte del ADN fuente utilizado para obtener la secuencia así colocada (por

ejemplo, promotores, potenciadores, regiones no traducidas en 5' o 3', secuencias señal de recombinación apropiadas, etc.). Por ejemplo, en varios aspectos, el reemplazo es una sustitución de una secuencia endógena por una secuencia heteróloga que da como resultado la producción de un producto génico a partir de la secuencia de ADN así colocada (que comprende la secuencia heteróloga), pero no la expresión de la secuencia endógena; el 5 reemplazo es de una secuencia genómica endógena con una secuencia de ADN que codifica una proteína que tiene una función similar a una proteína codificada por la secuencia genómica endógena (por ejemplo, la secuencia genómica endógena codifica un gen o dominio de inmunoglobulina, y el fragmento de ADN codifica uno o más genes 10 o dominios humanos de inmunoglobulina). En diversos aspectos, un gen endógeno o fragmento del mismo se sustituye con un gen humano correspondiente o fragmento del mismo. Un gen humano correspondiente o fragmento 15 del mismo es un gen o fragmento humano que es un ortólogo de, un homólogo de, o es sustancialmente idéntico o el mismo en estructura y/o función, que el gen endógeno o fragmento del mismo que se sustituye.

El ratón como modelo genético se ha mejorado en gran medida mediante tecnologías transgénicas y de desactivación, que han permitido el estudio de los efectos de la sobreexpresión o eliminación dirigida de genes 20 específicos. A pesar de todas sus ventajas, el ratón aún presenta obstáculos genéticos que lo convierten en un modelo imperfecto para enfermedades humanas y una plataforma imperfecta para probar tratamientos humanos o hacerlos. Primero, aunque aproximadamente un 99 % de los genes humanos tienen un homólogo de ratón (Waterston et al. 2002, Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome, *Nature* 420:520-562), los posibles tratamientos a menudo fallan en la reacción cruzada o reacción cruzada inadecuada, con ortólogos de ratón 25 de las dianas humanas previstas. Para evitar este problema, los genes diana seleccionados se pueden "humanizar", esto es, el gen de ratón puede eliminarse y reemplazarse por la secuencia génica ortóloga humana correspondiente (por ejemplo, los documentos US 6.586.251, US 6.596.541 y US 7.105.348). Inicialmente, los esfuerzos para humanizar genes de ratones mediante una estrategia de "humanización de inactivación más transgénica" implicaban 30 cruzar un ratón que portaba una eliminación (es decir, inactivado) del gen endógeno con un ratón que portaba un transgén humano integrado aleatoriamente (véase, por ejemplo, Bril et al., 2006, Tolerance to factor VIII in a transgenic mouse expressing human factor VIII cDNA carrying an Arg(593) to Cys substitution, *Thromb Haemost* 95:341-347; Homanics et al., 2006, Production and characterization of murine models of classic and intermediate maple syrup urine disease, *BMC Med Genet* 7:33; Jamsai et al., 2006, A humanized BAC transgenic/knockout mouse model for HbE/beta-thalassemia, *Genomics* 88(3):309-15; Pan et al., 2006, Different role for mouse and 35 human CD3delta/epsilon heterodimer in preT cell receptor (preTCR) function:human CD3delta/epsilon heterodimer restores the defective preTCR function in CD3 gamma- and CD3 gammadelta-deficient mice, *Mol Immunol* 43:1741-1750). Pero esos esfuerzos se vieron obstaculizados por limitaciones de tamaño; las tecnologías de inactivación convencionales no fueron suficientes para reemplazar directamente los genes grandes de ratón con sus grandes 40 homólogos genómicos humanos. Raramente se intenta un enfoque sencillo de reemplazo homólogo directo, en el que un gen endógeno de ratón se reemplaza directamente por el gen homólogo humano en la misma ubicación genética precisa del gen de ratón (es decir, en el locus endógeno de ratón), debido a dificultades técnicas. Hasta ahora, los esfuerzos de reemplazo directo implicaban procedimientos elaborados y onerosos, lo que limitaba la longitud del material genético que podía manejarse y la precisión con la que podía manipularse.

45 Los transgenes humanos de inmunoglobulina introducidos exógenamente se reordenan en linfocitos B precursores en ratones (Alt et al., 1985, Immunoglobulin genes in transgenic mice, *Trends Genet* 1:231-236). Este hallazgo fue explotado por ratones genomanipulados utilizando el enfoque inactividad-más-transgénicos para expresar anticuerpos humanos (Green et al., 1994, Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs, *Nat Genet* 7:13-21; Lonberg et al., 1994, Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications, *Nature* 368:856-859; Jakobovits et al., 2007, From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice, *Nat Biotechnol* 25:1134-1143). La cadena pesada de inmunoglobulina de ratón y los loci de cadena ligera κ se inactivaron en estos ratones mediante la eliminación dirigida de porciones pequeñas pero críticas de cada locus endógeno, seguido de la introducción de loci génicos humanos de inmunoglobulina como grandes transgenes aleatoriamente integrados, 50 como se describió anteriormente, o minicromosomas (Tomizuka et al., 2000, Double trans-chromosomal mice: maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and kappa loci and expression of fully human antibodies, *PNAS USA* 97:722-727). Dichos ratones representaron un avance importante en ingeniería genética; los anticuerpos monoclonales completamente humanos aislados de ellos produjeron un posible tratamiento prometedor para tratar una variedad de enfermedades humanas (Gibson et al., 2006, Randomized phase III trial 55 results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer, *Clin Colorectal Cancer* 6:29-31; Jakobovits et al., 2007; Kim et al., 2007, Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two Phase II studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma, *Blood* 109(11):4655-62; Lonberg, 2005, Human antibodies from transgenic animals, *Nat Biotechnol* 23:1117-1125; Maker et al., 2005, Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and 60 interleukin 2: a phase I/II study, *Ann Surg Oncol* 12:1005-1016; McClung et al., 2006, Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *New Engl J Med* 354:821-831). Pero, tal como se ha tratado anteriormente, estos ratones exhiben un desarrollo comprometido de linfocitos B y deficiencias inmunitarias en comparación con los ratones de tipo silvestre. Dichos problemas potencialmente limitan la capacidad de los ratones para soportar una respuesta humoral vigorosa y, por consiguiente, generar anticuerpos completamente humanos contra algunos 65 antígenos. Las deficiencias pueden deberse a una funcionalidad ineficaz debido a la introducción aleatoria de los transgenes de inmunoglobulina humanos y la expresión incorrecta resultante debido a la falta de elementos de

control cadena arriba y cadena abajo (Garrett et al., 2005, Chromatin architecture near a potential 3' end of the IgH locus involves modular regulation of histone modifications during B-Cell development and *in vivo* occupancy at CTCF sites, Mol Cell Biol 25:1511-1525; Manis et al., 2003, Elucidation of a downstream boundary of the 3' IgH regulatory region, Mol Immunol 39:753-760; Pawlitzky et al., 2006, Identification of a candidate regulatory element within the 5' flanking region of the mouse IgH locus defined by pro-B cell-specific hypersensitivity associated with binding of PU.1, Pax5, and E2A, J Immunol 176:6839-6851), interacciones entre especies ineficaces entre dominios constantes humanos y componentes de ratón del complejo de señalización del receptor de linfocitos B en la superficie celular, que pueden afectar los procesos de señalización necesarios para la maduración, proliferación y supervivencia normal de linfocitos B (Hombach et al., 1990, Molecular components of the B-cell antigen receptor complex of the IgM class, Nature 343:760-762), e interacciones entre especies ineficaces entre inmunoglobulinas humanas solubles y receptores de Fc de ratón que podrían reducir la selección de afinidad (Rao et al., 2002, Differential expression of the inhibitory IgG Fc receptor Fc γ RIIB on germinal center cells: implications for selection of high-affinity B cells, J Immunol 169:1859-1868) y concentraciones séricas de inmunoglobulina (Brambell et al., 1964, A Theoretical Model of Gamma-Globulin Catabolism, Nature 203:1352-1354; Junghans y Anderson, 1996, The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor, PNAS USA 93:5512-5516; Rao et al., 2002; Hjelm et al., 2006, Antibody-mediated regulation of the immune response, Scand J Immunol 64:177-184; Nimmerjahn y Ravetch, 2007, Fc-receptors as regulators of immunity, Adv Immunol 96:179-204). Estas deficiencias pueden corregirse mediante la humanización *in situ* de solo las regiones variables de los loci de inmunoglobulina de ratón dentro de sus ubicaciones naturales en los loci endógenos de cadena pesada y ligera. Esto daría como resultado de manera eficaz ratones que producen anticuerpos "químéricos inversos" (es decir, V humano:C de ratón) que serían capaces de interacciones y selección normales con el entorno del ratón basándose en la retención de las regiones constantes de ratón. Tomando este enfoque, se puede construir una versión particular de un locus humanizado en función de la complejidad del locus químérico que se desee. Además, dichos anticuerpos químéricos inversos pueden reformatearse fácilmente en anticuerpos completamente humanos con fines terapéuticos.

Los animales genéticamente modificados que comprenden una inserción o un reemplazo en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con secuencias heterólogas de inmunoglobulina (por ejemplo, de otra especie) pueden hacerse junto con inserciones o reemplazos en loci endógenos de cadena ligera de inmunoglobulina o junto con transgenes de cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, transgenes químéricos de cadena ligera de inmunoglobulina o completamente humano completamente de ratón, etc.). Las especies de las cuales proceden las secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar ampliamente; como con las secuencias de cadena ligera de inmunoglobulina empleadas en reemplazos de secuencia de cadena ligera de inmunoglobulina o transgenes de cadena ligera de inmunoglobulina. Ejemplos de secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina incluyen secuencias humanas.

Las secuencias de ácido nucleico de región variable de inmunoglobulina, por ejemplo, segmentos V, D y/o J, se obtienen en diversos aspectos de un animal humano o no humano. Los animales no humanos adecuados para proporcionar segmentos V, D y/o J incluyen, por ejemplo, peces óseos, peces cartilaginosos tales como tiburones y rayas, anfibios, reptiles, mamíferos, aves (por ejemplo, pollos). Los animales no humanos incluyen, por ejemplo, mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, primates no humanos, cabras, ovejas, cerdos, perros, bovino (por ejemplo, vaca, toro, búfalo), ciervo, camellos, hurones y roedores y primates no humanos (por ejemplo, chimpancés, orangutanes, gorilas, títises, macaco de la India, babuinos). Los animales no humanos adecuados se seleccionan de la familia de roedores que incluyen ratas, ratones y hámsteres. En un aspecto, los animales no humanos son ratones. Como se desprende del contexto, se pueden usar varios animales no humanos como fuentes de dominios variables o segmentos génicos de región variable (por ejemplo, tiburones, rayas, mamíferos, por ejemplo, camellos, roedores tales como ratones y ratas).

De acuerdo con el contexto, los animales no humanos también se usan como fuentes de secuencias de región constante para usarse en conexión con secuencias o segmentos variables, por ejemplo, secuencias constantes de roedores se pueden usar en transgenes unidos operativamente a secuencias variables humanas o no humanas (por ejemplo, secuencias variables de primates humanas o no humanas unidas operativamente a, por ejemplo, secuencias constantes de roedor, por ejemplo, ratón o rata o hámster). Por lo tanto, en varios aspectos, los segmentos V, D y/o J humanos están unidos operativamente a secuencias génicas de región constante de roedores (por ejemplo, ratones, ratas o hámsteres). En algunos aspectos, los segmentos V, D y/o J humanos (o uno o más genes VDJ o VJ reordenados) están unidos operativamente o fusionados a una secuencia génica de región constante de ratón, rata o hámster en, por ejemplo, un transgen integrado en un locus que no es un locus endógeno de inmunoglobulina.

En un aspecto específico, se describe un ratón que comprende un reemplazo de segmentos génicos V_H, D_H y J_H en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con un único V_H humano, uno o más D_H, y uno o más segmentos génicos J_H, en donde el único V_H humano, el uno o más D_H, y el uno o más segmentos génicos J_H están unidos operativamente a un gen endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina; en donde el ratón comprende un transgen en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el transgén comprende un segmento genético V_L humano y J_L humano no reordenado o reordenado unido operativamente a una región constante de ratón o rata o humana. En diversos aspectos, el único segmento genético V_H humano es un segmento

génico polimórfico. En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-69} humano o un segmento génico V_{H1-2} humano.

5 Se describe un método para el reemplazo genético *in situ* del locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina de la línea germinal de ratón con un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina de la línea germinal humana y el reemplazo de los loci génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de la línea germinal de ratón con loci de cadena ligera κ de inmunoglobulina de la línea germinal humana, mientras que se mantiene la capacidad de los ratones para generar descendencia. Específicamente, se describe el reemplazo preciso de seis megabases de los loci génicos variables de cadena pesada y de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón con secuencias humanas de cadena pesada y de cadena ligera κ de inmunoglobulina, mientras se dejan intactas las regiones constantes del ratón. Como resultado, se han creado ratones que tienen un reemplazo preciso de todo su repertorio variable de inmunoglobulina de línea germinal con secuencias variables de inmunoglobulina de línea germinal humana, mientras se mantienen regiones constantes de ratón. Las regiones variables humanas están unidas a regiones constantes de ratón para formar loci químéricos de ratón-humano de inmunoglobulina que se reordenan y expresan a niveles fisiológicamente apropiados. Los anticuerpos expresados son "quimeras inversas", es decir, comprenden secuencias de región variable humana y secuencias de región constante de ratón.

20 Los ratones genéticamente modificados descritos en el presente documento exhiben un sistema inmunitario humoral completamente funcional y proporcionan una fuente abundante de secuencias humanas de región variable de inmunoglobulina maduradas por afinidad natural para producir anticuerpos farmacéuticamente aceptables y otras proteínas de unión a antígeno que son eficaces para combatir antígenos patógenos, por ejemplo, antígenos víricos.

25 La genomanipulación de secuencias humanas de inmunoglobulina en el genoma de un ratón, incluso en ubicaciones precisas, por ejemplo, en los loci endógenos de inmunoglobulina de ratón, puede presentar determinados desafíos debido a la evolución divergente de los loci de inmunoglobulina entre el ratón y el hombre. Por ejemplo, las secuencias intergénicas intercaladas dentro de los loci de inmunoglobulina no son idénticas entre ratones y seres humanos y, en algunas circunstancias, pueden no ser funcionalmente equivalentes. Las diferencias entre ratones y seres humanos en sus loci de inmunoglobulina aún pueden dar como resultado anomalías en ratones humanizados, particularmente cuando se humanizan o manipulan determinadas porciones de loci endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. Algunas modificaciones en los loci de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón son perjudiciales. Las modificaciones perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, la pérdida de la capacidad de los ratones modificados para aparearse y producir descendencia. En diversos aspectos, la genomanipulación de secuencias humanas de inmunoglobulina en el genoma de un ratón incluye métodos que mantienen secuencias endógenas que, cuando están ausentes en cepas de ratón modificadas, son perjudiciales.

30 35 Los efectos perjudiciales ejemplares pueden incluir la incapacidad de propagar cepas modificadas, la pérdida de la función de genes esenciales, la incapacidad de expresar polipéptidos, etc. Dichos efectos perjudiciales pueden estar relacionados directa o indirectamente con la modificación diseñada en el genoma del ratón.

40 A pesar de la función inmunitaria humorla casi de tipo silvestre observada en ratones con loci humanizados de inmunoglobulina, existen otros desafíos encontrados cuando se emplea un reemplazo directo de secuencias de inmunoglobulina que no se encuentran en algunos enfoques que emplean transgenes integrados aleatoriamente. Las diferencias en la composición genética de los loci de inmunoglobulina entre ratones y seres humanos ha conducido al descubrimiento de secuencias beneficiosas para la propagación de ratones con segmentos génicos reemplazados de inmunoglobulina. Específicamente, los genes ADAM de ratón ubicados dentro del locus endógeno de inmunoglobulina están presentes de manera óptima en ratones con loci reemplazados de inmunoglobulina, debido a su papel en la fertilidad.

50 55 Se realizó un reemplazo preciso e *in situ* de seis megabases de las regiones variables de los loci de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón ($V_H-D_H-J_H$) con un locus humano restringido de cadena pesada de inmunoglobulina, dejando las secuencias de ratón flanqueantes intactas y funcionales dentro de loci híbridos, que incluyen todos los genes de cadena constante de ratón y regiones de control transcripcional de locus (Figura 1 y Figura 8). Se realizaron etapas de genomanipulación adicionales para mantener secuencias de ratón que confieren al ratón la capacidad de aparearse y producir descendencia de una manera comparable a un ratón de tipo silvestre (Figura 9 y Figura 10). Específicamente, se introdujeron un único V_H humano, 27 D_H , y seis segmentos génicos J_H y genes ADAM6 de ratón a través de vectores de dirección BAC químéricos en células ME de ratón usando tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. 6.586.251 y Valenzuela et al., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, Nat Biotechnol 21:652-659).

60 **Ratones con segmentos génicos restringidos variables de cadena pesada de inmunoglobulina**

65 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 fabricarlos y usarlos. Cuando se inmunizan con un antígeno de interés, los animales no humanos generan poblaciones de linfocitos B con regiones variables de anticuerpo procedentes solo del gen V_H restringido y preseleccionado o de un conjunto de genes V_H (por ejemplo, un gen V_H preseleccionado y sus variantes). En diversos aspectos, se describen

- animales no humanos que generan poblaciones de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos que son dominios humanos variables de cadena pesada, junto con dominios humanos variables de cadena ligera afines. En diversos aspectos, los animales no humanos reordenan segmentos génicos humanos variables de cadena pesada y segmentos génicos humanos variables de cadena ligera a partir de loci endógenos modificados de inmunoglobulina de ratón que comprenden un reemplazo o inserción de las secuencias de región variable no reordenadas no humanas con secuencias de región variable no reordenadas humanas.
- Los primeros trabajos sobre la organización, estructura y función de los genes de inmunoglobulina se realizaron en parte en ratones con loci endógenos inactivados y se genomanipularon para tener loci transgénicos (colocados aleatoriamente) con genes humanos parciales de inmunoglobulina, por ejemplo, un repertorio parcial de genes humanos de cadena pesada unido con un gen constante humano, insertado aleatoriamente en el genoma, en presencia o ausencia de un transgén humano de cadenas ligeras. Aunque estos ratones eran algo menos que óptimos para producir anticuerpos útiles de alta afinidad, facilitaron determinados análisis funcionales de loci de inmunoglobulina. Algunos de estos ratones tenían tan solo dos o tres, o incluso un único, gen variable de cadena pesada.
- Los ratones que expresan cadenas pesadas de inmunoglobulina completamente humanas procedentes de un único gen $V_{H}5\text{-}51$ humano y 10 genes D_H humanos y seis genes J_H humanos, con genes constantes humanos μ y $\gamma 1$, en un transgen insertado aleatoriamente (y loci endógenos inactivados de inmunoglobulina) se han informado (Xu y Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of VH Is Sufficient for Most Antibody Specificities, *Immunity* 13:37-45). Las cadenas pesadas de inmunoglobulina completamente humanas de estos ratones se expresan principalmente con una de las dos cadenas ligeras λ completamente de ratón procedentes del locus endógeno de cadena ligera λ de ratón (solo $V\lambda 1\text{-}J\lambda 1$ o $V\lambda 2\text{-}J\lambda 2$), y no pueden expresar ninguna cadena ligera κ (los ratones son $Ig\kappa^{-/-}$). Estos ratones exhiben disfunción severamente anormal en el desarrollo de linfocitos B y la expresión de anticuerpos. Según se informa, los números de linfocitos B son un 5-10 % de los tipos de tipo silvestre, los niveles de IgM un 5-10 % de los de tipo silvestre, y los niveles de IgG1 son solo un 0,1-1 % de los de tipo silvestre. El repertorio de IgM observado reveló una diversidad de unión altamente restringida. Las cadenas pesadas completamente humanas muestran una longitud de CDR3 en gran medida idéntica en todos los antígenos, el mismo uso de J_H (J_H2) en todos los antígenos y un resto Q de unión inicial, lo que refleja una determinada falta de diversidad de CDR3. Las cadenas ligeras λ completamente de ratón casi todas tenían una sustitución W96L en $J\lambda 1$ como resto de unión inicial. Según los informes, los ratones no pueden generar ningún anticuerpo contra el polisacárido bacteriano. Debido a que los dominios variables humanos se acoplan con cadenas ligeras de ratón, la utilidad de las regiones variables humanas es muy limitada.
- Se han informado de otros ratones que tienen un único gen humano $V_H3\text{-}23$, genes humanos D_H y J_H y genes de cadena ligera de ratón, pero exhiben una diversidad limitada (y, por lo tanto, una utilidad limitada) debido en parte al posible mal emparejamiento entre dominios V_H humanos y V_L de ratón (véase, por ejemplo, Mageed et al., 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 VHCDR3 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 los genes humanos D_H y J_H en un transgen que contiene el gen humano constante μ (Bruggemann et al., 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100kb of the human IgH locus, Eur. J. Immunol. 21:1323-1326) y los expresan en cadenas IgM humanas con cadenas ligeras de ratón pueden exhibir un repertorio limitado por mal emparejamiento (Mackworth-Young et al., 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 han informado de otros ratones transgénicos que expresan cadenas pesadas totalmente humanas restringidas a V_H a partir 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, (véase, por ejemplo, Taylor et al., 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, Nucleic Acids Res. 20(23):6287-6295; Wagner et al., 1994, Antibodies generated from human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, Nucleic Acids Res. 22(8):1389-1393). Sin embargo, se sabe que los ratones transgénicos que expresan anticuerpos completamente humanos a partir de transgenes integrados aleatoriamente en el genoma de ratón, y que comprenden loci endógenos dañados, exhiben diferencias sustanciales en la respuesta inmunitaria en comparación con los ratones de tipo silvestre que afectan la diversidad de los dominios variables de anticuerpo obtenibles a partir de dicho ratón.
- Los animales no humanos útiles que generan una población diversa de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos a partir de un repertorio génico restringido V_H y uno o más genes D y uno o más genes J serán capaces de generar, preferentemente en algunos aspectos, repertorios de genes de región variable reordenados que serán suficientemente variados. En diversos aspectos, la diversidad incluye diversidad de unión, hipermutación somática y diversidad polimórfica en la secuencia génica V_H (para aspectos en donde los genes V_H están presentes en formas polimórficas). La diversidad combinatoria ocurre en el emparejamiento del gen V_H con uno de una pluralidad de dominios humanos variables de cadena ligera afines (que, en varios aspectos, comprenden diversidad de unión y/o hipermutaciones somáticas).

- Los animales no humanos que comprenden un repertorio génico V_H humanos restringidos y un repertorio génico V_L humano completo o sustancialmente completo generarán, en diversos aspectos, poblaciones de linfocitos B que reflejan las diversas fuentes de diversidad, como la diversidad de unión (por ejemplo, VDJ, unión VJ, adiciones P, adiciones N), diversidad combinatoria (por ejemplo, cadenas ligeras humanas, cadenas pesadas humanas restringidas a V_H afines) e hipermutaciones somáticas. En aspectos que comprenden una restricción del repertorio de V_H a un gen V_H humano, el gen V_H humano puede estar presente en dos o más variantes. En diversos aspectos, 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 (por ejemplo, genes V) contribuyen a la diversidad de la respuesta de anticuerpos en seres humanos. La contribución relativa a la diversidad debido a las diferencias en la secuencia génica V varía entre los genes V. El grado de polimorfismo varía entre las familias de genes y se refleja en una pluralidad de haplotipos (tramos de secuencia con polimorfismos heredados conjuntamente) capaces de generar una mayor diversidad como se observa en las diferencias de haplotipos V_H entre individuos relacionados y no relacionados en la población humana (véase, por ejemplo, Souroujon et al., 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the VHIII Gene Family, J. Immunol. 143(2):706-711). Algunos han sugerido, en base a datos de familias de genes V_H humanos polimórficos particularmente, que la diversidad de haplotipos en la línea germinal es un contribuyente importante a la heterogeneidad génica V_H en la población humana, que se refleja en la gran diversidad de diferentes genes V_H de línea germinal en la población humana (véase, Sasso et al., 1990, Prevalence and Polymorphism of Human VH3 Genes, J. Immunol. 145(8):2751-2757).
- Aunque la población humana muestra una gran diversidad de haplotipos con respecto al repertorio génico V_H debido al polimorfismo generalizado, determinados polimorfismos se reflejan en alelos prevalentes (es decir, conservados) observados en la población humana (Sasso et al., 1990). El polimorfismo de V_H se puede describir en dos formas principales. La primera es la variación que surge de la variación alélica asociada con diferencias entre la secuencia de nucleótidos entre alelos del mismo segmento génico. La segunda surge de las numerosas duplicaciones, inserciones y/o delecciones que se han producido en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina. Esto ha dado como resultado una situación única en la que los genes V_H procedentes mediante duplicación de genes idénticos difieren de sus alelos respectivos por una o más sustituciones de nucleótidos. Esto también influye directamente en el número de copias de genes V_H en el locus de cadena pesada.
- Los alelos polimórficos de los segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (genes V_H) han sido en gran parte el resultado de la inserción/eliminación de segmentos génicos y diferencias de un único nucleótido dentro de las regiones codificantes, los cuales tienen el potencial de tener consecuencias funcionales en la molécula de inmunoglobulina. La Tabla 1 expone los genes V_H funcionales enumerados por la familia de genes V_H humanos y el número de alelos identificados para cada gen V_H en el locus humano de cadena pesada de inmunoglobulina. Hay algunos hallazgos que sugieren que los genes V_H polimórficos han sido implicados en la susceptibilidad a determinadas enfermedades tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, mientras que en otros casos un vínculo entre V_H y una enfermedad ha sido menos claro. Esta ambigüedad se ha atribuido al número de copias y la presencia de varios alelos en diferentes poblaciones humanas. De hecho, varios genes V_H humanos demuestran una variación en el número de copias (por ejemplo, V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 , y V_H3-23). En diversos aspectos, los ratones humanizados como se describen en el presente documento con repertorios de V_H restringidos comprenden múltiples variantes polimórficas de un miembro de la familia del único V_H (por ejemplo, dos o más variantes polimórficas de V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 o V_H3-23 , que reemplazan todos o sustancialmente todos los segmentos funcionales V_H de ratón en un locus endógeno de ratón. En un aspecto específico, las dos o más variantes polimórficas de ratones descritas en el presente documento están en número hasta e incluyendo el número indicado para el miembro de la familia V_H correspondiente en la Tabla 1 (por ejemplo, para V_H1-69 , 13 variantes; para V_H1-2 , cinco variantes; etc.).
- Las variantes comúnmente observadas de genes V_H humanos particulares se conocen en la materia. Por ejemplo, uno de los polimorfismos más complejos en el locus V_H pertenece al gen V_H1-69 . El gen humano V_H1-69 tiene 13 alelos informados (Sasso et al., 1993, A fatally expressed immunoglobulin VH1 gene belongs to a complex set of alleles, Journal of Clinical Investigation 91:2358-2367; Sasso et al., 1996, Expression of the immunoglobulin VH 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 llevan duplicaciones del gen V_H1-69 , lo que da como resultado múltiples copias del gen V_H en un locus dado. Estos alelos polimórficos incluyen diferencias en las regiones determinantes de complementariedad (CDR), que pueden influir dramáticamente en la especificidad del antígeno. La Tabla 2 establece los alelos informados para los genes V_H1-69 humanos y V_H1-2 humanos y las SEC ID NO para las secuencias de ADN y proteínas de las regiones variables maduras de cadena pesada.
- El ADN genómico representativo y las secuencias de proteínas de longitud completa de un gen V_H1-69 se exponen en la SEQ ID NO: 4 y la SEQ ID NO: 5, respectivamente. La Figura 5 y la Figura 6 establecen alineamientos de ADN y proteínas de trece alelos V_H1-69 informados, respectivamente. Las secuencias de ADN y proteínas representativas de un gen V_H1-2 se exponen en la SEQ ID NO: 63 y la SEQ ID NO: 64, respectivamente. La Figura 8 y la Figura 9 establecen alineamientos de ADN y proteínas de cinco alelos V_H1-2 informados, respectivamente. La Figura 7 y la

Figura 10 establecen una matriz de porcentaje de identidad/similitud para secuencias de proteínas alineadas que corresponden a trece alelos V_{H1-69} humanos informados y cinco alelos V_{H1-2} humanos informados, respectivamente. En diversos aspectos, el locus modificado descrito en el presente documento comprende un gen V_H seleccionado de la Tabla 1, presente en dos o más números de copias, en donde el número de copias incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1. En un aspecto, el locus modificado descrito en el presente documento comprende un gen V_{H1-69} o V_{H1-2} seleccionado de la Tabla 2, presente en dos o más números de copias, en donde el número de copias incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1.

5

Tabla 1

Familia V_H	Gen V_H	Alelos
	1-2	5
	1-3	2
	1-8	2
	1-18	3
Familia V_H 1	1-24	1
	1-45	3
	1-46	3
	1-58	2
	1-69	13
	2-5	10
Familia V_H 2	2-26	1
	2-70	13
	3-7	3
	3-9	2
	3-11	4
	3-13	4
	3-15	8
	3-16	2
	3-20	1
	3-21	4
	3-23	5
	3-30	19
	3-30-3	2
Familia V_H 3	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
	4-4	7
Familia V_H 4	4-28	6
	4-30-1	1
	4-30-2	5
	4-30-4	6
	4-31	10
	4-34	13
	4-39	7
	4-59	10
	4-61	8
Familia V_H 5	5-51	5
Familia V_H 6	6-1	2
	7-4-1	5
Familia V_H 7	7-81	1

10

Tabla 2

Alelo IgHV1-69	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-69*01	L22582	37/38
IgHV1-69*02	Z27506	39/40
IgHV1-69*03	X92340	41/42

(continuación)

Alelo IgHV1-69	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-69*04	M83132	43/44
IgHV1-69*05	X67905	45/46
IgHV1-69*06	L22583	47/48
IgHV1-69*07	Z29978	49/50
IgHV1-69*08	Z14309	51/52
IgHV1-69*09	Z14307	53/54
IgHV1-69*10	Z14300	55/56
IgHV1-69*11	Z14296	57/58
IgHV1-69*12	Z14301	59/60
IgHV1-69*13	Z14214	61/62
Alelo IgHV1-2	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-2*01	X07448	63/64
IgHV1-2*02	X62106	65/66
IgHV1-2*03	X92208	67/68
IgHV1-2*04	Z12310	69/70
IgHV1-2*05	HM855674	71/72

Uso de genes variables de cadena pesada dependiente de antígeno

- 5 El uso preferencial dependiente de antígeno de los genes V_H puede explotarse en el desarrollo de tratamientos humanos dirigidos a antígenos clínicamente significativos. La capacidad 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 alta afinidad para usar en tratamientos humanos. Los estudios sobre el uso de genes V_H de ratones y humanos indiferenciados en dominios variables de anticuerpos revelan que la mayoría de los 10 dominios variables de cadena pesada no proceden de ningún gen V_H particularmente único o utilizado de forma dominante. Por otro lado, los estudios de respuesta de anticuerpos a determinados antígenos revelan que, en algunos casos, una respuesta de anticuerpos particular muestra un uso sesgado de un gen V_H particular en el repertorio de linfocitos B después de la inmunización.
- 15 Aunque el repertorio de V_H humano es bastante diverso, según algunas estimaciones, la frecuencia esperada de uso de cualquier gen V_H dado, suponiendo una selección aleatoria de genes V_H , es de aproximadamente un 2 % (Brezinschek et al., 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 seres 20 humanos está sesgado. En un estudio, la abundancia del gen V funcional siguió el patrón $V_H3 > V_H4 > V_H1 > V_H2 > V_H5 > V_H6$ (Davidkova et al., 1997, Selective Usage of VH Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). Un estudio inicial 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 de V_H1 era de aproximadamente 0,15; estas y otras 25 observaciones sugieren que la complejidad de la línea germinal del repertorio V_H humano no se refleja con precisión en el compartimento de linfocitos B periféricos en seres humanos que tienen un repertorio V_H de línea germinal normal, una situación similar a la observada en el ratón, es decir, la expresión génica de V_H no es estocástica (Zouali y These, 1991, Probing VH Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by In Situ Hybridization, J. Immunol. 146(8):2855-2864).
- 30 De acuerdo con un informe, el uso del gen V_H en seres humanos, de mayor a menor, es $V_H3 > V_H4 > V_H1 > V_H5 > V_H2 > V_H6$; los reordenamientos en los linfocitos B periféricos revelan que el uso de la familia V_H3 es más alto de lo esperado en función del número relativo de genes V_H3 de la línea germinal (Brezinschek et al., 1995). De acuerdo con otro informe, el uso de V_H en seres humanos sigue el patrón $V_H3 > V_H5 > V_H2 > V_H1 > V_H4 > V_H6$, basado en el análisis de linfocitos B pequeños inmunocompetentes periféricos activados por mitógeno de hierba carmín (Davidkova et al., 1997, Selective Usage of VH 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 más utilizados se encuentran 3-23, 3-30 y 3-54 (Brezinschek et al., 1995). En la familia V_H4 , los miembros 35 4-59 y 4-4b se encontraron con mayor frecuencia (*Id.*), así como 4-39 y 4-34 (Brezinscheck et al., 1997, Analysis of the Human VH Gene Repertoire, J. Clin. Invest. 99(10):2488-2501). Otros postulan que el repertorio de cadena pesada activado está sesgado a favor de una alta expresión de V_H5 y una menor expresión de V_H3 (Van Dijk-Hard y Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, Immunology 107:136-144). Otros estudios afirman que el gen V_H más utilizado en el repertorio humano adulto 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 muestras relativamente pequeños y, por lo tanto, presentan una gran variación, en conjunto, los estudios sugieren que la expresión del gen V no es puramente estocástica. De hecho, estudios con antígenos particulares han establecido que, en determinados casos, el conjunto está firmemente apilado contra 40 determinados usos y en favor de otros.
- 45 Con el paso del tiempo, se hizo evidente que el repertorio observado de dominios variables de cadena pesada humanos generados en respuesta a determinados antígenos está altamente restringido. Algunos antígenos se asocian casi exclusivamente con anticuerpos neutralizantes que tienen solo determinados genes V_H particulares, en

el sentido de que los anticuerpos neutralizantes eficaces proceden esencialmente de un único gen V_H . Tal es el caso de una serie de patógenos humanos clínicamente importantes.

Se han observado cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} en una variedad de repertorios de anticuerpos específicos de antígeno de importancia terapéutica. Por ejemplo, V_{H1-69} se observó con frecuencia en las transcripciones de cadena pesada de un repertorio de IgE de linfocitos de sangre periférica en niños pequeños con enfermedad atópica (Bando et al., 2004, Characterization of $V_{H\epsilon}$ 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). Las cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} con un alto grado de hipermutación somática también se producen en los linfomas de linfocitos B (Pérez 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 algunas cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} con secuencias esencialmente de línea germinal (es decir, hipermutación somática escasa o nula) se han observado entre autoanticuerpos en pacientes con trastornos sanguíneos (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).

Adicionalmente, se ha descubierto que los anticuerpos neutralizantes contra antígenos víricos como el VIH, la gripe y la hepatitis C (VHC) utilizan secuencias procedentes de la línea germinal y/o de V_{H1-69} mutadas somáticamente (Miklos et al., 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin VH 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 y 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 VirusNegative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, Am. J. Pathol. 159(1):253-261).

El sesgo de uso de V_H también se observa en la respuesta inmunitaria humoral a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib PS) en seres humanos. Los estudios sugieren que la familia V_{HIII} (la subfamilia V_{HIIIb} en particular, $V_{H9.1}$) caracteriza exclusivamente la respuesta humoral humana a Hib PS, con diversos genes D y J (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 VH Usage and VDJ Combinations in the Human Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, J. Clin. Invest. 91:2734-2743). Los genes J_H humanos también muestran un uso sesgado; J_{H4} y J_{H6} se observan a aproximadamente un 38-41 % en linfocitos B periféricos en seres humanos (Brezinschek et al., 1995).

El uso de V_H en seres humanos infectados con VIH-1 está sesgado contra el uso de V_{H3} y está a favor de las familias de genes 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 Retrovirology 11(1): 31-38). Sin embargo, el análisis de ADNc de la médula ósea de pacientes afectados reveló un uso significativo de V_{H3} no expresado en el repertorio funcional de linfocitos B, donde los Fabs que reflejan el uso de V_{H3} exhibieron una neutralización *in vitro* eficaz del VIH-1 (*Id.*). Podría postularse que la respuesta inmunitaria humoral a la infección por VIH-1 posiblemente se atenúa debido a la restricción de V_H ; los animales no humanos modificados como se describe en el presente documento (no infectables por VIH-1) podrían ser útiles para generar dominios de anticuerpos neutralizantes procedentes de genes V_H particulares presentes en los animales genéticamente modificados descritos en el presente documento, pero procedentes de genes V_H diferentes a los observados en el repertorio restringido de seres humanos afectados.

Por lo tanto, la capacidad de generar dominios variables de anticuerpos humanos de alta afinidad en ratones con restricción de V_H , por ejemplo, (restringido, por ejemplo, a un miembro de la familia de V_{H3} y sus polimorfos) inmunizados con VIH-1 podría proporcionar un recurso rico para diseñar tratamientos humanos neutralizantes del VIH-1 eficaces mediante la extracción minuciosa del repertorio restringido (por ejemplo, restringido a un miembro de la familia V_{H3} o sus variante(s) de dicho ratón inmunizado).

La restricción de la respuesta de anticuerpos humanos a determinados patógenos puede reducir la probabilidad de obtener regiones variables de anticuerpos de seres humanos afectados que pueden servir como trampolines para diseñar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad contra el patógeno. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria humana a la infección por VIH-1 está restringida clonalmente a lo largo de la infección por VIH-1 y hacia la progresión del 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). Adicionalmente, los genes V_H en general no están presentes en todas las formas polimórficas en los individuos; determinados individuos en determinadas poblaciones

poseen una variante, mientras que los individuos en otras poblaciones poseen una variante diferente. Por lo tanto, la disponibilidad de un sistema biológico que está restringido a un único gen V_H y sus variantes proporcionará, en varios aspectos, una fuente de diversidad hasta ahora no explotada para generar regiones variables de anticuerpos (por ejemplo, dominios humanos de cadena pesada y ligera afines) basados en un gen V_H restringido.

- 5 Los ratones genéticamente modificados que expresan regiones variables de cadena pesada humanas con un uso restringido del segmento génico V_H son útiles para generar un repertorio relativamente grande de regiones humanas variables de cadena pesada de inmunoglobulina de alta afinidad con unión diversa, combinatoriamente diversa y somáticamente mutadas de un repertorio restringido de otro modo. Un repertorio restringido, en este caso, se refiere
 10 a una limitación predeterminada en genes de la línea germinal que da como resultado que el ratón no pueda formar un gen de cadena pesada reordenado que proceda de cualquier gen V que no sea un gen V preseleccionado. En aspectos 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 . La identidad del gen V preseleccionado (y cualquier gen D y/o J preseleccionado) no se limita a ningún gen V particular.
 15
 15 El diseño de un ratón para que reordene un único gen V_H (presente como un único segmento o un conjunto de variantes) con una variedad de segmentos génicos D y J humanos (por ejemplo, segmentos D_H y J_H) proporciona una máquina de permutación de diversidad de unión *in vivo*/diversidad combinatoria/hipermutación somática que se puede utilizar para iterar mutaciones en secuencias resultantes de región variable de cadena pesada reordenadas (por ejemplo, $V/D/J$ o V/J , según sea el caso). En dicho ratón, el proceso de selección clonal opera para seleccionar regiones variables adecuadas que se unen a un antígeno de interés que se basa en un único gen V_H preseleccionado (o variantes del mismo). Debido a que los componentes de selección clonal del ratón están dedicados a la selección basada en el único segmento génico V_H preseleccionado, el ruido de fondo se erradica en gran medida. Con una selección juiciosa del segmento génico V_H , se puede seleccionar un número relativamente mayor de anticuerpos específicos de antígeno seleccionados clonalmente en un período de tiempo más corto que con un ratón con una gran diversidad de segmentos V .

- 30 La preselección y la restricción de un ratón a un único segmento V proporciona un sistema para permutar las uniones $V/D/J$ a una velocidad que es, en varios aspectos, más alta que la observada en ratones que de otro modo tendrían hasta 40 o más segmentos V para recombinar con regiones D y J . La eliminación de otros segmentos V libera el locus para formar más combinaciones $V/D/J$ para el segmento V preseleccionado que lo observado de otra manera. El mayor número de transcripciones que resultan de la recombinación del V preseleccionado con uno de una pluralidad de D y uno de una pluralidad de segmentos J alimentará esas transcripciones en el sistema de selección clonal en forma de prelinfocitos B, y el sistema de selección clonal está así dedicado al ciclo de linfocitos B que expresan la región V preseleccionada. De esta forma, el organismo puede seleccionar más regiones V únicas procedentes del segmento V preseleccionado de lo que sería posible en un período de tiempo dado.
 35
 35

- 40 En diversos aspectos, se describen ratones que mejoran la diversidad de unión de las recombinaciones V/D para la región V preseleccionada, porque todas o sustancialmente todas las recombinaciones del locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina serán del segmento V preseleccionado y los segmentos D y J que se colocan en dichos ratones. Por lo tanto, los ratones proporcionan un método para generar una diversidad de segmentos CDR3 usando una base o un repertorio de genes V_H restringido.

Ubicación genómica y función del ratón ADAM6

- 45 Los ratones machos que carecen de la capacidad de expresar cualquier proteína ADAM6 funcional exhiben sorprendentemente un defecto en la capacidad de los ratones para aparearse y generar descendencia. Los ratones carecen de la capacidad de expresar una proteína ADAM6 funcional en virtud de un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos de región variable de inmunoglobulina de ratón con segmentos génicos humanos de región variable. La pérdida de la función ADAM6 se debe a que el locus ADAM6 se ubica dentro de una región del locus génico endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, proximal al extremo 3' del locus del segmento génico V_H que está cadena arriba de los segmentos génicos D_H . Con el fin de reproducir ratones que sean homocigotos para un reemplazo de todas o sustancialmente todas las secuencias endógenas variables de cadena pesada de ratón con una secuencia restringida de cadena pesada humana, generalmente es un enfoque engorroso establecer machos y hembras que sean homocigotos para la secuencia humana restringida de cadena pesada y aguardan un apareamiento productivo. Las camadas exitosas son bajas en frecuencia y tamaño. En cambio, los machos heterocigotos para la secuencia humana restringida de cadena pesada se han empleado para aparearse con hembras homocigotas para el reemplazo para generar una progenie que sea heterocigota para la secuencia humana restringida de cadena pesada, criándose luego un ratón homocigoto a partir de la misma. Los inventores han determinado que la causa probable de la pérdida de fertilidad en los ratones machos es la ausencia en los ratones machos homocigotos de una proteína ADAM6 funcional.
 50
 55
 60

- 65 En diversos aspectos, los ratones machos que comprenden un gen ADAM6 dañado (es decir, no funcional o marginalmente funcional) exhiben una reducción o eliminación de la fertilidad. Debido a que en los ratones (y otros roedores) el gen ADAM6 se ubica en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina, los inventores han determinado que para propagar ratones, o crear y mantener una cepa de ratones, que comprende un locus

- humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina, se emplean varios esquemas de reproducción o propagación modificados. La baja fertilidad, o infertilidad, de ratones machos homocigotos para un locus génico humanizado variable de cadena pesada de inmunoglobulina hace que sea difícil mantener dicha modificación en una cepa de ratón. En diversos aspectos, mantener la cepa comprende evitar los problemas de infertilidad exhibidos por los ratones machos homocigotos para el locus humanizado de cadena pesada.
- En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa de ratón como se describe en el presente documento. La cepa de ratón no necesita comprender una secuencia ectópica ADAM6 y, en varios aspectos, la cepa de ratón es homocigota o heterocigota para una inactivación (por ejemplo, una inactivación funcional) de ADAM6.
- La cepa de ratón comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina que da como resultado una reducción o pérdida de fertilidad en un ratón macho. En un aspecto, la modificación comprende una eliminación de una región reguladora y/o una región codificante de un gen ADAM6. En un aspecto específico, la modificación comprende una modificación de un gen ADAM6 endógeno (región reguladora y/o codificante) que reduce o elimina la fertilidad de un ratón macho que comprende la modificación; en un aspecto específico, la modificación reduce o elimina la fertilidad de un ratón macho que es homocigoto para la modificación.
- En un aspecto, la cepa de ratón es homocigota o heterocigota para una inactivación (por ejemplo, una inactivación funcional) o una eliminación de un gen ADAM6.
- En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de una célula, y el empleo de la célula donante en el embrión hospedador, y la gestación del embrión hospedador y la célula donante en una madre sustituta, y la obtención a partir de la madre sustituta de una progenie que comprende la modificación genética. En un aspecto, la célula donante es una célula ME. En un aspecto, la célula donante es una célula pluripotente, por ejemplo, una célula pluripotente inducida.
- En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de una secuencia de ácido nucleico que comprende la modificación, y la introducción de la secuencia de ácido nucleico en un núcleo hospedadora, y la gestación de una célula que comprende la secuencia de ácido nucleico y el núcleo hospedador en un animal adecuado. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico se introduce en un embrión de ovocito hospedador.
- En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de un núcleo, y la introducción del núcleo en una célula hospedadora, y la gestación del núcleo y la célula hospedadora en un animal adecuado para obtener una progenie que es homocigota o heterocigota para la modificación.
- En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el empleo de la fertilización *in vitro* (FIV) de un ratón hembra (tipo silvestre, homocigoto para la modificación, o heterocigoto para la modificación) que emplea un espermatozoide de un ratón macho que comprende la modificación genética. En un aspecto, el ratón macho es heterocigoto para la modificación genética. En un aspecto, el ratón macho es homocigoto para la modificación genética.
- En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante la cría de un ratón macho que es heterocigoto para la modificación genética con un ratón hembra para obtener una progenie que comprende la modificación genética, la identificación de una progenie masculina y una hembra que comprende la modificación genética, y el empleo de un macho que es heterocigoto para la modificación genética en una cría con una hembra que es de tipo silvestre, homocigota o heterocigota para la modificación genética para obtener la progenie que comprende la modificación genética. En un aspecto, la etapa de criar un macho heterocigoto para la modificación genética con una hembra de tipo silvestre, una hembra heterocigota para la modificación genética, o una hembra homocigota para la modificación genética se repite para mantener la modificación genética en la cepa de ratón.
- En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa de ratón que comprende un reemplazo de un locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina con una o más secuencias humanas de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende criar la cepa de ratón para generar ratones machos heterocigotos, en donde los ratones machos heterocigotos se crían para mantener la modificación genética en la cepa. En un aspecto específico, la cepa no se mantiene mediante la reproducción de un macho homocigoto con una hembra de tipo silvestre, o una hembra homocigótica o heterocigótica para la modificación genética.
- La proteína ADAM6 es miembro de la familia de proteínas desintegrina y metaloproteasa (ADAM, de sus siglas en inglés A Disintegrin And Metaloprotease), que es una gran familia de proteínas que tiene diversas funciones, incluida la adhesión celular. Algunos miembros de la familia ADAM están implicados en la espermatogénesis y la fertilización. Por ejemplo, ADAM2 codifica una subunidad de la proteína fertilina, que está implicada en las interacciones espermato-óvulo. ADAM3, o cirrestina, parece necesaria para la unión de los espermatozoides a la zona pelúcida. La ausencia de ADAM2 o ADAM3 da lugar a infertilidad. Se ha postulado que ADAM2, ADAM3 y ADAM6 forman un complejo en la superficie de los espermatozoides de ratón. El gen homólogo humano (ADAM6 humano), que normalmente se encuentra entre los segmentos génicos V_H humanos V_H1-2 y V_H6-1 en el locus humano de cadena pesada de inmunoglobulina, se emplean varios esquemas de reproducción o propagación modificados. La baja fertilidad, o infertilidad, de ratones machos homocigotos para un locus génico humanizado variable de cadena pesada de inmunoglobulina hace que sea difícil mantener dicha modificación en una cepa de ratón. En diversos aspectos, mantener la cepa comprende evitar los problemas de infertilidad exhibidos por los ratones machos homocigotos para el locus humanizado de cadena pesada.

- pesada de inmunoglobulina, parece ser un pseudogen. En ratones, hay dos genes ADAM6, ADAM6a y ADAM6b, que se encuentran en una región intergénica entre los segmentos génicos V_H y D_H de ratón, y en el ratón los genes ADAM6a y ADAM6b están orientados en orientación transcripcional opuesta a la de los segmentos génicos circundantes de inmunoglobulina. En ratones, aparentemente se requiere un locus ADAM6 funcional para la fertilización normal. Un locus o secuencia ADAM6 funcional, entonces, se refiere a un locus o secuencia ADAM6 que puede complementar, o rescatar, la fertilización reducida drásticamente exhibida en ratones machos con loci ADAM6 endógenos ausentes o no funcionales.
- La posición de la secuencia intergénica en ratones que codifica ADAM6a y ADAM6b hace que la secuencia intergénica sea susceptible de modificación cuando se modifica una cadena pesada endógena de ratón. Cuando los segmentos génicos V_H se eliminan o reemplazan, o cuando los segmentos génicos D_H se eliminan o reemplazan, existe una alta probabilidad de que un ratón resultante exhiba un déficit severo en fertilidad. Para compensar el déficit, el ratón se modifica para incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que complementará la pérdida en la actividad de ADAM6 debido a una modificación del locus endógeno ADAM6 de ratón. En diversos aspectos, la secuencia de nucleótidos complementaria es una que codifica un ADAM6a de ratón, un ADAM6b de ratón, o un homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo que rescata el déficit de fertilidad. Alternativamente, se pueden emplear métodos adecuados para preservar el locus ADAM6 endógeno, mientras que las secuencias endógenas de cadena pesada de inmunoglobulina que flanquean el locus ADAM6 de ratón son incapaces de reordenarse para codificar una región variable endógena de cadena pesada funcional. Los métodos alternativos ejemplares incluyen la manipulación de grandes porciones de cromosomas de ratón que posicionan los loci endógenos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de tal manera que son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada funcional que está unida operativamente a un gen endógeno constante de cadena pesada. En diversos aspectos, los métodos incluyen inversiones y/o translocaciones de fragmentos cromosómicos de ratón que contienen segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina.
- La secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se puede colocar en cualquier posición adecuada. Se puede colocar en la región intergénica, o en cualquier posición adecuada en el genoma (*es decir*, ectópicamente). En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se puede introducir en un transgen que se integra aleatoriamente en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia se puede mantener episomalmente, esto es, en un ácido nucleico separado en lugar de en un cromosoma de ratón. Las posiciones adecuadas incluyen posiciones que son transcripcionalmente permisivas o activas, por ejemplo, un locus ROSA26 (Zambrowicz et al., 1997, PNAS USA 94:3789-3794), un locus BT-5 (Michael et al., 1999, Mech. Dev. 85:35-47), o un locus Oct4 (Wallace et al., 2000, Nucleic Acids Res. 28:1455-1464). Las secuencias de nucleótidos dirigidas a loci transcripcionalmente activos se describen, por ejemplo, en el documento US 7.473.557.
- Alternativamente, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se puede acoplar con un promotor inducible para facilitar la expresión óptima en las células y/o tejidos apropiados, por ejemplo, tejidos reproductivos. Los promotores inducibles ejemplares incluyen promotores activados por medios físicos (por ejemplo, promotor de choque térmico) y/o químicos (por ejemplo, IPTG o tetraciclina).
- Adicionalmente, la expresión de la secuencia de nucleótidos se puede unir a otros genes para lograr la expresión en etapas específicas de desarrollo o dentro de tejidos específicos. Dicha expresión se puede lograr colocando la secuencia de nucleótidos en un enlace operativo con el promotor de un gen expresado en una etapa específica de desarrollo. Por ejemplo, las secuencias de inmunoglobulina de una especie genomanipulada en el genoma de una especie hospedadora se colocan en un enlace operativo con una secuencia promotora de un gen CD19 (un gen específico de linfocitos B) de la especie hospedadora. Se logra la expresión específica de linfocitos B en etapas de desarrollo precisas cuando se expresan las inmunoglobulinas.
- Otro método más para lograr una expresión fuerte de una secuencia de nucleótidos insertada es emplear un promotor constitutivo. Los promotores constitutivos ejemplares incluyen SV40, CMV, UBC, EF1A, PGK y CAGG. De forma similar, la secuencia de nucleótidos deseada se coloca en un enlace operativo con un promotor constitutivo seleccionado, que proporciona un alto nivel de expresión de las proteínas codificadas por la secuencia de nucleótidos.
- El término "ectópico" pretende incluir un desplazamiento, o una colocación en una posición que normalmente no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, la colocación de una secuencia de ácido nucleico en una posición que no es la misma posición en la que se encuentra la secuencia de ácido nucleico en un ratón de tipo silvestre). El término, en varios aspectos, se usa en el sentido de que su diana está fuera de su posición normal o adecuada. Por ejemplo, la expresión "una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica..." se refiere a una secuencia de nucleótidos que aparece en una posición en la que normalmente no se encuentra en el ratón. Por ejemplo, en el caso de una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón (o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que proporciona el mismo o similar beneficio de fertilidad en ratones machos), la secuencia se puede colocar en una posición diferente en el genoma de ratón a la que normalmente se encuentra en un ratón de tipo silvestre. En dichos casos, se crearán nuevas uniones de secuencia de secuencia de ratón mediante la colocación de la secuencia en una posición diferente en el genoma del ratón que en un ratón de tipo silvestre. Un homólogo u

- ortólogo funcional de ADAM6 de ratón es una secuencia que confiere un rescate de la pérdida de fertilidad (por ejemplo, la pérdida de la capacidad de un ratón macho de generar descendencia mediante apareamiento) que se observa en un ratón ADAM6^{-/-}. Los homólogos u ortólogos funcionales incluyen proteínas que tienen al menos aproximadamente un 89 % de identidad o más, por ejemplo, hasta un 99 % de identidad, con la secuencia de aminoácidos de ADAM6a y/o con la secuencia de aminoácidos de ADAM6b, y que puede complementar, o rescatar la capacidad de aparearse con éxito, de un ratón que tiene un genotipo que incluye una eliminación o inactivación de ADAM6a y/o ADAM6b.
- La posición ectópica puede estar en cualquier lugar (por ejemplo, como con la inserción aleatoria de un transgen que contiene una secuencia ADAM6 de ratón), o puede estar, por ejemplo, en una posición que se aproxima (pero no es exactamente la misma) a su ubicación en un ratón de tipo silvestre (por ejemplo, en un locus endógeno modificado de inmunoglobulina de ratón, pero cadena arriba o cadena abajo de su posición natural, por ejemplo, dentro de un locus modificado de inmunoglobulina pero entre diferentes segmentos génicos, o en una posición diferente en una secuencia intergénica V-D de ratón). Un ejemplo de una colocación ectópica es mantener la posición que normalmente se encuentra en ratones de tipo silvestre dentro del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, mientras que los segmentos génicos endógenos circundantes de cadena pesada pueden reordenarse para codificar una cadena pesada funcional que contiene una región endógena constante de cadena pesada. En este ejemplo, esto se puede lograr mediante la inversión del fragmento cromosómico que contiene los loci endógenos variables de cadena pesada de inmunoglobulina, por ejemplo, usando sitios de recombinación específicos de sitio genomanipulados colocados en posiciones que flanquean el locus de región variable. Por lo tanto, tras la recombinación, los loci endógenos de región variable de cadena pesada se colocan a una gran distancia de los genes endógenos de región constante de cadena pesada, evitando así que la reordenación codifique una cadena pesada funcional que contiene una región constante endógena de cadena pesada. Otros métodos ejemplares para lograr el silenciamiento funcional del locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina mientras se mantiene un locus ADAM6 funcional resultará evidente para los expertos al leer esta divulgación y/o en combinación con métodos conocidos en la materia. Con dicha colocación del locus endógeno de cadena pesada, los genes ADAM6 endógenos se mantienen y el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se silencia funcionalmente.
- Otro ejemplo de una colocación ectópica es la colocación dentro de un locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina. Por ejemplo, un ratón que comprende un reemplazo de uno o más segmentos génicos V_H endógenos con un único segmento génico V_H humano, en donde el reemplazo elimina una secuencia ADAM6 endógena, puede ser genomanipulado para tener una secuencia ADAM6 del ratón ubicada dentro de una secuencia intergénica que se encuentra entre el único segmento génico V_H humano y un segmento génico D_H humano. Otro ejemplo de una colocación ectópica es la colocación de la secuencia ADAM6 de ratón en una posición 5' (con respecto a la dirección de transcripción del único segmento génico V_H humano) al segmento génico V_H humano. Una posición 5' del único segmento génico V_H humano puede estar muy cerca, por ejemplo, de unos pocos cientos de pares de bases a unos pocos kb, o distante, por ejemplo, de varios kb a cientos de kb o incluso de una megabase o mayor, en relación con el segmento génico V_H humano. La modificación resultante generaría una secuencia ADAM6 de ratón (ectópica) dentro o contigua, o incluso en el mismo cromosoma, con una secuencia génica humana, y la colocación (ectópica) de la secuencia ADAM6 de ratón dentro de la secuencia génica humana puede aproximarse a la posición de la secuencia ADAM6 de ratón (es decir, dentro de la región intergénica V-D). Las uniones de secuencia resultantes creadas por la unión de una secuencia ADAM6 de ratón (ectópica) dentro o adyacente a una secuencia génica humana (por ejemplo, una secuencia génica de inmunoglobulina) dentro de la línea germinal del ratón serían nuevas en comparación con la misma posición o similar en el genoma de un ratón de tipo silvestre.
- En diversos aspectos, se describen animales no humanos que carecen de un ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo, en donde la falta hace que el animal no humano sea infértil, o reduce sustancialmente la fertilidad del animal no humano. En diversos aspectos, la falta de ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo se debe a una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. Una reducción sustancial en la fertilidad es, por ejemplo, una reducción en la fertilidad (por ejemplo, frecuencia de reproducción, crías por camada, camadas por año, etc.) de aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 % o más. En diversos aspectos, los animales no humanos se complementan con un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un macho del animal no humano, en donde el gen ADAM6 complementado u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo rescata, por lo tanto, la reducción de la fertilidad en su totalidad o en parte sustancial. Un rescate de la fertilidad en parte sustancial es, por ejemplo, una restauración de la fertilidad de manera que el animal no humano exhiba una fertilidad de al menos un 70 %, 80 % o 90 % o más en comparación con un locus de cadena pesada no modificado (es decir, un animal sin una modificación del gen ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo).
- La secuencia que confiere al animal genéticamente modificado (es decir, el animal que carece de un ADAM6 funcional u ortólogo u homólogo del mismo, debido a, por ejemplo, una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina) se selecciona, en varios aspectos, de un gen ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo. Por ejemplo, en un ratón, la pérdida de la función ADAM6 se rescata mediante la adición de, en un aspecto, un gen ADAM6 de ratón. En un aspecto, la pérdida de la función ADAM6 en el ratón se rescata mediante la adición de un ortólogo u homólogo de una especie estrechamente relacionada con respecto al ratón, por ejemplo, un roedor, por

- ejemplo, un ratón de una cepa o especie diferente, una rata de cualquier especie, un roedor; en donde la adición del ortólogo u homólogo al ratón rescata la pérdida de fertilidad debido a la pérdida de la función ADAM6 o la pérdida de un gen ADAM6. Los ortólogos y homólogos de otras especies, en varios aspectos, se seleccionan de una especie relacionada filogenéticamente y, en varios aspectos, exhiben un porcentaje de identidad con el ADAM6 endógeno (u ortólogo) que es aproximadamente un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más, un 96 % o más, o un 97 % o más; y rescatan la pérdida de fertilidad relacionada con ADAM6 o el ortólogo de ADAM6 o (en un no ratón). Por ejemplo, en una rata macho genéticamente modificada que carece de la función ADAM6 (por ejemplo, una rata con una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena reemplazada por una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana, o un inactivado en la región de cadena pesada de inmunoglobulina de rata), la pérdida de fertilidad en la rata se rescata mediante la adición de un ADAM6 de rata o, en algunos aspectos, un ortólogo de un ADAM6 de rata (por ejemplo, un ortólogo ADAM6 de otra cepa o especie de rata, o, en un aspecto, de un ratón).
- Por lo tanto, en varios aspectos, los animales genéticamente modificados que no exhiben fertilidad o exhiben una reducción en la fertilidad debido a la modificación de una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 (u ortólogo u homólogo de la misma) o una región reguladora unida operativamente con la secuencia de ácido nucleico, comprenden una secuencia de ácido nucleico que complementa, o restaura, la pérdida de fertilidad donde la secuencia de ácido nucleico que complementa o restaura la pérdida de fertilidad proviene de una cepa diferente de la misma especie o de una especie relacionada filogenéticamente. En diversos aspectos, la secuencia de ácido nucleico complementaria es un ortólogo u homólogo ADAM6 o un fragmento funcional del mismo. En diversos aspectos, el ortólogo u homólogo ADAM6 complementario o fragmento funcional del mismo es de un animal no humano que está estrechamente relacionado con el animal genéticamente modificado que tiene el defecto de fertilidad. Por ejemplo, cuando el animal modificado genéticamente es un ratón de una cepa particular, se puede obtener un ortólogo u homólogo ADAM6 o un fragmento funcional del mismo de un ratón de otra cepa, o un ratón de una especie relacionada. En un aspecto, donde el animal genéticamente modificado que comprende el defecto de fertilidad es del orden Rodentia, el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de otro animal del orden Rodentia. En un aspecto, el animal genéticamente modificado que comprende el defecto de fertilidad es de un suborden Myomorpha (por ejemplo, jirbos, ratones saltarines, hámsteres como ratones, hámsteres, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos, ratones y ratas verdaderas, jirbos, ratones espinosos, ratas con cresta, ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar, lirones espinosos, ratas topo, ratas de bambú, zokores), y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo se selecciona de un animal de orden Rodentia, o del suborden Myomorpha.
- En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de la superfamilia Dipodoidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de la superfamilia Muroidea. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de la superfamilia Dipodoidea.
- En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie diferente dentro de la superfamilia Muroidea. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de una familia seleccionada entre Calomyscidae (por ejemplo, hámsteres similares a ratones), Cricetidae (por ejemplo, hámster, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos), Muridae (ratones y ratas auténticos, jirbos, ratones espinosos, ratas con cresta), Nesomyidae (ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar), Platacanthomyidae (por ejemplo, lirón espinoso), y Spalacidae (por ejemplo, ratas topo, ratas del bambú, y zokores); y el ortólogo u homólogo ADAM6 se selecciona de una especie diferente de la misma familia. En un aspecto específico, el roedor genéticamente modificado se selecciona de un ratón o rata auténtico (familia Muridae), y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie seleccionada de un jirbo, un ratón espinoso o una rata con cresta. En un aspecto, el ratón genéticamente modificado es de un miembro de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie diferente de la familia Muridae. En un aspecto específico, el roedor genéticamente modificado es un ratón de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una rata, jirbo, ratón espinoso o rata con cresta de la familia Muridae.
- En diversos aspectos, uno o más ortólogos u homólogos ADAM6 de roedores o fragmentos funcionales de los mismos de un roedor en una familia restaura la fertilidad a un roedor genéticamente modificado de la misma familia que carece de un ortólogo u homólogo ADAM6 (por ejemplo, Cricetidae (por ejemplo, hámsteres, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos); Muridae (por ejemplo, ratones y ratas auténticos, jirbos, ratones espinosos, ratas con cresta)).
- En diversos aspectos, se evalúa la funcionalidad de los ortólogos ADAM6, homólogos y fragmentos de del mismo para determinar si el ortólogo, homólogo o fragmento restaura la fertilidad a un animal no humano macho genéticamente modificado que carece de actividad ADAM6 (por ejemplo, un roedor, por ejemplo, un ratón o rata, que comprende un inactivado de ADAM6 o su ortólogo). En diversos aspectos, la funcionalidad se define como la capacidad de un espermatozoide de un animal genéticamente modificado que carece de un ADAM6 endógeno u ortólogo u homólogo del mismo para migrar a un oviducto y fertilizar un óvulo de la misma especie de animal genéticamente modificado.

En diversos aspectos, se pueden hacer ratones que comprenden eliminaciones o reemplazos del locus endógeno de región variable de cadena pesada o porciones del mismo que contienen una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína que confiere beneficios de fertilidad similares al ADAM6 del ratón (por ejemplo, un ortólogo u 5 un homólogo o un fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho). La secuencia de nucleótidos ectópica puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que es un homólogo u ortólogo ADAM6 (o fragmento de la misma) de una cepa de ratón diferente o una especie diferente, por ejemplo, una especie de roedor diferente, y que confiere un beneficio en la fertilidad, por ejemplo, mayor número de camadas durante un período de tiempo específico, y/o mayor número de crías por camada, y/o la capacidad de un espermatozoide de un ratón 10 macho para atravesar un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, el ADAM6 es un homólogo u ortólogo que es al menos de un 89 % a un 99 % idéntico a una proteína ADAM6 de ratón (por ejemplo, al menos de un 89 % a un 99 % idéntico a ADAM6a de ratón o ADAM6b de ratón). En 15 un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica codifica una o más proteínas seleccionadas independientemente de una proteína al menos un 89 % idéntica a ADAM6a de ratón, una proteína al menos un 89 % idéntica a ADAM6b de ratón y una combinación de las mismas. En un aspecto, el homólogo u ortólogo es una proteína de rata, hámster, ratón o cobaya que es o se modifica para que sea aproximadamente un 89 % o más idéntica a ADAM6a de ratón y/o ADAM6b de ratón. En un aspecto, el homólogo u ortólogo es o es al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntico a un ADAM6a de ratón y/o ADAM6b de ratón.

20 ADAM6 ectópico en ratones de cadena pesada humanizada

Los desarrollos en el direccionamiento de genes, por ejemplo, el desarrollo de cromosomas artificiales bacterianos (BAC, de sus siglas en inglés), ahora permiten la recombinación de fragmentos genómicos relativamente grandes. 25 La ingeniería BAC ha permitido la posibilidad de realizar grandes eliminaciones, y grandes inserciones, en células ME de ratón.

Los ratones que producen anticuerpos humanos han estado disponibles desde hace algún tiempo. Aunque representan un avance importante en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos humanos, estos ratones muestran 30 una serie de anomalías significativas que limitan su utilidad. Por ejemplo, muestran un desarrollo comprometido de linfocitos B. El desarrollo comprometido puede deberse a una variedad de diferencias entre los ratones transgénicos y los ratones de tipo silvestre.

Los anticuerpos humanos podrían no interactuar de manera óptima con los receptores de prelinfocitos B o linfocitos 35 B de ratón en la superficie de las células de ratón que indican la maduración, la proliferación o la supervivencia durante la selección clonal. Los anticuerpos completamente humanos podrían no interactuar óptimamente con un sistema de receptores Fc de ratón; los ratones expresan receptores Fc que no muestran una correspondencia individual con los receptores Fc humanos. Finalmente, varios ratones que producen anticuerpos completamente humanos no incluyen todas las secuencias genuinas de ratones, por ejemplo, elementos potenciadores cadena abajo y otros elementos de control de locus, que pueden ser necesarios para el desarrollo de linfocitos B de tipo silvestre.

Los ratones que producen anticuerpos completamente humanos generalmente comprenden loci endógenos de 45 inmunoglobulina que están desactivados de alguna manera, y los transgenes humanos que comprenden segmentos génicos variables y constantes de inmunoglobulina se introducen en una ubicación aleatoria en el genoma del ratón. Mientras el locus endógeno esté lo suficientemente desactivado para no reordenar segmentos génicos para formar un gen funcional de inmunoglobulina, se puede lograr el objetivo de producir anticuerpos completamente humanos en dicho ratón, aunque con el desarrollo comprometido de linfocitos B.

50 Aunque obligado a producir anticuerpos completamente humanos a partir del locus transgénico humano, la generación de anticuerpos humanos en un ratón aparentemente es un proceso desfavorable. En algunos ratones, el proceso es tan desfavorable que da como resultado la formación de cadenas pesadas químicas variables humanas/ constantes de ratón (pero no cadenas ligeras) a través del mecanismo de comutación *trans*. Mediante este mecanismo, las transcripciones que codifican anticuerpos completamente humanos experimentan el 55 comutación de isótipo en *trans* del isótipo humano a un isótipo de ratón. El proceso está en *trans*, porque el transgen completamente humano está ubicado aparte del locus endógeno que retiene una copia no dañada de un gen de región constante de cadena pesada de ratón. Aunque en dichos ratones la comutación *trans* es evidente, el fenómeno aún es insuficiente para rescatar el desarrollo de linfocitos B, que sigue estando francamente afectado. En cualquier caso, los anticuerpos con comutación *trans* producidos en dichos ratones retienen cadenas ligeras 60 completamente humanas, ya que el fenómeno de la comutación *trans* aparentemente no ocurre con respecto a las cadenas ligeras; la comutación *trans* probablemente se basa en secuencias de comutación en loci endógenos utilizados (aunque de manera diferente) en la comutación de isótipo normal en *cis*. Por lo tanto, incluso cuando los ratones genomanipulados para producir anticuerpos completamente humanos seleccionan un mecanismo de comutación *trans* para producir anticuerpos con regiones constantes de ratón, la estrategia sigue siendo 65 insuficiente para rescatar el desarrollo normal de linfocitos B.

- Una preocupación principal en la fabricación de tratamientos humanos basados en anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos antipatógenos, es identificar dominios variables útiles que reconocen específicamente epítopos particulares y los unen con una afinidad deseable, generalmente, pero no siempre, con alta afinidad. Los ratones, como se describe en el presente documento, que contienen un reemplazo preciso de las regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón con un número restringido de segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina en los loci endógenos de ratón, muestran un desarrollo de linfocitos B de tipo silvestre y las regiones variables generadas en respuesta a la inmunización son completamente humanas, en donde las cadenas pesadas proceden de un único segmento génico V_H humano. Por lo tanto, dichos ratones proporcionan una plataforma para generar un panel de regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada que están específicamente dirigidas a unirse a un antígeno dado, por ejemplo, un virus patogénico.
- Los ratones, como se describe en el presente documento, contienen un reemplazo preciso a gran escala de loci génicos variables de línea germinal de cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) de ratón con un locus humano restringido variable de cadena pesada de inmunoglobulina y cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, cadena ligera κ , Ig κ) con un locus génico humano equivalente variable de cadena ligera κ de inmunoglobulina, en los loci endógenos. Este reemplazo preciso da como resultado un ratón con loci híbridos de inmunoglobulina que produce cadenas pesadas y ligeras que tienen regiones variables humanas y una región constante de ratón. El reemplazo preciso de los segmentos V_H - D_H - J_H y V_L - D_L - J_L de ratón deja las secuencias de ratón flanqueantes intactas y funcionales en los loci híbridos de inmunoglobulina. El sistema inmunitario humorral del ratón funciona como el de un ratón de tipo silvestre. El desarrollo de linfocitos B no se ve obstaculizado en ningún aspecto significativo y se genera un panel somáticamente mutado de CDR de cadena pesada humana en el ratón tras la exposición al antígeno.
- Los ratones, como se describe en el presente documento, son posibles porque los segmentos génicos de inmunoglobulina para las cadenas pesadas y ligeras κ se reordenan de manera similar en seres humanos y ratones, lo que no quiere decir que sus loci sean iguales o incluso tan claramente que no lo sean. Sin embargo, los loci son lo suficientemente similares como para que la humanización del locus génico variable de cadena pesada se pueda lograr mediante el reemplazo de aproximadamente tres millones de pares de bases de secuencia contigua de ratón que contiene todos los segmentos génicos V_H , D_H y J_H con una secuencia genómica humana contigua que contiene un locus humano restringido de cadena pesada.
- En algunos aspectos, el reemplazo adicional de determinadas secuencias génicas de región constante de ratón con secuencias génicas humanas (por ejemplo, el reemplazo de la secuencia C_{H1} de ratón con la secuencia C_{H1} humana y el reemplazo de la secuencia C_L de ratón con la secuencia C_L humana) da como resultado ratones con loci híbridos de inmunoglobulina que producen anticuerpos que tienen regiones variables humanas y regiones constantes parcialmente humanas, adecuadas para, por ejemplo, hacer fragmentos de anticuerpos completamente humanos, por ejemplo, Fab's completamente humanos. Los ratones con loci híbridos de inmunoglobulina exhiben un reordenamiento normal de segmentos génicos variables, frecuencias de hipermutación somática normales y conmutación de clase normal. Estos ratones exhiben un sistema inmunitario humorral que es indistinguible de los ratones de tipo silvestre, y muestran poblaciones de células normales en todas las etapas del desarrollo de linfocitos B y estructuras de órganos linfoideos normales, incluso cuando los ratones carecen de un repertorio completo de segmentos génicos humanos de región variable. La inmunización de estos ratones da como resultado fuertes respuestas humorales que muestran una amplia diversidad de CDR de cadena pesada y uso de segmentos génicos variables de cadena ligera.
- El reemplazo preciso de segmentos génicos de la región variable de línea germinal de ratón permite producir ratones que tienen loci parcialmente humanos de inmunoglobulina. Debido a que los loci parcialmente humanos de inmunoglobulina se reordenan, hipermutan y conmutan de clase normalmente, los loci parcialmente humanos de inmunoglobulina generan anticuerpos en un ratón que comprende regiones variables humanas. Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables pueden identificarse y clonarse, luego fusionarse (por ejemplo, en un sistema *in vitro*) con cualquier secuencia de elección, por ejemplo, cualquier isotipo de inmunoglobulina adecuado para un uso particular, dando como resultado un anticuerpo o proteína de unión a antígeno procedente totalmente de secuencias humanas.
- La humanización a gran escala mediante métodos de recombinación se utilizó para modificar las células madre embrionarias (ME) de ratón para reemplazar con precisión hasta tres megabases del locus de inmunoglobulina de cadena pesada de ratón que incluía esencialmente todos los segmentos génicos V_H , D_H y J_H de ratón con una secuencia genómica humana que contiene un locus humano restringido de cadena pesada que incluye un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. Se usó hasta un segmento de media megabase del genoma humano que comprende una de las dos repeticiones que codifican esencialmente todos los segmentos génicos humanos V_L y J_L para reemplazar un segmento de tres megabases del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón que contiene esencialmente todos los segmentos génicos V_L y J_L de ratón.
- Los ratones con dichos loci reemplazados de inmunoglobulina pueden comprender una interrupción o eliminación del locus ADAM6 endógeno de ratón, que normalmente se encuentra entre el segmento génico V_H más en 3' y el segmento génico D_H más en 5' en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. La interrupción en esta

- región puede conducir a la reducción o eliminación de la funcionalidad del locus ADAM6 endógeno de ratón. Si uno, o ambos, de los segmentos génicos V_H más en 3' del repertorio humano de cadena pesada se usan en la construcción del locus humano restringido de cadena pesada, una región intergénica que contiene un pseudogen que parece ser un pseudogen ADAM6 humano está presente entre estos segmentos génicos V_H , es decir, entre V_{H1-2} y V_{H1-6} humanos. Sin embargo, los ratones machos que comprenden esta secuencia intergénica humana exhiben una reducción en la fertilidad (véase el documento USSN 13/404.075).
- Se describen ratones que comprenden los loci humanos restringidos de cadena pesada y humanos equivalentes de cadena ligera κ como se describió anteriormente, y que también comprenden una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 de ratón, donde los ratones exhiben fertilidad esencialmente normal. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica comprende una secuencia ADAM6a de ratón y/o una secuencia ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de la misma colocados entre un V_{H1-69} humano y un D_{H1-1} humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica es la SEQ ID NO: 77, colocada entre un V_{H1-69} humano y un D_{H1-1} humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. La dirección de transcripción de los genes ADAM6 de la SEQ ID NO: 77 es opuesta con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos circundantes. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica comprende una secuencia ADAM6a de ratón y/o una secuencia ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de la misma colocados cadena arriba (o en 5') de un segmento genético V_{H1-2} humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica es la SEQ ID NO: 73, colocada cadena arriba (o en 5') de un segmento genético V_{H1-2} en un locus endógeno modificado de cadena pesada. La dirección de transcripción de los genes ADAM6 de la SEQ ID NO: 73 es opuesta con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos circundantes (por ejemplo, un segmento genético V_{H1-2} humano).
- Aunque los ejemplos en el presente documento muestran el rescate de la fertilidad mediante la colocación de la secuencia ectópica entre los segmentos génicos humanos indicados, las personas expertas reconocerán que se espera que la colocación de la secuencia ectópica en cualquier locus transcripcionalmente permisivo adecuado en el genoma de ratón (o incluso extracromosómicamente) rescate de manera similar la fertilidad en un ratón macho.
- El fenómeno de complementar un ratón que carece de un locus ADAM6 funcional con una secuencia ectópica que comprende un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo es un método general que es aplicable al rescate de cualquier ratón con loci ADAM6 endógeno no funcional o mínimamente funcional. Por lo tanto, una gran cantidad de ratones que comprenden una modificación disruptiva de ADAM6 del locus de cadena pesada de inmunoglobulina se puede rescatar con las composiciones y métodos descritos en el presente documento. Por consiguiente, la presente divulgación comprende ratones con una amplia variedad de modificaciones de loci de cadena pesada de inmunoglobulina que comprometen la función endógena de ADAM6. Algunos ejemplos (no limitativos) se proporcionan en esta descripción. Además de los ratones descritos, las composiciones y métodos relacionados con ADAM6 se pueden usar en muchas aplicaciones, por ejemplo, cuando se modifica un locus de cadena pesada en una amplia variedad de formas.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H del ratón con un único segmento genético V_H humano, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón y segmentos génicos J_H con segmentos génicos D_H humanos y J_H humanos; en donde el ratón carece de una región C_H1 y/o bisagra. En un aspecto, el ratón produce una proteína de unión a un dominio variable único que es un dímero de las cadenas de inmunoglobulina seleccionadas de: (a) V_H humano - C_{H1} de ratón - C_{H2} de ratón- C_{H3} de ratón; (b) V_H humano - bisagra de ratón - C_{H2} de ratón- C_{H3} de ratón; y, (c) V_H humano - C_{H2} de ratón - C_{H3} de ratón.
- En un aspecto, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se coloca cadena arriba (o en 5') de una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, cadena arriba de un segmento genético V_{H1-2} o V_{H1-69} humano) en un ratón que tiene un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (mV_H , mD_H , y/o mJ_H) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (hV_H , hD_H y/o hJ_H), y el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón (mV_K y/o mJ_K) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina (hV_K y/o hJ_K).
- En un aspecto, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se coloca dentro de una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, entre un segmento genético V_{H1-69} o V_{H1-2} humano y un D_{H1-1} humano) en un ratón que tiene un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (mV_H , mD_H , y/o mJ_H) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (hV_H , hD_H y/o hJ_H), y el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón (mV_K y/o mJ_K) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina (hV_K y/o hJ_K).
- En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón

- comprende aproximadamente tres megabases del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón comprende al menos 89 segmentos génicos V_H , al menos 13 segmentos génicos D_H , al menos cuatro segmentos génicos J_H o una combinación de los mismos del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina comprende un número restringido de (por ejemplo, uno, dos o tres) segmentos génicos V_H , al menos 27 segmentos génicos D_H , al menos seis segmentos génicos J_H o una combinación de los mismos de un locus humano de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el número restringido de segmentos génicos V_H humanos es uno.
- 5 En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón comprende aproximadamente tres megabases del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón comprende al menos 137 segmentos génicos V_K , al menos cinco segmentos génicos J_K o una combinación de los mismos del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende aproximadamente media megabase de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende la repetición proximal (con respecto a la región constante κ de inmunoglobulina) de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende al menos 40 segmentos génicos V_K , al menos cinco segmentos génicos J_K o una combinación de los mismos de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina.
- 10 En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre dos segmentos génicos humanos de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los dos segmentos génicos humanos de inmunoglobulina son segmentos génicos de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre un segmento genético V_{H1-69} humano y un segmento genético D_{H1-1} humano. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre un segmento genético V_{H12} humano y un segmento genético D_{H1-1} humano. En un aspecto, el ratón modificado de este modo comprende un reemplazo de segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón con un único segmento genético V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, y un reemplazo de los segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón con al menos 40 segmentos génicos V_K humanos y cinco segmentos génicos J_K humanos.
- 15 En un aspecto, el locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos de ratón que están presentes en el locus endógeno de región variable de cadena pesada de ratón, siendo dicho locus incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional que contiene una región constante endógena de cadena pesada. En un aspecto, el locus endógeno de cadena pesada de ratón comprende al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V_H , al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D_H , al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J_H y una combinación de los mismos. En diversos aspectos, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) codifica una o más proteínas ADAM6 que son funcionales en el ratón, en donde la una o más proteínas ADAM6 comprenden la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y/o una combinación de las mismas.
- 20 En un aspecto, el locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos humanos que reemplazan segmentos génicos endógenos de ratón. En un aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con uno, dos o tres segmentos génicos V_H humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' de los segmentos génicos V_H humanos, o entre dos segmentos génicos V_H humanos. En un aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con un único segmento genético V_H humano, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' del segmento genético V_H humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento genético V_H dentro de aproximadamente 20 kilobases (kb) a aproximadamente 40 kilobases (kb) del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento genético V_H dentro de aproximadamente 29 kb a aproximadamente 31 kb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30 kb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30.184 pb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado.
- 25 En un aspecto específico, el reemplazo incluye segmentos génicos V_{H1-69} y D_{H1-1} humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente cadena abajo del segmento genético V_{H1-69} y cadena arriba del segmento genético D_{H1-1} . En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente entre un segmento genético V_{H1-69} humano y un segmento genético D_{H1-1} humano, en donde el extremo 5' del locus ADAM6 de ratón está a aproximadamente 258 pb del extremo 3' del segmento genético V_{H1-69} humano y el extremo 3' del locus ADAM6 está a aproximadamente 3.263 pb en 5' del segmento genético D_{H1-1} humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la

30 En un aspecto, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos de ratón que están presentes en el locus endógeno de región variable de cadena pesada de ratón, siendo dicho locus incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional que contiene una región constante endógena de cadena pesada. En un aspecto, el locus endógeno de cadena pesada de ratón comprende al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V_H , al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D_H , al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J_H y una combinación de los mismos. En diversos aspectos, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) codifica una o más proteínas ADAM6 que son funcionales en el ratón, en donde la una o más proteínas ADAM6 comprenden la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y/o una combinación de las mismas.

35 En un aspecto, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos humanos que reemplazan segmentos génicos endógenos de ratón. En un aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con uno, dos o tres segmentos génicos V_H humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' de los segmentos génicos V_H humanos, o entre dos segmentos génicos V_H humanos. En un aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con un único segmento genético V_H humano, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' del segmento genético V_H humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento genético V_H dentro de aproximadamente 20 kilobases (kb) a aproximadamente 40 kilobases (kb) del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento genético V_H dentro de aproximadamente 29 kb a aproximadamente 31 kb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30 kb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30.184 pb del extremo 3' del segmento genético V_H humano insertado.

40 En un aspecto específico, el reemplazo incluye segmentos génicos V_{H1-69} y D_{H1-1} humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente cadena abajo del segmento genético V_{H1-69} y cadena arriba del segmento genético D_{H1-1} . En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente entre un segmento genético V_{H1-69} humano y un segmento genético D_{H1-1} humano, en donde el extremo 5' del locus ADAM6 de ratón está a aproximadamente 258 pb del extremo 3' del segmento genético V_{H1-69} humano y el extremo 3' del locus ADAM6 está a aproximadamente 3.263 pb en 5' del segmento genético D_{H1-1} humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la

- SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): V_H1-69 humano-locus ADAM6 de ratón-D_H1-1 humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en 5', o cadena arriba de, el único segmento génico V_H humano.
- En un aspecto específico, el reemplazo incluye segmentos génicos V_H1-2 y D_H1-1 humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente cadena abajo del segmento génico V_H1-2 y cadena arriba del segmento génico D_H1-1. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente cadena arriba o en 5', de un segmento génico V_H1-2 humano y un segmento génico D_H1-1 humano, en donde el extremo 5' del locus ADAM6 de ratón está a aproximadamente 32.833 pb del extremo 5' del segmento génico V_H1-2 humano y el extremo 3' del locus ADAM6 está a aproximadamente 18.078 pb del extremo 5' del segmento génico V_H1-2 humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): locus ADAM6 de ratón-V_H1-2 humano-D_H1-1 humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3', o cadena abajo de, el único segmento génico V_H humano.
- Del mismo modo, un ratón modificado con uno o más segmentos génicos V_L humanos (por ejemplo, segmentos V_k o V_λ) que reemplazan todos o sustancialmente todos los segmentos génicos endógenos V_H de ratón pueden modificarse para mantener el locus ADAM6 endógeno de ratón, como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, mediante el empleo de un vector de direccionamiento que tiene un brazo de homología cadena abajo que incluye un locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional del mismo, o para reemplazar un locus ADAM6 dañado de ratón con una secuencia ectópica posicionada entre dos segmentos génicos V_L humanos o entre los segmentos génicos V_L humanos y un segmento génico D_H (ya sea humano o de ratón, por ejemplo, V_λ + m/hD_H), o un segmento génico J (ya sea humano o de ratón, por ejemplo, V_k + J_H). En un aspecto, el reemplazo incluye dos o más segmentos génicos V_L humanos, y el locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional del mismo está presente entre los dos segmentos génicos V_L más en 3'. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos V_L humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): V_L3-1 humano-locus ADAM6 de ratón-V_L3' humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos V_L humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en la región intergénica entre el segmento génico V_L humano más en 3' y el segmento génico D_H más en 5'. Este puede ser el caso si el segmento D_H más en 5' es de ratón o humano.
- En un aspecto, se describe un ratón con un reemplazo de uno o más segmentos génicos V_H endógenos de ratón, y que comprende al menos un segmento génico D_H endógeno de ratón. En dicho ratón, la modificación de los segmentos génicos V_H endógenos de ratón puede comprender una modificación de uno o más de los segmentos génicos V_H más en 3', pero no del segmento génico D_H más en 5', donde se tiene cuidado para que la modificación de uno o más segmentos génicos V_H más en 3' no interrumpa ni haga que el locus ADAM6 endógeno de ratón no sea funcional. Por ejemplo, en un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos de ratón con un único segmento génico V_H humano, y el ratón comprende uno o más segmentos génicos D_H endógenos y un locus ADAM6 endógeno funcional de ratón.
- En otro aspecto, el ratón comprende la modificación de los segmentos génicos V_H endógenos más en 3' de ratón, y una modificación de uno o más segmentos génicos D_H endógenos de ratón, y la modificación se lleva a cabo para mantener la integridad del locus ADAM6 endógeno de ratón en la medida en que el locus ADAM6 endógeno permanece funcional. En un ejemplo, dicha modificación se realiza en dos etapas: (1) reemplazar los segmentos génicos V_H endógenos de ratón más en 3' con un único segmento génico V_H humano utilizando un vector de direccionamiento con un brazo de homología cadena arriba y un brazo de homología cadena abajo en donde el brazo de homología cadena abajo incluye todo o una porción de un locus ADAM6 funcional de ratón; (2) luego reemplazar el segmento génico D_H endógeno de ratón con un vector de direccionamiento que tiene un brazo de homología cadena arriba que incluye todo o una porción funcional de un locus ADAM6 de ratón.
- En diversos aspectos, el empleo de ratones que contienen una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo u homólogo funcional de la misma es útil cuando las modificaciones interrumpen la función de ADAM6 endógeno de ratón. La probabilidad de alterar la función ADAM6 endógena de ratón es alta cuando se realizan modificaciones en los loci de inmunoglobulina de ratón, en particular cuando se modifican las

regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón y secuencias circundantes. Por lo tanto, dichos ratones proporcionan un beneficio particular cuando se hacen ratones con loci de cadena pesada de inmunoglobulina que se eliminan en su totalidad o en parte, se humanizan en su totalidad o en parte, o se reemplazan (por ejemplo, con secuencias V_k o V_λ) en su totalidad o en parte. Los expertos en la materia conocen los métodos para realizar las modificaciones genéticas descritas para los ratones descritos a continuación.

- 5 Los ratones que contienen una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón, o una proteína sustancialmente idéntica o similar que confiere los beneficios de fertilidad de una proteína ADAM6 de ratón, son particularmente útiles junto con modificaciones a un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que interrumpe o elimina la secuencia ADAM6 endógena de ratón. Aunque se describe principalmente en relación con ratones que expresan anticuerpos con regiones variables humanas y regiones constantes de ratón, dichos ratones son útiles en relación con cualquier modificación genética que altere los genes ADAM6 endógenos de ratón. Las personas expertas reconocerán que esto abarca una amplia variedad de ratones genéticamente modificados que contienen modificaciones de loci génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.
- 10 15 Estos incluyen, por ejemplo, ratones con una eliminación o un reemplazo de todos o una porción de segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, independientemente de otras modificaciones. Se describen a continuación ejemplos no limitantes.
- 20 En algunos aspectos, se describen ratones genéticamente modificados que comprenden un gen ADAM6 ectópico de ratón, roedor u otro (u ortólogo u homólogo o fragmento) funcional en un ratón, y uno o más segmentos génicos humanos de región variable y/o de constante de inmunoglobulina. En diversos aspectos, otros genes ADAM6 ortólogos u homólogos o fragmentos funcionales en un ratón pueden incluir secuencias de bovinos, caninos, primates, conejos u otras secuencias no humanas.
- 25 30 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con un único segmento génico V_H humano; un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón con uno o más segmentos génicos D_H humanos; y un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos J_H de ratón con uno o más segmentos génicos J_H humanos.
- 35 40 En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos C_{H1} de ratón con una secuencia de nucleótidos C_{H1} humana. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos de bisagra de ratón con una secuencia de nucleótidos de bisagra humana. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de un locus variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L y J_L) con un locus humano variable de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina de ratón con una secuencia de nucleótidos humanos de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la V_L , J_L , y C_L son secuencias de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el ratón comprende una secuencia de región constante de inmunoglobulina C_{H2} de ratón y C_{H3} de ratón fusionada con una secuencia de bisagra humana y C_{H1} humana, de modo que los loci de inmunoglobulina de ratón se reordenan para formar un gen que codifica una proteína de unión que comprende (a) una cadena pesada que tiene una región variable humana, una región C_{H1} humana, una región bisagra humana y una región C_{H2} de ratón y C_{H3} de ratón; y (b) un gen que codifica una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende un dominio variable humano y una región constante humana.
- 45 50 55 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos y, opcionalmente, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y/o segmentos génicos J_H con uno o más segmentos génicos D_H humanos y/o segmentos génicos J_H humanos u, opcionalmente, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y segmentos génicos J_H con uno o más segmentos génicos J_L humanos.
- 60 En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H , D_H , y J_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L , uno o más D_H , y uno o más J (por ejemplo, J_k o J_λ), en donde los segmentos génicos están unidos operativamente a una región de bisagra endógena de ratón, en donde el ratón forma un gen reordenado de cadena de inmunoglobulina que contiene, de 5' a 3' en la dirección de la transcripción, V_L humano - D_H humano o de ratón - J humano o de ratón - bisagra de ratón - C_{H2} de ratón - C_{H3} de ratón. En un aspecto, la región J es una región J_k humana. En un aspecto, la región J es una región J_H humana. En un aspecto, la región J es una región J_λ humana. En un aspecto, la región V_L humana se selecciona de una región V_λ humana y una región V_K humana.
- 65 En aspectos específicos, el ratón expresa un anticuerpo de dominio variable único que tiene una región constante de ratón o humana y una región variable procedente de una V_K humana, una D_H humana y una J_K humana; una V_K humana, una D_H humana y una J_H humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_λ humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_H humana; una V_k humana, una D_H humana y una J_λ humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_k humana. En un aspecto específico, las secuencias de reconocimiento de recombinación se modifican para

permitir que se produzcan reordenamientos productivos entre segmentos génico V, D y J citados o entre segmentos génicos V y J citados.

- 5 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón y segmentos génicos J_H con segmentos génicos J_L humanos; en donde el ratón carece de una región C_H1 y/o bisagra.
- 10 En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica un dominio C_H1 . En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica una región bisagra. En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica un dominio C_H1 y una región bisagra.
- 15 En un aspecto específico, el ratón expresa una proteína de unión que comprende un dominio humano variable de cadena ligera de inmunoglobulina (λ o κ) fusionado a un dominio C_H2 de ratón que está unido a un dominio C_H3 de ratón.
- 20 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y J_H de ratón con segmentos génicos J_L humanos.
- 25 En un aspecto, el ratón comprende una eliminación de una secuencia génica de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica una región C_H1 , una región bisagra, una región C_H1 y una bisagra, o una región C_H1 y una región bisagra y una región C_H2 .
- 30 En un aspecto, el ratón produce una proteína de unión a un dominio variable único que comprende un homodímero seleccionado entre los siguientes: (a) V_L humano - C_H1 de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón; (b) V_L humano - bisagra de ratón - C_H2 de ratón- C_H3 de ratón; (c) V_L humano - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón.
- 35 En un aspecto, se describe un ratón con un locus endógeno desactivado de cadena pesada endógena de inmunoglobulina, que comprende un locus ADAM6 endógeno desactivado o eliminado de ratón, en donde el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico que expresa un anticuerpo humano o de ratón o humano/de ratón u otro químérico. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está presente en un transgen integrado que se integra aleatoriamente en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un episoma (por ejemplo, un cromosoma) que no se encuentra en un ratón de tipo silvestre.
- 40 En un aspecto, el ratón comprende además un locus endógeno desactivado de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina se selecciona de un locus de cadena ligera kappa (κ) y lambda (λ). En un aspecto específico, el ratón comprende un locus endógeno desactivado de cadena ligera κ y un locus desactivado de cadena ligera λ , en donde el ratón expresa un anticuerpo que comprende un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina y un dominio humano de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio humano de cadena ligera de inmunoglobulina se selecciona de un dominio humano de cadena ligera κ y un dominio humano de cadena ligera λ .
- 45 En un aspecto, se describe un animal genéticamente modificado que expresa un anticuerpo químérico y expresa una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma que es funcional en el animal genéticamente modificado.
- 50 En un aspecto, el animal genéticamente modificado se selecciona de un ratón y una rata. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un ratón, y la proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma es de una cepa de ratón que es una cepa diferente que el animal genéticamente modificado. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor de la familia Cricetida (por ejemplo, un hámster, una rata o ratón del Nuevo Mundo, un topillo) y el ortólogo u homólogo de la proteína ADAM6 es de un roedor de la familia Muridae (por ejemplo, un ratón o rata auténtica, jerbo, ratón espinoso, rata con cresta). En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo de la proteína ADAM6 es de un roedor de la familia Cricetidae.
- 55 En un aspecto, el anticuerpo químérico comprende un dominio variable humano y una secuencia de región constante de un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de un roedor de la familia Cricetidae y un roedor de la familia Muridae. En un aspecto específico, el roedor de la familia Cricetidae y de la familia Muridae es un ratón. En un aspecto específico, el roedor de la familia Cricetidae y de la familia Muridae es una rata. En un aspecto, el anticuerpo químérico comprende un dominio variable humano y un dominio constante de un animal seleccionado de un ratón o rata; en un aspecto específico, el ratón o la rata se seleccionan de la familia Cricetidae y la familia Muridae. En un aspecto, el anticuerpo químérico comprende un dominio humano variable de cadena pesada, un dominio humano variable de cadena ligera y una secuencia de región constante procedente de un roedor seleccionado de ratón y rata, en donde el dominio humano variable de cadena pesada y la cadena ligera humana son afines. En un aspecto

específico, afín incluye que la cadena pesada humana y los dominios humanos variables de cadena ligera sean de un solo linfocito B que expresa el dominio humano variable de cadena ligera y el dominio humano variable de cadena pesada juntos y presenten los dominios variables juntos en la superficie de un linfocito B individual.

- 5 En un aspecto, el anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus endógeno reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus endógeno reordenado de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo quimérico y/o el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un transgen reordenado (*por ejemplo*, una secuencia de ácido nucleico reordenada procedente de una secuencia de ácido nucleico no reordenada integrada en el genoma animal en un locus que no sea un locus endógeno de inmunoglobulina). En un aspecto, el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un transgen reordenado (*por ejemplo*, una secuencia de ácido nucleico reordenada procedente de una secuencia de ácido nucleico no reordenada integrada en el genoma del animal en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina).

En un aspecto específico, el transgen se expresa a partir de un locus transcripcionalmente activo, por ejemplo, un locus ROSA26, por ejemplo, un locus ROSA26 murino (*por ejemplo*, de ratón).

- 20 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende un locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma.

- 25 En un aspecto, el ortólogo u homólogo ADAM6 no humano es una secuencia que es ortóloga y / u homóloga a una secuencia ADAM6 de ratón, en donde el ortólogo u homólogo es funcional en el animal no humano.

En un aspecto, el animal no humano es un roedor seleccionado de un ratón, una rata, y un hámster.

- 30 En un aspecto, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata y un hámster y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un animal no humano seleccionado de un ratón, una rata, y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es un ratón y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un animal que se selecciona de una especie de ratón diferente, una rata, y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es una rata, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un roedor que se selecciona de una especie diferente de rata, un ratón y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es un hámster, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un roedor que se selecciona de una especie de hámster diferente, un ratón y una rata.

- 35 En un aspecto específico, el animal no humano es del suborden Myomorpha, y la secuencia ADAM6 es de un animal seleccionado de un roedor de la superfamilia Dipodoidea y un roedor de la superfamilia Muroidea. En un aspecto específico, el roedor es un ratón de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un ratón o una rata o un hámster de la superfamilia Muroidea.

- 40 En un aspecto, el locus humanizado de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto específico, el segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a uno, o más, genes humanos de región constante químicos y/o de roedor (*por ejemplo*, ratón o rata). En un aspecto, los genes de región constante son de ratón. En un aspecto, los genes de región constante son de rata. En un aspecto, los genes de región constante son de hámster. En un aspecto, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una bisagra, una C_{H2} , una C_{H3} , y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, los genes de región constante comprenden una secuencia bisagra, una C_{H2} y una C_{H3} .

- 45 En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana es contigua a una secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se coloca dentro de una secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina comprende un segmento génico V , D y/o J .

- 50 En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se yuxtapone con un segmento génico V . En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se posiciona entre dos segmentos génicos V . En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se yuxtapone entre un segmento génico V y uno D . En un aspecto, la secuencia ADAM6 de ratón se posiciona entre un segmento génico V y uno J . En un aspecto, la secuencia ADAM6 de ratón se yuxtapone entre un segmento génico D y uno J .

- 55 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende un linfocito B que expresa un dominio V_H humano afín con un dominio V_L humano de un locus de inmunoglobulina, en donde el animal no humano expresa una proteína no humana no de inmunoglobulina del locus de inmunoglobulina. En un aspecto, la proteína no humana no de inmunoglobulina es una proteína ADAM. En un aspecto específico, la proteína ADAM es

una proteína ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma.

En un aspecto, el animal no humano es un roedor (por ejemplo, ratón o rata). En un aspecto, el roedor es de la familia Muridae. En un aspecto, el roedor es de la subfamilia Muridae. En un aspecto específico, el roedor de la subfamilia Murinae se selecciona entre un roedor y una rata.

En un aspecto, la proteína no humana no de inmunoglobulina es una proteína de roedor. En un aspecto, el roedor es de la familia Muridae. En un aspecto, el roedor es de la subfamilia Muridae. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, los dominios V_H y V_L humanos están unidos directamente o a través de un enlazador a una secuencia de dominio constante de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia de dominio constante comprende una secuencia seleccionada de una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, el dominio V_L humano se selecciona de un dominio $V\kappa$ o $V\lambda$.

En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende en su línea germinal una secuencia humana de inmunoglobulina, en donde el esperma de un animal macho no humano se caracteriza por un defecto de migración *in vivo*. En un aspecto, el defecto de migración *in vivo* comprende una incapacidad de los espermatozoides del animal macho no humano para migrar desde un útero a través de un oviducto de un animal hembra no humano de la misma especie. En un aspecto, el animal no humano carece de una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6 o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto específico, la proteína ADAM6 o fragmento funcional de la misma incluye una proteína ADAM6a y/o ADAM6b o fragmentos funcionales de la misma. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende una secuencia humana de inmunoglobulina contigua a una secuencia no humana que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina es una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos D_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos J_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H , uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H .

En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H que está asociado con el polimorfismo en los repertorios humanos naturales. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} humano. En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-2} . En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-69} .

En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H que está asociado con múltiples copias en repertorios humanos naturales. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} humano. En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-2} . En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-69} .

En diversos aspectos, el segmento génico V_H se selecciona de V_{H6-1} , V_{H1-2} , V_{H1-3} , V_{H2-5} , V_{H3-7} , V_{H1-8} , V_{H3-9} , V_{H3-11} , V_{H3-13} , V_{H3-15} , V_{H3-16} , V_{H1-18} , V_{H3-20} , V_{H3-21} , V_{H1-24} , V_{H2-26} , V_{H4-28} , V_{H3-30} , V_{H4-31} , V_{H3-33} , V_{H4-34} , V_{H3-35} , V_{H3-38} , V_{H4-39} , V_{H3-43} , V_{H1-45} , V_{H1-46} , V_{H3-48} , V_{H3-49} , V_{H5-51} , V_{H3-53} , V_{H1-58} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H3-64} , V_{H3-66} , V_{H1-69} , V_{H2-70} , V_{H3-72} , V_{H3-73} y V_{H3-74} .

En diversos aspectos, el segmento génico V_H se selecciona de la Tabla 1 y está representado en los repertorios humanos naturales por cinco o más alelos. En un aspecto específico, el gen V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-5} , V_{H2-70} , V_{H3-15} , V_{H3-23} , V_{H3-30} , V_{H3-33} , V_{H3-49} , V_{H3-64} , V_{H4-4} , V_{H4-28} , $V_{H4-30-2}$, $V_{H4-30-4}$, V_{H4-31} , V_{H4-34} , V_{H4-39} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H5-51} y V_{H7-4-1} .

En un aspecto, el animal no humano es un ratón, y el ratón comprende un reemplazo de segmentos génicos V_H endógenos de ratón con un único segmento génico V_H humano, en donde el segmento génico V_H humano está unido operativamente a un gen de región C_H de ratón, tal que el ratón reordena el segmento génico V_H humano y expresa una cadena pesada químérica de inmunoglobulina inversa que comprende un dominio V_H humano y un C_H de ratón. En un aspecto, un 90-100 % de los segmentos génicos V_H de ratón no reordenados se reemplazan con un segmento génico V_H humano no reordenado. En un aspecto específico, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos de ratón se reemplazan con un segmento génico V_H humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H1-69} humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H1-2} humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H2-26}

humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H2} -70 humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H3} -23 humano no reordenado.

5 En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos los segmentos D_H y J_H de ratón con al menos un segmento D_H humano no reordenado y al menos un segmento J_H humano no reordenado. En un aspecto, el al menos un segmento D_H humano no reordenado se selecciona de 1-1, 1-7, 1-26, 2-8, 2-15, 3-3, 3-10, 3-16, 3-22, 5-5, 5-12, 6-6, 6-13, 7-27, y una combinación de los mismos. En un aspecto, el al menos un segmento J_H humano no reordenado se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y una combinación de los mismos.

10 En diversos aspectos, la secuencia humana de inmunoglobulina está en un enlace operativo con una región constante en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, el roedor, por ejemplo, el ratón, rata o hámster). En un aspecto, la región constante es una región constante humana, química humana/de ratón o química humana/de rata o química humana/de hámster, de ratón, de rata o de hámster. En un aspecto, la región constante es una región constante de roedor (por ejemplo, de ratón, rata o hámster). En un aspecto específico, el roedor es un ratón o una rata. En diversos aspectos, la región constante comprende al menos un dominio C_H2 y un dominio C_H3 .

15 En un aspecto, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina está ubicada en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, el roedor, por ejemplo, el ratón, la rata o el hámster). En un aspecto, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina está ubicada en 20 un locus de cadena pesada no de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano, en donde el locus no de cadena pesada es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus no de cadena pesada es un locus ROSA26.

25 En diversos aspectos, el animal no humano comprende además una secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, una o más secuencias V y J de cadena ligera no reordenadas, o una o más secuencias VJ reordenadas) en la línea germinal del animal no humano. En un aspecto específico, la secuencia de cadena ligera de inmunoglobulina es una secuencia de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos V_L . En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos J_L .
30 En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos V_L y uno o más segmentos génicos J_L . En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 16 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k . En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 30 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k . En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 40 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k . En diversos aspectos, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está en un enlace operativo con una región constante en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, roedor, por ejemplo, ratón, rata o hámster). En un aspecto, la región constante es una región constante humana, química humana/de roedor, de ratón, de rata o de hámster. En un aspecto específico, la región constante es una región constante de ratón o rata. En un aspecto específico, la región constante es una región constante κ de ratón (nC_k) o una región constante κ de rata (rC_k).
35

40 En un aspecto, el animal no humano es un ratón y el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k con al menos seis segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento genético J_k . En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 16 segmentos génicos V_k humanos (V_k humanos) y al menos un segmento genético J_k . En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 30 segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento genético J_k . En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 40 segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento genético J_k . En un aspecto, el al menos un segmento genético J_k comprende dos, tres, cuatro o cinco segmentos génicos J_k humanos.
45

50 En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k4 -1, V_k5 -2, V_k7 -3, V_k2 -4, V_k1 -5 y V_k1 -6. En un aspecto, los segmentos génicos V_k comprenden V_k3 -7, V_k1 -8, V_k1 -9, V_k2 -10, V_k3 -11, V_k1 -12, V_k1 -13, V_k2 -14, V_k3 -15 y V_k1 -16. En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k1 -17, V_k2 -18, V_k2 -19, V_k3 -20, V_k6 -21, V_k1 -22, V_k1 -23, V_k2 -24, V_k3 -25, V_k2 -26, V_k1 -27, V_k2 -28, V_k2 -29 y V_k2 -30. En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k3 -31, V_k1 -32, V_k1 -33, V_k3 -34, V_k1 -35, V_k2 -36, V_k1 -37, V_k2 -38, V_k1 -39 y V_k2 -40.
55

60 En un aspecto específico, los segmentos génicos V_k comprenden segmentos génicos humanos κ contiguos de inmunoglobulina que abarcan el locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina desde V_k4 -1 hasta V_k2 -40, y los segmentos génicos J_k comprenden segmentos génicos contiguos que abarcan el locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina desde J_k1 hasta J_k5 .

65 En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está ubicada en un locus de cadena ligera de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano. En un aspecto específico, el locus de cadena ligera de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano es un locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está ubicada en un

locus de cadena ligera no de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano que es transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es un locus ROSA26.

- 5 En un aspecto, se describe un método para hacer un anticuerpo humano, en donde el anticuerpo humano comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento.
- 10 En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotípico, en donde el anticuerpo anti-idiotípico comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento, comprendiendo el método exponer un animal no humano como se describe en el presente documento a un anticuerpo que comprende dominios variables humanos. En un aspecto, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada. En un aspecto, el anticuerpo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera.
- 15 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada, en donde el dominio humano variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H6} -1, V_{H1} -2, V_{H1} -3, V_{H2} -5, V_{H3} -7, V_{H1} -8, V_{H3} -9, V_{H3} -11, V_{H3} -13, V_{H3} -15, V_{H3} -16, V_{H1} -18, V_{H3} -20, V_{H3} -21, V_{H3} -23, V_{H1} -24, V_{H2} -26, V_{H4} -28, V_{H3} -30, V_{H4} -31, V_{H3} -33, V_{H4} -34, V_{H3} -35, V_{H3} -38, V_{H4} -39, V_{H3} -43, V_{H1} -45, V_{H1} -46, V_{H3} -48, V_{H3} -49, V_{H5} -51, V_{H3} -53, V_{H1} -58, V_{H4} -59, V_{H4} -61, V_{H3} -64, V_{H3} -66, V_{H1} -69, V_{H2} -70, V_{H3} -72, V_{H3} -73 y V_{H3} -74.
- 20 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada, en donde el dominio humano variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1} -2, V_{H1} -69, V_{H2} -5, V_{H2} -70, V_{H3} -15, V_{H3} -23, V_{H3} -30, V_{H3} -33, V_{H3} -49, V_{H3} -64, V_{H4} -4, V_{H4} -28, 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 y V_{H7} -4-1.
- 25 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_k humano reordenado seleccionado de V_{k4} -1, V_{k5} -2, V_{k7} -3, V_{k2} -4, V_{k1} -5, V_{k1} -6, V_{k3} -7, V_{k1} -8, V_{k1} -9, V_{k2} -10, V_{k3} -11, V_{k1} -12, V_{k1} -13, V_{k2} -14, V_{k3} -15, V_{k1} -16, V_{k1} -17, V_{k2} -18, V_{k2} -19, V_{k3} -20, V_{k6} -21, V_{k1} -22, V_{k1} -23, V_{k2} -24, V_{k3} -25, V_{k2} -26, V_{k1} -27, V_{k2} -28, V_{k2} -29, V_{k2} -30, V_{k3} -31, V_{k1} -32, V_{k1} -33, V_{k3} -34, V_{k1} -35, V_{k2} -36, V_{k1} -37, V_{k2} -38, V_{k1} -39 y V_{k2} -40.
- 30 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_{k1} -39 humano reordenado.
- 35 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_{k1} -39 humano reordenado.
- 40 En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotípico es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_{λ} humano reordenado seleccionado de $V_{\lambda3}$ -1, $V_{\lambda4}$ -3, $V_{\lambda2}$ -8, $V_{\lambda3}$ -9, $V_{\lambda3}$ -10, $V_{\lambda2}$ -11, $V_{\lambda3}$ -12, $V_{\lambda2}$ -14, $V_{\lambda3}$ -16, $V_{\lambda2}$ -18, $V_{\lambda3}$ -19, $V_{\lambda3}$ -21, $V_{\lambda3}$ -22, $V_{\lambda2}$ -23, $V_{\lambda3}$ -25, $V_{\lambda3}$ -27, $V_{\lambda3}$ -32, $V_{\lambda2}$ -33, $V_{\lambda2}$ -34, $V_{\lambda1}$ -36, $V_{\lambda1}$ -40, $V_{\lambda7}$ -43, $V_{\lambda1}$ -44, $M\lambda5$ -45, $V\lambda7$ -46, $V\lambda1$ -47, $V\lambda5$ -48, $V\lambda9$ -49, $V\lambda1$ -50, $V\lambda5$ -52, $V\lambda10$ -54, $V\lambda11$ -55, $V\lambda6$ -57, $V\lambda4$ -60, $V\lambda8$ -61 y $V\lambda4$ -69.
- 45 En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotípico, en donde el anticuerpo anti-idiotípico comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H y seis segmentos génicos J_H , y en donde el anticuerpo anti-idiotípico es específico o es capaz de unirse a un dominio humano variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_{H1} -69 humano reordenado, comprendiendo el método exponer el animal no humano a un anticuerpo que comprende el segmento génico V_{H1} -69 humano reordenado y aislar el anticuerpo anti-idiotípico del animal no humano. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1} -2 humano o un segmento génico V_{H1} -69 humano.
- 50 En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotípico, en donde el anticuerpo anti-idiotípico comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H y seis segmentos génicos J_H , y en donde el anticuerpo anti-idiotípico es específico o es capaz de unirse a un dominio humano variable de cadena ligera que comprende un segmento génico V_{k1} -39 humano reordenado, comprendiendo el método exponer el animal no humano a un anticuerpo que comprende el segmento génico V_{k1} -39 humano y aislar el anticuerpo del animal no humano. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1} -2 humano o un segmento génico V_{H1} -69 humano.
- 55 En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotípico, en donde el anticuerpo anti-idiotípico comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H y seis segmentos génicos J_H , y en donde el anticuerpo anti-idiotípico es específico o es capaz de unirse a un dominio humano variable de cadena ligera que comprende un segmento génico V_{k1} -39 humano reordenado, comprendiendo el método exponer el animal no humano a un anticuerpo que comprende el segmento génico V_{k1} -39 humano y aislar el anticuerpo del animal no humano. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1} -2 humano o un segmento génico V_{H1} -69 humano.
- 60 En un aspecto, se describe una composición farmacéutica, que comprende un polipéptido que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que procede de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable

aisladas de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el polipéptido es un anticuerpo. En un aspecto, el polipéptido es un anticuerpo solo de cadena pesada. En un aspecto, el polipéptido es un fragmento variable de cadena única (*por ejemplo*, un scFv).

- 5 En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para hacer un anticuerpo. En diversos aspectos, el anticuerpo comprende uno o más dominios variables que proceden de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable aisladas del animal no humano. En un aspecto específico, las secuencias de ácido nucleico de región variable comprenden segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, las secuencias de ácido nucleico de región variable comprenden 10 segmentos génicos de cadena ligera de inmunoglobulina.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir a los expertos en la materia cómo hacer y usar los métodos y composiciones descritos en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, la temperatura se indica en grados Celsius, y la presión es la atmosférica o casi atmosférica.

Ejemplo 1

20 **Construcción de un locus humanizado restringido de IgH**

Un locus humano de cadena pesada genomanipulado de manera única que contiene un único segmento génico V_H humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos puede construirse mediante recombinación homóloga usando ADN de cromosoma bacteriano artificial (BAC). Los ejemplos de segmentos 25 génicos V_H humanos empleados para la construcción de dicho locus de cadena pesada de inmunoglobulina incluyen segmentos génicos V_H polimórficos y/o segmentos génicos V_H asociados con una variación en el número de copias, tales como, por ejemplo, V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , y V_{H3-23} . La tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® puede emplearse para la creación de un locus de cadena pesada que contiene solo V_H usando varias 30 construcciones de selección (*véase, por ejemplo*, la patente de los EE.UU. 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).

Estrategia ejemplar para la construcción de un locus humano restringido V_{H1-69} de IgH (Figura 1). En la primera etapa, un BAC humano modificado que contenía múltiples segmentos génicos V_H humanos distales (en 5'), 35 incluido V_{H1-69} , un casete de selección cadena arriba (por ejemplo, higromicina) y un brazo de homología de ratón en 5' se dirigió mediante recombinación homóloga con un segundo casete de selección (por ejemplo, espectinomicina), que también contenía una secuencia señal de recombinación modificada (Etapa 1, Figura 1). Esta secuencia señal de recombinación (SSR) modificada introdujo dos mutaciones puntuales (T a A y G a A) en la región de SSR en 3' del gen humano V_{H1-69} cambiando el nonámero SSR a la secuencia consenso óptima. Por lo tanto, la 40 Etapa 1 dio como resultado un fragmento genómico humano que contenía el segmento génico V_{H1-69} humano con una SSR modificada en 3', un sitio de restricción AsiSI único a aproximadamente 180 pb cadena abajo de la SSR y un casete de espectinomicina.

45 La Etapa 2 incluyó el uso de un casete de neomicina (Neo) flanqueado por sitios Frt para eliminar el casete de selección (higromicina) y segmentos génicos adicionales V_H humanos cadena arriba (en 5'). Esta modificación fue dirigida, mediante recombinación homóloga, de 5' al segmento génico V_{H1-69} humano para dejar intactos aproximadamente 8,2 kb de la región promotora del V_{H1-69} humano y el brazo de homología de ratón en 5'.

50 La Etapa 3 incluyó otro casete de selección (espectinomicina) flanqueado por sitios de restricción genomanipulados de manera única (*por ejemplo*, PI-SceI y AsiSI) dirigidos mediante recombinación homóloga a un fragmento genómico humano que contiene los primeros tres segmentos génicos funcionales V_H humanos y todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos (Figura 1). El fragmento genómico humano estaba previamente dirigido mediante recombinación homóloga con un casete de neomicina y contenía brazos de homología en 5' y 3' que contenían la secuencia genómica de ratón en 5' y 3' del locus endógeno de cadena pesada, incluido el potenciador 55 intrónico en 3' y el gen IgM. Esta modificación eliminó la secuencia genómica de ratón en 5' y los segmentos génicos V_H humanos, dejando aproximadamente 3,3 kb de la región intergénica V_H-D_H cadena arriba del segmento génico D_{H1-1} humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos, y el fragmento genómico de ratón en 3' que contenía el potenciador intrónico en 3' y el gen IgM (Figura 1).

60 La Etapa 4 se realizó mediante el uso de los sitios de restricción únicos (descritos anteriormente) para cortar, seguido de la unión de los dos BAC modificados de la Etapa 2 y la Etapa 3, que produjeron la construcción de direccionamiento final. La construcción de direccionamiento final para la creación de un locus modificado de cadena pesada que contiene un segmento génico V_{H1-69} humano, todos los segmentos génicos D_H humanos y todos los segmentos génicos J_H humanos en las células ME contenían, de 5' a 3', un brazo de homología en 5' que contenía 65 aproximadamente 20 kb de secuencia genómica de ratón cadena arriba del locus endógeno de cadena pesada, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor V_{H1-69} humano, el

segmento génico V_H1-69 humano con una SSR modificada en 3', 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos J_H humanos y un brazo de homología en 3' que contenía aproximadamente 8 kb de secuencia genómica de ratón cadena abajo de los segmentos génicos J_H de ratón, incluido el potenciador intrónico en 3' y el gen IgM (Figura 1).

5 **Estrategia ejemplar para la construcción de un locus humano restringido V_H1-2 de IgH (Figura 2).** De forma similar, se emplean otros segmentos génicos V_H polimórficos en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón para construir una serie de ratones que tienen un número restringido de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), en donde los segmentos V son variantes polimórficas de un miembro de la familia génica V. Los segmentos génicos V_H polimórficos ejemplares proceden de segmentos génicos V_H humanos que incluyen, por ejemplo, V_H1-2, V_H2-26, V_H2-70, y V_H3-23). Dichos segmentos génicos V_H humanos se obtienen, por ejemplo, mediante síntesis de novo (por ejemplo, Blue Heron Biotechnology, Bothell, WA) usando secuencias disponibles en bases de datos publicadas. Por lo tanto, los fragmentos de ADN que codifican cada gen V_H, en algunos aspectos, se generan de forma independiente para su incorporación en vectores de direccionamiento, como se describe en el presente documento. De esta forma, los loci modificados múltiples de cadena pesada de inmunoglobulina que comprenden un número restringido de segmentos génicos V_H se genomanipulan en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón. En la Figura 2 se muestra una estrategia de direccionamiento ejemplar para crear un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

20 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 el documento USSN 13/404.075; presentado el 24 de febrero de 2012) se utiliza para crear un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-2 humano. Este clon BAC modificado une funcionalmente los segmentos génicos humanos de cadena pesada mencionados anteriormente con el potenciador intrónico de ratón y la región constante de IgM. El locus de cadena pesada basado en V_H1-2 humano restringido se logra mediante dos recombinaciones homólogas usando el clon BAC humano modificado descrito anteriormente. En la primera recombinación homóloga, 205 pb del segmento génico V_H6-1 humano (desde aproximadamente 10 pb cadena arriba (en 5') del codón de inicio V_H6-1 en el exón 1 hasta aproximadamente 63 pb cadena abajo (en 3') del comienzo del exón 2) en el clon BAC humano modificado se elimina mediante recombinación homóloga bacteriana usando un casete de espectinomicina (aadA) flanqueado por sitios de restricción de PI-SceI únicos (Figura 2, BHR 1). Esto permite la posterior eliminación del casete aadA sin interrumpir otros segmentos génicos humanos dentro del locus restringido de cadena pesada. En la segunda recombinación homóloga, el extremo 5' del clon BAC humano modificado que incluye todo el segmento génico V_H1-3 humano y aproximadamente 60 pb cadena abajo (en 3') del segmento génico se elimina mediante recombinación homóloga usando un casete de higromicina que contiene que contiene sitios de restricción flanqueantes AsiSI en 5' y Ascl en 3' (Figura 2, BHR 2). Tal como se ha descrito anteriormente, el casete de espectinomicina se elimina opcionalmente después de la confirmación del vector de direccionamiento final que incluye la eliminación de los dos segmentos génicos V_H humanos que flanquean el segmento génico V_H1-2 humano (Figura 2, parte inferior). Un vector de direccionamiento V_H1-2 humano ejemplar se expone en la SEQ ID NO: 75.

45 El empleo de segmentos génicos polimórficos V_H en un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina representa un enfoque novedoso para generar anticuerpos, poblaciones de anticuerpos y poblaciones de linfocitos B que expresan anticuerpos que tienen cadenas pesadas con diversas CDR procedentes de un único segmento génico V_H humano. La explotación de la maquinaria de hipermutación somática del animal hospedador junto con la asociación combinatoria con los dominios humanos reordenados variables de cadena ligera de inmunoglobulina dan como resultado la genomanipulación de cadenas pesadas únicas y pares V_H/V_L únicos que expanden el repertorio inmunitario de animales genéticamente modificados y mejoran su utilidad como una plataforma de próxima generación para elaborar tratamientos humanos, especialmente útil como plataforma para fabricar anticuerpos neutralizantes específicos para patógenos humanos.

50 En base a la estructura final deseada del locus, uno de los otros segmentos génicos V_H humanos puede sustituirse de manera similar usando clones BAC humanos que contienen el segmento génico V_H humano deseado. Por lo tanto, el uso de la estrategia descrita anteriormente para la incorporación de segmentos génicos V_H polimórficos adicionales y / u otros 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 otro modo podrían evadir eficazmente el sistema inmunitario del hospedador.

60 Las células ME dirigidas anteriormente descritas se utilizan como células ME donantes y se introducen en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el método VELOCIMOUSE® (*supra*). Se identifican ratones que tienen un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos unidos operativamente a los genes de región constante de inmunoglobulina de ratón mediante genotipado usando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela *et al.*, *Supra*) que detectó 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 las secuencias endógenas de cadena pesada. La Tabla 3 expone los cebadores y las sondas que se usan para confirmar que los ratones albergan un locus restringido de cadena pesada que contiene un

único segmento génico V_H1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

Los ratones que llevan un locus genomanipulado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano pueden criarse en una cepa de ratón delectora FLPe (véase, por ejemplo, Rodriguez, C.I. et al. (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-loxP. *Nature Genetics* 25: 139-140) para eliminar cualquier casete de neomicina Frt'ed introducido mediante el vector de direccionamiento que no se elimina, por ejemplo, en la fase de célula ME o en el embrión. Opcionalmente, el casete de neomicina se retiene en los ratones.

Las crías se genotipan y una cría heterocigota para un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos unidos operativamente a los genes endógenos constantes de inmunoglobulina de ratón se seleccionan para caracterizar el repertorio de cadena pesada de inmunoglobulina.

Tabla 3

Nombre (Región detectada)	Secuencia (5'-3')	SEQ ID NO:
hyg (casete de higromicina)	Directo: TGCGGCCGAT CTTAGCC Inverso: TTGACCGATT CCTTGCAG Sonda: ACGAGCGGGT TCGGCCATT C	7 8 9
neo (casete de neomicina)	Directo: GGTGGAGAGG CTATTGGC Inverso: GAACACGGCG GCATCAG Sonda: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	10 11 12
hlgH9T (secuencia genómica D _H - J _H humana)	Directo: TCCTCCAACG ACAGGTCCC Inverso: GATGAACCTGA CGGGCACAGG Sonda: TCCCTGGAAC TCTGCCCGA CACA	13 14 15
77h3 (segmento génico V _H 1-69 humano)	Directo: CTCTGTGAA AATGGTATGG AGATT Inverso: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT Sonda: ATAGAACTGT CATTGGTCC AGCAATCCCA	16 17 18
mlgHA7 (secuencia genómica D _H - J _H de ratón)	Directo: TGGTCACCTC CAGGAGCTC Inverso: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C Sonda: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	19 20 21
88710T (secuencia genómica V _H de ratón en 3')	Directo: GATGGGAAGA GACTGGTAAC ATTTGTAC Inverso: TTCCTCTATT TCACTCTTG AGGCTC Sonda: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	22 23 24
mlgHd10 (secuencia genómica V _H de ratón en 5')	Directo: GGTGTGCGAT GTACCCTCTG AAC Inverso: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC Sonda: CTAAAAATGC TACACCTGGG GCAAACACC	25 26 27
mlgHp2 (secuencia genómica J _H de ratón)	Directo: GCCATGCAAG GCCAAGC Inverso: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG Sonda: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	28 29 30

15

Ejemplo 2

Regenomanipulación de genes ADAM en un locus humanizado restringido de IgH

20 Los ratones con loci humanizados de cadena pesada de inmunoglobulina en los que los segmentos génicos endógenos de región variable (VDJ) han sido reemplazados y/o eliminados carecen de expresión de genes ADAM6 endógenos. En particular, los ratones machos que comprenden dichos loci humanizados de cadena pesada de inmunoglobulina demuestran una reducción en la fertilidad. Por lo tanto, la capacidad de expresar ADAM6 se regenomanipuló en ratones con loci humanizados de cadena pesada, aunque restringidos, para perpetuar las cepas modificadas de ratones utilizando métodos de reproducción normales.

30 **Regenomanipulación de genes ADAM6 en un locus humano restringido V_H1-69 de IgH (Figura 3).** Un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene un único segmento génico V_H1-69 humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos se regenomanipularon para contener un fragmento genómico que codifica ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 77) mediante recombinación homóloga usando ADN de BAC. Esto se logró mediante la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (*supra*) en una serie de seis etapas que incluyeron la modificación de ADN de BAC que contiene secuencias de ratones y humanas que produjeron un vector de direccionamiento final que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada contiguo con regiones constantes de cadena pesada de ratón y genes ADAM6 de ratón.

35

Primeramente, se preparó un fragmento genómico de ratón que codificaba ADAM6a y ADAM6b de ratón para su inserción en un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H mediante una serie de tres recombinaciones bacterianas homólogas que implican diferentes casetes de selección para posicionar de manera

única los sitios de restricción alrededor de los genes ADAM6 de ratón (Figura 3, Etapas 1 - 3). En la primera etapa, el ADN de BAC de ratón que contenía una porción del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón se dirigió con un casete de neomicina flanqueado por sitios de recombinación, que fue genomanipulado para contener sitios de restricción AsiSI únicos. En la segunda etapa, el fragmento modificado de ratón que contenía genes ADAM6 de ratón y el casete de neomicina se dirigió para eliminar los segmentos génicos D_H y J_H de ratón y reemplazarlos con un casete de espectinomicina que contenía un sitio de restricción Ascl único colocado en 5' del gen de selección. En la tercera etapa, el fragmento doblemente modificado de ratón que contenía un casete de neomicina colocado entre los genes ADAM6 del ratón y un casete de espectinomicina se dirigió para cambiar el casete de neomicina por un casete de higromicina. Esto se llevó a cabo de modo que el fragmento genómico modificado de ratón que contenía los genes ADAM6 pudiera insertarse mediante la unión de fragmentos genómicos compatibles en un locus humanizado de cadena pesada que contiene el único segmento génico V_H.

En la cuarta etapa, un locus humanizado de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos se dirigió por separado mediante recombinación homóloga bacteriana con un casete de espectinomicina que contiene sitios únicos de restricción I-CeuI y Ascl en ubicaciones en 5' y 3' en el casete, respectivamente (Figura 3, arriba a la izquierda). Después de esta etapa, el fragmento genómico modificado que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada, cassetes de neomicina y espectinomicina y el fragmento de ratón modificado que contiene los genes ADAM6, cassetes de higromicina y espectinomicina se dirigieron por separado con enzimas de restricción I-CeuI y Ascl para crear fragmentos genómicos modificados mediante unión (Figura 3, centro). En la quinta etapa, los fragmentos genómicos digeridos apropiados se purificaron y se unieron para producir un locus humanizado regenomanipulado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico de ratón integrado que codifica ADAM6a y ADAM6b con resistencia a neomicina e higromicina. En la etapa final (Etapa 6), el casete de higromicina se eliminó mediante digestión con AsiSI seguido de la relegación de los extremos compatibles.

Esta etapa produjo el vector de direccionamiento final para la reinserción de secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón en un locus humanizado restringido de cadena pesada, que contenía, de 5' a 3', un brazo de homología en 5' que contenía aproximadamente 20 kb de secuencia genómica de ratón cadena arriba del locus endógeno de cadena pesada, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor V_H1-69 humano, el segmento génico V_H1-69 humano con una SSR modificada en 3', un fragmento genómico de ratón que contenía aproximadamente 17711 pb de secuencia genómica de ratón que incluye genes ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 77), un fragmento genómico humano que contiene 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, y un brazo de homología en 3' que contenía aproximadamente 8 kb de la secuencia genómica del ratón cadena abajo del locus endógeno de cadena pesada que incluye el potenciador intrónico y el gen de la región constante de IgM (vector de direccionamiento V_H1-69/A6 humano, SEQ ID NO: 74; Figura 3, abajo).

Regenomanipulación de genes ADAM6 en un locus humano restringido V_H1-2 de IgH (Figura 4).

Un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene un único segmento génico V_H1-2 humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos se regenomanipularon para contener un fragmento genómico que codifica ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 73) mediante recombinación homóloga usando ADN de BAC. Esto se logró mediante la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (*supra*) en una serie de etapas que incluyeron la modificación de ADN de BAC que contiene secuencias de ratones y humanas que produjeron un vector de direccionamiento final que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada contiguo con regiones constantes de cadena pesada de ratón y genes ADAM6 de ratón.

Un clon BAC humano modificado que contiene un único segmento génico V_H1-2 humano flanqueado por cassetes de higromicina en 5' y de espectinomicina en 3', 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos, un potenciador intrónico de cadena pesada de ratón y una región constante de IgM de ratón (descrito anteriormente en el Ejemplo 1) se modificó para contener un fragmento genómico que codifica genes ADAM6 de ratón. Esto se logra mediante un método de ensamblaje de ADN isotérmico modificado denominado en el presente documento ensamblaje isotérmico mediado por oligonucleótido, que se basa en el método descrito en Gibson et al. (2009, Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases, *Nature Methods* 6(5):343-345). Este método modificado no requiere identidad de secuencia entre los fragmentos unidos. En cambio, la identidad de secuencia es impartida por un oligonucleótido que sirve para unir los dos fragmentos. Adicionalmente, el oligonucleótido sirve como plantilla que añade identidad de secuencia al final de uno de los fragmentos. El fragmento extendido permite la hibridación con el segundo fragmento. Específicamente, se empleó un ensamblaje isotérmico mediado por oligonucleótido para reemplazar el casete de higromicina con un fragmento NotI-Ascl que contiene un brazo de homología de IgH de ratón distal de 20 kb, el gen ADAM6a de ratón, un casete de neomicina flanqueado por sitios Frt y el gen ADAM6b de ratón.

En resumen, el clon BAC humano modificado que contiene un locus humano restringido de cadena pesada V_H1-2 (Figura 4, arriba a la izquierda) se digiere con AsiSI y Ascl para eliminar el casete de higromicina, y un BAC modificado de ratón que contiene los genes ADAM6 de ratón (Figura 4, arriba a la derecha) se digiere con NotI y Ascl para eliminar el fragmento que contiene el brazo del ratón en 5' y liberar los genes ADAM6 del ratón que

- flanquean el casete de neomicina. Los dos fragmentos de BAC digeridos se mezclan posteriormente con oligonucleótidos de unión en 5' y 3' y se incuban durante 1 hora a 50 °C en una mezcla de reacción de ensamblaje (exonucleasa T5, ADN polimerasa Phusion, ADN ligasa Taq, DTT 10 mM, PEG8000 al 5 % (p/v), NAD 1 mM, dNTP 0,2 mM, MgCl₂ 10 mM, y Tris-HCl 100 mM). El oligonucleótido de unión en 5' contiene una superposición de 38 pb con la secuencia en 5' del sitio AsiSI del clon BAC humano modificado que contiene V_H1-2 humano, y una superposición de 30 pb con el sitio NotI y la secuencia adyacente en 3' del clon BAC modificado de ratón que contiene genes ADAM6. El oligonucleótido de unión en 3' contiene una superposición de 26 pb con la secuencia en 5' del sitio Ascl del clon BAC modificado de ratón que contiene genes ADAM6, un sitio Ascl y una superposición de 35 pb con la secuencia en 3' del sitio Ascl del clon BAC modificado humano que contiene V_H1-2 humano. La reacción de ensamblaje se transforma en *E. coli* y se selecciona el producto correcto con la selección de kanamicina y espectinomicina. Para crear el vector de direccionamiento final, el casete de espectinomicina se elimina mediante digestión con PI-SceI seguido de reunión.
- El vector de direccionamiento final contiene, de 5' a 3', un brazo de homología de IgH de ratón distal de 20 kb, un gen ADAM6a de ratón, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', un gen ADAM6b de ratón, un fragmento genómico humano de ~ 18 kb, un segmento genético V_H1-2 humano, un fragmento genómico humano de - 46,6 kb, un único segmento genético V_H6-1 humano inactivado, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un brazo de homología de ratón en 3' de 8 kb que contiene un potenciador intrónico de IgH de ratón y una región constante de IgM (SEC ID NO: 76).
- Cada uno de los vectores de direccionamiento finales (descritos anteriormente) se usó para electroporar células ME de ratón que contenían un locus endógeno de cadena pesada eliminado para crear células ME modificadas que comprenden una secuencia genómica de ratón colocada ectópicamente que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón dentro de un locus humanizado restringido de cadena pesada. Las células ME positivos que contienen el fragmento genómico ectópico de ratón dentro del locus humanizado de cadena pesada se identificaron mediante un ensayo de PCR cuantitativa utilizando sondas TAQMAN™ (Lie y Petropoulos, 1998, Advances in quantitative PCR technology: 5'nuclease assays, Curr Opin Biotechnol 9(1):43-48).
- Las células ME dirigidas anteriormente descritas se utilizaron como células ME donantes y se introdujeron en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el método de genomanipulación de ratones VELOCIMOUSE® (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 7.6598.442, 7.576.259, 7.294.754). Los ratones que llevan un locus humanizado de cadena pesada que contiene un número restringido de segmentos génicos humanos y una secuencia genómica ectópica de ratón que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón se identificaron mediante genotipado utilizando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela *et al.*, 2003) que detectó la presencia de los genes ADAM6a y ADAM6b de ratón dentro del locus humanizado restringido de cadena pesada, así como las secuencias humanas de cadena pesada.
- Las crías se genotipan y se selecciona una cría heterocigota para un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un fragmento genómico ectópico de ratón que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón para caracterizar la expresión y fertilidad del gen ADAM6 de ratón.
- LISTADO DE SECUENCIAS**
- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Animales no humanos humanizados con loci restringido de cadena pesada de inmunoglobulina
- <130> 8000A-WO
- <140> TBA
- <141> Presentado en este documento
- <150> 61/658.466
- <151> 12/06/2012
- <150> 61/663.131
- <151> 22/06/2012
- <160> 77
- <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
- <210> 1
- <211> 754
- <212> PRT
- <213> *Mus musculus*

ES 2 759 617 T3

<400> 1

Met	Leu	Ser	Leu	Thr	Trp	Gly	Met	Arg	Leu	Glu	Arg	Pro	Val	Val
1							5			10				15
Pro	Arg	Val	Leu	Leu	Leu	Phe	Ala	Leu	Trp	Leu	Leu	Leu	Val	
							20			25				30
Pro	Val	Trp	Cys	Ser	Gln	Gly	His	Pro	Thr	Trp	Arg	Tyr	Ile	Ser
							35			40				45
Glu	Val	Val	Ile	Pro	Arg	Lys	Glu	Ile	Tyr	His	Thr	Lys	Gly	Leu
							50			55				60
Ala	Gln	Arg	Leu	Leu	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Phe	Arg	Gly	Gln	Arg
							65			70				80
Ile	Ile	His	Leu	Arg	Arg	Lys	Thr	Leu	Ile	Trp	Pro	Arg	His	Leu
							85			90				95
Leu	Thr	Thr	Gln	Asp	Asp	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Met	Glu	Tyr	Pro
							100			105				110
Phe	Pro	Val	Asp	Cys	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Leu	Glu	Gly	Ile	Leu
							115			120				125
Ser	Met	Val	Thr	Val	Asp	Thr	Cys	Tyr	Gly	Gly	Leu	Ser	Gly	Val
							130			135				140
Lys	Leu	Asp	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Ile	Lys	Pro	Leu	Asn	Asp	Gln
							145			150				160
Ser	Phe	Glu	His	Leu	Val	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Glu	Ser	Asp	Asp
							165			170				175
Gly	Pro	Met	Asn	Ala	Trp	Lys	His	Trp	Ser	His	Asn	Thr	Gly	Ser
							180			185				190
Ser	Ser	Arg	Leu	Glu	Tyr	Ala	Asp	Gly	Ala	Pro	Arg	Leu	Ser	Ser
							195			200				205
Asn	Tyr	Ala	Thr	His	Pro	Ala	Ala	Ile	Lys	Gly	His	Phe	Gln	Ala
							210			215				220
His	Ser	Val	Tyr	Ser	Ala	Ser	Gly	Gly	Asp	Lys	Leu	Ser	Ser	Thr
														Val

ES 2 759 617 T3

225	230	235	240												
Glu	Tyr	Leu	Phe	Lys	Val	Ile	Ser	Leu	Met	Asp	Thr	Tyr	Leu	Thr	Asn
245															255
Leu	His	Met	Arg	Tyr	Tyr	Val	Phe	Leu	Met	Thr	Val	Tyr	Thr	Glu	Ala
260															270
Asp	Pro	Phe	Ser	Gln	Asp	Phe	Arg	Val	Pro	Gly	Gly	Gln	Ala	His	Thr
275															285
Phe	Tyr	Glu	Arg	Val	Phe	Tyr	Ala	His	Phe	Arg	Pro	Asp	Ala	Gly	Ala
290															300
Ile	Ile	Asn	Lys	Asn	Ser	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Val	Asn	Pro	Ala	Glu
305															320
Arg	Ser	Ile	Cys	Ser	Pro	Ser	Ala	Leu	Ile	Cys	Leu	Gly	Gln	His	Gly
325															335
Arg	Asn	Pro	Leu	Phe	Leu	Ser	Ile	Ile	Thr	Asn	Arg	Val	Gly	Arg	
340															350
Ser	Leu	Gly	Leu	Lys	His	Asp	Glu	Gly	Tyr	Cys	Ile	Cys	Gln	Arg	Arg
355															365
Asn	Thr	Cys	Ile	Met	Phe	Lys	Asn	Pro	Gln	Leu	Thr	Asp	Ala	Phe	Ser
370															380
Asn	Cys	Ser	Leu	Ala	Glu	Ile	Ser	Asn	Ile	Leu	Asn	Thr	Pro	Asp	Leu
385															400
Met	Pro	Cys	Leu	Phe	Tyr	Asp	Arg	His	Val	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Ser	Leu
405															415
Thr	Tyr	Lys	Phe	Cys	Gly	Asn	Phe	Lys	Val	Asp	Asn	Asn	Glu	Gln	Cys
420															430
Asp	Cys	Gly	Ser	Gln	Lys	Ala	Cys	Tyr	Ser	Asp	Pro	Cys	Cys	Gly	Asn
435															445
Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Pro	Gly	Ser	Ile	Cys	Asp	Lys	Glu	Leu	Cys	Cys
450															460
Ala	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Leu	Cys	Arg	Pro	Ile	Gln
465															480
Asn	Ile	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Tyr	Cys	Ser	Gly	Ser	Lys	Phe	Ile	Cys
485															495
Pro	Asp	Asp	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asp	Gly	Thr	Pro	Cys	Ser	Glu	Glu	Gly
500															510
Tyr	Cys	Tyr	Lys	Gly	Asn	Cys	Thr	Asp	Arg	Asn	Ile	Gln	Cys	Met	Glu
515															525
Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Ala	Lys	Asn	Ala	Asn	Ile	Lys	Cys	Tyr	Asp	Ile
530															540
Asn	Lys	Gln	Arg	Phe	Arg	Phe	Gly	His	Cys	Thr	Arg	Ala	Glu	Ser	
545															560
Leu	Thr	Phe	Asn	Ala	Cys	Ala	Asp	Gln	Asp	Lys	Leu	Cys	Gly	Arg	Leu
565															575
Gln	Cys	Thr	Asn	Val	Thr	Asn	Leu	Pro	Phe	Leu	Gln	Glu	His	Val	Ser
580															590
Phe	His	Gln	Ser	Val	Ile	Ser	Gly	Val	Thr	Cys	Phe	Gly	Leu	Asp	Glu
595															605
His	Arg	Gly	Thr	Glu	Thr	Ala	Asp	Ala	Gly	Leu	Val	Arg	His	Gly	Thr
610															620
Pro	Cys	Ser	Arg	Gly	Lys	Phe	Cys	Asp	Arg	Gly	Ala	Cys	Asn	Gly	Ser
625															640
Leu	Ser	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Cys	Thr	Pro	Glu	Lys	Cys	Asn	Phe	Arg
645															655
Gly	Val	Cys	Asn	Asn	Arg	Arg	Asn	Cys	His	Cys	His	Phe	Gly	Trp	Ser
660															670
Pro	Pro	Lys	Cys	Lys	Glu	Glu	Gly	His	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Ser	Gly
675															685
Ser	Pro	Pro	Val	Gln	Arg	Arg	Ile	Ile	Lys	Gln	Asn	Leu	Glu	Pro	Val

ES 2 759 617 T3

690	695	700
Val Tyr Leu Arg Ile Leu Phe Gly Arg Ile Tyr Phe Leu Phe Val Ala		
705	710	715
Leu Leu Phe Gly Ile Ala Thr Arg Val Gly Val Thr Lys Ile Phe Arg		
725	730	735
Phe Glu Asp Leu Gln Ala Ala Leu Arg Ser Trp Gln Glu Gln Ala Lys		
740	745	750
Asp Lys		

<210> 2

<211> 756

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 2

Met Leu Ser Leu Thr Trp Gly Met Arg Leu Val Glu Arg Pro Val Val		
1	5	10
Pro Arg Val Leu Leu Leu Phe Ala Leu Trp Leu Leu Leu Val		
20	25	30
Pro Val Trp Cys Ser Gln Gly His Pro Thr Trp Arg Tyr Ile Ser Ser		
35	40	45
Glu Val Val Ile Pro Arg Lys Glu Ile Tyr His Thr Lys Gly Leu Gln		
50	55	60
Ala Gln Arg Leu Leu Ser Tyr Ser Leu His Phe Arg Gly Gln Arg His		
65	70	75
Ile Ile His Leu Arg Arg Lys Thr Leu Ile Trp Pro Arg His Leu Leu		
85	90	95
Leu Thr Thr Gln Asp Asp Gln Gly Ala Leu Gln Met Asp Tyr Pro Phe		
100	105	110
Phe Pro Val Asp Cys Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Glu Gly Ile Pro Gln		
115	120	125
Ser Met Val Thr Val Asp Thr Cys Tyr Gly Gly Leu Ser Gly Val Met		
130	135	140
Lys Leu Asp Asp Leu Thr Tyr Glu Ile Lys Pro Leu Asn Asp Ser Gln		
145	150	155
Ser Phe Glu His Leu Val Ser Gln Ile Val Ser Glu Ser Asp Asp Thr		
165	170	175
Gly Pro Met Asn Ala Trp Lys His Trp Ser His Asn Thr Gly Ser Pro		
180	185	190
Ser Ser Arg Leu Glu Tyr Ala Asp Gly Ala Pro Arg Ile Ser Ser Lys		
195	200	205
Asn Tyr Ala Thr His Pro Ala Ala Ile Lys Gly His Phe Gln Ala Thr		
210	215	220
Asn Ser Val Tyr Asn Ser Ala Ala Gly Asp Lys Leu Ser Ser Thr Val		
225	230	235
Gly Tyr Leu Phe Gln Val Ile Ser Leu Met Asp Thr Tyr Leu Thr Asn		
245	250	255
Leu His Met Arg Tyr Tyr Val Phe Leu Met Thr Val Tyr Thr Asn Ser		
260	265	270
Asp Pro Phe Arg Leu Glu Phe Ala Val Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Asn		
275	280	285
Tyr Tyr Val Ser Val Phe Tyr Asn Lys Phe Lys Pro Asp Ala Gly Val		
290	295	300
Leu Leu Asn Lys Tyr Gly Pro Gln Asp Asn Gln Val Asn Pro Ala Glu		
305	310	315
Arg Ser Ile Cys Ser Ser Leu Ala Leu Ile Cys Ile Gly Lys Tyr Asp		

ES 2 759 617 T3

	325	330	335
Arg Asn Pro Leu Phe Leu Ser Pro Ile Ile Thr Asn Arg Val Gly Arg	340	345	350
Ser Leu Gly Leu Lys Tyr Asp Glu Gly Tyr Cys Val Cys Gln Arg Arg	355	360	365
Asn Thr Cys Ile Met Phe Arg His Pro Gln Leu Thr Asp Ala Phe Ser	370	375	380
Asn Cys Ser Leu Ala Glu Ile Ser Asn Ile Leu Asn Thr Pro Gly Leu	385	390	400
Met Pro Cys Leu Phe Tyr Asp Arg His Val Tyr Tyr Asn Thr Ser Leu	405	410	415
Thr Tyr Lys Phe Cys Gly Asn Phe Lys Val Asp Asn Asp Glu Gln Cys	420	425	430
Asp Cys Gly Ser Gln Lys Ala Cys Tyr Ser Asp Pro Cys Cys Gly Asn	435	440	445
Asp Cys Arg Leu Thr Pro Gly Ser Ile Cys Asp Lys Glu Leu Cys Cys	450	455	460
Ala Asn Cys Thr Tyr Ser Pro Ser Gly Thr Leu Cys Arg Pro Ile Gln	465	470	480
Asn Ile Cys Asp Leu Pro Glu Tyr Cys Asn Gly Thr Lys Tyr Ile Cys	485	490	495
Pro Asp Asp Thr Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Pro Cys Ser Glu Asp Gly	500	505	510
Tyr Cys Tyr Lys Gly Asn Cys Thr Asp Arg Asn Ile Gln Cys Met Glu	515	520	525
Ile Phe Gly Val Ser Ala Lys Asn Ala Asn Ile Lys Cys Tyr Asp Ile	530	535	540
Asn Lys Gln Arg Phe Arg His Cys Thr Arg Ala Glu Glu Ser	545	550	560
Leu Thr Phe Asn Ala Cys Ala Asp Gln Asp Lys Leu Cys Gly Arg Leu	565	570	575
Gln Cys Thr Asn Val Thr Asn Leu Pro Tyr Leu Gln Glu His Val Ser	580	585	590
Phe His Gln Ser Ile Ile Ser Gly Phe Thr Cys Phe Gly Leu Asp Glu	595	600	605
His Arg Gly Thr Glu Thr Thr Asp Ala Gly Met Val Arg His Gly Thr	610	615	620
Pro Cys Ser Lys Ser Lys Phe Cys Asp Gln Gly Ala Cys Ser Gly Ser	625	630	640
Leu Ser His Leu Gly Tyr Asp Cys Thr Pro Glu Lys Cys Ser Phe Arg	645	650	655
Gly Val Cys Asn Asn His Arg Asn Cys His Cys His Phe Gly Trp Lys	660	665	670
Pro Pro Glu Cys Lys Glu Glu Gly Leu Ser Gly Ser Ile Asp Ser Gly	675	680	685
Ser Pro Pro Val Gln Arg His Thr Ile Lys Gln Lys Gln Glu Pro Val	690	695	700
Val Tyr Leu Arg Ile Leu Phe Gly Arg Ile Tyr Phe Leu Phe Val Ala	705	710	720
Leu Leu Phe Gly Ile Ala Thr Arg Val Gly Val Thr Lys Ile Phe Arg	725	730	735
Phe Glu Asp Leu Gln Ala Thr Leu Arg Ser Gly Gln Gly Pro Ala Arg	740	745	750
Asp Lys Pro Lys			
	755		

<210> 3

<211> 16790

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

5

<400> 3

taactataac ggtcctaagg tagcgaggga tgacagattc tctgttcagt gcactcagg 60
 tctgcctcca cgagaatcac catgccctt ctcagaactg tgttctgtgc agtgcctgt 120
 cagtgaaat ctggagagca tgctccatg agcttgttag tagtatatct agtaagccat 180
 ggcttgtgt taatggtgat gttctacata ccagttctct ggcttaataa tgaggtgatg 240
 attctatgtt cctgtAACGC ttcctcaact gggtcctaag tcttccttca ctccatctat 300
 tcctctaagg aatgatcctg aaaatccccat cacaactat aggagatggg aaccataaa 360
 aaacacagtg acaaagaggt gggAACGcat cagggttcag gaaccatatt taaaaaagat 420
 atcgaaata acttcttaaa agagatatac acaaatctcc attaatacgg agaccagagg 480
 cctaaggctc agaaccatg gtggctcaag gtctcctgtc acccgaggag caaacgtaga 540
 gcagtttcta atgatttatt taaaatatac aatcaaaaatc accagtttgc aattttgaaa 600
 gattatttc agcaatgca caacatcagg tgggtccgag tccaaacacgt cttatgtccc 660
 atgatataaa caaaggccat ccagaactgt ggactggagt tctaccttgtt cccctaata 720
 cattcagatt tttttccat tctctttatc tttagggaga cagggggctt actcatttt 780
 cttgtcctt gcttgcctt gccaagaacg taaagcagct tgcaagtctt caaacctaaa 840
 tatcttagta actcctacac gagttggcaat gccaaagagc agtgcaccaa agaggaagta 900
 aatacgcacca aagagtattc taaaatacatac tactggctct aggttctgtt ttattatgcg 960
 ccttgaacc ggaggggacc cactgtctat gctcccactg tgcctctt cttgcactt 1020
 tggagggctc caaccaaat ggcaatggca attccogacga ttgttacaca ctccctgtaa 1080
 attgcatttt tctgggggtgc agtcataacc caaacggagat aaacttccat tgcaagctcc 1140
 tcgatcacag aacttacccc ttgaacacgg ggtaccatgt ctcaccaatc cagcatctgc 1200
 ttttctgtc ccacgatgtt catcaagccc aaaggcaggta accccagaga taaccgattt 1260
 atggaatgaa acatgttctt gcaaaaatgg aagattggtg acatggtagt actgcaacct 1320
 tccacacagc ttgtcctgtat cagcacaaggc attgaatgtg aggcttctt ctgtctagt 1380
 acaatgccc aatcgaaacc gttttttgtt gatgtcatag cacttaatat tagcattttt 1440
 agcacttaca ccaaagattt ccatgcattt tatgttgcga tcagtgcagt taccttata 1500
 gcaagtaaccc tettctgagc atgggttccc atcttgcaga taagtgtcat ctgggcaaat 1560
 gaacttagag ccactacagt actctggaaatc acacatatg ttctggatag gtctgcagag 1620
 tgtcccagaa ggactgtaaat tgcaatttgc acagcataat tctttatcac aatgtctacc 1680
 aggtgttaac ctgcaatcat ttccacagca gggatctgaa taacatgcct tttgggagcc 1740
 acagtcacac tgctcatttt tatctacttt gaagtttcca caaaacttat aagtcaatga 1800
 tgtattataa taaacatgac ggtcatagaa aagacatggc atcagatcag gagtattaag 1860
 tatgttgcctt atctctgcaaa gggacaattt gctgaaagca tctgttaattt gaggattttt 1920
 gaacatgatg caggtgttcc ttctctggca gatacagttac ccctcatcat gttttaggcc 1980
 taaactcctt ccaacacgat tggttattat aatagataaa aataaaggat ttgcaccatg 2040
 ttgaccaaga caaatttaggg ctgagggaga acatatactc ctctcagctg gattaacagc 2100
 atcatctcctt ggcgaatttct tgtaattat agctcctgca tcaggcctaa aatgagcata 2160
 aaatactctc tcatagaaatg tatgacgcctg ccctcctgga actcggaaaat ttgtgaaaa 2220
 tggatcagcc tcggtatatac cagtcatgag aaagacatag taccgcatac gaagattgg 2280
 cagataggtg tccattaaac taatgacttt aaacaaatac tcaacagtag atgaaaagttt 2340
 gtcacctcca gaagcactat atacagaatg gtttgcctt aagtggcctt ttatagcagc 2400
 tggatgtgtt gctgttttt tactagatag tctgggagct ccatctgcattt attccaaatct 2460
 ggaggaggga gaacctgtat tatggcttcca gtgcctccat gcattcatag gcccgtgtc 2520
 atcagactca gatactatct gagaaaacaag gtgttcaaaatg ctctgtgaat cattgagggg 2580
 tttgatttca taggttaaggat tatccaactt tatgaccctt gacaggcccc cataacaatgt 2640
 atccacagtgc accatggatt gcaggatccc ctccaggttag ccaatatact aacaatctac 2700
 aggaaaaaaat gggtaactcca tctgtaaaggc tccttggtca tcttgagttt tcagcaacaa 2760
 gtgtctggc caaatgagtg tctttctccg caggtggatg atatgtctct ggccccggaaa 2820
 acgcaagctc tacgagagca gtctttgtgc ttgaagtctt ttggatgtgtt agatctcctt 2880
 ccgaggaata accacctccg atgagatgtt acgccaagtg ggatggcctt gagaacacca 2940
 gactggaacc aggaggagca gccagagtgc aaatagcaag aggaggaccc tggggaccac 3000
 aggttttcc actagcctca tgccccaggt cagagataac atcctgggtg gagctaaactc 3060
 cctctgctgtt ggccactgccc ttgttcttagaa aataactgaca gaggactaaa aacctcctca 3120
 ggctcccaac ctaagtggttt acccagacaa ctggagttt gtaacagtc ctgggtgtgg 3180

caggaattga gtctgaatgt gttagctgag gttgaggta aatattgtca aaaggatgt 3240
 ctataaatgt gcctggacaa gaaaagtcag aagcagcaag gagtgtctc gacaggctca 3300
 atcctttctt ttctttttt gaagttcaaa atatcattc cacgtaatg tatttggttc 3360
 ccagtgtcac tctgggtctc tttcttagag tcaatatttc tttatatctt ggctcatgtt 3420
 tttcacagtt gttctaactt cttgtttgt tttgtttgt tgtttggtt aaagtttagaa 3480
 gtaaaatactg tctatattag ccttttagct ataaatgatt gtttttattt cttctaataca 3540
 tgtttgggtt gagttttgtt taaactattt acaaatacgat ttttttttc cttttgggtg 3600
 ttgcgtcggaa gtttggagct ttctgttaat attgtgtgt tgtttctcca atattattag 3660
 acctgagaat tctacctggg tacctgtgaa ctccagaatt tttaaaaatt ccatcttgc 3720
 ggaacattat ctctgacccc gtctgaggcc gaagtggctg tccccctcca accttttagta 3780
 tcttttttc ctgactattt ggatttctt aagcaatcag gctgtgggt tctcagcagt 3840
 gagaccagta gactgtcggt atgaacgtcg aagagtctgc cacacactcc gggttcatca 3900
 acagtgcctt cgctctctt actttgttag aaggaaatgc agctctgag ttttctccaa 3960
 gaaatcattt atgaaaagggtt gaaagatgg gtatcacccg gaggcatgaa caagccctgg 4020
 ctcagacacy tgagcaaggctt ctacagcccc aaagataggc tgccctgcaa catgtattta 4080
 taagatagga gaaaaaaaaatgg ggttagttgg ggggttcatca acttacttcc tctcaaacat 4140
 atatatctca tctaagtgtg cagggaaaaa ctctgttagaa ctactggat acctgctcac 4200
 ccccaggagc ctcatgaata agtctctgtc tctgcctgtt agccatgagc attactgcac 4260
 ctgataaccc tgcagctcc taggaaagag ggaggaatgt acttggcccc tgcgtggta 4320
 aggttaagagg agataaaatcc ctctcattttag attagggtga gaggggtcat gtgcctatc 4380
 attggtgacc cagttggac atgggtttt accaaatgc tcactctgag gttctgtgt 4440
 ccaccaggctt gaactcccat atccatcatg gacataggac aacaccaagc agaaggaggt 4500
 ttttagacta aactgaagga cagagatgcg gtttctaaac aactagggag tgccagggcc 4560
 agcctctcta accactatacg acactgtgg agtctgttcaaaagagaga ttactcaagg 4620
 tccttagcac tgattacaga gcatatctca gatgcctctt gctgaccaga tgcgttttgc 4680
 cataatctgc tstatccatg tcagaaaatt gatgccacat agccaatgtt actttcagga 4740
 acagacgatt taaaaacagg cagagatgt tgagagaaag gagaaggaga gagagaaggg 4800
 agagggagag aagagagagg gagacggaga agggaaagagg gagaaggaga aggagagaag 4860
 gggcatggac agagggaggg acagaaggag agaggagata gaggggggaa taaggaagaa 4920
 gggagggagg gagagagaga gaaggctaa gtttccata cctgggtccc aataacctt 4980
 ataacccaaag cacatggttt cacatatcac aatgcgggtt ggatatacat aactgtaaat 5040
 acttgtaaaataatggggc tgagatctgg gtttttcatg atagttcaaa agtcacccgt 5100
 ctgactaaaa cttccactg gcccattcttcc agttccataa tctgagggtt tcaaatttcc 5160
 cactaagtgt gtttagaaag atctccaccc ttttgcctt gtctccagt gccccaccta 5220
 cgttctggcc tcccacatct gatgtcttct cagtgtattt ggcctgcct gtcacacagc 5280
 tacaaaacccc ttccctataat gagctctgtg ctgagccatc atccatcatc aatccaccc 5340
 aagcagatgt ttgttttattt tttctgtgtt ccatactaca gagaaagggtt aggcatgttag 5400
 aagctgaago atctcaccc attccaaagca ccctcagtttctt ctaaatgtgc ccccttgc 5460
 ccagaagtgc aacccatcaagc atctttattt cattcatctt agagggccac atgtgtgt 5520
 gtgttataag atgaaaatttta aagcattaaat tattccatc aagccatta aacaagccaa 5580
 aaacattcat cagtcattcc catggaaacctt ctgaagcatc ttctgtctt aacccctgggt 5640
 tttccaggcc tgctctggc tcacaggagc tgctctgtt accagccata taaaggcaga 5700
 cctatcatcataa ttacaccaga ctcttcacca tagactataa aagccagaat atccctggaca 5760
 gatgttatac agaaaactaag agaacacaaaaa tgccagccca ggctactata cccagcaaaa 5820
 ctctcaattt ccattcgatgtt agaaaccaag atattccattt acaagtccaa atttacacaa 5880
 tatctttcca taaatccaccc cctacaaaagg atagcagatg gaaaactcca acacaggtag 5940
 gaaaactaca cccttagaaag agcactaaag taatcatctt tcaacacact caaaaagaaga 6000
 taaccacaca aacataatcc caccctctaaac aacaaaaataa aagtagggcaaa caatcatat 6060
 tccttaatat ctctttttaac atcaatggac tcaattctcc aaaaaaaaatgcatgactaa 6120
 cagactgaat acataaaacag gacacagcat tttgctgtcat aaagccaaaca cagcgttact 6180
 ttttttttcc taaatgacat tttttttagt atattgttctt tattgacatt tcaaattgtt 6240
 tcccttttcc tggtttaccc tctgaaatcc cctatctcc cccctccccc ctgctcacca 6300
 atccacccac tcccacttcc agggccctggc aatcccttat attgggcat agagccttca 6360
 caggaccaag gtactctccct tgcattgtatg accaactagt ccattctctg ctacaaatgc 6420
 agcttagatct atgagtccca ccatgttttcc ttttgggtgtt ggtttcatgc cagggagctc 6480
 ttggagtagt gattgggtca tattgttgg tctccatgg ggttacaaaaa cccttcaact 6540
 tcttgggtcc ttctctggc tgcctcattt gggacctgtt gcgaagtccaa atggatgact 6600
 gtgagcatcc acttctgtat ttgccaggca ctggcagagc ctctcagaag acagctatata 6660

caagatcctg gcagcaagct cttgtggta tccacaaaag tgtctggtg ttgtctatgg 6720
gatggatccc caaaggggca gtctctggat ggtcatttc tcagtctctg ttccacactt 6780
tgtctctta actccttcca tgactatttt attcctccct ctaagaagga ccgaagtatt 6840
catactttgg tcttccttct tgaaaattcat gtgtttgtg aattgtatct ttgatattcc 6900
gaacttctgg gctaataatcc acttatacgat ggtgaatat catgtgttt ctatgtatg 6960
tgagttaccc cactcaggat gatatctcc agaaccatcc atttgtctaa gaatttaatg 7020
aattcattgt ttttaatagc tgaggagtag tccattgtgt aaatgtacca cattttctgt 7080
accattgtt ctetggaggg acatctgggt tctttaaagg ttctggacat taaatataag 7140
gctgetatgg aaatagtggaa gaatgtgtcc ttattacatg ttggagcatc ttctgggtat 7200
atgcccaggaa gtgttattgc tggatctct gatagacta tgtccaaattt tctgaggaac 7260
tgccaaactg attacagag tggttgtacc agttgcaat tccaccagca atggagaaat 7320
gttcccccttc ctccacatcc tcaccaacat ctgctgtcac ctaatattgt tcttagtgat 7380
tcagacagggt gtgagggtggaa atatcagggt tgggtggcat ttccctgtatc actagtgtata 7440
ttgaaaaaaa ttttaagtgt ttctcagcca ttcaagtattc ttcaagtgtg aattcaactgt 7500
ttagctctgt actcagggtt ttttaatagg gttatgggt ttctggagt ctaacgtctt 7560
gaattcttc tatataattgg atattagccc tctgtcataat ttaggattgg taaagatctt 7620
tcccaatatg ttggctgcct ttttgtgtcc ttgccttac agaacctttt taattttatg 7680
aggtcccatt tgctaattct tcattttaca gcacaagcoa ttgggttct gtcaaaaaat 7740
cttccccctt gaaccctatc ttcgaggatc ttccccactt tctcctctat aagtttcagt 7800
gtctcttatta ttgtgtctgag gggtaaccgaa gtctcttattc cgaagttcctt attctctaga 7860
aagtatagga acttctcgcg cgtctgcctt ccgaggccctc cgcgcgggtt ttggcgccct 7920
cccgccggcg ccccccctctt cacggcgagc gctgccacgt cagacgaagg ggcagcgag 7980
cgctctgtatc ctcccgccccg gacgctcagg acagcgcccc gctgctata agactcgcc 8040
ttagaacccc agtatacagca gaaggacatt ttaggacggg acttgggtga ctctagggca 8100
ctggttttctt ttcagagagcg cggAACAGGC gaggaaaagt agtcccttct cggcgtattct 8160
gcggagggat ctccgtgggg cggtgaacgc cgatgattat ataaggacgc gccgggtgt 8220
gcacagctag ttccgtcgca gccgggattt ggtcgcgggt tcttgggttggatcgtgt 8280
gatcgtaact tggtaggttag cgggctgtg ggctggccgg ggctttctg gccggccggc 8340
cgctcggtgg gacggaaagcg tggtaggaga ccgccaagggg ctgtatctg ggtcccgag 8400
caagggttgcctt ctgaactggg gttgggggg agcgcagcaa aatgggggtt gttcccgag 8460
cttgaatggaa agacgcttgtt gaggcgggct gtgagggtcg taaaacaagg tggggggcat 8520
ggtggccggc aagaacccaa ggtcttgagg ctttcgtctaa tgccggaaag ctcttattcg 8580
ggtgagatgg gctggggcacatctgggca ccttgacgtg aagttgtca ctgactggag 8640
aactcggttt gtctctgtt gcccggccgg cagttatggc ggtccgttgc ggcagtgcac 8700
ccgtacccctt gggagcgccg taatgcagggtggggccacc tgccgttagg tggcggttag gctttctcc 8760
gcaggggttcg ggcctagggtt aggtctccctt gaatcgacag ggcgggacc tctgggtgagg 8820
ggagggataa gtgaggcgctc agttcttttgcgttta tgcgttttgcgttca 8880
gctgaagctc cggttttggaa ctatcgctc ggggttggcg agtgtttt gtaagttt 8940
ttagggcacct tttggaaatgt aatcattttgg gtcaatatgt aattttcagt gtagactag 9000
taaattgtcc gctaaattctt gcccgtttt ggcttttttggatcgtcc tagattgggaa 9060
acccgggtct ctogaattgt tgacaattaa tcatcgccat agtataatcg catgtataaa 9120
tacgacaagg tgaggaacta aaccatggaa aacgctgaatcaccgcgtc gtcgtgtcg 9180
aagttctga tggaaaatgtt cgacagcgctc tccgacccgtga tgccgtctc ggagggcgaa 9240
gaatctcggtt ctccatcgatc cgatgttagga ggcgttggat atgtccctgcg ggtaaatagc 9300
tgccgcgtatg gttctacaa agatcgatc gtttacccgttgc accttgcate ggcggcgctc 9360
ccgattccgg aagtgtttgtt catggggaa ttccagcgaga gcctgacactt ttgcacatctcc 9420
cgccgtgcac agggtgtcac gttgcaagac ctgcctggaa ccgaactgccc cgcgttctg 9480
cagccggctcg cggaggccat ggtatcgatc gtcggcccg atcttagccaa gacgagcg 9540
ttcggcccat tcggaccgca aggaatcggtt caatacacta catggcgatc ttccatcg 9600
gcgattgtctg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac cgtcagtgcg 9660
tccgtcgcc aggtctcgatc tgagctgtatg ctttggcccg aggactgccc cgaagtcgg 9720
cacctctgtc acgeggattt cggctccaaac aatgtctctgatc cggacaatgg cccataaca 9780
gcggtcattt gactggagcgatc ggcgtatcc aatacgaggt cggcaacatc 9840
ttcttctggaa ggccgtgggtt ggtttgtatg gggattccca aatacgaggt cggcaacatc 9900
catccggagc ttgcaggatc ggcgtatcc cggccgtata tgctccgtatc tggctttgac 10020
caactctatc agagcttgggt tgacggcaat ttgcgtatgatc cagcttgggc gcaagggtcg 10080
tgcgacgcaat tcgtccgatc cggagccggg actgtcgccc gtacacaaat cggcccgccaga 10140

agcgcggccg tctggaccga tggctgtgt aagaatctcg ccgatagtgg aaaccgacgc 10200
 cccagcactc gtccgaggc aaaggaaatag ggggatccgc tgtaagtctg cagaaattga 10260
 tgatctatta aacaataaag atgtccacta aaatggaaat ttttctgtc atactttgtt 10320
 aagaagggtg agaacagagt acctacattt tgaatggaaag gattggagct acgggggtgg 10380
 gggtgggtg ggatttagata aatgcctgct cttaactgaa ggctctttac tattgctta 10440
 tgataatgtt tcatagttgg atatcataat taaaacaagc aaaaccaaata taaggccag 10500
 ctcattcctc ccactcatga tctatagatc tatacatc tcgtggatc attgttttc 10560
 tcttatttcc cacttggg ttctaaatgtac tgggtttcc aaatgtgtca gtttcatagc 10620
 ctgaagaacg agatcagcag cctctgttcc acatacacatt catttcgtt attgttttc 10680
 caagttctaa tccccatcaga cctcgacctg cagcccctag agaagttccat attccgaat 10740
 tcctatttcc tagaaagtat aggaacttcc tagggttaa acccgccgtg gagctctgt 10800
 gtgggaacgc ttcatgttcc aggaaccata tgatttattt aaaatataga atcaaaaatga 10860
 ccaatttgca gtttggaaag atttatttccaa gtgtaaagcat tagcaatgca ccaacatcag 10920
 gtgatttctg aatccaacac gtcttatgtc ctcatgatataaaaaaaa aaaaggccat 10980
 ccagaactgt gaacttgaat tctaccttgt tccctactga catttcagatt ttctttttt 11040
 catttctttt atcttacagg agacaggagg ggagggtctaa ctcattttac tttggcttgc 11100
 cccttgcgtgg tccctggccca gaacgtaaag tagcttgcctt gtcttcaat ctaaaaatct 11160
 tagtaactcc tacacgagtg gcaatgccaa agagcagttgc aacaaagagg aagtaaatac 11220
 gaccaaaagag tattcttaaa tacaccactg gctcttgcattt ttgttttattt gtgtgcctt 11280
 gaactggagg ggaccactg tctatgctcc cacttagtcc ctcttcttgc cactctggag 11340
 gcttccaacc aaaatgacaa tggcaatttcc gatgatttgc acacacttcc ctaaaactgc 11400
 atttttctgg ggtgcagtc taacccaaat gagataaaact tccactgca gctccttgc 11460
 cacagaacctt actttggag caggggtac catgtctcac catttcagca tctgttgcattt 11520
 ctgtcccacg atgttcatca agccaaatgc aggttaaacc agagataatc gattgttgc 11580
 atgaaacatg ttcttgcaaa tatgaaagat tggtgcattt ggtacactgc aaccttccac 11640
 acagcttgc tctatcaga caagcattga atgtgaggtt ttcttctgtc ctgtacaat 11700
 gcccaaatcg aaaccgttgtt ttgttgcattt catagcactt aatattagca ttcttagcac 11760
 ttacaccaaa gatttccatg cattgtatgt tgcatgttgc aggttacactt ttatagcagt 11820
 aaccatcttc tgagcatggt gtcccatctt gcagataaagt gtcatctggg caaatgtatt 11880
 tagtccctt acagacttctt ggaagatcac atatgttgc gataaggcttgc cagagtgtcc 11940
 cagaaggact gtaagtgcac tttgcacagc ataattctt atcacaaatgc ctaccagggt 12000
 ttaacactgca atcatttccaa cagcagggtt ctgaataaca tggcttttgg gagccacagt 12060
 cacactgctc atcgatctt acttgcattt ttccacaaaaa cttataagtc aatgtatgtat 12120
 tataataaaac atgacggcata tagaaaagac atggcatcag accaggagta ttaagtatgt 12180
 tgcttatctc tgcaaggaa caattgtgtc aagcatctgt taattgagga tggctgaaca 12240
 taatgcaggt gttcttctc tggcagacac agtacccctc atcatattttt aagcctaacc 12300
 tccttccaac acgattgggtt attataggag ataaaaataa aggatttgcata tcatatttac 12360
 caataacaaat tagggctaaag gaagaacata tactcctc agctggatta acctggttat 12420
 cttgtggccc atacttattt agtaaaactc ctgcattcagg cttaaattta ttataaaaaga 12480
 ctgacacata gtaattataa gccgaccctc ctggaaatgc aaactcaagt cgaaatggat 12540
 cagaattgggtt gtacacagtc atgagaaaga catagtaccg catatgaaga ttggcagat 12600
 aggtgtccat taaactaatg acttgcacaa aatacccaac agtagatgaa agtttgcac 12660
 ctgcacatcata attatataca gaattgggtt ctggaaatgc gcctttata gcagctggat 12720
 gtgtacgttgc tttcttacta gatattctgg gagctccatc tgcatattcc aatctggagg 12780
 agggagaacc tggattatgg ctccagtgct tccatgcatt cataggccct gtgtcatcag 12840
 actcagatac tatctgagaa acaagggtttt caaagctctg tgaatcatttgc aggggttttgc 12900
 tttcataggt aaggtcatct aacttcatgc cccctgacag gccccataaa caagtatccaa 12960
 cagtgaccat ggattgtggg atccctccaa ggttagccaaat atagtaacaa tctacaggaa 13020
 aaaagggttata atccatctgt aaggcttccat ggtcatcttgc agtttgcacgc aacaagtgtc 13080
 tggccaaat gagggtctt ctccgcagggtt ggtatgatgc tctctggccc cgaaaatgc 13140
 agctatatgc gaggcttccat tggcttgcattt gtcctttgtt atggtagatc tccttccgc 13200
 gaataaccac ctccgatgag atgtacgc aagtaggttgc gccttgcattt caccagactg 13260
 gaaccaggag gaggccatc agtgaaataa gcaagaggag gaccctgggg accacagggtc 13320
 tttccacttag cctcatgc cagggttgc agtgcacatcctt ggggtggagctt aaatccctct 13380
 gctgtggccca ctgcctggc tagaaaatac tgacagaggaa ctaaaaacactt cctcaggctc 13440
 ccaacctaag tggttacccca gacaactggaa gtttaggttgc agtcaactggg tggcagga 13500
 attgagtctg aatgtgttag ctgggttgc ggttaaatat tggtaaaaagg gatgtctata 13560
 aatgtgcctg gacaagaaaaa gtcagaagca gcaaggagtg tctctgacatcct 13620

ttctttctt ttttgaagt tcaaaatatc atttccacgt gaatgtattt ggttccccagt 13680
 gtgactctgg gtctctttct aggagtcaat atttctttat atctggctc atgtttctca 13740
 cagttgttct aatttcttgt tttgtttgt ttgtttgtt gaacgttagt agtaaaatact 13800
 gtctatatta gccttttagc tataaatgat tggttttatt tcttctaatac atattttgtt 13860
 tgagtttgg ttaaactatt tacaaatgag tttttttttt ttccctttgg gtgttgctcg 13920
 aaagtttggc gctttctgtt aatattgtgt tgttatTTT ccaatattat tagacctgag 13980
 aattctatct gggcacctgt gaactctaga atttttaaaa attccatctc ttgggaacat 14040
 tacctctgac cccgtctgag gccgaagtgg ctgtccccct ccaaccttta gtatcttct 14100
 ttccctgacta ttgggatttc ttcaagcaat caggctgatg ggttctcagc agtgagacca 14160
 gtagactgcc ggtatgaacg tcgaagagac tgccacacac tccaggttca tcaacagtgc 14220
 ttccgcgtct ctactttt tagaaggaaa agcagccctc gagttatctc caagaaatca 14280
 ttaatgaaag agttaaaaga tgggtatcac ccggagttca tgacaagcccc tggctcagac 14340
 acgtgagcaa ggtctacacg cccaaagata ggctgcctc caacatgtat ttataagata 14400
 gaagaaaaaa atgggtgggtt ggagggttga tcaacttact tcctctcaaa catatatatac 14460
 tcatctaagt gtgcaggggaa aaactctgtt ggactactgg gattgttatt atcattatta 14520
 ttattattat tattattatt attattatta ttattattaa cttaaggcat ttatttagat 14580
 attttcttca ttagtttca aatgttatac cccggaaacct cctatactct ctccctgccc 14640
 tgctccccaa cccacccact cctacatctt ggccctggca ttcccttata ctgtggcaga 14700
 tgatcttcgt aagaccaaga gccttcctc ccattgtatgg cctacttaggc tatccctttt 14760
 tacatatgca actagagtc cagctctggg gaggtattgc ttatgttata ttgtttttcc 14820
 tcctataggg ttgcagatcc cttagctcc ttgggtactt tctctagctc ctccattggg 14880
 ggccctgtgt tccatccaat agatgactgt gagcatccac ttctgtatTTT gccaggtatt 14940
 ggcatggatc ttactgcacc ttctgaactc tctaaggcgc tttccctggc acctccagga 15000
 gcctcatgaa taagtctctg ctccccctt gtggctatga gcattactgc acctgataca 15060
 ccctgcagct tcctaggaa gaggaggaa gtggcttggc ccctgtctgg ttaaggtaag 15120
 aggagataaa tcccttcata tgaattaggg tgagaagggt catgtctt atcattggg 15180
 accaacttgg ggacatgggc ttatacagtc atactctgtt ggctctgtgt accaccagac 15240
 tgaactccca tatacttacat gcacatagga caacaccaag tagaaggagg tttaggact 15300
 aaactgaagg acagagatgg gtttctaaa caacttaggaa gtgcaggggc cagcctctct 15360
 aaccactata ggacactatg gagtctgggtt aaaaagagag attactcaag gtccttagca 15420
 ctgattacag agcatatctc agatgcctt tgctgaccag atgtatctt gcataatctg 15480
 cctatccaga ttccaaaaat tgatgccaca tagccaagtg gactttcagg aacagacgt 15540
 ttaaaaacag gcagagagat gtgagagaaa ggagaaggag agagagaagg gagaggggaga 15600
 gaagagagag ggagacggag aaggaaagag ggagaaggag aaggagagaa ggggcattgga 15660
 cagagggagg gacagaagga gagaggagat agagaggggg ataaggaaga aaggagggag 15720
 ggagagagag agaaggctaa gtcttccat acctgggtcc caataacctct tataacccaa 15780
 gcacatgggtt tcagatatac caatgcgggtt gggatataga taactgtaaa tacttgtgaa 15840
 aataatgggg ctgagatctg gggtttcat gatagttca aagtactgt actgactaaa 15900
 accttccact gggccatctc cagcttgtt atctgagggt atcaaatttc ccactaagt 15960
 tgtttagaaa gatctccacc ttccatccct agtcttccat tgcccccacct acgttctgtt 16020
 ctcccacatc tgatgtctt tcagtgtattt tggccctgccc tgctccacag ctacaaaccc 16080
 cttectataa tgagctctgt gctgagccat catcctgaat caatccacct taagcagatg 16140
 ttttgcttat ttccctgtt tccatactac agaggaagg taggcattgtt gaagctgagg 16200
 catctcatct cactctaaac accctcagtc tctaaatgtt ccccttgggtt tccagcagtt 16260
 cagcctcaag catctttat tcactctgt tagagggaca catgtctgt agtgttataa 16320
 gatgaaattt aaagcattag ttatcccata caagccaatt aaacaagcca aaaacattca 16380
 tcagtcattc ccatggaaacc tctgaagcat ttccctgctc taaccttgg taggcattgg 16440
 ctgctgtggg atcacaggag ctgtctgtt taccagccata tcctgtccca cgggatttcg 16500
 ttatttagtgg gtgcaggggg gaccgcaaaac ctggaagaaa atgggattgg aagagaaaag 16560
 agaaaacgaag accaagtatac tctttccata tcaaggttca cggttatttag gctgaggtgc 16620
 ctgggtgtaaa gcatgcattc cggggaaatag gaaggggtcg agggggaaatt ttacaaagaa 16680
 caaagaagcg ggcattctgtt gacatgaggg ccgaagtca gctccaggca gccccggctc 16740
 cacccgggtt ggcatttc attacctt tctccgcacc cgacatagat 16790

<210> 4
 <211> 872
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 4

ES 2 759 617 T3

gcaggattta gggcttggtc ttcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60
 gttttcttc tcatacgatc tcaggcttg agctgtaaaa tacccctgcct catgcataatg 120
 caaataaacct gaggtcttct gagataaaata tagatatatt ggtggccctga gagcatcaca 180
 taacaaccac attccttcctc taaagaagcc cctggggagca cagtcatca ccatggactg 240
 gacctggagg ttcccttttgc tggggcagc agctacaggt aaggggcttc ctatcccaa 300
 ggctgaggaa gggatccctgg ttttagttaaa gaggattta ttccccctgt tgccctctcc 360
 acagggtgtcc agtcccaggt gcagctgggt cagtctgggg ctgaggtgaa gaaggctggg 420
 tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480
 tgggtgcac aggccccctgg acaaggcctt gagtggatgg gagggatcat ccctatctt 540
 ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacgaatcc 600
 acgagcacag cctacatggc gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgttattac 660
 tgtgcgagag acacagtgtg aaaacccaca tcctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720
 aggtagctgt gcccggctga ggagatgaca gggtttattta ggttaaggc tgtttacaaa 780
 atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840
 aagataatta ttccattcaa gagtcgtaat at 872

<210> 5

<211> 118

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Arg	Phe	Leu	Phe	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly
1														15	
Gly	Val	Gln	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys
														30	
Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr
														45	
Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly
														50	
50														60	
Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr
65														80	
Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr
														95	
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala
														100	
100														110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg										
						115									

10

<210> 6

<211> 99294

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> sintético

20 <400> 6

aagcttatct ctctgttgct cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
 ctcttccagc ttttgcctcc aacccttcatt ctcttcttcc tttttttttt taaattatat 120
 gttctctgtc tttttaaaaa actttttaaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
 tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caacccacta tcccacccac ccactccac 240
 ttcttggccc tggcattcagc agtgtactga gacatataaa gtttgccacaa ccaatggcc 300

tctcttcca ctgatggccg actaggccat cttctgatac atatgcagct agagacacga 360
 gattctgggg gtactggta gttcatattg ttgttccacc tatagggttg cagatccccc 420
 tagtccttg ggtactttt ctagtcctc cattggggcc cctgtgatcc atccaataga 480
 tgactgttag catccactc tgggtttgtt agggccccaga tagtctaca agagacagct 540
 atatctgggt ccttcagca aaatcttgcgt agtgtatgca acgggttcag agtttggaaag 600
 ctgattatgg gatggatccc cgatggatggc attctctagt tgggtcatcc tttgtctca 660
 gtcacaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgtt tgggtccagg tctaaggagg 720
 ggcaaaatgtt ccacacttt gtcttcattt ttgttgcgtt tcatgtgtt tgcaaattgt 780
 atcttatatc ttgggtattt taagtttgcgt ggctaatatc cacttacatcg tgagtagaca 840
 ttgtgttagt tctttgtga ttgggttacc tcactcagta tgatgccctc caggtccatc 900
 cattgccta ggaatttcat aaattcattt ttttaatag ctcaatgtt ctccatttg 960
 tagatgtacc acatttctg tatttcattt tctgttgcgtt ggcatctggg ttctttccag 1020
 cttctggcta ttataaataa ggctgtctatg aacatagtg agcatgtgac ctcttaccc 1080
 gttggacat cttctggata tatgcccagg agaggtattt ctggatctc cggtagtact 1140
 atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaaact gatttccaga gtggtagtta ccagcttgc 1200
 atcccaccaa caatgagagg agtggtcgtc ttctccaca tcctcaccag catgctgtc 1260
 tcacctgaat ttttgcgtt tagccatttct gactgggtgtt aggtggaaatc tcagggttgt 1320
 tttgattttt atttccctga tgattaagga tgctgaacat ttttcaggt gcttetcagc 1380
 cattcagttt tcttttaggtt agaattctt gtttagctt aagccccatt ttttaatgg 1440
 ggttatttga ttttctggag tccacccctt tgagttttt tttccatttt ttattacata 1500
 atttccctaa ttacatttcc aatgtatcc caaaagtccc ccataccctc ccccccccaa 1560
 ttccctaccc acccccttccc attttttgg ccctggcggtt cccctgtact ggggcatata 1620
 aagtttgcgt gtccaatggg cttcttttc cagtgtatgc tgacttaggc atcttttgat 1680
 acatatgcag ctagactcaa gagtccccgg gtactggta gttcataatg tttttccacc 1740
 tataagggtt cagatccctt tagttcttgcgtt ggtactttctt ctatgtccctc cattgggagc 1800
 cctgtgatcc atccaatagc tgactgttagt catccactt cttgtttgtt agggccccggc 1860
 atatgttcac aagagacagc tacatctggg tccctttgtt aaaaatctgc tagtgtatgc 1920
 aagggtgtca gcatttgaa gctgattatg ggggtggatcc ctggatgtt cagtcctac 1980
 atggccatc cttttgtctc agtccaaac tttgtctcttgc taaacttcttcc catgagtgtt 2040
 ttgttcccaa ttcttaaggag gggcatatgtt tccacacttcc atttttcattt ttttttgat 2100
 ttcatgtgtt tagcaaatttgc tatcttataatc ttttttttttgc ttttttttttgc 2160
 cacttacatcg tgagtcataatc ttgtgttagt ttttttttttgc ttttttttttgc 2220
 tgacccctc caggtccatc cattggctt ggaatttccatc aaatttccatc ttttttaatag 2280
 ctgagtagta ctccatttgtaaaatgtacc acattttcttgc tacttatttcc ttttttttttgc 2340
 ggcacatgggg ttctttatag gtttgcgttca ttataaataa ggttgcgtatg aacatagtg 2400
 agcatgtgtc ctttttaccc gttgagacat cttctggata tatgcccagg cggaggatgtt 2460
 ctggatccctc cggtagtact atgtccaaatc ttctgaggaa ctggccagact gatttccaga 2520
 gtgggtgtac aaggctgcac tcttccaaac aatggaggag ttttttttttgc ttttttttttgc 2580
 cacccctcagca tctgtgtca cctgaatttt tgatcttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 2640
 ggaatctcag ggttggggatc atttgcattt ccctgtatgtt taaggatgtt gaacattttt 2700
 ttcaggtgtt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 2760
 ccccatatc ttatggggatc atttgattttt ctgaaatgttccatc ttttttttttgc ttttttttttgc 2820
 atgttggata ttatggggatc atctgtatca ctatgtatca agatcccttccatc ttttttttttgc 2880
 ggtgtctttt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 2940
 ttttatatata ttggatatttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3000
 atctgttgcgtt gaccttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3060
 tttttatggggatc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3120
 caggaattttt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3180
 ttttgatgtgtc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3240
 aggagatagg aatggatccatc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3300
 ccatttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3360
 caagtgcacca taggtgtgttgc ggttgcatttcc ttttttttttgc ttttttttttgc 3420
 ttgttgcgtt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3480
 taggtcaggc atgggtgttca caccagaggt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3540
 tccttaggttt ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3600
 atttaggtgg aattttgcgtt gggatttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3660
 catttttact atattgtatcc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3720
 atcttcttta ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 3780

ctttagttaga gtcacgctaa ggtatTTTatttattttgtg actattgaga aggggtgtgt 3840
 ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgc 3900
 ttagtaate tcataccatcag ctacttact gaagcggtt atcaggTTTaa ggagttctct 3960
 ggtgttaattt ttagggtcac tcataatatac tattcatatca totgcaaaaa gtgacatTTT 4020
 gacttctcc tttccaattt gtatcccTTT gatctccTTT tgTTgtcgaa ttgctctggc 4080
 aaggacatca agtactatata tgaatAGGTA gggagaaaaat cggcacccCTT gtctagtccc 4140
 tgatTTTagt aggattgtt caagTTTcTC accatttact ttgatgttgg ctactggTTT 4200
 gctgtGAAT gcttttatac atgtttaggt atgggcTTT aattcctgtat ctttccaaga 4260
 ctTTTtatcat gaaagggtgt tggatTTTgt cAAATGCTT CTCCAGCCTT tcattctgag 4320
 gttgtgtctg tcttttccc tgagatgggt ttccTGtaag cagcaaaatg ttgggtcctg 4380
 tttgtgtac ccgtctgtta ttctatgtct ttttatttggg gagttgagtc cattgatatt 4440
 aagatataattt aaggAAAATG aattgttgct tcctattattt tttgttttta aagtggcat 4500
 tctgttcttg tggctgtcTTT ctTTtaggt tggtaagga ttccTTTCTT gcttttcta 4560
 ggtcgtggTT tccatcCTT tattcatTT ttttctgtta ttatcCTT aaggactgga 4620
 ttcatggata gataatgtgt gaatttggTT ttgtcttggA atactTTTGT ttctccatCT 4680
 acggtaatttT agagTTTggc tgggtatagt aGCTGGCT ggcaatttGTt ttgtcttagt 4740
 gtctatataa tgcTGTGTCa ggatTTCTG gcttcatAG tctgtggta AAAATCTGGT 4800
 gtaattctga taggCTTgCC tttatATgtt acttgaattt ttcaTTact gcttttaata 4860
 ttctttCTTT atttagtgcA tttgttGTTc tgattattat gtgtcgggag gaatttCTTT 4920
 tctggTCCAG tctatttggA gttctgtagg ctTCTTGTAT gttcacgggc atctCTTTCT 4980
 ttaggtttgg gaagttttCT tctataattt tggtaagat atttgcTTGc ccttcaagtt 5040
 gaaaatgttC attctcatCT actcCTtta ttCGTatgtt tggTTTCTC attgtgtcCT 5100
 ggatttCTG gatgttttga gttaggatCT tttgcATTt tccatTTCTT ttgattttgt 5160
 tgcagatgtt ctctatggAA tcttCTGcAc ctgatattCT ctctCCATC tcttgcAGTC 5220
 tggTGTgtAT gctcgatCT atggttCCAG atttCTTCC taggTTTCT atctCCAGtG 5280
 ttgccccact tgggTTTTC tggatgtgt ctacttCCt ttttagatCT agtatggTTT 5340
 tggTCattTC catcacCTG tggggtgtt ttccTGTtT ttctttaaAG acttgcaACT 5400
 cttagcaga gttctcCTt atttaagtGA gttattaaAG tccttCTGA tgcAGTAC 5460
 cataatttGTg agatatgCCT taaaatCCA gtcTAGTTT tggggtgtt tggggtGCC 5520
 tggactggCT gaggTgggAG tgcTGCATC tgatgtatgtt gagggttCTT ggttTCTGt 5580
 agtaagattt ttacatCTGc ctTTCGccAT ctggtaatCT ctggagTCAG ttgttAAAGt 5640
 tgcTCTGgt taaagCTTGT tccTCTGtG attctgttat tcttTCCAG cagacCTGGG 5700
 agactagCTC ttccTCTGAGT ttcaGtggc agagCactCT ctgcaggcAG gatttCCtCT 5760
 ttcaGGGAAG gtcacAGAt atotGGTgtt cagatttGCc tccTGGcAGa agatgtggc 5820
 ctgaaacAGG AcctgtCCCA gaagCTgttA gcttCTGtAg tcaacACTgt cacCTGTGcA 5880
 gactagtCTC ggtggagTCc gggAACCAAG atgtctCCTG cagatgtCTC ggcattCCt 5940
 tctggccGG gtgatCACtC ctccTCTGcC agggAAggGTt ccctGGtGtC tggAACCCGA 6000
 aaaggggCT gcctcagaAG ctctgtggCT actgcCTGtC ccagaAGCTG ttagCTTGT 6060
 tagtccacac tctcacCTGt gcagactAGt ctgggtggAG tctggGAACC aagatgtCTC 6120
 ccgcagatgc tccagCCatt ctccTCTTtC tggTGTtT tttgacCTtT gaaatCCtGG 6180
 acatatagtt ctgtgttgc ttgtatCTC ttttctaaGC caaggAAttt ttttataCTA 6240
 gggcacaATC ttttgagaAG acatattAAa tcaagAGAt aaatattGCA agaccaATAA 6300
 atgataaggT atctatTTtC tttaaatCCA tgcgtgtCAA accattCAAA atatCCTCac 6360
 ataaAGCCAA aaagatATTt attgtgttC ccatTTtagt tgagtGtCAAG tcaatATTT 6420
 ggtGCCATT tggTgcAGtA aatctctaAC acaaataGtC ctggcAAtG aaaacacaAC 6480
 tcagttAAtA tgaatACAGA ttgttCAGAt ctaccACTAC actaccatCT tcttcatCTA 6540
 agagACCCt tagaacttGc agtttctCCA ggccttGtGc ttctGcGtG ctttTCTCT 6600
 tcttCTCTt ctacattGtC tctctatAa acctacttCT tttttCCtC ctttGtGtC 6660
 catCTCCtC tttatCTGcC caatcattAG ctctCCtta ttttacAAAt taaggTgtGA 6720
 agccggTTtC taggAAatCA cctgAGtGtC gacttGtCC ttgttCAGAG ccacGcACAG 6780
 gagaACAGAA ttaacatCAA atataattt ccccAGGGt atccacaACA cgtgcAtCCT 6840
 ataagatCAC cacggactAA tgcTGTGtCT caattacaAC ataaACAACA aaaACCCAC 6900
 atatatgtgg aaacAAatCG aactataAA agaAtCAAtG aaaccAGGAG ctgttCTTT 6960
 gagaaaaATC aacaAGAtAG ataaACCCtT agccAGACTA accAGAGGGC acagAGACAG 7020
 tatccAAattt aataAAAGtCA gaaatgAAAG gaagACAtAA caatGAAAtA tatcttAA 7080
 taattaatCT ttgttagAC tattAGtGt tgAAAAtAttT AAAAtCATGT tctacaAAACG 7140
 tggatttattt attgataatt ttctcaCTGt gcttGAAattt agcatttCTC taatgttAA 7200
 cttaaAGAG ttttGCTt tttGAAatAt taaACAtATA cttaACTgAtA aaAtAAtttC 7260

cctcctaaca acactgataa tcittttta agtaaactga ttatttagaca atgtacacag 7320
 atatataatg tgtttaaat actctccac tgcagggtt tgcagggtt ggccttgaa 7380
 tatatttttta aatgtattat ttgtatattt ttatggtctc tcctatgctt atttctgaaa 7440
 gaatatttttga tatgttttga aacaatttttga tatttaacat tagatataagg atcctcagg 7500
 atggatagta ttaaatatttca attaatgata tttttaaggat ataaaaggat atgaatataa 7560
 aagttaaca aattttatgtt attattttgtt cttaaaaata ctcaatatta ttaatatgtt 7620
 tgcaggatggaa aatgcatttta aataataaaa acattttaaa aaataaaaatc aagaaatgag 7680
 gttctaagca gaggtcaagg aaaatgagga atagaaaaat agtaaaaatc aatatgtcca 7740
 tttattcaag gaaagctcct acatagacat tgcaccagat tagcaaataat tatggtcctc 7800
 atatttagttt aagtttaggag actatgctt tgtttatctt ttacattctt aggagcctag 7860
 acatttgttga atggattaca ttataagagg aggatgttca cttaagttagg catgaacgcc 7920
 tgcatttgc accctatgag ttccatcagc attccatgtt tggagtatga agaacagcat 7980
 tatagacatt acccagaacc ttatgtttc tagaatgcca agataaaaaca atctaaccctt 8040
 ctggatagta gggataaaatg ttccatatac atcagaattt actgtgtcccc tgaggatgtt 8100
 accctgctaa ctgacaatttca acaggacatc acatggatttca tgataaaggatc 8160
 gagatgcattt caattttgtcc tcctcttctt aagctgcaat attaggttca tccaattttt 8220
 gaacctcaat ttagattaca atagacatga ataatttttca ttcatgttca atatattttt 8280
 gttttatattt gatgttaccat tgtttcaaaa attaaataca catgtatcaca tatttcttaca 8340
 tagtgctgtt agtttttcaat atctctggta caatatttca aatatttttca tcatttagtta 8400
 aaatatttcaac tactgtttaatg cttagcttac atgccttttc aggaataaga acatcctgga 8460
 ttgaaagctt cacagggaga tgtaaaaactt tctaaggcaca cacattctcc atccattttagg 8520
 atcatggtcc atgagattttt tctctcttcc ttcttccat taaatgttca tacatgcagg 8580
 ttggaaaca gattgtgtt cagaatacat ttgcttgcattt tccacttcc tctcaatgttca 8640
 aatatttttgc aagtgtttaat tttgtgttca gtaccacagt gtttcttgc ttttcttgc 8700
 actccctgtt gtgaatgtt caggaatttca cacatggaca cacgtggggc tgcatttttgc 8760
 ctccagacttca actgtgttcc ttctgttcc agctgttcc agccaggccac agcctcgatc 8820
 attcaacaaa gaccctgatc tcttttgcattt acaccttca acaaatggga actgttagag 8880
 gtggacccaa ctgcattttcc atgagggaaatg cacatgttca tgagagggtt gtttgcattt 8940
 aggttagaaac aacttttcaat cataggcttca gatatttttca atcaccttca gataaaacaag 9000
 agccatttttcaat gacccctgttca agcacacttgc cttaggttca atgttactgc 9060
 tgaagtcaga ttggcaactt tcatgttata caatagaaaaa tcttgcatttca gatgttca 9120
 gaaccaggcag gggggcaacaat gggggcaaga atcccttagtca gagagatgtt gtttgcattt 9180
 agggacttcaat gcatccttgc ttgttttccat tcttgcatttca catgttccatg tagtgcattt 9240
 catgttacatg tttttttttttt gatgtgttca tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9300
 atgtttttttt gatgtgttca tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9360
 gtgttagtccat ggttgccttgc gaacttcaatc tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9420
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9480
 atgtgtgttcaat tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9540
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9600
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9660
 attaatttttcaat tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9720
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9780
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9840
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9900
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 9960
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10020
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10080
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10140
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10200
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10260
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10320
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10380
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10440
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10500
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10560
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10620
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10680
 tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt tttttttttttt 10740

ttttattttaga tattttcttt atttatattt caaatgtgat acccttccccca aattccccc 14280
aaaaaatccc ctatgccttc ccctcatagc cagctcccaa acccaccac tcctgccttc 14340
tggtccctggc attcccstat actggggcat aaaaccttca caggaccaag tgccctcttc 14400
ccattgatgg ccaatttaggc catcctctgc tacatatgca gctagagcca tgagttccac 14460
catgtgtttt ctttgattgg tggtttagtt ccagggagct ctgggggtat tggttagttc 14520
atattgttcc tccatgggg ctgcaaaaccc tttcagcccc ttgggtattt ttcttagctc 14580
cttcattggg gaccctgtgc tccatcaat ggatgagtga gcctccactt ttgtattttg 14640
caggaactgg cagactctg caggagacaa ttatcagg ctctgtcag caaaatctcg 14700
ttggcatctg caatagtgtc tgggttggg ggttggattt gggatggatt tctgggtggg 14760
gcagtcctc gattgtcatt ctcttagtct ctgcttccac ttgtcttt gtaactccat 14820
ccatgggtat ttgttccccc cttcaaaagaa ggatcaaaat atccacactt tagtcttcc 14880
tcttctttag ttcataatgt tttcaaaatt gtatcttggg tattctgagc ttctaggcta 14940
atatccactt atcagtgagt gattatcatg tctgttcttt tttgtatttgc ttacctcact 15000
tagcatgata tccctccagg ctatccattt gtctaaagaat ttctataaagt cattgtctt 15060
aatagctgca tctgtactcaa ttgtgtaaaat gcaccacatt ttctttatcc attctctgt 15120
tgagggacac ttgtttttc ccagctctg gtattataa ataaggctgc tatgaacata 15180
gtggAACATG tgccttagt acatgttga acatcttctg ggtatagcc caggagtgg 15240
attgctggat ctctgggtt tactatgtcc aaatttttgg ggaaccatca aactgatttc 15300
ctgagtggtt gtacaagctt gcaatcccac accagcaata gtggaatgtt catctttgtc 15360
caagtcctt ccagcatctg ctgtcacctg agttttgtat cttagccatt ctactgtgt 15420
tgaggtggaa tcttgggtt gtttggattt gcatttccct gatgtttaag gttttgaac 15480
attttttaggt gcttattaga catttggat tccctcagttt agaaatctt gtttagctct 15540
gtaccacatt tttgaatagg gttatttggg ttctggagt ctaacttctt gagttctt 15600
tacatattgg atattagccc tctatcagat tttagattag taaggatctt tccccaaact 15660
gttgggggtt ctttgcctt attgacagtg tactttgcct tagagaagct ttgcaatttt 15720
atgaggtccc attgtcaat tcttgatctt atagtacaag ccattggctt ttgttcagg 15780
aattttccc atgtgtccat atgttcaagg catttccca ctttctccac tacaagttt 15840
agtgtctctg gtttatgtg gaggtccctt atccacttag atttgagctt tgatcaagga 15900
gataagaatg gatagattca cattctcta catgctctc gccagtttag cttagcaccat 15960
ttgttggaaaa tgcgtctttt ttttcccccc actggatggg ttttagctct ttggccaaag 16020
atcaagtgac catgggtgtg tgggttcatt tcttggtctt caattctagt tcaactgactt 16080
acctgtttgt cactgtacaa ggaccatgca gcttttca caattgtctt gtatgacagc 16140
ttgaggtctg ggatgggtat tctaccagag agattctttt actgttgcata ataaattttt 16200
ctatcatagg atattttttt atttcagatg aatttacaaa ttgctcttc taactctgt 16260
aacaatttag tttggatttt gattgtgatt gcttgaata ctcaagatata aatttacaaa 16320
acacatgaaa ctttacaagg actactaaag tgtagatact tcgatcttc tttagagggg 16380
gaacaaaata cccatagatg gagttacaga gacaaagttt ggagccagaga ctataggaaac 16440
gaccatccag aggtccaccc ggggatccat catgtaaaca accacccaaa acagacacta 16500
ttgtggatgc caagaagaac ctgcaggggc ctcagaaagt ggaggctcac acccatccat tggatggagc acagggtccc 16620
caatgaagga gctagagaaaa gtactcaagg agtgaaggg gtttgcagcc ccataggagg 16680
aacaacaata tgaactaacc agtacccca gagctccctg ggactaaacc accaatcaaa 16740
gaaaacacat ggagggactt gaagcttcc ctgcattttt agcagaggat ggccttagatg 16800
gtcatcaatg ggaggagagg tcaatggtcc tggaaagggtt ccatgccccca gtatagggg 16860
atgccagggc cagaagcag gagtgggtgg gctggggatc agggaggggg agatgataggg 16920
gcattttcag tggggaaact aggaaagagg ataacattta aaatataaaat aaagaaaata 16980
tctaattaaa aaggattacc tattgtcatg ggagctcatg agcagcagg 17040
ggccaataat ccacatagag ctagtgcattt aactgatctg tccagctgtg attgacatgt gatgtctcca 17100
tttccttct taagtgtatt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgat 17160
tgctcaagcc cagtaaagat totctgtttaa ataccttaca gacttatgtt tacttgttt 17220
tatttgcttt tcatattttt taaaaaagtc atacaatgtt ttcataataac tcattctccc 17280
atctccaatt tattctaagt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgat 17340
aaagcacccc cccccccaaa aaaaaaccca accaacccaaa aaaaaaaaaa gccaaggaaat 17400
ttaaaagggg attgaaagca aaaaaaactt aaacaaaaaa gttttttttttaaaaatgtc tgccaaaaata 17460
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacacac 17520
acacacacac accatgcac gaacacacac acacacacac acacacacac 17580
acacacacac acacatggaa tccagtaaaa ccacaactct ttaccctatga tacacaggaa 17640
aatataagtca aacaaaacaaq aatggaaqaa gttggattta taaaatgtc tgccaaaaata 17700

tctgtatcgcc cggtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttcttt tgcataaggacc 21240
gacctgtccg gtgcctcgaa tgaactgcag gacgaggcag cgccgtatc ttggctggcc 21300
acgacggcgc ttcttgcgc agctgtctc gacgttgtca ctgaagcggg aaggactgg 21360
ctgctattgg gcgaagtgcg gggcaggat ctctgtcat ctacccgtc tctgtccgag 21420
aaaagtatcca tcatggctga tgcaatcg ggctgcata cgctgtatcc gcttacctgc 21480
ccattcgacc accaagcgaa acatcgcatc gagcggcac gtaactcgat ggaagccgt 21540
cttgcgatc agatgtatct ggacgaagag catcaggccc tegcgcagc cgaactgttc 21600
gccaggtcga aggccgcatt gcccgaaggc gatgtatctcg tcgtgaccca tgccgtatgc 21660
tgcttgcga atatcatggt gaaaaatggc cgctttctg gattcatcga ctgtggccgg 21720
ctgggtgtgg cggaccgcga tcaggacata ggttggcta cccgtat tgcataaggag 21780
cttgcggcgc aatgggtctga ccgttccctc gtgtttaacg gtatcgccgc tcccgatcc 21840
cagcgcatcg ccttctatcg ccttcttgac gagttttctg gaggggatcc gctgttaagtc 21900
tgcagaaatt gatgtatct taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttctg 21960
tcatactttt ttaagaaggg tgagaacaga gtacctacat ttgaaatggaa aggattggag 22020
ctacgggggt ggggggtgggg tgggattaga taaatgcctg ctcttactg aaggctctt 22080
actattgttt tatgataatg tttcatagtt ggatatcata attaaaccaa gaaaaacccaa 22140
attaaggccc agtcattcc tcccactcat gatctataga tctatagatc tctcggtgg 22200
tcattgttt tctcttgatt cccacttgt ggttctaaatg actgtgttt ccaaattgtgt 22260
cagtttcata gcctgaagaa cgagatcagc agcctctgtt ccacatacac ttcatctca 22320
gtattgttt gccaaggctct aattccatca gacctcgacc tgccggccct agagaagttc 22380
ctattccgaa gttcttattc tctagaaatg attagaactt cctagggttt caccggtaa 22440
atggcatgtc ccctgttagt ggttcatgca agcagaagct gtatctgtt tgacaaagat 22500
tcagcatgaa aggtctctgtt acctaaaaaa aaatagacag atgagattta attaacctaa 22560
ataattttt tcacaacaac agagtgaata cgcaattttac agaatgacag aaaactttt 22620
cacacttgc ctgtgacagg gaactaataa gaagaattttc caaggaactc aaacaactct 22680
acaacaacaa cagcaacaacg aaccaataa ctccgttaaa atgagcaag gacatgagta 22740
gacattttca aaagaacaca tagaaatggta taataaataat attaacaata ctcacatca 22800
ctaaccatca gggaaatgca aattaaaaacc acaataagat atcatcttcc accagtcaca 22860
atgacttata ctaaaaactc aaataatatac agatgttgct gaggatggaa aatgaaggca 22920
actcttagac attgttgatg aggtatgaga ttagtacaac ctctgtggaa aatggatgg 22980
agatttccca gaaaactaga aatagaactg tcaattggc cagcaatccc actactgggt 23040
aactacccaa aggaaaataa actattattt caaaaagata cccacottct atgcttacca 23100
taaaactact ctaaatagca catatgtca actgagtgtc tgccaaaccga tgatttata 23160
aaagaatata gcatgtatgc acaattcaat actagtcaac cacaataagg aatgaaactg 23220
tgtctttgc agcaagatgc atagaagtgg gggacaatat aattatgaa ctaactcaca 23280
aacagaatgt cacatgtcac acattattac ttgtaagtgg gaggtaaaca gcgtgtacac 23340
aaggatttgt agagagaaat tacacacatt ggagacttac aaggatggc gggcagaagg 23400
tgggagcatg atgagtcatt acataacagg cacaatataa aataattaag aattgaccaa 23460
tgatottaaa attaaaatgt agaatatgtt caataaatga acttgatatt agtgaccc 23520
attaaattt aaaaactttt ctactcaa atactgtaaga aatgaatgc cccgttacag 23580
atgagaaact gtttgcgagt caaataacca ccaatgtaac tataataaga aacttcagaa 23640
ctcaactgtg aaaaaaaaaa aacaaactga tggataaattt aggcaagggt ttctacagac 23700
atttgtcaa agaagatgtc cagatgacac tgaagcataaa acacaggatc tcaacaggat 23760
ttcccgtagt agaaattcaa atcaagccccg caaagagaca ccactgtaca ctttttaaa 23820
tggctgaaat taagaagaaa tacagataac atcaatgtc gtgagcatac caggttgct 23880
gaggctaaaa cattgtcaac aggaatgca aatgaaacag atactoagga aaataatttt 23940
tagtttctc taaaatcaa cataccctta acacctgaat atttgatca gagaaaaaaca 24000
atcttacatt cacgcataaac ttcttattca atattcaaga tattgtgtt atgtgttta 24060
gaaagtaaaa ataacataaa tgcataaaaa ttgaaatagg tgaagaacta ggaagcatct 24120
ataaaattgaa taccaccagc aaaaaaaaaa taacaagtga ccgatacata aactattaca 24180
ggtaactcc agacattgtg ctaagtgaga gaagccagtc tcaaagatca aaggacaca 24240
gctgtaaagca ccacggctcat cctcaggtgt cagtggttt ggctggactt tctgtgtc 24300
tttcctgacc agacccagat attgagtcacc accacttgca gatggaaaat ctatttca 24360
accatgcagt gaggtttgaa ctgcttcaca gactgaacga aacaaacacg ggcttctt 24420
aacagcgcc ggcatttggtt ccaaccacaa gagaacgtcc ctcagctc cccaccc 24480
ggttctctcc tgcaagccag cagccctgca gtttagctg catctccctg gcatccaccc 24540
atctccctcc aagcaccc 24600
tgaactttc cgattctgt ttttattgaa gtttaggtgt ttaggaccaa cttaaaggatc 24660

atattttatg actgaattcc agtgccccctt ctctccctggg acagagtgc taaccaagg 24720
tctgcagggt gagaacgaagt tgagctttt tcttcctcg ccttaggagat gagcgtaat 24780
tggagggttgc cacaaggctt cccaccatcc cagcacattt gttctgggg ggcggaaatcg 24840
gtgccatagg gcagagctag aaaccgcggc ctgaatgttc ccagtgccac tggaccagg 24900
gcagagcctc catccacag tggggctcta tggaaaaggt gagtctctgg ctctcagtag 24960
ctctcgcca gcactgaacc tcagcatcat gtgtgtgt cagggtcaga gggccaacgt 25020
actggccctt ggaaaagcg ttcctctgtt gggagttgtt agaagggtgc ctgtttctt 25080
ggctgcatact gtccgcagtg gagtttacat catgtgagc tggatgtgg aaggaaaggaa 25140
gagcatctt gatcaaataat gatgactggc ttactgtgtt tttcttagatt ttctctgaaata 25200
aatgtttctt cactcactgt gtgtgttag agtcttcca aacctgttaat ttccctaaat 25260
aattttcaact ggtctcatga gggcatggat tcattgagcc cctcatgtg tcaaagagaa 25320
atagaactgt tttttttttt cacttcatacg cgaacatcca tgggttatca aataatggc 25380
tggctttctt tccaaacactt tacagacacc atcaatttc ttcttgctta taaggtttt 25440
accagaagaa tgctgtcatg gtctttctg ttcttttggg aggaatgccc cctctactca 25500
cctccacttgc tctgcctgtt tttcttatttgc ttcttgggtt tcaacaattt taatagatt 25560
tacctaataatg tgggtggggg gacatgggg tggatttctg ctgttctgtt ttctctgaga 25620
tgcatggatt caccattttac tctgtctcca tttttgtaa aacaattttaga aaaaaagtc 25680
gtatgagccc agaaacaagc ctccctgaag tgggcacagg accacctggg ggcgctcagg 25740
acccactgaa cacaagagcc agccccaggg caggtgcaga tgcgggttaa gttctggtt 25800
cctgtcaacc ctgtggcttc ctctccataa aacagtttcc ttgtggcat atctctggat 25860
tccttattctt gttcttcctg tgaagtctct gaagaagaaa catttgcgt aacaagagaa 25920
aaactttctc acatgcacca aaggcagagt caccatcagt cacttactcc ttgttctcaa 25980
tgtcaataatg ttaccaatgc ttctgaagtt aatcagctaa atctataaaaa ggtgcgggt 26040
ttaactcagc attacagccc agctcaacag aactccaaag gtcagccagc agcagccagg 26100
aaaaagtgc tgcggcat tggggcagag ggagttacca tccagtgc aaagaagaaa 26160
cccccggtt ggtcattgtc aggactccaa tccacagtt ccaatttgcgt aacaagagaa 26220
gcaaaaggaag agagacccca ccaatggta gtgtggatgt cgagtttgcgtt 26280
tcacactcca ggtgaatatg aaaagattta ttagctctat ttctgaggtt tctgtgaga 26340
gcagcacagt cctctcaaga aattacagat tggaaatttc tcagtagagc agggaaaggag 26400
gctggctcag ggctttataa tgatttgggtt gtgggggtt cggggggggg gggcggttc 26460
tactcaggag aaggagcttgc tggatttaa acctcacact gacatcacat gagggagctt 26520
ccatgatttc ttactagatt tcccatgtgtt gggggacaag gatgagggag aataaacctt 26580
aattcatcag catcaaggca caaaaatag gacctgacac ttatctcc ctagcagctt 26640
aagaaaatga gtggaaaaga gagataagag tccacccatg tgctgaaaag catagcttt 26700
ggtaaaagacg agaaaaaggc actcctacga agaagggtt gggcagaagc ttatgtctga 26760
agggtttggc taaagagaca taatcaacag gttacaggag gggctactga tgttcatgaa 26820
gggtgtcctc acacatgc tctgtgttgc ttttgcgtt ccctatgtgc aaacagcaga 26880
taccagtggc gacttagcat taaaattcat tccagtgcgg cggccagagc caggccatgg 26940
agcagagaca caaaggactt cagggtgcag cctctgtt gaaagtccct gatatactg 27000
tcagcggctt cggatttagga gaaagtccct gatatactg tagtgcataa tcaaaagctgg 27060
ggttatgggt tggaaacag gggtcagttt atcagggggtt gggctcaat tgccttcata 27120
gtgcttgc tctgtgttgc tctgtgttgc gcttactgtt ccactagaga aaaagggttta attgagcttc 27180
tttaaaatca acattttgaa ttatccatca gacgtttca atatgtcatg ttgtttagat 27240
tctattgttgc gagagttaag gtgatatttgc ggggtttgtt actctgtttt ttcatacttc 27300
ctgaattgttgc tatctgttttgc ttttgcattt gctaaactat cgcttctct tattttttaa 27360
ttcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ctttgcatttgc gtgaatataa tgcgttgc 27420
gtgggttattt tgattttgtt tcttggttca cttatgtggca aagactctgt aagagttcct 27480
tgtctataga tagccattat ttatgtggctt tctgaaatgg tggtttttagt accaaagttac 27540
tggacttgc tctgtgttgc tggcccccgtt caggtgcctt atagtggagg cctcaggaaac 27600
tggttctcat ttggaaatgc ttgtttcatttgc cagattttgtt gttgggttgc taagttcacc 27660
ctccacattt gtagatgtcc ttacagatttgc gagctgactt tggtagaaagc agttgagtg 27720
atgcttgcata tctgtgcaca gggagaagct ctctgttgc tcaggcgtat gactggctca 27780
tgaaatgcac agtgcacccgtt gttccctgtt cagccccgtt gagggtggacc aagctggaca 27840
cacatgagcc accgagccctt gcaaggccaa ggcgcagccct tgcgttgc tgcgttgc 27900
gcggcatcta ctgcgtgtgg ttctttgtt tattaagagc tttatgtgttgc gggccgtt 27960
aaattcccggt tgcgttgcata atataacttggg tatgtgagca gggccgtt gggccgtt 28020
gttggaaatgc ccgaaggtat gagaaggcttgc tcttgcatttgc aactgtgttgc cactgtgttgc 28080
attgagtttgc tatgagggtca tgcgttgc acgtcaggcc agtaggtgttgc tgcgttgc 28140

aagagccggc tatgtggca gcagaagggtt ttagcttta ctgggttata aagtggaaa 28200
cttggcggt tccagatctt agagaaaaga ttttagtta ttcttcattt aacctgatac 28260
tacctgaaag tctctgaat gtaactttt ttttgcgat atgggttctt tctataccca 28320
tttttatgt ttttttggt aaaggatgtt gttcatcaa atgcgtttt aagatcaatt 28380
gaaaaaagt atatgtggat taaagatcaa aatgtaaaac ctaacactat aaaacctctg 28440
gataataaca tagaaacag aatttaggag gtaagaactg acaaagggtt tataatgaaa 28500
atgctagaag tagtgtcaac aaaattgaaa attgacaaat gggacctaag taaattaaag 28560
aacttctgtt cagcaaaaaga cactatcgac agagtaaaca ggcaacccatc agaatggaa 28620
ataaaatatt tgcagccat acatctgaca aaggtccgac acttagtata tacatggaaa 28680
ttaacaaac atacaagaaa taaaaagtga ccaaaggaca tgaaaagaca cttaaaaaaa 28740
gacctacatg tggccaacaa gcataggaaa aaatgctgaa tattactatc attagagaaa 28800
tacatatcaa aacctcaatg aggtaccgtc tcacatcaat caggatggct aatctaaaa 28860
aaaaaataac agatttttaa gtttacagaa aaaaggggaa atttatacac ttttggcggg 28920
aatataaatg agttcaacca ttgtggaaag cagtgtgggt atccctccaa taacctaaaa 28980
cagaagtttcc atttgaccca acaatccatc aactggacat atacctaaag gaatataaac 29040
atgttaggttcc actgcagcac tatccacaaat agcatagaca tggatttac ctaatcccc 29100
atcactggca gaatgataga gaaaaatgt gtacatcaa ccatggataa ctatgcagct 29160
aaggaaagaa tgaaactatg tcctttgtt gAACATGATG gaactggcag tcaatactct 29220
tagaaaacta attcaggaac agaaaaccag atattatata ttctccctt tttgttggag 29280
ataaaataaaa gcaaataatttcc ttccaggccc tgagtcttcc ttattcaaca agtattct 29340
aattaagtgt tcagcaagg tctgtatactc atctaaatat tctatttcat ctggccact 29400
tacatcactc aaaaagcaat gagagctata ttcttaaggg gggttctagg ataataaata 29460
cctgaatagt gagaatatgaa aggatatgaa aactggccaa ttatattatc tcaaaaagga 29520
atgagagcta tatttataag gggggttctt ggtataataaa tacctgaata gtgagaatat 29580
gaaggatatg gaaactgggc cacttataatc actcaaaaag caatgaaagc tatatttaca 29640
aggggggttc taggataata aatatctgaa tagtgagaat atgaaggata tggatggttt 29700
tttttaact caatggccac ataactgtgg gagataactat attcctatgaa agaaggattt 29760
cagacttcag agataagtaa tgggtccatc attgtgttt tgacttgaa gcagtgatt 29820
gaagagtggtg ataagtgcac agaccaagca gaacagaaat cagcatgtaa agatgtatg 29880
ctatggatata gatctaaaac catgtaaata cttaaaaaaa ttctattttaa tgcagtttga 29940
aataaaacac aaacttatttcc aaaatacaaa ttacttggta attattttgg gagctatgag 30000
ttcaccaaga aactcaaaatttcc ttcaaccccc tgattccatc tgcaatggg 30060
agggaaagtct cagaaccaat cacacatcag acgcaaatc tgcacccaa gagttttcc 30120
actgaaggac ctgggaggc aggaccctca ggaaagtgtt ggggaccctg tcttggagt 30180
gcccagcaga tctcagaact ctccatgggt cctgctggc actcatgttag ggttaacgagt 30240
ggccacccctt tcagtgttac cagtgagtc tgagtgttcc taatggacc aggtgggtc 30300
tagtgccctg ctcaatgtca gagacagcaa tggcccaca aaaaacccag gtaatctta 30360
ggccaataaaa atgtgggttc acagtgggaa gtgcattctg ggggtgggt ttttctgca 30420
gcgggaagag cgctgtgcac agaaaggctt gaaatggggc aagagatgt tttctcagg 30480
caggatttag ggcttggctt ctcagcatcc cacacttgc cagctgtatg ggcattctgt 30540
ttttcttctt catcctagat caggcttgc gctgtgaaat accctgcctc atgcataatgc 30600
aaataacctg aggtttctgt agataaaat atgatatttg gtgcctgtg agcatcacat 30660
aacaaccaca ttccctctt gaaagggccc ctgggagcac agctcatcac catggactgg 30720
acctggaggtt ccctttgtt ggtggcagca gctacaggta aggggcttcc tagtcttaag 30780
gctgagggaaag ggatcttgc ttagttaaag aggattttat tcacccctgt gtcctctcca 30840
cagggtgtcca gtcccagggt cagctgtgc agtctgggc tgaggtgaag aagcctgggt 30900
cctcggtgaa ggtctctgc aaggcttctg gaggcaccc cagcagctat gctatcagct 30960
gggtgcgaca ggcccccttga caagggcttgc agtggatggg agggatcatc cctatcttgc 31020
gtacagcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagagtcac gattaccggc gacaaatcca 31080
cgagcacacgc ctacatggat ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgtattact 31140
gtgcgagaga cacagtgtga aaacccacat cctgagagtg aaaaaaccc tgagggagaa 31200
ggcagctgtg ccgggcttag gatgtacac ggggttattag gtttaaggt gtttacaaaa 31260
tgggttatata atttgagaaa aaaagaacag tagaaaacaag tacataactt aattttaga 31320
taaatattcc attcaagatgtt cgtatataaa gccaaattca cagagtggaa aaggcgcgt 31380
cgccggagcag gggatcttgc gatattgggtt ggggttattctt cacccttaggt ctgaatatgg 31440
gggttgcgttta gactgttttgc tgctgtttaga atagaatacc caagactggg aaatttataac 31500
tgaacggaaa ttatcttgc acagttctgtt ggtgtgtgaa gtccaagagc acaggtgcac 31560
gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtccaa agcaagtccaa ggagcatctg gcgaggacct 31620

tcttgctgtg tcatcacatg gcggaaaggca agaaaagagag caagaggggg ccgaactcac 31680
 cctttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcactt 31740
 catactgtta caatggcaat gaaaattcaa catgagttt ggaggagaga agcattcaaa 31800
 ccacagcaag ggtgctcta cctcctctc cagggcatct gcagaaagag ctgcaactgc 31860
 acgtccctcc tccgtccatc ctccatccc tcccaatgtc cgtcatatc ctgtgacc 31920
 ggaggtctgg catagggggt gtcctgcct taggtctgag gccctgtctg aagaggggta 31980
 ggtgaggagg ccatctgtg gtctggcca agacagtac aggaogcatc atttatcatc 32040
 aaggaggctg agggtttagt ctccaggtcc agggaaactcc ccacaaagtg ggaaccctgc 32100
 ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacaggc 32160
 tttagctcag ccagagtctg ctcctctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 32220
 tggagcccag cccccatctg accttacagg gccaaggctg gggccctggg ttccctcaa 32280
 ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttctcca 32340
 gagcccccaa gcatcacggc accaagaagg gtaggaccct ggcctgagga attggcacca 32400
 aagccccaga aactaccctg gacaccatgg agagaggcct ggaggggaag caccaggcac 32460
 tgcctccct tctgatccca cctgaggctg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 32520
 cccccagccct gcagcccagg gataacctgta ctgtccctt gggggacccc tgcccgatct 32580
 gtgcaaagaa gtcaccaccc tacactcaga gacagtgggg gtcctctgtcc cacatcctca 32640
 gagcatggcc cggctgctgc agggatggc tcctggctc cagagcatgg cccggctgct 32700
 gcagggatgg ttcctggc ctcagagcat ggcggcgtg ctgcaggat ggttcctgg 32760
 aggcccccaa gtgtctatt gtcagggctc cctccacccccc cccgcaccaa gagagagcc 32820
 gaccccaagca aggcttccag tggcttcagg tcacaccctt aggctgaccc cagccccatt 32880
 aacacctgcc tgagaaagct ccacgcacca gaactgaccc tctgtccaa ctcttgac 32940
 cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atcccttcctc cgtccgttcc 33000
 cgatgtccgt gtgtctctg tggcaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgctccc 33060
 tgaagtgtcc ccattggaa ggtggggcc tttgtctcca ggctctgggaa ggacagaatc 33120
 ctgacctcaa cagtggccgg cacggacaca actggccca tccccgggac gctgacc 33180
 gctggcaac tttccctc cccgacgact gagccccggg caccctccct gctccctac 33240
 cacccctt tacaaggctg tggctctgc acagatgata atggagctt gctcattttcc 33300
 cttagactgg tagggagttt aggacaaaac tcagtttccctt ccacctgaac tcaagtctgc 33360
 ctatgtttac ctaatcacac ctggggaca gtttggacaa acttgcacac tcagagac 33420
 agacacttct agaaatcatt atctccctgc cccggggacc ccactccagc agaagtctgc 33480
 taggcactgg cctggggccct cctgctgtcc taggaggctg ctgacccctt gcctggctcc 33540
 tgtccccagg tccagagtca gagcagactc cagggacgct gcagggctt aagccgcccc 33600
 ctccaggccca gggcttagtgc caggtggccca ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga 33660
 ctggccaca cccctccctg gcacggccccc tcttgcctc caccggacag cccagcccc 33720
 cgtgctggat gccccccac agcagagggtg ctgttctgtc atccctggg aaagacgccc 33780
 tcaacctcca ccctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 33840
 ctccccaccc ggtctctgc gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg 33900
 tggcccttag gagcccagat cttcaactcta cagaccccaa cccaagcacc cccttctgca 33960
 gggcccagct catccccctc ctccctccctc tgctctctc tcgtccctc tacggaaat 34020
 ccgggactca gcagtaaccc tcagaagca gggcccaggc gcccgttaat aggaggctc 34080
 ctcacaatga aactttttaga aagcttgac tacaatgatg accttgggt ggtgtgaac 34140
 actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg gggggccggg 34200
 gtcgtctgtc gtctctgtca gcccacagca cgcacggagg atctgagggtg ccacaccta 34260
 cggccaggcc agaacatgcc tccctccagg gtgacctgac atgttctgca ttgctggagg 34320
 gacaggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagaggaaa 34380
 actaacagga cccaagcacc ctccccgtt aagctgaccc gcccagagg gcctggggcc 34440
 accccacaca cggggccgga atgttacag gccccggct ctgtgggtgt tccgctaact 34500
 ggggtccccca gtgctcaccc cacaactaaa gcgagccccca gcctccagag ccccccaagg 34560
 agatgccccc cacaagccccca gccccatcc aggaggcccc agagctcagg gcgcggggc 34620
 agattctgaa cagccccggg tcacgggtggg tacaactgga acgaccaccc tgagaaaaac 34680
 tgtgtccaaa actgtctctt gggccctgtc ggaggccccc ccagagaggg gaggcagccgc 34740
 cccqaaccta ggtctgtc agctcacacg acccccagca cccagagcac aacggagttcc 34800
 ccattgaatg gtgaggacgg ggaccaggc tccagggggtt catgaaagg gctggacccc 34860
 atcctactgc tatggtccca gtgctctgg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc 34920
 cctcaggaa acgggggtca ctggcacctc ccagcatcaa ccccaaggcag cacaggcata 34980
 aacccacat ccagagccg ctcaggaggc agagacaccc cagtagccctg ggggacaccc 35040
 accctgtatga ctccccactg gaatccaccc cagagtccac caggaccaaa gacccggccc 35100

ctgtctctgt ccctcactca ggacctgctg cggggcgggc catgagacca gactcgggct 35160
 taggaacac cactgtggcc ccaacctcgaa ccaggccaca gccccttcct tcctgccctg 35220
 cggcagcaca gactttgggg tctgtcaga gaggaatcac agaggccccaa ggctgagggtg 35280
 gtgggggtgg aagaccccca ggaggtggcc cacttccctt cctcccaget ggaacccacc 35340
 atgacettct taagataggg gtgtcatccg aggcaagggtcc tccatggagc tcccttcagg 35400
 ctccctcccg gtcctcacta ggcctcagtc cccgctgccc gaatgcagcc accacaggca 35460
 caccaggcag cccagaccca gccagcctgc agtgcaccaag cccacattct ggagcagagc 35520
 aggctgtgtc tgggagagtc tgggctcccc acogcccccc cgacaccccc acccaccct 35580
 gtccaggccc tatgcagggag ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta ggtctcaact 35640
 cacgtggctc ccctcctggg tgaaggggtc tcatgcacca agtgcaccaag cagagcttgt 35700
 caaaggtgga ggcagtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcaggc tcctctagcc 35760
 ctggctgccc tgctgtccct gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 35820
 gcccataagggt gtcgcccaca ctcagttcac aggaagaaga taagtcacca acccccaaga 35880
 ctggacactg ctttcctgac accgcacccatgtc gctccagacc tccgtgcctc ccccgaccac 35940
 ttacacacgg gccagggagc tggtccacaa agatcaaccc caaacccggga cgcctggca 36000
 ctcggccgc tgccacttcc ctctccattt gtgtccagca cctctgtgtc ccctccctcc 36060
 tccctccctc aggggaacag cctgtcagc ccctccctgc accccacacc ctggggaggg 36120
 ccaaccctgc ctccagccct ttctcccccg ctgtcttcc tgcccatcca gacaaccctg 36180
 gggtccctac cctgcagcct acaccctggt ctccacccag acccctgtct ccctccctcag 36240
 acaccctcc caggccaaacc ctgcacatgc aggccctccc cttttctgtc gccagagcct 36300
 cagtttctac cctctgtgcc taccctctgc ctccctctgc ccacaactcg agtcttct 36360
 ctccctgggc ccctgagcca tggcaactgac cgtgcactcc acccccccaca ctgcccattgc 36420
 cctcaccttc ctccctggaca ctctgacccct gctccctctt tggacccagc cctggattt 36480
 ccaggacaaa ggctcaccctc agtcttcccc atgcaggccc ttgcctcac tgccctggta 36540
 cacggcagcc tcctgtgoac agaagcaggg agtcagccct ttccacaggg agaaggcact 36600
 gaaagaaaatc ggccctccagc accctgatgc acgtccgcct gtgtctctca ctgcccgcac 36660
 ctgcagggag gctcggcaact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggg 36720
 gaatgcaggg ctcccagaca gcccagccct ctgcgcaggcc tctcttgga agagacctgc 36780
 agccaccact gaacagccac ggagcccgct ggatagtaac tgagtcagtg accgacctgg 36840
 agggcaggggg agcagtgaac cggagcccgag accataggga cagagaccag cgcgtgacat 36900
 cccgagccccc tcactggccgg ccccagaaca cccgtggaa acagaacaga cccacattcc 36960
 caccttggaaac agggcagaca ctgtcgagcc cccagcacca gcccctggaa acaccaggca 37020
 acggcatcag agggggctcc tgagaaaagaa aggagggggat gtctccctca ccagcaagta 37080
 ctcccttga ccaaaaacag ggtccacgca actccccccat gacaaaggag gagccccctg 37140
 tacagcaactg ggctcagact cctctcccac accaccctgag ttccagacaa aaacccttc 37200
 gaaatcatag tatcagcagg agaactagcc agagacagca agagggggact cagtactcc 37260
 cgcggggaca ggaggattt gtgggggctc gtgtcaactgt gaggatattt tagtagtacc 37320
 agctgctata cccacagtgac cacagccccca ttcccaaagc cctgtgtaa acgtttccac 37380
 ttctggagct gggggctgg ggggagcgcc tgggaagtag ggccttagggg tggccatcaa 37440
 tgccaaaaac gcaccagact ccccccaga catcaccctca ctggccagtg agcagagtaa 37500
 acagaaaatg agaagcagct ggaaagcttgc cacaggccccca aaggaaagag ctttggccgg 37560
 tgtcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggccctt ttgtgtttc tgcttcctg 37620
 tgcagatagt tccataaaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtggc ccaggaggac 37680
 agtgtggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgcatac ctacactgtc atcttcaag 37740
 agtttgcctt gtggccacaa tgctcatca tggatgtttt aacagctgtat gttagacacag 37800
 ctaaagagag aatcagtgaa atggatttgc agcacagatc tgaataaaatt ctccagaatg 37860
 tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtgcctgtat caagggcaaa gtacagtgt 37920
 tactttcagg ctggcacak agactctgaa aagccttggc aggaactccc tgcaacaaag 37980
 cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gcccctccctg aggcctcat gggcaaagat 38040
 gtgcacaaca ggtgttttc atagccccaa actgagaatg aagcaaacag ccatctgaag 38100
 gaaaacaggc aaataaaacga tggcagggttc atgaaatgca aaccctgacca gccagaagga 38160
 caacagttag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgtc agtaattgg 38220
 gtaacaaagg aaagtccaaa aaatactttc aatgtgattt ctctaaata aaatttacag 38280
 cggccaaaat gaactatctt cttaaaggat aaactttcca ctagaaaaac tataaggaaa 38340
 atcaagaaaa ggtatgtac ataaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 38400
 ggtatgaact gagacacaca ggggtggca gtcctctaacc aagaacagaa caaatacatt 38460
 acagttaccc taaaacccatca gttccagact gttcataata gcaaaagacat taacccaggt 38520
 ctgtgttttag aaaattctca gtcctcact gttcataata gcaaaagacat taacccaggt 38580

tggataaata aacgatgaca caggcaattg cacaatgata cagacatatac ttcagtatat 38640
 gagacattga tgatgtatcc ccaaagaat gactttaaag agaaaaggcc tgatatgtgg 38700
 tggcactcac ctcccctggc atccccggac aggctgcagg cacactgtgt ggcagggcag 38760
 gcttgtacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggcacagag ccgtatcccc 38820
 ccgaggacat ataccccca ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactca 38880
 ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cgcccatgca cagggaggca gagcccagct 38940
 cctccacagc cagcagcacc cgtgcagggg ccgccatctg gcagggcacag agcatgggct 39000
 gggaggaggg gcagggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 39060
 tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctgacccctc acctggcctg 39120
 gacctcacct ggcctagacc tcacctctgg gttcacctg agctcgccct cacctgactt 39180
 ggaccttgcc tgtcctgago tcacatgatc tggcctcac ctgacctggg ttacccctga 39240
 cctgggctt acctgacctg ggcctcatct gacctggggc tcactggcct ggacctcacc 39300
 tggcctggc ttcacctggc cttaggcctc atctgcacct gtcagggtc ttgctggAAC 39360
 ctcagtagca ctgaggctgc agggctcat ccagggttgc agaatgactc tagaacctcc 39420
 cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggccca ggaatataaa aagcctgaat 39480
 gatgcctgcg tgatttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcggt 39540
 agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggacccctc agggcacagg tggcacgga 39600
 cactgtccac ctaagccagg ggcagaccccg agtgtccccg cagtagacct gagagcgctg 39660
 gccccacagc ctccccctgg tgccctgcta cctccctcagg tcagccctgg acatccccc 39720
 tttccccagg cctggggta ggtttggggt gaggtctgtg tcactgtggt attacgatt 39780
 ttggagtggt tattataccc acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctggAAC 39840
 cttctgcccac agccctccct gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat ttgactgag 39900
 gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtgca gcccgtgacc caaacacaca 39960
 gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccaccc tgagctccctg cctgccagcc 40020
 ctggagacca taaaacagat ggcaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtc当地 40080
 caggtctgca tcgctgctgc cctccaatac cagtcggat gggcacagg ctggccaca 40140
 ttaccatttgc ctgcccattcg gccaacagtc ccagaagcccc ctcctcaag gctggccac 40200
 atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtct gagtaggggc accaggaagg tggggctggc 40260
 cctgtgcact gicccctggc ctgtgtccc tggcctgcct ggcctgaca cctggccctc 40320
 tcctgggtca tttccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtccatca 40380
 tcctgcctgg cctgcctgag tcctgcgeet tccaaacact caccgggaa gccaacagag 40440
 gaatcacctc ccacaggcag agacaaagac cttccagaaaa tctctgtctc tctccccagt 40500
 gggcacccctc ttccaggggca gtcctcagtg atatcacagt gggaaacccac atctggatcg 40560
 ggactgcccc cagaacacaa gatggcccac agggacagcc ccacagccca gccctccca 40620
 gacccttaaa aggcgtccca cccctctgcat ctgccccagg gtcacaaactc caggaggact 40680
 gactcctgca caccctccctg ccagacatca cctcagcccc tcctggagg gacaggagcg 40740
 cgcaagggtg agtcagaccc tcctgcctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggta 40800
 tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atggggccc cagacgcctg gaccaggccc 40860
 tgcgtggaa aggccctctgg gcacactcag gggcttttg tgaagggtcc tcctactgtg 40920
 tgactacagt aactaccaca gtgtatgacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg 40980
 tttatgcaca cttctccgt cagactctc caggatcaga agagccggc ccaagggttt 41040
 ctgcccagac cctcgccctc tagggacate ttggccatga cagccatgg gctggccccc 41100
 cacacatctg ctgccttcaa acaagggctt cagagggctc tgaggtgacc tcactgatga 41160
 ccacaggtgc cttggccctc tcccaccag ctgcaccaga cccctctatc acagatgccc 41220
 cgattccaac agccaattcc tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tccttccaa 41280
 acctcctgcc aattgcctgg attcccatcc cggtttggaaat caagaggaca gcatccccca 41340
 ggctcccaac aggccaggact cccacacccct cctctgagag gcccgtgtgt tccgttagggc 41400
 caggctgcag acagttcccc tcacctgcca ctagacaaat gctctgtta gatgtcccc 41460
 cctgaaaaat accactcatg gagccccag cccctggatc agctgttagag agagtctctg 41520
 aggccccctaa gaagtagccca tgcccaggcc tgcgggacc ctcggccagg ctgacaggag 41580
 tggacgctgg agctggccc atactggcc acataggagc tcaccagtga gggcaggaga 41640
 gcacatgccc gggagcacc cccctctgca tgaccaggagg cccgtccccc agcccaggag 41700
 gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccccacg 41760
 tccccagtc tggggggccc tggcacagct gtctggaccc tctctattcc ctgggaagct 41820
 ctcctgaca gccccccctc cagttccagg tttgggttatt gtcagggggt gtcagactgt 41880
 ggtggataca gctatggta ccacagtggt gtcaggccata gcaacaacca ggcaagtag 41940
 acaggccccct gctgtgcagc cccaggccctc cagctcacct gcttctctg gggctctcaa 42000
 ggctgctgtt ttctgcactc tccctctgtt gggagggtt ccctcagtgagatctgtt 42060

ctcaacatcc cacggcctca ttccctgcaag gaaggccaaat ggatgggcaa cctcacatgc 42120
 cgcgctaag atagggtggg cagctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 42180
 actgtgccta gtggggcaact ggccccaaa caacgcagtc cttggccaaaa tccccacggc 42240
 ctcccccgct aggggctggc ctgatctct gcagtcctag gaggctgctg acctccagaa 42300
 tggctccgtc cccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggctgcag actgggaggc 42360
 cacccttcc ttcccagggt tcactgcagg tgaccagggc aggaaatggc ctgaacacag 42420
 ggataacccgg gccatcccc aacagagtc accccctct gctctgtacc ccgcaccccc 42480
 cagggccagcc catgacatcc gacaacccca caccagagtc actggcccggt gctgccttag 42540
 ggaggacccc tcagccccca ccctgtctag aggactgggg aggacaggac acgcctctc 42600
 cttatggttc ccccacctgg ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct 42660
 tgcctgattg gcccccaagga gcccagaact tctctccagg gaccggcagcc cgagcacccc 42720
 cttacccagg acccagccct gcccttcctc ccctctgtc tccctctcatc accccatggg 42780
 aatccagaat ccccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac 42840
 caccaggcag gaggctctgt ctttgtgaac ccagggaggt gccagcctcc tagagggtat 42900
 ggtccaccct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacgggt 42960
 gggggaggc tcagggccccc gcgggtgtc catcttgat gaggctatct ctctcaccca 43020
 cggactcgcc caccttcctt tcaccctggc cacacgtctg ccacaccatc ctaagtccca 43080
 cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagaggctg ggggtgcaggg gggccgactg 43140
 ggcagcttcg gggagggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaagaggc cccctccccc 43200
 tgggtccagg atccttcctt gggacccccc gatcccatcc cctccaggct ctgggaggag 43260
 aagcaggatg ggagaatctg tggggaccc tctcacagtg gaataacctcc acagcggctc 43320
 aggccagata caaaagcccc tcagtgagcc ctccactgca gtgctggggc tggggggcagc 43380
 cgctcccaaca caggatgaac ccagcacccc gaggatgtcc tgccaggggg agtcagagc 43440
 catgaaggag caggatatgg gaccccgat acaggcacag acctcagtc cattcaggac 43500
 tgccacgtcc tgccctggga ggaacccott tctctagttc ctgcaggcca ggaggcagct 43560
 gactctgtac ttggacgcct attccagacca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 43620
 gggatgagga cgcccccgtca aggcagaaa agaccaagtt gcgcgtgagcc cagcaaggaa 43680
 aggtcccaa acaaaccagg aagtttctga aggtgtctgt gtcacagtgg agtatagcag 43740
 ctcgtcccac agtgacactc gccaggccag aaacccatc ccaagtccgc ggaatgcaga 43800
 gagagcaggg aggacatgtt taggatctga ggccgcaccc gacacccagg ccagcagacg 43860
 tctctgtcc acggcacccct gcacatgtctt gcatttcctgg aagaacaagg gcaggctgaa 43920
 ggggtccag gaccaggaga tgggtccgtt ctaccctggg aaggagccag gcaggacaca 43980
 agcccccctcc ccattggggc tgacctgtcc agagggtctt gggccccc aacacacccg 44040
 ggcggaatgt gtgcaggcct cgggtctctgt ggggtttccg ctagctgggg ctcacagtgc 44100
 tcacccaca cctaaaaacga gccacagccct ccggagcccc tgaaggagac cccgccccaca 44160
 agcccagcccc ccacccaggaa ggccccagag cacagggcgc cccgtcgat tctgaacagc 44220
 cccgagtcac agtgggtata actggaacta ccactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 44280
 tctctggcc acagtccggag gccccggcag agaggggagc agccacccca aacccatgtt 44340
 ctgccccgtc ccacatggccc gtgcacccctt agcccccacgg tgcacccactt ggtatggggagg 44400
 acaagggcccg ggggtccccc cgggtcgcccc caggggcttg atgggttcct tctgcctgtgg 44460
 ccccattgcc cctggctgga gttgaccctt ctgacaagtg tccctcagaga gtcaggatc 44520
 agtggcacct cccaaacatca accccacgcg gcccaggcagc aaaccccaaca tccagggcca 44580
 actccaggaa cagagacacc ccaataccct gggggacccc gaccctgtat actccctgtcc 44640
 catctctgtc cctcaacttgg ggcctgtgc ggggcgagca cttgggagca aactcaggt 44700
 tagggacac cactgtggcc ctgacccctgca gcaggccaca gacccttccc tccctgcctg 44760
 gtgcagcaca gactttgggg tctggcagg gaggaacttc tggcagggtca ccaagcacag 44820
 agcccccagg ctgagggtggc cccaggggga accccagcag gtggggactt acccttcctc 44880
 ccagctggac cccatgtctt ccccaagata ggggtgcctt ccaaggcagg tccctccatgg 44940
 agccccccttc aggctccctt ccagacccca ctggggctca gtccccactc taggaatgca 45000
 gccaccacgg gcacaccagg cagcccgaggc ccagccaccc tgcagtgccc aagcccacac 45060
 cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggctgggtc cccacccccc ccccccaccc 45120
 cacacccaccc ccaccccttc ccggggcccc tgcaggaggg tcaagggcccc catgggatat 45180
 ggacttaggg tctcaactac gcaccccttcc tccctgggaga aggggtctca tgcccagatc 45240
 ccccccacgg cgctggtoac agtagagggc agtggccccc gggccacccct gacctggccc 45300
 ctcaggctcc tctagccctg gctgccttc tgcaccccttgg aggctgggc tccaccagac 45360
 cacaggtcta gggcaccggc cacactgggg ccggcccacac acagtcaca ggaagaagat 45420
 aagctccaga ccccccaggcc cgggacccctgc cttgctgta cgacttcctg ccccaagac 45480
 cgttgcctc ccccgccac ttacacacag gccaggaagc tggcccaca cagaccaacc 45540

ccagacgggg accacctggc actcaaggta ctgccatttc cttctccatt cacttccaaat 45600
 gcctctgtgc ttctcccttc ctccctccctt cgggggagca ccctgtgcag ctccctccctg 45660
 cagtccacac cctggggaga cccgaccctg cagcccacac cctggggaga cctgaccctc 45720
 ctccagccct ttctcccccg ctgccttgc cacccaccaa gacagccctg gggtcctgtc 45780
 cctacagccc ccaccaggta ctctacctag acccgcttcc ctccctctaa acacctctcc 45840
 cagggcaacc ctacacctgc aggccctccc ctccactgcc aaagaccctc agtttctcct 45900
 gcctgtgccc accccctgtc tcctctgtcc cacagctga gctcttcctc tccttagggcc 45960
 cctgagggat ggcattgacc gtgcctgtc acccacacac tgcccatgcc ctcacattcc 46020
 tcctggccac tccagcccca ctccctctc aggccctggct ctggtatttc tgggacaaaag 46080
 ccttacccaa gtcttccca tgcaaggctg ggccttacc ctcactgccc ggtaacaggg 46140
 cagctctctg tgacacagaag cagggagctc agcccttcca caggcagaag gcactgaaag 46200
 aaatcgccct ccagcgcctt gacacacgtc tgccctgtgc tctcaactgcc cgacactgca 46260
 gggaggctcg gcactccctc taaagacgag ggatccagggc agcagcatca caggagaatg 46320
 caggcttacc agacatccca gtcctctcac aggccctctcc tggaaagaga cctgaagacg 46380
 cccagtcaac ggagtctaacc accaaacccctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtc 46440
 ttgcagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccggcc acccatagg gccagaggac 46500
 agccactgac atcccaagec actcaactggt ggtcccacaa caccctatgg aaagaggaca 46560
 gaccacagt cccacctgga ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccacacc 46620
 aagaaacacc aggcaacacgc atcagaggggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 46680
 cttcaccagc aggcccttcccttgcaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 46740
 aggaggagcc ccttgcctag cactgggctc agagtccctc ccaagacacc cagagttca 46800
 gacaaaaacc ccctggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 46860
 gggctcagtg acaccgcag ggacaggagg attttgcgggg ggctctgtc actgtgagga 46920
 tattgtacta atgggttatg ctataccac agtgcacacag ccccatccaa aaagccctac 46980
 tgcaaacgca ttccacttctt gggctgagg ggctggggga ggcctctggaa aatagggtctc 47040
 aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactccctt ccatacatca caccacccag 47100
 ccagcgagca gagtaaacag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggccccaa 47160
 gggaaagagct ttggcggttgc tgtaagaggg gatgcgggca gagcttgagc agggcccttt 47220
 gctgtttctg ctttcctgtc cagagagttc cataaaactgg tgttcgagat caatggctgg 47280
 gagtgagccccc aggaggacag cgtggaaaga gcacaggggaa ggaggagcag ccgcttatcc 47340
 acactgtcat ctttcgaaag tttgccttgc gcccacactg ctgcacatcatg ggatgcttaa 47400
 cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat ggatttgcag cacagatctg 47460
 aataaaattct ccagaatgtc gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 47520
 aggacaaaagt tcagtggca ccttcaggca ttgctgtgg gcacagacac tctgaaaagc 47580
 cctggcagga actccctgtc acaaaggcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 47640
 ccctgagagc ctcatgggca aagatgtc caacagggtt ttctcatagc cccaaactga 47700
 gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaataa aacgatggca ggttcatgaa 47760
 atgcaaacc accacgccc aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctgggtgagt 47820
 tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaactc caaaaaaaaatc tttcaatgtc 47880
 attttctcta aataaaattt acaccctgca aaatgaactg tcttottaag ggatacattt 47940
 cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaaac acagtggtg 48000
 ttacttctgc tggggaaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 48060
 taacaagaac agaacgaaata cattacagta cttggaaaac agcagttaaa ctctaaatt 48120
 gcaagaagag gaaaatgcac acagggtgt tttagaaaatt ctcagttccag cactgttcat 48180
 aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaaat 48240
 gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atccccaaat aaacgacttt 48300
 aaagagataa agggctgatg tgtgtggca ttccacccccc tggatcccc ggacagggtt 48360
 caggtctact gtgcagcagg gcaggccgggt acctgtgtgc agtttctggg gcctgatgt 48420
 gagcaagcgc agggccatata atccctggagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 48480
 caactcagcc acactcccca ggcagagcccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 48540
 gcccagcacc tccgcagcaca gcaccacccctg cgacacggcc accaccttgc aggcacagag 48600
 tgggtgtca gaggagggc agggacacca ggcagggtga gcacccagag aaaactgcag 48660
 acgcctcaca catccacccctt accctccctt gacctggacc tcactggctt gggcctca 48720
 taacctggc ttccacctgac cttggcctca cttgacttgg acctcgccctg tcccaagctt 48780
 tacctgaccc tggcctcaac tcacctgaac gtctcctgtac ctgggtttaa cctgtctgg 48840
 aactcacctg gccttggctt cccctgaccc ggacctcatc tggcctggggc ttccacctggc 48900
 ctggcctca cttgacccctt accctcatctg gcctggaccc cacctggctt ggacttcacc 48960
 tggcctggc ttccacctgac cttggcctca cttggcctcg ggcctcaccc gcacactgctc 49020

caggcttgc tggagcctga gtagcactga gggtcagaa gctcatccag ggttgggaa 49080
 tgactctaga agtctccac atctgacdtt tctgggtgga ggcagctgtt ggccctggaa 49140
 atataaaaat ctccagaatg atgactctgt gatttgggg caacttatga acccgaaagg 49200
 acatggccat ggggtgggtt gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagcctcag 49260
 gacacagggtt ggcacggaca ctatccacat aagcgaggga tagaccccgag tgtccccaca 49320
 gcagacctga gagcgttggg cccacagcct cccctcagag ccctgtgtcc tccctcggtc 49380
 agccctggac atcccaggtt tccctcaggcc tggcggttggg tttagaatga ggttgtgtc 49440
 actgtggat tacgatattt tgactggta ttataaccac agtgcacag agtccatcaa 49500
 aaacccatgc ctggaagctt ccccccacag ccctccccc gggccctgc tgcctctca 49560
 ggtcagcccc ggacatcccg gtttcccca ggctggcggtt taggtttggg gtgagggtctg 49620
 tgtcactgtg gtattactat gtttccgggaa gtttattataa ccacagtgtc acagagtcca 49680
 tcaaaaaaccctt atccctggaa gcctcccgcc acagccctcc ctgcaggggaa ccggtaacgt 49740
 ccatgtttagg attttgtatcg aggagacagc accatgggtt tggtgctac cacagcagt 49800
 cagctgtga cccaaaccccg cagggcagca ggcacgttgg acaggccccgt gactgaccac 49860
 gctggctcc agcctgcacatgggat catgaaacag atggcaagg tcacccttaca 49920
 ggtcatccag atctggctcc gagggtctg catcgctgtt gcccctccaa cgccagtcca 49980
 aatggacag ggacggccctc acaggccat ctgcgtccat cagggcagcg atcccaagaag 50040
 cccctccctc aaggctggc acatgtgtgg acactgagag ccctccatatac tgagttaggg 50100
 caccaggagg gaggggctgg ccctgtgcac tgccttgccttgc cctgtggtcc ctggcttgc 50160
 tggccctgac acctgagctt ctccctggcc atttccaaaga cagaagacat tccctgggac 50220
 agccggagct gggcgctctg catcctgcac ccctggcttgc agtctgtctt atttccagac 50280
 ctcacccgggg aagccaaacag aggactgcac tcccacatttca agagacaaag aacccctccag 50340
 aaatccctgc ctctctcccc agtggacacc ctcttccagg acagtccctca gtggcatcac 50400
 agcggcctga gatccccagg acgcgcacc gctgtcaata gggggcccaa atgcctggac 50460
 cagggcctgc gtggaaagg cccttgcacca cactcggttgc ttttgtgaag gcccctctg 50520
 ctgtgtact acagtaactt ccatagtgttgc gaaaaactg gctggaaacc 50580
 cagggcctgt gtgcacgcct cagcttggag ctctccaggaa gcacaagac ccggcccaag 50640
 gatttgcctt cagaccctca gcctcttaggg acacctgggtt catctcagcc tggctgggt 50700
 ccctgcacac catcttccttcaaaatagggg cttagagggtt ctctgggttgc acctcactca 50760
 tgaccacagg tgacctggcc ctccctgcac agtataccca gaccctgttgc tgacagatgc 50820
 cccgatttca acagccaaattt cctggaccc tgaatagctg tagacaccag cctcatttca 50880
 gtacccctcg ccaatttgcctt ggttcccatt cctggcttgc atcaagaagg cagcatccgc 50940
 caggctccca acaggcagga ctcccgccaca ccctccctgttgc agaggccgtt gtgttccgc 51000
 gggccaggcc ctggacaggccccc cccctccatcccttgcacttagaa aaacccctgc cattgtgtc 51060
 cccacccctggaa aaagaccactt cgtggagccccc ccagcccccgttgcgttgc agagacagtc 51120
 ctcgaggcccc ctaagaaggaa gccatgccttgc gttctggccgg gaccctcgcc caggccgaca 51180
 ggagtggacgtt ctggagctgg gcccacacttgc ggcacatag gagctcacca gtgagggcag 51240
 gagagcacat gcccggggaccc acccagccctc ctgtgtacca gaggcccgcc acagagccca 51300
 ggaggcttgcac gaggcccttc cagggagaca ctgtgtatgtt ctggtaccta agcagccccc 51360
 cacgtccccca gtcctggggccccc cccctggcttgc agctgtcttgc gcccctcccttgc tccctggaa 51420
 agctcccttgc gacagccccc cccctggcttgc caggtgttgc tattgtcagg cgtatgtcaga 51480
 ctgtgttgc tatagtgttgc acgatttacca cagttgttgc gcccataccca gcaaccaggc 51540
 caagtagaca ggccctgttgc ggcgcagccccc aggcatccac ttccaccccttgc tccctgggg 51600
 ctctcaaggcc tgcgtgtcttgc cccctggcccttgc tctgtggggaa gggttcccttgc agtggggaggt 51660
 ctgtgtccca gggcagggtt gatttgcataa gaaatcaaagg gctggcagggtt aaaggcagct 51720
 tccctcccttgc agaggcttgcac gcaaggccaccc gggccacccgg agtccacccatgc ccacggagcc 51780
 cccattgtgg gcatgttgc gtcaccccttgc cccggccaggcc ccagcccttgc tggggaaaggcc 51840
 tgtcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc tggggaaaggcc 51900
 ctatgttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc tggggaaaggcc 51960
 accacccggccccc cccctggaaa tgaggcttgc acggccacca gtcaccccttgc tggggcccttgc 52020
 gtacccggccccc agtaccccttgc tgcaccccttgc acggccacca gtcaccccttgc tggggcccttgc 52080
 cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52140
 agaccccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52200
 tcaaggcccttgc ggccttgcac gggccatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52260
 gcaaggcccttgc gtcaccccttgc cccatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52320
 agctcttgc gacaaaaccccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52380
 tggaaatcccttgc ctgttgcac gggccatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52440
 ggcgagagca gatcccttgc cccatcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc tggggcccttgc 52500

tgaatgcagg tgcccaaggc agggaaatggc atgagcacag ggatgaccgg gacatgcccc 52560
 accagagtgc gccccttctt gctctgcacc ctgcacccccc cagggcagcc cacgacgtcc 52620
 aacaactggg cctgggtggc ageccccaccc agacaggaca gaccaggcac cctgaggagg 52680
 tcctgccagg gggagcttaag agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacaggca 52740
 cagatgtcag ctccatccag gaccacccag cccacacccct gagaggaacg tctgtctcca 52800
 gcctctgcag gtcgggagggc agctgacccc tgacttggac ccctattcca gacaccagac 52860
 agaggcgtag gccccccaga accagggttg agggacgccc cgtaaaagcc agacaaaacc 52920
 aagggtgtt gagcccagca agggaaaggcc cccaaacaga ccaggagggt tctgaagggt 52980
 tctgtgtcac agtgggttat agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa 53040
 accccattcc aagttagcgg aagcagagag agcagggagg acacgttag gatctgagac 53100
 tgcacactgac acccaggcca gcagacgtct cccctccagg gcacccccc ctgtcctgca 53160
 tttctgcaag atcagggggc gcctgagggg ggtcttaggg tgaggagatg ggtccctgt 53220
 acaccaagga ggagttaggc aggtcccgag cactctcccc attgaggctg acctgcccag 53280
 agagtcctgg gcccacccca cacaccgggg cggaatgtgt gcaggcctcg gtctctgtgg 53340
 gtgtcccgct agctgggtt cacagtgtc accccacacc taaaatgagc cacagcctcc 53400
 ggagccccccg caggagaccc cgccacaag cccagccccc acccaggagg ccccagagct 53460
 caggcgcccc cgtcgattc cgaacagcccc cgagtacacag cgggtataac cggAACacc 53520
 actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtgccac tgccggaggg cccggccagag 53580
 agggcagcag ccactctgtat cccatgtctt gccggctccc atgacccccc gcacgcggag 53640
 ccccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg ggtccgggca 53700
 ggggcttgc cgcattcctt tgccgtggct ccagtgcctt tggctggagt tgacccttct 53760
 gacaagtgtc ctcagagaga caggcatcac cgggcctcc caacatcaac cccaggccagc 53820
 acaggcacaa accccacatc cagagccaaac tccaggagca gagacacccca aataccctgg 53880
 gggaccccgaa ccctgtatgac ttccactgg aattcgccgt agagtccacc aggaccaaag 53940
 accctgcctc tgcctctgtc cctcactcag gacctgctgc cgggcgaggc cttgggagca 54000
 gacttggct taggggacac cagttgtgacc ccgaccttga ccaggacgca gaccttctt 54060
 tccttctg gggcagcaca gacttgggg tctggccag gaggaacttc tggcaggtcg 54120
 ccaagcacag agggccacagg ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 54180
 cccttcctcc cagctggacc ccatgtcttc cccaagataa ggggccatc caaggcaggt 54240
 gtccttgga gccccattca gacttctcc tggaccccaac tggcctcag tcccagctct 54300
 gggatgaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaaggcc cagccacccct gcagtgccta 54360
 agcacacact ctggagcaga gcaggtgtcc tctgggaggg gctgagctcc ccacccccc 54420
 cccacactgca caccacccacc accctgccc agcggctctg caggagggtc agagccccac 54480
 atgggtatg gacttaggtt ctcactcagc tggctcccat catgagtgaa gggcctcaa 54540
 gcccagggttc ccacagcage gcctgtcgca agtggaggca gaggcccgag ggccacccctg 54600
 acctggtccc tgaggttctt gcagcccgagg ctgcctctgt gtcctggga ggcctgggt 54660
 ccaccagacc acaggtccag ggcacccgggt gcaggagcca cccacacaca gtcacagga 54720
 agaagataag ctccagaccc ccagggccag aacctgcctt cctgtaactg ctccctgccc 54780
 cagacctggg cgcctccccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 54840
 aacaacccca aaccaggacc gcctggact caggtggctg ccatttcctt ctccatttgc 54900
 tcccagcgc tctgtcttcc ctgggttctc ctccggggga acaggctgtg cagccagtcc 54960
 ctgcagccca caccctgggg agacccaaacc ctgcctgggg cccttccaaac cctgctgtc 55020
 ttactgccc cccagaaaac tctgggtcc tgcctctgtca gtccttaccc tggctccac 55080
 ccagacccct gtgtatcact ccagacaccc ctcccaaggca aaccctgcac ctgcaggccc 55140
 tgtctcttc tgtcgctaga gcctcagttt ctcccttctg tggccacacc ctaccttc 55200
 ctgcccacaa ctctaactct tcttcctcgt gggcccttga gccatggcat tgaccctgccc 55260
 ctcccaccac ccacagccca tgccctcacc ttcctcttgg ccactccgac cccggccccc 55320
 ctcaaggccaa gcccgttat ttccaggaca aaggctcacc caagtcttc ccaggccagc 55380
 ctggctctt gcccctactt cccggttaca cgggagccctc ctgtgcacag aagcagggag 55440
 ctcagccctt ccacaggccag aaggcactga aagaaatcggt cctccagccac cttgacacac 55500
 gtccggccgt gtctctcaact gcccgcaccc gcagggaggc tccgcactcc ctctaaagac 55560
 aaggatcca ggcagcagca tcacgggaga atgcagggtt cccagacaccc ccagtcctct 55620
 cacaggccctc tcttgggaag agacctgcag ccaccaccaaa acagccacag aggctgctgg 55680
 atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcagggggag cagtgagccg gagcccatac 55740
 catagggaca gagaccagcc gctgacatcc cgagctccctc aatgtggcc ccataacaca 55800
 ccttaggaaac ataacacacc cacagccca ccttggaaatcc ggcagagact gctgagccccc 55860
 cagcaccagc cccaaagaaac accaggcaac agtacagag gggctcccg agaaagagag 55920
 gaggggagat ctccattcacc atcaaattgtt tcccttgacc aaaaacaggg tccacgcaac 55980

tcccccagga caaaggagga gccccata cagcaactggg ctcagagtcc tctctgagac 56040
 accctgagtt tcagacaaca acccgctgga atgcacagtc tcagcaggag aacagaccaa 56100
 agccagcaaa agggacctcg gtgacaccag tagggacagg aggattttgt gggggctcg 56160
 gtcactgtga ggatattgtt gtgggttag ctgctactcc cacagtgaca cagacccatt 56220
 cccaaagccc tactgcaaaac acaccactc ctggggctga ggggctgggg gagcgtctgg 56280
 gaagtagggt ccaggggtgt ctatcaatgt cccaaatgca ccagactccc cgccaaacac 56340
 caccacca gccagcgagc agggtaaaca gaaaatgaga ggctctggga agcttgacaca 56400
 ggccttcaagg aaagagctt ggcgggtgtg caagaggggg tgcaaggcaga gcctgagcag 56460
 ggccttgc tggttctgt ttccctgtca gagagttcca taaactgggt ttcaagatca 56520
 gtggctggga atgagccag gaggcagtc tgtggaaaga gcacagggaa ggaggagcag 56580
 ccgcatactt acactgtcat cttaaaaag tttgccttgt gaccacacta ttgcatcatg 56640
 ggtatcttaa gagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtgagat gaatttgac 56700
 catagatctg aataaaactct ccagaatgtg gaggcgtaca gaagcaaaca cacagaaagt 56760
 gcctgatgca aggacaaagt tcagtggca ctttcaggca ttgctgctgg gcacagacac 56820
 tctgaaaagc ttggcagga ttccctgtcg acaaagcaga accctcaggg aatgccagcc 56880
 ccagagccct ccctgagagc gtcatgggg aagatgtgca gaacagctga ttatcataga 56940
 ctcaactga gaacagagca aacgtccatc tgaagaacag tcaaataaagc aatggtaggt 57000
 tcatgcataa caaacccaga cagccaggaa acaacagtag agggctacag gcggctttgc 57060
 ggtttagtttcc atgacaatgc tgagtaattt ggtttttttt ggtttttttt ggtttttttt 57120
 ttaatgttat ttcttctaaa taaaattttt accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg 57180
 ataaactttt ccctggaaaa actacaagga aaattaagaa aacgtatgtc acataaaacac 57240
 agttgtgggtt atttctactg gggaaaggaag agggatgtttt ctgagacacaca cagagtccggc 57300
 aagtctccaa gcaagcacag aacgaataaca ttacagtacc ttgaataacag cagttaaact 57360
 tctaaatcgc aagaacagga aaatgcacac agctgtgtt agaaaattct cagtcacagca 57420
 ctattcataa tagcaaagac attaaccag gttggataaa taaatgtatca cacaggcaat 57480
 tgcacaatga tacagacata catttagtac atgagacatc gatgtatgtat ccccaaagaa 57540
 atgactttaa agagaaaagg cctgtatgtt ggtggcactc acctccctgg gatccccggg 57600
 caggttgcag gcacactgtg tggcaggggca ggctggtaca tgctggcagc tcctggggcc 57660
 ttagtggag caagcgcagg gctgtatacc cccaaaggatg gcacagtcag tgaattccag 57720
 agagaagcag ctgcacccaa ctgcccaggc agagccccggg agggacgccc acgtacagg 57780
 aggccagagcc cagctccccc acagccacca ccacctgtgc acggccacc accttgcagg 57840
 cacagagtgg gtgtcgagag gaggggcagg gacaccaggc agggatgtca cccagagaaa 57900
 actgcagaag ctcacacat ccacccatc ctcctgtac ctggacccatc cctggctctgg 57960
 acctcacctg gcctggcct cacctgaccc ggacctcacc tggctctggc ttcacctgac 58020
 ctggacactca cctggcctcc ggcctcacct gcacctgtc caggcttgc tggacactg 58080
 gtagactgaa ggctgcagaa gtcacccatc gttggggaa tgactctggc actctccac 58140
 atctgacactt tctgggtggc ggcacactgtt ggccctgggaa atataaaaag ccccagaatg 58200
 gtgcctgcgt gattttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 58260
 gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggacgcctcag gacacagttt gacgcgggaca 58320
 ctatccacat aagcgaggaa cagaccccgag tttttttttt tttttttttt tttttttttt 58380
 cccacagccct cccctcggtt ccctgtcgtt ccctcaggc acccctggac atcccggtt 58440
 tccccaggcc agatggtagg tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 58500
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 58560
 gcccctcccg caggggaccc cccctcggtt ccctgtcgtt ccctcaggc acacagcc 58620
 atgggtatgg tggctaccac agcactgtcag cccatgaccc aaacacacag ggcagcagg 58680
 acaatggaca ggcctgtgag tgaccatgtt gggctccaggc cccggccccc cggagacccat 58740
 gaaacagatg gccaagggtca cccacacat cagccacacca tggctcccg tggctctgc 58800
 cgctgtcgtcc ctctaaacacc agccacacat gggacaaggc caacccacca ttaccatctc 58860
 ctgtgtccca cccactgtgtt ccagaacccccc cccctcatg gctgagccac atgtgtgaac 58920
 cctgagagca ccccatgtca gaggatggggc agcacaaggc cccggctggc cctgtgcact 58980
 gtccctgcac ccatggtccc tggctctggc gggccctgaca cctgagccctc ttctgagtc 59040
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 59100
 ggcgtccctga gtcctgctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 59160
 cacacagtca gagacaaaga accttccaga aatccctgtc tcactccccc gtggcaccct 59220
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 59280
 cccagaacac aagatggccc atggggacag ccccaacacc caggccctcc cagaccccta 59340
 aaaggcgtcc cccccctgc acctggggca gggctaaaaaa tccaggagggc ttgactcccg 59400
 cataccctcc agccagacat cacctcagcc ccctcctggc gggacacacca gccccgggagg 59460

gtgagtcaga cccacactgcc ctcgatggca ggccccggaaag attcagaaaag gcctgagatc 59520
 cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg ccccagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 59580
 gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaaggc ccctcttact gtgtgactac 59640
 ggtgactacc acagtgtatga aactacgc aaaaactggc cggacaccca gggaccatgc 59700
 acacccctca gcttggagct ctccaggacc agaagagtc a ggtctgaggg tttgttagcca 59760
 gaccctcgcc ctctaggac accctggcca tcacagcgga tgggtctggc ccccacatgc 59820
 catctgctcc aaacaggggc ttca gaggcgc tctgaggta cttcaactcat gaccacaggt 59880
 gccctggccc ctccccccgc agctacaccg aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca 59940
 acagccaatt cctggggccc agaattgtcg tagacaccag cctgttcca gcaccccttg 60000
 ccaattgcct ggattcacat cctgctgga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca 60060
 acaggcagga ctcccgacca ccctctctg agaggccgc gtgtccgca gggccaggcc 60120
 ctggacagtt cccctcacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgcc cccacctgga 60180
 aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgaggat 60240
 ctaagaagga gccatgcgc gttctgccc gaccctcgcc cagggccaca ggagtggaca 60300
 ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagctcacca gtgagggcag gagagcacat 60360
 gcccggggc acccagccctc ctgtcgacca gaggccgc ccagagccca ggaggctgca 60420
 gaggcctctc cagggggaca ctgtcgatgt ctggccctg agcagcccc cacgtcccc 60480
 gtcctggggg cccctggcac agctgtctgg accctccctg ttccctggga agctccctct 60540
 gacagccccg cctccagttc caggtgtgg tattgtcagg ggggtgtcaga ctgtggtgga 60600
 tacagctatg gttaccacag tgggtgtgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 60660
 ccctgtgtg cagccccagg cctccacttc acctgtttt cctggggcgc tcaaggtcac 60720
 tgggtgtgt actctgcct ctgtggggag ggttccctca gtggaggtc tgggtctcaac 60780
 atcccaggcc ctcatgtctg cacgaaaggc caatggatgg gcaacactcac atgcogccgc 60840
 taagataggg tgggcagct ggcgggggac agtacatact gtcgggtgt ctgtcaactgt 60900
 gcctagtggg gcactggcgc ccaaaacaacg cagtcctcgc caaaatcccc acagccccc 60960
 ctgctagggg ctggcctgat ctccctgcgt cctaggaggc tgctgaccc cagaatgtct 61020
 ccgtccccag ttccaggggc agagcagata ccaggccgc tgca gactgg 61080
 cctccctccc agggttact ggaggtgacc aaggtaggaa atggccctaa cacagggatg 61140
 actgcgcctat ccccaacag agtcagcccc ctccctgtct gtacccgc ccccccaggc 61200
 cagttccacga aaaccaggc cccacatcag agtcactgccc tggccggcc ctggggcgga 61260
 cccctcagcc cccacccctgt cttagaggact tggggggaca ggacacaggc cctcttceta 61320
 tggtcccccc acctgcctcc ggcggggacc ctgggggtgt ggacagaaaag gacacccgtcc 61380
 taattggccc ccaggaaccc agaacttctc tccaggggacc ccagccccgag cacccttta 61440
 cccaggaccc agccctgcctc ctccctccct ctgtctctt ctcatcaccc catggaaatc 61500
 cggtatcccc aggaaggccat caggaaggc tgaaggagga agcggggccg tgca caccaccc 61560
 ggcaggagcc tccgtcttgc tgaaccctagg gaagtgccag cctcttagag ggtatggtcc 61620
 accctgcctg gggctccctac cgtgcagcc tgccggggaa gaccaggac ggtgtggggg 61680
 agggtctcagg gcccctgcggg tgctcttcca tcttcggta gcctccccc tca cccaccc 61740
 tcccggccac ctccctctcca ccctggctgc acgtcttcca caccatcttgc agtcttaccc 61800
 acaccagago cagcaaaggc agtgcagaca aaggctgggg tgcagggggg ctggcaggcc 61860
 agcttcgggg agggaaaggat ggagggaggg gaggtcagt aagaggcccc cttccctgg 61920
 gtccaggatc ctccctctgg accccctggat cccatccccct cctggctctg ggaggagaag 61980
 caggatgggaa gaatctgtgc gggaccctct cacagtggaa tatccccaca gcggctcagg 62040
 ccagaccctaa aagcccttca gtgagccctc cactgcagtc ctggccctgg gttagcagccc 62100
 ctcccacaga ggacagaccc agcaccctga agaagtcctg ccagggggag ctcagagcc 62160
 tgaaaagagca ggtatgggg tccccatac aggcacagac ctcagctcca tccaggccca 62220
 ccgggaccctaa ccatggggagg aacacctgtc tccgggttgt gaggtagctg gcctctgtct 62280
 cggacccttcc tccagacacc agacagaggg gcaggcccc caaaaccagg gttgaggat 62340
 gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgacccca gcaaggaaag gtcctccaaac 62400
 agacgaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtgggg tatacgatgt gtcggatcca 62460
 cagtgcacact cgccaggccaa gaaacccctgt cccaaagtca g cggaaaggcaga gagagcagg 62520
 aggacacgtt taggatctga gcccgcaccc gacacccagg gcagcagacg tctccctcc 62580
 agggcaccctt ccaccgtctt cgcgttcttcc aagaataggg gcccgttag ggggtccagg 62640
 gccaggccat aggtcccttc tacccttcaagg aggagccagg caggaccgc gcaaccgtccc 62700
 cattgggtctt gacctgccc gacggccctg gcccacccc acacaccggg gcgaaatgtg 62760
 tgcaggcccc agtctctgtg ggtgtccgc tagctggggc ccccaagtctt caccctcacac 62820
 ctaaagcgag ccccaaggcc cagacccccc taagcattcc ccccccagca gcccagcccc 62880
 tgcccccacc caggaggccc cagagctcag ggccctgtt cggattctga acagccccc 62940

gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc 63000
 tggcagcgt cgaggcccc gccagagagg ggagcagccg gcctgaaccc atgtctgcc 63060
 gtttcccattt acccccagca cccagagccc cacgggtgtcc ccgttgata atgaggacaa 63120
 gggctgggg ctccgggtt ttgcggcagg gacttgatca catccttctg ctgtggcccc 63180
 attgcctctg gctggagtt acccttctga caagtgtctt cagaaagaca gggatcaccc 63240
 gcacccctcca atatcaaccc caggcagcac agacacaaaac cccacatcca gagccaactc 63300
 caggagcaga gacaccccaa cactctgggg gacccaaacc gtgataactc cccactggaa 63360
 tccgccccag agtctaccag gaccaaaggc cctgcccgt ctctgtccct cactcagggc 63420
 ctccctgcagg gcgagcgtt gggagcagac tcggctttag gggacaccac tgtgggcccc 63480
 aactttgtt agggccactga cccttccttc ctttcttggg gcagcacaga ctttggggtc 63540
 tggcagggg agaactactg gctggtgcc aatcacagag ccccaaggcc gaggtggccc 63600
 caagaaggcc cttaggaggt ggccactcca ctccctccca gctgaccccc aggtcctccc 63660
 caagataggg gtgccatcca aggcagggtcc tccatggagc ccccttcaga ctccctcccg 63720
 gaccccaactg gacccatgtc cctgtctgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 63780
 cccaggcccc gcccacccctgc agtgggcaag cccacactct ggagcagagc agggtgctc 63840
 tgggaggggc taacccccc accccccacc ccccatctgc acacagccac ctaccactgc 63900
 ccagaccctc tgcaggaggg ccaagccacc atgggtatg gacttaggt ctcactcaag 63960
 tgcctccctt cctgggagaa ggggctcat gcccagatcc ctgcagcact agacacagct 64020
 ggaggcagtg gccccagggc caccctgacc tggcatctaa ggctgctcca gcccagacag 64080
 cactgcccgtt cctggaaagc ctggctcca ccagaccaca ggtccagggc acagccac 64140
 ggagccaccc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagacccagg ggcgggacct 64200
 gccttcctgc caccactta acacaggcca gggagctgtt cccacacaga tcaaccccaa 64260
 accgggactg cctggcacta gggtactgc catttccctc tccattccct cccagtgct 64320
 ctgtgtcccc tccctctggg gaacaccctg tgcaagccct ccctgcagcc cacacgctgg 64380
 ggagacccca ccctgcctcg ggcctttctt acctgcgtca cttggccccc acccaaacaa 64440
 ccctgggtac gtgaccctgc agtctccacc ctgatctgca accagacccc tgcctccccc 64500
 tctaaacacc cctcccagggc caactctgca cctgcaggcc ctccgcctt ctgcccacaag 64560
 agcctcaggt tttcctaccc gtgccccaccc cctaaccctt cttggccaca acttgagttc 64620
 ttcctctctt ggagcccttg agccatggca ctgaccctac actccacccc acacactgccc 64680
 catgccatca ctttcctctt ggacactctg acccgcctcc cttccctctc agacccggcc 64740
 ctgttatttc caggacaaaag gtcacccaa gtctcccca tgcaagccct tgccctca 64800
 gcctggttac acgggagcct cctgtgcgtca gaagcaggga gtcagctct tccacaggca 64860
 gaaggcactg aaagaaaatca gcctccagtg ctttgacaca cgtccgcctg tgcctctcac 64920
 tgcctgcacc tgcagggggg ctccgcactt cttctaaaga tgaggatcc aggcaagca 64980
 atcacgggag aatgcagggc tcccagacag cccagccctc tgcaggccct ctccctggaa 65040
 gagacctgca gcccacccatg aacagccacg gaggtcgctg gatagtaacc gagtcagtg 65100
 cccacccatg gggcaggggg gcagtgaaacc ggagccata ccataaggac agagaccagc 65160
 cgctaaccatc cccggccctt cactggggc cccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 65220
 ccacagtccc accttggaaaca gggcagacac tgctgagccc ccagcaccag ccccaagaaaa 65280
 cactaggccaa cagcatcaga gggggctctt gagaaagaga ggaggggagg tccctttcac 65340
 catcaaatgc tttcccttgc caaaaacagg gtccacgcac ctccccccagg acaaaggagg 65400
 agcccccctgt acagcactgg gtcagactc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaac 65460
 aacccgctgg aatgcacagt ctcagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 65520
 cggtgacacc agtctccctgtt agggacagga ggattttgtt ggggttctgt tcactgtgag 65580
 catattgtgg tggtgactgc tattttccaca gtgacacaaac cccatttctt aagccctact 65640
 gcaaaccgcac ccactccctgg gactgggggg ctggggggc gtctgggaaat tatggccttag 65700
 ggggttccat caatggccaa aatgcaccacg actctccca agacatcacc ccaccagcca 65760
 gtgagcagag taaacagaaaa atgagaagca gctggaaagc ttgcacagggc cccaaaggaaa 65820
 gagcttggc aggtgtgcaaa gagggatgt gggcagagcc tcagcaggcc ctttgtctgt 65880
 ttctgttttctt ctgtgcagag agttccataa actggattt aagatcaatg gctgggagtg 65940
 agcccccaggag gacagtgtgg gaagagcaca gggaggagg agcagccctt atcctacact 66000
 gtcatctttt gaaagtttgc cctgtgcctt caatgctgca tcatggatg cttAACAGCT 66060
 gatgttagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgcaagcacag atctgaataa 66120
 atccctccaga atgtggagca gcacagaagc aagcacacag aaagtgcctg atgccaaggc 66180
 aaagttcagt gggcacccctt aggcatgtt gctgggacaca gacactctga aaagcactgg 66240
 caggaactgc ctgtgacaaa gcagaaccctt caggcaatgc cagccctaga gccccttctg 66300
 agaacccat gggcaaagat gtgcagaaca gctgtttgtc atgccccaa actatggggc 66360
 tggacaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acagacaaat aaacgatggc aggttcatga 66420

aatgcaaact aggacagcca gaggacaaca gtagagagct acaggcggct ttgcgggttga 66480
 gttcatgaca atgctgagta attggagtaa cagagggaaag cccaaaaaat acttttaatg 66540
 tgatttcttc taaaataaaat ttacaccggg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 66600
 tttccccctgg aaaaactata aggaaaatca agaaaacgt gatcacataa acacagtgtt 66660
 gttaacttct actggggaaag gaagagggtt tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 66720
 cctaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttggaa acacgagtta aacttctaaa 66780
 tcgaagaag aggaaaatgc acacacctgt gttagaaaaa ttctcagtcg agcactgtt 66840
 ataatacgaa agacattaac ccaggttggaa taaaataagcg atgacacagg caattgcaca 66900
 atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgtat gtatccccaa agaaatgact 66960
 ttaaagagaa aaggcctgt gtgttgttgc aatcacctcc ctggcatcc cggacaggc 67020
 tgcaggctca ctgtgtggca gggcaggcag gcacctgtg gcagctcctg gggcctgtat 67080
 tggagcaggc acagagctgt atatccccaa ggaaggtaca gtcagtgcat tccagagaga 67140
 agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca caccatgca cagggaggca 67200
 gagcccagca cctccgcagc caccaccacc tgccacacggg ccaccacccgtt gcaggcacag 67260
 agtgggtgct gagaggaggg gcagggacac cagggcagggt gagcaccacag agaaaactgc 67320
 agaagcctca cacatccacc tcagctccc ctgaccttggaa cctcacctgg cctggccctc 67380
 acctgacctg gacctcacct ggcctgggt tcacctggcc tggccttacac ctgacctgga 67440
 cctcacctgg cctcggccct cacctggccct gggcttacc tcggctggc ttcacactgac 67500
 ctggacctca cctggccctgg gcctcacctg acctggacccctt caccctggccctt gggcttccacc 67560
 tggcctggcc ttcaccttggc ctggccttca cctgacctgg acctcacctg gcctgggctt 67620
 cacctgacctt ggacctcaacc tggcctcggg cctcacctgc acctgttccaa ggtttgtgt 67680
 gagcctgagt agcactgaggctt ctgttagggac tcatccagggtt tggggaaatg actctgcaac 67740
 tctccacat ctgaccttgc tgggtggagg cacctgggtt cccagggaaat ataaaaagcc 67800
 ccagaatgtat gtgtgttgc tttggggca atttatgaaac ccgaaaggac atggccatgg 67860
 ggtgggttagg gacagtaggg acagatgtca gcctgagggtt aagcctcagg acacagggtt 67920
 gcatggacag tggccaccta agcgaggggac agacccgagt gtccctgcag tagacctgag 67980
 agcgtggccccc ccacagcctc ccctcggggc cctgctgcctt cctcaggtca gcccctggaca 68040
 tccccgggtt ccccaggcctt ggcgttaggt ttgaagttagt gtctgtgtca ctgttgttatt 68100
 actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaaa aactcatgcc 68160
 tgggagcctc ccaccacacgc cctccctgcgc ggggaccgtt gcatggcgtt ttaggatttt 68220
 gatcgaggac acggcgccat ggttatgggtt gtcaccacag cagtgcagcc catgaccacaa 68280
 acacacgggg cagcagaaac aatggacagg cccacaagtg accatgtatgg gctccagcccc 68340
 accagccccca gagaccatga aacagatggc caaggttacc ctacaggtca tccagatctg 68400
 gctccaagggg gtctgcatacg ctgtgcctt cccaaacgcac aaccagatgg agacaggggcc 68460
 ggcggccatag caccatctgc tgccgtccac ccagcgttcc cgaaagcccc tccctgaacg 68520
 ctgggccacg tggctgttgc accatgttgc cccatgttgc agtagggggca gcaggaggggc 68580
 ggggctggcc ctgtgcactt tcactgcctt tgggttgcctt ggcctgcctt gcccgtacac 68640
 ctgagcctctt cctgggtcat ttccaagaca tccccaggga cagccggagc tgggagtgc 68700
 tcatacctgccc tggctgtctt ggttgccttgc catttccaga cctcaccagg gaagccaaca 68760
 gaggactcac ttcacacactt cagagacaac gaaccttcca gaaatccctt tttctctccc 68820
 cagttagagaa aaccctcttc cagggtttctt ctgtctccc acccttccacc aggacagtcc 68880
 tcagcagcat cacagcgggaa acgcacatctt ggttgcaggac ggccccccaga acacgcgtat 68940
 gcccattgggg acagccccagc ctttccaga cccctaaaaat gtatccccac ctgcacccctg 69000
 ccccaagggtt cttttccatggccttgc tccgttgcac cctctgcac gatatcacct 69060
 cagccccctt ctggaggggaa caggagcccg ggagggttgc tcaagaccac ctggccctaa 69120
 tggcaggcgg ggaagattca gaaaggccctg agatccccag gacgcagcac cactgtcaat 69180
 gggggccccc gacgccttgc ccaggccctg tggggaaatg gcctctggcc acactcagg 69240
 gctttttgtt aaggggccctt ctgtgtgttgc actacgggtt gtttccac agtgtatggaa 69300
 ccagcagcaa aaactgacccg gactgcagg gtttgcac acttctggc tcggagctt 69360
 ccaggaggcac aagagccagg cccgagggtt tggcccttgc ccctccggctt ctggggacac 69420
 ccggccatc ttacccatgc ggttgcgttgc ctgcaccccg tggctgttccca aacaggggctt 69480
 tcagagggtt ctgaggttgc ttcaactcatg accacagggtt ccctggccctt ttcactgc 69540
 gctgcaccatg accctgttcc gagagatgttcc ccagttccaa aagccaaatc ctggggccgg 69600
 gaattactgtt agacaccacgc ctcattccatg taccttgc caattgcctt gattccatc 69660
 ctggctggaa tcaagagggtt gacatccgc accatgttccaa caggcaggac tcccacacac 69720
 cctcccttgc gaggccctg tggcccttgc ggcaggcccg cagacagtcc ccctcacctg 69780
 cccatgttgc aacaccttgc attgttgc accatgttcc aagaccactt gtggagcccc 69840
 cagccccagg tacagcttgc gagagatgttcc tcggaggcccc taagaaggag ccatgcccc 69900

ttctgcccggg accctcgccc aggccgacag gagtgacgc tggagctggg cccacactgg 69960
gccacatagg agtcaccag tgagggcagg agagcacatg ccggggagca cccagcctcc 70020
tgctgaccag agaccgtcc cagagccccag gaggctgcag aggctctcc agggggacac 70080
agtgcattgc tggteccctga gcagccccca ggctctctag cactggggc ccctggcaca 70140
gctgtctgga ccctccctgt tccctggaa gctccctctg acagccccgc ctccagttcc 70200
aggtgtggtt attgtcaggg ggtgccagc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 70260
ggtggccccc atagcagcaa ccagggcaag tagacagacc cctggccacgc agccccaggg 70320
ctccagctca cctgcttctc ctggggctct caaggctgt gtctgcctc tggccctctg 70380
tggggagggt tccctcagtg ggaggtctgt gctccagggc agggatgact gagatagaaa 70440
tcaaaggctg gcagggaaag gcagctccc gccctgagag gtgcaggcag caccacagag 70500
ccatggagtc acagagccac ggagccccca gtgtggcgt gtgaggggtc tgggctcccg 70560
gcaggcccag ccctgtatggg gaaggctgccc cctggccaca gcccaagggtcc ccagggggcag 70620
caggcacaga agctgccaag ctgtgtctca cgatcctcat ccctccagca gcatccactc 70680
cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc acccagcccc ctggaaacaa ggcggggagc 70740
ccagacagtg gcccagagc actgtgtgtta tcctggcaact aggtgcaggg accacccgga 70800
gatccccatc actgagtggc cagcgtgcag aaggacccaa ccccaaccag gccgcttgat 70860
taagtcctat cccccgttcc tggaaacctc ttcccagcgc caccacagc tcggcttccc 70920
aggcctcat ccctccaagg aaggccaaag gctggggctg ccaggggcac agtaccctcc 70980
cttggccctgg ctaagacagg gtggcagac ggctgcagat aggacatatt gctggggcat 71040
cttgcctctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cctacccaaa tccccactgc 71100
ctcccccgtct aggggctggc ctggctctc cctgtgtcc taggaggctg ctgacctcca 71160
ggatggcttc tgcctccatg tctagggcca gagcagatcc caggcaggct gtaggctggg 71220
aggccaccccc tgccttggc gaggttcagt gcaggcaccc aggacaggaa atggcctgaa 71280
cacagggatg actgtgcat gcccatactt agtccggccc tttctactct gcaaccccaa 71340
ctcccccaggat cagcccatga cgaccaacaa cccaaacacca gagtcactgc ctggccctgc 71400
cttggggaggg acccctcagc cccacccctg tctagaggag ttggggggac aggacacagg 71460
ctctctcctt atggttcccc cacctggctc ctggggggac cttttgggttg tggacagaaa 71520
ggacgcctgc ctaattggcc cccaggaacc cagaacttct ctccaggggac cccagccca 71580
gcacccctt acccaggacc cagccctgccc cctcctcccc tctgtctcc tctcatcact 71640
ccatgggaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc 71700
gctgcaccac cgggcaggag gtcctgttt cgtgaacccca gggaaagtgc accctcctag 71760
agggtatggt ccaccctgccc tggggctccc accgtggcag gctggggggc aggaccagg 71820
acggtgtggg ggagggctca gggccctgca ggtgtccat cttggatgag cccatccctc 71880
tcacccaccg acccggccac ctccctctca ccctggccac acgtgttccca caccatctg 71940
agtcccaccc acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggctgggg tgcaagggggg 72000
ccgcaggggc agctttgggg agggaggaat ggaggaaggg gaggtcagtg aagaggcccc 72060
cttcccctgg gtctaggatc caccctttggg acccccgat cccatccccct ccaggctctg 72120
ggaggagaag caggatgggaa gattctgtgc aggaccctt cacagtggaa tacctccaca 72180
gcggctcagg ccagatacaa aagccctca gtgagccctc cactgcagtg cagggcctgg 72240
ggcagcccc tcccacagag gacagaccca gcaccccgaa gaagtcctgc cagggggagc 72300
tcagagccat gaaggagccaa gatatggggaa ccccaataact ggcacagacc tcagctccat 72360
ccaggccccac caggaccac catgggtgga acacctgtct ccggccctg ctggctgtga 72420
ggcagctggc ctctgtctcg gacccttccat ccagacacca gacagaggga caggcccccc 72480
agaaccagtg ttgagggaca cccctgtcca gggcagccaa gtccaaaggag cgcgtgagc 72540
ccagcaaggaa aaggccccca aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgtcacagtc 72600
gggtatagca gcggctacca caatgacact gggcaggaca gaaaccccat cccaaagtctag 72660
ccgaaggcag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggccacacc tgacactcaa 72720
gccaacagat gtctccctc cagggcgccc tggccctgttc agtgttctctg agaaaacagg 72780
ggcagcctga ggggatccag ggccaggaga tgggtccccctt ctaccccgag gaggagccag 72840
gcgggaatcc cagcccccctc cccattgagg ccattctgtcc cagagggggcc cggacccacc 72900
ccacacaccc aggcagaatg tttgcaggcc tcaggctctg tgggtggccgc tagctggggc 72960
tgccagttt caccctcacac ctaaggttag ccacagccgc cagagctcc acaggagacc 73020
ccacccagca gcccagcccc taccctggag gccccagagc tcaggggccg tgggtggatt 73080
ctgaacagcc cccagtcacg gtgggtatag tgggagctac taccactgtg agaaaagacta 73140
tgtccaaaac tttctccccc ccactgtgg agggccagcc agagaaggaa ccagccccc 73200
gaacatacga cttttccaga cttcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgccttcca 73260
ttggatggtg aggtggggg ccggggccat ctgcacccctc caacatcacc cccaggcagc 73320
acaggcacaatc accccaaatc cagagccgac accaggaaca cagacaccccc aataccctgg 73380

gggaccctgg ccctggtgac ttcccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 73440
 accccaccgc tgtctctgtc cctcaactcgag ggccctgctga gggccgggtg ctttggagca 73500
 gactcagggt tagggggccac catttgtggg cccaacacctg accaggacac agatttttct 73560
 ttccctgcctt gggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaaagtc 73620
 accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac cccaggagg gggcttgc 73680
 cccttcctt catgtggacc ccatgccccca aagatagg gcacatcatgca gggcagggtcc 73740
 tccatgcagc caccactagg caactccctg ggcgggtcc ccactgcgc tccatcccg 73800
 ctctgggat gcagccacca tggcacacc aggccagcccg gtcagcaaa ccctgcagtg 73860
 cccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagccacc cctcctcatc ccccccacacc 73920
 tgcacacaca cacctaccctc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag ccgccccatag 73980
 ggtggggct ccaggtctca ctcactcgct tcccttcctg ggcaaggag cctcgtgcc 74040
 cggccccccc tgacggcgct gggcacaggt gtgggtactg ggcggccagg ctccctccagc 74100
 cccagctgco ctgctctccc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 74160
 agccccaggg agccgccccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 74220
 gccgggagct gccttectgc cacccttcc tggccagac ctccatgccc tccccaacc 74280
 acttacacac aagccagggc gctgtttcca cacagttcaa ccccaaaccg ggacggccctg 74340
 gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttcgctccca ggcggccctgt ttcctccccc 74400
 tcctccctcc ttcccttctt cctgcattgg gttcatgcgc cagagtgcga ggtgcaggc 74460
 agccctgagc ttggggctac ctcctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggg 74520
 agggttgggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 74580
 ggcagccaga aatccagacc attccatagc aaatggatt cattaaagtt accagacttc 74640
 agtctaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaagggaaag tcagtgtcgc 74700
 ctcgatttc ttgaaaaaca caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttggaaagaa 74760
 aatatgattc aagaatgtt a tggccaaacaa agctggcata ttttctaccc ggacacactc 74820
 agggaatgtg gtccctttag tgcttctc actgcgtaaa tcctacgtgg ttttaagca 74880
 tattcataaa ttttttatg ttttttttta tttttttttt 74940
 tcaatatgtt caataaaagaa tatttacaaa taggctggac atggctggc tccacctgtaa 75000
 tcccagccct ttgggaggcc gaggcggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag 75060
 cctggccaaat atgatgaaaaa cccatctcta cttttttttt aaagatttc caggcatgtt 75120
 ggtgcatttcc ttgatccca gccactcagg aggctgagc aggaaaatg cgtgaacccg 75180
 gaaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagccctg ggcacagagc 75240
 aagattccat ctcaaaaaaaaaaaa aaaaaagaca aaaaaatttg tttttttttt taaagacaaaa 75300
 tttcatcaca cgaagataaaaa gatgaaagc tccagacagg aaggcacggc cagcacatgt 75360
 aaggccggag cgggcgctgg gggccaggc gcatggccggg ggtccagcg tctctcggtt 75420
 cctaccatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcataatg cttaggagcgt 75480
 gttcgaagct cttagggcaac cactggaaatgg gaggctgggg agcagagccccc agggcccg 75540
 ggagctgtatg aaaagaaaaagc tggagaaaatgg ttttgcgtcc tcccaacatg gtaagaaaaag 75600
 atagaaaaagag agagcacacg gcaaaaggag ctgcgttgg gactctttac aatggcttgc 75660
 acagagctca ggggtctgg gaggcttaggg ccctgcgcag ggcagtcacc ccagocctgct 75720
 gaccaagggtt tgctgcaggc agctctgggg gtgggttggg cgccgtccct ggagccaccc 75780
 ctcaaggggaa cgaggcagca gatggggccaa aggcccaggc cggctgcaag gctgcccagg 75840
 acttggggtc ttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag ggcgcggagca 75900
 ggttgcctcc agggacaaaaa ccaggtcgga gagggttgggg cagttgtatgg agccacaacaca 75960
 accccggggca cgggtgacac gcacatctcatgc acatcttcc ttcacccaaac 76020
 aggtccccctt gccttccca tgggtgcgaa aaagaaaaat gtagacgttt tttttttttt 76080
 aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatataattttt ttgtgtacaa catgtatgtt 76140
 taaaatatgtt atacatcgatg gaaacagcaac gttgagctaa tttttttttt tttttttttt 76200
 atacattgtca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 76260
 atgcaataaca ttgttgcacatgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt 76320
 cctcctgcca gtcaggctg tgcattttt caccagcatc ccccccacccgg gcccctggcc 76380
 ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gagttcagct tttttttttt tttttttttt 76440
 atgagatcat acagtatttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt 76500
 cagatccatc cgttgcgtca aatgacagggtt tttttttttt tttttttttt 76560
 ccattgtgtc aatggacccctt atttttttt tttttttttt tttttttttt 76620
 attccatttc ttgttgcgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 76680
 tcaacataact gacatcatgtt cttttttttt tttttttttt tttttttttt 76740
 atgtacagtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 76800
 aaacccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaaa cagttgacat tggcagagg 76860

tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaaatacg 76920
 ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatctgc catgcaatga 76980
 ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tgaggaccc ttctgagagg gcagctttt 77040
 cctgcaaatg caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 77100
 gtgtccatgt gtccagggtga gttcagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacaccc 77160
 aagtcaatct gctgcatgca tttgtcctt ccacagcaga aaacgagaaa gcctttggc 77220
 tgcaaagctt cacaggctcc tcttctccc actccatgga aacagctaca aagagcaggc 77280
 ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaaacttga actgaaacag tatcgacttt 77340
 ttagaaaacgg cagcaaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 77400
 gatgagaatt tcagccaagt aatctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 77460
 tgaagggaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 77520
 taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 77580
 gtagaaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtgaaagaca caaataggac atggggagaa 77640
 aaatgaatga gatgaaaacag agcagaaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgatct 77700
 gaacctgcct ggggcctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 77760
 ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcAAC aaacataggc ggtagccagg 77820
 gagtggttac agcaggccctt gagcaagagcc cagtgttgc ctgacttcag gtctgaccca 77880
 gcactgtcat agtgggtggc tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccacccccc 77940
 atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tggggagaaatggg 78000
 atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 78060
 atcaaagcag tacctctatg agtctttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagtct 78120
 aagatcacaa caccgaatc ctttgaata tggggaaatgaa ctcccaggc acaggagccaa 78180
 acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaaacacc tcactcttc 78240
 atgcccaggc actgaagaac atctcttagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 78300
 accagtgaac taaataagc accagggacc agtctcgagaaatagaggt atgttatctt 78360
 tcagagaatt caaagtatgtt ttgttggagga aactcaaaaatgaaatcaagat aacacagtg 78420
 aggaatttcag aatcctatcc gataaaatttac agagagattt aagcaattaa aaaaattaa 78480
 gcagaaaatta tggagctgaa aatgcaattt ggcatactga aaaaatgcac agagtatttt 78540
 catagcctca tatatacaatg agaagaaaatgattatgtgac ttggaaaacag gctattttg 78600
 aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaaata acaatgaagc atatctacag 78660
 gatctagaaaa atgcctcaa aaggccaaat ctaagaatttttgccttaa agaggaggt 78720
 gagaaagagg gatggagat ttatccaaatggataataac agaaaaacttc cccaaacctt 78780
 agaaagatataatccaa atgcaagaag gatgttagtac accaaggaga ttatgc 78840
 agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactccata tgacaggac ttggggaaa 78900
 tcctaaaagc agcaaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 78960
 cagcagactt ttcagtgaag actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggattttaa 79020
 tgctgaagga aaaaactttt accctcgaaatgatagctg gtgaaattat cttcaaaaca 79080
 tgaaggagaa ataattttgtt tccagacaaa ttgttgggaa ttcatgaaac accagaccc 79140
 tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaaatgaaacacgtt gtgaaacaata 79200
 agaaaatcatc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 79260
 tattataaca ctgttaactgtt ggtgtgtaaa ctccctttgtt ttgttgggaaatgtt 79320
 ttgtttttgtt tttagacgg agtttgctc cagcccaggc tggagtgca tggcacaatc 79380
 tcagctcaacttccaa cctccgggt tcaagcaattt ctccctgcctc agcctcccaa 79440
 gtagctggaa ttacaggcat gtgttaccat gtccagctaa ttgttattttt tagtagagac 79500
 ggtgtttcac catgttggc aggcttagct tatcttgatg agaaaaacta aatgtgaag 79560
 caataaaaaa taataactac aactttcaaa gacatagttac aataagatataatcataac 79620
 aaaaagttaa aaggtggagg gatgaagttt aggcatacttgc tctttttttt 79680
 acttgtctgtt ttagtgcacaaatgatgttactgttgc tttttttttt tagtagagac 79740
 atactatgg caagcctcat ggttaacgtca aaccaaaaacg aatacaacag atacacaaaa 79800
 aacaaaaacg aagaagctaa attacgtcat cagagaaaaat caccctcaacttccaa 79860
 cggagaaaaag aatgaaagaga gagaagacca aaagcaataa gcaatatggc aggagtaatg 79920
 ctttactttat caataatacc attgaatgtt aatggactaa actctccaaat caaaagacat 79980
 agagttggctg aatcaattaa agaaaaacaa agacccatttgc atctgttgc cacaagaaac 80040
 acactttatc tataaaagaca cacatagact gaaaacaaatggatggaaaaa agataactcca 80100
 cgccaaatggaa aacccaaagaa agagcaggag tagcttactt tataatcaggc aaaaatagatt 80160
 tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcaactaatgaa taaacaggtc aattcagccaa 80220
 gaggatataaa caattgttataatgca cccatgttgc gagcacccag atatataaag 80280
 caagtattta ctagagctaa agagagaaaat agactccaaat gcaataatag ctggagattt 80340

caacatccca ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaaatatt 80400
 ggacttaatc tgcaactatcg accaaatggc tctaacagat atttacagaa catttcattcc 80460
 aacagctgca gaacacacat tcttttcctc agcacataga tcattctcaa ggatagacca 80520
 tatgttgggt cacaaaaacaa gttttaaaat attcaaatac attgaaataa tatcaaggcat 80580
 cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 80640
 tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaaggaaac 80700
 tgaatatttt ctttggaaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaaaacc tatgggatac 80760
 agcaaaaagca gtactaagag ggaagtttac agctacaat gcttacatta aaaaagaaga 80820
 aaaacttcaa taaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa cttagaaaagc aagaggaaat 80880
 caaatcccaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 80940
 atgaagaaaa caatacacaat gatcaataaa acaacaggtt gtttcttgc aaagttaaac 81000
 aaaattgaca aacctttgc cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaa 81060
 tcagagatga aaaaggtgac attacaactt acaccacaga aattcaaagg atcatttagt 81120
 gctactataa gcaactatata gccaataaat tggaaaatct agaagaaaatg cagaaattcc 81180
 tagacacata caacccccc agatcaaacc aagaagaaaat tcaaaacccctg aacagactga 81240
 taacaagtaa tgagatcaaa gccgtataaa aaaggctccc agtaaagaga agcccaggac 81300
 ccgacggctt cactgctgaa ttctacccaa catttaaagt agaactaata ccaatccctac 81360
 tcaaactatt ccaaaaaata gaggtggaaag gaataacttca aaactcatta tacgaggcca 81420
 gtatttaacct gacaccaaaa ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaaac tacaggccaa 81480
 tatgtctgat gaatattgac acaaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaaac caaattcaac 81540
 tacacattag aaagttcaact catcatgacc aagtggatt tattcaactt gggatgcaaa 81600
 gatgttcaaa catatgcaaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 81660
 aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaattc aacattccct 81720
 cataataaaa attctttct atactaggtt caaaagaaaa ttacccctcaac ataataaaagc 81780
 catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttcctcta 81840
 cgatctggaa catgacaaag atgcccactt tcatcactgt tattcaacat agtactggaa 81900
 gtcctagctg gagcgtacg acaagagaaa gatataaaag acatccaaat ttggaaaggaa 81960
 taagtcaaat tattcccttgcatt tgcatatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 82020
 tccaccaaaa aaagtttatta gaactgacga acaaattcag taaagctgca ggatacaaaa 82080
 tcaacataca aaaatcaga gcatattctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 82140
 ttaaaaaagta accctattta caataaccac aaataaacac ctaggaattt accaaagagg 82200
 taaaagattt ctgtatgaa aactataaaa cactgtgaa agaaattgaa ggttacacca 82260
 aaaaatggaa agcaattgca tggtcatggta ttggaaatgat cagtgttgtt ataatgtcca 82320
 tactatccaa agcaatctac agatcaatg caatcccttat caaaatacca atgacatcat 82380
 tcacagaaaat agaaaaaaaaa aatcctaaaa ttacgtgga accacaaaaga cccagaatag 82440
 ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgttaggaat gacattgcct gtcttcaaat 82500
 tctactacag agctatagat agtaaccaaa acagcgttgtt actggcataaa aaacagacac 82560
 agagacaaac agaacaaaat ttaaaaaaccc agaaataaat ccacacaccc acagcaattt 82620
 cattttgac aaagtgcata agaacataact ctgggaaata gataatgata tctttcaat 82680
 aaatagtgtg gggaaaactg gatatccata tacataacag tggaaactaga cccctctctc 82740
 tctcactata tacaaaaatc aaatcaaaaat tggttaaggaa cttaaatcta agacctcata 82800
 ctatgaaacc actgcaagac aacccctggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggccaa 82860
 gatttctgta gtaatatccc acaagcacag acaacccaaag caaaatggc caaatgggat 82920
 cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 82980
 cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaaa taccctatctg gcaagggatt aaaaaccaga 83040
 atatatgcag aatatataaag gagctcaaac agtgcataatg aaaaaaaaaat ctaataatct 83100
 gatttaaaaa tggggaaaat gtttagaatag acatttctta aaataagaca tacagatggc 83160
 aaaccgacat ggaacgggtgc tcaacatcat ggattatcac agaaacacaa tcaatcaaaa 83220
 ctaaaactaa aatgtctat catctcaccc cagttaaaat ggctgtatc cagaagacag 83280
 gcaataacaa atgctggcaa ggttggggaaaagggagc cccctatcac ttttgcgtgg 83340
 attgttaaattt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gtttctcaaa aaactgaaag 83400
 aaagctacca taggtccatg caatccccact gctgtgtata tactacaaaa gaaaggaagt 83460
 cagtatatga agaggtatct gcactccat gtttgcata gccctgtca caacagccaa 83520
 gatttggaaag caacctaagt gtccatcagc agttgaatgt ataaaagaaaa ttgggtgcatt 83580
 atacacaatg gaggattttt caataataaa aaggaatgag attgagtcat ttgcacaaac 83640
 atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag tggaaataagc caggcacaga aagacaaacca 83700
 ttacaatgtt cttacttattt aatgagatct aaaaatcaaa acaattgcac ccatgttcat 83760
 aaagagtaaa aggatggta ccagatgctg agaacgggtt tgggggata gggaaagggtg 83820

gcagtggta acgggtacaa aaaaatagaa agaatgaata agacttgcta cttgatagca 83880
 cagcaaggta gctatagtca gtaatttagt ttttatattt taataatgaa aggtgtataa 83940
 ttggattgtt tctaaccacaa aggataatgc ttaagaggat ggatacccca ttttccatga 84000
 tgtgattatt tcacattgca cgcctagatc aaaacatcca atgtacccca taaatatata 84060
 catcttctat gtacccataa aaattctgtt aaataaaaata tataaaaaga ggtgacagat 84120
 atggaagaca ggcaaagaag agacgacatc cacataatcc gagtaacctaa gaaagaatgg 84180
 agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaattt tctctggttc ttcagtcac 84240
 cctaccaata cgtgggcaat cttgttttat ttcaggatag agttttgaa attatagatt 84300
 taagtatgtt ttctgttcta ttactttgg taattaattt tagaaagaac taatttggc 84360
 acaaatttga aaaaatttta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 84420
 tataaggggg atgatgacca gtccttagatt ttcaccagc cacattcaag atcagtaaat 84480
 ggttaggacaa aacctgttagg gtccttaagg gggaaagaag tagtggatag tccagagtct 84540
 atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggctgctgaa aaggagtcc aaacattcta 84600
 taatccataa tctcatgtt aaactactag aggaagacca ccagccatca aaaggtgctt 84660
 ggagaaccca gggccaagaa ccaaaagtta atattaagtg tccttaactg cgagactaag 84720
 atagaaaatga ctgtggggga ccatgtggcc tcaacagagg tgaatgttgc tctgcctgac 84780
 aaagtggaca ttttacaatg atcaaaacac agaatatgag atagagagca ttctgtatt 84840
 actgcctcac tccaaataaac ttcagccaa aggacttcg taaaacccaa ttggcataat 84900
 tagacagtac aaacaaattc taagaaaata atattactga ttacaatcac atgatgctag 84960
 agatggaggg gaaaaggaag aggaaaaccag gtaatttcat actcgtatat agtaaagaac 85020
 taaagtacat tttccaaaga agaacaaga atattttgaa aagttataaa ggtagccact 85080
 acacatagaa gatagcaaaag aacaagaaaa cttaaagatgg aaaactttt ggaagcataa 85140
 gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 85200
 aacatcaatg gccttaactt gccttattaa aggaagagac ttccaaattt gaccacaaga 85260
 taaaacccaa ctctatatacg catatgagta ttacacacaa aatggaaaaa gctgaaaaaa 85320
 cttgggcaaa attcaccacca agcaattcc actgtttcct ttggacaaa atgccaagct 85380
 ccatgccagg gaagatgatt ctccctcagac cttctcctca ctctccctgt cctcttaggg 85440
 aaggaatttgg gtgttagagg agggagactc tgctgattat cagctgaagc agtgggtgtc 85500
 tcctgcgtt ctctgaccc gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgt gtgtctttgc 85560
 ccagaaggcc catccccca gagcagagta cccaggccgg caggagcagt ggtggaaagcg 85620
 tggaaaccac gtctcctaca gcagagacca tcagaagcgg agcctcgggt ataagggaaa 85680
 caacgcgttc tcccttaactt gggagtgaca gacagcgtaa ttccctcacag tgataaccctg 85740
 tgtttagcc atctggccca tgacagagcc agcccagagc cagccccagag ccagccccctc 85800
 accatcctgg agcctggcca gtcgccaag ctgcaccata ggccttggaaag gcgtggagac 85860
 ctgcggcagt gccctgtctt cccgtgaggc ctgccttccc tgccagggtt cgccctctggc 85920
 ttctcccttc ccaggaccgc acggtccaga ggctcagtc ctggagtagg tgttgcctcc 85980
 ctgcttctag gcccagaccc tcccttgcctt ctgaccccccgc ctggcttccct ctggcttgg 86040
 catccaggcc cctgtcttag ctggggagct gtcctgttc aaggactgtc ttccgcggg 86100
 tcgaaaggcc gcgtcctgaa caatgcgtgg gccacgttaag cggagcaggc tctaaaggcc 86160
 gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86220
 cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86280
 gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag 86340
 cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc 86400
 tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc 86460
 gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa 86520
 cagtgcgtgg gccacgttag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg 86580
 gccacgggag cggagcaggc tctaaaggcc gcgtcctaaa cagtgcgtgg gccacgttag 86640
 cggagcggcc tctccactgc ctcggggcc gcagctccca gtcagctcc cagccctgtct 86700
 cagggcaggcc aggccaggag gtaccatcca ggctaaatgtc ccctcagggg ggacagggtc 86760
 cccaggagat gccagctgtt gggagaggct gggggaccaa ctgcacccctt cctgtggggcc 86820
 ctgccttggc cacccttgtt aggatccagc cgccacccctt gtgacactcg tttgtttcc 86880
 ctgggtgtt cttgtggcag gtggggcag agggtcctca ggccagagag ccactcccc 86940
 agcgcacacac cacccttccctt ctcactcccc cacctcaccc cctcacaggt gcctccctt 87000
 ccatcaggcc ccaaccaccc ctaaaacaaat gggttctcg cccctcgtgg ctggaggtgg 87060
 gttctctcac cattccctcgc ctaagactcc atccctcatgc tggcagctgt tcaaccatgt 87120
 cttagagagat ccactgtccc agacagcacc tcagggtccc ccgtcctgccc tggAACCCCTG 87180
 tagaaaactc cacaacccgc cgccattctg tccacaccccc tacaggagcc ccaaccctt 87240
 cccacatcc aggctccctt cccagacccc tcattccctgc ccgcacggc cctgaggggg 87300

ccttcttggg cagcgcctaa gcaagccccc agcaccccttc ggccccttca aggcacacag 87360
 gcccccttc cacccagcct caggaaacca cctgtgtctt ccaacgcacag gtcccagcct 87420
 cccagccttt gccttgccctg ttccctctccc tggaaactctg ccccgacaca gaccctcccc 87480
 agcaagcccg caggggcacc tccctgtccc ccagacaccc tggcccgctc agttcatccc 87540
 cagcagaggc cctcaccagg cacaccccca tgctcacacc tggccccagg cctcagcctc 87600
 cctgagggcc ccaccaggcc cgcgtctggc cagtggctgg tgcaaagccc ctcacccaga 87660
 ctgcggcga ggcagccagt gcagggctgg ggaggggctc tccttagacc accttgacc 87720
 ttccctggca cccaccatgg gaagagctga gactcaactga ggaccagctg aggctcagag 87780
 aagggaccca gcactggtgg acacgcaggg agcccacgccc agggcccccgt ggtgagttag 87840
 gcccaactgca acccaacttag gcctccctgt cagtgggacg acggtaaca ggtggaaacca 87900
 accaggcaac ccccgccggg cccacacagac gggatcagag cagggaaaggc ttccctgcccc 87960
 tgcaggccag cgaggagccc tggccggggc cgtggccctc cagggagga ggctccctg 88020
 gccaccgcca cccggccctc tctgtctgtg ggaaaacaag tcagaaagca agtggatgag 88080
 aggtggcgtg acagaccagg cttagatct gctctaattt aaaaaaaaaggaaaaaaca 88140
 cactggcag cttcagcac tctaattgtt ctaacagca gcaatttattt ggcacaagac 88200
 tccagagtga ctggcagggt tgaggctgg ggtctccac gtgttttggg gctaacagcg 88260
 gaaggagag cactggcaaa ggtgtgggg gcccctggac ccgaccccccctg 88320
 cagccacatc agcccccaac cccacaggcc ccctaccaggc cgcagggtt tggctgagct 88380
 gagaaccact gtgctaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc 88440
 ccgggacccc gggctgtggg ttctgttagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg 88500
 aataacttcca gcactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctccctcagggt gagtctgtg 88560
 tctggggata ggggggagcc aggtgtactg ggccaggcaa gggcttggc ttcaagactt 88620
 gggacaggtg cttagcaaaag gaggcggca ggaggccgga gggtgtgttt ttgtatggg 88680
 gaagcaggag ggcagaggtt gtgctactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg 88740
 gtcactgtct cctcaggtga gtccactgc agccccctcc cagtttctc tgcaggcggca 88800
 ccagggcagg tatctgggt ctgcaggccg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 88860
 ccatccctgg ggtctccggc atggcgtca tgccagagcc ctgctgtcac tttagccctgg 88920
 ggcctggcggc agcccccaac gacaggcagg gaccccgctg ggctcagcc ccgtcaggga 88980
 ccctccacag gtagcaagca ggccaggggc agggacggga aggagaagtt gtggcagag 89040
 cctgggctgg ggtctggcggc tggctgttca tggccgggg accaggctg cgcttttagt 89100
 tggctacaag tgctggage actggggca gggcagcccg gcccacggctc ccctggaaac 89160
 gtcacccctc cttgcctggg tctcagcccg ggggtctgtg tggctggggc cagggacgcc 89220
 ggctgcctct gtcgtgtgt tggccatgt gacccatcg agtgcctgc acgggcacac 89280
 gtttgcgtct gggcagggaaac agggactgtg tccctgtgtg atgcatttga tatctgggc 89340
 caaggacaa tggcacccgt ctctcagggt aagatggctt tccctctgca tcccttctct 89400
 gggcccagcg tccctgttcc tggactgggg agataatgtc cgggggctcc tggctctg 89460
 ctggcccatg tggggccctc cggggcttcc tctccggctg tttggacca cgttcagcag 89520
 aaggccttcc tttgggaaact gggactctgc tgctgggca aagggtgggc agagtcatgc 89580
 ttgtgttggg gacaaaatga ctttggaca cggggctggc tgccacggcc gggccgggac 89640
 agtcggagag tcagggtttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tgactactt 89700
 gactactggg gccagggaac cctgttcacc gtctcctcag gtgagtcctc acaacctctc 89760
 tcctgttta actctgaagg gtttgcgtc attttgggg ggaataaagg gtgctgggtc 89820
 tcctgccaag agagccccc agcagcctgg gggctcagg aggtgcctt gaggcaacag 89880
 cggccacaca gacgaggggc aaggcgtcca gatgtccctt cctcctgagc ccagcagcac 89940
 gggctctctt gtggccaggcc ccaccttagg cctctggggt ccaatgccc acaacccccc 90000
 ggcctccccc gggctcagtc tgagagggtc ccaggacgt agcggggcgc cagtttttc 90060
 ctggggctctt ggcattgtt tcacaatgtc acaactgtt cgcacccctgg ggccaggggaa 90120
 ccctggctac cgtctcttca ggtgacttcc caccacccccc tctctgagtc cacttaggga 90180
 gactcagctt gccagggtct caggtcaga gtctggagg cattttggag gtcaggaaag 90240
 aaaggccgggg agagggaccc ttcaaatggg aacccagcct gtcctccca agtccggcca 90300
 cagatgtcgg cagctggggg gtccttcgg ctggctgtgg gtgacccctc tccgcttac 90360
 ctggagcatt ctcaggggtt gtcgtgtatga ttgcgtgggt ggactctgtc cgcgtccaaag 90420
 gcacccgctc tctgggacgg gtgccccccg gggttttgg actctgggg gtgacttagc 90480
 agccgtctgc ttgcagttgg acttcccaagg ccgacagtggt tctggctctt gagggttcag 90540
 gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaagg caggacaggg 90600
 ccacggacag tcagttcca tgtgacggcc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 90660
 tttgtgggtt gaggatggac attctgcccattgtgattact actactacta cggtatggac 90720
 gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctcttagggcc 90780

tttgtttct gctactgcct gtggggttc ctgagcatg caggttggtc ctggggcat 90840
 gttccgaggg gacctggcg gactggccag gaggggacgg gcaactgggt gccttgagga 90900
 tctggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 90960
 ctgatggagt aactgagcct ctagactgag cattgcagac taatcttggta tatttgtccc 91020
 tgagggagcc ggctgagaga agttggaaa taaactgtct agggatctca gagcctttag 91080
 gacagattat ctcccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatggtgt tggtgagtc 91140
 cctggatgat gggataggga ctttggaggc tcatttggagg gagatgctaa aacaatcccta 91200
 tggctggagg gatagttggg gctgttagtt gagatttca gtttttagaa taaaagtatt 91260
 agctgcggaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgc 91320
 agggacaaaag agtggagttt ggcacttct ttagatttgg gaggaatgtt ccacactaga 91380
 ttgtttaaaa cttcatttgc ttgaaaggaga gctgtcttag tgatttgagtc aagggagaaa 91440
 ggcatctagc ctcggctca aaagggttagt tyctgtctag agaggctctgg tggagcctgc 91500
 aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgc 91560
 ttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatac tgtgacttta aatgtgaga 91620
 gggtttcaa gtactcatt ttttaaatgt ccaaaaattct tgtcaatcag tttgaggct 91680
 tggttgtta gaactgatat tacttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggctcttc 91740
 ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaatg 91800
 aattgagcaa tggtagttt gaggtaagat ggcgcgtc aaccagaaca cttgcagc 91860
 ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaataa aaccactagg 91920
 taaacttgc tggtagttt gagaaggatgg ttttggaaaca ctctgtccag ccccaccaaa 91980
 cggaaagtcc aggctgagca aaacaccacc tggtaattt gcatttctaa aataagtta 92040
 ggattcagec gaaaactggag aggtcccttt ttaacttatt gaggtaacc ttttaattt 92100
 agcttgagta gttcttagtt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tggatattt 92160
 attcattttc aaaatttagt tatgtaaagaa attgaaggac ttttagtgc ttaatttca 92220
 atatatttag aaaacttctt aaaattactc tattattctt ccctctgtt attggctcc 92280
 attcaattct tttccaatac cggaaacatt tacagtact ttgttcatga ttttttttag 92340
 ttgtttagtt tgccttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaaaacggc ttcacaaaatc 92400
 tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gactttttt ttaaatgaaat 92460
 gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctggttgg tggttagag gacactcagt 92520
 cagtcagtga cgtgaaggcc ttcttaagcca gtcacatcgc tctgtgtgaa ctccctctgg 92580
 ccctgtttat tggttagtgg gccaaagggtc tgagaccagg ctgctgcgg ttaggcctgg 92640
 actttgggtc tcccacccag acctggaaat gtatggttgt ggcttctgc acccatccac 92700
 ctggctgctc atggaccagc cagoctcggt ggcttgaag gaacaattcc acacaaaagac 92760
 tctggacctc tccgaaaccca ggcaccgcgaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 92820
 ctgctgtct taaagcttgc aaactgttgc tgcttaagag ggacttagtc ttcagtcatt 92880
 gctttagggg gagaagaga catggtagtgc tcttttagt accgttgc tggtagtca 92940
 catttaactt tccttggaaaa actagtaaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 93000
 agagctcatg gtacttttag gaaatcttag aagcgtgttacaattgtc tggatattt 93060
 tcagtaagt gtatttagttt aggtactgtat gctgtctcta cttcagttt acatgtgggt 93120
 ttgaattttgc aatctatttgc ggcttcttgc aagcagaaaa tttagataaa atggatact 93180
 cagtggtttt taatgggtggg tttaatatacg aaggaatttta aatttggaaatc taaatggaa 93240
 tcagtaagga gggaccgcgg ctaagaaggc aatctggta ttcttggaaaga aaagatgttt 93300
 ttagtttttgc tagaaaacac tactacattc ttgtatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 93360
 tttgaagtttgc ctagtaatgc tacttctgg ttgtttaaaga atggatcaaa aggacagtgc 93420
 ttagatccgc ggttagtgc agaggacagg ggctggggta tggatagcga gaaggaaggc 93480
 cacagctgttgc cagaatttgcgaa aaagaataga gacctgcgt tgaggccgc aggtcggctg 93540
 gactaactct ctagccacag taatgacccca gacagagaaa gccagactca taaagcttc 93600
 tgagcaaaat taagggaaaca aggttgcggag ccctgttgcgtaa cggatgttcaaaa 93660
 ctgagctgag atgggtgggc ttctctgttgc gtttcttttttgc tggctaaac tggatgttgc 93720
 actctgaggta aagcaaaatgc gggcttgcggc caaaatgttgc tagactgttgc tggatgttgc 93780
 tgagctgggc cgttaagcttgc aacttaggtgc gtttacccgc gatggccaa actggatgttgc 93840
 acttcatttttgc tcttaggttgc atagagcttgc actctactgc ctacacttgc ctgttctgttgc 93900
 ctgagatgttgc ctgggggttgc ctcagctatgc ctacgcgttgc ttgggggttgc ctgtatgttgc 93960
 atgagataact ctggatgttgc tgagatgggg tgagatgggg tgagatgttgc tggatgttgc 94020
 tagactgttgc tgagatgttgc tgagatgttgc tggatgttgc gatggatgttgc tggatgttgc 94080
 gagctgttgc tggatgttgc agggatgttgc gggctgttgc gggatgttgc gagctgttgc 94140
 gggatgttgc gggatgttgc gggatgttgc gagctgttgc gggatgttgc gagctgttgc 94200
 gagctgggttgc gagctgggttgc gagctgggttgc gagctgggttgc gagctgggttgc 94260

ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 94320
 gagctgggt gggctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94380
 ggggtgagct gagctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94440
 ggggtgagct gagctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94500
 gagctgggt gggctgagct gagctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct 94560
 gagctgggt gggctgagct gagctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct 94620
 gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 94680
 ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 94740
 gggctgagct ggggtgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94800
 gagctgggt gggctgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 94860
 gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 94920
 gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 94980
 gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct 95040
 ggggtgagct gagctgggt gggctgagct ggggtgagct gagctgggt gggctgagct 95100
 gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgggt gggctgagct 95160
 gggtgagctg ggggtgagctg agctgggtg aactgggtg agccggatg tttttagttg 95220
 agctgggtta agatgagctg aactgggtta aactgggtg agctgtggtg agcggagctg 95280
 gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtgta gtagagctgg 95340
 ctggccagaa ccagaatcaa ttagctaa tgagccagat tggctggta tcagctgtac 95400
 tcagatgagc tggatgagg taggctggta tgagctggc tagctgacat ggattatgtg 95460
 aggctgagct agcatggct ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag 95520
 ctggactcag atgtgtctaga ctgagctgtg ctggatgate tgggttaggg tgatctggac 95580
 tcaactgggc tggctgatgg gatgcgccag gttgaaactg gtcagataa gttaggctga 95640
 gtagggccctg gttgagatgg ttcggatgta gctggaaaaa gatggactcg gaccatgaac 95700
 tgggtgagc tgggttggta gaccatgaaat tgagctgaaat tgagctggc tggataaac 95760
 tgggtgagc taagaataga ctacctgaaat tggccaaac tggctggta tcaattgaa 95820
 attatcagga ttttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactgg tggatgtgtt 95880
 gaactggcct gctgctggc tggcatagct gagttgaaat taaatgagga aggctgagca 95940
 aggctagect gcttgcataag actgaaactt tagcctagcc tgagctggc cagcctgagc 96000
 tgagtaggtc taaaatgagtaaaaaatcaa caggataat ttaacagcta atttaacaag 96060
 cctgaggctc gagatgaaat gggatgaaat gatgagttt caccaggcct 96120
 ggaccaggta ggcttaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagttc 96180
 aagatgattc catgacttcccccc aacataaccc accttcctcc tacccctacac 96240
 gcctgtctgg tggtaaaatcc ccaagtttgc ttgtgtatc agaaggctga gcccctcccc 96300
 caccccccacc tacctattac tttggatgta gaatagttt cccagccagt gtctcagagg 96360
 gaagccaaggcc aggacaggcc caagctact tgagaagccca ggatcttaggc ctctccctga 96420
 gaacgggtgt tcatgccccct agagttggct gaaggccag atccacctac tctagaggca 96480
 tctccctgc tctgtgaagg cttccaaatg ctcgttccctg tggcttagaaag gcagctccat 96540
 agccctgcg cagtttgcg ctgtataccca ggttccatca ctaccatata tagccctgcc 96600
 tgccttaaga gtagcaacaa gggatagca ggggttagag ggatctctgg tctgacagga 96660
 ggcagaaga cagattctta cccctccatt tctcttttccctctgg tcttcagaga 96720
 gtcagtcctt cccaaatgtc ttccctctgg tctctgtcga gagcccccctg tctgataaga 96780
 atctgggtgc catggctgc ctggcccccggg acttcctgcc cagcaccatt tcottcacct 96840
 ggaactacca gaacaacact gaagtcatcc agggtatcatc aacottccca acactgagga 96900
 cagggggcaa gtacctagcc accttcgcagg tggctgtc tcccaagagc atccttgaag 96960
 gttcagatga atacctggta tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcata 97020
 tgccattcc aggtaaagaaac caaaccctcc cagcagggtt gcccaggccc aggcatggcc 97080
 cagagggagc agcgggggtgg ggcttaggccc aagctgagct cacacccatc cctttcatcc 97140
 cagctgtcgc agagatgaaatcccaatgtaa atgtgtctgtt cccaccacgg gatggcttct 97200
 ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac 97260
 cgatcacatgttccatc aaggatggta agctgtggta atctggcttc accacagatc 97320
 cggtgaccat cgagaacaaa ggatccacac cccaaacccatc caaggtcata agcacactta 97380
 ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctgcctgtg gatcacagg 97440
 gtctcacctt cttgaagaac gtgttccatc catgtgtc cagtgatgg cctggctaa 97500
 gcccataatgcc tagccctccc agattaggta agtccctcta caattatggc caatgccacc 97560
 cagacatggc catttgcctt tggacttttgc gtcctccatc gttggccaaagg acaagaatga 97620
 gcaataggca gtagaggggt gagaatcagc tggaggacc agcatcttcc cttaaatgtt 97680
 tttggggat ggagactaag cttttccatc acttcacaac tagatatgtc ataacactgac 97740

acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccccccacc atccccccct 97800
 cctttgccga catcttcctc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaaccctgg 97860
 caacctatga aaccctgaat atctccctggg ottctcaaaag tggtaacca ctggaaaacca 97920
 aaattaaaaat catggaaaagc cctcccaatg gcacccatcg tgctaagggt gtggctagt 97980
 tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 98040
 tgccttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aacccaatgg taggtatccc cccttccctt 98100
 cccctccaat tgcaggacc ttcctgtacc tcataggag ggcaggctct cttccaccct 98160
 atcctcacta ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaaacat ccacctgctg tgtacctgt 98220
 gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtccagcc acagtcaccc gcttggtga 98280
 gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttag agagggcaac tcttggccca 98340
 agagaagtat gtgaccagtg ccccgatgcc agagcctggg gcccaggct tctactttac 98400
 ccacacgtc ctgactgtgaa cagaggagga atggaactcc ggagagaccc atacctgtgt 98460
 ttagggccac gaggccctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 98520
 taaacccaca ctgtacaatg ttcctctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 98580
 accatgctag cgctcaacca ggcaggccct ggggtccag ttgcctctgt tatgcaaact 98640
 aaccatgtca gagtgagatg ttgcattttta taaaaattag aaataaaaaaa aatccattca 98700
 aacgtcactg gtttgattata tacaatgctc atgcctgctg agacagtgt gtttgcttg 98760
 ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccctggccct tcctctaccc tgcctgtt 98820
 ctccctgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattccctc 98880
 cagctacttc tagatataatg gctgaaagct tgcatgcctg caggtcgact ctagaggatc 98940
 cccgggtacc gagctcgaaat tcgcctata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 99000
 ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccctt acttaatcgc ttgcagcac 99060
 atccccctt cggccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac 99120
 agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc ttagtgcggta ttttctctt acgcattgt 99180
 gcggtatttc acaccgcata tggtgcaactc tcagtacaat ctgcctgtat gcccatagt 99240
 taagccagcc cggacaccccg ccaacaccccg ctgacgcgaa ccccttgcgg ccgc 99294

	<210> 7	
	<211> 17	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
10	<400> 7	
	tgcggccat cttagcc	17
	<220>	
	<223> sintético	
15	<210> 8	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> sintético	
	<400> 8	
	ttgaccgatt ccttgcgg	18
	<220>	
25	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> sintético	
	<400> 9	
	acgagcgggt tcggccatt c	21
	<210> 10	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> sintético	
5	<400> 10 ggtgagagg ctattccgc	19
	<210> 11	
	<211> 17	
10	<212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
15	<400> 11 gaacacggcg gcatcag	17
	<210> 12	
20	<211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> sintético	
	<400> 12 tggcacaac agacaatcgg ctg	23
30	<210> 13 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
	<400> 13 tcctccaaac acaggtccc	19
40	<210> 14 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> sintético	
	<400> 14 gatgaactga cggcacagg	20
50	<210> 15 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
55	<400> 15 tccctgaaac tctgccccga caca	24
	<210> 16	
	<211> 25	
60	<212> ADN <213> Secuencia artificial	
65		

	<220>	
	<223> sintético	
5	<400> 16 ctctgtggaa aatggtatgg agatt	25
	<210> 17	
	<211> 26	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
15	<400> 17 ggtaaggata gaaggtgggt atcttt	26
	<210> 18	
20	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> sintético	
	<400> 18 atagaactgt catttggtcc agcaatccca	30
30	<210> 19	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> sintético	
	<400> 19 tggtcaccc tc caggagccctc	20
40	<210> 20	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> sintético	
	<400> 20 gctgcagggt gtatcagggtc	21
50	<210> 21	
	<211> 30	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
60	<400> 21 agtctctgtc tcccccttgt ggctatgagc	30
	<210> 22	
	<211> 28	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> sintético	
5	<400> 22 gatggagaaga gactggtaac atttgtac	28
	<210> 23	
	<211> 26	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
15	<400> 23 ttcctctatt tcactcttg aggctc	26
	<210> 24	
20	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> sintético	
	<400> 24 cctccactgt gttaatggct gccacaa	27
30	<210> 25	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> sintético	
	<400> 25 ggtgtgcgt gtaccctctg aac	23
40	<210> 26	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> sintético	
	<400> 26 tgtggcagtt taatccagct ttatc	25
	<210> 27	
	<211> 32	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
60	<400> 27 ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg	32
	<210> 28	
	<211> 17	
65	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> sintético	
5	<400> 28 gccccatgcagg gccaagc	17
	<210> 29	
	<211> 24	
10	<212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
15	<400> 29 agttcttgag ccttagggtg ctag	24
	<210> 30	
20	<211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> sintético	
	<400> 30 ccagggaaaat gctgccagag cctg	24
30	<210> 31 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
	<400> 31 aactacgcac agaagttcca gg	22
40	<210> 32 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> sintético	
	<400> 32 gctcggtggat ttgtccgc	18
50	<210> 33 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintético	
55	<400> 33 cagagtcacg attacc	16
	<210> 34	
	<211> 19	
60	<212> ADN <213> Secuencia artificial	
65		

ES 2 759 617 T3

	<220>	
	<223> sintético	
5	<400> 34 tgagcagcac cctcacgtt	19
10	<210> 35 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> sintético	
20	<400> 35 gtggccac aggtatagct gtt	23
25	<210> 36 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> sintético	
35	<400> 36 accaaggacg agtatgaa	18
40	<210> 37 <211> 296 <212> ADN <213> Homo sapiens	
45	<400> 37	
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcetc ggtgaaggc 60 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggta agcaaactac 180 gcacagaagt tccaggccag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagccatc 240 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296	
	<210> 38 <211> 98 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 38	
	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	

ES 2 759 617 T3

<210> 39
<211> 294
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 39

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

10 <210> 40
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 40

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														

20 <210> 41
<211> 275
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 41

25 caggtgcagc tggtgcaagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtag agcaaactac 180
gcacagaagt tccaggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

30 <210> 42
<211> 91
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

ES 2 759 617 T3

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> 43

<211> 296

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 43

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgtcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

10

<210> 44

<211> 98

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

20

<210> 45

<211> 294

<212> ADN

25 <213> Homo sapiens

<400> 45

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgtcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

ES 2 759 617 T3

<210> 46
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5
<400> 46

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

10
Ala Arg 85 90 95

<210> 47
<211> 296
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens
<400> 47

caggtgcagc tggtgcaagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgcagg cttctggagg caccctcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggaggg atcatcccta tctttggta acgaaactac 180
gcacagaagt tccaggccag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

20
<210> 48
<211> 98
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 48

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

30 <210> 49
<211> 233
<212> ADN

ES 2 759 617 T3

<213> Homo sapiens

<400> 49

agaaggctgg gtcctcggtg aaggctcttc gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60
atgctatcag ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggatg ggaaggatca 120
tcccttatctt tggcacagca aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180
cgacgataatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233

5

<210> 50

<211> 77

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 50

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

15

<210> 51

<211> 296

<212> ADN

20 <213> Homo sapiens

<400> 51

caggtccagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgcaagg cttctggagg cacccctcagc agctatacta tcagctgggt ggcacagggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggaaagg atcatcccta tccttggtagc agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

25

<210> 52

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 52

ES 2 759 617 T3

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> 53

<211> 296

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 53

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccctc ggtgaaggc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggggagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

10

<210> 54

<211> 98

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

20

<210> 55

<211> 296

<212> ADN

<213> Homo sapiens

25

<400> 55

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccctc agtgaaggc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggggagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

ES 2 759 617 T3

<210> 56
<211> 98
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens

<400> 56

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

10

<210> 57
<211> 296
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens

<400> 57

caggtccaggc tggtgcaagtc tggggctgag gtgaagaaggc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgcaggc cttctggagg cacattcagc agctatgcata tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaagg ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaactac 180
gcacacaaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagccctac 240
atggagctga gcagccctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

20

<210> 58
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25

<400> 58

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

30

<210> 59
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 59

ES 2 759 617 T3

caggtccagc tgggtcgagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60
tcctgcagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggta agcaaactac 180
gcacagaagt tccaggccag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

5 <210> 60

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10 <400> 60

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

15 <210> 61

<211> 296

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 61

caggtccagc tgggtcgagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggc 60
tcctgcagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggta agcaaactac 180
gcacagaagt tccaggccag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

20 <210> 62

<211> 98

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<400> 62

ES 2 759 617 T3

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> 63

<211> 305

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 63

gagcccaactc ccaggtgcag ctgggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggc ctcctgcaag gcttctggat acacccac cgctactat atgcactggg 120
tgccgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaaccct aacagtggtg 180
gcacacaaacta tgcacagaag tttcaggggca gggtcaccag taccaggac acgtccatca 240
gcacacgccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggtcgtg tattactgtg 300
10 cgaga 305

<210> 64

<211> 98

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 64

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

20

<210> 65

<211> 307

<212> ADN

<213> Homo sapiens

25

<400> 65

ES 2 759 617 T3

gagccccactc ccaggtgcag ctgggtcaga ctggggctga ggtgaagaag cctggggct 60
cagtgaaggc ctcctgcaga gcttctggat acacccatc cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtggtg 180
gcacaaaacta tgcacagaag ttccaggcga gggtcaccat gaccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307

<210> 66

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

```

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

```

Ala Arg

10

<210> 67

<211> 307

<212> ADN

15

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variación

<222> (124)...(124)

20

<400> 67

gagcccactc ccaggtgcag ctggtcagt ctggggctga ggtgaagaag ctggggcct 60
cagtgaaggc ttccctgcac agtcttttat acacccatcc cggtactat atgcactggg 120
tgcnacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatggatg gatcaaccct aacagtgtg 180
gcacaaacta tgcacagaag ttccaggcga gggtcaccat gaccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattacttgt 300
cgagaga 307

25

<210> 68

<211> 98

<212> PRT

<220>

<221> VARIANTI

<222> (38)...(38)

ES 2 759 617 T3

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

5 <210> 69
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 69

caggtgcagc tggtgccagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtgg cacaactat 180
 gcacagaagt ttcagggctg ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

10 <210> 70
 <211> 98
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 70

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

20 <210> 71
 <211> 346
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 71

ES 2 759 617 T3

aggatgtggg tttcacact gtgtctctcg cacagtaata cacgaccgtg tcgtcagatc 60
tcagccctgct cagctccatg taggctgtgc tcatggacgt gtcctggtc atggtgaccc 120
tgcctgaaa ctctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgate cgtcccatcc 180
actcaagccc ttgtccaggg gcctgtcgca cccagtgcata tagtagccg gtgaagggtt 240
atccagaagc ctgcaggag accttcactg aggccccagg cttttcacc tcagccccag 300
actgcaccag ctgcacctgg gagtggacac ctgtggagac tcgcga 346

<210> 72

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

10 Ala Arg

<210> 73

<211> 14781

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> sintético

20 <400> 73

taactataac ggtcctaagg tagcgaggga tgacagattc tctgttcagt gcactcaggg 60
 tctgcctcca cgagaatcac catgtccttt ctcaagaactg tgttctgtgc agtgccctgt 120
 cagtgaaat ctggagagca tgcttccatg agcttgttag tagtatatct agtaagccat 180
 ggcttctgtgt taatggtgat gttctacata tcagttctct ggcttaataa tgaggtgatg 240
 attctatgtt cctgtAACCGC ttcttcaact gggtcctaag tctttcttca ctccatctat 300
 tcctctaagg aatgatcctg aaaatcccatt cacaaactat aggagatggg aaccatcaa 360
 aaacacagtg acaaagaggt gggAACGcat cagggttcag gaaccatatt taaaaaagat 420
 atcgtaaata acttcttaaa agagatatag acaaattcctt attaatacgg agaccagagg 480
 cctaaggcta agaaccaatg gtggctcaag gtctcctgt acccgaggag caaacgtaga 540
 gcagtttcta atgattttttaaaaatata aatcaaaggat accagtttgc aattttgaaa 600
 gatttatttc agcaatgcaa caacatcagg tggtgccag tccaaacacgt ctatgtccc 660
 atgatataaa caaaggccat ccagaactgt ggactggatg tctacctgt cccctaatga 720
 cattcagatt tttttccat tctcttatac tttagaggaga cagggggcta actcatttt 780
 ctgtccttt gcttgttctt gccaagaacg taaagcagct tgcaggatc taaaacctaaa 840
 tatcttagta actcctacac gagtgcaat gccaaggagc agtcaacaa agaggaagta 900
 aatacgcaca aagagtattt taaaatacac tactggctct aggttctgtt ttattatgcg 960
 ccttgcaccg ggaggggacc cactgtctat gtcacccactg tgcccttctt cttgcactt 1020
 tggagggctc caacccaaat ggeaatggca atccgcacca ttgttacaca ctccctctgaa 1080
 attgcatttt tctgggtgc agtcataacc caaacggat aaacttccat tgcaagctcc 1140
 tcgatcacag aacttacccc ttgaacacgg ggtaccatgt ctcaccaatc cagcatctgc 1200
 tgttctgtc ccacgatgtt catcaagcccc aaagcaggtt accccagaga taaccgattt 1260
 atgaaatgaa acatgttctt gcaaaaatgg aagattggtg acattggta actgcaacct 1320
 tccacacago ttgtcctgtat cagcacaaggc attgaatgtt aggctttctt ctgctctgt 1380
 acaatgcaca aatcgaaacc gttgtttgtt gatgtcatag cacttaatat tagcattttt 1440
 agcacttaca ccaaagattt ccacgttccatg tatgttgoga tcagtgactg taccttata 1500
 gcagtaaccc tcttcgtac atgggttccc atcttgcaga taagtgtcat ctggcaaat 1560
 gaacttagag ccactacagt actctggaaatg atcacatatg ttctggatag gtctgcagag 1620
 tgtccctgaa ggactgttaag tgcaatttgc acagcataat tctttatcac aaatgctacc 1680
 aggtgttaac ctgcaatcat ttccacagca gggatctgaa taacatgcct tttggagcc 1740
 acagtcacac tgctcatgt tatctacttt gaagtttcca caaaacttat aagtcaatga 1800
 tgtattataa taaaacatgac ggtcatagaa aagacatggc atcagatcgag ggtttaag 1860
 tatgttgctt atctctgcaaa gggacaattt gctgaaagca tctgtttaattt gaggattttt 1920
 gaacatgtatg caggtgttcc ttctctggca gatacgtac ccctcatcat gttttaggcc 1980
 taaaactcctt ccaacacgat tggattttat aatagataaa aataaaggat ttgcaccatg 2040
 ttgaccaaga caaaatttaggg ctgaggagaa acatataactc ctctcagctg gattaacagc 2100
 atcatctctt ggcgaatttct tggtaattt agtcctctgca tcaggccctaa aatgagcata 2160
 aaatactctc tcatagaaatg tatgagccctg ccctccttggaa actcgaaaat ttgtgaaaa 2220
 tggatcagcc tcggatataca cagtcatgag aaagacatag taccgcataat gaagattgg 2280
 cagataggtt tccattaaac taatgactttt aaacaaatac tcaacagtag atgaaaggat 2340
 gtcaccccttca gaagcactat atacagaatg gttgtctgaa aagtggccctt ttatagcagc 2400
 tggatgtgtt gctgtatttt tactagatag tctggagatc ccattctgcattt attcaatct 2460
 ggaggaggga gaaacctgtat tatggctcca gtgttccat gcattctatg gcccgtgtc 2520
 atcagactca gatactatct gagaaacaag gtgttcaaaatg ctctgtgaat cattgagggg 2580
 ttgtatttca taggttaaggt tatccaaactt tatgaccctt gacaggcccc cataacaagt 2640
 atccacagtg accatggattt gcaaggatccc ctccaggatg ccaatataatg aacaatctac 2700
 agggaaaaaaag gggacttcca tctgttaaggc tcttggtca tcttgatgtt tcagcaacaa 2760
 gtgtctggcc caaatgatgt tcttctccg caggtggatg atatgtctct ggccccggaaa 2820
 acgcaagctt tacgagagca gtcttgc tttgaatgttctt ttgttatggt agatctctt 2880
 ccgaggaata accaccccttccg atgagatgtt acgccaatgtt ggatggccctt gagaacacca 2940
 gacttggaaacc aggaggagca gccagatgc aaatagcaag aggaggaccc tggggaccac 3000
 aggtctttcc actagccctca tgccccccatg cagagataac atcctgggtt gacggactt 3060
 cctctgtgtt ggcacttgc tggcttagaa aataactgaca gagactaaa aaccccttca 3120
 ggctcccaac ctaagtgtt acccagacaa ctggagtttgc taaacgtca ctgggtgtgg 3180
 caggaatttga gtctgtatgtt gtttagctgat gttgaggtt aatattgtca aaagggatgt 3240
 ctataaatgtt gcttggacaa gaaaagtcgtt aagcagcaag gaggtgtctt gacggctca 3300
 atcccttctt ttctttttttaaa atatcatttc cacgtgaatg tattttggtca 3360
 ccagtgatgttac tctgggtctt tttcttaggat tcaatatttc ttatatctt ggctcatgtt 3420

tttcacagtt gttctaactt cttgtttgtt tttgtttgtt tggtttgtt aaagtttagaa 3480
 gtaaatactg tctatattag ccttttagct ataaaatgatt gttttttattt cttctaattca 3540
 tggtttgtt gagttttgtt taaaactattt acaaatgagt ttttttttc ctittgggtg 3600
 ttgcgtgaaa gtttggagct ttctgttaat attgtgtgtl tggttctcca atattattag 3660
 acctgagaat tctacctggg tacctgtgaa ctccagaatt tttaaaaatt ccattcttgc 3720
 ggaacattat ctctgaccgc gtctgaggcc gaagtggctg tccccctcca accttttagta 3780
 tctttttc ctgactattt ggatttcttc aagcaatcag gctgatgggt tctcagcagt 3840
 gagaccagta gactgtcggt atgaacgtcg aagagtctgc cacacactcc gggttcatca 3900
 acagtgcattt cgcgtctt actttttagt aaggaaatgc agcctctgag ttttctccaa 3960
 gaaatcattt atgaaagggt gaaaagatgg gtatcacccg gagtcatga caagccctgg 4020
 ctcagacacg tgagcaaggt ctacagcccc aaagataggc tgccctgcaa catgtattta 4080
 taagatagga gaaaaaaaaatg ggtagtttga gggttgatca acttacttcc tctcaaacat 4140
 atatatctca tctaagtgtg caggggaaaaa ctctgttagaa ctactggat acctgctcac 4200
 ccccaggagc ctcatgaata agtctctgct tctgccttgtt agccatgagc attactgcac 4260
 ctgatacccc tgcagcttcc taggaaagag ggaggaagtg acttggcccc tgcgtgtt 4320
 aggttaagagg agataaatcc ctctcattt attagggtga gagggtcat gtcgtctatc 4380
 attggtgacc cagttggac atgggttat accaaagtca tcactctgag gttctgtgt 4440
 ccaccaggct gaactcccat atccatcatg gacataggac aacaccaagc agaaggaggt 4500
 tttaggacta aactgaagga cagagatgct gtttctaaac aacttagggag tgccagggcc 4560
 agcctctcta accactatag gacactgtgg agtctgtt caaagagaga ttactcaagg 4620
 tccttagcac tgattacaga gcataatctca gatgccttct gctgaccaga tgcgtgtt 4680
 cataatctgc ctatccagat tcagaaaattt gatgccacat agccaaatggc actttcagga 4740
 acagacgatt taaaaacagg cagagagatg tgagagaaaag gagaaggaga gagagaaggg 4800
 agagggagag aagagagagg gagacggaga aggaaagagg gagaaggaga aggagagaag 4860
 gggcatggac agagggaggg acagaaggag agaggagata gagaggggaa taaggaagaa 4920
 gggagggagg gagagagaga gaaggctaag tctttccata cctgggtccc aataaccttt 4980
 ataacccaag cacatggttt cacatatcac aatgcgggtt ggtatagat aactgttaat 5040
 acttggtaaa ataatggggc tgagatctgg ggttttcatg atagtttcaa agtcaccgt 5100
 ctgactaaaa cttccactg gcccatctcc agcttctaa tctgagggtt taaaatttcc 5160
 cactaagtgt gtttagaaag atctccaccc ttttgcctt gtcgtccatg gccccaccta 5220
 cggtctggtc tcccacatct gatgtcttct cagtgattt ggcctgtcc gtcacacagc 5280
 tacaaacccc ttccataat gagctctgtg ctgagccatc atccatgatc aatccaccc 5340
 aagcagatgt ttgcattt tttccctgtt ccatactaca gagaaagggt aggcatgtag 5400
 aagctgaago atctcaccc attccaagca ccctcagttt ctaaatgtgc ccccttgg 5460
 ccagaagtgc aacctaagc atcttttattt cattcatctt agagggtccat atgtgtgt 5520
 gtgttataag atgaaattttt aagcattaaat tattcctaacc aagccaattt aacaagccaa 5580
 aaacattcat cagtcattcc catgaacccctt ctgaaatgtt ttcctgtctt aaccttgggt 5640
 tttccaggcc tgcgtgttcc tcacaggagc tgcgtgttcc accagccata taaaggcaga 5700
 cctatcagaa ttacaccaga ctttcacca tagactataa aagccagaat atccctggaca 5760
 gatgttatac agaaaacttaag agaacacaaa tgccagccca ggctactata cccagcaaaa 5820
 ctctcaattt ccattcgatgtt agaaaaccaag atattccattt acaagtcattt atttacacaa 5880
 tatctttccaa taaatccaggc cctacaaaagg atagcagatg gaaaacttcca acacaggtag 5940
 gaaaacttaca cccttagaaag agcactaaag taatcatctt tcaacacact caaaaagaaga 6000
 taaccacaca aacataattt cacccttaacc aacaaaaata aagttaggcaa caatcactat 6060
 tccttaatat ctcttttaac atcaatggac tcaatttctcc aataaaaaga catagactaa 6120
 cagactgaat acataaacag gacacagcat tttgtgtcat aaagcaaaaca cagcggtact 6180
 ttttttttcc taaatgacat tttttttagt atattgtctt tattgacatt tcaaattgtt 6240
 tcccccttcc tggtttaccc tctgaaatcc cctatcttcc ccccttcccc ctgctcacca 6300
 atccacccac tcccacttcc aggccttggc aatccccttattt atttgggtcat aggccttca 6360
 caggaccaag gtactcttcc tgcattgtatg accaacttagt ccattctctg ctacaaatgc 6420
 agctagatct atgagtcacc acatgttttcc ttttgggtt ggttcatgc cagggagctc 6480
 ttggagttact gattgggttca tattgtgtt tccctatgg ggttacaaa cccttcaact 6540
 tctttgggtcc tttctcttgc tgccttattt gggaccttgc ggcgttcatg atggatgact 6600
 gtgacgttcc acttctgtt ttgcaggca ctggcagagc ctctcagaag acagcttat 6660
 caagatcttgc gcagcaagctt ttttttttttcc tccacaaaag tgcgtgttcc ttgtctatgg 6720
 gatggatccc caaaggggca gtctcttgc ggttcatgc tcaatgttcc ttcacacactt 6780
 tgtctcttta actccatttca tgacttattttt attcccttccctt ctaagaagga ccgaagtattt 6840
 catactttgg ttttttttttcc tggatattttt gtttttttttgc aattgtatctt ttgtatattcc 6900

gaacttctgg gctaataatcc acttatcagt gagtgaatat catgtgtgtt cttatgtat 6960
 tgagttacct cactcaggat gatattctcc agaaccatcc atttgtctaa gaatttaatg 7020
 aattcattgt tttaatagc tgaggagtac tccattgtt aaatgtacca cattttctgt 7080
 acccattgtt ctcttgaggc acatctgggt tctttaaagc ttctggacat taaatataag 7140
 gctgcatatgg aaatagtgga gaatgtgtcc ttattacatg ttggagcatc ttctgggtat 7200
 atgcccagga gtgctattgc tggatctct gatagacta tgtccaattt tctgaggaac 7260
 tgccaaactg atttacagag tggttgtacc agcttgcatt tccaccagca atggagaat 7320
 gttcccccttc ctccacatcc tcaccaaactt ctgctgtcac ctcaatttgc tcttagtcat 7380
 tcagacaggt gtgaggtgga atatcagggt tggggcat ttccctgtat actagtgata 7440
 ttgaaaaaaaaa ttttaagtgt ttctcagecca ttcaatttgc ttcagttgag aattcactgt 7500
 ttagctctgt actcagggtt ttttaatagg gttatttggg tttctggagt ctaacgtctt 7560
 gaattctttc tatataattgg atattagccc tctgtcatat ttaggattgg taaagatctt 7620
 tcccaatatg ttggctgcct ttttgggtcc ttgccttac agaacctttt taatttatg 7680
 aggtcccatt tgctaatttca tcattttaca gcacaaggcca ttgggtttct gttcaaaaat 7740
 ctttccccctt gaacccttatac ttccgaggatc ttccccactt ttcctctat aagttcagt 7800
 gtctctatta ttgtgtcgag ggccatcgca ccggtaaaac cctaggaatg tcctatactt 7860
 tctagagaat aggaacttcg gaataggaac ttctctaggg gctgcaggc gaggtctgtat 7920
 ggaatttagaa cttggcaaaa caataactgag aatgaagtgt atgtggaaca gaggctgcgt 7980
 atctcggttct tcaggctatg aaactgacac atttggaaac cacagttactt agaaccacaa 8040
 agtggaaatc aagagaaaaaa caatgatccc acgagagatc tatagatcta tagatcatga 8100
 gtggggaggaa tgagctggcc cttatattgg ttttgcgtt taaaattatg atatccaact 8160
 atgaaacatt atcataaaagc aatagtaaag agccttcagt aaagagcagg catttatcta 8220
 atcccccccccc accccccccacc cctgtactcc aatcccttcca ttcaaaaatgt aggtactctg 8280
 ttctcaccct tcttaacaaa gtatgacagg aaaaacttcc atttttagtgg acatctttat 8340
 tgtttaatag atcatcaatt tctgcagact tacagcggat cttcagaaga actcgtcaag 8400
 aaggcatacg aaggcgatgc gctgcgaatc gggagcggcg ataccgtaaa gcaegaggaa 8460
 gcggtcagcc catcgccgc caagcttcc agcaatataca cgggtagcca acgctatgtc 8520
 ctgatagcgg tccgccacac ccagccggcc acagtcgtatg aatccagaaa agcggccatt 8580
 ttccaccatg atatcggca agcaggcatc gccatgggtc acgacgagat cctgcccgtc 8640
 gggcatgcgc gctttagggcc tggcgaaacag ttoggctggc gogagccctt gatgtcttc 8700
 gtccagatca ttctgtatcga caagaccggc ttccatccga gtacgtgtc gtcgtatgcg 8760
 atgtttcgct tgggtggatc atgggcaggat agccggatca agcgtatgca gccggccat 8820
 tgcatcagcc atgatggata ctttctcggtc aggagcaagg tgagatgaca ggagatcctg 8880
 ccccgccact tcgccccata gcagccatgc cttcccgct tcagtgcacaa cgtcgagcac 8940
 agctgcgcaaa ggaacgcccc tcgtggccag ccacgatagc cgcgtcgct cgtcctgcg 9000
 ttcaattcagg gcacccggaca ggtcggtctt gacaaaaaaa accggggccgc ctcgcgtca 9060
 cagccggAAC acggccggcat cagacgcggcc gattgtctgt tgcgtccctgt catagccgaa 9120
 tagcctctcc acccaagcgcc ccggagaacc tgcgtgcattt ccattttttt caatcatgtt 9180
 ggatggttta gttcttcacc ttgtgttattt atactatgcc gatatactat gccgtatgatt 9240
 aattgtcaac aattcgagag accccgggttc ccaatctaga gctcgacgtc taacaaaaaa 9300
 gccaaaaacg gccagaattt agcggacaat ttacttagtct aacactgaaa attacatatt 9360
 gacccaaatg attacatttc aaaaggtgcc taaaaaaactt cacaacacac actcgcac 9420
 cccgagcgca tagttcaaaa ccggagcttc agtacttaa gaagataggt acataaaaacc 9480
 gacccaaagaa actgacgcct cacttatccc tcccttcacc agaggccgg cgcctgtcga 9540
 ttcaaggagag cttaccctag gccccaaaccc tgcgtctgc gacggagaaaa agcctaccgc 9600
 acacccatcg gcagggtggcc ccaccctgcata ttataaggcca acagaacggg tgacgtcact 9660
 acacgacgag ggccgcgcct cccaaaggta cgggtgcact gcccaacggc accggccataa 9720
 ctggccggccccc cgcaacacagac gacaaaccga gttctccagg cagtgcacaaa cttcgcgtca 9780
 ggggtccccag atgggtggccc agcccatctc accccgaataa gagctttccc gcatggcg 9840
 aggcctcaag accttgggtt cttggccccc accatgcccc ccacccctgtt tcaacgcact 9900
 cacagccccgc ctcacaagcg tttccattt aagactcggtt aacagccggc attttgtgc 9960
 gctccccccca acccccgaggat cagggcaacc ttgctcgccg accccagacta cagcccttgg 10020
 cggctctcc acacgcttcc gtccccaccga gggggccggc ggccacgaaa gccccggcca 10080
 gcccacgcgc cccgtactca ccaagtgacg atcacagcga tccacaaaaca agaaccgcga 10140
 cccaaatccc ggctgcgacg gaacttagctg tgccacaccc ggccgcgtct tatataatca 10200
 tcggcggttca cccggccacg gagatccctc cccagaatcg cccgagaaggg actacttttc 10260
 ctgcgtctgtt cccgtctctg gaaagaaaaac cagtgcctt gactgcacccca agtccccgtcc 10320
 taaaatgtcc ttctgtatgacttgggttc taaggccgag tcttattatgacg agcggggccgc 10380

cctccaacctt ttagtatctt tcttcctga ctattggat ttctcaagc aatcaggctg 13920
 atgggttctc agcagtgaga ccagtagact gccggatata gacgtcaaga gactgccaca 13980
 cactccaggtaatcaacag tgcttcgcg tcttttactt ttgtagaagg aaaagcagcc 14040
 tcttagttat ctccaagaaa tcattaatga aagagttaaa agatgggtat caccggag 14100
 tcatgacaag ccctggctca gacacgtgag caaggctcac agccccaaag ataggctgcc 14160
 ctgcaacatg tatttataag atagaagaaa aaaatgggtg gttggagggt tgatcaactt 14220
 acttcctctc aaacatataat atctcatcta agtgtgcagg gaaaaactct gttaggactac 14280
 tgggattgtt attatcatta ttattattat tattattattt attattattt ttattattat 14340
 taacttaagg cattttatata gatattttct tcatttagtt ttcaaattgtt atccccggaa 14400
 cctccatac tctctccctg ccctgctccc caacccaccc actccatcacat cctggccctg 14460
 gcattccct atactgtggc agatgatctt cgtaagacca agaggcttcc ctcccatgg 14520
 tggctacta ggctatccctc ttacatata gcaactagag tcacagctt ggggaggtat 14580
 tgcttagttc atattgttt tccctctata ggggttgcaga tccctttagc tccttgggt 14640
 ctttctctag ctccctccatt gggggccctg tgttccatcc aatagatgac tgtgagcatc 14700
 cacttctgtt tttgccagg attggcatgg atcttactgc accttctgaa ctctctaagc 14760
 agtttctgtt gtcggcgcc 14781

<210> 74

<211> 117034

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> sintético

10 <400> 74

aagcttatct ctctgttgct cagactcatc taggaatttc agaaattttt gttctagcat 60
 ctcttcagc ttttgcctcc aaccctcatt ctcttcttc ttttttttt taaatttat 120
 gttctctgtc tttttaaaaaa actttttaaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
 tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caacccacta tcccacccac ccactcccac 240
 ttcttggccc tggcatttccac agtgtactga gacatataaa gtttgcacaa ccaatggcc 300
 tctctttcca ctgatggccg actaggccat ctctgtatc atatgcagct agagacacga 360
 gattctgggg gtactggta gttcatattt ttgttccacc tataggggtt cagatccctt 420
 tagctccttg ggtactttct cttagctccctc cattggggcc cctgtatcc atccaatagc 480
 tgactgttag gatccacttc tggtttgct aggccccaga tagtctcaca agagacagct 540
 atatctgggt ccttcagca aaatcttgc tggatgtatc acgggtgtcag agtttggaa 600
 ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctgt tggatccatcc ttttgcctca 660
 gctccaaact ttgtctctgt aactccctcc atgggtgtt tgttccagt tctaaggagg 720
 ggcaaaagttt ccacacttgc gtcttcattt ttctttagtt tcatgtgtt tgcaaaattgt 780
 atcttatacc ttgggtattt taagttctg ggctaatatc cacttatcag tgagtacaca 840
 ttgtgttagt tcttttgta ttgggttacc tcactcagta tggatccctc caggccatc 900
 cattggctta ggaatttcat aaatttattt tttttaaatag ctcagtagta ctccatttg 960
 tagatgtacc acattttctg tatttcattcc tctgttgagg ggcattctggg ttcttccag 1020
 ctctggctt ttataaataa ggctgtatgc aacatgtgg agcatgtgac ctcttaccg 1080
 gttgggacat ctctggata tatggccagg agaggtattt ctggatcttc cggtagtact 1140
 atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaaact gatccacca gttgttagta ccagcttgca 1200
 atccccacca caatgagagg agtgttcgtc ttctccaca tcctcaccag catgctgtg 1260
 tcacactgtat tttgtatgtt tagccatttc gactgggtgtt aggtggaaatc tcagggttgt 1320
 tttgattttt atttccctga tgattaagga tgctgaacat ttctcaggat gcttctcagc 1380
 cattcagttat tcttttaggtt agaattctt gtttagctt aagccccatt ttttaatgg 1440
 ggttatttttga ttttctggag tccacccctt tgagttttt ttccatattt ttattacata 1500
 atttccctcaa ttacatttcc aatgtatcc caaaaatcccccc cccatcccccc 1560
 ttcccttaccc acccccttccc atttttttgg ccctggcggtt cccctgtact ggggcatata 1620
 aagtttgggt gtcctaatgg ctttcttc cagtgatggc tgactaggcc atcttttgat 1680
 acatatgcag ctagagtcac gagctcccg gtaactggta gttcataatg ttgttccacc 1740
 tataagggtt cagatccctt tagcttctt ggtactttctt cttagctccctc cattgggagc 1800

cctgtgatcc atccaatagc tgactgttag catccacttc tgggtttgc agggccccggc 1860
 atagtctcac aagagacagc tacatctgg tccttttgat aaaatctgc tagtgtatgc 1920
 aagggtgtca gcatttgaa gctgattatg ggggtggatcc ctggatatgg cagtcctac 1980
 atggccatc ctttgcctc agctccaaac tttgtctcg taacttcttc catgagtgtt 2040
 ttgtcccaa ttctaaaggag gggcatagtg tccacacactt attcttctt cttcttgagt 2100
 ttcatgtgtt tagcaaattt tatcttataat cttgggtatc ctaggttttggcataat 2160
 cacttatcg tgagtacata ttgtgttagt tccttgcata atgtgttacc tcactcagga 2220
 tgacgccctc caggtccatc cattggcta ggaatttcat aaatttcatc ttttaatag 2280
 ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340
 ggcacatctggg ttctttatag gttctggcta ttataaaataa gggtgctatg aacatagtgg 2400
 agcatgtgtc ctcttaccg gttgagacat ctctggata tatgcccagg cgaggtattt 2460
 ctggatccctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgcccagact gatttccaga 2520
 gtgggtgtac aagcctgcac tctcaccaac aatggaggag tgttccctt tctccacatc 2580
 cacggcagca tctgtgtca cctgaattt tgatcttagc cattctgact ggtgtgaggt 2640
 ggaatctcg ggttggttt atttgcattt ccctgatgat taaggatgtt gaacattttt 2700
 ttcaggtgct tctctccat tcggatttcc tcaggtgaga attctttgtt cagttctgag 2760
 cccccatttt taatggggtt atttgcattt ctgaagtccca ccttcttgag ttctttatat 2820
 atgttggata tttagtccct atctgattt cgataggtaa agatccttc ccaatctgtt 2880
 ggtggctttt ttctcttatt gacgggtgtc tttgccttc agaaaactttt gagtgagttc 2940
 tttatataa ttggatattt gtccttattc tgatttagga tagtaaaga tcctttccca 3000
 atctgttggt gacctttttt ttttatttgc ggtgtttt gccttgcaga atctttgca 3060
 ttttatgagg tcgcattttt caatttctcg ttttacagca caagtcttgc ctgttctgtt 3120
 caggaattt tcctctgtgc coatatctt gaggctttt cctgctttt cctctatatg 3180
 tttgagtgtc tctggttttaa tttggagttc cttaatccac ttagatttga ctttagtaca 3240
 aggagatagg aatggatcaa ttgcatttct tctacatgtt aaccgctgt tttgtccagca 3300
 ccatitgtt gataatgtgt ctttttccca ctggatgtt tttgtccct tttgtcaagat 3360
 caagtgacca taggtgtgt ggttcattt tgggtcttca attcttatttcc attgggtctac 3420
 ttgtctgtt ttataccatg accatgcaga ttttatttccca attgtctgtt agtagagttt 3480
 taggtcaggc atgggtgatca caccagaggt ttttttttccca ctttgcagca gtttttgcta 3540
 tccttaggtt tttgttattt cagatgttattt ttttttttccca ctttgcagatgc ctttccagttt ttttttttccca 3600
 atttaggttgg aattttgtatg ggggatttgcattt ttttttttccca ttttttttccca 3660
 catttttact atattgtatcc ttttttttccca ttttttttccca 3720
 atcttcttta atttcttcttcc ttttttttccca 3780
 ctttagttttaa gtttttttccca 3840
 tttccctttaa ttttttttccca 3900
 tttagttatc ttttttttccca 3960
 ggtgtatatt ttttttttccca 4020
 gacttcttcc ttttttttccca 4080
 aaggacatca agtactatataat ttttttttccca 4140
 tgattttagt aggattgttcc ttttttttccca 4200
 gctgttgaat gcttttttccca 4260
 cttttatcat gaaagggtgt ttttttttccca 4320
 gttgtgtctg ttttttttccca 4380
 tttgtgttgc ttttttttccca 4440
 aagatataattt aaggaaaatg ttttttttccca 4500
 tctgttcttgc ttttttttccca 4560
 ggtcggttgc ttttttttccca 4620
 ttcatggata gataatgtgt ttttttttccca 4680
 acggtaattt gtttttttccca 4740
 gtctatataa ttttttttccca 4800
 gtaatttcttgc ttttttttccca 4860
 ttctttcttgc ttttttttccca 4920
 tctggtccag ttttttttccca 4980
 ttaggtttgg gtttttttccca 5040
 gaaaatgttc ttttttttccca 5100
 ggatttccctg gtttttttccca 5160
 tgcagatgtt ttttttttccca 5220
 ttttttttccca 5280

ttggccccact ttgggtttc tgcatagtgt ctactccct ttttagatct agtatggttt 5340
 tgttcatttc catcacctgt ttgggtgtgt ttccctgttt ttctttaaag acttgcaact 5400
 ctttagcaga gttcteetgt atttaaagtga gttattaaag tccttcttga tgtccagttac 5460
 cataattgtg agatatggct taaaatccaa gtctagggtt ttgggtgtgt tgggggtggcc 5520
 tggactggct gagttgggag tgctgcattc tgatgtatgtt gagtggctt ggtttctgtct 5580
 agtaagattc ttacatctgc ctttcgccc tggtaatct ctggagtcag ttgttaaagt 5640
 tgtctctgtt taaagctgtt tcctctcggtt attctgttat tctcttccag cagaccctggg 5700
 agactagctc ttccctgagt ttcagtggtc agagcactct ctgcaggcag gatttcctct 5760
 ttcagggaaag gtgcacagat atctgggtt cagatttgc tcctggcaga agatgtggc 5820
 ctgaaacagg acctgtccca gaagctgtta gcttctgttag tcaacactgt cacctgtgca 5880
 gactagtctc ggtggagtcc gggaaaccaag atgtctctgt cagatgtctc ggcattccct 5940
 tctggggccgg gtgatcacct ctccctctggc agggaaagggtt ccctgggttc tggaaaccga 6000
 aaagggggct gcctcagaag ctctgtggct actgcctgtc ccagaagctg ttagcttctg 6060
 tagtccacac ttcacccatgt gcagactagt ttgggtggag tctgggaacc aagatgtctc 6120
 ccgcagatgc tccagccatt ctcccttgc tggtaatctt tttgacctat gaaatcctgg 6180
 acatatagtt ctatgtgtgc ttgttaatctc ttttctaagc caaggaattt tttttatctta 6240
 gggcacaatc ttttggagaag acatattaaa tcaagagaat aaatattgca agaccaataa 6300
 atgataaggt atctattttc tttaaatcca tcgctgtcaa accattcaaa atatcctcac 6360
 ataaaagccaa aaagatattt attgtgttc ccatcttagt tgagttcaag tcaatatttt 6420
 ggtgccattt tggtgcagta aatctctaacc acaaataatgc ctgggcaatg aaaacacaac 6480
 tcagttata tgaatacaga ttgttcagat ctaccactac actaccatct tcttcatctta 6540
 agagaccct tagaacttgc agttctcca ggccttgc ttctgcgtc ctttcttct 6600
 tcttccttctt ctacattgtt totctcataa acctacttct tttttccct cttctgttc 6660
 catctccct ttatctgccc caatcattag ctctcttta ttttacaaat taaggtgtga 6720
 agccggtttc taggaaatca cctgagtgtt gacttgtcc ttgttcagag ccacgcacag 6780
 gagaacagaa ttaacatcaa atataattat ccccagggtt atccacaaca cgtgcattct 6840
 ataagatcac cacggactaa tgctggctt caattacaac ataaacaaca aaaacccac 6900
 atatatgtgg aaacaaatcg aactatacaa agaatcaatg aaaccaggag ctgtttctt 6960
 gagaaaaatc aacaagatag ataaaaccctt agccagacta accagaggc acagagacag 7020
 tatccaaatt aataaaagtca gaaatgaaag gaagacataa caatgaaata tatctaaaa 7080
 taattaaatct gttttagac tattagcagt tgaaaatatt aaaatcatgt tctacaaacg 7140
 tggaaattatt attgataatt ttctcactgt gcttgaattt agcattttct taatgtttaa 7200
 ctccaaagag ttttgcattt ttgttaatata taaacatata cttactgata aaataatttc 7260
 cctcttaaca acactgataa tctttttta agttaactgtt ttattagaca atgtacacag 7320
 atatataatg tgttttaaat actctccac tgcagggtgg tattatcatgt ggcctttgaa 7380
 tatatttttta aatgtattat ttgttaatatt ttatgtgttc tctatgtttt atttctgaaa 7440
 gaatatttttga tatgttttga aacaattttat tatttaacat tagatataagg atcctcagtt 7500
 atggatagta taaaatattc attaatgata tttttaaggat ataaaaggat atgaatataa 7560
 aagtttaaca aattttatgtt attatttgat tctaaaaata ctcaatatta ttaatatgttt 7620
 tgatgtttaa aatgcattta aataataaaaa acattttaaa aaataaaaatc aagaaaatgg 7680
 gttotaagca gaggtcaagg aaaatgagga atagaaaaat agttaaaaatc aatatgtcca 7740
 tttattcaag gaaagctctt acatagacat tgcaccagat tagcaaatat tatggcttc 7800
 atattatgtt aagtttaggat actatgtttt tgcattcttta aggatgttca cttaagttagg catgaacgcc 7860
 acatttgcatac atggatttaca ttataagagg aggtgttca cttaagttagg agaacacat 7920
 tgtgcattgc accctatgttgc ttccatcagc attccatgtatgaa agaacacat 7980
 tataagacatt acccagaacc ttgtgggtc tagaatgcca agataaaaca atctaaccctt 8040
 ctggatagta gggataaaatg ttccatatac atcagaattc actgggtggcc tgaggatgtt 8100
 accctgctaa ctgacaattc acaggacatc acatggatc tgataagttt cagaaaaagag 8160
 gagatgcattt caattgggtcc ttcccttctt aagctgcaat attaggtgca tccaaatttt 8220
 gaacctcaat ttagattaca atagacatga ataatctgaa ttcatgtatgtt acatattttt 8280
 gttttatataat gatgttaccat tggttgcggaa attaaatatac catgatcaca tattcttaca 8340
 tagtgcgtttt atgttttgcac atctctgggtt caatatttca aatatctctt tcattatgtt 8400
 aaatatcaac tactgtaaag cttagctaac atgccttgc aggaataaga acatccctgga 8460
 ttgaaagcta cacagggaga tgtaaaaactt tctaaagcaca cacattctcc atccattagg 8520
 atcatggtcc atgagatttt ttctctcttc ttcttcccat taaatgcatt tacatgcagg 8580
 ttggaaacaca gattgtgttg cagaatacat ttgcttgcatt tccacttctt tctcaatgca 8640
 aatatttttg aagtgtaat ttgtgtgtt gatccacatgtt ggtttcttgc ctttctttt 8700
 actctgtct gtgaatgttc caggaattca cacatggaca cacgtggggc tgcattctgag 8760

ctccggactc actgttgtcc ttctgtcctc agctgctcg gcccaggcac agccctcgta 8820
attcaacaaa gaccctgatc tctcttgc acacccatt acaaattggg actgttagag 8880
gtggacccaa ctgcatttc atgaggaaag cacatgagtt tgagagggtc gttgatgata 8940
aggtagaaac aaccttaatt cataggctga gatatcagtc atcacccca gataaaacaag 9000
agccatttct tcctgcattc gagccctgtc agcacactag ctttaggaat atgttactgc 9060
tgaagtccaga ttgggcaact tcatagtata caatagaaaa tctacctgca gatgagttca 9120
gaaccagcag gggcacaat ggggccaaga atccctagca gagagatgtg gtgtgtgtc 9180
aggggactct gcattctgt tggttccct tcttaactta catgtacctg tagtgattga 9240
catgtaacgt ttccacgctc aaacactgtg aagataacttt gctaaacact tcaaagatt 9300
atgttttctt gatgtgtgca tggtagtctt cttttttgtt ttagacaca gggttctct 9360
tctgcctgt tctgcctccc gaactcaact tggtagaccag gctggccctg aactcagaaa 9420
atgtgttat tcttgatgca ctcttcgtt gacagataca cagtttattt ccataattta 9540
tttattgtga tgggtctgca ataatcaatt atgtacaaat gtttctgaag tatatttagt 9600
tttggtcatt tgggtgatta ttttttctt tcttagtatac agcattttgg aaaggttagat 9660
attaattgtt tttatggaa ggaggctgtt aattctaata accttagctgc ttttgaatt 9720
tgcctcaat tctatcatcc ttgttaaccac cttaaatcca tctatttagcc ttgtcacaag 9780
tgagccactg tctcaggctg caaatcttt tatagattag gtcgtgtatg tacatccaca 9840
gcctctgcac aatgctcagg ggtgggatatt gggatgaaatt ccctcagaca gcattaggac 9900
ttggatctca gcagactgat tcttgaccct aatgtcttt ctctcttagc aggagaatg 9960
ccttatotaa gatgtactt gctcatgaat atgcaatca attgagtcata tgggtgtaaa 10020
tatagggtat tctacacccc tcaaaaactt aagatcaactg tctgtttcac agtcacagga 10080
gtacacagga cataccatgt tggtaggtt gtagtcatctt cttectgtt gcaacagctg 10140
cacgttaaggg gettacagta gcaggctgtg ggtctggcca tccactcatg tgacaatgac 10200
atccactctg tccttcctt cacagggtgtg cactcccagg tccagctgca gcaagttgg 10260
gctgagctgg tgaggcctgg ggcctcaactt aagatttctt gcaaggctt tggcacacc 10320
ttcacaaaacc atcatataaa ctgggtgaag cagaggctgt gacaggccctt ggactggatt 10380
ggatataattt atccttataa tgattataact agctacagaa ccagaaggcc aagggcaagg 10440
ccacatttgc tggtagacaaa tcttccagca cagcctatattt ggagcttagc agctgacat 10500
ctgaggactc tgcagtttat tactgtgca gacacagtgc tacaacacaca tcttgagtgt 10560
gtcagaaacc ctggaggaga agcaagcaga gctggaatgg agatgacaga aagattatca 10620
tttagacttg cttagaaaga gaaattttga atgcccattt attgcctt ctttacagta 10680
ctatagtgcc tggtagttt gacatttca aactaatttca caaagtcaactt accacaattt 10740
acaatcacat aaaaagcaag caaggataac attattttt gtccttactt gccattata 10800
ttcttgctt ttcattcatctc actgagggtca tattggaca taaaattttt ggggttactt 10860
tttattttttt atttttattt atttcatttac ttacatctt tcttagtctt ctctcacaca 10920
tgccctatcc ctttccctc tgagaggatg gagccctccc taccctcgta tcccccttacc 10980
caggcacatc aagtgtctgc agtacttagga atattctctg tcaatgctgc cagacaaggc 11040
agacaagttt ggggttccagg attcacagga agggacacagg ttgagggaca gccccccactg 11100
aagtttattgg tggatttcaca tgaagactga gttgcacatc tgctacatattt attcagggtt 11160
cctatttaca gctcaagtag actcttgc tgggttttagt ctcttagaaac cccaaagtgtc 11220
cagggttagtt gactctgtgg gtcttcctt ggagttccca tccccctccag atccctcagt 11280
tcttcctccca actcttccat aagacaccccg tagtccatc caatgtttgg tttttgggtt 11340
ttctgcattt gcttcagttca gctgctgggt ggagcatctc tgaggataat tatgagaagc 11400
tctttagtgc aagcataaca ggatatttattt atttagtgc tggactgtgtt cttggccatg 11460
ggatgggtctt caagtttggt cagttatttgc gccattttttt cagttcttgc taatctttgt 11520
ccctgcattt cttagtgc gggggatattt tgggttggaa gttttgtggg tgggttggcg 11580
tctctatgc tccactgggc ttctttctgg atataggat ttgccttcc aggttccata 11640
ttccccaaagt agtgcattc actaaggatca ctccctatca gagggttactt cattcttctt 11700
ccacgttctt gtcacccctt attggacccatc aggttccctt gatcatacaga actgcattgt 11760
tgcaaccaca cagaacaagg ctatctatca gggccatc accaatttgc gatcaagtt 11820
caccttactc ccaactactga ctacaaaaag aacatcaagg accaatttgc gatcaagtt 11880
taaacacact tggaaagaaca caaaacaaat tggggcaac atgacacccctt caaagcatac 11940
ctaacccagg acacatgtcc ctggatattcc taacacaatc aaaacacaag aaagtttac 12000
taaatccagg cttagtgc gggggatattt tgggttggaa gttttgtggg tgggttggcg 12060
ataatacagg acaatacatt cgaacagata gaggtcttca ggagggaaaga aataaaatccc 12120
tcaaaagacat acatgaaaat caaattttt gggggatattt tgggttggaa gttttgtggg 12180
acctaaaaat gggggatattt tgggttggaa gttttgtggg tgggttggcg 12240

accttagagaa cagaataact agatgcaagg atgatatctt ctaggtccat ccatttgct 12300
gcacaattta tcatgtcctt gcttttaata gttgaacagt atttcattgt ttaaatgaac 12360
cacatgtct gtctccattc tctggatgag ggggtgagca agttttcca cattctggct 12420
attacaata gagctgctat gaacctagta gaaaacatat cctgtgtatg gtggagagtt 12480
ttggagttata tcaccaagag tggtatacg ggggtttcat gtagaactat tcctaatttt 12540
ctgagaaatc ccaagtcaga tttctagaat ggttggtaa gtgttcactc caaccatcaa 12600
tggaggactg tttccttgc cagcatgtgc tgtatTTGA gtttttgatc cttagccagtt 12660
ttatcctgca tttcacactt agatatggac tatggtagac gacagagaga aaccacac 12720
ctactcaccat ggatattcta cctgctacca atttatttat ttatTTTATT ATTATTTAT 12780
ttatTTTTATT ATTATTTAT ATTAGAGAAC AACACCATGC AGTTTAAAGAG AAGTACTAAG 12840
acgtcagtga tgttatactg tgcctaaacct tgcattgtac aatctcagct ttcaggtaag 12900
acagtgcattg actcttatgc agtgccaaact gttttctgtat tgtagttttagt gtctattg 12960
taggaatgac ctccctctaa ataaaacatgg tcaaaaagccc atggccctgag atgacagagc 13020
cccttagtata cccttagttgt atttctgaag ttttagatata ataatgactt ataaaactt 13080
atgtttatac aatagattag agctgctctc agccatgacc aaggagctc tgggttcaat 13140
gaataatgat tgatgcagac attcgtgagt ggtccaaagtg gtgagaatga ttagagagtc 13200
ctcagccaca caagcgttaa tgatatgaac tttccaaatat attaactgta ttaatgaata 13260
aatgcagaca tcataatgaga tctcattttagt agtttcttagg tattgcattt ttatatacaa 13320
ttatgcataat cagtagattaa tagtgtataa aggaaaattgt ctagcataat agagaaaaat 13380
aggacagtc agaaaacaaaaa gaggtagaaat tatgggtgaa atatgcagt tgaaatattt 13440
acatgaaaat tttaaaccata tgtaaaattt tgatTTTTGT TTTTCAGAAAT GAGTTTGTC 13500
atttcttgac atttttattt ctgtgtgaaa tatatcagga tcatatgtat cccattctga 13560
tggctgtact tccactgggaa atttccaaata tatcttctcc aactaactga ccagtttctt 13620
ttttcttat tttctcttt tctcgTTTTG tttgttttg tttgttttt caagacaggg 13680
tttctctgtg tagctctggc tgccttgaa ctcactttgt agatcaggct ggcttcgagc 13740
tcataaaatcc acttgccctt gcctcttgag tgctggatt aaaggagttt ctaccacg 13800
cggttagttt tttttttct tataagaaca acatttactg gatggctact tacatattca 13860
gagggttagt caatttattat caaggcagaa gcatggcagt ggtccagtag tcatggcact 13920
ggggaaaggag ctgagagatc tacatcttgc tccaaaggaa aagaggaata gtctgactc 13980
catgtgtttc agaggagggt ttcattttcc accccccacag tgacacactt cctccaaacac 14040
ggcccacaccc cctaataatttgc ccactcttgg atcaagcata tticacaccac aaaggaaagt 14100
tttagagataa acattaagaa aattaatgaa gtcattttat cttatatgtct caacatgact 14160
agtacttaaa accataattt tacatgtaca atatttcatg gcataaacata ttttttat 14220
tttttatttata tattttcttt atttattttt caaatgtat accctttcc acccccccc 14280
caaaaatccc ctatgccttc ccctcatagc cagctccaa accccacccac tectgtttc 14340
tggtccttgc atttttttat actggggcat aaaacccatc caggaccaag tgcctttct 14400
ccattgtatgg ccaatttaggc catcctctgc tacatatgc gctagagccca tgagttccac 14460
catgtgtttt cttgtattgg tggtttagtt ccagggagct ctgggggtat tggtagttc 14520
atattgtcc tcctatgggg ctgcaaaaccc tttcagcccc ttgggtatTTTTCTAGCTC 14580
cttcatttggg gaccctgtgc tccatccaaat ggatggatgtca gctccactt ttgtattttgt 14640
caggaacttgg cagagtctct caggagacaa ttatatcagg ctctgtcag caaaatctcg 14700
ttggcatctg caatagtgtc tgggtttgtt ggttgtttat gggatggatt tctgggtggg 14760
gcagtcctcg gattgtcatt cttttagtct ctgccttccac ctttgccttt gtaactccat 14820
ccatgggtat ttgttcccc cttcaaaagaa ggatcaaaat atccacactt tagtcttct 14880
tcttcttgag tctcatgtgt tttcaaaattt gatatcttggg tattctgagc ttcttaggcta 14940
atatccactt atcagtgtat gattatcatg tctgttctt tttgtatttttgc tttgtattttgt 15000
tagcatgata tcctccaggat cttccatTT GTCTAAGAAT ttccataaagt cattgtcttt 15060
aatagctgca tcgtactcaa ttgtgtaaat gcaccacatt ttctttatcc attcctctgt 15120
tgagggacac ttgtttttc ccagcttctg gttattataa ataaggctgc tatgaacata 15180
gtggaaacatg tgtccttagt acatgttgg acatcttctg ggtatatagtcc caggagttgt 15240
attgctggat ttcttggg tactatgtcc aaattttgg ggaaccatca aactgtattc 15300
ctgagttgggtt gtacaaggctt gcaatcccc accagcaata gtggaaatgtt catctttgtc 15360
caagtccttg ccagcatctg ctgtcacctg agttttgtat tttagccatt ttactgttg 15420
tgaggtggaa ttcttggggtt gttttgtt gcatTTCCCT gatgtttaaag ggTTTGAAC 15480
attttttaggt gcttatttata cattttggat ttctcagttt agaaatctt gtttagctct 15540
gtaccacatt ttgaatagg gttattttgtt ttcttggagt ctaacttctt gagttttttg 15600
tacatattgg atattagccc tctatcagat tttagaatttttgc taaggatctt tccccaaact 15660
gttgggtgtt cttttttctt attgacagtt tactttggct tagagaaactt ttcaattttt 15720

atgaggtccc atttgtcaat tcttgatctt atagtacaag ccattggctc tttgttcagg 15780
 aattttccc atgtgtccat atgtcaagg catttccccca ctttctccac tacaagttt 15840
 agtgtctcg gtttatgtg gaggtccttg atccacttag atttgagctt tgtacaagga 15900
 gataagaatg gatagattca cattttctca catgtctctt gccagttgag ctgcaccat 15960
 ttgttgaaaa tgctgtctt ttttccccca actggatggt ttttagctct tttggccaag 16020
 atcaagtgac cattgggttg tgggttcatt tcttggctt caattctagt tcactgactt 16080
 acctgtttgt cactgtacaa ggaccatgca gctttttca caattgctct gtatgtacgc 16140
 ttgaggtctg ggtgggtgat tctaccagag agattcttt actgttgcata ataatttttg 16200
 ctatcatagg atatTTTTTt atttcagatg aatttacaaa ttgccttta taactctgtg 16260
 aacaattttagt ttggaattttt gattgtgatt gcttgaata ctcaagatata aatttacaaa 16320
 acacatgaaa cttacaacagg actactaaag tgcagatact tcgatccttc tttagagggg 16380
 gaacaaaata cccatagatg gagttacaga gacaaaggcc ggaggcagaga ctataggaac 16440
 gaccatccag aggtccaccc ggggatccat catgtaaacca accacccaaa acagacacta 16500
 ttgtggatgc caagaagaac ttgctgacag gagtctgata tagctgtctc ttgagaggt 16560
 ctgcaggc ctcagaaagt ggaggctcac agccatccat tggatggcgc acagggtccc 16620
 caatgaagga gctagagaaa gtactcaagg agctgaaggg gtttgcagcc ccataggagg 16680
 aacaacaata tgaactaacc agtaccccca gagctccctg ggactaaacc accaatcaaa 16740
 gaaaacacat ggagggactt gaagcttctg ctgcattttt agcagaggat ggccttagatg 16800
 gtcatcaatg ggaggagagg tcaatggcc tggaaagggtt ccatggccca gtatagggg 16860
 atgcaggc caggaagcag gagttgggtgg gctggggatc agggaggggg agatgtatgg 16920
 gcattttcag tggggaaact agggaaagagg ataacatttta aaatataaaat aaagaaaata 16980
 tctaattttt aaggattacc tatgtgcatttggagctcatg agcagcaggg gtcactctaa 17040
 ggccaataat ccacatagag cgatgagctg tglgtgaaca ggactctgtt tcctctgtgg 17100
 tttccttct taagtgtatt aactgatctg tccagctgtt attgacatgt gatgtctcca 17160
 tgctcaagcc cagtaaagat tctctgttta atacattaca gacttatgtt tacttggg 17220
 tatttgcattt tcatattttt ttaaaaagtc atacaatgtt ttctataaac tcattttccc 17280
 atcttcaattt tatttcaagt ttttcttaac tcatccaacc acacactttt taattctgtat 17340
 aaagcacccc ccccccacaa aaaaaacccca accaacccaa aaaaaaaaaa gccaaggaaat 17400
 ttaaaaagggg attgaaagca aataaaaaact aaacaaaaaaa gtaaaaaacta cacacacaca 17460
 cacacacaca cacacacaca cacacactca cacacacaca cacacacac 17520
 acacacacac acccatgcac gaacacacac acacacacac acacacacac 17580
 acacacacac acacatggaa tccagtaaaa ccacaactct ttaccctatga tacacaggaa 17640
 aatataagtc aaacaaacag aatgaaagaa ggtggatata taaaatgtc tgcacaaata 17700
 ccattaagtt cattttctg ttggctacca actgctaaac ctgttccct tgattaattt 17760
 tgcttatcat cccctatgaa ctccatttggaa ggacactaat ttttcttct gtctccagga 17820
 attgaagtgt tgcagaactc tcagtagctt tatttacctg cacaatacag cctctaatcc 17880
 aaccagtgaa aatttaccaca tgagagactt ccaaataatgaa gaacaggtaa agttgtctac 17940
 tggcaagctt agtaatatca tgtaatgcc tttagattt atgacatatg tcatctctg 18000
 aggttaataa atccattttt gtcacatat accctgaact caccactaaccataac 18060
 aattttttttt ttccaaacatg gatgcagagg aatccctgag ggacattttgt tgatttgc 18120
 gcacaatata attatTTTTTt gggggggaaa tgtctgaatg ttaactctt accagtgata 18180
 atctattctt ttaatgttta cataggtagc actaattttt atcactgtgt tattcaggtaa 18240
 tgaaacagag gaagttaggt gctggaaac agactttttgg aaggtcccaa gggaaaccac 18300
 agggacctag tggtgataga ttatgttgc agtcctgaga gtggctatag attatagcat 18360
 atttcatatg caattgaaaaa ttccaaagaa tgaaaatctt tatgaaaatata agaaataaca 18420
 actttactta tgcacatata cttcatagta caatttttac actgtgcata tttctctgt 18480
 aacatctggt tcccttattt ttcccttattt ctccatagaca atttcaactga tacaatctca 18540
 tgttttgtt taaatagttt tatataacta ttaaatacat aagctgttta tgatgtttca 18600
 ttaatgtctg tgattttttt attgtcttaa ttaatactat tattctataat tgcattccaca 18660
 ttttcaaaaag caatgtaaaat ttcttactca ttctgttca aaaacttctg ttgttgatc 18720
 attaccatgc tttagtgcata aaatcccttc ttgacacatc tatagttattt gctataattt 18780
 agttattgtat gatccctctg caataatcat tgataggtaa atatTTTAAG cacttttact 18840
 tttagtctt ttagtgcata ttgttgcata ttgttgcata ttgttgcata ttgttgcata 18900
 tccatataatg tgaaagaaga cgctaaaact aaaaacatttta gccactttta gatatcttct 18960
 ctttcttctt ctttcttctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 19020
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 19080
 ctttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc 19140
 tttttttttt ctttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc ttttcttcc 19200

ttcctttctt tctttcttc tttctttatt tctttcttc tttctttatt tctttcttc 19260
tttctttctt tctttcttc tttctttatt ctcccttc ttcttttcc ttctcttc 19320
ccttcacatt ccccttcatt cctttttccc ttcccttatt ccttccttc aatctacaat 19380
ctgttaacat attaacatgt cccagagtag agcaacagac tcaggtcaaa catctactga 19440
gaaatttgcc catgtagttt acatctacag catctgtcta ggggttacaa aaagtctatg 19500
ggatacatt cctcagaaag gaataggatt tggacctgag catactgctg cctaacacat 19560
gaaatggcag ttcttctcca gctgactag gtccttaact aagaatgcg ctgctcatga 19620
atatgcaaat tacccaagtc tatggcagta aatacagaga tgtccacacc ctgaagacaa 19680
cctatgaaca atgttctctc cacagtcctt gaagacactg attctaggac cgaagttcct 19740
attccgaagt tcctatttctc tagaaagtat aggaacttct cgcgcgtctg gcctccgagg 19800
cctccgcgc gggtttggc gcctccgcg ggcgcgcgc teectcacggc gagcgcgtgcc 19860
acgtcagacg aaggcgccag cgagcgtctt gatccttcgg cccgacgct caggacagcg 19920
gcccgtctt cataagactc ggccttagaa ccccagtatac agcagaagga cattttagga 19980
cgggacttgg gtgactctag ggcactgggtt ttcttccag agagcggaa acggcggagaa 20040
aagttagtccc ttctcgccga ttctcgccgag ggatctcgtt gggccggta acgcccgtatga 20100
ttatataagg acgcgcggg tttggcagttt ctatgttgcg cttttggctt gttttggctt 20160
cggttcttgtt ttgtggatcg ctgtgtatgtt cacttggta gtacgggctt gctgggctt 20220
ccggggcttt cgtggccgc gggccgctcg gtggacggta agcgtgttgcg gagaccgcca 20280
agggtgttag tctgggtccg cgagcaaggt tgccctgaac tgggggttgg ggggagcgc 20340
gcaaaaatggc ggctgttccc gagtottgaa tggaaagacgc ttgttggccg ggctgttgg 20400
tcgttggaaac aagggtgggg gcatgggtgg cggcaagaac ccaaggtctt gaggccttcg 20460
ctaattgcggg aaagcttta ttccgggttagt atgggtgggg gcaccatctg gggaccctga 20520
cgttaagttt gtcactgtact ggagaactcg gtttgcgtc ttgttgggg gccggcgtt 20580
tggcggtgcc gttttggccgt gacccctgtac cttttggagc ggcgcgcctc gtcgtgtct 20640
gacgtcaccctt gtttgcgttgc cttataatgc agggtggggc caccgtccgg taggtgtgc 20700
ttaggtttt ctccgtcgca ggacccggg ttccggccca gggtaggttc tcctgaatgc 20760
acaggcgccg gacctctggt gaggggaggg ataagtgggg cgttgcgtt tttttggccgt 20820
tttatgttacc tatcttctta agtagctgaa gctccgggtt tgaactatgc gctcgggggtt 20880
ggcgagtgtg tttttgttagt acctttttagt atgtatcat ttgggtcaat 20940
atgtatattt cagtgttaga ctatgttgcgaa ttctggccgtt tttttggccgtt 21000
tttggtagac gtgttgcacaa ttaatcatgc gcatgtata tcggccatgtt ataaatcgac 21060
aagggtgggg actaaaccat gggatcgccg attgaacaag atggatttgcg cgcagggtt 21120
ccggccgcattt ggggtggaggg gctattcggt tatgacttggg cacaacagac aatcggtgc 21180
tctgtatggcc cctgttgcgtc gctgtcagcg caggggccgc cgggttcttt tttttggccgtt 21240
gacctgtccg gtggccctgaa tgaactgtcag gacggggcagc cgcgcgtatc gtggctggcc 21300
acgacggggcg ttccctgcgc agctgtgtc gacgttgcgtca ctgaagccggg aagggtggccgt 21360
ctgttattttt gcgaaatgtcc gggggcaggat ctccgttgc ttcacccgtc tcctgcggag 21420
aaagttatcca tcatggctga tgcaatgggg cggctgcata cgctgtatcc ggctacccgtc 21480
ccatccgacc accaagcgaa acatcgcatc gaggcgacac gtactcggtt ggaagccgg 21540
cttgcgtatc aggtatgtt ggcacaaatggg catcaggggc tcggccgcgc cgaactgttc 21600
gccaggctca aggccgcgtt gcccgcggc gatgtatccg tcgtgacccca tggcgatgcc 21660
tgcttgcgcg atatcatgtt gggaaatggc cgcttttgcg gattcatgcg ctgtggccgg 21720
ctgggtgtgg cggaccgcata tcagacata ggcgttgcata cccgtatgtt tgctgaagag 21780
cttgcggccg aatgggttgcg ccgttgcata gtcgttttgcg gtatcgccgc tcccgttgc 21840
cagccatcg ctttctatcg ctttcttgcg gagtttttgcg gagggttgc gctgtatgtt 21900
tgcagaaattt gatgtatctt taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttgcg 21960
tcatactttt ttaagaagggt tgagaacacaa gtacctacat ttttttttttggaa aggattgggg 22020
ctacgggggtt ggggggtgggg tgggatttgcg taaatgcgtt ctctttactg aagggttgc 22080
actattgtttt tatgataatgtt ttttttttttgcg gatgtatccatc atttaaacaa gcaaaacccaa 22140
attaaggggcc agcttgcatttcc tccctactcat gatctataga tctatagatc tctcggtgg 22200
tcattgtttt ttttttttttgcg cccactttgtt ggttctatgtt actgtgggtt ccaaatgtgt 22260
cagtttccata gcttgcata gggatcgac acgcctgtt ccacatccatc ttcatttgc 22320
gtattgtttt gccaagggtt aatttttttgcg gacccgttgc tgcagccctt agagaagttc 22380
ctatccgaa gttccatgcg tcttttttttgcg attaggtttt gggggccgtt caccgggttt 22440
atggcatgtc ccgttgcgtt ggttgcgtca agcagaaggtt gtatccgtt tgacaaagat 22500
tcagcatgaa aggttgcgtt acctaaaaaa aaatagacag atgagatttgcg attaaccctaa 22560
ataattttttt tcacaacaaac agatgttgcg cggatccatc agaatttgcg aaaaacttttgc 22620
cacactttgc ctgtgacagg gaactaatat gaagaatttgcg caagaacttc aaacaactct 22680

acaacaacaa cagcaacaag aaccaaataa ctccgttaaa atgagcaaag gacatgagta 22740
gacattttca aaagaacaca tagaaatgga taataaataat ataaaacaata ctcacatca 22800
ctaaccatca gggaaatgca aattaaaacc acaataagat atcatcttcc accagtacca 22860
atgactatta ctaaaaactc aaataatatac agatgttgct gaggatggga aatgaaggca 22920
actcttagac attgttgatg aggtatgaga tgagtacaac ctctgtggaa aatggtatgg 22980
agatttcca gaaaactaga aatagaactg tcatttggc cagcaatccc actactgggt 23040
aactacccaa aggaaaataa actattattt caaaaagata cccacccct atgcttacca 23100
taaaactact ctcataatgc catatgtcaa actgagtgtc tgccaaaccga tgattttata 23160
aaagaatata gcatgtatgc acaattcaat actagtgc cacaataagg aatgaaaactg 23220
tgtctttgc agcaagatgc atagaagtgg gggacaatat aattagtgaa ctaactcaca 23280
aacagaatgt cacatgtcac acattattac ttgtaagtgg gaggtaaaca gcgtgtacac 23340
aaggatttgt agagagaaaat tacacacattt ggagacttac aaggatggc gggcagaagg 23400
tgggagcatg atgagtcatc acataacagg cacaatataa aataattaag aattgaccaa 23460
tgatcttaaa attaaaatgt agaatatgt caataaatga acttgatatt agttgaccc 23520
attaaatita aaaactttt ctactcaa at gactgtaga aaatgaatgc ccggttacag 23580
atgagaaact gtttgcgagt caaataacca ccaatgtaac tataataaga aacttcagaa 23640
ctcaactgtg aaaaaaaaaa aaacaactga tggataaattt aggcaagggt ttctacagac 23700
atttcgtaa agaagatgtg cagatgacac tgaagcataat aaacaggatc tcaacaggat 23760
tttccgttag agaaattcaa atcaagcccg caaaagagaca ccactgtaca cttttaaaaa 23820
tggctgaaaat taagaagaaa tacagataac atcaatgtc gtgagcatac caggttgct 23880
gaggctaaaaa cattgtcaac aggaatgca aatgaaaacag atactcagga aaataatitt 23940
tagtttctc taaaatcaa cataccctt acacctgaat atttgcatca gaaaaaaaca 24000
atcttacatt cacgcataaac ttctattcaa atattcaaga tatctgtgt atgtgtgtt 24060
gaaagtaaaaa ataacataaa tttgaatagg tgaagaacta ggaagcatct 24120
ataaaattgaa taccaccagc aaaaaaaaaa taacaagtga ccgatacata aactattaca 24180
ggtaactcc agacattgtg ctaagtgaga gaagccagtc tcaaagatca aagggacaca 24240
gctgttagca ccacggtcat cctcagggtt cagtggttt ggctggactt tctgtgtctc 24300
tttcctgacc agacccagat attgagctcc accacttgcg gatggaaaat cctattttca 24360
accatgcagt gaggtttgaa ctgcttcaca gactgaacga aacaaacacg ggctctttt 24420
aacagcgtcc ggcattttgtt ccaaccacaa gagaacgtcc cttagcttc ccacctctc 24480
ggttctctcc tgcagccag cagccctgca gtttagctg catctccgt gcatccaccc 24540
atctccctcc aagcacccctt cccacacccc tccactgttt ctgagagcac aggcaggct 24600
tgaactttc cgcattctgt tggttattgaa gttaggatgt ttaggaccaa ctaaggatc 24660
atattttatg actgaattcc agtccccctt ctctcttggg acagagtgc taaccaagtt 24720
tctgcaggtg gagacgaagt tgagctttt tcttcctca gctttaggat gagcgctaat 24780
tggagggttt gcagaagctt cccaccatcc cagcactttt gttctgtgg ggcggaaatcg 24840
gtgccatagg gcagagctag aaaccgcgga ctgaatgttc ccagtggcac tgacccagg 24900
gcagaggctc catccacagg tgggctcta tggaaaagat gagtctctgg ctctcagtag 24960
ctctcgatcca gcactgaacc tcagcatcat gtgtgtgtc cagggtcaga ggccaaacgt 25020
actggccctt gggaaagcgt ttccctcggt gggagttggt agaaggtgtc ctgtcttctt 25080
ggctgcatct gtccgcagtg gagtttacat catgtgagc tggatgtgg aaggaaggaa 25140
gagcatctt gatcaaataat gatgactggc cttactgtgt ttcttagatt ttctgtata 25200
aatgtttttt cactcactgt gtgtgttag agtctttcca aacctgtaat ttccaaaaat 25260
aattttcact ggctctcatga gggcatggat tcattgagcc ctcatgtctg tcaaagagaa 25320
atagaactgt tttttttttt cacttcatac cgaacatcca tgggttatca aataatggc 25380
tggctttct tccaaacactt tacagacacc atcaattttc ttcttgotta taaggtttt 25440
accagaagaa tgctgtcatg gtctttctg ttcttttggg aggaatgccc cctctactca 25500
cctccacttg tctgcctgta ttcttatttg tctttgggtt tcaacaattt taataagatt 25560
tacctaaatg tgggtggggg gagcatgggg tggatttctg ctgtctgtg ttctctgaga 25620
tgcatggatt caccatttac tctgtctcca ttttgtgaa aacaattaga aaaaaagtca 25680
gtatgagccc agaaaacaagc ctccctgaag tgggcacagg accacctggg ggcgtcagg 25740
acccactgaa cacaagagcc agccccaggc caggtgcaga tgccggtaa gtctgggtt 25800
cctgtcaacc ctgtggcttc ctctccataa aacagttcc tttgtggcat atctctggat 25860
tccttatect gtttttctg tgaagttctt gaagaagaaa catttgcgt aacaagagaa 25920
aaacttttcc acatgcacca aaggcagat cacctacagt cacttactcc tgggtctcaa 25980
tgtcaataag ttaccaatgc ttctgtggat aatcagctaa atctataaaa ggtgcgggtgt 26040
ttaactcagc attacagccc agctcaacag aactccaaag gtcagcgc gaggccagg 26100
aaaaagtgc tgcgtggcat tggggcagag ggagtacca tccagtgca gagaagaaa 26160

ccccgtggt ggtcattgtc aggactccaa tcccacagt ccaattgtag gtgatgccag 26220
gcaaaggaag agagaccca ccaatggta gtgtggatgt cgagtttatg gtttccacac 26280
tcacactcca ggtgaatatg aaaagattt tagctctat ttctgagggt tctgctgaga 26340
gcagcacagt cctctcaaga aattacagat tggaatttcc tcagtagagc agggaaaggag 26400
gctggctcag ggctttataa tgatttggtg gtggggtcgg cggggggggg ggggggttc 26460
tactcaggag aaggagctt gttgatttaa acctcacact gacatcacat gagggagctt 26520
ccatgatttc ttacttagatt tcccatgtgt gggggacaag gatgaggag aataaacctt 26580
aattcatcg catcaaggca ccaaaaatag gacctgacac tttattctcc cttagcagctt 26640
aagaaaaatga gtaaaaaaga gagataagag tccacccatg tgctaaaaag catagctctt 26700
ggtaaagacg agaaaaagc actcctacga agaaggggtt gggcagaagc tttatgctga 26760
agggttggc taaagagaca taatcaacag gttacaggag gggctactga ttttcatgga 26820
ggtggcctc acacatcgat actgaacaaa catgtctgta acgtatgacc cctgttca 26880
taccagtgg aacttagcat ttaaattcat tccagtcagg ccctatgtgc aaacagcaga 26940
agcagagaca caaaggtaact caggtgcag cctctgtgaa cggccagagc caggccatgg 27000
tcagcggtct cggatttagga gaaagtccct gatatcactg tagtgttcaa tcaaagctgg 27060
ggttatggtt tggaaacag gggctacttc atcagggggg gggctgcaat ttttccata 27120
gtgcttgc tctacttgat gttactgag ccactagaga aaaaggtta attgagctt 27180
tttaaatca acattttgaa ttatttatca gacgttcaa atatgtcatg ttgttagat 27240
tctattgc tggatgttgg ggggtttgtt actctgtttt ttcataacttc 27300
ctgaattgtc tatctgtttt ctttcatta gctaaactat cgcttcttct tattttttaa 27360
ttcattctga ttttgcataa tatttatttcc cttttagaaat gtgaatataa ttttgcattt 27420
gtgggtatgg tttttttttt tttttttttt cttttttttt aagactctgt aagagttcct 27480
tgtctataga tagccattat ttatggcattt tttttttttt tttttttttt accaaaggtac 27540
tggacttgc tggacttgc tttttttttt cttttttttt aagactctgt aagagttcct 27600
tggacttgc tttttttttt cttttttttt aagactctgt aagagttcct 27660
ctccacatta gtagatgtcc ttacagatta gagctgactc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 27720
atgcattgtata tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 27780
tggacttgc tttttttttt cttttttttt aagactctgt aagagttcct 27840
cacatgagcc accgagccctg gcaagcaaaa ggcgcagccct tttttttttt aagactctgt aagagttcct 27900
gcggcatcta cttttttttt tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 27960
aaattccgt tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28020
gttggaaatca cttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28080
atttagtttgc tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28140
aagagccggc tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28200
cttggcgtgt tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28260
tacctgaaatca tttttttttt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28320
ttttttatgt tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28380
gaaaaaaatgtt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28440
gataataaca tagggaaacag aattttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28500
atgcattgtata tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28560
aacttctgtata tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28620
ataaaaatatt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28680
tttaacaaatca tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28740
gacccatgt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28800
tacatataatca tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28860
aaaaaaaataac tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28920
aatataaaatgt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 28980
cagaagtttc tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29040
atgttagttc tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29100
atcactggca tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29160
aaggaaaatgt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29220
tagaaaaactt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29280
ataaaaatatt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29340
aattaagtgt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29400
tacatcactc tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29460
cctgaatagt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29520
atgagagacta tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29580
gaaggatatgt tttttttttt aatgttgc tttttttttt aagactctgt aagagttcct 29640

aggggggttc taggataata aatatctgaa tagtgagaat atgaaggata tggatggttt 29700
 tttttaact caatggcac ataactgtgg gagatactat attcctatga agaaggtatt 29760
 cagacccatcg agataagtaa tgccccctac attgtgctg tgacttggaa gcagtggatt 29820
 gaagagtgtg ataagtgcgg agaccaagca gaacagaaat cagcatgtaa agatgtatgat 29880
 ctatggatat gatctaaaac catgtaaataa cttcaaaataa ttctatttaa tgcagttga 29940
 aataaaacac aaacttattc aaaatacataa ttacttggta attattttgg gagctatgag 30000
 ttccaccaaga aactcaaatt cctattcta tttcaacccc tgattcctac tgtcaatggg 30060
 agggaaagtct cagaaccaat cacacatcg acggccaaatc tgtcaacccaa gagtctttcc 30120
 actgaaggac ctgggagggtc aggaccctca ggaaagtgtc ggggaccctg tcttgggagt 30180
 gcccacgaga tctcagaact ctccatgggt ctcgtctggac actcatgttag gtaacgaggt 30240
 ggccacccctt tcagtggttac cagtgagctc tgagtgttcc taatgggacc aggtatgggtc 30300
 taggtgcctg ctcaatgtca gagacagcaa tggtcccaca aaaaacccag gtaatctta 30360
 ggccaataaaa atgtgggttc acagtggagga gtgcacccctg ggggtggggt ttgttctgca 30420
 gcgaaaaagag cgctgtgcac agaaagctta gaaatgggac aagagatgtc ttcctcagg 30480
 caggatttag gccttggtct ctcagcatcc cacacttgcg cagctgtatg ggcacatctgtg 30540
 ttttcttctt catccttagat caggcttgcg gctgtgaaat accctgcctc atgcataatgc 30600
 aaataacctg aggtcttctg agataaatat agatatattg gtgcctgtg agcatcacat 30660
 aacaaccaca ttccctcttctt gaagaagccc ctgggagcac agctcatcacat catggactgg 30720
 acctggaggt ccctctttgt ggtggcagca gctacaggta aggggcttcc tagtccataag 30780
 gctgaggaag ggatcctgggt ttagttaaag aggattttat tcacccctgt gtcctctcca 30840
 cagggtgtcca gtcccaggtg cagctggtgc agtctgggac tgaggtaag aagcctgggt 30900
 cctcgggtgaa ggtctctgtc aaggcttctg gaggcacctt cagcagctat gctatcagct 30960
 ggggtgcgaca ggcccctgga caagggttgc agtggatggg agggatcata cctatcttgc 31020
 gtacagcaaa ctacgcacag aagttccagg gcagagtcac gattaccacg gaccaatccca 31080
 cgagcacacgc ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgttattact 31140
 gtgcgagaga cacagtgtga aaacccacat ctcgtagatg acaaaaaccc tgaggagaga 31200
 ggcagctgtg cccggctgag gagatgacag gtttatttag gtttaaggct gtttacaaaa 31260
 tgggttatat atttgagaaaa aaaagaacag tagaaacaag tacatactcc tctaatttt 31320
 agataaatat tccattcaag agtcgtaata taagccaaat tcacagatgtc gaagctcgag 31380
 cggcccccacat gttgtatggat ggtacctaact tataacggc ctaaggtacg gaggatgac 31440
 agattctctg ttcagtgac tcagggtctg cctccacgag aatcaccatg tcccttctca 31500
 agactgtgtt ctgtgcagtg ccctgtcagt gaaaatctgg agagcatgtc tccatgagct 31560
 tgtgagtagt atatcttagta agccatggct ttgtgttaat ggtgtatgtc tacataccag 31620
 ttctctggct taataatggat gtgtatgttcc tatgttccctg taacgcttcc tcaactgggt 31680
 cctaagtctt tcttcactcc atctattctt ctaaggaaatg atcctgaaaa tcccatcaca 31740
 aactatagga gatgggaacc atcaaaaaaac acagtgcacaa agagggtggc acgcacatcagg 31800
 gttcaggaac cataaaaaaa aaagatatcg taaataactt cttaaaagag atatagacaa 31860
 atctccatta atacggagac cagaggcata aggctaaagaa ccaatgggg ctcaagggtct 31920
 cctgctaccc gaggagcaaa cgtagagcag tttctaatga tttattttaa atatagaatc 31980
 aaaagtagcca gtttgcattt ttgaaagatt tatttcagca atgcaacaac atcagggtgt 32040
 gcccagttca acacgtctt tgccttgcata taaaacaaa gcccacatccag aactgtggac 32100
 tggagttctt cttgtcccc taatgacatt cagattttt ttccattctc tttatcttag 32160
 aggagacagg gggctaaactt attttacttg ccctttgtt gttcttgcac agaacgtaaa 32220
 gcagcttgcac agtcttcaaa cctaaatatc ttagtaactc ctacacgagt ggcaatgcac 32280
 aagaggcgtg caacaaagag gaagtaaaata cgcacaaaga gtattttaa atacactact 32340
 ggctcttagt tctgttttat tatgcgcctt tgaacccggag gggaccact gtctatgtc 32400
 ccactgtgtc cctcttctt gcactttggc gggctccaaac caaaatggca atggcaattc 32460
 cgacgattgt tacacactcc tctgaaattt cattttctg ggggtgcagtc ataacccaaa 32520
 cgagataaaac ttccatttgcac agtcctcgtc tcaacacact tacccttgc acacggggta 32580
 ccatgtctca ccaatccacgc atctgtgtt tctgtccccac gatgttcatc aagccaaag 32640
 caggtaaccc cagagataac cgattgtatgg aatgaaacat gttcttgcac aatggaaaga 32700
 ttgggtgacat tggatactg caaccttcca cacagcttgc ctcgtatcgc acaagcatgt 32760
 aatgtgaggtt tttttcttgc tctgtacaa tggccaaatc gaaaccgtt gttgttgc 32820
 tcatacgact taatatttagc attcttagca cttacacccaa agatttccat gcatgtatg 32880
 ttgcgtatcgt tgcagttacc tttatagcag taacccttcc ctgagcatgg tgccttcatc 32940
 tgcagataag tgcatactgg gcaaatgaac ttagagccac tacagtaactc tggaaagatca 33000
 catatgttctt ggtatggatc gcagagtgac ccagaaggac tgcataatggca atttgcacag 33060
 cataattttt ttcacacaaat gtcaccatgtt gtttacattcc acagcaggga 33120

tctgaataac atgcctttg ggagccacag tcacactgct cattgttac tactttgaag 33180
 tttccacaaa acttataagt caatgatgtt ttataataaa catgacggtc atagaaaaga 33240
 catggcatca gatcaggagt attaagtatg ttgcttatct ctgcacggga acaattgctg 33300
 aaagcatctg ttaattgagg attttgaac atgatgcagg tgttccctct ctggcagata 33360
 cagtaccct catcatgttt taggcctaaa ctccctocaa cacgatttgtt tattataata 33420
 gataaaaata aaggatttcg accatgttga ccaagacaaa tttagggctga gggagaacat 33480
 atactccctc cagctggatt aacagcatca tctccctggcg aattcttggtt aattatagct 33540
 cctgcatcag gcctaaaatg agcataaaaat actctctcat agaaaagtatg agcctgcct 33600
 cctggaactc gaaaatctg tgaaaatgga tcagcctcg tatacacagt catgagaaag 33660
 acatagtacc gcataatgttgaatgatcaga taggtgtcca ttaaactaat gactttaaac 33720
 aaataactcaa cagtagatgttga aagttgtca cctccagaag cactatatac agaatgggtt 33780
 gcttggaaatg ggccttttat agcagctgga tgtgttagcgt aatttctact agatagtctg 33840
 ggagctccat ctgcatattc caatctggag gagggagaac ctgttattatg gctccagtc 33900
 ttccatgtcat tcataggccc tttgtcatca gactcagata ctatctgaga aacaagggtt 33960
 tcaaagctct gtgaatcatt gagggtttt atttcatagg taagtttaccaactttatg 34020
 acccctgaca gccccccata acaagtatcc acagtgcacca tggattgcag gatcccctcc 34080
 agtagccaa tatagtaaca atctacagga aaaaagggtt actccatctg taaggctct 34140
 tggtcatctt gagttgtcag caacaagtgtt ctgggccccaa tgagtgttctt tctccgcagg 34200
 tggatgatat gtctctggcc ccgaaaaacgc aagctatacg agaggcgtct ttgtgtttga 34260
 agtcctttgg tatggtagat ctccctcoga ggaataacca cctccgatga gatgtaacgc 34320
 caagtggat ggccttgaga acaccagact ggaaccagga ggagcagccca gagtgc当地 34380
 agcaagagga ggaccctggg gaccacaggt cttccacta gcctcatgcc ccaggtcaga 34440
 gataacatcc tgggtggagc taactccctc tgctgtggcc actgcctggt ctggaaaata 34500
 ctgacagagg actaaaaacc tcctcaggct cccacaccaa gtgggttaccc agacaactgg 34560
 agtttaggtaa cagtcactgg gtgtggcagg aatttgcgtt gaatgtgttga gctgagggtt 34620
 aggtaaaaata ttgtcaaaaag ggatgtctat aaatgtgcgtt ggacaagaaaa agtcagaagc 34680
 agcaaggagt gtctctgaca ggctcaatcc tttcttttctt tttttgttta ttcaaaaat 34740
 cattccacg tgaatgttatt tggttccag tttgtactctg ggtctcttc taggagtca 34800
 tattcttta tatcttggct catgttttc acagttgttca taacttcttgc ttttttttgc 34860
 ttttttttgc ttgttggaaat tttagtgcgtt aatctgttca tattagcattt ttagctata 34920
 atgattgtttt ttatttcttca taatcatgtt ttgttgcgtt ttgtttaaa ctatttacaa 34980
 atgagttttt tttttcttca tgggtgttgc tcgaaagggtt ggagttttctt gttaatatttgc 35040
 tgggtgttgc tctccaatatt tattagacat gagaatttcttgc ttttttttgc ttttttttgc 35100
 agaattttta aaaattccat ctcttggaa cattatcttgc gacccgtctt gaggccgaag 35160
 tggctgtccc cctccaaacctt ttagtatctt tttttcttgc ctatttttttgc ttcttcaagc 35220
 aatcaggctg atgggttctc agcagtgaga ccagtagact gtcgttatga acgtcgaaga 35280
 gtctgccaca cactccgggt tcatcaacag tgctttcgct ttttttttgc ttttttttgc 35340
 aaatgcagcc tctgagttt ctccaagaaaa tcattgttgc aaggggttgc agatgggtat 35400
 caccggagt tcatgacaag ccctggctca gacacgttgc acaggcttgc agcccaaaag 35460
 ataggctgcc ctgcaacatg tatttataag ataggagaaa aaaatgggtt gttggaggggt 35520
 tggatcaactt acttcccttc aaacatataat atctcatcttca agtgcgttgc gggaaaactct 35580
 gtggacttactt gtcacccccc aggagccctca tgaataagtgc tctgcttctg 35640
 cttttagcc atgagcatca ctgcaccttga tacccttgc ttttttttgc ttttttttgc 35700
 gaagtgcgtt gggcccttgc tggttaaggtt aagaggagat aaatcccttca ttttttttgc 35760
 ggggttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 35820
 aagtcatcac tctgagggttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 35880
 taggacaaca ccaagcagaa ggaggttttca ggactaaactt gaaggacaga gatgcgggtt 35940
 ctaaacaactt agggagtggcc agggccagcc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36000
 tggtttacaaa gagagatttttca ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36060
 cttttagcc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36120
 ccacatagcc aagtggactt ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36180
 agaaaaggaga aggagagaga gaaggagggag ggagagaaga gagagggaga cggagaagga 36240
 aagagggaga aggagaagga gagaaggggcc atggacagag ggagggacag aaggagagag 36300
 gagatagaga gggggataag gaagaaggga gggagggaga gagagagaag gcttgcgtt 36360
 tccatcacctg ggtcccaata ctttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36420
 cggttggat atagataactt gtaaataactt gtttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36480
 ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36540
 tcctaatctg aggttatcaa atttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 36600

gcccttgtct tccagtgcac cacctacgtt ctggctcccc acatctgatg ttttcgt 36660
 gattctggcc ctgcctgc tcacagctaca aacccttcc tataatgagc tctgtgtca 36720
 gccatcatcc tgaatcaatc caccttaaaggc agatgttttgc cttatccc ctgtgtccat 36780
 actacagagg aaaggtaggc atgtagaagc tgaagcatct cacccatcc caagcaccc 36840
 cagtctctaa atgtgcggcc ttgttccag aagtgcacc tcaagcatct tttattcatt 36900
 catcttagag ggccacatgt gctgttagtgt tataagatga aattaaagc attaattatt 36960
 cctaaacaago caattaaaca agccaaaaac attcatcaatg cattccatcg gaacctctga 37020
 agcatcttcc tgctctaacc ttgggttttgc cagggctgtc ctggatcac aggagctgtc 37080
 ctgtctacca gccatataaa ggcagaccta tcagaattac accagacttc tcaccataga 37140
 ctataaaagc cagaatatcc tggacagatg ttatacagaa actaagagaa cacaatgcc 37200
 agcccaggct actataccca gcaaaactct caattaccat cgatgaagaa accaagat 37260
 tccattacaa gtccaaattt acacaatatc ttccataaa tccagcccta caaaggatag 37320
 cagatggaaa actccaacac aggttagggaa actacaccct agaaagagca ctaaagtaat 37380
 catcttcaa cacactcaa agaagataac cacacaaaca taattccacc tctaacaaca 37440
 aaaataaaagt aggcaacaat cactattccct taatatctt ttaacatca atggactcaa 37500
 ttcttcaataaaaagacata gactaacaga ctgaatacat aaacaggaca cagcattttg 37560
 ctgcataaaag caaacacacgc gttactttt ttttctaaa tgacatttt tattagat 37620
 tgtcttttattt gacatttcaa atgttatccc ctttccttgc ttaccctctg aaatccctta 37680
 ttcctccccc ctccccctgc tcaccaatcc acccactccc actttccagc cctggcaatc 37740
 ccctatattt gggcatagag ctttcacagg accaaggatc ttccttgca ttgatgacca 37800
 actagtccat tctctgtac aaatgcagct agatctatga gtccaccat gttttttttt 37860
 gttgggttgc ttatggcagg gagctttgg agtactgatt gttcatatt gttgttctcc 37920
 ctatgggtt acaaaaccct tcaacttcc ttggccttcc tctggctgcc tcattgggaa 37980
 ccttgcga agtccaatgg atgactgtga gcatccactt ctgtatttgc caggcactgg 38040
 cagagcctct cagaagacag ctatatcaag atcctggcag caagcttgc ttglatcca 38100
 caaaagtgtc tgggttgtt ctatggatg gatccccaaa gggcagtc ctggatggc 38160
 attcctttag tctctgttcc acactttgtc tctttaactc cttccatgac tattttattc 38220
 ctccctctaa gaaggaccga agtattcata ctttggtctt ctttcttgc attcatgtt 38280
 tttgtgaatt gtatcttga tattccgaac tttctggctt atatccactt atcagtgat 38340
 gaatatcatg tgggttctt tggatgttgc ttacctcaat caggatgata tcctccagaa 38400
 ccatccattt gtctaaagat ttaatgaattt cattttttt aatacgatg gactactcca 38460
 ttgttaaat gtaccacatt ttctgtaccc attgttctt tgaggacat ctgggttctt 38520
 taaagcttctt ggacattaaa tataaggctg ctatggaaat agtggagaat gtgttctt 38580
 tacatgttgg agcatcttcc gggatgtc ccaggatgtc tattgttgc tcctctgata 38640
 gtactatgtc caatttctg aggaactgcc aaactgattt acagatgtt gttaccat 38700
 tgcaattcca ccagcaatgg agaaatgttcc ccttccctcc acatcttcc acacatctgc 38760
 tgcacccatca atttggtctt agtggatgttgc acaggatgttgc ggttggat 38820
 tggcatttcc ctgtatgttgc gtgatattga aaaaaatttt aagtgtttt cagccatttca 38880
 gtatcttca gttgagaattt cactgttttag ctctgtactc aggtttttt aatagggtt 38940
 tttggttttc tggagtctaa cgtcttgaat tctttctata tattggat ttagccctctg 39000
 tcataatttttag gattggtaaa gatcttccc aatatgttgg ctgcctttt gtgttctt 39060
 ctttacagaa cttttttat tttatggat cccatttgc agttcttcat tttacagcac 39120
 aaggccattgg tttctgttcc aaaaatctt cccccctgaac cctatcttgc aggttcttcc 39180
 ccactttctc ctctataatgttgc tttatgttgc tttatgttgc tttatgttgc 39240
 gggaaacgctt cagtgatgttgc gaaccatatg atttattttaa aatatagaat caaaagtacc 39300
 aatttgcagt tttgaaagat ttatccatgtt gtaagcatta gcaatgcacc aacatcgat 39360
 gatttctgaa tccaacacgt tttatgttgc catgatatta aaaaaaaaaa aaggccatcc 39420
 agaactgtga acttggatgttgc taccttgc tttactgttgc tttatgttgc 39480
 ttctctttat tttacaggatg acaggatgggg agggctactt cattttactt tggcttgc 39540
 cttgtgttgc tttgttgc acgttgcactt gtttgcactt ctttttttgc ctctggaggc 39600
 gtaactcttca cacgatgttgc aatggccaaag agcactgttgc caaagaggaa gtaaatacg 39660
 cccaaagatgttgc ttctttaataa caccacttgc tttttttt gtttttttgc ttttttttgc 39720
 actggatgggg accccactgttgc tatgttgc ttttttttgc ctctggaggc 39780
 ttccaaaccctt aatgacaatgtt gcaattccgtt tgattgttac acacttccat ttttttttgc 39840
 ttttctgggg tgcactgttgc accccaaatgtt gataaaacttc cactgttgc ttttttttgc 39900
 cagaacttac ttttggatgtt ggggttacca ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 39960
 gtccacatgtt gtttcatgtt gccaacatgtt gtttgcactt gtttgcactt ttttttttgc 40020
 gaaacatgtt ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 40080

agcttggcgt gatcggcaca agcattgaat gtgaggctt cttctgtct agtacaatgc 40140
ccaaatcgaa accgttgtt gttgatgtca tagcacttaa tattagcatt cttagcactt 40200
acaccaaaga ttccatgca ttgtatgtt cgatcagtgc agttaccctt atagcagtaa 40260
ccatcttcg agcatggtg cccatctgc agataagtgt catctggca aatgtattta 40320
gtccccattac agtactctgg aagatcacat atgttctgga taggtctca gagtgccc 40380
gaaggactgt aagtgcatt tgcacagcat aattctttat cacaatgtc accagggttt 40440
aacctgcatt cattccaca gcagggatct gaataacatg cctttggga gccacagtca 40500
caactgctcat cgttatctac tttgaagtt ccacaaaact tataagtcaa tgatgttata 40560
taataaaacat gacggtcata gaaaagacat ggcacatcagac caggagtatt aagtatgtt 40620
cttatctctg caagggaca attgctgaaa gcatctgttta attgaggatg tctgaacata 40680
atgcaggtgt tccttctctg gcagacacag taccctcat catatttaa gcctaaactc 40740
cttccaacac gattggttat tataggagat aaaaataaaag gatttcgatc atatttacca 40800
atacaaatta gggctaagga agaacatata ctccctctcgc taaatttatt ataaaagact 40920
gacacatagt aattataagc cgaccctctt ggaactgca actcaagtcg aaatggatca 40980
gaatttgggt acacagtcat gagaaaagaca tagtaccgca tatgaagatt ggtcagatag 41040
gtgtccattt aactaatgac ttgaaaacaaa tacccaaacag tagatgaaag tttgtcacct 41100
gcagcagaat tatatacaga attgggttgc tgaaagtggc cttttatagc agctggatgt 41160
gttagcgtatg tcttactaga tattctggc gctccatctg catattccaa tctggaggag 41220
ggagaacctg tattatggct ccagtgttc catgcattca taggcccgt gtcatcagac 41280
tcagatacta tctgagaaac aagggttca aagctctgtg aatcatttgag gggtttgatt 41340
tcataggtaa ggtcatctaa cttcatgacc cctgacaggc cccadataaca agtacccaca 41400
gtgaccatgg attgtggat cccctccagg tagccatat agtaacaatc tacagggaaaa 41460
aagggttaat ccattgtaa ggctccttgg tcatcttgag ttgtcagca caagtgtctg 41520
ggccaaatgat gtgtctttt ccgcagggtgg atgatatgtc tctggccccc 41580
ctatatgaga gcagtctttg tgcttgaagt cctttggat ggtagatctc cttccgagga 41640
ataaccacct ccgtatgagat gtaacgcca gttaggatggc ttgagaaaca ccagactgga 41700
accaggagga gcagccagag tgcaaatagc aagaggagga ccctgggac cacaggctt 41760
tccactagcc tcatgccccca ggtcagagat aacatcctgg gtggagctaa atccctctgc 41820
tgtggccact gcctggctca gaaaatactg acagaggact aaaaacctcc tcaggctccc 41880
aacctaagtg gttaccctaga caactggagt tagtaacag tcaactgggt tggcaggaat 41940
tgagtctgaa tttgttagt gagggttggg ttaaatattt tcaaaaggaa tttctataaa 42000
tigtgcctgaa caagaaaagt cagaagcagc aaggagtgtc tctgacaggc tcaatccctt 42060
cttttctttt tttgaagttc aaaatatcat ttccacgtga atgtatttgg ttcccagtgt 42120
gactctgggt ctctttctag gagtcaatat ttctttat tttttttttt cttggctcat gtttttcaca 42180
gttggctaa ttctttgttt tttttttttt gtttttttgc acgttagtag taaataactgt 42240
ctatattagc cttttagcta taaaatgattt ttcttttttgc ttcttaatcat attttttttgc 42300
agttttgggtt aaactattt caaatgagtt ttcttttttgc cttttttgggt gttgctcgaa 42360
agttttggagc ttctgtttaa tattgttgc ttatttttttgc aatattattttaa gacgtgagaa 42420
ttctatctgg gtacctgtca actctagaat tttaaaaat tccatctttt gggAACATTA 42480
cctctgaccc cgtctgaggc cgaagtggct gtccttgc aaccttttagt atctttcttt 42540
cctgactatt gggattttttt caagcaatca ggctgtatggg ttctcagcag tgagaccagt 42600
agactgcgg tatgaacgtc gaagagactg ccacacactc caggttcatc aacagtgttt 42660
tcgcgtctct tacttttgc gaaggaaaag cagctctgc gttatctcca agaaatcatt 42720
aatgaaaagag ttaaaagatg ggtatcaccc ggagttcatg acaagccctg gtcagacac 42780
gtgagcaagg tctacagccc caaagatagg ctgcccgtca acatgtatTTTataagataga 42840
agaaaaaaaaat ggggggttgg agggttgc aacttacttc ctctcaaaaca tataatctc 42900
atctaagtgt gcagggaaa actctgtagg actactggaa ttgttatttattt cattatttt 42960
attattattt ttattttattt tattttattt attattaact taaggcattt tatttagat 43020
tttcttcatt tagtttcaatg tttttatccc cggAACCTCC tataactctct ccctggccctg 43080
ctcccccaacc caccactcc tacatctgg ccctggcatt cccctataact gtggcagatg 43140
atcttcgtaa gaccaagagc ctttcttccc attgatggcc tactaggctt tcctttttta 43200
catatgcaac tagagtcaaa gctctggga ggtattgtttt agttcatatt gtttttcctc 43260
ctatagggttt gcaatggctt ttagctctt gggtaacttc ttagctctt ccattggggg 43320
ccctgttttcc catccaatag atgactgtga gcatccactt ctgtatttgc caggttattgg 43380
catggatctt actgcaccc ttctggcacttc taagcagctt tcttggcact cttccaggagc 43440
ctcatgaata agtctctgtc tccccctgt ggctatgago attactgcac ctgatacacc 43500
ctgcagcttc cttagggaaaga gggagggaaat ggcttggccc ctgtctgggtt aaggtaaqag 43560

gagataaaatc ctttctcatg aattagggtg agaagggtca tgtgctctat cattggtgac 43620
 caacttgggg acatgggc tt atacagtcat cactctgagg ctctgtgtac caccagactg 43680
 aactccata tcctacatgc acataggaca acaccaaga gaaggagggtt ttaggactaa 43740
 actgaaggac agagatgggg tttctaaaca actaggagggt gcccaggccaa gcctctctaa 43800
 ccactatagg acactatggc gtctggttac aaagagagat tactcaaggt ccttagcact 43860
 gattacagag catatctcg atgccttc tgaccagat gtatcttgc ataatctgcc 43920
 tatccagatt cagaaaatg atgcacata gccaagtgga ctttcaggaa cagacgattt 43980
 aaaaacagggc agagagatgt gagagaaagg agaaggagag agagaaggga gagggagaga 44040
 agagagaggg agacggagaa gggaaagaggg agaaggagaa ggagagaagg ggcattggaca 44100
 gagggaggga cagaaggaga gaggagatag agagggggat aaggaagaaaa ggagggaggg 44160
 agagagagag aaggctaagt ctttccatac ctgggtccca atacctctta taacccaagc 44220
 acatggtttc agatatcaca atgcgggtgg gatatagata actgtaaata cttgtgaaaa 44280
 taatgggct gatatctggg gtttcatga tagttcaaa gtcactgtac tgactaaaac 44340
 cttccactgg cccatctcca gttgttaat ctgagggtat caaatttccc actaagtgtg 44400
 ttttagaaaga tctccaccc ttgtccctag tcttccagtg cccccacccatc gttctggct 44460
 cccacatctg atgtcttc agtGattctg gcccctgc ctccacagct acaaaccct 44520
 tcctataatg agctctgtgc tgaccatca tcctgaatca atccacccatc agcagatgtt 44580
 ttgcttattt ttectgtgtc catactacag aggaagggtt ggcattgttga agctgaggca 44640
 tctcatctca ctctaaagcac cctcagtctc taaatgtgcc cctttgttcc cagcagttca 44700
 gcctcaagca tcttttattt actcgtctt gaggacaca tgtgtgttag ttttataaga 44760
 tgaattttaa agcattagtt attccaaaca agccaattaa acaagocaaa aacattcatc 44820
 agtcattccc atggaaccc tgaagcatct tcctgtctt accttgatgtt tcctagggt 44880
 gctgtggat cacaggagct gtcctgttta ccaggcttac ctgtccacag ggattcagtt 44940
 attagtgggt gcgagggggc ccgcaaaacctt ggaagaaaat gggattggaa gagaaaagag 45000
 aaacgaagac caagtagatc ttttcttac aaggtcttcg tttattaggt tgaggtgcct 45060
 ggtgtaaagc atgcattcgcc gggaatagga aggggtcgag ggggatattt acaaagaaca 45120
 aagaagcggg catctgtca catgaggcc gaaatgcaggc tccaggcagc ggacactctg 45180
 catcttatct ctggaaacata gatccctt gacagcctt ggggtgtcagg ccaggctcag 45240
 gtgttaactca tgcccttggg tggcatggg gttcaggaag agatagggaa gaggggacta 45300
 taattcagct ttacagctt caggtgccag gaaggcaaca gggaggaggg agtgaactaca 45360
 ggctcttagc acgaggccat ttggctgtc aggggtggag attgtgaagg gtcactttc 45420
 tcatggtagt gtcctgtaca ccagccagaa aaaaaaaaaa tctccagtc atctacagaa 45480
 aggccagaaat atggagaaccc ttctagaaga acagcaaccc ttgactgtact ctgcaggcc 45540
 gtctaaagcac acagggtctt ctgagccca tccctggctg tattcaactca cacagggccc 45600
 agcagttctgg agatgcctgc agcaggaagg ttctactgt acctcagtct cacagctcag 45660
 tcactttgtt gtcctccac agcaaatcac aaccaatgca gttgtcaccc ttgaggccat 45720
 tcctcagtgc cgcctggaa acactgttca ttggccctgc tcataatgtc tctcagctca 45780
 cataaattcc ctccaagctc ttacagaa acaaccaat gacataaaaa taaaagtaat 45840
 atgaagctt gtcctgtacc aattcctaga acacccatc tgctaaaatc taactgtgca 45900
 atacagagaa ctaccttagat aatacctaac tccaatctt aggtatctgt tgaagaggct 45960
 ttctagctatg aattaccaag agggatgtt gttgtcttca catcttaagg catctttctg 46020
 aagctcacac tacccttccac agcggccacag cagcaggagg atctgtatct ctccctctcc 46080
 acaagaggc agaattcggg tgtcaactgt gacaaccctc cagcattaat ttctatttagt 46140
 agatattttc ttacttaca ttccaaatgt tatccccttc cccagttttt cctccctgaa 46200
 acccccttac ccattcacca ttcctctgtt caccaaccca cccattccat aagaaccaat 46260
 cagtagccccca cccccccaga gtcctccagg actaaaccag gaaccaaaga gtacacatgg 46320
 aaggaccat agtccagct gcataggtag cactacttggaaaagggggg agatgtatgaa 46380
 atcattactg tggggggaaat gcaaggaaga ttccaaacaca tcttaggttactc tatgaagaggatt 46440
 ttaagtcttc aaaatccaaa accaccacaa aattttaaaaaaa aaaaaaaaaat agattctaaa 46500
 tgcagtcacc tgcaccagggt gcctggggaa tcactcagca gcccttagact gagaaaggctt 46560
 ggagaaaagta gaaatagaga aagtgtacag ccagttactt ctatgttactc acatccaaac 46620
 agggccttctt gactgtctg agccctgttca aagaacacca atgtgccac agaaatttt 46680
 agagttagcc ctgaaggaaac ttgaggctga tatgagcaag ccagttccag agggaaaggaa 46740
 aaccataga gagaaaacag gtgagtttgtt gcatggaaagg ggctgagccag ggagttctca 46800
 tcgctccccca gcaccagaaa taagagctc tccggagctg ctgggacatg gaatgcagat 46860
 gattcggacc atcagccccca cagagaccc tcccactctg gtcagaaaag aggcaactgga 46920
 ccacagttgg agaggagaat cgaaagctga tatctctgtt ttcacttagc ctgttaccca 46980
 cccatgcacc caagtccaaag gtgggagaaa cactgagggt ctaaacacag ccccaagagca 47040

actgccagta ttaaatacca gattcagaa gatggaaat cacctcttg gtcattttg 47100
 ggacatgtaa actgtaacag gaaacatagg accaatttaa gatggagcag tcctatatcc 47160
 ctaacccagt tgtaaataaa acattcaaga gtgcctactg acaccacagt ggtacaggag 47220
 agatgagtgt acctagtgc tcaagagttc cctcaactaga taaaccaaga tgtagcccc 47280
 ggaccaccca ggcacctacc aggactcccc tccagaggc tgagccagtt agctctagtt 47340
 cattctatgt ttcatgaccaa aacatcagaa acaacagcat ctccactgca gatgaacccc 47400
 taagccatac agtgtacca aaggcagcac cacagatggg gaatgtggg gcgaagaagc 47460
 ttgtatcaca ttaagagtgt tgcccaatga ctatgttca tcttcacagt aagatgggca 47520
 ctgatcccac ccacccaaac atagtaggac aaggacccctt aaataacatc tgtcaagggg 47580
 agctgtcaaa tagccactga gctgagatgg ctcatacggg gtgatataga aaaacaggcc 47640
 aaagaacctc ctgtgttgc agcacaaatg ggaagctgtg aatctccact accttacaag 47700
 aaaactgtac caatctgca aacacggga tacacagctt tccacactgt gtaggaaggc 47760
 attggactct cagatcatcc aaggactagg gctaaagtgg ccatgtgtgg gaaatacatc 47820
 cacttataa acctacctt tatccacatc acacatggag catctgtcc tggccctac 47880
 ctcatgtggg tgctgcggg ctgtacattt agtctgggg catgagtgtg cccggtaaat 47940
 tccttatcac tcagatgaat ttccagttca cactcatcac ctggagtagt gaattttaaa 48000
 agttagtgtt gatataagta aagagagtca ggaggggggg ctgaaaggca gacctgcaga 48060
 aattctccag aggtagagc tcagaagcag caagaaaaac ttggcttaac agaagagcaa 48120
 acacagagct cagggcagaac tacctggaa tgcactggg cacactgaaa gcactgggca 48180
 tcagcactga gccccaaata tgcactcagg atcctctgca taataatgtt acataacagg 48240
 aaggtagaa caggccaaaa gagggaaacag aacaaatgcc cctaaacaaa gaagtataaa 48300
 caaattggga agagtaaaga aggattgtaa ggatttagt ccacacagaa catgtctta 48360
 atggcctcaa tgctgaagct aggaagaact aagttaaaag aaacatgtt aacgggattc 48420
 cctgtcactg gacttcacaa caagaaaaat tcaatcttc tgttaaggag atgagaagag 48480
 aatatctgaa ctttggttgc acagtgcctt accccgactg tcaggtgtg gggaaatgcc 48540
 gagcaatcac taggaacaca caagatgag ggagacgagg gttaggacac aaccatcatg 48600
 atatcccaca agtatggaa agcaagaact tttttttttt gatataatggc agacaaagca 48660
 gcatatacat aagtagatgg ccagactata cagggaaatg tttttttttt tttttttttt 48720
 tctgacagaa aagggcaggc atgtctcaa gcacaatgcc tggcttggg cactgtctgc 48780
 cctgatcct ctcactccac atgtttaggag ctcacagcaa aaccacacag cttccacaa 48840
 gaggagaaga aaaggttagt tgctgttgc gaaatgggggg agagacagac cattccagta 48900
 gttcttatca ttccctccaa agcagccacc atccaggcact tgagagacca aaggctgtt 48960
 ggaggtcagc ttagggcag gctcagaccc ttctgttcc cttagaccc cctgaaaaga 49020
 tagaagcaca gaagtgaata atctggaccc caactcaggta tgacaactga aactcaaccg 49080
 tgctgcctgg gccccaaatg ctctctacac ctgcaggcgc gcccggcag gggatccctt 49140
 gatattgggtt ggggttatct caccttaggt ctgaatatgg gttttttttt tttttttttt 49200
 tgctgtttaga atagaataacc caagactggg aaattttatac tgaacggaaa tttttttttt 49260
 acagttctag aggctgtgaa gtccaaagagc acagggtcc gagaagttcc aagagcaagg 49320
 gaaagtccaa agcaagtccaa ggagcatctg gcgaggaccc tttttttttt tttttttttt 49380
 gcggaaggca agaaaagagag caaggggggg ccgaactcac ctttttataa cagcaccaat 49440
 cccacccatg aggtggggac cttatgaccc aatcactt cataactgtt caatggcaat 49500
 gaaatttcaa catgagttt ggaggagaga agcattcaaa ccacagcaag ggtgtccctt 49560
 cttttttttt cagggcatctt gcagaaaagag ctgcaacttc acgttcccttcc tccgtccatc 49620
 ctccatccct tcccaatgtt cgtcatatc ctgtgacccca ggaggtctgg cataggggg 49680
 gtcctgcct taggtcttagt gcccgttgc aagaggggta ggtgaggagg ccatctgtt 49740
 gtctggccca agacagtccaa aggacgcac atttacatc aaggaggctg aggggtttagt 49800
 ctccagggtcc agggaaactcc ccacaaatgtt ggaaccttgc ccagctccac acaggctctg 49860
 ctgggggacc ctgtctgtt gcagggcctg gggacaggcc ttgagcttagt ccagagtctg 49920
 cttttttttt atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc tggagccctg ccccccattttt 49980
 accttacagg gccaaggctg gggccctggg ttcccttcaaa ggcgcaggcag gactggagcc 50040
 ccaggcactg caggagtggc caaagctggg gttttttttt gggcccccggc gcatcacggc 50100
 accaagaagg gttaggaccc ggcctgagga attggccacca aagccccaga aactaccctg 50160
 gacaccatgg agagaggcc gggggggaaag caccaggcactt ggcctccctt tttttttttt 50220
 cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt 50280
 gataacctgtt ctgtgtttttt ggggggggggg tggccagttt gtccaaagaa gtcaccaccc 50340
 tacactcaga gacagtgggg gtcctcgtcc cacatcctca gagcatggcc cggctgtcc 50400
 agggatggc tttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt 50460
 ctcagagcat gggccagctg ctgcaggat ggtttttttt gggcccccggc gttttttttt 50520

gtcagggctc cctccacccc cccgcaccaa gagagagcca gaccccagca aggcttccag 50580
 tggttcagg tcacacccct aggtgtaccc cagccccatt aacacctgcc tgagaaaagct 50640
 ccacgcacca gaactgaccc tctgtccaa ctcttgaccc cccgttctca gggcgctctgc 50700
 tgaaaaggct gcaactgcac atcccttcctc cgtccgttcc cgatgtccgt gtgtctcctg 50760
 tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgctccc tgaagtgtcc ccattggaa 50820
 ggatggggcc tgggtctcca ggctctggga ggacagaatc ctgacctcaa cagtggccgg 50880
 cacggacaca actggcccca tcccggggac gctgaccaggc gctgggcaac ttttccctc 50940
 cccgacgact gagccccggag caccctccct gctccctac caccctccct tacaaggctg 51000
 tggcctctgc acagatgata atggagctt gctcattccc cttagagtcgg tagggagtt 51060
 aggacaaaac tcaagtttctt ccacctaaca tcaagtctgc ctatgtttac ctaatcacac 51120
 ctggtgaca gtttggacaa acttgcacac tcagagacac agacacttct agaaaatcatt 51180
 atctccctgc cccggggacc ccactccaggc agaagtctgc taggcactgg cctggccct 51240
 cctgtgtcc taggaggctg ctgacctctc gcctggctcc tggcccttcc tccagagtca 51300
 gagcagactc cagggacgt gcaggctagg aagccgcggc ctccaggcga gggcttagt 51360
 caggtgcccga ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga ctggggcaca cccctccctg 51420
 gcacgcccccc tcttgcctc caccggcaggc cccagcccc cgtgctggat gccccccac 51480
 agcagaggtg ctgttctgtg atcccctggg aaagacgccc tcaacctcca ccctgtccca 51540
 cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt ctccccaccc ggtctctgct 51600
 gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg tggcccttag gagcccatg 51660
 cttcactcta cagaccccaa cccaaagcacc cccttctgca gggccctagct catccccctc 51720
 ctcctccctc tgctctcctc tcgtcgccctc tacggaaat ccgggactca gcagtaaccc 51780
 tcaggaagca gggcccaggc gccgttaat aggaggcttc ctacacaatga aacttttaga 51840
 aagccttgac tacaatgatg accttgggtg ggctgtgaac actgtcagct cccacagctg 51900
 ctgcagcaaa aaatgtccat agacaggggtg gggggccccc gtgtctgtc gtccctgctca 51960
 gcccacagca cgcacggagg atctgaggtg ccacacctga cgcccaggcc agaacatgcc 52020
 tccctccagg gtgacctgca atgtcctgca ttgctggagg gacaggggca gcctatgagg 52080
 atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagagggaa actaacacgga cccaaagcacc 52140
 ctccccgttg aagctgaccc gcccagaggg gcctggggcc accccacaca cggggccgga 52200
 atgtgtacag gccccgtct ctgtgggtg tccgctaact gggctccca gtgctcaccc 52260
 cacaactaaa gcgagccccca gctccagag ccccgaaagg agatgccgccc cacaagccca 52320
 gccccccatcc aggaggccccca agagctcagg ggcggggggc agattctgaa cagcccccgag 52380
 tcacggtgcc tacaacttggc acgaccaccc tgaaaaaaac tgggtccaaa actgtctcc 52440
 gggccctgtc ggaggcccgcc ccagaggggg gaggcggccgc cccgaaccta ggtccctgctc 52500
 agctcacacg accccccagca cccagagcac aacggagttcc ccattgaatg gtgaggacgg 52560
 ggaccagggc tccagggggt catggaaggg gctggacccc atctactgc tatggtccca 52620
 gtgtctctgg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc cctcaggaa acgggggtca 52680
 ctggcacctc ccagcatcaa cccaggccag cacaggcata aacccacat ccagagccga 52740
 ctccaggagc agagacaccc cagtagccctg ggggacacccg accctgtatga ctccccactg 52800
 gaatccaccc cagagtccac caggacccaa gaccccccctt ctgtctctgt ccctcactca 52860
 ggacacctgtc cggggcgggc catgagacca gactcgggtt taggaaacac cactgtgcc 52920
 ccaacactca ccaggccaca ggccttcctt tcctgcctc cggcagcaca gactttggg 52980
 tctgtgcaga gaggaaatcac agaggccccca ggctgaggtg gtgggggtgg aagacccca 53040
 ggaggtggcc cacttccctt cctccctact ggaacccacc atgaccttct taagataagg 53100
 gtgtcatccg aggccaggcc tccatggago tcccttctt ctcctccctc gtccctacta 53160
 ggcctcagtc ccggctgccc gaatgcagcc accacagca caccaggccag cccagaccca 53220
 gccagccctgc agtgcacccaa cccacattct ggagcagagc aggtgtgtc tggagagtc 53280
 tgggtctccc accggcccccc cgcacacccccc accccacccct gtccaggccc tatgcaggag 53340
 ggtcagagcc ccccatgggg tatggactta gggtctcaact cacgtggctc ccctctggg 53400
 tgaagggtc tcatgcccac agtccacccatc cagagctgtt caaagggtgg ggcagtggcc 53460
 ccagggccac cctgacccctt accctcagggc tcctctatggc ctggctgccc tgctgtccct 53520
 gggaggccctg gactccacca gaccacaggt ccaggccacc gcccataggt gctgcccaca 53580
 ctcagttcac aggaagaaga taagctccag acccccaaga ctgggacctg ccctctgccc 53640
 accgcttcta gctccacccaa tccgtccctc ccccgaccac ttacacacgg gccaggagc 53700
 tgttccacaa agatcaaccc caaaccggga cccgctggca ctggggccgc tgccacttcc 53760
 ctctccattt gtccctcaggc cctctgtctt ccctccctcc tccctcttcc aggggaacag 53820
 cctgtgcaggc ccctccctgc accccacacc ctggggagggc ccaaccctgc ctccagccct 53880
 ttctcccccg ctgctctcc tgcccatcca gacaaccctg gggtccctc cctgcaggct 53940
 acacccttgtt ctccaccctg accccctgtt ctccctccag acaccctccctc caggccaaacc 54000

ctgcacatgc aggccctccc ctttctgct gccagagcct cagtttctac cctctgtgcc 54060
 tacccttcgc ctccttcgtc ccacaactcg agcttctcct ctcctggggc ccctgagcca 54120
 tggcaactgac cgtgcactcc cacccccaca ctgcccatac cctcacccctc ctcctggaca 54180
 ctctgacccc gctccctct tggacccagc cctgtattt ccaggacaaa ggctcaccca 54240
 agtcttcccc atgcaggccc ttgcctcatac tgcccggtt cacggcagcc tcctgtgcac 54300
 agaaggcaggg agctcagccc ttccacaggc agaaggcact gaaagaaaatc ggccctccagc 54360
 accctgtgc acgtccgcct gtgtctctca ctgcccgcac ctgcaggag gctcggca 54420
 ccctgttaag acgagggatc caggcagcaa catcatggga gaatgcaggg ctcccgacaca 54480
 gcccagccct ctcgcaggcc tctctggga agagacctgc agccaccact gaacagccac 54540
 ggagccccgtt ggtatgtaac tgagtca 54600
 cgagcccgaccataggaa cagagaccag ccgctgacat cccgagccccc tcactggcg 54660
 ccccgagaaca cccgcgtggaa acagaacaga cccacattcc cacctggaa 54720
 ctgctgagcc cccagcacca gcccgtggaa acaccaggca acggcatcag agggggctcc 54780
 tgagaaaagaa aggaggggag gtctccttca ccagcaagta cttcccttga caaaaaacag 54840
 ggtccacgca actccccca gacaaaggag gagccccctg tacagca 54900
 cctctccac acacccttag tttcagacaa aaacccctg gaaatcatag tattcagg 54960
 agaactagcc agagacagca agagggact cagtactcc cgcggggaca ggaggattt 55020
 gtggggctc gtgtca 55080
 cacagccccca ttcccaaaggc cctgctgtaa acgcttccac ttctggagct gaggggctgg 55140
 ggggagcgtc tgggaagtag ggccttagggg tggccatcaa tgcccaaaac gcaccagact 55200
 ccccccaga catcaccctca ctggccagtg agcagagtaa acagaaaatg agaagcagct 55260
 gggaaagctt cacaggcccc aaggaaaagag ctttggcg 55320
 cagagcctga gcagggcctt ttgctgtttc tgcttcctg tgca 55380
 ggttgtcaag atcgatggct gggagtggc ccaggaggac agtggggaa gggcacagg 55440
 aaggagaagc agccgctatc ctacactgtc atcttcaag agttggccct gtgcccacaa 55500
 tgctgcatca tggatgttca aacagctgat gtac 55560
 atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg tggagccaca cagaagcaag 55620
 cacaaggaaa gtgcctgtatc caagggcaaa gtacagtgtg tacccctg 55680
 acactctgaa aaggccttgc aggaactccc tgcaacaa 55740
 cagctccaga gccccttgc agagcctcat gggcaaaatgtgacaca 55800
 atagccccaa actgagaatg aagcaaaacag ccattctgaa 55860
 tggcagggttcaatgaaatgca aaccctgaca gccagaagga caacagttag ggttacagg 55920
 gactctgtgg ttgatgttcat gacaatgtc agtaatttggtaa 55980
 aaatactttc atatgtgattt cttctaaata aaatttacag cccggcaaaatgaaactatctt 56040
 cttaaggat aaactttcca ctagaaaaac tataaggaaa atcaagaaaaa ggtatgtatcac 56100
 ataaacacag tggcgttac ttctacttggg gaagggagag ggtatgtact gagacacaca 56160
 gggttggcaa gtctccta 56220
 gttaaaatttcaaaatgca 56280
 gtccagact gttcataata gcaaaagacat taaccctagg 56340
 caggaatttgcatac cagacatatac ttctacttggg gagacattga tgatgtatcc 56400
 ccaaaagaaaat gactttaaag agaaaaggcc tgatgttgg tggca 56460
 atccccggac aggctgcagg cacactgtt ggcaggcag 56520
 cctggggcct gatgtggagc aggccacagag ccgtatcccccc 56580
 ggacggcaca gttggatcat tccggagaca agcaactcag ccacactccc 56640
 cccgagaggga ccccatgca cagggaggca gagcccagct 56700
 cgtcagggg ccccatctg gcaggcacag agcatgggt gggaggaggg 56760
 caggcagggt tggcaca 56820
 ctgacacttgc cctcacctca cctggacccctc acctggccctg 56880
 tcacacttgc gttcacctg agctggcct cacctgactt ggac 56940
 tcacatgatc tggcctca 57000
 ggcctcatct gacctggcc tca 57060
 ctcaggccctc atctgcac 57120
 aggggctcat ccagggttgc agaatgactc tagaac 57180
 ggaggcacct ggtggccca 57240
 gcaatttata aaccctaa 57300
 tcagcctgaa atggagcc 57360
 ggcagaccccg agtgc 57420
 tgccctgcta cctcctcagg 57480

ggttgggtt gaggtctgtg tcactgtgtt attacgattt ttggagtgtt tattatacc 57540
 acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctggaaac cttctgccac agccctccct 57600
 gtggggcacc gcccgcgtgcc atgttaggtt ttgactgag gacacagcac catgggtatg 57660
 gtggctaccg cagcagtgcg gcccgtgacc caaacacaca gggcagcagg cacaacagac 57720
 aagcccacaa gtgaccaccc tgagctctg cctgccagcc ctggagacca tgaaacagat 57780
 ggccaggatt atccccatagg tcagccagac ctcagtcac caggtctgca tcgctgctgc 57840
 cctccaatac cagtcggat ggggacaggg ctggccacca ttaccatttg ctgcacatccg 57900
 gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctggccac atgtgtggac cctgagagcc 57960
 ccccatgtot gагtaggggc accaggaagg tggggctggc cctgtgcact gtcctgtccc 58020
 ctgtgttccc tggcctgcct ggcctgaca cctggccctc tcctgggtca tttccaagac 58080
 agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gагtccatca tcctgcctgg ccgtcctgag 58140
 tcctgcgcct ttccaaacct caccggaa gccaacagag gaatcaccc tcacaggcag 58200
 agacaaaagac ctтccagaaa tctctgtctc tctcccaactg gggcaccctc ttccagggca 58260
 gtcctcagtg atatcacagt gggAACCCAC atctggatcg ggactgcccc cagaacacaa 58320
 gatgcccac agggacagcc ccacagccca gcccctccca gacccttaaa aggcttcacca 58380
 cccctgcac ctgccccagg gctcaaactc caggaggact gactctgca caccctctg 58440
 ccagacatca cctcagcccc tcctggagg gacaggagcg cgcaagggtg agtcagaccc 58500
 tcctgcctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaggc tgagatcccc aggacgcagc 58560
 accactgtca atgggggccc cagacgcctg gaccaggccc tgcgtggaa aggctctgg 58620
 gcacactcag gggctttttt tgaagggtcc tcctactgtg tgactacagt aactaccaca 58680
 gtgtatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg tttatgcaca ctttcccgct 58740
 cagagctctc caggatcaga agagccggc ccaagggtt ctgcccagac cctoggccctc 58800
 tagggacatc ttggccatga cagccatgg gctgggtccc cacacatctg ctgccttcac 58860
 acaagggtt cagagggctc tgaggtgacc tcactgtatga ccacaggtgc cctggccctc 58920
 tccccaccag ctgcaccaga cccgcctatc acagatgccc cgattccaac agccaattcc 58980
 tggggccagg aatcgctgtc gacaccagcc tccttccaaac acctctgtcc aattgcctgg 59040
 attcccatcc cggttggaaat caagaggaca gcatccccca ggctcccaac aggctggact 59100
 cccacaccct cctctgagag gccgtgtgt tccgtaggc caggctgcag acagtcccc 59160
 tcacctgcca cttagacaat gcctgctgtc gatgtccccca cctggaaaaat accactcatg 59220
 gagcccccaag ccccaggatc agctgttagag agagtctctg aggccccctaa gaagtagcc 59280
 tgcccagtgc tgccggacc ctcgcctagg ctgacaggag tggacgctgg agctggggcc 59340
 atactggcc acataggagc tcaccagtgc gggcaggaga gcacatgccc gggagcaccc 59400
 agcctccctgc tgaccaggagg cccgtccccag agcccaggag gctgcagagg cctctccagg 59460
 gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gcccccccaag tcccctgtcc tggggggcccc 59520
 tggcacagct gtctggaccc tctctattcc ctgggaagct cctctgtaca gccccccctc 59580
 cagttccagg tgggttatt gtcagggggt gtcagactgt ggtggatata gctatggta 59640
 ccacagtgtt gtcgtccata gcagcaacca ggcctaaatggc acaggccccct gctgtgcagc 59700
 cccaggccctc cagctcacct gtttctctg gggctctcaa ggctgtgtt ttctgcactc 59760
 tccccctctgt ggggggggtt ccctcagtgg gagatctgtt ctcaacatcc cacggccctca 59820
 ttctctgcaag gaaggccaat ggtggccaa cctcacatgc cgccgctaag atagggtggg 59880
 cagctggcg gggacaggac atccctgtgg ggtatctgtc actgtgccta gtggggcact 59940
 ggctcccaaa caacgcagtc cttccaaaa tccccacggc ctccccctgt agggctggc 60000
 ctgtatctctc gcatgtcttag gaggctgtg acctccagaa tggctccgtc cccagttcca 60060
 gggcgagagc agatcccagg cccgtgcag actggggaggc caccctctcc ttcccagggt 60120
 tcactgcagg tgaccaggc agggaaatggc ctgaacacag ggataaaccgg gccatcccc 60180
 aacagagtc acccccctcct gctctgtacc cccaccccc caggccagcc catgacatcc 60240
 gacaacccca caccaggatc actgccccgt gctgccttag ggaggaccccc tcagccccca 60300
 ccctgtcttag aggactgggg aggacaggac acgcctctc cttatggtt cccacctgg 60360
 ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct tgcctgattt gccccccagga 60420
 gcccagaact tctctccagg gaccctggcc cgaggcccc cttacccagg acccagccct 60480
 gcccctccctc ccctctgtc tcctctcatc accccatggg aatccagaat ccccaaggaa 60540
 ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac caccaggcag gaggctctgt 60600
 ctttgtaaac ccaggagggtt gccagctcc tagagggtat ggtccaccct gcctatggct 60660
 cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacgggtt gggggggggc tcagggcccc 60720
 gccccggctc catcttggat gacccatct ctctcaccctc cggactcgcc cacctccctct 60780
 tcaccctggc cacacgtctc ccacaccatc ctaagtccca cttacaccag agccggcaca 60840
 gccagtgcag acagaggctg ggggtcaggg gggccgactg ggcagcttcg gggagggagg 60900
 aatggaggaa ggggagttca gtgaagaggc cccctcccc tgggtccagg atcctccctct 60960

gggacccccc gatccccatcc cctccaggct ctgggaggag aagcaggatg ggagaatctg 61020
 tgcgggaccc ttcacagtg gaataacctcc acagcggtc aggccagata caaaagcccc 61080
 tcagttagcc ctccactgca gtgtggcc tgaaaaaaggc cgctccaca caggatgaac 61140
 ccagcacccc gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc catgaaggag caggatatgg 61200
 gaccggcgat acaggcacag acctcagctc cattcaggac tgccacgtcc tgccctggg 61260
 ggaacccctt tctctagttc ctgcaggcca ggaggcagct gactctgtac ttggacgcct 61320
 attccagacca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca gggatgagga cggcccggtca 61380
 aggccagaaa agaccaagtt gcgcgtgagcc cagcaaggga aggtccccaa acaaaccagg 61440
 aagtttctga aggtgtctgt gtcacagtgg agtatacgac ctgcgtccac agtgacactc 61500
 gccaggccag aaaccccatc ccaagtcaac ggaatgcaga gagagcaggg aggacatgtt 61560
 taggatctga ggccgcacct gacacccagg ccaggcagacg ttcctgtcc acggcaccct 61620
 gccatgtccct gcatttctgg aagaacaagg gcaggctgaa ggggtccag gaccaggaga 61680
 tgggtccgct ctaccaggag aaggagccag gcaggacaca agcccccctcc ccattgaggc 61740
 tgacctgccc agagggtctt gggcccaccc aacacaccgg ggcgaaatgt gtgcaggcct 61800
 cggtctctgt ggggttccg ctactgtggg ctacagatgc tcacccaca cctaaaaacga 61860
 gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgcccaca agcccgcccc ccacccagga 61920
 ggccccagag cacagggcgc cccgtcggat tctgaacagc cccgagtcac agtgggtata 61980
 actgaaacta ccactgtgag aaaagcttgc tccaaaacgg ttcctgtggc acagtcggag 62040
 gccccgcccag agaggggagc agccacccca aacccatgtt ctgcggcctc ccatgacccc 62100
 gtgcacctgg agcccccacgg tgcacccact ggtgggagg acaagggccg ggggtccgg 62160
 cgggtcgggg caggggcttg atggcttct ttcgtggcggg cccattgccc cctgggttgg 62220
 gttgaccctt ctgacaagtg tccctcagaga gtcaggatc agtggcacct cccaaacatca 62280
 accccacgca gcccaggcac aaacccaca tccagggcca actccaggaa cagagacacc 62340
 ccaataccct gggggacccc gaccctgatg actcccgatc catctctgtc cctcaacttgg 62400
 ggcctgctgc ggggcgagca cttggagca aactcaggtt tagggacac cactgtggc 62460
 ctgacctcga gcaggccaca gacccttccc tccctggcgtt gtcagcaca gactttgggg 62520
 tctggcagg gaggaacttc tggcaggatca ccaagcacaag agcccccagg ctgaggtggc 62580
 cccaggggaa accccagcag gtggccact acccttccctc ccagctggac cccatgttct 62640
 ccccaagata ggggtccat ccaaggcagg tccctccatgg agccccccttc aggctcctct 62700
 ccagacccca ctgggcctca gtccccactc taggaatgca gcccacccgg gcacaccagg 62760
 cagcccagggc ccagccaccc tgcagtgcgg aagcccacac cctggaggag agcagggtgc 62820
 gtgtgggagg ggctggcctc cccacccca ccccccacccg cacacccac ccacccttgc 62880
 cggggccccc tgcaggaggg tcagagcccc catggatgat ggacttaggg ttcactcac 62940
 gcacccctccc tccctgggaga aggggtctca tgcccagatc ccccccacccgg cgctggcctc 63000
 aggttagagggc agtggcccca gggccacccct gacctggccc ctcaggctcc tctagccctg 63060
 gctgccctgc tgcacccatgg aggctggcc tccaccagac cacaggctca gggcacccgg 63120
 cacactgggg ccccccacac acagctcaca ggaagaagat aagctccaga ccccccaggcc 63180
 cgggacccctc ttgtgtctca cgacttccctc ccccaacccctt cggccctccac 63240
 ttacacacag gcccaggaaatc tggtttccaca cagaccaacc ccagacgggg accacctggc 63300
 actcaggatca ctgcatttc cttctccatt cacttccaaat gcctctgtcc ttccctccctc 63360
 ctccctccctt cgggggagca ccctgtgcag tccctccctc cagttccacac cctggggaga 63420
 cccgaccctg cagcccacac cctggggaga cctgaccctc ctccagccct ttctccccgg 63480
 ctgccttgc caccacccaa gacaccctg gggctctgtc cctacagcccc ccacccttgc 63540
 ctctacccatcc accccgtcttc ctccctctaa acaccctctcc cagggcaacc ctacaccctgc 63600
 aggccctccc ctccactgcc aaagaccctc agtttctctt gcctgtgcgg accccctgtgc 63660
 tcctctctgc cacagctcga gtccttcctc tccctaggggc cctgaggat ggcattgacc 63720
 gtgccttcgc accccacacac tgcccatgca ctcacattcc tccctggccac tccagcccc 63780
 ctccctctcc accggctggct ctggattttc tgggacaaaag ctttacccaa gtctttccca 63840
 tgcaggctgc gcccattacc ctcactgccc gtttacaggg cagccctctc tgcacagaag 63900
 caggagctc acccccttcca caggcagaag gcactgaaag aaatccggctt ccagcgccct 63960
 gacacacgtc tgcctgtgtc ttcactgccc cgcaccctgc gggaggctcg gcactccctc 64020
 taaagacgag ggtccaggc agcagcatca caggagaatg cagggctacc agacatccca 64080
 gtcctctcac accggctctcc tgggaaagaga cctgaagacg cccagtcacac ggagtctaac 64140
 accaaacccctc cctggaggcc gatgggttgtt aacggagatca ttgcacccatgg tggaggcagg 64200
 ggagcagtga gcccggccccc acaccatagg gccagaggac agccactgac atcccaagcc 64260
 actcactggt ggtcccaacca caccatgg aaagaggaca gaccacagt cccacccatgg 64320
 ccagggcaga gactgctgag accccagcacc agaaccaccc aagaaacaccc aggcaacacg 64380
 atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc cttcaccagc aggcgcttcc 64440

cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa aggaggagcc ccttggtag 64500
 cactgggtc agagtccctc ccaagacacc cagagttca gacaaaaacc ccctggaaatg 64560
 cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg gggctcagtg acacccgcag 64620
 ggacaggagg attttgtggg ggctcggtc actgtgagga tattgtacta atggtgtatg 64680
 ctatacccac agtgacacag ccccattccc aaagccctac tgcaaacgca ttccacttct 64740
 ggggctgagg ggctggggg gctgtggga aatagggctc aggggtgtcc atcaatgcc 64800
 aaaacgcacc agactccct ccatacatca caccacccag ccagcgagca gactaaacag 64860
 aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggccccaa gaaaagagct ttggcgggtg 64920
 tctaagaggg gatgcgggca gagctgagc agggccttt gctgttctg ctttcctgtg 64980
 cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg gagttagcccc aggaggacag 65040
 cgtggaaaga gcacaggaa ggaggagcag ccgctatcct acactgtcat cttcgaaag 65100
 tttgccttgc gcccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa cagctgatgt agacacagct 65160
 aaagagagaa tcagttagat ggattgcag cacagatctg aataaattct ccagaatgtg 65220
 gacgacaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca aggacaaagt tcagtggca 65280
 cttcaggca ttgctgctgg gcacagacac tctgaaaagc cctggcagga actccctgtg 65340
 acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct ccctgagagc ctcatggca 65400
 aagatgtgca caacagggtt ttctcatagc cccaaactga gagcaagca aacgtccatc 65460
 tgaaggagaa caggcaaaa aacgatggca ggttcatgaa atgcaaaaccc agacagccac 65520
 aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctggtttagt tcatgacaat gctgagtaat 65580
 tggagtaaca aagtaaactc caaaaaatac tttcaatgtg atttcttcta aataaaaattt 65640
 acaccctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt cccagttaga aaaccataaaa 65700
 gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgggtt ttacttctgc tggggaaagga 65760
 agagggatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc taacaagaac agaacgaata 65820
 cattacagta cttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt gcaagaagag gaaaatgcac 65880
 acagttgtgt ttagaaaatt ctcagtcag cactgttcat aatagcaaaag acattaaccc 65940
 aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat gatacagaca tatatttagt 66000
 atatgagaca tcgatgatgt atccccaaat aaacgactt aaagagataa agggctgatg 66060
 tgtgtggca ttacacccc tggatcccc ggacagggtt caggtcact gtgcagcagg 66120
 gcaggcgggt acctgctggc agttctggg gcctgatgtg gagcaagcgc agggccatat 66180
 atcccgagg acggcacagt cagtaattc cagagagaag caactcagcc acactccca 66240
 ggcagagccc gagaggacg cccacgcaca gggaggcaga gcccagcacc tccgcagcca 66300
 gcaccaccc cgacggggcc accaccttgc aggcacagag tgggtgtga gaggagggc 66360
 agggcacca ggcagggtga gcacccagag aaaactgcag acgcctcaca catccaccc 66420
 agccctccct gacggaccc tcactggct gggcctcaat taacctggc ttcacctgac 66480
 cttggcctca cctgacttgg acctcgctg tcccaagctt tacctgacct gggcctcaac 66540
 tcacctgaac gtctcctgac ctgggtttaa cctgtcttgg aacttcacccctg gccttggctt 66600
 cccctgaccc ggacccatc tggctctggc ttcacctggc ctggcctca cctgacccctg 66660
 acctcatctg gcctggaccc cacctggct ggacttcacc tggcctggc ttcacctgac 66720
 ctggacccca cctggcctcg ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tggagcctga 66780
 gtacgactga ggggcagaa gctcatccag gttggggaa tgactctaga agtctccac 66840
 atctgacctt tctgggtgaa ggcagctggt ggccctgggaa atataaaaat ctccagaatg 66900
 atgactctgt gatttgggg caacttatga acccgaaagg acatggccat ggggtggta 66960
 gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggacgcctcag gacacaggtg ggcacggaca 67020
 ctatccacat aagcgaggga tagaccccgag tggccccaca gcagacctga gagcgttgg 67080
 cccacagcc cccctcagag ccctgctgcc tccctccggc agccctggac atcccaggat 67140
 tccccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgc actgtggat tacgatattt 67200
 tgactggta ttataaccac agtgcacag agtcccatcaa aaacccatgc ctggaaagctt 67260
 ccccccacag ccctccccc gggccctgc tgcctctca ggtcagcccc ggacatcccg 67320
 ggttccccca ggctgggggg tagtttggg gtgaggtctg tgcactgtg gtattactat 67380
 ggttggggga gttattataa ccacagtgtc acagagtcca tcaaaaaccc atccctggg 67440
 gcctcccgcc acagccctcc ctgcaggggg cccgtacgtg ccattgttagg atttgtatcg 67500
 aggagacagc accatgggtt tgggtggatc cacagcagtg cagctgtga cccaaaccc 67560
 cagggcagca ggcacgtatgg acaggccctg gactgaccac gctgggctcc agcctgcac 67620
 ccctggagat catgaaacag atggcaagg tcaccctaca ggtcatccag atctggctcc 67680
 gaggggtctg catcgctgt gccctccaa cggcagttca aatgggacag ggacggccctc 67740
 acagcaccat ctgctgcat caggccagcg atcccagaag cccctccctc aaggctggc 67800
 acatgtgtgg acactgagag ccctcatatc tgagtagggg caccaggagg gaggggctgg 67860
 ccctgtgcac tgcctctgac cctgtggcc tggcctgac acctgagct 67920

ctcctgggtc atttccaaga cagaagacat tcctgggac agccggagct gggcgctcg 67980
 catctgccc ggccgtcctg agtcctgtc atttccagac ctcaccgggg aagccaaacag 68040
 aggactcgcc tcccacatc agagacaaag aaccttccag aaatccctgc ctctctcccc 68100
 agtgacaccc ctttccagg acagtccctca gtggcatcac agcggctga gatccccagg 68160
 acgcagcacc gctgtcaata gggggcccaa atgcctggac caggcctgc gtgggaaagg 68220
 cctctggcca cactcgggtc ttttgtgaag ggccctcctg ctgtgtgact acagtaacta 68280
 ccatagtgtat gaaccagggt gcaaaaactg gctggaaacc cagggctgt gtgoacgcct 68340
 cagcttggag ctctccagga gcacaagagc cggggccaaag gatttgcctc cagaccctca 68400
 gcctctaggg acacctgggt catctcagcc tgggctgggt ccctgcacac catttccctc 68460
 caaatagggg cttcagaggg ctctgaggtg acctcactca tgaccacagg tgacctggcc 68520
 cttccctgco agctatacca gaccctgtct tgacagatgc cccgatttcca acagccaaatt 68580
 cctgggaccc tgaatagctg tagacaccag cctcatttcca gtacctcctg ccaattgcct 68640
 ggatccccat cctggctgga atcaagaagg cagcatccgc caggctccca acaggcagga 68700
 ctcccgacaca ccctcctctg agaggccgct gtgttccgca gggcaggcc ctggacagtt 68760
 cccctcacct gccactagag aaacacactgc cattgtcgct cccacactgga aaagaccact 68820
 cgtggagcccc ccagccccag gtacagctgt agagacagtc ctcgaggccc ctaagaagga 68880
 gccatgcccc gttctgcccc gaccctcgcc caggccgaca ggagtggacg ctggagctgg 68940
 gcccacactg gcccacatacg gagtcacca gtgagggcag gagagcacat gccggggagc 69000
 acccagccctc ctgctgacca gaggccctgc ccagagccca ggaggctgca gaggcctctc 69060
 cagggagaca ctgtgcattgt ctggtaacca agcagcccc cacgtccccca gtcttgggg 69120
 cccctggctc agctgtctgg gcccctctg ctccctggga agctctctt gacagccccg 69180
 cctccagttc caggtgtgtt tattgtcagg cgatgtcaga ctgtgtggta tatagtggct 69240
 acgattacca cagtgggcc gccatagca gcaaccaggc caagtagaca gggccctgtct 69300
 ggcgcagcccc aggcattccac ttccacctgtct tctctgggg ctctcaaggc tgctgtctgt 69360
 cctctggccc tctgtggggta gggttccctc agtgggaggt ctgtgtccca gggcagggat 69420
 gatttagata gaaatcaaag gctggcaggg aaaggcagct tcccctctg agaggtgcag 69480
 gcagcaccac ggagccacgg agtcacagag ccacggagcc cccattgtgg gcatttgaga 69540
 gtgctgtgcc cccggcaggg ccagccctga tggggaaagcc tgtcccatcc cacagccccg 69600
 gtcccacggg cagcgggacac agaagctgcc aggttgcct ctatgatctt catccctcca 69660
 gcagcatcccc ctccacagtg gggaaactga ggcttggagc accacccggc cccctggaaa 69720
 tgagctgtg agcccaagaca gtggccctag agcactgtga gtacccctggc agtacctggc 69780
 tgcagggatc agccagagat gccaaacccct gagtgaccag cctacaggag gatccggccc 69840
 caccctaggcc actcgattaa tgctcaaccc cctggccctgg agacactttc cagtaccacc 69900
 agcagctcag cttctcagggt cctcatccct gcaaggaaagg tcaagggtgt ggcctggcag 69960
 aaacacagca ccctccctag ccctggctaa gacaggggtgg gcagacggct gtggacggga 70020
 catattgtct gggcattttct cactgtcaat tctgggtgtt agctctgaca aaaacgcaga 70080
 ccctggccaaa atccccactg cctcccgcta ggggctgccc tggaatctctg ctgttcttagg 70140
 aggctgtga cctccaggat ggctccgtcc ccagttccag ggcgagagca gatcccaggc 70200
 aggctgttagg ctgggaggcc acccctgccc ttgcccgggt tgaatgcagg tgcccaaggc 70260
 agggaaatggc atgagcacag ggtatgaccgg gacatgcccc accagagtgc gccccttcc 70320
 gctctgcacc ctgcacccccc cagggcagcc cacgacgtcc aacaactggg cctgggtggc 70380
 agcccccaccc agacaggaca gaccagcac cctgaggagg tcctgtccagg gggagctaa 70440
 agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacaggca cagatgtcag ctccatccag 70500
 gaccacccag cccacaccct gagaggaacg tctgtctcca gcctctgcag gtggggaggc 70560
 agctgacccccc tgacttggac ccctatttcca gacaccagac agaggcgcag gccccccaga 70620
 accagggttg agggacgccc cgtcaaagcc agacaaaacc aagggggttt gagcccagca 70680
 agggaaaggcc cccaaacaga ccaggagggt tctgaagggt tctgtgtcac agtggggtat 70740
 agcagcagct ggtaccacag tgacactcac ccagccagaa acccattcc aagtgcagg 70800
 aagcagagag agcaggaggac acacgtttag gatctgagac tgcacactgac acccaggcca 70860
 gcagacgtct cccttccagg gcacccccc ctgtctgtca tttctgcaag atcagggcg 70920
 gcctgaggggg gggtcttaggg tgaggagatg ggtccccctgt acaccaagga ggagttaggc 70980
 aggtccccggag cactctcccc attgaggctg acctgccccag agagttctgg gcccacccca 71040
 cacacccgggg cggaatgtgt gcaggccctg gtctctgtgg gtgttccgct agctggggct 71100
 cacagtgtct accccacacc taaaatgagc cacagccccc ggagccccccg caggagaccc 71160
 cggccacaag cccagcccccc acccaggagg ccccagagct caggccggccc cgtcgattc 71220
 cgaacagcccc cgagtccacag cgggtataac cggaaaccacc actgtcagaa tagctacgtc 71280
 aaaaactgtc cagtggccac tgccggaggc cccgcccagag agggcagcag ccactctgtat 71340
 cccatgtctt gccggctccc atgacccccc gcacgcggag ccccacagtg tccccactgg 71400

atggaggagc aagagctggg gattccggcg ggtcgccccca ggggcttgat cgcatccttc 71460
tgcgtggct ccagtgcaccc tggctggagt tgacccttct gacaagtgtc ctcagagaga 71520
caggcatcac cggcgccctcc caacatcaac cccaggcgc acaggcacaa acccccacatc 71580
cagagccaac tccaggagca gagacacccca aataccctgg gggaccccgaa ccctgatgac 71640
ttcccactgg aattcgccgt agagtcaccagg accctgcctc tgcctctgtc 71700
cctcactcag gacctgtgc cggcgagga ctggggagca gacttggct taggggacac 71760
cagtgtgacc ccgaccttga ccaggacgc gacctttct tccttcttg gggcagcaca 71820
gacttgggg tctggccag gagaaacttc tggcaggtcg ccaagcacag aggccacagg 71880
ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc cccttctcc cagctggacc 71940
ccatgtctc cccaagataa gggtgccatc caaggcaggt gtccttgaa gccccattca 72000
gactcctccc tggacccac tggccttag tcccagctct gggatgaag ccaccacaag 72060
cacaccagc agcccgaggc cagccaccct gcagtgcaca agcacacact ctggagcaga 72120
gcagggtgcc tctgggaggg gctgagctcc ccacccacc cccacctgca caccccaccc 72180
acccctgccc agcggctctg caggagggtc agagcccac atgggtatg gacttaggt 72240
ctcactcag tggctccat catgagtcaa gggcctcaa gcccagggttc ccacagcagc 72300
gcctgtcgca agtggaggca gaggcccgag ggccaccctg acctgttccc tgaggttct 72360
gcagccagg ctgcccgtt gtccctggaa ggcctggct ccaccagacc acaggtccag 72420
ggcacccgggt gcaggagcaca cccacacaca gtcacagga agaagataag ctccagaccc 72480
ccagggccag aacctgcott cctgtactg ctccctgccc cagacctggg cgccctcccc 72540
tgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag aacaacccca aaccaggacc 72600
gcctggcaact caggtggctg ccatttcott ctccatttgc tcccaagogcc tctgtctcc 72660
ctgggtctc cttcggggaa acagctgtg cagccagttcc ctgcagccca caccctgggg 72720
agaccaacc ctgcctgggg cccttccaaac cctgtgtc ttactgccc cccagaaaaac 72780
tctgggtcc tgccttgcg gtccttaccc tggtctccac ccagacccct gtgtatca 72840
ccagacaccc ctcccaggca aaccctgcac ctgcaggccc tgtcttcc tgcgtctaga 72900
gccttagttt ctccccctg tgcccacacc ctacctccctc ctgcccacaa ctctaactct 72960
tcttcctg gagccccctgaa gccatggcat tgaccctgccc ctccaccac ccacagccca 73020
tgccctcacc ttccctctgg ccactccgac cccgccccct ctcaggccaa gccctggat 73080
ttccaggaca aaggctcacc caagtcttc ccaggcaggc ctggcttcc gccctcaactt 73140
cccgttaca cgggagccctc ctgtgcacag aagcaggggag ctcaagccctt ccacaggcag 73200
aaggactga aaaaatcgg cttccagcac cttgacacac gtccggccgt gtctctca 73260
gcccgcaccc tcaggagggc tccgactcc ctctaaagac aaggatcca ggcagcagca 73320
tcacggaga atgcagggtt cccagacatc ccagtccctc cacaggcctc tcctgggaag 73380
agacctgcag ccaccacca acagccacag aggctgtgg atagtaactg agtcaatgac 73440
cgacttggag ggcaggggag cagtgcaccc gagcccatc catagggaca gagaccagcc 73500
gctgacatcc cgacttccctc aatgtggcc ccataacaca cctaggaaac ataacacacc 73560
cacagccccca cctggAACAG ggcagagact gtcagggccc cagcaccagc cccaagaaac 73620
accaggcaac agtatacgag ggggtctcccg agaaaagagag gagggagat ctccctcacc 73680
atcaaatgtt tcccttgacc aaaaacaggc tccacgcaccc tccccccaggaa caaaggagga 73740
gccccctata cagcaactggg ctcagagtcc tctctgagac accctgagtt tcagacaaca 73800
acccgcttgcg atgcacatc tcagcaggag aacagacccaa agccagcaaa agggacctcg 73860
gtgacaccag tagggacagg aggattttgt ggggctcggt gtcactgtga ggatattgt 73920
gtgggttag ctgtactcc cacagtgcac cagacccatt cccaaagcccc tactgcaaac 73980
acacccactc ctggggctga ggggtctgggg gagcgtctgg gaagtagggt ccagggggtgt 74040
ctataaatgtt cccaaatgcg ccagactccc cgccaaacac caccctacca gccagcagc 74100
aggtaaaaca gaaaatgaga ggctctggaa agctgcaca ggcggccagg aaagagctt 74160
ggcggtgtg caagaggggaa tgcaggcaga gcctgagcag ggcctttgc tggctgtct 74220
ttccctgtca gagagttcca taaactgtgt tcaagatca gtggctggaa atgagccca 74280
gaggcagtc tgcgtggaa gacaggggaa ggaggagcag ccgtatctt acactgtcat 74340
ctttcaaaag tttgccttgt gaccacacta ttgcacatcg ggatgtttaa gagctgtatgt 74400
agacacagct aaagagagaa tcagtgcacatc gatgttgcacatc aataaaactct 74460
ccagaatgtg gacgcgtaca gaagcaaca cacagaaagt gcctgatgca aggacaaagt 74520
tcagtggca cttcaggca ttgcgtctgg gcacagacac tctggaaagc cttggcagga 74580
tctccctgcg acaaaggcaga accctcaggc aatgccagcc ccagacccct ccctgagac 74640
gtcatggga aagatgtgcg gaacagctga ttatcataga ctcaactga gaacagagca 74700
aacgtccatc tgaagaacag tcaaaataagc aatggtaggt tcatgcaatg caaaccacaga 74760
cagccaggaa acaacagtag agggctacag gcccgtttgc ggtttagttc atgacaatgc 74820
tgagtaattt gagtaacaga gggaaagccca aaaaataactt ttaatgtatgtt 74880

taaaattac accaggcaaa atgaactgtc ttcttaaggg ataaaacttc ccctggaaaa 74940
 actacaagga aaattaagaa aacgatgatc acataaacac agtttggtt acttotactg 75000
 gggagaaggag agggttatgag ctgagacaca cagagtccgc aagtctccaa gcaagcacag 75060
 aacgaataca ttacagtacc ttgaatacag cagttaaact tctaaatcgc aagaacagga 75120
 aaatgcacac agctgtgtt agaaaattct cagtcagca ctattcataa tagcaaagac 75180
 attaaccagg gttggataaa taaatgatga cacaggcaat tgcacaatga tacagacata 75240
 catttagtac atgagacatc gatgatgtat ccccaaagaa atgactttaa agagaaaagg 75300
 cctgatgtgt ggtggactc acctccctgg gatccccggc caggtgcag gcacactgtg 75360
 tggcagggca ggctggtaca tgctggcagc tcctggggcc tgatgtggag caagogcagg 75420
 gctgtatacc cccaaggatg gcacagttag tgaattccag agagaagcag ctcagccaca 75480
 ctgcccaggc agagcccggc agggacgccc acgtacaggg aggcagagcc cagctccccc 75540
 acagccacca ccacctgtgc acggggcacc accttgcagg cacagagtgg gtgctgagag 75600
 gaggggcagg gacaccaggc agggtgagca cccagagaaa actgcagaag cctcacacat 75660
 ccaccctcagc ctccccctgac ctggacctca cctggctctgg acctcacccg gcctgggccc 75720
 caccgtaccc ggacctcacc tggcctggc ttcacctgac ctggacctca cctggcctcc 75780
 ggcctcacct gcacctgctc caggtcttgc tgaaacctga gtagcactga gctgcagaa 75840
 gtcatccag ggttggggaa tgactctgga actctccac atctgaccc tctgggtgg 75900
 ggcacatcggt ggccctggga atataaaaag ccccagaatg gtgcctgcgt gatttggggg 75960
 caatttatga accccgaaagg acatggccat ggggtgggta gggacatagg gacagatgcc 76020
 agcctgaggt ggagcctcag gacacagttt gacgcggaca ctatccacat aagcgaggga 76080
 cagacccggc tgttccctgca gtagacctga gagcgtctgg cccacagect cccctcggtg 76140
 ccctgctgcc tcctcaggc agccctggc atccccgggt tccccaggcc agatggtagg 76200
 tttgaagtga ggtctgtgtc actgtgttat tatgattacg tttgggggag ttatcggttat 76260
 accccacagca tcacacggc catcagaaac ccatgccaca gcccctccccc caggggaccg 76320
 ccgcgtgcca tggttacgatt ttgatcgagg acacagcgcc atgggtatgg tggctaccac 76380
 agcagtgcag cccatgaccg aaacacacag ggcagcggc acaatggaca ggcctgttag 76440
 tgaccatgct gggctccagc ccccccggc cggagaccat gaaacagatg gccaagggtca 76500
 ccccacagtt cagccagaca tggctccgtg gggctctgcat cgctgctgcc ctctaaccacc 76560
 agcccagatg gggacaaggc caacccaca ttaccatctc ctgctgtcca cccagtggc 76620
 ccagaagccc ctccctcatg gctgagccac atgtgtgaac cctgagagca ccccatgtca 76680
 gagtaggggc agcagaaggc cggggctggc cctgtcact gtcctgcac ccatggtccc 76740
 tgcctgcct gggccctgaca cctgagccctc ttctgagtc tttctaagat agaagacatt 76800
 cccggggaca gccggagctg ggcgtcgctc atccccgggg gccgtctgca gtcctgtttg 76860
 tttccagacc tcaccaggga agccaaacaga ggactcacct cacacagtca gagacaaaga 76920
 accttccaga aatccctgtc tcactccca gttggcaccc tcttcagga catccctgg 76980
 tcgcacatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggcc cccagaacac aagatggccc 77040
 atggggacag cccccacaacc caggccctcc cagaccctca aaaggcgtcc caccctctgc 77100
 acctggccca gggctaaaaa tccaggaggg ttgactcccg cataccctcc agccagacat 77160
 cacctcagcc ccctccctggc ggggacagga gcccgggagg gtgagtcaga cccacctgccc 77220
 ctcgatggca ggcggggaaag attcagaaag gcctgagatc cccaggacgc agcaccactg 77280
 tcaatggggg ccccaagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg gaaaggccgc tggcacact 77340
 cagggcttt ttgtgaaggc ccctctact gtgtgactac ggtgactacc acagtgtga 77400
 aactagcagc aaaaactggc cggacaccca gggaccatgc acactctca gcttggagct 77460
 ctccaggacc agaagagtca ggtctgaggg ttgttagcca gaccctcgcc ctctagggac 77520
 accctggcca tcacagcgga tgggctggc ccccacatgc catctgctcc aaacaggggc 77580
 ttcagaggc tctgaggtga cticactcat gaccacaggt gcccctggccc cttcccccggc 77640
 agctacaccc aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca acagccaatt cctggggccc 77700
 agaattgctg tagacaccag cctcggtcca gcacccctgt ccaattgcct gatttcacat 77760
 cctggctggc atcaagaggc cagcatccgc caggctccca acaggcagga ctccccgacca 77820
 ccctccctcg agaggccgt gtgttccgca gggccaggcc ctggacagtt ccctcacct 77880
 gccactagag aaacacccctgc cattgtcgcc cccacccctggc aaagaccact cgtggagccc 77940
 ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgagggtt ctaagaagga gccatgogca 78000
 gttctgcccgg gaccctcgcc caggccgaca ggagtggaca ctggagctgg gcccacactg 78060
 ggccacatag gagctccaca gtgagggcag gagagcacat gcccggggagc aaccacccctc 78120
 ctgctgacca gaggcccgcc ccagagccca ggaggctgca gaggccctcc cagggggaca 78180
 ctgtgcatgt ctggcccttg agcagccccc cacgtcccca gtcctggggg cccctggcac 78240
 agctgtctgg accctccctg ttccctggc agctccctcc gacagccccc cttccagttc 78300
 caggtgttgttattgtcagg gggtgtcaga ctgtgggtgg tacagctatg gttaccacag 78360

tgggtgtgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc ccctgctgtg cagccccagg 78420
 cctccacttc acctgcttct cctggggctc tcaaggcac ttttgtctgt actctgcct 78480
 ctgtggggag ggttccctca gtgggaggc ttgttctcaac atcccaggc ctcatgtctg 78540
 cacggaaggc caatggatgg gcaacctcac atggcgccc taagataggg tggcagcct 78600
 ggcggggac agtacatact gctgggtgt ctgtcaactgt gcctagtggg gcactggcct 78660
 ccaaacaacg cagtcctcgc caaaaatcccc acagccctcc ctgcttagggg ctggcctgtat 78720
 ctccctgcgt cctaggagc tgctgacactc cagaatgtct cggtocccag ttccaggcgg 78780
 agagcagatc ccaggccggc tgcaactgg gaggccaccc ctccttccc agggttcaact 78840
 ggaggtgacc aaggtaggaa atggccttaa cacagggatg actgogccat cccccaacag 78900
 agtcagcccc ctccctgtct gtaccccgca ccccccaggc cagttcacga aaaccaggc 78960
 cccacatcag agtcaactggc tggcccgcc ctggggcgga cccctcagcc cccaccctgt 79020
 cttagggact tggggggaca ggacacaggc ctccttccta ttgttcccccc acctgcctcc 79080
 ggcggggacc ctgggggtgt ggacagaaag gacacctgccc taattggccc ccaggaaccc 79140
 agaacttctc tccagggacc ccagcccgag ccccccctta cccaggaccc agccctgccc 79200
 ctccctccct ctgctctcct ctcatcaccc catggaaatc cggtatcccc aggaagccat 79260
 caggaaggc tgaaggagga agcggggccg tgcaccaccc ggcaggagc tccgttcc 79320
 tgaacccagg gaagtgcctag ctccttagag ggtatggtcc accctgcctg gggctcccc 79380
 cgtggcagggc tgcggggaaag gaccaggc ggtgtgggg agggctcagg gccctgccc 79440
 tgctcttcca tttcggtga gcctccct tcacccaccc tccccccac ctcccttc 79500
 ccctggctgc acgtcttcca caccatctg agtctactt acaccagac cagcaaagcc 79560
 agtgcagaca aaggctgggg tgcagggggg ctggcaggc agctcgggg agggaaaggat 79620
 ggagggaggg gaggtcagtg aagaggcccc cttccctgg gtccaggatc ctcccttggg 79680
 acccccggat cccatccctt cctgctctg ggaggagaag caggatgggaa gaatctgtc 79740
 gggacctctt cacagtggaa tatccccaca gcggttcagg ccagacccaa aagccctca 79800
 gtgagccctc cactgcagtc ctggccctgg gtagcagccc ctcccacaga ggacagaccc 79860
 agcaccggcaga agaagtccctg ccagggggag ctcagagcca tgaagagca ggatatggg 79920
 tccccatac aggcacagac ctcagcttcca tccaggccca cgggacccca ccatgggagg 79980
 aacacctgtc tccgggttgt gagtagctg gcctctgtt cggacccccc tccagacacc 80040
 agacagaggg gcaggccccca caaaaccagg gttgaggat gatccgtcaa ggcagacaag 80100
 accaaaggggc actgacccca gcaagggaaag gctcccaaacc agacagggag gtttctgaag 80160
 ctgtctgtat cacagtgggg tatacgatg gctggtacca cagtgcacact cgccaggcca 80220
 gaaacccctt cccaagtca gggaaagcaga gagagcagg aggacacgtt taggatctga 80280
 ggcgcaccc tgcacccagg gcagcagacg tctccctcc agggcaccct ccacccgtct 80340
 gctttcttc aagaataggg gggccctgag ggggtccagg gccaggcgat aggtcccttc 80400
 taccggcagg aggagccagg caggaccggc gcaccgtccc cattgaggct gacctgccc 80460
 gacggccctg gggccacccc acacaccggg gggaaatgtg tgcaggcccc agtctctgt 80520
 ggtttccgc tagctggggc ccccaactgt caccggcacac cttaagcgag cccagccctc 80580
 cagagccccc taagcatttc cccggccagca gcccagcccc tgcccccacc caggaggccc 80640
 cagagctcag ggcgccttgtt cggattctga acagcccccga gtcacagtgg gtataactgg 80700
 aacgaccacc gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc tggcagcgt cgaggcccc 80760
 gccagagagg ggagcagccg gcctgaaccc atgtcttgc ggttcccatg acccccagca 80820
 cccagagccc cacgggttcc cccgttgata atgaggacaa gggctggggg ctccggtgtt 80880
 ttggcggcagg gacttgatca catccctctg ctgtggcccc attgcctctg gctggagtt 80940
 acccttctga caagtgtctt cagaaagaca gggatcaccg gcacccccc atatcaaccc 81000
 caggcagcac agacacaaac cccacatcca gagccaaactc caggagcaga gacaccccaa 81060
 cactctgggg gaccccaacc gtgataactc cccactggaa tccggccccc agtctaccag 81120
 gacccaaaggc cctgccttgtt ctctgtccct cactcaggcc ctcctgcagg gcgagcgtt 81180
 gggagcagac tgggttttag gggacaccac tggggcccc aactttgtg aggccactga 81240
 cccttccttc ctttcttggg gcaggccacca ctttgggtc tggggaggga agaactactg 81300
 gctgggtggcc aatcacagag ccccccaggcc gaggtggccc caagaaggcc ctcaggaggt 81360
 ggcacactcca cttccctccca gctggacccc aggttctccc caagataggg gtccatcca 81420
 aggccaggcc tccatggagc ccccttcaga ctccctccccc gacccactg gacccctgc 81480
 cctgtctctgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag cccaggccca gcccaccc 81540
 agtgggcaag cccacactct ggagcagagc agggtgctc tggggggcc taacccccc 81600
 acccccccacc ccccatctgc acacagccac ctaccactgc ccagaccctc tgcaggaggg 81660
 ccaagccacc atggggatgt gacttagggt ctcaactcagc tgcctccctt cctgggagaa 81720
 gggccctcat gcccagatcc ctgcagact agacacagct ggaggcagtg gcccaggc 81780
 caccctgacc tggcatctaa ggcgtcttcca gcccagacag cactgcccgtt cctgggaagc 81840

ctgggctcca ccagaccaca ggtccaggc acagcccaca ggagccaccc acacacagct 81900
 cacaggaaga agataagctc cagacccca ggcgggacct gccttcctgc caccacttac 81960
 acacaggcca gggagcttt cccacacaga tcaaccccaa accgggactg cctggcacta 82020
 gggtaactgc cattttccctt tccatccctt cccagtgcct ctgtgcctcc tccttctggg 82080
 gaacacccctg tgcagccctt ccctgcagcc cacacgctgg ggagacccca ccctgcctcg 82140
 ggccttttctt acctgctgca ttggccccc acccaaaca ccctgggtac gtgaccctgc 82200
 agtcctcacc ctgatctgca accagacccc tgccctccc tctaaacacc cctccaggc 82260
 caactctgca cctgcaggcc ctccgcttctt ctgccacaag agcctcaggt ttctoctacct 82320
 gtgcccaccc cctaaccctt cctgcccaca acttgagttc ttccctcttcc ggagcccttg 82380
 agccatggca ctgaccctac actcccaccc acacactgcc catggcatca ccttctcttcc 82440
 ggacactctg acccccgttcc cctccctctc agacccggcc ctggatttc caggacaaag 82500
 gctcacccaa gtcttccccca tgccaggccct tgccctcaact gcctggttac acgggagcc 82560
 cctgtgcgca gaaggcaggga gtcagctcttccacaggca gaaggcactg aaagaaaatca 82620
 gcctccagtg ccttgacaca cgtccgcctg tgcctctcac tgcctgcacc tgcagggagg 82680
 ctccgcactc cctctaaaga tgaggatcc aggacagcaac atcacgggag aatgcagggc 82740
 tcccagacag cccagccctc tcgcaggccct ctccctggaa gagacctgca gccaccactg 82800
 aacagccacg gaggtcgctg gatactaacc gagtcaatgc ccgacccgttcc 82860
 gcagtgaacc ggagccata ccataggggac agagaccaggc cgctaaatcc 82920
 cactggcggc cccagaacac cccgtggaaa gagaacagac ccacagtccc acctggaaaca 82980
 gggcagacac tgctgagccctt ccagcaccag ccccaagaaaa cactaggca cagcatcaga 83040
 gggggcttccctt gagaagaga ggagggggagg ttccttccat catcaaatgc ttcccttgac 83100
 caaaaacagg gtccacgca ctccccagg acaaaggagg agccccctgt acagcactgg 83160
 gtcagagtc ctctctgaga caggctcaatg ttccagacaac aaccgcgttcc 83220
 ctcagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact cggtgacacc agtctctgt 83280
 agggacagga ggattttgtg ggggttctgt tcactgttagt catattgtgg tggtgactgc 83340
 tattttccaca gtgacacaaac cccattcttca aagccctact gcaaaacgcac ccactcctgg 83400
 gactgagggg ctggggggagc gtctggaaatg tatggcttagt ggggttccat caatgccccaa 83460
 aatgcaccag actctccca agacatcacc ccaccagccca gtgagcagag taaacagaaaa 83520
 atgagaagca gtcggaaatg ttgcacaggc cccaaaggaaa gagcttggc aggtgtgca 83580
 gagggatgt gggcagagcc tcagcaggcccttcttctgt ttctctttc ctgtgcagag 83640
 agttccataa actggatttc aagatcaatg gtcggagtg agccaggag gacagtgtgg 83700
 gaagagcaca gggaaaggagg agcagccgttccatctact gtcatctttt gaaagtttgc 83760
 cctgtgccttccatgtcataatggatgt cttaacagct gatgttagaca cagctaaaga 83820
 gagaatcagt gaaatgcatttccatgtcataatggatgt atctgtggagca 83880
 gcacagaagc aagcacacag aaagtgccttgc atgccaaggc aaagttcagt gggcaccc 83940
 aggccattgtcttgc gtcggccaca gacactcttgc aaagccactgg caggaactgc ctgtgcacaaa 84000
 gcagaacccttgc caggcaatgc cagcccttgc gccccttgc agaacccat gggcaaaagat 84060
 gtgcagaaca gtcgtttgtc atagcccaactatggggc tggacaaagc aaacgtccat 84120
 ctgaaggaga acagacaaat aaacgtggc aggttcatgttgc aatgcaacttcc 84180
 gaggacaaca gttagagact acaggccgttgc ttcgggttgc gttcatgaca atgctgagta 84240
 attggagtaa cagaggaag cccaaaaat acttttaatg tgatttcttcc 84300
 ttacacccttgc caaatgttgc tatcttcttgc agggataaacttccctgg aaaaactata 84360
 aggaaaaatca agaaaaacgttgc gatcacataa acacagtggt ggttacttcttactggggaaag 84420
 gaagagggttgc tgagctgaga cacacagatg cggcaagttcttgc ctaacaaga acagaacaaa 84480
 tacattacag taccttgc acagcagtttgc aacttcttgc tgcacccatgca 84540
 acacaccctgttgc gtttagaaaa ttctctgttgc agcactgttgc ataatagcaaa agacattaaac 84600
 ccaggttgc taaataagcg atgacacaggc caatttgcaca atgatacaga catacattca 84660
 gtatatgaga catcgatgtatgttgc gtttagaaaaatgacttgc ttaaaagagaa aaggccctgtat 84720
 gtgtgtgttgc aatcaccttgc tggccatgc ccggacaggc tgcaggctca ctgtgtggca 84780
 gggcaggccatgc gtcggccatgc gtcggccatgc gtcggccatgc gtcggccatgc 84840
 atatcccaaa ggaagggttgc gtcagttgc tccagagaga agcaacttgc ccacactccc 84900
 tggccagaac ccaagatgc caccatgc cagggaggca gagccccagca cctccggc 84960
 caccaccacc tgcgcacccggg ccaccacccgttgc gtcggccatgc agtgggttgc gagaggagg 85020
 gcagggacac caggcagggttgc gtcggccatgc gtcggccatgc gtcggccatgc 85080
 tcagctcccttgc tgcacccatgc ctcacccatgc ctcacccatgc acctgttgc 85140
 ggcctggcttgc tcaacccatgc tggccatgc tccacccatgc ctcacccatgc ctcacccatgc 85200
 caccctggcttgc gggcttgc tggccatgc tccacccatgc ctcacccatgc ctcacccatgc 85260
 gcctcacccttgc acctgttgc gtcggccatgc tggccatgc tccacccatgc ctcacccatgc 85320

ctggggcttca cctgacacctgg acctcacccgt gcctgggctt caccgtaccc ggacactcacc 85380
tggccctcggtt cctcacccgtc acctgtttcca ggttttgctt gaggctgagt agcaactgagg 85440
ctgttagggatc tcatccagggtt ttggggaaatg actctgtcaac tctcccacat ctgacccccc 85500
tgggtggaggc caccctgggtt cccagggaaataaaaaagcc ccagaatgtat gcctgtgtga 85560
tttgggggcatttatgaac cccggaaaggac atggccatggg ggtgggttagg gacagtagggg 85620
acagatgtca gcctgagggtt aacccttcagg acacagggtgg gcatggacag tgcacccaccta 85680
acgcaggggac agaccccgagt gtccctgcag tagacctgtt agegctggc ccacaggcc 85740
ccctcggggc cctgctgcct cctcagggtca gccctggaca tccccgggtt ccccaaggcc 85800
ggcggtaggtt ttaaagggttag gtcgtgtca ctgtggattt actatgatag tagtggttat 85860
tactaccaca gtgtcacaga gtccatcaaa aactcatgtcc tgggagccctc ccaccacage 85920
cctccctgcgtt gggaccgcgt gcatgccgtt ttaggatttt gatcgaggac acggcccat 85980
gggtatgtgtt gctaccacag cagtgcagcc catgaccggaa acacacgggg cagcagaaac 86040
aatggacagg cccacaagtg accatgtatgg gctccagggcc accagccccca gagaccatga 86100
aacagatggc caaggtcacc ctacagggtca tccagatctg gctccaagggtt gtctgcac 86160
ctgctgcctt cccaaacgcctt aaccagatgg agacaggggcc gggcccatag caccatctgc 86220
tgccgtccac ccagcagtcc cggaaaggccc tecctgttacg ctggccacag tgggtgtacc 86280
ctgcgagccc cccatgtttagt agtaggggtca gcaggaggcc ggggctgccc ctgtgcact 86340
tcactgcccc tttgttccctt ggcctgcctt gccctgtacac ctgagccctt cctgggtcat 86400
ttccaagaca ttcccagggtt cagccggagc tggaggtcgc tcatectgc tgggtgtcc 86460
gagtcctgtt cattccaga cctcaccagg gaagccaaaca gaggactcac ctcacac 86520
cagagacaac gaaaccttcca gaaatccctt ttttcttccctt cagttagagaa aaccctcttc 86580
cagggtttctt cttcttccctt accctcttcc accatgttcc aggacagtcc tcagcagcat cacagcggg 86640
acgcacatctt ggatcaggac ggccccccaga acacgcgtat gcccatgggg acagccca 86700
ccttcccaaga cccctaaaatg gtatccccac cttgtcacccgtt ccccaagggtt caaactccag 86760
gaggcctgtac tccgtcacac cctcctgttca gatatcacctt cagccccctc ctggagggg 86820
caggagcccg ggagggttagt tcagaccac ccgttcccaaa tggcaggccg ggaagattca 86880
gaaaggcctg agatccccac gacgcagcac cactgtcaat gggggccca gacgcctgga 86940
ccagggctgtt tttttggaaatg gctctgttcc acactcagggtt gctttttgtt aaggccctc 87000
ctgctgtgtt actacccgtt cttactccac agtgtatgaaa ccagcagcaa aaactgacc 87060
gactcgcagg gtttatgtcac acttctccgtt tcggagctctt ccaggagcac aagagccagg 87120
cccagggttt tttttcccaaga cctctggccctt cttagggacac cccggccatcc ttagccatg 87180
ggctgtatgtt ctgcaccccg ttttcccaaaa aacagggttcc ttttcccttcc ttaggggtt 87240
tttactctatg accacagggtt gggccatgttcc ttcactgttca gctgcaccac accctgttcc 87300
gagagatgtcc ccagttccaa aagccaaatc ctggggccgg gaattactgt agacacc 87360
ctcattccatg tacccctgttcc caattgttccgtt gattccatc ctggctgttca acaaggaggc 87420
agcatccgcctt aggtcccaaa caggcaggac tcccacacac ccttcccttca gaggccctg 87480
tggcccgatgtt ggcaggccgtt cagacagggtt ccctcacccgtt cccatgttca aacacccgttcc 87540
attgtcgatcc ccacccgttca aagaccacccgtt gtggagcccc cagccccccagg tacagctgtt 87600
gagagatgttcc tggaggccccc taagaaggatgtt ccattgttccgtt ttcctggccccc accctccggcc 87660
aggccgcacag gagttggacgc tggagctggg cccacactgg gcccacatagg agctcacc 87720
tggggccaggc agagcacatgtt ccgggggagca cccaggccctt tgctgaccac agaccgg 87780
cagagcccgatgttcc gaggctgttca aggcctctcc agggggacac agtgcatgttcc tgggtcccttca 87840
gcagccccca ggttcccttccgtt cactggggccccc ccctggcaca gctgtctgtt ccctccctgtt 87900
tccctggaaatg gctcccttccgtt acagccccccgtt cttccacttccgtt aggtgtgtt attgtcagg 87960
gggtggccaggc cgttggtagatgtt atggcttacaa ttaccacatgtt ggtggccccc atagcagca 88020
ccaggcccaatg tagacagacc cctgttccgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88080
ctggggctctt caaggctgttccgtt gttcccttccgtt tggggaggtt tcccttccgtt 88140
ggaggtctgtt gttcccttccgtt agggatgtactt gagatagaaa tcaaaagggttccgtt gcaaggaaag 88200
gcagcttccctt cccttccgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88260
ggagccccca gttcccttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88320
gaaggccctgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88380
ctgtgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88440
ttggagaaacc accccatgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88500
actgtgtgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88560
cagccctgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88620
tggggccaggc aaggacccaaatg ccccaaccatgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88680
aaggcccaatg gttcccttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88740
gtggccaggc aaggacccaaatg ccccaaccatgttccgtt ccctggcaca gttccacttccgtt cctgttccctgtt 88800

tactggctct caacgcagac cctacccaaaa tccccactgc ctcccctgtc agggggctggc 88860
 ctggcttcct cctgctgtcc taggaggctg ctgacacctca ggatgggttc tgccccccagt 88920
 tcttagggcca gagcagatcc caggcaggct gtaggctggg aggcacccccc tgccttgc 88980
 gaggttcagt gcaggcaccc aggacaggaa atggcctgaa cacagggatg actgtgccat 89040
 gcccctaccta agtccgcccc tttctactct gcaaccccca ctccccaggt cagcccatga 89100
 cgaccaacaa cccaaacacca gagtcaactgc ctggccctgc cctggggagg accccctcagc 89160
 ccccacccctg tctagaggag ttggggggac aggacacagg ctctcttcctt atggttcccc 89220
 caccctggctc ctgcccggac ccttgggtg tggacagaaa ggacgcctgc ctaattggcc 89280
 cccaggaacc cagaacttct ctccaggac cccagcccgaa gcacccccc acccaggacc 89340
 cagccctgcc cctccctcccc tctgctctcc tctcatcaact ccatggaaat ccagaatccc 89400
 caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc gctgcaccac cgggcaggag 89460
 gtcctgtctt cgtgaaccca gggaatgtcc acgcctcctag agggatgtgtt ccaccctgcc 89520
 tgggctccc accgtggcag gctgcgggaa aggaccaggg acgggtgtggg ggagggtctca 89580
 gggccctgca ggtgctccat cttggatgag cccatccctc tcaccaccc acccgccccac 89640
 ctccctctcca ccctggccac acgtcgtcca caccatctg agtcccaccc acaccagac 89700
 cagcagagcc agtgcagaca gaggctgggg tgcagggggg cggccaggcc acgtttgggg 89760
 agggaggaat ggaggaaggg gaggtcagtg aagaggcccc cctccctgg gtctaggatc 89820
 caccttggg acccccgat cccatccctc ccaggctctg ggaggagaag caggatggg 89880
 gattctgtgc aggaccctct cacagtggaa tacctccaca gcggctcagg ccagatacaa 89940
 aagccctca gtgagccctc cactgcagtg cagggcctgg gggcagcccc tcccacagag 90000
 gacagaccca gcaccccgaa gaagtccctgc cagggggagc tcagagccat gaaggagccaa 90060
 gatatgggaa ccccaataact ggcacagacc tcagctccat ccaggccccac caggaccac 90120
 catgggtgga acacctgtct ccggccctg ctggctgtga ggcagctggc ctctgtctcg 90180
 gaccccccatt ccagacacca gacagaggaa caggcccccc agaaccagtg ttgagggaca 90240
 cccctgtcca gggcagccaa gtccaaaggag cgcgctgagc ccagcaaggaa aaggccccca 90300
 aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgcacagtc gggatagca gcggctacca 90360
 caatgacact gggcaggaca gaaacccat cccaaatgc cccaaatgc cccaaatgc agagagcagg 90420
 caggacacat ttaggatctg aggcacaccc tgacactcaa gccaacagat gtctccctc 90480
 caggcgtccc tgcctgttc agtggctctg agaaaacagg ggcagcctga gggatccag 90540
 ggccaggaga tgggtccctt ctaccccgag gagggagccag gcggaaatcc cagcccccctc 90600
 cccattgagg ccatctgtcc cagggggcc cggacccacc ccacacaccc aggcagaatg 90660
 tgtcaggcc tcaggctctg tgggtcccg tagctggggc tgccagtcct caccacccac 90720
 ctaaggtgag ccacagccgc cagacccctc acaggagacc ccacccagca gcccagcccc 90780
 taccaggag gccccagagc tcagggcgcc tgggtggatt ctgaacagcc cccagtcacg 90840
 gtgggtatag tggagactac taccactgtg agaaaagcta tgcacaaaac tgcctcccg 90900
 ccactgctgg aggccccagcc agagaaggaa ccagccggcc gaacatacga cttcccaaga 90960
 cctcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgcctcca ttggatgttg aggatggggg 91020
 ccggggccat ctgcacccctc caacatcacc cccaggcagc acaggcacaa accccaaatc 91080
 cagagccgac accaggaaca cagacacccc aataccctgg gggaccctgg ccctggtgac 91140
 ttccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag accccacccgc tgcctctgtc 91200
 cctcaactcag ggccctgtca gggccgggtg ctggatggc gactcaggtt tagggccac 91260
 cattgtgggg cccaaacctcg accaggacac agattttct tccctgcctt gggcaacac 91320
 agactttggg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc accaagcaca gagccctgac 91380
 tgaggtggtc tcaggaagac cccaggagg gggcttgc ccctccctct catgtggacc 91440
 ccatcccccc caagataggg gcatcatgca gggcaggatcc tccatgcagc caccactagg 91500
 caactccctg ggcgggtcc ccactgcgcc tccatcccg ctctggggat gcagccacca 91560
 tggccacacc aggcagcccg ggtccagca ccctgcagtg cccaaacctt tggcaggatt 91620
 cccagaggct ggagcccccc cctccctcatc ccccccacacc tgccacacaca cacctacccc 91680
 ctgcccagtc cccctccagg aggggtggag ccgcacccatag ggtgggggt ccaggctca 91740
 ctcactcgct tcccttcctg ggcaaggag cctcgccccc cggccccccc tgacggcgct 91800
 gggcacaggt gtgggtactg ggcccccagggt ctccctccacc cccagctgccc ctgcctctcc 91860
 tgggaggccct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac agcccaggaa agccgccccac 91920
 tgccagctca caggaagaag ataagctca gaccctcagg gcccggagct gccttcctgc 91980
 cacccttcc tggcccagac ctccatgcacc tcccccacacc acttacacac aagccaggaa 92040
 gctgtttcca cacagttcaa ccccaaacca ggacggctg gcactcggtt cactgcatt 92100
 tctgtctgca ttgcctccca ggcggccctgt gttccctccc tccctccctt ttcccttctt 92160
 ctcctcattgg gttcatgcog cagagtgcac ggtgcaggcc agccctgagc ttggggtcac 92220
 ctcctcactg aaggcagccct cagggtgcccc agggcaggcc aggggtgggg tgaggcttcc 92280

agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga ggcagccaga aatccagacc 92340
 attccatagc aaatggatt cattaaagtt accagacttc agtctaagta acatgagccc 92400
 catgcacaac aatcccttat gaagggaaag tcagtgtcgc ctcgatttc ttgaaaaaca 92460
 caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttggaaagaa aatatgattc aagaatgtt 92520
 tgcccaacaa agctggcata ttttctaccc ggacacactc aggaaatgtg gtcccttgag 92580
 tgctctc actgcgtaaa tcctacgtgg tgtaaagca tattcataaa tggatgttc 92640
 tattttatg tgtaagatgg ttcatttta ttttatttta tcaatatgtt caataaagaa 92700
 tattgacaaa taggctggac atggggcgc ccacctgtaa tcccagccct ttgggaggcc 92760
 gaggcgccca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag cctggccaaatgatgaaaa 92820
 cccatctcta ctaaaaatac aaagattgc caggcatgtt ggtgcattgc ttaatcccc 92880
 gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaaccgg gaaggccggag gttgcagtga 92940
 gccgagatca caccactgca ctccagccct gcgcacagagc aagattccat ctcaaaaaaaaa 93000
 aaaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa ttcatcaca cgaagataaa 93060
 gatgaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacatgt aagcccgag cgggcgctgg 93120
 ggggccaggg gcatggccgg ggtgccagcg tctctcggtt cctaccatgg ccactccagc 93180
 ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg cttaggagcgt gttcaagct cttagggcaac 93240
 cactggaagt gaggctgagg agcagagccc agaggccctt ggagctgtt aaaaagaaagc 93300
 tggagaaagt gtttgcgttcc tcccaacatg gtaagaaaaag atagaaagag agagcacacg 93360
 gcaaaggggag ttgtctgagg gacttttac aatggcttgc acagagctca ggggtctgg 93420
 gaggttaggg ccctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgtt gaccaagggtt tgctgcaggc 93480
 agctctgggg gtgggtgagg cgccgtccct ggagccaccc ctcaaggaa cgaggcagca 93540
 gagttggccca aggcccaggt cggctgcaag gttggccagg acttgggtt cttacatcat 93600
 cagccactga tgcagctggc ccagagagag ggcgcgcgc ggttgcetcc aggggacaaa 93660
 ccaggtcggc gagggtgagg cagttggatgg agccacaaca accccggccaa cgggtgacac 93720
 gcacacatcat gcacatctga ccctccctt ctcacccaaac aggtccccctt gcctccca 93780
 tggttgcgaa aaagaaaaat gtagacgtt tttttttt aattcatgtt ttaattgaca 93840
 aatgaagccg tatatatattt ttgtgtacaa catgtatgtt taaaatatgtt atacatctgt 93900
 gaacagcaac gttgagctaa ttaaacacgc attacttac atacttgtca tctttgtgg 93960
 cgagaatgtt taaaatccac tcttttagta tttttttaaaatgcaatataca ttgttgcata 94020
 ctgtggtcac cgtcatgcat agccaaatgc ccgacccatc cctctggca gtcaggctg 94080
 tgcatttc caccagcatc cccaccccg gcccctggcc ctggtaacta ccactctata 94140
 ctctacgtat gagttcagttt ttttaagattt ccacagatgtt atgagatcat acagtattt 94200
 cttctatgc ctggcttattt ttgttaaca cactgtccctt cagatccatc cgttgcgtt 94260
 aatgacaggg tttcattttt tttaaagtctt aaagagtattt ccattgtgtc aatggaccc 94320
 atttgcattt tccatgcatc aactatggac atttaggtt attccatttc ttagctgtt 94380
 tggatgggtgc tgcatgaaac atggggctgc agatgtctt tcaacataact gacatcatgt 94440
 ccttggata aatacccaatg agtggatcg ctggatcaca atgtacatgtt tttttttt 94500
 tggaaactttt cattttttgg tggaaatttgg aaaacagata aaaccacacg aatccaaaaat 94560
 atatgtgaag atgaaaaaaa cagttgacat tggcagagg tcacatggaa ggaagtgaat 94620
 acatgacggg gtgtggggc ccagaggcag ctggaaatacg ctttctaaac acaaggac 94680
 cttctggagag ggcagaagggtt tttcttgca catgcaatgc ccagcacacg taaaatcac 94740
 tttctaaaca tgaggaccc ttcttgagagg gcagttttat cctgcaatgtt caatgacc 94800
 cacaggaccc agaataaaaga gagttgcaccc cggacccctt gtgtccatgtt gtccagggt 94860
 gttcgagatg cggacccgc tggccagccca gtcacacccctt aagtcacatgtt gtcgtcatgca 94920
 tttgtccttgc ccacagcaga aaacgagaaa gccttggc tggaaatgtt cacaggctt 94980
 tcttctcccg actccatgca aacagctaca aagagcaggc ccagtagagc ttaattcatg 95040
 aaaaatgttataaacttgc actgaaacag tttttttttt ttagaaacgg cagcaaatgtt 95100
 tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaaatgtt gatgaaatttt tcaatgtt 95160
 aatccatccat ggtatgaaaa taatgttggg attggattt tggaaatgtt tcatggatgt 95220
 caaatacaag aaaaatgttca caaaatgttca caggaggaga taaaatatgtt tttggccaaa 95280
 gttacaaaat aaatttttttaaaaatccatc atcatggcaaa gtagaaatgtt ctagggggaaa 95340
 aacagatccc gtggaaagaca caaataggac atggggagaa aatgttgc gatgaaac 95400
 agcagaaata aattttttgc gaaatggaaatgtt gaaatgtt gaaatgtt gatgaaac 95460
 ggcacccgc accctgaaagg gaaagaacat gtcgttgc ttttgcacc tgcatttc 95520
 agagcccccac agcttgcacca aacataggc ggtggccagg gatgttttac agcaggcc 95580
 gagcaagacc cagttgttgc ctgacttcag gtctgacccca gcaatgttcat agtgggtgg 95640
 tccatagtgg tagtgggggtt gtttgcgttca ctccacccccc atctccagga ggctcagaac 95700
 agacagagag agactccattt tggggggag aaagtaaggg atgagaacaa ggttgcgtt 95760

ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaaggatt atcaaagcag tacctctatg 95820
 agtctttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatacg aagatcacaa caccgaatgc 95880
 ctgttgaata tggggaaaga cttcccaagg acaggagcaa acaaacaagc ccagactgca 95940
 aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactcttca atgcccaggc actgaagaac 96000
 atctccttagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca accagtgaac taaataaggc 96060
 accagggacc agtctcgagg aaatagaggt atgttatctt tcagagaatt caaagttagct 96120
 ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtg aaggaattcag aatcctatcc 96180
 gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa gcagaattaa tggagctgaa 96240
 aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcac agagtattt catagcctca tatatcaagt 96300
 agaagaaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctatttoga aaagcacat aaaaggagac 96360
 aaaagagaaaa agaataaaata acaatgaagc atatctacag gatctgaaa atgcctcaa 96420
 aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggt gagaagaggg gatggagagt 96480
 ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaaccctag agaaagatataatcataatccaa 96540
 atgcaagaag gatgttagtac accaaggaga ttaatgc当地 agaagactac ctcaggcat 96600
 tcaatactca aactccata tgacaaggad tttaaaaaga tcctaaaagc agcaaaagaa 96660
 aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg cagcagactt ttcagtgaag 96720
 actttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggattttaag tgctgaagga aaaaactttt 96780
 accctcgaac agtatacgctg gtgaaattat ccttcaaaca tgaaggagaa ataatttgg 96840
 tccagacaaa tggggatggaa ttcatgaac accagacccctg tctttttaaga aatgctaaag 96900
 ggagttacttc aatcagaaaag aaacacgtt aatcagacata agaaatcatc tgaaggcaca 96960
 aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa tattataaca ctgttaactgt 97020
 ggtgtgtaaa ctccctttgt ttgtttgtt gtttgggtt ttgttttgg ttttagacgg 97080
 agttttgctc cagcccaggc tggagtgca tggcacaatc tcagctcact gcaacttcca 97140
 cctccgggt tcaagcaatt ctccctgcctc agcctcccaa gtagctgggat ttagaggcat 97200
 gtgcattaccat gtccagctaa ttttgttattt tagtagagac ggtgtttcac catgttggc 97260
 aggcttagcct tatctttagt agaaaaacta aatgatgaag caatgaaaaa taataactac 97320
 aactttcaa gacatagtagc aataagatataatcataac aaaaagttaa aaggtggagg 97380
 gatgaagtttta aggcatacgat tctttttag ttttctttt acttgtctgt ttatgcaaaac 97440
 agtgttaagt tgcatacgat taaaataat gggcatacgat atactatttgc caagcctcat 97500
 ggttaacgtca aaccaaaagc aatacaacag atacacaaaaa aacaaaaagc aagaagctaa 97560
 attacgtcat cagaaaaat cacccctact aaaagggaaa cggagaaaaag aatgaagaga 97620
 gagaagacca aaagcaataa gcaatatggc aggagtaatg cttacttataatcaatacc 97680
 attgaatgtt aatggactaa actctccat caaaagacat agatggctg aatcaattaa 97740
 agaaaaaaca agccccatgg atctgttgc cacaagaaaa acacttttataaagaca 97800
 cacatagact gaaaacaaaag ggtatggaaaa agatactcca cgccaatggc aaccaaaagaa 97860
 agagcaggag tagctacact tatatcaggc aaaaatgatt tcaagacaaa aactataaga 97920
 agagacaagg tcactaatga taaacaggc aattcagcggaa gaggatataa caattgtaaa 97980
 tatatatgca cccaatgc当地 gagcaccagg atatataaag caagtatttctagagctaa 98040
 agagagaaaa agactccat gcaataatag ctggagattt caacatccca ctttcaacat 98100
 tgaacagatc ctccagatag aaaaatcaaca aagaaatattt ggacttataatc tgcactatcg 98160
 accaaatggc tctaacagat atttacagaa catttcatcc aacagctgca gaacacacat 98220
 tctttccctc agcacataga tcattctca ggtatggacca tatgttgggtt cacaatggc 98280
 gttttaaaat attcaaaatac attggaaataa tatcaagcat cttctgtgac cacaatggc 98340
 taaaactaga aatcaataac aagagggattt tggaaacta tataaatata tggaaattaa 98400
 tgaatgtca gttggc当地 gaagcaatta aagggaaaac tggaaattttt cttggAACGA 98460
 atgatcatgg aacacagaaaa taccaaaacc tatgggatc agcaaaagca gtactaagag 98520
 ggaagtttac agctacaaat gcttacatta aaaaagaaga aaaaacttcaa taaaaaaacc 98580
 taacaatgca tctttaagaa ctggaaaagc aagggaaaat caaatccaaa attagtagaa 98640
 gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa atgaagaaaa caatacaaaa 98700
 gatcaataaa acaacagggtt gtttcttgc aaagttaaac aaaattgaca aaccttttagc 98760
 cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaaa tcagagatga aaaaggtgac 98820
 attacaactt acaccacaga aattcaaaagg atcatttagtgc gctactataa gcaactat 98880
 gccaataaaat tggaaaatctt agaagaaaatg cagaaattcc tagacacata caacccctca 98940
 agattaaacc aagaagaaaat tcaaaacctg aacagactga taacaagttaa tgagatcaa 99000
 gccgtatcaa aagccctccc agttaaagaga agcccaggac ccgacggc当地 cactgctgaa 99060
 ttcttacccaa cattttaaatg agaactataa ccaatccatc tcaaactattt ccaaaaaata 99120
 gaggtggaaag gaatacttca aaactcatta tacgaggc当地 gtattaacct gacaccaaaa 99180
 ctagacaaag acacatgaaa aaaagaaaac tacaggccaa tatgtctgat gaatattgac 99240

acaaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac caaattcaac tacacattag aaagttcact 99300
catcatgacc aagtggatt tatctaactt gggatgc当地 gatggtaaa catatgc当地 99360
tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca aaaaccattt gatcatttaa 99420
ttgatactga aaaagcattt gataaaaattt aacatttc当地 cataataaaa atttcttct 99480
atacttaggtt caaaaagaaac ttacctcaac ataataaaagc catatatgac agtccc当地 99540
tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc cttccctcta cgatctggaa catgacaag 99600
atgcccactt tcatactgt tattcaacat agtactggaa gtcctagctg gagcgatcag 99660
acaagagaaa gatataaaaag acatccaaat tggaaaggaa taagtcaaattt tattcttatt 99720
tgcataatgtt atgatcttctt atttagagct aactaaagac tccaccaaaa aaagtttatta 99780
gaactgacga acaaattcag taaagctgca ggatcacaaa tcaacataca aaaatcagta 99840
gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa taaaaagta acccttatta 99900
caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaagagg taaaagattt ctgtaatgaa 99960
aactataaaa cactgatgaa agaaaattgaa gagtacacca aaaaatggaa agcaattgca 100020
tgttcatgga ttagaagaat cagtgttata ataatgtcca tactatccaa agcaatctac 100080
agattcaatg caatccttata caaaaatacca atgacatcat tcacagaaaat agaaaaaaaaa 100140
aattctaaaa ttacgtgga accacaaaaga cccagaatag ccaaagctct cctaagcaaa 100200
aagaacgaaa ctgtaggaat gacattgc当地 gtcttcaat tctactacag agctatagat 100260
agtaacccaa acagcgtggt actggcataa aaacagacac agagacaaaac agaacaaaaat 100320
ttaaaaaccc agaaataaaat ccacacaccc acagcaaaattt catttttgac aaagttgcca 100380
agaacatact ctgggaaata gataatgata tcttcaat tctactata taaaaaaatc 100440
gatataccata tacataaacag tggaaactaga cccctctctc tctcactata taaaaaaatc 100500
aaatcaaaaat tggtaagga cttaaaatcta agacctcata ctatgaaacc actgcaagac 100560
aaccttggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggcaaa gatttcttga gtaatatccc 100620
acaaggcacag acaacaaaag caaaaatggaa caaatgggat cacatcaagt taaaaagctt 100680
ctgcacagta agggaaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa cccacagaat gggagaaaat 100740
atttgaaaaaa taccatctg gcaaggggatt aaaaaccaga atatatgc当地 aatataaag 100800
gagctcaaac agtgc当地 tggaaaat ctaataatct gattttaaaaa tggggaaaat 100860
gttagaatac acatttctta aaataagaca tacagatggc aaaccgc当地 ggaacggtgc 100920
tcaacatcat ggattatc当地 agaaacacaa tcaatcaaaa ctaaaactaa aatgtgttat 100980
catctcaccc cagttaaaat ggctgatate cagaagacac gcaataacaa atgctggcaa 101040
ggatgtgggg aaaagggagc cccatcac ttttgc当地 attgtaaaattt agtacaacca 101100
ctgtggagag cagcatgaaa gttcctcaaa aaactgaaaag aaagctacca taggatccag 101160
caatccccact gctgtgtata tactacaaa gaaaggaagt cagttatgaa agaggttatct 101220
gcactcccat gtttgc当地 gccc当地 tca caacagccaa gatttggaaag caacctaagt 101280
gtccatcagc agtgc当地 ataaagaaaa tgggtgtcat atacacaatg gagtatttt 101340
caataataaa aagaatgag attgagtc当地 ttgcaacaac atggatggaa ctggagatca 101400
ttatgtgaag tggaaataagc caggcacaca aagacaaaaca ttacaatgtt cttacttatt 101460
aatgagatct aaaaatcaaa acaattgc当地 ccatgttcat aaagagtaaa aggatggta 101520
ccagatgtg agaacggtgg tggggggata gggaaaaggta gcagtggtta acgggtacaa 101580
aaaaatagaa agaatgaata agacttgta cttgatagca cagcaaggta gctatagtc 101640
gtaattttgt tggatatttt taataatgaa aggtgtataa ttggattgtt tctaaacacaa 101700
aggataatgc ttaagaggat ggatccccca ttttccatgaa tggatttattt tcacattgca 101760
cgccctagatc aaaacatcca atgtacccca taatatata catcttctat gtacccatcaa 101820
aaattctgtt aataaaaata tataaaaaga ggtgc当地 atggaagaca ggcaaaagaag 101880
agacgacatc cacataatcc gagtacctaa gaaagaatgg agtccagtg local atcaggag 101940
ccaccattt aagccattt tctctggttc tctcagtc当地 cctaccaata cgtggcaat 102000
cttggtttat ttcaggatag agttttgttattt taatagattt taagtatgtt ttctgttca 102060
ttacttttgg taatttattt tagaaagaac taatttggc当地 acaaatttga aaaaatttca 102120
aatccaaaaa aaaaagaaa aaaacacaca cacaatc当地 tataaggggg atgatgacca 102180
gtccttagatt tctcaccagc cacattcaag atcagtaat ggtaggacaa aacctgttagg 102240
gtccttaagg gggaaaagaag tagtggatag tccagagttt atatacagcc aactgttctt 102300
gaagaaaaaaa ggctgctgaa aaggagttcc aaacattctt当地 taatccataa tctctatg 102360
aaactactag aggaagacca ccagccatca aaaggtgttt ggagaacccca gggcaaaagaa 102420
ccaaaagtaa atattaatgtt tccttaactg cgagactaag atagaaatga ctgtggggaa 102480
ccatgtggcc tcaacagagg tggaaatggta tctcctgac aaagtggaca ttttacaatg 102540
atcaaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaaattt actgcctc当地 tccaaataac 102600
tctcagccaa aggacttc当地 taaaacccaa ttggggcatat tagacagttac aaacaaatcc 102660
taagaaaata atattactga ttacaatc当地 atgatgcttag agatggaggg gaaaaggaag 102720

agaaaaaccag gtaatttcat actcgatata agtaaaagaac taaagtacat tgcctaaaga 102780
 agaacaaga atattttgg aagtataaa ggttagccact acacatagaa gatagcaaag 102840
 aacaagaaaa cttaaagatgg aaaactttt ggaaggataa gaatagaaaa tataaactac 102900
 taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca aacatcaatg gccttaactt 102960
 gccttattaa aggaagagac ttcaaatgg gaccacaaga taaaacccaa ctctatata 103020
 catatgagta ttacacacaa aatggaaaaa gctgaaaaaa cttggcataa attcacccca 103080
 agcaattcc actgtttcct ttggacaaa atgccaagct ccatgccagg gaagatgatt 103140
 ctccctcagac ctttcctca ctctccagt ctcttaggg aaggaattgg gtgttagagg 103200
 agggagactc tgtcgattat cagctgaagc agtgggtgtc tcctgcgtt cttctgacct 103260
 gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgct gtgtctttc ccagaaggc catccccca 103320
 gagcagagta cccaggccgg caggacagt ggtggaaaggc tggaaaccac gtctccata 103380
 gcagagacca tcagaagcgg agcctcggtt ataaggaaaa caacgcgttc tccctaacct 103440
 gggagtgaca gacagcgtca ttccctcacag tgataaccctg tgttctagcc atctggccca 103500
 tgacagagcc agcccagagc cagcccagag ccagccccctc accatcttgg accctggcca 103560
 gtcgccaag ctgcaccata ggccttggaaag gggtggagac ctgcggcagt gccctgtct 103620
 cccgtgaggc ctgcateccc tgccagggtt cgcctctgc ttctcttctt ccaggaccgc 103680
 acggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tgttcttcc ctgcttctag gcccagaccc 103740
 tcccttggc ctgacccttgc gccttccct ctggcttggc catccaggc octgtctca 103800
 ctggggagct gtccttgctc aaggactgtc ttccgcggga tggaaaggcc gggtcctgaa 103860
 caatgcgtgg gccacgtaaag cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg 103920
 gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 103980
 cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc 104040
 tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc 104100
 gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa 104160
 cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg 104220
 gccacgtgag cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag 104280
 cggagcaggc tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgggag cggagcagac 104340
 tctaaaggcc gggtcctaaa cagtgcgtgg gccacgtgag cggagcggcc tctccactgc 104400
 ctcggggcc gcagctccca gtcagctcc cagccctgtc cagggcagcc aggccaggag 104460
 gtaccatcca ggtcaagtga ccctcagggg ggacaggcgc cccaggagat ggcagctgtt 104520
 gggagaggct gggggaccaa ctcgacctgg cctgtggggc ctgccttggc cacccattgt 104580
 aggatccagc cgccacgtc gtgacactcg tgcgtttcc ctgggtgtg ttgtggcag 104640
 gtggggcag agggcttca ggccagagag ccaactcccc agcggcagac cacccctctc 104700
 ctcactcccc cacctcaccc cctcacaggc gcctccagg ccatacggc ccaaccaccc 104760
 cttaacaaat gggttctgg cccctctgg ctggaggtgg gttctctcac cattccca 104820
 ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaaccatgt ctagagagat ccactgtccc 104880
 agacagcacc tcaagggtccc cctgcctgc tggaaaccctg taggaaactc cacaaccgc 104940
 cgcattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctt cccacacatcc aggttccct 105000
 cccagacccc tcatccctgc cgcacgggtg cctgaggggg ctttcttggg cagccctaa 105060
 gcaagccccc agcacccttc ggccccttca aggcacacag gcccccttc cacccagcct 105120
 cagaaacca cctgttgcct ccaacgacag gtcccagct cccagcctt gccttgcctg 105180
 ttctctccc tggaaactctg ccccgacaca gaccctcccc agcaagcccg cagggcacc 105240
 tccctgccc ccagacaccc tgcgtccctc agttcatccc cagcagaggc cctcaccagg 105300
 cacacccca tgctcacacc tggccccagg ctcagccctc ctcggggcc ccacccaggcc 105360
 cgcgtctggc cagtggcgc tgcaaaagccc ctcacccaga ctcggcggaa ggcagccagt 105420
 gcaggctgg ggagggcgc tccttagacc accttgcacc ttccctggca cccaccatgg 105480
 gaagagctga gactcaactga ggaccagctg aggctcagag aaggaccca gactgtgtgg 105540
 acacgcaggc agccccacgcc agggccgcgt ggtgatgtgag gcccgtgccc acccaactgag 105600
 gcctccctt cagtggcgc acggtaaca gttggacca accaggcaac cccgcggcgg 105660
 cccacacac gggatcagag caggaaaggc tccttgcctc tgcaggccag cgaggagccc 105720
 tggccccggc cttttttttt cttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 105780
 tctgtgtgtg gaaaaacaag tcagaaagca agtggatgtg aggtggcgtg acagacccag 105840
 cttcagatct gtcataattt acaaaagaaaa aggaaaaaca cacttggcagc ctttcagcac 105900
 tctaatttattt cttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 105960
 tgaggctgg ggtctccac gtgttttgg gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 106020
 ggtgtgggg gccccctggac cccacccggc ctggagaccc cagccacatc agccccccagc 106080
 cccacaggcc cccttaccagc cgcagggttt tggctgatgt gagaaccact gtcataactg 106140
 gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc cccggacccc gggctgtgg 106200

tttctgttagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg aataacttcca gcactggggc 106260
 cagggcaccc tggtcaccgt ctccctcaggat gagtctgctg tctggggata gcggggagcc 106320
 aggtgtactg ggccaggcaa gggcttggc ttca gacttg gggacagggtg ctcagcaaaag 106380
 gaggtcgca ggagggcggg ggggtgttt ttgtatggga gaagcaggag ggcagaggct 106440
 gtgtactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg gtcactgtct cctcagggtga 106500
 gtcccactgc agccccctcc cagttttctc tggcaggca ccaggccagg tatctgggg 106560
 ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg ccattccctgg ggtctccggc 106620
 atgggctgca tgccagagcc ctgctgtcac tttagccctgg ggccagctgg agcccccaag 106680
 gacaggcagg gaccccgctg ggcttcagcc cctcaggga ccctccacag gtagcaagca 106740
 ggccgaggggc agggacgggg aggagaaggat gtggggcagag cctgggtctgg ggctgggcgc 106800
 tggctgttca tggccgggg accaggcctg cgcttttagtg tggctacaag tgcttggagc 106860
 actggggcca gggcagcccc gccaccgtct ccctgggaac gtcacccctc cctgcctggg 106920
 tctcagccccg ggggtctgtg tggctggggc cagggacggc ggctgcetct gctctgtgt 106980
 tggccatgt gacccattcg aytgttctgc acgggcacag gtttgcgtct gggcaggaaac 107040
 agggactgtg tccctgtgtg atgctttga tatctggggc caaggacaa tggtcaccgt 107100
 ctcttcaggat aagatggctt tccttctgca tcctttctct gggcccaagcg tcctctgtcc 107160
 tggagctggg agataatgtc cggggctcc ttggctctgcg ctggccatg tggggccctc 107220
 cggggctct tctccggctg tttaggacca ctttcaggac aaggccttc ttggggact 107280
 gggactctgc tgctggggca aagggtggc agagtcatgc ttgtgttgg gacaaaatg 107340
 ccttggaca cggggctggc tgccacggcc ggcccgggac agtggagag tcaagggtttt 107400
 gtgcacccct taatggggcc tccccacaatg tgaactactt gactactggg gccaggaaac 107460
 cctggtcacc gtctccctca gtaggttcctc acaacctctc tcctgttta actctgaagg 107520
 gttttctgc attttttggg gaaaaataagg gtgtgtggc tcctgccaag agagccccgg 107580
 agcagcctgg ggggctcagg aggtatccct gaggcaacac cggccacacac gacgaggggc 107640
 aagggtctcca gatgttcctt ccttcggc ctttcaggac ccaggcagcac gggtctctct gtggccagg 107700
 ccaccctagg cctctgggg ccaatccccca acaacccccc ggccctcccc gggctcagtc 107760
 tgagagggtc ccagggacgt agcggggcgc ctttcggc ctggggctct ggcattgtt 107820
 tcacaatgtt acaactgggtt ctttcaggcc ggccaggggaa ccctggtcac ctttcggc 107880
 ggtgagtcct caccaccccc tctctgatgtc cacttagggc gactcagttt gccagggtt 107940
 cagggtcaga gtcttgagg catttggag gtcaggaaag aaagccgggg agagggaccc 108000
 ttcgaatggg aaccctggc tgcctcccca agtccggcca cagatgtcgg cagttgggg 108060
 gtccttcgg ctggctctgg gtgacccctc tccgcttcac ctggggcatt tcaggggtt 108120
 gtctgtatgtt ttgcgtgggtt ggactctgtc ctttcggc aaccccttc tctggggc 108180
 gtgcctcccg gggttttgg actctgggg gtgacttagt agccgtctgc ttgcgtttgg 108240
 acttcccagg ccgacagtgg tctggctctt gagggttcag gccagaatgtt ggggtacgt 108300
 ggagggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg ccacggacac tcaacttcca 108360
 tgtgacgccc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt ttgtggggg gaggatggac 108420
 attctccat tgtgattact actactacta ctttcggc gttttttttt gttttttttt 108480
 ggtcaccgtc tcctcaggta agaatggcca ctctaggccc ttgtttttt gttttttttt 108540
 gtggggtttc ctgagcattt ctttcggc ctggggcat gttccgggg gacctggggc 108600
 gactggccag gggggcggc gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 108660
 ttccgatgcc ttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt ctgtatgggtt aacttgcct 108720
 ctagacttagt ctttcggc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 108780
 agttggaaa taaaactgtt agggatctca gttttttttt gttttttttt gttttttttt 108840
 ttgaaaaact aagaatctgt gtgtatgtt ttggggatgtt gttttttttt gttttttttt 108900
 ctttgaggc tcatttgagg gggactcagg aacaaatccca tttttttttt gttttttttt 108960
 gctgtatgtt gggactcagg tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109020
 gaccacccctt gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109080
 ggcacccctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109140
 tggaaaggaga gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109200
 aaagggttgt gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109260
 aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgc tttttttttt tttttttttt 109320
 taggaaaaat agttaaatac tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109380
 ttttaaatgtt cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109440
 tacttaaatgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109500
 ttttaacaat aataaaattaa gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109560
 ggttcaagat gggccatcg aaccagaaca ctttcggcaggcc ctggcaggaa gttttttttt 109620
 tggcaaggctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 109680

gaagaagtgg ttttgaaaaca ctctgtccag ccccaccaaa ccgaaagtcc aggctgagca 109740
aaacaccacc tggtaattt gcatttctaa aataagttga ggattcagcc gaaactggag 109800
aggtcctttt ttaacttatt gagttcaacc ttttaatttt agcttgagta gttctagtt 109860
ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgatatttaga attcattttc aaaatttaggt 109920
tatgttaagaa attgaaggac ttttagtgtct ttaatttcta atatatttag aaaacttctt 109980
aaaattactc tattattttt ccctctgatt attggcttcc attcaattt tttccaatac 110040
ccgaagcatt tacagtgact ttgttcatga tcttttttag ttgttgggt tgccttacta 110100
ttaagactt gacattctgg tcaaaaacggc ttacaaaatc ttttcaaga ccacattctg 110160
agtattcatt ttaggagaaa gactttttt ttaaatgaat gcaattatct agacttattt 110220
cagttgaaca tgctgggttgg tgggtgagag gacactcagt cagtcagtga cgtgaagggc 110280
ttctaagcca gtcacatgc tctgtgtgaa ctcctctgg ccctgcttat tggtaatgg 110340
gccaagggtc tgagaccagg ctgctgtgg gtagggctgg actttgggtc tccacccag 110400
acctggaaat gtatgggttgg ggcttctgcc acccatccac ctggctgtc atggaccagc 110460
cagcctcggg ggcttgaag gaacaattcc acacaaagac tctggaccc tccgaaacca 110520
ggcaccccaa atgtaagcc agaggcagcc acagctgtgg ctgctgtct taaagcttgt 110580
aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcaigtattt gctttagggg gagaagaga 110640
catttgggtg tcttttgagt accgttgc tggctacta catttaactt tcctgaaaaa 110700
actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat agagctcatg gtacttttag 110760
gaaatcttag aaagcgtgta tacaatttgc tggattttt tcaagttttt gtatttagtt 110820
aggtactgtat gctgtctca cttagttt acatgtgggt ttgaattttt aacttatttct 110880
ggctcttctt aagcagaaaaa tttagataaa atgataacct cagtggttt taatgggtgg 110940
ttaatataat aagaatttta aatttggaaatc taatttttagaa tcaagttttt gggacccagg 111000
ctaagaaggc aatccctgggaa ttctggaaaga aaagatgttt ttagttttt tagaaaacac 111060
tactacattt ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa ttgaagttt ccagtaaatg 111120
tacttcctgg ttgttaaaga atggatcaaa aggacagtgc ttagatccga ggtgagtg 111180
agaggacagg ggctggggta tggatacgca gaaggaaggc cacagctgta cagaatttag 111240
aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggtct gactaactt ccagccacag 111300
taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc tgagcaaaat taagggaaaca 111360
aggtttagagag cccttagtaag cgaggctcta aaaagcacag ctgagctgag atgggtggc 111420
ttctctgagt gcttctaaaa tgcgcttaaac tgaggtgatt actctgaggt aagcaagct 111480
gggctttagc caaaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa tgagctggc cgctaagct 111540
aacttaggtg gcttaaccga gatgagccaa actggaaatga acttcattaa tctaggttga 111600
atagagctaa actctactgc ctacacttgg ctgttctgag ctgagatgag ctgggggtgag 111660
ctcagctatg ctacgctgtg tttgggtgag ctgatctgaa atgagataact ctggagtagc 111720
tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tggctgagc tagactgagc tgagcttaggg 111780
tgagctgagc tgggtgagct gagctaaatc ggggtgagct gagctgagct tggctgagct 111840
agggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct gggtaagct gggatgagct 111900
gggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggtc gagctgggtt gagctgggtc 111960
gagctgggtc gagctgggtc gagctgggtt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 112020
gggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct gagctgggtt gagctgagct 112080
gagctgggtt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 112140
gagctgagct gagctgggtc gagctgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 112200
gagctgagct ggagtgagct gagctgggtc gagctgggtt gagctgggtt gagctgggtt 112260
gagctgagct gagctgagct gagctgggtt gagctgagct gagctgggtt gagctgagct 112320
gggggtgagct gggctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 112380
gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 112440
gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct gagctgggtt gagctgggtt 112500
gagctgggtt gagctgagct gagctgggtc gagctgagct gagctgagct gagctgagct 112560
gagctgggtt gagctgagct gagctgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 112620
gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct gggctgagca 112680
gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct gggctgagct 112740
gggggtgagct gagctgggtt gagctgagct ggggtgagct gagctgggtt gagctgggtt 112800
gagctgagct gagctgggtt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 112860
gagctgagct ggggtgagct gagcttaggtt gaaactgggtc ggggtgagct gagctgagct 112920
agctgaggtg aactgggtg agccggatg ttttagttt agctgggtt agatgagctg 112980
aactgggtt aactgggtg agctgtggt agccggatg gattgaactg agctgtgtga 113040
gctgagctgg ggtcagctga gcaagactga gtagagctgg ctggccagaa ccagaatcaa 113100
ttagqctaag ttagccatg tttgtctggc tcaagctgtac tcaagatgagc tggatgagg 113160

taggtctggaa ttagactggcc tagctgacat ggattatgtg aggctgagct agcatgggc 113220
ggcctagctg atgagctaag cttgaatgag cggggctgag ctggactcag attgctaga 113280
ctgagctgtt ctggatgatc tggtaggtgg tgatctggac tcaactggc tggctgatgg 113340
gatgcgccag gttgaactag gtcagataa gttaggctga gtagggctg gttgagatgg 113400
ttcgggatga gctggaaaaa gatggactcg gaccatgaac tgggctgagc tgggttggg 113460
gaccatgaat tgagctgaac tgagtgcagc tggataaac tgggttggc taagaataga 113520
ctacctgaat tggccaaac tcggctggg tcaattggaa attatcagga tttagatgag 113580
ccggactaaa ctatgctgag ctggacttgtt tggatgtgtt gaactggcct gtcgtggc 113640
tggcatagct gagttgaact taaatgagga aggtgagca aggctagcct gctgcata 113700
agctgaacct tagcttagcc tgagctggac cagggctgagc tgagtaggtc taaactgagt 113760
taaaaatcaa caggataat ttaacagcta attaacaag cctgaggctc gagattgaat 113820
gagcagagct gggatgaact gaatgagtt caccaggccc ggaccagtt ggctaggacc 113880
tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagttc aagatgatc catgagtcct 113940
ccccgcffff acacataaccc accttcctcc taccctacac gcctgtctgg tgtttaaatc 114000
ccagcttgcgt gtcgtgatc agaagctga gcccctcccc cacctccacc tacctattac 114060
tttgggatga gaatagttct cccagccagt gtctcagagg gaagccaagc aggacaggcc 114120
caaggctact tgagaagcca ggatcttagc ctctccctga gaacgggtgt tcacggccct 114180
agagttggct gaaggggccag atccacccat tctagaggca tctctccctg tctgtgaagg 114240
cttccaaagt cacgttctgt tggctagaag gcaactccat agccctgctg cagttcgctc 114300
ctgtatacca ggttcaccta ctaccatatac tagccctgcc tgccttaaga gtagcaacaa 114360
ggaaatagca ggggttagag ggatctctg tctgacagga ggcaagaaga cagattctta 114420
ccccctccatt tcttttttat ccctctctgg tcctcagaga gtcagtcctt cccaaatgtc 114480
ttccccctcg tctctctgca gagccccctg tctgataaga atctgggtgc catggctgc 114540
ctggcccccggg acttcctgcc cagcaccatt tccttcaccc ggaactacca gaacaacact 114600
gaagtcatcc aggttatcag aacccccc aacactgagga cagggggccaa gtacctagcc 114660
acctcgcagg tggctgtgc tcccaagagc atccttgaag gttcagatga atacctggta 114720
tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatt tgcccatattc aggtaaagAAC 114780
caaaccctcc cagcaggggt gcccaggccc aggcatggcc cagagggagc agoggggtgg 114840
ggcttaggcc aagctgagct cacacccatc ctttcatcc cagctgtcgc agagatgaac 114900
cccaatgtaa atgtgttcgt cccaccacgg gatggcttct ctggccctgc accacgcaag 114960
tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac cgatcacagt atctggctca 115020
aaggatggga agtcgtgga atctggcttcc accacagatc cggtgaccat cgagaacaaa 115080
ggatccacac cccaaaccta caaggtcata agcacactta ccatctctga aatcgactgg 115140
ctgaacctga atgtgtacac ctggcgtgt gatcacaggc gtctcacctt cttgaagaac 115200
gtgtccttca catgtgtcgc cagttagtgg cttggctaa gccaatgccc tagccctccc 115260
agattagggc agtcctccata caattatggc caatgccacc cagacatgggtt catttgcct 115320
ttgaactttg gtcctccaga gtggccaagg acaagaatga gcaataggca gtagaggggt 115380
gagaatcagc tggaggacc agcatcttcc cttaagtagg tttggggat ggagactaag 115440
cttttttcca acttcacaaac tagatatgtc ataacctgac acagtgttct ctggactgca 115500
ggtcccttcca cagacatcttcc aacccatcacc atccccccct ctttgcga catcttcctc 115560
agcaagtcgg ctaacctgac ctgtctggc tcaaaacctgg caacctatga aaccctgaat 115620
atctccctggg cttctcaaaag tggtaacca ctggaaacca aaattaaaat catggaaagc 115680
cctcccaatg gcaccccttag tgctaagggt gtggcttagt tttgtgtgg agactggat 115740
aacaggaagg aatttgcgc tactgtgact cacagggatc tgccctcacc acagaagaaa 115800
ttcatctcaa aacccaaatgg taggtatccc ccctccctt cccctccaaat tgcaaggacc 115860
ttccctgtacc tcatagggag ggcaggcttcc ctccacccat atccctacta ctgtcttcat 115920
ttacagaggt gcacaaacat ccacccatgt tgtaacctgtt gccaccagct cgtgagcaac 115980
tgaacctgag ggagtcagcc acagtccaccc gcttgggtgaa gggcttctct cctgcagaca 116040
tcagtgca gtcgttccag agagggcaac tctggccca agagaagttat gtgaccagt 116100
ccccgatgcc agagcctggg gcccaggct tctactttac ccacagatc ctgactgtga 116160
cagaggagga atgaaactcc ggagagaccc atacccgtgt tttggccac gaggccctgc 116220
cacacccctgtt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg taaaccacca ctgtacaatg 116280
tctccctgtat catgtgtcgc acaggccgca cctgtctattt accatgttag cgctcaacca 116340
ggcaggccctt ggggttccag ttgtctctgt tatgcaaaact aaccatgtca gaggatggat 116400
ttgcatttttta taaaattag aaataaaaaaa aatccattca aacgtcaactg gtttgattt 116460
tacaatgctc atgcctgctg agacagttt gtttgcctt ctctgcacac accctgcata 116520
cttgccttcca ccctggccct tccctcacct tgccagttt ctcctgtgt gtgaactcag 116580
tcaqqcttac aacagacaga gtatgaacat qcgattccctc cagctactt tagatataatq 116640

gctgaaagct tgcatgcctg caggtcgact ctagaggatc cccgggtacc gagtcgaat 116700
 tcgcctata gtgagtgcgtt ttacaattca ctggccgtcg ttttacaacg tcgtgactgg 116760
 gaaaacctg gcgtaaccca acttaatcg cttgcagcac atccccctt cgccagctgg 116820
 cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcg cttcccaac agttgcgcag cctgaatggc 116880
 gaatggcgc tgatgcgtt ttttccctt aegcatctgt gcggtatttc acaccgcata 116940
 tggtgactc tcagtacaat ctgcgtctgat gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg 117000
 ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgcgg ccgc 117034

<210> 75
<211> 150288

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintético

10 <400> 75

ggcgcgcctg gcatggagga aatgacaaag attatttagat tgaagacttt ctcagaaaaat 60
 gatattaagt cattaaggaa aaggaacaat ataaaacgtgt atttgagaaa ttttaatttat 120
 tttagagatt tttcatacaa tatttattct gcaagcaaat ttcaaggatt gaattaataa 180
 aactgataca gaacttcctc tggatgttgc tggatggaa tcaatttctg aatcagtgtt 240
 gtaaatatcc tggAACACAC acacAAATCA cattttatct ctacttttat ctctattttt 300
 aaaaatgcac aaaaaactca ttttgtcat gtagcatttt gaattccac catcaatgca 360
 tggatgttgc tggTTTCCA cattcatatt gcccatttattt attatgagaa ttgtgtgtt 420
 taaccattct aataggtgag taatggatc taatttttag ttaaatgcac atttccctaa 480
 taaaattca catttaacaa ttttcatata atttttgcac agatgcctt tctcatattt 540
 gtttcatttt taactgcatt gttttttttt gatttagttt aagtttactt gcataattgt 600
 tataaaatca tttAACAAAT taaaagaatt catttaacaa atatgtgact tggaaagtatt 660
 ttcttcaagt ctgcggctgt cttttactcc cttatcagta tggatgttgcag aaaagtgtgt 720
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttatacaaatt ttagatttaaaa aaaaatgtaaa atgttattca 780
 tccacagatc atgtctttgg tattatattct gaaatctcat tataaaatac agtaatagca 840
 attactttt ccacgtctct aatctcagggc tacaatcaac tcatttttttgcattt ttaagcttca 900
 cctacttgat tagaggacta tcaacctaac atatttggaa tactctgtt aaaaatgtgt 960
 ttcccttcc tattattttt ttatttgcattt acttattttt atgtgttattt gttttatggat 1020
 gtctatttca tactctgaag aagatccatg ctacattttt catttttattt ttcaaaaccac 1080
 cacgcttta ttatgtgttgc ggagctcattt gagtttggat cctgcattt tacagctcac 1140
 ctcatgcttt tgTTTTGAA cactccctg ttccctgtt ttataataaa ttctaaactc 1200
 attttctata ttatctttt catacataga atcagccatt ttctaaaga ttgcttgcatt 1260
 ctgtatgtttaa agaatagtat ttAAAAAATT gtaatactgg gtatgtcat tggatgttgc 1320
 gtataagtac ttgcaggacc tctcaaccaa ctggccttagt aaactatgtt tctaacccctc 1380
 tgtaatgttgc ttacattttt aatgagaaca cactggcttc tctacccat tatgttacca 1440
 catggatctt tctagccttc ttcccttgc tggatgttgc tctctactgc aaaaatggaa 1500
 accccatcca accatatgcc attttttttt ttagctgcac aatttcagga cacatgcata 1560
 gcagttatcag aaatgtaaag ctgtaccctt gtagggaaaca tggatgttgc tctttttttt 1620
 gtgtttatgt tcagttttt tacacttttta acttacagag tttcccttattt ttcaaaaggatc 1680
 cttaggtcattt caacttcattt ttccacttcc ttccacttgc tggatgttgc tctttttttt 1740
 aatttgattt atttggaaattt ctataaaaggc caaaactgtt gtcaggatggaa caacaacata 1800
 tagaggatattt tcgaggaggat ttggatgttgc tttttttttt tttttttttt 1860
 gaagattttttt atttttttta gtagatgttgc atggatgttgc tttttttttt 1920
 taagcacata gttttgttgc gggaaatataa aacctttttt tttttttttt 1980
 tagcagttca ttaaccccaag gatcaaattgc agattgttgc tttttttttt 2040
 ttgtgagggt ggagatttca tgatgttgc tttttttttt tttttttttt 2100
 tgcataataag atgttgcattt tcactaaaga cttttttttt tttttttttt 2160
 aatcaattttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2220
 atttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2280
 gtccttgcattt gggcatttac cttttttttt tttttttttt 2340

ctgtcagaca aacgcacett tactcacgtg gattcttctc tcagacaaac acacatgtcc 2400
 ccacgtggac ttttcctca gactaccaca tatgttctta catttactct ttccctcagaa 2460
 aacagacatt tcctcatgtg gactttgtc tcagacaagg aaacatgtct ccatgtgaac 2520
 tcttcactca cataagtaca catatgtcca cattgactgt ttcccttacac aagtacatat 2580
 atccaatgtc gaattgtct gtggcaaaat gatctcaaga taatgataat cataaaacccc 2640
 ctccctgaca aggcatagat ctgtatTTT ttcatcgaa cctaactttg ctttattgtc 2700
 aagaacagta gtttgcagct ctaaatatac caatttagaga cagggttcca ttttctctgg 2760
 aaacgtatTT ttatgttctt actggacata tttgttgata atgtttgtta ttatgaagat 2820
 accccaacag tgtccacatt agagaataaa aaatagtaat gggcagatta actctgtcga 2880
 tccagaccca gaaatccctt gaccttgact tccctgaaat gtagacacag aggatggatg 2940
 agcaatgtc agcagtgcac ccatgaccac aaaaagaaaag acgtggaaat gtgtccctc 3000
 cacttctcat gaaaggcagc tcatccccctg ttccctcagg cccggcggag gagccacccc 3060
 atgtctgtgc ctttcctcag tgtccacacc gtggggctcg cattgatctg gattcttcc 3120
 tcatccccgt caatattagt gtccttcgta aatcagggtcc agctgtggct ttcctcactg 3180
 gggctgtct cagtctgttt gctgtgttca cggaaagtctt gtgtgaagtt tactgatgga 3240
 gtcagagggg gaaaaaaatTT acagcccaagt ggtgagactc tcctgcaaag cctctgggTTT 3300
 cacctttact ggttacagca tgagcttggt ccagcacgt tcacaacagg gatagggtgt 3360
 ggtgccaaaca gtgagtgatc aagtatgaat ttcagggtt acttccatg agtacaataa 3420
 aattaacaat ctcaagcaac accctttaa accaccagg gggccctcag gacaccagag ggtgctcaga 3480
 aagccaagga caaggtcatg tattactgtg agtgacacag tgagggaaac cctgtgtgag 3540
 cccagacaca aagctcaccc cagggagaca ggaggggact atgtggtaga tgctgctcag 3600
 aaccaccagg gggcatcagg accatcaggg agggtgccaca gaaccaccag gaggggctca 3660
 ggacaccagg gggcgctcag aaccaccagg gggccctcag gacaccagag ggtgctcaga 3720
 accaccagga ggcgctcagg acaccagggg ggcgctcagaa cactaggagg tgcttatgaat 3780
 cactaggggg cgctcaggac acaaggggagc actcagaacc accaggata gtcaggata 3840
 ccagggggca ctcggAACCG ccagggggcg ctcaggacac tagggggcgc tcagaaccac 3900
 cagggggcac tcaggaccat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gtcaggaca 3960
 ccagggggcg ctcaggacca caagggggcc ctcaggacac cagggggcac tcggaaaccac 4020
 cagggggcac tcagaaccat cagggagggt gcacagaacc accaggaggg gtcaggacc 4080
 accaggaggt gtcaggaca ccagggggcg ctcagaacac taggagggtc tatgaatcac 4140
 tagggggcgc tcaggacaca agggagcaact cagaaccacc accggatagct caggacacca 4200
 gggggcactc ggaaccgcca gggggcgtc aggacactag gggggcgtca gaaccaccag 4260
 gaggcactca ggaccatcag ggaggggtcga cagaaccacc accggatgtc caggacacca 4320
 gggggcgctc agaacactag gaggtgttat gaatcactag gggggcgtca ggacacaagg 4380
 gagcactcag aaccaccagg gatacgtcag gataccaggg ggcactcggg accggccagg 4440
 ggcgctcagg acacttaggg ggcgctcagaa ccaccagggg gcactcagga ccatcaggga 4500
 gggtgtcacag aaccaccagg aggggctcag gacaccaggg ggcgctcagg accacaagg 4560
 ggcctcagg acaccagggg gcactcggaa ccaccagggg gcactcagaa ccatcaggga 4620
 gggtgtcacag aaccaccagg aggggctcag gaccaccagg aggtgctcag gacaccagg 4680
 ggcgctcaga acacttaggg gtgttatgaa tcacttaggg ggcgctcagga cacaaggag 4740
 cactcagaac caccaggat agctcaggac accaggggc actcggaaacc gccaggggc 4800
 actcaggaca ttaggggca ctcagaaccg ccaaggggcg ctcagaagaa gcaggggtg 4860
 ctcagaacac cagagggtgc tcagaagcac cagggggcgc tcaggacacc aaagggcaact 4920
 catgagactg tggcaagggg gtgttatgaa ccacaggatg tgaccaagac accaaggggc 4980
 actcagaact gccagggggt gtcaggaca ccagaggatt ctcagaacca ccagggatg 5040
 ctcagggaaac tagcggtgc tcagaaccac cggaggacac tcagaaaacc agggatgtc 5100
 caggaaccac cagggggcgc ccacgacacc agggggcagt cagaaccacc ggggcattgt 5160
 cagaaccacc agggggcgct caggacacca ggggtatgtc aggacactag gggcgtcctc 5220
 gaaccaccag gggacgtcga ggacactagt aggttctcag aaccaccagg ggtatgtc 5280
 gacacttaggg ggcgctcagg aaccaccagg ggtcaccagg gacaccaggg gtcgctcagg 5340
 aaaccagagg gtgcccagga aaccagggg a gttcaggaa ccaccagggg gcactgagga 5400
 caccaagggg tgctcagaac caccaggggg cgctcaggaa ccaccagggg ggcgctcagg 5460
 cacttagtagg cactgaggaa ccaccagggg ggcgctcagg caccagagg gtcctcaggaa 5520
 ccaccagggg gggctcaggaa cacttagtagg cactgaggaa ccaccagggg ggcgctcagg 5580
 cacttagtagg cactgaggaa ccaccagggg gggctcaggaa caccagagg gtcctcaggaa 5640
 accagggggt gtcagaacc accaggggc actcaggaaac caccaggggg ttttcaggac 5700
 agcaagaatg gtcaggaca ccaggaggca ctcaggaccc ccaaggggct ttttggaggc 5760
 agctccatAT caggtacctg gggaggatga gtttccctt tccaccttgg tgattcctga 5820

cctggtaag caaaaagtctt ccccaggatc tcttacgatg tcttccttgt aactcatggt 5880
 ttctttcacc tataaaacat taacttagaa caggggttca attcaacttt taactctgcc 5940
 tattttcaga gttatactag caatgatata tctcagata ttttttttaa ttgtgtatat 6000
 tcaaatccaaa gtctggctct atgcacaatt ttttgtttt ctgtgctgtc agacacaccta 6060
 ttgttaaatgc ttttctaaca actcagcata tgcatagggtt ccagtttctt ttcccttcata 6120
 cggctgtttt tgccagatgaa acaccactt aagggtctt gtcctccact ttggccctg 6180
 gtgttctgtct tctcaaactt ttcacatctt ctcttttctt gtcaaaaatat tttatctcc 6240
 tcagtctcca tgcaggaaac aggaagtctt ttacttcct gtcctccatg tctggtaat 6300
 cagttcactt ctttcatga tcactgaagc caaccaagtt taggagagta acagttctcc 6360
 ttagaataaca ctctacctgc agaccctctg ccctcatcac acttttcttag ggtcctgcag 6420
 acataacccc cacccattcc tcttttccc taagtaccac agactaggct ctgcaactta 6480
 tgctaccctc tgtgtgtca gcccaggggc tcagtagtgc ttcatgaag tccaaatccc 6540
 taatgtgttt gcccactctc agaccaccct ccagcaagct gccattgtga ttgaatcttg 6600
 caaagcatgg gctgtttca gtttcttatt gctggatgtt ctttattata aaggcatatt 6660
 ggcaaaataac gactagagtt tggattgaaa attaacccca aaaagttttt taaaaagttt 6720
 ttcaaataga aaagttctat cctgcctagt ttaaaaaaat acaatgttac tttaatcaat 6780
 gatttaataa aaatttaagt gatgtttgtc ttatttagttt tcaattttat taataactga 6840
 ctgatattta aaaagtaaat actggctggg cgccagtgct cacgcctgta atctcagcac 6900
 tttgggaggg tgaggtgggt ggatcacctg aggtcgaa ttcgagacca gcctgaccaa 6960
 catggagaaa cccccctctt actaaaaataa caaaatttgc tggcggtggc ggggaagctg 7020
 aggccaggaga atcgcttcaa cctgggaggg ggaggttgcg gtgagccgag aacacgcac 7080
 tgcactccag cctgggcgcac aagacaaaaa ctctgtctca aaaaaaaaaa aaagtaaata 7140
 ccattgtaca cttaaagtaat atattggca agaatggcat ttacattcat tcaaaaatga 7200
 aactgcaaat acgagttaca ttcaattaaa taattttaaat aatataaaaaa aaaatgggtg 7260
 tgggttttg gtgttaata tacattcatt tttgcattttt cgggtatatg tgcatttgct 7320
 gggctgtgtt gtatgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtctgtgt gtacaactat gaagtttaaa 7380
 atatattatt aaattacgtt gttatattaa tccaaattta tcatgttaaa atattagaa 7440
 aaaaacacca gtagagaaat tacagagaac atcagcaatg cctacagcat ttacaagagt 7500
 cacattaata acaaacaaaac tagttcaat gtttagatat gacacatgca gtagaaaacg 7560
 ttcacatgtt attaacacaa aaatggtgc caactggaa aattataata cggtcatgat 7620
 attggctaca taaaatgcata tgatagtaat gcttttcatc catcaaatgc ttatgataat 7680
 gcttttcatc catcatatta tagatgataa aacaactcta taaaacacttc catcaactgc 7740
 gtttaatatg agatgcctca catcttttc taaaataat aacatctgt ccaccacttc 7800
 gatgatcatt tcaggattat cctctgaaat aattatccat aataattttt gtaacaatatt 7860
 tattttcaga agoctatttt ataagggtctt tgaactatta tttttatgt tggtacttta 7920
 tattttcacac acttttttatt tggaaataatt ataggttatac agaacaatttga taaggaaaat 7980
 acagtgtgtt cacatccatc tccaaagttt cactaaagtt aatatgtcaa aaaaacatgt 8040
 ggacatggga ctaatataatt tacattgata agtttctgtt tattcagtc tgggattttat 8100
 ttgaatttttgc ccaatttttca acagtttccct tttttccctt ttcttttctt tttgagataa 8160
 ggtgtcactt tcctattgtct ttttgggtt ttctttgttc aaccacacgtt accacatcaa 8220
 attcaagtccac catgttcctc tcataatcttc tggtaatca cagtttgggt tcctgctgtc 8280
 ttcccatgtt atattctata aatgaaaacta gtcaaaataag ttgattctgg tcacttatat 8340
 atttacctat ttatcacgt ttgtttgtc aatcacatgtt agtgcgaat tcgcstatctg 8400
 ttatagatgt tagcctattt tctatcccattt atccattttt taaatctttt gttgtgcctt 8460
 tttagaaaact gatcccttta coctatgtaa tatgccccctt gattcctgaa agtcttatgt 8520
 ctacattgtc tgaattttaac atagctaagc acgctttctt ttgcatttcata ttttcatggt 8580
 ccatttttc ctgtattttaa cttttctatg tagagcaat ttctgtacag agcttagtagt 8640
 tgggtcttgc tttttaaaatc aactataata attctattt aaaaactggta ttactatattt 8700
 tctgttaatt tctgttttaa tttggcattt tatgatcatg ttttatttctc tattaaactta 8760
 ttgttttagtt catcttttattt gaatattgtt ttggccctaa gatatacaat aagaattgtg 8820
 tataatcaga ttctaaattca aataacgtaa aacctcttca taggttgcattt agctattata 8880
 acttattctt ctaaacactc ttttcattcc gttgtcttag ttttatttctca gtttgcactt 8940
 atatgtgtca taaaatataaa tatgtgcatt ttttatttcttca catagacata tattagaaca 9000
 attaaaaataa taaaactac atttcaactt catttttca ttcttgcattt catgttttat 9060
 ttggatagat tcatgtttcg gatgtatattc atatggctac tcaccctggc agaaaatttg 9120
 ccaaagcacc tactgaagga tgaatgcact agcaataat ttttcattttca tcgatttgctc 9180
 ttacagggtt ttcatttgc ttttcattttca aatgaaaattt ttaatataata tagaatttcca 9240
 gtttgcattt aatttgcattt ttatatttctt gttactcatgtt attcattttt tttttccatgt 9300

agatggtcac acattccatt ctgtctggcc ttcattatacg atatttgcgt gtatctattc 9360
 agggtatat ttgcaattta tggatgccac aattatcaga gttgaagtca gcttctgctg 9420
 tccacagaga tttcaagttc ctcctatgt acttggtttt gtgtccctgt ttgatctgg 9480
 gtcttatat tttagttcc ccaggggaggc tgcgtgttgc agctgtggaa agtgcaccc 9540
 actgacagtt taaattgtatg actgtgtggt gaaggagggt ggacaaaagcg ggacttcctc 9600
 caacccctcg actgagtctc cttcttatgc aggagtagta agcatagttc tggggagttg 9660
 ccttccacat tgcgtgtcc ttaactcttt ccccagggtt ggaacgtctt ttcccagaca 9720
 caactgtttt tcaccagttt ccccaagttt ttacccacta tccttaccct aaagagtaag 9780
 gatttcttc ctgaggaagg agatgggagg tggttctgga tcaagttcc ttgggtgtcgt 9840
 ctgtttctt ttgttctgt tgacttcacc acagctcata tgacacatgc tttgggtggat 9900
 ttcccctgga ggttagtggag gtgcattcag gcattccaca ggagctgctg ttctttccc 9960
 cagtcacac cacaagacac cagatgagga agttgtccgt ggattttca agttctctag 10020
 gaaaagcttgc caagcacttag gcacatctaa caccattagt acatgcatac taaaaaaaaa 10080
 aaagtcttta agtatttctt ggttagtctg tttctatctc aaatgcacatc cagtggcacc 10140
 tgccctacgt acactagcag gtaggtcctg gttctctctg caggtcctta tcttctcaga 10200
 tttcagttt ctgtttgtt tggtgaaatc aactcagata tggtgaaatgt tttttctctc 10260
 ttttatttgc agctgttca gttcgttgc aatgagggtca gaataaaaatc acagttttct 10320
 catttttttc acattccac actgaatagc tgcttccgt ataaaaagcca gaaactgaga 10380
 gaacacatttgc aatatccattt acaggtgaat gttaaacaat ttgagatatg tttgtgtact 10440
 ggaataaaaat gctgcattac aatcaagtc tcaactcattt acataaaaaca tggccacatt 10500
 ctcaaaataat gttagggactt gaggccccctt ccacatctactg gcctctctg gggcccttagc 10560
 ctggccacac cttcttgca ggcagtcctt gacgccttgg gatccgcac caaaattttt 10620
 gccctggcag aacatgcctt actgtgtggag agtccaaatc gggcagccctt catgtgcaca 10680
 caccagcttca cacacttctt ccgaataactg taggttccacc caggccccacg taacttccca 10740
 catcaacttgc cagtcacatg tctgtatagg tgggttttgc ttttcttgc ccaccatttc 10800
 gtggagtgc gtccttccc cccaccccaa ccaccatggc agaggaagct ttgggtggga 10860
 aaaagccagg gcccgttcc tcagcgtccc gcacttgcgc taattctgca cagagaatag 10920
 cagatcatctt cacacattca gaaatcactt cttgttgc ggcatgaata cggcacccgg 10980
 gcctgtgccc acaagtgtcc catcccttgc gcaacacccctt ctccagtgtg accttgaaca 11040
 cagtcaccaaa cagggccccca cagacgcaat gcctctgcca ctgtggcgaa cacctgcagg 11100
 gaggcaggca cccagacacc cactagca cttccacagc tgccacaccc ccaacagccc 11160
 aggacagtgg attccataacc ttaaggagcc ggagaacccaa gtcaggact agtataactt 11220
 cccccagagt cagagcacac agtcttaggtt ttgggagctg agcaactggcc acctaaattt 11280
 ttccagaaat gaagccagg ggctgaatcc accttataacc acaatcaaaatc cctcaagggtc 11340
 atccaatagg gtaaaaagaaa ataaaaatgtt atccaaaggatc cagcaacttc aaagattgaa 11400
 ggtggataag cccacaaaatc tgagaaagaa ccagtgcaaa agtctgtaaa acaaaaaagg 11460
 cggcccttctt cctccaaaca accacagcac ctcttcaaca gcagttctga atggggctg 11520
 gatggctgaa atgacagaaaa cagaacttgc aatatggaga gtggaaatgt agatgaatac 11580
 agctattttt gggaaatactt ataaaatgtt ctccaaaaat aaagaaaacaa aatctactgt 11640
 agaatccagc agtctcactt ctggctatgtt atccaaaggaa aatgaaatca acatgtcaaa 11700
 gagatatctt cactccatgt tcacgttcat tgcagcatta tttaaaatag taaagatatg 11760
 gaaacatcctt aaattccat gaatggatga atgaaataaag aaaatgcata cagacacaac 11820
 agagtaatgtt tcaccccttataa ataagaagga aaccctgcctt ctgtgacagc atgcatgaat 11880
 ctagaggacc ttatgccaaatg tgaacacaaggc caggaacacg ggaagagtc ttcatgattt 11940
 cactgtatattt attaaagcag tagacttgc gaggtagat agaatgttgg ttaccaggc 12000
 ctagagggtt ggactggaa agggagatgt gggttaaagt gcacaaacgtt ccagtttagac 12060
 cggaggtata agttatgcctt ttcttaatgc tgcgtgtca actatagctg ataaggtagt 12120
 atatattttca aaattactaa aaaaataaaac attagaattt cccccactaag aatgataaa 12180
 ttgttgaggtt gatgaatata agcggcttgc gttacccagt tcataatgtt tacatgtatc 12240
 ataactaaac aacatatgtt ataaatataat gcaaaaatattt ttgttaattt ataaataaaat 12300
 aagtttcata tttaaaataat tacattaaga aatgaaacag aaacttttcag atttcaagaa 12360
 tattttataat atatataat atatctttaa acaaacttgc aacagaatat agaaataatg 12420
 ttacgacttca aatggaaaag aacagaatttca aataaaaaactt ggctaaaaga aacaacagct 12480
 gcatcattat agaaaattttt ggaataatca gccatataaa gatttctcaactt ctctttagaac 12540
 tagaattccg taggacttgtt aatttcttgc gacctgggtt ggaggccaaaa ggaagaacag 12600
 ctaatggtga ttcatgttgc ttatccatgt tgcgtgtactt cagcagaaag 12660
 aaaaagaagaa aagaaagaaa gagaagaaaga aagaaacaga aagaaagaaa gaaagaagaa 12720
 agaaagaaagaa aagaaagaaa agaaagaaag 12780

aggaagaagg aaggaaagaa aagaaagaaa gaaagagaga gagggagaga gggaaaggaag 12840
 ggacagcaga agtcatttg gtgtgtgta aagcacaatc cttgggctcc cccacatcca 12900
 tctctactcc agtcccatac atgtccagca aatacattt ctaagatgaa gtatTTaaa 12960
 ctTTCTaaat cctgctagaa aaccCCTCAG ctCTTCAgT ttGCTCTAT cacttgaatt 13020
 attgaattaa atctagttt tgtggccta tcaataccat aagccaaaat aacacatgaa 13080
 gaaattgcac tgagacacat gaaaacCCtC tgaaagCTCC ataatttcaG atctgcattc 13140
 ttatTTCCCc gaacctaatac cactgaatAG agactcagaa cgaggTgatC ttGTTCCtGA 13200
 acgtgcacag agCCAaggAC atccTGTCTG tctggAACAG cTCAGGTTG ttCCtGTTc 13260
 tcctagagga tataaaatCT tgaggtaggg aaaaacAGCC aggacacCC tgggCTTTgt 13320
 tcttCTCTCC CCTGGAGGCA ggATGTCCTT cAGAGCTTG tCCAGTGGG taacacAGCT 13380
 gCTgaggTgt acaacCCACg tggCCTCGTT ttGgtCactt ttGcatGGTg agCCTGCTT 13440
 gcaccatggc CTACAATATG cgtgtgtAAC taatCTGTCT CCATCTCAA aatGACATTa 13500
 ttccacatca aatctAGTGC aggtgcCTCA cacAGAACAT tCTCAATTAC CTCCATCATT 13560
 cataAAATTG atGCCATTAA ttTCAAGTAT acataCATCA gACTCATTa acgtattGTT 13620
 attCTCATTG ttGAAACAT aactttAGA tCAAATAATT aacaATAATA AAAATAAAA 13680
 ttttGAAGTC aggTAATGtG atttCTCTAG ttGTTTCTC tttGCTCAGA atGGCTTGGG 13740
 ctgttCTGCA tCTTTGTT ttCCACATAT attttAGGAT ttttAAAAA ttTCTGTGAA 13800
 gaatATCATT gttGTTTCA taggATTGT actGAGTCTG tagATTGCTT taagtattt 13860
 ggacatttta acaatATTGA atCTTGAAT tCATAAACAT ggaatATTGT tCCATCTTGT 13920
 gtcCTCTTtA tttCCTCAAT gTTTATAGA tttATTGTA gTTTTTTA CTTTGTTCAT 13980
 tacacATTGT atGCCTGTAC caAAACATCA catATACCA acaaATAGAA atATATATAC 14040
 tattATGTGc ttATAACAAT taaaaATTAT gtATGTATAT tGAATCTATT caAAATCAGA 14100
 aactATTCT ttttACTGTT tgTAAGGTCT tGTCtCTAGG CTATAAAAAG aATTGTTAAA 14160
 actcaACAGA aAGCATAATA tAAACAGAA tCTAAAATGA GTAAAATCT GAACAAACAC 14220
 CTCACCAAGA AAAAATGTA tCTGAAAATA AGAATATATA AAATTGTTCA GTATCAATTG 14280
 tcataAAACTG atACTCATAT ttACCAATAA caAAAGTAA CATGATGTAT ttCAACAGAA 14340
 ttGATTCTCA aatATTGTA tactCATACa gTGAATACT ATCAGTCATA AAAACTATGG 14400
 gTTATTAAATT cagaAGACAA cATTtAACA tttttCTAA gTGAAGGAAG atGGACAAAAA 14460
 gagactaAGT attGTACAAT tCCATTCTAG AGACCTGCTA aATACAGTAA aATTAAGG 14520
 attttAAAAA cAGGTTGTG atAGGCAAGG CTTTGGGGA aAGACAAGAG ACTGACTTGG 14580
 caaAGCTCAG gggatTTTT taggTAAAA caAAACTGTGT gCcATTGTGA tATGCTTAAT 14640
 ttCTTATTAT atttGTTCAg agTTAATAGT gTACGTTCA ACCAACTCGG TGATTtTATA 14700
 ttttCTATTt GCTGATAGAG ACATGTTCAt ttttGtCAAT CACTTGTCTA AATGTGGCTG 14760
 agaggCTGTT gaaATGAACG CTGAGCAAT gTATTCACCA aATCTACAAG AGCAAAATTAT 14820
 ttGCCAATTG CTGATTGAGT gggGTCTATA atGTATTGTA gATTGGGTGT gggGATGTTA 14880
 ttGtGTGAGA tCATGATGTT tagACCATGA CACTCTCTGG tgAGGGATCA CTCATTCAtt 14940
 GCACATTAA tGAAAGGCAg GTAGGAGGAG cAGAAGGGGA tgAGTCACAC tCCTGACCAC 15000
 agccACAGGT tATTGAAGGC AGAACTGATG TAATCCCTCA AGGTAGACCA CTGCCCCCTCC 15060
 aaggTgACCT tATCCTAGAG ttGACACACa tCCTGGGACA CCAGAGACAA CTCCttCTCT 15120
 CCCCTTCTC tGCACTTCAG CTGGAAGCAA CTGTCTCACC gAGCACCTG tGTTAAGGAA 15180
 tGAGAGTCC tGTTCCAGtGt GTGAGGGCCC AGGTGCAtCC ACTTGATCCA GCACAAGAGC 15240
 aAGAACAGCC tTCCAGAAAGA tGACATGCC TGAGGTATAA CCAGCTCTCA CCTGCTGCAG 15300
 CTTCCtCTGA atAAAAAGGA aACTGTTGAA ACTTCCTCAT AAGTGTCTG CTGTGCCATT 15360
 CCCTTGTCC CCACATGTtC AGTTGTGTCT GTCCAGATGT CACTTTGTG TAGGGAGATT 15420
 agggTTCTGC tTCCAGTACtC AGAACACACa TGACCTCTTA gggACTTCA gggTTTGTCT 15480
 gACATATGTG atGATCTAA aAGTCATTAG CTCCATTtCT ACATCAAAAC AcatCTGAAC 15540
 caaAGGAGCA CATAGGCTCA gGCCTGTAAT CCCAGCACTT tGGGAAGGCC AGGCAGAGGA 15600
 atCACTTGAG GTCAGGAATT tGAGACCAGC CTGGTGAACA tGGTAAACCC CGTCTCTAC 15660
 taaaaaatAT atACAAAAAT tGACCTGCG TGTTGGCACT AGCCTGTAAT CCCAGCTACT 15720
 tGAAAGGCTG AGGCAAGGAGA ATTGCTGAA CCCAGGGAGT GGAGATTGAA GTGAGCTGAG 15780
 atCGCACCAC tTCACtCCAG CCTGGGCGAC AGAGTGAAGCC tCCATCTAA AAAAaAAA 15840
 atttATATAT atATATATAT atATATATATA ATAATAAATA tATATTATAT ATCATATATA 15900
 tATTTATAT ATATATATATG tATATTtTA tATATTATAC ATACATATCA ATATATGATA 15960
 tATAATATGT ATATATAATA tATAATATGT ATATCATAAT ATTATATAAT ATGTATATTG 16020
 ATATATATAA CACATATATA tTTTGATA tATATATCTC CAAACCATCT AAATATCAAG 16080
 tATTTTAA tCCATCTAAG AGCTGAAATT GCTGAAAAAA CTACTCCtC CAAAAGCTGT 16140
 agAGACAGGC ACATCCACAG TCACAGCAGA gACTGCTGA CTTGGAAGAG aAGCTCCTGG 16200
 agACACATTG GTGAGAACAT tTACCTGGTg ATTATGCTGA ATGTCTGGAG gACAAATGTG 16260

gactaggggg agggtgagca ctccctagagg ctgtacaccc cacacttgc tggacttgcc 16320
ctccaggccc ttccaggttct cgtggaaagca attaaaatag attccctata gccatgaact 16380
ggggaggagt aatcacggag aaaagatgca caaaaaagact ttctagaaa gctcatccaa 16440
gggaaggatgat tcctccaaat cttagttt gtgggggaag gaaaatacttc caaattacag 16500
acccttcctc ctccagcttc ctctatcactg caaatgataa aattagccaa gaggagtcag 16560
attcaaggcg gtagccctgg gtgcagcact tgcaagaagg aggaaagaga gaaaatcagc 16620
tgttatcactg gagattccct gtgaagggtca ctgctcaggaa gaagaggcga acccaaaccag 16680
ggagagtc当地 ctgttaaaaat ataccatgt cccttgcggcc acacattacc tcctcaacag 16740
catcattaaat atgattaaa gaggcagtg tgattgttt agatctgtt gagaaaagaaa 16800
gtcacatact gaggcctagg gtcagggtcg gcggcacttc cctgtgatgaa gatactacga 16860
agaaggaaaa attaggggtc cataactgtg aaaatcagcc acagtgtgt tgagaatgtt 16920
tgtgtttgtg tttctgtgtg tttagttagg agtatttggaa acagcggacg tggagtgagc 16980
ttaatocac atccatctgc agcttcaggt attctcagat gcagtttattca tctgcaagag 17040
ccgaaatgag aaaagagccaa cctccaaaccc ccccaaggtt tttagccccc tttgtttcca 17100
gtgatccagt gcatctagac ctccaggaaag tggactccct ggtgatttta gcgattctc 17160
tcttggagcc accctgaaga ggacattggg ttccaaaggccc cccattcact atttcaagaa 17220
gtgggtccat cagctcatgt tgcactgaa ggagcattct gagccaggcc acagtcactt 17280
cctagtgagc tacagaggct gagagaaaaa tgctctgtga gacccaaatgg gaagctccct 17340
gcagtgcaag gtctgggtgg cagggagcgc tagggcctcg cccagcacag gctgcagccc 17400
tggagcaggt gcaagggggg ctggggaggg gttccccc gggctctgat tcttcccttt 17460
ctcggacaaa catgtttaa taagttaaac aagacttttag taaagactat tgatgtgtct 17520
ttgtgtctt cagatacag tictatttggt aggatttac taacctaaca agtcaatgag 17580
aatcacatgt aaaaggagaa atttctagga ttccagata tcttaatagg taggagatgg 17640
agaaaaaggaa tggtttattt aattcagtgc ttgccaatct taacagagac agtagtaaga 17700
catgcagaaa gcaagccca gaaaagtatg aagggtgtcaa agtgcattt aagtatgggt 17760
tcacttggag gaccatgttc tgccggaaact tgttttcage agacaatcta ttttagcaga 17820
gttctggca tacaagggga cacacatcat taaacaagga ttgggacagg gacttcagcg 17880
tcccactgtt gcatggccca taaattatgt gtgttctt tctcatctt gatcaagtct 17940
agagctatga aatagtatcc ctcatgaata tgcaaataac ctgagatttta ctgaagtaaa 18000
tacagatctg tccctgtcccc tgagagcatc acccagcaac cacatctgtc ctctagagaa 18060
tcccctgaga gctccgttcc tcaccatggaa ctggacctgg aggatcttct tcttgggtggc 18120
agcagccaca ggttaagaggc tccctagttc cagtgatgag aaagagattt gttccagtcc 18180
agggagatct catccacttc tgcgttctt ccacaggagc ccactcccg gtcagctgg 18240
tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagccctg gggctcagt gaaggtctcc tgcaaggctt 18300
ctggatacac ctccaccggc tactatatgc actgggtcg acaggccctt ggacaaggcc 18360
ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggggcac aaactatgca cagaagttt 18420
agggcagggg caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gaggtgagca 18480
ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agacacagtg tggaaaaccca 18540
catcctgagg gtgtcagaaa cccaggggag gggcagctg tgctgggct gagaatgaa 18600
agggatttattt attttaatg ttgtttacag tatgtcatta ataaatttggaa aaaaagtaac 18660
aatagaagta tatactctaa ttatatggaa actttttttt ttcagttttt tcattttttt 18720
ttttttttt ggtttgttt tgacagatgc tcactctgtcc acccaggctg gaggttaacg 18780
gcacaatctc agctcaactac aacctccacc tccagggttc aagcaattct cctgcctcg 18840
cctccagagt agtgggattt acaggcaccc gccaccatgc cccgtgaatt tttgttatttt 18900
tagtagagac ggggtttcac catgttagct aggctggctc caaaactgtc atctcagggt 18960
atctaccctc ctccagctcc caaaagtccctg ggattacagg cgtgagccac tgccctggc 19020
ccaattatata gggaaattttt tatataatata tcaccctata agcaaaaattt atggaggagg 19080
aaaagctcta ctgaagaaaag ctgataccgg catccccatg aaagtatctg tggagaagta 19140
agtattaaaa tcagttgaat aggcaaggca tggggctca cgcctataat cccagactt 19200
tgggagaccc aggagggtgg atcacaaggt aaggagttca agatcaggct gccccaaatg 19260
gtgaaacccc ttctctacta aaaataaaaaa gaattagctg ggcgtgggg tgggtgcctg 19320
taatcgcagc tattcgggag gctgaggcag agaattgtt ccacccatg ggtgaaggtt 19380
gcagtgagcc gagatcacgc cactgcactc cagccctggc gacagagtgaa aactccatct 19440
caaaaacaaaa caaaaacaaaa caaaaacaaaa aaacagttga ataaagtacc ttagagtcat 19500
ctgttcaatt aacatgttta actccaaaga aatactgaaa atatttccca aaaaggaagt 19560
gccattttac gttccatcca acagtgaata agattttctt ttctggagcc ttgtcagtat 19620
tcactaatgc tttctgtgtc agccgttgc atattatgtt aatagtagt cagttttaa 19680
tgggtgtttt aaatatacatt atcttaata caaaagtctt atgaacactt ttttatacat 19740

tgttttatga ggtgtgttgc cagatctatg tatgccagaa atgcctggca gcgtaattt 19800
aagcacactg tgagaatgac cctatagttt atgaagaatg tatgttcaga gctctgagct 19860
aagaaatcca ggagctgtca acccagaagt ttattcctt tctgtgaagg acatctgaat 19920
ccctggctta teccttgaa cacaggatgt ccaggtgatt gatgctttt gtaaatctg 19980
gaggttgcta ggttagagggt gctaagtcaa aatcataata taaactacac gtgttttaca 20040
aatggtagtg gtttcttgtt ccaacacact tttcctggc cacattgtat gcaagtcctc 20100
aatacacccct aggtcttgc catgggtctcc aggtcttc ttcagcctt tgacatgg 20160
gccatgccta ttacagtcaa taggggtcta gcatgacaac tggtaggccc agaacaagg 20220
caaagaaaat cctgcaagct cttagacaac agtgtcaagg aaggggagac ctgtgggaa 20280
atcccaggca ggcacatgcac atctctgtgg gccaaacago tgcaatcctt gatggatggg 20340
gccccgtcga tgggtacggg gatgcctcca aaatgccaaa agttctggag gacctgttgc 20400
ctgaggtgga tggacaatg tgacaaagtg acagtcagat tcctgagctg tggcagctgt 20460
tggccactcc tgactgcact ctgagcaacc actgaggcag agctcattgc acaggctagg 20520
gtgtgtcagc cacgagaaca gttgtacta taatgagatg ccgcctgtag ggataggata 20580
gcaatttggaa gaccattgtt tatttggtag gccatttaaa gtgttgcga ctgcccacacc 20640
aatgcatttag gactactatg actacgtcat cctgggagcc taagtctgg cgccgatgt 20700
agagctccag tgggaaggag atgaaggta ggtgagtc ataaaggtt ttgctctgca 20760
gccccgtctt tgctgtctca ctgggtgaac agagaatggg aggtcaatgc ggacaaagtc 20820
cagggtccag gcttatactg caaatactt ggtcatctg gttacataag actatagtt 20880
ttccatattt catcatagat aagataagat gcaggctac tcatgtccca ccacacaaa 20940
gcagttggaa acctcccaag gcctctggg acattggcga tcctttattc cccatttcgg 21000
caaaccctt gggccccat ggcacttaga caagaaggty ccccactgcg actgttccaa 21060
aagggaggat gagggtctg aagaagctga agtcacagtg aaatgaatac aaacottggg 21120
agttctagtg cagggacagc cctgtgaatt ggtatgtgc agttacccctg aggggtttag 21180
gtggggactg tggtaaaggc aaggacataa gtgtgtgtcc ctaagaccct ggtctcaaag 21240
acagaaggaa gctgaagtga gataactgt ttaggagtag caactgcact acatgtcatg 21300
ccttacaggt gtaggatgtg acaaagaggg ccactccaca tccggaacaa cctttagcag 21360
gctggctaaa ggatgccttc cagacacaaa agccttgaa tgccaggaca cagtctgtag 21420
ccaaatggta ctgtgtgttgc tcaccaccaa cataaaagtg gccaactgt gccagcagaa 21480
gttagccccca cagaactttc cccacccat gagaaggcag tgccaccacaa tgccgaattc 21540
caccactgtg gaattggggg agcttagaat tgattcaga cacaagggg gagagtggat 21600
cacagggtgg ctctctatg ggatagggg tggagagttatatactctt gactcaaga 21660
tgtagaaaaat gacacccatc acaaaccatc cagccctatg atggcacctt tatgtaagt 21720
ggttgcagggc tccaaaggggg cccgggtccaa tgaggaagat gccccacag ctcgttctca 21780
atggcagact atagaagagt tgccaggatat ctctgtggag tgagatgag gcatgctaat 21840
tatgtgaga attattgaag tccaaacaat gaattgtta ctgcaaaaata aaagctacag 21900
ttatgtattc agtgcctacc caatggcatg gtgcactgtat ttccacgtt aagcccoctgg 21960
gagggcagcc aacatttcat gtgcccagg tagttgtga ctttaggagaa aagaagaaaac 22020
tgagtaagca aggatgcac cctactgtga tgaagaacaa tggcacaaa ggaagagaga 22080
cagccaaaggc gccagtcagg gtggccagac aacgaatgtg ctctaaactgg caacacctac 22140
cagttctctg gcccacatgc ggcaataggt ggttatggaa gggccacggg agtcagaccg 22200
gttgaactag tgatacgcacc tggggactg ccacccagac cctgtgttagt atacacagct 22260
tccatcttag aacacatgag aatggatato ttctttaggcg tgaccctcca aacaacggcc 22320
agggaaattcc aacggagagt tagagtggt atatgtgtga ccaagcagaa ggcaaaactgg 22380
atgccagtag agctgccaac ccatggggag tcccacagct ggagcaacac caccacccct 22440
gggaggggaa gatgatccaa tcatgaagat tggtaaggag ctgcccagg taggcattag 22500
gaggccactg catgttctt atggagaatg acatggagtt aaataaggtg gtctcccgag tgaatgcagc 22620
tggtaat atctcttcca gtgtgacgag aataggagag gtgttagccca cgtagcattt 22680
ccttatctgtt ttagtcaata ccttcttgc catttctgtt gcccagagt caagatcaat 22740
ttgcattaaac cttaaaaagaa caatggactt ttactgtctt gttccaggaa tatttacaca 22800
gccccaaatct cacagcttag tgacccttca cctcagtcga tggctgtacc caaaggggat 22860
acatgttttca cactacattt gtttatcat gataaccctt gagtctttt tcagcttata 22920
aattacagcc cctgtcttgc cttttttttt gttctactt gctgaataga ggtgggagg ttaatacaga 22980
caaaatccag ggtccaggct tattcgtcaaa atagttggt tcattctggg gggtaaaact 23040
aaagtcatc catctgcctt catagataag gtgcaggctt acccagtc caccacaaca 23100
aagcagctgc aaactctcaa ggccttctgg agcatcagtg tcctttattt ccttttattt 23160
qacatccctg aaggaaqqctq ctatggqaga ctgtgtccct cctaaatca tqtqctqaq 23220

tcccaaccct tggtccttca gaatgaaatc atacttgat tagtgtcatt taaaagagggt 23280
 aataagttaa agtgagatc ctggagtggt gcccataatgc aatctgactg ttgttataag 23340
 aagaggaagc aggagggagg gtgcacaggg cccgagggac ggccatgtt ccacagaaca 23400
 gtgagaaggc gccccatctgca tgccagggag cgagacctca gagaaacccc acccagctgg 23460
 cagcttgate tttaggctttc atccctccata agtgtgagga aattgggttt gtattgttaag 23520
 ccatccgatc tgggttattt cgttataaaa gccctataaaa atgaatacag taggtatata 23580
 gagagcttct atacattgaa aaagtccgtt gcccagaaaa acctagacac tccctgttcag 23640
 acctgagcag ggtgtatggac ctgccttggg acaggagagg ggaagagatg aacccagcac 23700
 ccagaccagg ctgagcccat tcctcagcag gcccgtccctg gcccggagct tgcacaggtg 23760
 tgaagagcc tggcttggc ttcaagggct catggagttt gacggagaat ggtgttagact 23820
 caagaacaacg tcatcggtt gcccgtgtt atctgaatgg gatgtgtttc taggggtgtc 23880
 tcatacccaa agaagaatta atcaggtctc ttgggtctaaa aagaggttgc ggcatttgc 23940
 tgttataata actgtggtgc gacagtaaat tatgttaaac tgcttatggg aaggcacaat 24000
 gggaaagaaac actttgttac agaaggaaaa aaaaggtgtat tattaaatg aggtgcctt 24060
 gaaggtcacc atgccaagag gagcccatca catgatagtg ctggcttca tggtcaggag 24120
 atcaggaggg tccgtccgtt ggctttatg acaccctaga cagagcttagt agtgtatgt 24180
 atgaatggag gggaaagtggc gagagggggag gccaaatgtt tgggtggaaat ggagggtcac 24240
 tattggagcc attagggaaat acacaagcat gaattatgtt ggaggacaga acagtgttcc 24300
 tggggaaatat tgggttgc ttggaggtgc tgaacatataa ggagtttac tggccttagt 24360
 tctcaaattt tcttagactt ctggacaacc cagttttaaa tattggaaat ataggtaaga 24420
 cacattcggtt attaaaaatt attaagagaa gatgttagaa gaaattttaaa gtaatccatt 24480
 tggttatgaa aatttagttt cagcgaactg tgatgtccgt ttcttacttg gaataatgg 24540
 atgttaagtca tttagtcatct caacgggtca tttttccata accatcaatt acaaaaactgc 24600
 tggataattt cctgaatttc ccaccataga aactgacccctc acatttccctc aatgagaaac 24660
 tggcagtccc gttgatccag cctcggttccc cccatcaggg attttgtatc tctgtggacg 24720
 tggcgcacag tgctgcataat ccatcggtat atggcctcag gaaaggcgc agcctatcca 24780
 tgcgtatga agcttactta ggggatgaag cccgcatgtt ggggtgagcca gtggcaacag 24840
 ctgaaagaat caactgcctg gtgtatgtt cttttatgaa aacaagccca gggcctcttg 24900
 cattttctgttattagatc tctgtgttccat atttttatttccatttgcctt gaaatttgc 24960
 catataattt ccttggaaatca ttacaataaaa ctgatggaa agttaactgtt cttcctgggt 25020
 aggttaaaaat gagggttcagg tgcataatgtt gacagacccg agacatggat gcatagcaaa 25080
 ctttgctca ccatgggttc tatcttagttt agggaaactt ctgtacccctc ctttagatgtt 25140
 caggcactcc attgaggacc ctggcataac attttttttt gacagaccat agctcaaagt 25200
 atagaactgg atactaccatgggatgata ctattactat tttatctttt tcttaaaaata 25260
 tactcttcca tctgagggttca aatataatcc agatggtaga acttattgttca gttactacag 25320
 catttttagca aatcaaaaacg cgcagaacaa acatatggac agatggcagg tatgttttcg 25380
 gaatcgtaaa caagttcgtt atgactgtt aaccaagggg tggctcacga gggctggaaa 25440
 cctctcacaa tggaaacaaca caatgggat ctttggaaatg tactctgacc tccctgggtg 25500
 ctggctgata tggaggctga gtcctatgtt gaaagccaaa ggaatttctg caggacgtca 25560
 tcatgccaag cacagccgtt acctgggtcc cagcccttt cacacgttca atggtttagat 25620
 ctttggggaggaaatcaaaaat gccatagttt aatatcaac ccatggggaaa ggaaaactgt 25680
 tttaaaaatgtt taaaatatgtt gttgtggcctt acactcagaa aatctgttgc tttcagatgg 25740
 tttctcagtg gcaccatgtt gtttcaagttt gctatttcatt aagtttctca gtggaaattac 25800
 cagacataga ataaataaaaat tggactgtt taaaatcaac ccatggggaaa ggaaaactgt 25860
 gtaaaatacag cagagggaa acatgttca agggaaaaac aatctccaga aagtattgtt 25920
 aaagaaaacag agggcccttt tccagccagc gcccggat gggcacctt cgggacaact 25980
 ggcacaaggc cccgcaaaatggc gggggcaaga gaaggccctg ccacaagaag cggaaagtatg 26040
 agttggggcg cccagcttcc aacagcaaga ctgacccgtt cccgcatccac acagtccgtt 26100
 tggcggaggtaacaagaaa tactgttccctt cggggcttggaaat ttcttcttggg 26160
 gtcctatgtt ctggcgtt gaaacaagggtt tcatcgatgt tggcttataat gcatccaata 26220
 acgagctgtt tggactgtt accgtgggttga agaatttgcattt cgttccatc gacagcaccgc 26280
 cctaccgaca gtggtacggag tccctactgtt cactggccctt gggccggcaag aaggggcc 26340
 agctgactcc tggggaaatggaa gagattttaa acaaaaaacg atctaaaaaaa attcagaaga 26400
 aatatgttca aagggaaatggaaatggcaaaa tgaggactt cctggggggag cagttccagc 26460
 agggcaagct tcttgcgttccatggcttca gggccgggaca gtgtggccgc gcaatggct 26520
 atgttgcata gggcaaaatggaaatggacttccatggaa aatcaaggcc cagaaaggca 26580
 aataaataatcc tggggatgttccatggaaatggacttccatggaaatggacttccatggaaatgg 26640
 aaaaaaaaaaaag aaagaaaaaaag aaacagaggc atcacactta ctagaaaaac atattctatt 26700

tcatatatta tggggatatg acgtgatgtt ttgacatatg cggcattgt gaaattatta 26760
 aatcaagtaa ataaacatgt ccatcacctc acataacttat ttttatggt gtaaacgtgt 26820
 aaaatctact ctcttatcaag tttcaagta tatagtacat tagtacatg gaagtcacca 26880
 tgctgtcaa tagatctca aacgaattcc ttctatctaa cccaaactct gtacccttc 26940
 accaacgtct cagcttccac atgccttca ccccgcccc tggtaggcac cattctactc 27000
 tctactctga gttcaacatt ttttagattgc atgtgtaaat gagatcatgg agtaatttt 27060
 tatacctggc ttatccact caacataaag agtcaaatgc tcaacatcac taatcatcag 27120
 gaaaatgcaa attaaaacca cgataagata tcacctcaca catgttacaa tggcttagtc 27180
 tcagtctgtc ttttggtac tataaccgaa taccagagac tggcaattt ctaaagaaaa 27240
 ggaatttatg ctatggc cttgagtcag agaagtctaa tatcaaggca ctggcatctc 27300
 acaaggcct tctcaactgccc tcatctcaca gcagagggtgg gtgagcaaga gaccattttgt 27360
 ccacgagaga aaagagacca tcttttattt gaaatttcaact cctataataa ctaacccact 27420
 ccattgatag tgacagtaat ccattcatga ggacagagcc ttcatgactt gatcacataa 27480
 taaaggccc acctctcaac actgttgcatt taaagattt ttccagatcc taaaactttgg 27540
 gagacacatt taaaccatag cattccattt ctaatatcaa aatttatgtc cttatcaca 27600
 tgcaaaatttac attcattcca tcccaattgt ctccaaagtc ttatccagca tcagtgc当地 27660
 agtctgaagt ccaaagtctc atctaaatca gatatgagtg tgactcgagg cacaatttt 27720
 cctgatataa attgttccat tctgcgagcc tataaagtca aaacaagttt tctactttca 27780
 aatacagtga acaatggggc aggtatggg tagaaattcc cattccaaag ctcagagaga 27840
 ggcaggaga aagcggtgcc tagtcaaaaa cccacaggg aaaaaaaacat taagtctt 27900
 agctggaaaa tcatccttta acacggcatc ttgtgcacac tgggagggg gatgggcccc 27960
 caaggcctcc ggcagtctg cctctatata tttctgggt tcagtcact cagccgctct 28020
 cacaggtggg actctcaggc ctctagctc cctaggctga ctggaaactc tttgtggta 28080
 ctccaaaccc acatttctgc ttggcattgt gctaaggcc cagtggtggg actctgtctc 28140
 tgcaacaagt cactgcccga gaccttaggc tgcctttagg ctgcccggaa ctttagggcc 28200
 tccacagcat ttttgcattt cttagtggag aaagccatgc cctctgggtt cttgtattct 28260
 gcacacctgc agaattaaca acacatggat gccatggaa ttgatgactt gtaccattaa 28320
 agtgcgtggct tgagccacac cttagtcctc ctgagccaca gcatggcag ccaaggatgt 28380
 ctgtgcctgg acaccggaa cagagtccata aagtgcctgc tagaagtgcag gccatagatt 28440
 tccttcaaat ttctccacc atataacctc gttcatggct ctgaacttcc accttacaga 28500
 aggacctagg gatgaacaca attcagccac gttcttgc accttattggc aaggatggcc 28560
 tttgtccat tttccgatga gctattctc tttttctct gagacctcat cagaacggcc 28620
 tttattgtcc acggttctac tgacattctca atggtcatca cctaaataat ctctaagaag 28680
 tttcagaatt tcctcacagc tctttcttc tgagtcctca aaagaatcac ctctagtgtt 28740
 ctattcaggc caatccagac tttttatagt ctgatcctcc aaattattcc agtctttgtg 28800
 cattactaca tccacttctca cattttgggg tatttttat cgcacacagcc ccacctctt 28860
 atactgattt ttgcgtttag tccactttgt ggtgcataatgta gtgaatacca cacactggct 28920
 aaagtataag gaaaagaat ttattttctc gcagctctag aggctggaa gtcaatata 28980
 aggtgttagc atctggcaag agccttcttgc ctgtgtgtc catgtggaa gcaggagagc 29040
 aggtgcgaag gatggaaagg ggtttaaact catttttaa tgagaaaccc aggcctgttag 29100
 taactaatct gctaccacaa tgagtaaccc actctgacca taatggcatt cattgcttca 29160
 tgagggcaga gccctcatga cctaattcatt tcttaacatt cccacctctg gacactatgg 29220
 aatttggat taagttccat atacacatcc tttctaaaca gcaggggctt ttaataggt 29280
 tgaccaccca aggctgcagg aggctctgaa gcagtggct gaggttggct gtcctttgt 29340
 agaatggaga gaagtgaact gactcatggc gacacaagta gatgaggtaa aggcattcat 29400
 tgcttcatta catggatggt gaggtcgattt gacggcatca acggattaaa gatggtgcc 29460
 aaacccgtctg aggtggagac cacggggagtt ccatcagaaa tggaggacac gtcaccaataa 29520
 atggtgcttc atttccctgc aaacgagaag aaaccaaaa acaaaacaca acatcatagt 29580
 gtacactgag cagggatgt agagaagagt ttccataaggc ataactgaca gagtggagaa 29640
 gacacacaaa tctttgcattt atgcttaacat ttggactgtg gtttcattat ttcttattaa 29700
 tattttactg aaatatcgtt agaaggagac taaaatgaa gtgtgaaaag ttaaatggg 29760
 ttctgtctt atgtcctt cagatgagag gaacttagggaa attccaggaa agaaacaata 29820
 atagctgctg agcaaggctt ttgcaggcga ggacaaggaa tcccaaaaaga gaaaacggaa 29880
 acctcagctt cacttgcattt ctgctcctga gcccaggctt gacgcacccc tgcgttgcct 29940
 gagtcggccctt ccgttaggttc tgagcatccc ttgggtgcgtt ggcggccctt ggtgggtct 30000
 gagcccccctt ggtggtttctt gaccccccgg cttatgtctt gatcccttccctt ggtgggtctt 30060
 gagtcggccctt gcttagtgcctt gagcccccgtt ttgggtgtctt agtcccttccctt ttgtgtctt 30120
 agccaccctt ttagtgtctt aggacccctt atgggtgtctt agcccccagt tagtgtctt 30180

gcccacccat tagtgtctga gccccccctgg tgggtgtctga gcacaggaga gctcctctga 30240
aggaagggtc tacatgggga caggcggtgct tgcttcaggg aagggtccat gtggggacag 30300
gtgtgcttgc ctgaaggaag gttccacatg gagacaggtg tgcttgctc agggaaagggt 30360
ccacatgggg acagggtgagc ctgtctgagg ggacagaagt gcttgcata aggaagggtc 30420
ctcatgtgga cagggtgact ctttgaggg aagggttgcac ctggggacag gcatgcttgc 30480
ctgaggttaag ggtccctctg gggacaggtg tgcttcctc agggaaagggt ccacgtgggg 30540
acagaggtgc ttgtctaagg caagaatcca agtagggaca ggtgagctcg tctcaggaa 30600
gggtccagg ggggacaggt gtgctcatc gagagaagcg ttgaagtgg gacagggtgt 30660
cttgtctcaa ggaagggtcc atgtggggac aggtgtgcta gtatcaagaa agggtccaca 30720
tagggacagg tggcttcctc tcaggaaagg gtgcattgtgg ggacagggtgt gcacatcgga 30780
gagaatggtc cacctgggg aagggttctc tgccctcagg aagagtccac ctttcaggg 30840
aagaagtgtc ctctctctg ggaagggtgc acatggggac aggtgtgtt gtctcaggaa 30900
agggtccatg tgggaacagg tgagctcatc tgagggaaaga gtccacgtgg ggacagggtga 30960
gctcatctga gggaaagggtc cacatgggg caagtgcac gctctgagg aagggtccac 31020
gtggggacag gtgagctcg ctgaaggaag ggtccactt gggaccgtg tgctcctctg 31080
agggaagggt ccacgtgggg acagggtgtc tcctctggag ggaagggtcc acgtggggac 31140
aggtgagttc atctgaagga agggtccaca tggggacagt tatgctccctc tgagggaaagg 31200
gtccatgtgg ggacagggtg gcttgcata gggaaagggtc cacgtgggg aagggtgtct 31260
cacctgggg aagaggacag atgagctcat ctcaaggaa gggccatgtg gggacaggac 31320
caagggttgg gacttcagca caagaattt aagggaaacac agtctccctc agcagcctcc 31380
ttcagggtat tcaaataattt tccttctgtt ccctgtaaa gccttaaagg ggtaggaaa 31440
ggcgttcaa cctgcacact cgtagaggg aaaccagctt cattagtaat cgttcatctg 31500
tggtaaaaag gcaggattt aagcgatgga agatggagtt acggggcggtt ggaagacaaa 31560
gtgccacaca gcgcagccct cgaaacacac cacggtcacg ttaagttaa atggagtgtac 31620
cacattcgcc agggaaaggga aatatttaca ctttgaaga aacagtaatt tggtttctg 31680
attatgatct ggccttggat ttccctccc ctcatagca atgacagaat tggcagaaaat 31740
atgtgaaacg ttagttctca gacatgagac acccacagag gccccctgt gcccctccct 31800
gagagctgat cagctcttc atctgaagaa atgacaaaag accaggagag aaccacacag 31860
aagcatcgga gggacagcac ctggggctct gatgggtca ggaatagcat ctgttccca 31920
tagatggact aagtaaaaag tatcataatt cacaagagtt ttacatagca cagaagaaaa 31980
agttacccta tatcaactgt tgatcttgc aatccaggaa ctctggattt aagggtgtcg 32040
ggcacatctt gattacgca tticaggac acatgagaca tcagtcaata taagtaagaa 32100
ggacattagt tccatccaga aaggctgaga caactcaaag caagtccctt ccacttaggg 32160
cttccaggtc acaggtaggt gagagacaga tgggtgcatt ctttgcattt tctgataagt 32220
gtttgcaaaag gaggccatga ggatatgcac ctgtctctgt gaggcagaggg acaactttaa 32280
atagacttgg aggagattt gtcctgatg gttccagct tgacggggcc caagatattt 32340
tcctttcaca atctggtaac ttcaaaacaaa acttcaaagc cacaacaaaa caacacaaca 32400
acaaaaaaagaa taagacatgg gtacttatta agagtagaaa aacattcaagt ccccaaggaa 32460
aatatttgca gtgtctaccc ccacatgaca aaggagtaag cagtgtgago cacagaaagg 32520
agcacttatta acccacagag caaccggaaa taacacgggt gatgcgaggg cattggacgc 32580
acatcattgc attttgtaga ttcaaaaaga aacggaaaag attgacgggt gtaaaaagaga 32640
cagccctgtc tccctctccc ttccctcc ccgatgaggc ctcacagcca tgaccctctg 32700
cctcatcccg cagtgcagca gctgccgtcc tggccaggcc cccccctgc cccgcctgg 32760
gactgttacc tcattccctc ccggagttca ggtgggggggg ggggtgtgg gcgggagcc 32820
ggggaggccc ttgttctct gtcagggtct ccctgggggg gacgcagccca ccgcagctgg 32880
ttggggcctg gctcgccca ggacagttct ttcccttccc attgtctttg gatgactatc 32940
gctgggttgg gacatgaggc gggcagaggg ggggttcacc cttaggaccc ccctctgtct 33000
gctggggctc tggcgctcc tggctccgtt ccgggtttct caaggccctc ccttgcggca 33060
ctatgcctcc tccgaggtgg tgattccctg gaaggagaca caccatagca aaggccctca 33120
gtttcccgcc tggctgtctt acagcctgtt tttgggtc aaagacacgt cattcacatg 33180
cgaggaaac accttcttg gtcttgacca cttccatccctt ccacatttag agatgtatc 33240
gtcttgacca tgggtgaccc ctacatccct ccagactgct cttccatccctt ccacatttag 33300
gagggtgcctc tggccatgtt aggcaatata aagggccacg tggacccatg aggtatctat 33360
aggctggacg accttgcgtt gtttttttcc agatagtggc cgagcccaac gcaacaggbc 33420
aatgagacag accccctgtt ctctgaagca aatgacagca tgaatccctg gatatctat 33480
tgcgtgtata gttctcatag aggcaatata aagggccacg ttcaatgttcaattcatat 33540
tatcgcataat atgcaatatt tacaacttgc tccaaaqagg tggcccaat ottaqtctc 33600
tatcgcataat atgcaatatt tacaacttgc tccaaaqagg tggcccaat ottaqtctc 33660

attgacagca ttgctcaaaa tattgatctg cggtaactata tttatctttt gaccatatat 33720
 aataatcgta acccagcccc tgtgaatgaa tatcgaattc agagtgcata gtttacctat 33780
 tttaaaacaa cttttttgt tactttcat gttcattcat ccacactact tattaaatac 33840
 gtgcacatg aatctaacta tgaacctgaa aggtataact tctgttcccg tatagccctg 33900
 ttacacattg gtactccagg cagacattat ttatggtag ccgtcataat aacccagaca 33960
 cagatgagaa gtattggct ggagtatgtat gataactact gcacatgtca gagaaggccc 34020
 tcctgcatta tgcagcgtt acatggatg acagatggt tcagtaactg ttcttatgga 34080
 catgcacaaaa attgttttat acattcaggc cggtgtgtt ttgaaacact tgctcctgtg 34140
 tataacgaaa ccatgacaac gttcgttgtt gaaaacctca tagtggaggg gagggaggaa 34200
 tgtgactgtg gtccttcaa gcagtgttat gccagttt gtcggccaaag tgactgtcac 34260
 ttaacaccgg ggagcatctg ccatatacga gagtgcgtt caaaactgcag cttctccca 34320
 ccaggactc tctgcagacc tatccaaaat atatgtgacc ttccagagta ctgtcacggg 34380
 accaccgtga catgtcccgc aaacgtttat atgcaagatg gaacccgtg cactgaagaa 34440
 ggctactgtc atcgtggaa ctgcactgtat cgcaatgtc tctgcaaggc gatcttttgt 34500
 gtcagtgcgtg aggatgcctc cgaggctctgc tatgacataa atcttgcggattt 34560
 ggcacattgtt ttagacaaca aacatatctc agctaccagg cttgtgcagg aatagataag 34620
 ttttggaa gactgcgtg tccaatgtg acccatctc cccgctgca ggaacgtgtt 34680
 tcattccatc actcagttagt aggagggtt cagtgtttt gactggatga acaccatgca 34740
 acagacacga ctgatgttg gcgtgtgata gatggcactc cttgtttca tggaaacttc 34800
 tgaataaca cccagtgcac tgcgtactt acttcactgg gctacaactg ccaccctcag 34860
 aagtgcggtc atagaggagt ctgcaacaac agaaggaact gcccattgca tataaggctgg 34920
 gatccctccac tgcgttcaag aagagggtt ggtggaggt gtcacagcgg gcccacccca 34980
 aaaagaacac gttccgtcaa acaaagccag caatcgttca tgcgttcaactt 35040
 ggtcgatattt acgccttcat aattgcactg ctctttggaa cagccaaaaa tgcgtcaact 35100
 atcaggacca ccaccgttac ggaaggaca gttactaacc ctgaaataaca ctaattcagc 35160
 ctcccgatcc ctgtaaaagat acagagaata taacagcaaa atctatgaaa caggatcagg 35220
 ggaaggatg gcaaaagctca agtccacatt tcttgcgtt cacaggaagc acagggtcct 35280
 gtttcacatc acagggaac gggaggcatt ggcttctgtc ccaggttctt gtaggtcgct 35340
 gatgctact ctgaaataaa tcttcaaaaa cacacattgg tgccttccac attttcttag 35400
 actcctctgg gagcccaaa ttggccagaa cctcttgcct ggagagacat gaatgagcat 35460
 ctggctcttgc tcttgcgtt cttgttccca gaatttacgg aagttgcac cagctcctta 35520
 cagggAACAT tcatgcattt tctccagaag agagctccag agcaatgac ttcctcattt 35580
 cccaggtaat ctgccttctt ctaaaccggc agtcaattt ggggtatcca gggctactcc 35640
 ctgttccctg tcttgcgtt acgggggtgc tgcgttgcctt gcaatgttgc ggcacttgggt 35700
 tcaaatcccc caccacggaa atccccctac ctggggccga gcttccgtt tgcgttggaaa 35760
 tgaatccccctg aggtcgattt ctgcgttca tggaaatttca ctggggggaaa aggttagacgt 35820
 gagggggcaag ctgttgcgtt ttttagtgcgtt gcttgcgttgc tggcagctgc cccctttttt 35880
 cctggccccc catttccctg aactgaaaca ggaagggaag ctgagtaatg cgtgttgc 35940
 aagagaaacc aggcttgcgtt cggccacggc tggccgggtt gggggggaaa gcttaggtgt 36000
 tcactgagtt attgtttaaagg aaaatggaaat ttttagtgcgtt aaataactga atgagataaac 36060
 attttattttt aactttaaataat tcacactaat attgactttt aaaatgcgtt gtatgtatgt 36120
 cagagagaat tcaaaaggca aagcccaccc acggaaagaaa tcacccttcc cataccatcc 36180
 acagaaaaact gttggatattt taggttagtta ctgagatcta gcattttctt gaatacatct 36240
 gtgggtcttag atgtcctgtt tccatagata ttgtttagaa ttcccccacccca tttctccaaa 36300
 cacagcttca tattttttctt ctgaaacccgtt tagaaatttcc ctccatttccatc ctgttcaaaa 36360
 gatgcgagca atccatttcc tgcctctgtt cagtgtgttca tatttttttgc tggctgaacg 36420
 ctaatggaca gttaaatgtt aggtcgatgtt atacatgttcc ctccctctat gtgtccttcc 36480
 ggtgtgaggg gttttgtgtt tagacgttca gggccatcc caccctttat gcatctccgc 36540
 ccccccacccctc acgctccagc tgaccccttcc cctgtggcctt gggccgttcc ccagggggaaa 36600
 tgaccccttcc tctctccagg gcccacccac tcagtgcgttcc tgcaagacca ccacgcttgg 36660
 cacggccccc cctcggtgtt gggccgttcc cccctgttcc accccctttaaa cagatggggaa 36720
 ccactggac tctgttccagg gcaggggggcgg gaggtatgtt tgaaaggaaat gcaaatgtgc 36780
 actctgttgg agaaatattt taggttagttt gagcaaaaaa tctaatttccatc tggaaacttt 36840
 tagaatgata cgtatattttaa caaaagaaat gaccaataga gtttgcgtt aagccaggaa 36900
 aacactattt agagcaacag caatatcaaa aacacaagcc aacagttcac caagaaaaac 36960
 caccattaac cccatggaaa tggcttccatc agacatccgg cactaaatc ctggaaatct 37020
 gcctgcctca gcacccgttgc tccgttccatc cccttccgtt gtcgttcaactc actcccaaac 37080
 acggggccctg cactgtggaa gattcacact gtcggccaggc gagggaggcag gacaactgtt 37140

aacagggttgt tgggtggat gccgagggca cccaagcagg tgtaaactcc cacctgtggg 37200
gcagggaaga gtgcacgggaa gacatgtccc gggcataggg tgagggagag ctgtgggggc 37260
tctgggttct gaagtgggtt ctgaagaggg ttctggctg gcagggataa gaccaaccag 37320
catgtgaggc caggctggag tctggaccc tgaagctgca agggtoatgg gctgcttggc 37380
cccaggggct gtctgggtc tctatggagt acttcaaacc attttttctt ctccaatcc 37440
ccctccttct ctcccaaagc ctgcattcc caaatccctt ttgtcgatc ctcggcttca 37500
ctctgcattcc gtctggagca tcgatctcc aattccatcc tcttcttctc tgctatgtct 37560
aagctgttgt gaagccaccc gctgttaattt actgttttat atttaatattt gtaccgtaca 37620
tctgtttctgt ttccctcatc ataaatgtt catttcattgc tcagcatctg agaacacaag 37680
gccttgcag ctgtcaccc tttccgttct ctgtttctt cctccatcc ccatattgtct 37740
catcatgtcc agtctctgc catcctgaat gcttctgtg gaaggtctga gatgtctcat 37800
gagoactgtg aagattttt gtaatgtgag ctgttccag gcaggaattt tccttcaccc 37860
agccctggaa gccaagttata ggcagatggc catgcataat caaagactga gctaacttaa 37920
cagtggctt gggttttaagg tttctccaat ccccaggggca caggattca ggaatttcag 37980
gtgagagtct ggggtttacc ttccaggagg ctgtaaaactc catttccacct agtctacacc 38040
acagactatg gaaactatata tatatatata tagtattata acgtattata tattatata 38100
tatatacaat atataatacg tattatataat tatataataat acgtattata tattatata 38160
atttatata tattagagg tattgaggag tattaaactc acaatcacaa ggtcccacag 38220
taggccatct gcaagctgag gaccaaggaa gccagtcga gtcggaaagc tgaagaattt 38280
gaagtctgtat gttcgacggc aggaagcatc cagcacagga gaaagatgtt ggtggggagg 38340
ctaagccagt ctatgtttt cagtttttc tgctgtctt atatccggc cacaatggca 38400
gctgattaga tggtgccccac ctagattaag ggtgggtctg ccttccagg ttactgtct 38460
caaatgttaa tctcttttgg caacaccctc acagacacac ccaggatcaa tacttgcatt 38520
gcttcaatcc aatcaagttt gacttcagta tcaaccatca caagtccacc cttgtcaac 38580
ttgaaccat acaaatactcc tgagatcata cataatcttca aaataaaagac aataataagg 38640
tcataattac acctaataatgta atacaactat ctttgcata accagaaaatg caccaatccc 38700
caacccaaat gctattatgt aaagttaaga acacttaaaat gctgatatga agtcaataaaa 38760
ttttatgtca catgataaaag gaaaaaaagaa atgaaggaaat tttcttagta caagtgtgt 38820
catgcacaaa catgtttttt acaaaaagaag aaggaaataac tgatgacaat tacagtcctc 38880
atttctgcaat ctgatcacgt ggtttagtct ggtattgtatg actacccctt tctactaccc 38940
attctgtatt ccotttgccct tcagcaagca tcacagcagg tagagtttt tctcttagt 39000
gagtgatgca aacccattt cctgaagggt ctggccatt tttccatctg cctggattgg 39060
gctgtttag tttcccttg accttaatga cagggcatgg taatgttaag agacgcccata 39120
atggatctcc tttccatccat acatattctt ctttccatcc attgtggagt aatagactga 39180
ttgcattttt atagttccagg tcaatcagcc cagccaaacac tgtaactcccc cttttagct 39240
gtggacttaa aggttaggagg ggcggaaatg ggcaggtgg aatcttttac ttccatgtt 39300
atggaaattgt tttttttctt cctgatggca gcattattcc cactggaact aagacctcta 39360
ggccaaacaga atgttaatgtc atgggaccag gaagcaaaaa ttttgcata ggtactactag 39420
gggtgatggt gaatgggtcc atttccactt ccaccccttgc attcctggat ccatgaatta 39480
tggctatggg agaaaagatg ccatatattt gatgtgtt gggcatacc atggcccttt 39540
ggagagctt gcccagccc tgcaaaatgat tggacccatg ttgacattgt aattgtgact 39600
ttgaaaggcc attccatttct tctatcaatc cagctgttcc aggatgtatgg gggaaatgtt 39660
aagacaagtg aatccatga gcatgagccc actgcccacac ttcttagcc gtaaaggag 39720
tgccttggc agaggcaatg ctatgtggaa tactgtgaca gttggataagg cattccatga 39780
ctccacagat ggtgttcttgc gcaaaatgtc tgcatgcata tctgcagttaa gtgtcttattt 39840
cagtgaggac aaacccatcc ctttccagg atggaagagg tccaatataa tccaacccatgc 39900
catcaggttag ctactgtatc accccctgagga atgggtgtat ttggtagag acccagagcc 39960
aaaccagatc acgccaccca accccctccca aatctcatgt cttttttgc tttccaaacc 40020
aatcatgcct tcccaacatgt ccccaacat ctttactcat ttcagtttactcaaaatgt 40080
ccaaatccaa agtccatgt gagacaaggc aagtccctt catctatgaa cctgtaaaaat 40140
aaaaaacaag tcaagttactt ccaagacaaa atgggggtac aggcatatg tacatgtcc 40200
catttcagtt gggagaaatg agccagaata aaggggctt aggtcacatg caagccaaa 40260
ctccagttgg gcaatgttca aatcttaaag ctccaaataa atctcccttgc actccattcc 40320
tcacatttgc ggcatgttca tgcaaaatgtt gggcttccatc aacccctgggaa agtctcacc 40380
ctgtggctt gcaatgttca ccccatggct gctctcatgg gctttgcaga gtcagccct 40440
cctggctgtct ctatgtgtt gcatgcacgt ttccaggtg cacagtgcata gccgttaatg 40500
gatctaccat tctgggttctt gaaagatgtt gggcccttcc tcacagcccc attagtcact 40560
gtctccatgt gggactctgtt gggggggctt caaccccaaca tttcccttctt gcaactgcct 40620

agcagaggct ctccatgaag gctttgc(ccc tggcgccagac ttctggctgg acatccagtc 40680
 attttataa atcctctgag atctgggtgg aggatcacaa agctgaactc ttcttcccg 40740
 cacatcccta ggcccacat cattagaag ccaccaatga ttggggctt ctgaagcaat 40800
 ggcctgagct gtacattgga ctttttagc cacagctaga cctggagcag ctgggacaca 40860
 gggcaccaag tcccaaggct ccaaagagaa gctgggcct ggaccaggcc catgaaaaca 40920
 ttttccctg ataggcctcc aggctgtga ttggaagggc tgctgcaaag atctccgaca 40980
 tgccctggaa acatttccc cattgttctt attattaata ttcatctt cattacttat 41040
 gcaaatttct gcagccaact tgaatttctc cctagcaaat gtgttttct ttactaccac 41100
 atggccaggc tgcaaattt ccaaacttt atgctctgtt tccctttaa aaataagttc 41160
 ctatttcaga tcatctctc caagggcaaa gttccacaga tttcttagggc agggacaaaa 41220
 ttccatcaag cttggttta tacattttag agaggcatga gacatcaatc aaatacattt 41280
 aagagacaca ttgggttggt ccagaaaggt ggaacaactc aaagctaggg cttccagggct 41340
 ataggtgaat taaaatattt tctggttgac aatttggtga gtttgtctaa agacctggga 41400
 tagatagaaa ggtaatgttc aggttaagat aaagattgtt gagtccaaag ttctttgaa 41460
 gtcttatagt ggctgccc agagataata ggtgacaaat gtttcttatt caaatcttag 41520
 ttgaactctt taggatttgg aggttctaga agaaaaagat ctatctatgt taatagagat 41580
 tcttacaga tgcaaattt cccccacaaa gaacagctt gcaggcccct ttctttctt 41640
 ctttcttctt ttctttctt ctttcttctt ttctttctt ctttcttctt ttttagatg 41700
 gagttttgtt cttgttgc(ccc aggcttaggt ataatggcac gatcttgc(t caccacaacc 41760
 tccacccctt gggttcaagt aatttctctg cctcagtctc ccgagtagct atgattacag 41820
 gcatgcacca ccacacccgg ctaattctgt atttttagta gacacagggt ttctccatgt 41880
 tggtagggct ggtctcgac tcccaaccc aggtgtatccg cccacccctg cctcccaaag 41940
 tgctgggatt acaggcatga gccaccatgc ccggcctgca gggccatctc agagtatggc 42000
 aaagaaaacat gttttgggtt aaaatattt gattttctta tttgtctcat aatgttatgc 42060
 cagagtcaatg ttggaaagta aatcatgata tataagtttta aataaaaccc atctgatgag 42120
 aatttatgat ttgttagagca tgcctccca gactctttag attagaattt gggcaagatg 42180
 aaaaaaaaaat cagagtttag tcctcactac ctaagaccag ctcagcttgg acttcactgt 42240
 tcatgtcaatc atcagcattt tagtcaaaaac cactcaataa gtctctagga agttccaaac 42300
 tttcccacat ttcccttctt ctttcaagt tctccaaact gttccaaccg ctgccaggag 42360
 gtaccagtt ccaaagttgc ttccagattt tgagttatct ttatagcagt tccccactcc 42420
 tggtagccat ttactatatt agtctgttc cacagtgc(t taaaagaactg cccgaaaatg 42480
 gtttatttgc aaagaaaaga ggtttaattt actcacagtg ctgtgtgggtt agggtaggg 42540
 gtcaggaaaa cttgcaatca tggtagggat ggaagcaggg atgtgacaca tggcagcagg 42600
 tgagagagag aaagagagag agagggatg aaggagggac caccatacat ggataaaaacc 42660
 atcagatctc atgagaactc actcactatc aggagaacat gaggacagca tgggggaaac 42720
 caccctatg acccagtca(c tcccccaccag gtccaccctt tgacacataa ggattactat 42780
 ttgagatgat attgtttta tgacacagag ccaaaccaca tcagcatgtg acaaaggct 42840
 aatatcaaga atctatgagg gggcagtcc aaaatggctg aataggaaca gctccagtt 42900
 acagctccca gcatgagca cacagaagac aggtgatttgc tgcatttcca actgaggtac 42960
 tgggttcata tcacggggc ttgttggaca gtggggccag gacagtgggt gcagccacc 43020
 aagagttagc tgaagcaggc cgaggcattt cctaaccac gaagtgc(aag ggtcaggga 43080
 attcccggtt ctagccaaagg gaagcggtga tggacggcac ctggaaaatc cggtcaactcc 43140
 caccctataa ctgcacttt ccaacggctc tagcaaatttgc cacaccagga gattatatcc 43200
 tatgcctggc ttggaggttc ccatgcccac ggaacctcgc ttattgtctg cacagcagtc 43260
 tgagatcaaa ctgcaaggtt gcagttaggc tgggggaggg gtgcccacaa ttgcttaggg 43320
 ttgagtaagt aaacaaaatg gctggaaagc tcaaacttggg tggagtccac tgcagctcaa 43380
 ggagacctgt ctgcctctgt agactccacc tctggggcga gggcatagct gaacaaaagg 43440
 cagcagaaaac ctctgcagac taaaatgtcc ctgtctgaca gcttgaaga gagtagtgtt 43500
 tctcccacat ggacttttagt atctgagaat ggacagactg cctcctcaag tgggtccctg 43560
 acccccgagt agcctaactg ggaggcaccc tccagtaggg gcagactgac accttacacg 43620
 gctgggtgcc cctctgagat gaagtttca gaggattt cagggcagca catttgctgt 43680
 tcagcaatatt tcgctgttct gcagcccttg ctgctgatac ccagggaaaat agggtctgca 43740
 gttagacccatc agcaaactcc aacagacccgt cagcttaggg tcctgactgt cagaaggaaa 43800
 actaacaac agaaaaggaca tccacatgaa aaccccatct gtacatcacc attatcaaag 43860
 acaaaaaggta gataaaaacca caaagatggg gaaaaaacag ggcagaaaag ctgaaaattc 43920
 taaaaatcaa agtgcctctc cccctccaaa ggaatgcagc tcctcgccag caatgaaaca 43980
 aagctggatg gagaatgact ttgatgagtt gagagaaggt ttcatgatgat caaaacttctc 44040
 cgagctaaag gaggaagttt gaaaccattt gaaagaagct aaaaacccctt gaaaaagatc 44100

agatgagtag ctaactagaa taatcagtgt agagaagtcc ttaaatgacc tgatggagct 44160
 gaaaaccatg gtatgagaac tacgtgatga atgcacaagc ttcaatgatcc gattcgatca 44220
 actggaagaa agggtatcag tgattgaaga tcaaataatgaaa gaaatgaagg gagaagagaa 44280
 gtttagagga aaaaaaaatgt aaaagaaaaga aacaaacccct ccaagaaaata tcagactatg 44340
 tgaaaagacc aaatctatgt ctgattggtg cacctgaaaag tgacagggag aatggAACCA 44400
 agttggaaaa caccctgcag tatattatcc agcagaacctt ccccaaccta gcaagacagg 44460
 ccaacattca aattcaggaa atacagagaa ccccacaatg atactcctcg agaagagcaa 44520
 ctccaagaca cataattgtt agattcacca aagttgaaat gaagaaaaaa atattaagg 44580
 cagccagaga gaaaggtcgg gttaccctca aagggagcc catcagacta acagctgatc 44640
 ttcagcaga aactctacaa gccagaagag agtgggggccc aatattcaac attcttaaag 44700
 aaaagaaaatt tcaacccaga atttcataatc catccaaact aagttcata agtgaaggag 44760
 aaataaaaatc cttaacagac aaacaaaatgc tgatagatt tgtcatcacc aggcctgccc 44820
 tacaggagct cctgaaggaa gcactaaaca tggaaaggaa caactggta cagccactgc 44880
 aaaaacatgc caaatcataa agaccaccaa agcgaggaag aaactgcatac aactaacgag 44940
 ccaaataacc agctaacatc ataatgacag gatcaaattc acacataaca atattaacct 45000
 ttaatgtaaa tggcttaat gctccaatta aaagacacag actggcaat tggataaaga 45060
 gtcaagaccc atcagtgtgc tgtattcagg agaccatct cacatgcaga gacacacata 45120
 ggctcaaaat aaaggcatgg aggaagatct accaagcaac tggaaaacaa aaaaaggcag 45180
 gagttgcaat cctagtctct gataaaagag actttaaacc aacaaagatc aaaagagacg 45240
 aagaagacca ttacataatg gtaaagggtt caattcaaca agaagagcta actatcctaa 45300
 atatatatgc atccaaataca ggagcacccc gattcataaa gcaagtctt ggagacctac 45360
 aaagagactt agattccccac acaataataa tggagactt taacacccca ctgtcaacat 45420
 tagacagatc aacgagacag aaagttataa aggatatcca gcaactgaac tcggctctgc 45480
 accaagcaga cctaataagac atctacagaa ctctccaccc caaatcaaca gaatatacat 45540
 tctttcagc accacacccac acctattcca aaattgacca catagatgga agttaagcac 45600
 tcctcagcaa atgtaaaaga acagaaaatta taacaaactg tctctcagag cacagtgc 45660
 tcaaactaga actcaggatt aagaaaactca ctcaaaaacca ctcaactaca tggaaactga 45720
 acaacctgct cctgaatgac tactgggtac ataatgaaac gaaggcagaa ataaagatgt 45780
 tctttgaaac cagtgagaac aaagacacaa cataccagaa tctctggac acattcaaaag 45840
 cagagtgttag agggaaattt atagactaa atgcccacaa gagaaaggcag gaaaaatcta 45900
 aaattgacac cctaatacatca caataaaag agctagagaa gcaagtgc 45960
 aagccagcag aaggcaagac ataactaaga tcagagcaga actgaaggaa acagagacac 46020
 aaaaaaaaccc ttcaaaaaat caatgaatcc aggagcttgt ttttggaaa gatcaacaaa 46080
 attgatagac cactagcaag actataaaag aagaaaagag agaagaatca aatagatgca 46140
 ataaaaaaatg ataaagggtt tatcaccacc gatcccacag aaatacaac taccatcaga 46200
 gaatactata aacaccccta cggaaataaa cttagaaaatc tagaagaaaat ggataaaattt 46260
 ctgcacacat acaccatccc aagactaaac caggaagaag ttgaatctt gaatagacca 46320
 ataacaggct ctgaaattga ggcaataatt aatagcttaa caacaaaaaa aagtccagga 46380
 acagatggat tcacagccga attctaccag agctacaagg aggagcttgtt accattcctt 46440
 ctgaaactat tccaatctat agaaaaagag ggaatccctt ctaactcatt ttatgaggcc 46500
 agcatcatcc taataccaaa gcctggcaga gacacaacaa aaaaaaaagag aatttttaggc 46560
 caataaccct gatgaacatc aatgaaaaaa tcctcaataa aataactggca aaccgaatcc 46620
 agcagcacat caaaaaagctt atccaccatg atcaagtggg ctctccctt gggatgc 46680
 tctggttcaa catacgcaa tcaataaaacg taatccagca tataacaga accaacgaca 46740
 aaaaacacat gattatctca atagatgcag aaaaggcctt tgacaaaattt caacaacact 46800
 tcatgctaaa aactctcaat aaattagata ttgatggac gtatctaaa ataataagag 46860
 ctatctatga caaaccacca gccaatatac tactgaatgg gcaaaaaacta caagcattcc 46920
 ctttggaaatc tggcacaaga cagagacacc ctctctcacc actcttattc aacatagtgt 46980
 tggaaaggatc ggccaggggca atcaggcagg agaaggaaat aaagggtt caatttagaa 47040
 aagaggaatc caaattgtcg ctgtttgcag atgacatgat tgtatatactt gaaaacccca 47100
 tctgtctcagc caaaaatctc cttaagctga taagcaactt cagcaagtc tcaagatata 47160
 aaatcaatgt gcaaaaaatca cacgcatttc tataacccaa taacagacaa acagagagcc 47220
 aaatcatgag tgaactccca ttccacaattt cttcaaaagag aataaaatac cttggatcc 47280
 aacttacaag ggacgtgaag gaccttca aggagaacta caaaccactg ctcaatgaaa 47340
 taaaagagga tacaaacaaa tggaaaaaca ttccatgctc atggtagga aggatcaata 47400
 tcctgaaaat ggccatactg cccaaaggtaa tttatagatt caatgacatc cccatcaagc 47460
 taccatgac ttttttcaca gaattggaa aaactgctt aaaggcata tggaaaccaa 47520
 aaagagcctg caatgtcaag tcaatcctaa gccaacaaagaa caaagctgga ggcacacgc 47580

tacctgactt caaactatac tacgaggta cagtaaccaa aacagcatgg tactggtacc 47640
 aaaacagaga tacagaccaa tggAACAGAA cAGAGCCCTC agaaATAATG CCGCATATCT 47700
 acaactatct gattttggc aaacctgaca aaaACAAGAA atggAAAAC gattccctat 47760
 ttaataaatg gtgctggaa aactggctag ccatatgtag aaagctgaaa ctggatccct 47820
 tccttacaca ttatacAAAAtg attaattCAA gaggattAA gacttAAAtg ttAGACCTAA 47880
 aaccataAAA accCTAGAAG aaaACCTAGG caataccATT caggACATAG gcatGGGCAA 47940
 ggacttcATG tctaaaACAC caaaAGCAAT gacaACAAA gccaAAATTG acaaATGGGA 48000
 tctaattAAA ctaaAGAGCT tctgcACAGC AAAAGAAAAct accATCAGAG taaACAGGCA 48060
 acctACAGAA tggAGAAAAttTTGCAAT ctACTTATCT gacaAAAGGGC taatATCCAG 48120
 aatCTACAAAt gaACTCAAC AAATTACAA gAAAACAAA caACCCCAtC AAAAAGTGGG 48180
 caaAGGATAT gaATAGACAC ttcTCAAAG AAGACATTa tggAGCCAA agACACATGA 48240
 AAAAATGCTC ATCATCACTA gCCATCAGAG AAATGCAAAT caAAACCACA ATGAGATAcc 48300
 atCTCACACC AGTTAGAACG GCGATCATTa AAAAGTCAGG AAACAAACAGG tgCTGGAGAG 48360
 gATGTGGAGA AATAGGAACA CTtttACACT gttGGTGGGA ctgtAAacta gttCAACCAT 48420
 tGTGGAAGTC AGTGTGGCAG ttcCTCAGGG AtCTAGAAct agAAATAACCA tttGACCCAG 48480
 CCATCCCATT ACTGGGTATA tACCACAAAGG ATTATAAAAC AtGCTGCTAT AAAGACACAT 48540
 GCACACGTAT GTTATTGCG GCACTATTCA CAATAGCAAAG GACTTGGAAc CAACCCATAT 48600
 GTCCAACAAAt GATAGACTGG AtTAAGAAAAG TGTGGCACAT ATACACCATG GAATACTCTG 48660
 CAGCCATAAA AAAGGATGAG ttCATGTCT tttGAGGGAC AtGGATGAAG CTGGAAACCA 48720
 TCATTCTCAG CAAACTATCA CAAGGACAAA AAGACAAACA CTGCACTTCA TCATTCTAG 48780
 GTGGGAATTG AACAATGAGA ACACtGGAC ACAGGAAGGG GAACATCACA CACCAGGGCC 48840
 TGTGTGGGG TGGGGGGAGT GGGGAGGGAT AGCATTAGGA GATAACCTA ATGTTAATTG 48900
 ATGAGTTAT GGTTGCAGCA CACCAACATG GCACATATAT ACATATGTAa CAAACCTGCA 48960
 CGTTGTGAC AtGTACCCtA AAACtTAAAG TATAATAAA AAATTtTAA AAAAGAAAC 49020
 ACCTGCTTT ttCTGTTTC CATTGCTTA GtagATTTT CTCCATCCTT TTACTITGAG 49080
 CCTGGGGATG tCATTGCTAG TGAGATGGGT CTCTGAAAGA CAGCATAcAt TTGGTCTG 49140
 CTTCTTCTC CAACTGGCA AtTCCTGCC CTTTAATTGG GGCATTTAGC CCATTTACAT 49200
 TCAAGGTTAA TATTGATATG TGCAATTTC ATCCTGTTAT CATTTGTTA GCTGCTCAAT 49260
 ATGCAGATTt GATTGATATG TTGATTATA GTGGCAATCG TTATGTAcTT aAGTGTGTT 49320
 TTGTGGTGGC CAGTAACGTT CTTCCATTAT CATAATTAGC AATCCCTAA GGGCCTCTG 49380
 TAAGGCAATC TAGTGGTGTa GAATACCCtT AGCATTGCT GtgtGAAAGG GATCTTAtt 49440
 TCTCCTTCAC TTGTGAAGCT TCAATTGGCT AGATATGAAA TTCTGCTTG GAATTtCTT 49500
 TCTTAAGAA TGCTGAATAT AGGCCCCAA TCTCTCTGG ATTGTACAGT TTCTGCTGAA 49560
 ACCTCCATTG TTAGCCTCAT TGGGTTCCCT TTGTATGTa CCTGAACCTT CTTCTAGCT 49620
 GCCTCTAATA TTTTTTCC TtCAACACTT TAAGGTCG ATGTCGATG GCTATATGTC 49680
 TTAGGGATGG TTGTCACTGA TAATATCATG CAGAGGTTAT TTGCAATTCT TGAATTGAA 49740
 TGTGGCCTC TCTGGTGGAGG TTGGAGAAAT TTTCATGGAG GATAGCCTGA AATGTTTTC 49800
 AAGTTCTT TTTCTCTT CTCTCTAA GGGATACCAA TGTGTCATAG ATCTGGTCTT 49860
 TTTACATAAT TGCACATTTC TCTGAGGTTT TATGCTCTT TTTTATTCT TTGTTCTTA 49920
 TTTTGTCTG ACTGAGTTAA TTCAGAGAAAT CAGTTTTAA GCTCTGTAT TCTTCCTCA 49980
 GCTTGGTCTA TTCTGCTGT AATACTGTa ATTGTATTCT GAAATTCTG AAGTGTGTT 50040
 TTAGCTCTA TCAAATCAGT TTGGTCTT CTTAAATGG CCATTCTCATC TTTCACTTC 50100
 TGTATCATT TACTTTATT CTAGCTCC TTGGATTGGG TTCAACATT CTCCCTGAATC 50160
 TCACTGATCT TCTTCCTGT GCAATTCTG AATTCTATGT CTGTCAATTc AGCCATTCA 50220
 GTCAGGTTAA GAACCATTGc TGGGAAACCA GTGTGATTAT TTGGAGGTAa GAAGACACTC 50280
 TGGATTTCAG AGTTGCAGAG TTTCTGCTA TAATTCTTC TCACTTTGT GGGCTGTTc 50340
 TTAAATCTT GAAGTGGCTG TCCCTGGAT GTTTTGCT TTTTGTGT TTTTGGGT 50400
 GTGTTTGT GTGTTGTc ATTGTGTGT TTTTGTCT TATCTCTT GATACTCTG 50460
 CAGGTTGTAT GTGTTATAA AGTGGATTCA GTAGCTGTG TTTCTGAAA ATCTTAGAGG 50520
 GTCCAGGCTC ACCTCAGCAC TCTTGTGGT GTTCTCTGC TCTGGGACTG GGCCCCCTGGC 50580
 TTTATTCTCT GGCCCCCTTGA GTTAAACAC TTGCTGCATT GGAGGGGCTG AGGTGTTCCC 50640
 AGTCACATTGG CCACAAACACT ATAGTAGGGG GTGCCGGCA AAGCACTCA TTAGAGTGGT 50700
 GGCAGTGGGA TCCATTCTTA CTATGGGTG CCAGCAGTGT TGGAGTCATG GCAGGGTGC 50760
 CATGCATCTG CTGGGGTGGG GGTACTGGCA GGAGCAGAGT GGCAGCATTCC CTACATAGGT 50820
 TCTGCTGGC AGTCACAGCG CAGTGGCTG CCCGTGTGT GGCAGGGACA GGTTGGTGGG 50880
 GCACACATGC ACATGCTTCG TGGGGTGA GGGAGTTGTG ATCTGCTGTG CACTCATGCC 50940
 AGCAAAGCAG TTGGGAGGTA CTATGGTGG ACTGGTGCAC ATCAGCAGAG GCTGGCCTGc 51000
 TGGAGGTCTC CAATGGTGT GCACTGGTGT CTGGCAAAGG AGCTATGATG AGGGCCCCCA 51060

ggaaacaccc tggttgggct tccaaggctg tactgcaagc aggcacagcc agcctgggc 51120
 cccaggagag gccagaaggc aagggaaattc tcatttcaga tggccctgt cccatggaca 51180
 agaccacccct gctttattca ggtcccatag tcactctaag gttaaaatct cctagaggag 51240
 gtttgtgagc cttggggat gggtgtcccc tggctgtgt ccactacagc cattctcatg 51300
 tcaaacactc tgggcttac acagactgga gtccctgccc tggcatctc ctaagcagct 51360
 gtcccttcca gcacaagtgt ccatgggggt catggggct cctgtgtcta ggattctgga 51420
 gcccattggc aacagcaggc cacttctcac ctgttcaact caaccttcc ccaggagttg 51480
 ctgggagcca ggaatgagtc ctggtgctt gcatcccat gcagggttcc catcttcctc 51540
 caccctcagc tcagcatctg tgtcctcccc cgtctactct caatccactc tcaatgcctc 51600
 cccttcaaag atctgcttgg aaagcaccctg tcttctgtat gtctoactcc ctccatggca 51660
 gatatttcctc ctggctgcat cttagtcagcc atcttgactc gcctccaaag tcttttaat 51720
 taccacttcg gttaaatttag taactatcat ttacaatgg cctgtgattc tggtttgatc 51780
 aaatattttgc agccttttag catctataac aaatgttctc aaaaatcaaa atcctaaatc 51840
 aagtctctgc cttagtctta ttctggggc ttattaaggc tataaaaatt aatcaccata 51900
 aggttgtaca agcttttac agcttccagt caggctatga actccagttt caccacctcc 51960
 agcctgataa ttacatataat tggaagaaaa tcagttaaag gactccctct agaccccttga 52020
 aagggtgtga gagacaacat ggttgcct gccttcatgt gtcccaagtcc atccctgtgg 52080
 ctgcctctgt ccacccctcagc ttgcccactg tcttcttcc ccaactgtct gcccctgtga 52140
 cttctggcct cagtgacaga tgcaaaagaca aggccacagc cccacataga ccgtttaacc 52200
 agtcccacat ttgcataaagc taaatggtca tgcacatgtc tggttccocag gctggctctca 52260
 aactccctggg ctcaagtgtat ccacccaccc tgaccccaaa ggtgctggga ttacaggctt 52320
 gagccacagt gcccagccaa gaacccttggc ttgagtgccac acacctgtaa 52380
 acgcaacact ttgggaggcc aagggtggag tggcttgc ggcaggagg ttgagggttgc 52440
 agtgagctat gatggcacca cctcaactca gctgtgggtgg cagagtgaga tccttttagaa 52500
 aaaaaaaaaaaa aaaaaacttg ttttctctgc agccgggctc cgtgaccaaaa cacaacacaca 52560
 aacttcccctt ccagagggtc caggaggggc tgggctgcag gaggtgctta gggctctta 52620
 gggaatggta agtgaccacc caacgcaggc actcagcccc agggcataat gcagagagag 52680
 ggtccaggag gagctgggct gcaggagggtg cttagggctt cttagggaaat ggttaagtgtac 52740
 caccacgc aggcaactcag ccccaggggc atatgcagag agagggtcca ggaggagctg 52800
 ggctgcagga ggtgatttgg gcctttagg gaatggtaag tgaccatcca acgcaggcac 52860
 tcagccccag gggcatatgc agagagaggc tgggaggaca cttagtgc ctgggttac 52920
 aaaccccaac cataagacat tgctggctct gtgagccgcc acctccagaa atctccact 52980
 tagttcttag cacttatcca ctcttccctt ttcttactct caattcttgg aggatgcct 53040
 ctttctctag gtcagacca acctaccaggc tccactctag acctgaacac atgactccctc 53100
 cctctgtctc cacctggaaa ttcatcatgt gcctcacatt tacactcttgg aaaatcaggt 53160
 cctgcctacc caccctcttg ctccacactga ttcttgcctt gttttagccca gagaccttgc 53220
 agtctccctt aactctcaa cccacccatg tctgtgtgac atactgactg tgttctatgc 53280
 aagaaagagc agtttcttgg tggctctgctg gttttatttag tccagaggca aagcggttggc 53340
 agagctgtt ttttctgaac cctggggaggg agatctgtt ttcatgcctt ttccagattc 53400
 tagaacccat attccttgc ctgtgtcccc ttcttccatc ttcaaggcc atcctctcat 53460
 ctctgtgtcc atcatcacat cacccttccc ctgactctgg ttcttctgtct tccacttata 53520
 agcacccttg tgattacate atacccaccc agacaatgca gggccatatt ctccctctc 53580
 gagattaatt taatcacatc tacaaagttc ctcgtgcct atgaggtcac taaaccacat 53640
 gttctggggg tttgaatgta aacatttggg ggatgcatta ttcaaggcc cacaagcact 53700
 gtcctccact ggcacacac tatgcacagc cgagatcatg caagtggc acgttcatca 53760
 acagcagctt cagcaggaaa ctatgtctc cacttcttg ccattgtat ctggattttt 53820
 ttttctgtat cattttagaa agagtggtat tgtaaaatata aagatggatt attttcttgc 53880
 tagaacactt tggcaatcta tccaacatta ttatccct tctgtgtgc aagtgtgagg 53940
 tcatttttc attgagagct caatgcctac aattatgata atgcatattt ggtactttca 54000
 cacatcagaa agtttcttctt tcttaaaatc tggcttgc ttatttcattc ttctcttagct 54060
 ttttctgtat ctattttata attttagaaaa aatcagaaag taacttgaag tatctgtcat 54120
 ctctacaggt ttacccctt ctggctggcc ttcaagatgt catgacacgc ttcccttgc 54180
 ctcatcacat gtttctatg tatgagaccc catcacagga gctgtggcc cccgggagca 54240
 ggcacactgt gatgggtcct tgctcttggc tgctgggacc tggctgtgc cagtgccact 54300
 ccacgcacgt gattttccag ctcgttttgc cagctccaga tgggggtga gacacttagga 54360
 ccaccccttg aacagcggagg gcttgggtt tgctttctt ccatgtccag ggctgtgttt 54420
 catgagggaa tggcttctaac ctgacatcat ggtcttgc aacttagaaac ctctcttagcc 54480
 gtatggggag taggtgagtg atacagatgt taatttagctc agtggagccca ctccctatg 54540

tagacatgtt acaaaacatt atgctgtaca gaataaatat aggtcatttt tatgtgtcaa 54600
 tcaaaagaga aactaattat taaaaaaaaaaa aaaaaaaaaacc tctctactca agccgaaacc 54660
 tcagctccag tcccacaagt cacacaaggc tgctcccgic ctgtgtatgt taaacaccttacc 54720
 tcagaaatgc aagggggcat tcagttca ttctcaattt aaatgeccctt tttaatttttg 54780
 tctattcccta gcacctggca acttccagct ctttttttcg gggctcattt attatTTaaa 54840
 gcacgtataa ttttcaccc acattctaac acatgttagta ctgttagagaa tccttcctta 54900
 ggaggatcta cagcattaga aaagaattaa gaactccaat atttacaaga aggaaaaaago 54960
 aaaaagagat caaaaaatgg gcaacttcta gaaatagaaa accctcatga gtatgtatgat 55020
 aaatcgctgg cacacatgtg aatagttact tgatgtttt agtgtatgtct gggaaaataa 55080
 catgaaatac ttataatctg tttctcacac atgttaattca aaagaataga gagaagatga 55140
 tttgaaatat tcttaagttt gtaggaaaaa agctacttcc atatgcataa ttgcatgtat 55200
 tttgatactg ccattattaa gaactatcta agagggtcca tttaaaataa aatttcttgg 55260
 ctggcacag tggctcatgc ctgtatccca gcacttttggc aggccgaggc aggtggctca 55320
 cctgaggtca gaagttcaaa accagcctgg ccaacatggt gaaacgctgt atctaccaaa 55380
 aataaaaaaa ttagctgggc atggggcat gcacctgttag tctgagctac ttgggggct 55440
 gaggcaggat aatcgttga acccaagagg ttagggttcg agttagctaa gatcatacca 55500
 ccgcactcca gcctgacaga caaagcaaga ctctgtctca aaaatattaa aataaaaattt 55560
 ctcattcccta ttacagagta atttaattca ttaatgcctt gccctgttac aaaactcatt 55620
 tgtaaaatac taattgttaat tgtgaaaaaa tggcaattta tactaatttt aaattctaaa 55680
 aacagggcac ccattattaa gattattctg cagtaagaga attagctata acattttgt 55740
 ataaggtgga gaaaacatcc tccaacttac aatgggttggt gagaagaaaag tttccagcac 55800
 ggttagatggc ccctaagagc ccttggtaaa ataataagac aaaaagatat acagagagat 55860
 gagccagatg aagggagaca gagagagaga gagagagaga gagagaggca cagaaatagag 55920
 agatacaag taaaaggggg caacctgtgg ggtcatcaga tattttttt ctgttttgg 55980
 tattctaaaca taaaggcagt ggtgggtcat cgatgtattt agagtttgc caatcactgt 56040
 ggaacacacaga cagacacagg ggaagaggag aaacacaggc cggtggcttg cccttggact 56100
 gttcttagtt cctcaaaacg taacagctt gccccacca agggaaactt cagcagctgc 56160
 tcttctgcca taggccttcc ttctgcctt gctgactgtt tctgttctgt 56220
 caggtcttag ctcatcagac aggcatatt tacctctgtc tcaacagtgg gagcttccat 56280
 tactctctag catgacactc cccttcctt ttttagaaat ttaacatggc agtgagttt 56340
 ccatccggct tctccccaca gtgttaacag tggtagggaa gcccacccgt tccaccttgc 56400
 ccctcccatg attccaaacac tgaggcaga cttgtcacat ggaacttac tttgcatgtt 56460
 tgtggcacag acagatggc ccaaccatgg attagtggat ggtggatgg atggatggat 56520
 ggtggatgg atggatggat ggttagatgg atggatggat ggctgagtag gtgtgtggat 56580
 ggaagagtga aaagatagat ggtgcattt atggatggat ggttaggtt atggatgc 56640
 ggtgggtgg atggatggat ggtggatgg atggatggat ggtgggtgg ctacatgc 56700
 ggttagtac ttggatagat aagtggatgg atggatggat ggtggatgg atggatgtt 56760
 gaaggatgg atgtattaga gtggtagtt aggcaggcat gagctgtat tcaagtgtt 56820
 gttaaactgc ctctctaaaa taataattgg tctcggctt acgcgggtggc tcatgtctgt 56880
 aatcccaaca ctttgggagg ctgggggtgg cggatcacaa ggtcaagaga ttgagaccat 56940
 cctgaccaac atggtaaaac cctgtcttta cttaaaatac aaaaatttgc tggcggtgg 57000
 ggcgtgcattc tatagttcca gctactcggg aggctgaggc aggagaattt cttgaacccctg 57060
 ggaggaagag gctgcaggta gctgagattt tgccactgca ctccacccctg gtacagagc 57120
 aaagctctgt ctcaaataat aataataata ataaataata attgtatctca gcccggccca 57180
 agaaaaggca gtctcccaat agatagaaaa caccggaaac tggctcatcag cagttccctg 57240
 ataagatctc aggcatggg tgagtggctt caagcatatg cactaagagg caaagtggca 57300
 gagtttaact ggcacataat cttctcttagt gaacactcta atagaatgg aaggacaccc 57360
 caaatgagca tgtgcacatt tcaattaaacc cactgtgtat gcagccccctc ccaagtgtgt 57420
 gcagccact gtacatgtgg gcagccact ccaagggaaag aatcaaggaa gaagaaatac 57480
 aaatcccaaga accatgtcaa tgtataaaac cccaaatgtcaa gggccggaca gggacttag 57540
 atctctcaag tcgcccactt agcccttcc caagtgtact ttacttccctt tagttccac 57600
 tttaaaaactt taataaaacat ttacttccctt tctaaaactt gcttgggtct ctcacttcc 57660
 tgtatgcccc ttggccaaat tcttccctt aaggaggcga gaatcaagtt gctgcagacc 57720
 tgtatggatt cgctccctgtt aacagatgtt gggatgggtt gacagatgtca tgaatttagt 57780
 gatggacgtt tggatgtgtg ggtgggtgg tggatgtgtt gatggcttga tgaatgc 57840
 gctggatggg tggacagatg catgaattt gggatggatg tttggatgtg tgagtgggtg 57900
 ggtggattgt gggatggctg gatgaatgc tggctggatg ggtggacaga tggatgaatt 57960
 cgtggatggc cgtttggatg tggatgggtgg tggatggatt gttggatggc tggatgaatg 58020

cattggcttgc tgggtggaca gatgcata gttcgtggatg gacgtttgg tttgtgggg 58080
ggtgtggatc ttgtggatg gctggatgaa tgcatggctg gatgggtgg cagatgcata 58140
aattcgatgg tggacgttt gatgtgtggg tgggtgggt gattgtggg tgctggatg 58200
aatgcata gtcggatgg gatggatgca tggataagt gttggacggat ggacgggtg 58260
gtggatggg gatgtgtgt gtggatggg gataggaaa gccctcta atgattacagg 58320
gctcagtg tgcgttcaaca tcgtatggc atcatcacat tggccctgt atgaagcagt 58380
ggggggaggag agtgtaccag gggagcagga atgactttc tccagaatcg acctctcca 58440
ccctgcagcc tgggtgtgc aggccacatt ggagaagggt cggtcgacta ctccctaaatg 58500
ttgttggatc caatggctt ttagcgttga ttaggaatg agcctacatc tccaccatag 58560
atggaaactgt ttgggtcccc aaagcagaaa gcctcttctg ttgcagggtgc tgaagttcc 58620
atcttcttctt gttatacgg aagtcacgc atcccttggg tggcaggcgt cagggttctg 58680
tgcgcactga gttcccccct tacatgtttt ggacagaagt gtgagacaca caagattgt 58740
gcaggaagtc cacctgtggg gatgtgcga ctctccagc aagaacacga gtctgtcat 58800
tgaccatcac cacacataac aaattaagt tccctttttt gataaacatg cattgttca 58860
cagagtattc ttttaaagt gataaggta ctgcagttat tatttttac ttctgttact 58920
aatttactca taattaggca caatttacac ttaagaaatt tcttaatagt ttttctcc 58980
ttaaggtgaa ctacagtcag ataacatact tatcaattgt ctctagctt tgcagaaaa 59040
acatatacat gttgtgtgc gtgtgtcttgc gccttccaa tgcataatg agatgtgc 59100
tgcagaaggca ttcaacttat ttgacgttta ggaaggtacca agaagacgct ctccacagac 59160
cctggaaaag ccagcagctg caccggagg ctgtgccagg caggaaacaa ggaggcagca 59220
ccacctgctg ggcagggaaa atgtctccc agtccctgctt gcttctctg agaggcacaa 59280
agagctgccc cttctcttgg gcttcttgc ggcgtatgaa gattgttccc cgatatgcca 59340
aatcagggtt gtgcatactgaa ggctctgttctt agactctcag ctcccttccat cttctgcaaa 59400
gtgaagaaaa caatgccaag gggctcttgc ggcgtcttca cccctggaga gttttgactc 59460
tcttcaatag tctccactac ctcgccttca ctccatgtcc tccgtttctc cctaaagcgg 59520
tgcccagtct gattgcactg tggcaggat aacgaggggc caggacatca ggggagagaa 59580
gtttcttacct gatgcacagc agcggctgca ctgcagactc ctgaagacac aagacacatt 59640
tccatcccag agacccagcg aaatgcaccc tcaggctaga gacagccagt tatttttct 59700
tggagaggcc actgagaaaag tcgagccct tggagggaa aacatgagat 59760
ctctgtgtgt ctgtctctgc ctgatgtctg tacctccatg tgatgtctc agagattca 59820
gaacgggggc tggggctgt ggtgtccgct tgactcat ctcttgc tttgtccctg 59880
agtgtctgc atcagatgca gctactggag tcatgcccag ggctggtag gtcctcacag 59940
acctctggc ctggacccag cagccctctg ggaaggcgtt ggggcaocctc agtccagg 60000
gcagcacaca cttcagccca gcttcttgg gccaactctc catctgttgc gacacatcca 60060
aggcccagtt atccctgcag ctgagctccg tgatggccaa gggcaggggcc gacatccc 60120
gtgggagaca gaatggggac ctcagctgtg gcccagacac aaacctccc gcaaggaaagc 60180
acaagaccac caggcggcgc tcagaccac acagcggccc cagaagcagg ttttaggggg 60240
cggggcagac gtgtccgcgt tgatgtctg cattgggtttt acttccctg agcaaacggc 60300
ctctgcctaa gactcaactgc acctctcacc ttacagttt tttttttttt ttttttaatc 60360
accctgttgc gttttgtctg ctaatttgc tattggggat tgcttcatac ttccctggc 60420
ctctgttgc agaaacatag caattgttgc gaggcacgtg gggaaagcccc ggctcggtg 60480
cccgggggat gctgtgtgg ccctggcaag agggcgtcg gccgcagtaa caaagggtgca 60540
gacggcttc agctgcgccc cgcggagttac aacacataag ggctgttaacc taacggaaaa 60600
agaatgcag tgcaactgtc ctgcatttgc gtttgcgttgc agttttggccc ttgtcttta 60660
acaggttcta acataaaaatt ttgaatgttgc gttcaagccc tggggtaaa atgcacttac 60720
ccacattctt taaacaaata gaacactgag gtggaaatgt ttggaaaag tagttttag 60780
acatttgaa acaagcatca caggatata accccctgaga aaagaaaaac aaatgaacga 60840
atccctgttat tgcctgaaag cagctgccag gacacacggg aaggcttagt gagctgagcg 60900
gacagagagc agatgtcaag gcagcagcag cccgaggggg ggagcacccgg ggagcaggct 60960
gctgtgcagc caggatgggc cgggtgggg cgggggggaga acagctggag acttgcgc 61020
gggagggggat tccctcgat tttgggttgc gaaactgactt atgcctgact tatgcctgca 61080
tgaaaagaaaa ctactcgata tcaggggaa atcaccagaa acctgtggac cccaaactac 61140
acagagccta cacaaggaaa gcatgttttgc tgcctccca gccagggtgg aaagacctt 61200
agatatgtaa agttcaagc aatcttccgaa agtaatctcg tgatgttgc tgccacattt 61260
attcaggact aaaggctgtct gtaactgaa cctaagaaaat gcttcaagtg tagctggag 61320
cccggtgc tgggtcaca cctgtatcc cagcactgtg ggaggccgag gcaggoggat 61380
caacttgagg tggacttttgc agaccagcct gccaacatg gcaaaacctg tctctactaa 61440
aaacacaaaa attaqctqqq cttgttggca qatqcctata atcaccctcc acctggaccc 61500

ttccttgata catcagaatt acaactagag atgagattgg ggtggggaca cagagccaaa 61560
ccgtatcaca taggaaccta aaaggataat aaagttaggaa aactccccac atcagtaacc 61620
ctttatccga tagtaatccc aatctgc当地 gtaaaactgt gtgattttac taagataacg 61680
gaatcttc当地 tacagaagga ct当地ccagtg caaaaagctcc ccaccctcac catgaaatgc 61740
acgtgaccat ttccaattt当地 tggtaaagtc当地 tcagttagta ctgagacttc ggaaggtag 61800
aaatccctt当地 gctcatgtg catggccgg atgagatgta agaatcatta gctaataagac 61860
atgcaacagc ttttgc当地 aagatgtat gagacattt当地 aggtatttgc ttgtgattac 61920
taagcattca ttgtatcatt ggagcacatg tgctttata ccctggagaa attccagtaa 61980
ttgaattgct ggggtgaatg ggattttgat ttggattaaa tttaaactat agattttatt 62040
taggaaaac tggcatctt当地 attatgtat tggggggccc ttgc当地ccag agctcccaag 62100
atggggcag gccgcttcca aaatgaccgc aggccacttc caagatggtg gcaagcctca 62160
tgc当地ctga cctggggt当地 ttggccctcac ggattccaaag gaatggaaagc ttggccatg 62220
cagttagt当地 tatagctt当地 tt当地agccg tgggtcacgg aagagaaccg tggaaaccag 62280
tgacttagt当地 tcaagtc当地 taggacgaac ccaggcactt agccgtgc当地 gaacaatggc 62340
gagcattt当地 cccgatcgag agtgc当地at ggccgctc当地 tggatcagga gcacagcg 62400
taccctgatg gatccggagg gatgaaagcc agccggggg当地 ctcccaacggg ggcaaacagc 62460
agtggtagc当地 ggtgagc当地 agc当地agctc gagccgtaac aaacatggac cagaagagt 62520
cagttgcaag atttagt当地 agtgaagacag agctccctata caaaggagg ggacccaaag 62580
agggttagctg ttaccggctc当地 gaatgc当地gg gtttatattc cgatcattt当地 ccctccctg 62640
gtgc当地ctc当地 gt当地atgatg attggctatt tctt当地accc tc当地ctt当地 ctaattagca 62700
ttttagtgag ct当地ctt当地 tatctgattt当地 gtc当地gggtg agcttagt当地 caagccctg 62760
gtttaaaggat ggaagtggtc accttccag ct当地ggcttag ggattcttag tggcccttag 62820
aaatccagct agtccctgct ct当地attaca ct当地gtt当地tcc caatccatgc atccaatatg 62880
tggtgatct cttcatatgt tcaatgc当地 tggatc当地atgt tttacaat当地 tctgtgtaa 62940
gaactccaca tgc当地ttt当地 tttctt当地aa ggtatattc当地 gattgtt当地 tatgtcttca 63000
caagttt当地 ct当地ttt当地aaa ttaattt当地 aattgtt当地 ggatc当地atg tctaaatgtc 63060
ctt当地attt当地 tt当地gtt当地aa cagtc当地gtt当地 tttttt当地ggg gattt当地ttt tttt当地cagat 63120
tctt当地aagat tttctatgtc tataaccata taatctctga acagagacag tttt当地ctt当地 63180
tc当地ttt当地aa tt当地gggtt当地 agttc当地gggac ggc当地aggcc tgggtgggt 63240
gtgttagc当地 ct当地c当地gtt当地 cctt当地ggagag gacactctg gggactgtg gccgctgctc 63300
agctgtgacc gttctt当地atg caccaggc当地 tgc当地ggccacc attctt当地atcc aatttccaaa 63360
gccacaccac aggccctc当地 aagaacgagg cgtggaggct atgc当地ctc当地 ctggacacat 63420
catcattt当地 aagccccacg atgtggggcc catgggacgc acacctt当地 ctgtccagac 63480
ctc当地ggccca cctc当地ctc当地 ct当地gaccaga actctt当地caga gccc当地gtc当地 taaaatggc 63540
taccaaggaa atgagggttag gttctt当地gaga gggaaactt当地g gctt当地ctt当地ggggactgtg ggacttag 63600
gtctgcttaat tgc当地ctt当地aa gccc当地gtc当地 gccc当地ctt当地gt gctt当地actgcc accccctg 63660
catcagt当地 tccctt当地ctgt gcaagctt当地 acctt当地gtt当地 gggctt当地cagga tgggtgttag 63720
accgagaatg caggc当地ggaa agtctt当地gtc tatc当地ggggcc atagtc当地atgt tctt当地actgta 63780
gtc当地ggggaa gacctt当地gga ggtgtggatg aggacaatgg gtc当地accatc aacaggaggaa 63840
cacgggtt当地 accccctt当地ca gaggcacatg cccacatc当地 tggaggc当地 ccacactc当地 63900
tgc当地ctgccc tctt当地ctc当地 cagtc当地atgtt当地 tccacgtt当地 cagccccacg cagtc当地accag 63960
gaatgc当地ccctg gggccggct tttccctgactg cactccgagc cctccctt当地 ctgtccgggt 64020
agctccatgc ccaggagata tccacccata gtc当地ctt当地ggg aagc当地atgc cctt当地ccatgc 64080
cctt当地gaacca caaaatccccca cagatc当地gaccc acctt当地gtt当地 gggctt当地gta tgggtgagg 64140
agtggtagc当地 cccccc当地gtt当地cc caccaccatg atgcaacgac tttgggtt当地gac gcatgtgatg 64200
actgaggatg agagggttaga actt当地taggac cc当地gagaacca cagaaactt当地cg ggtgtt当地acac 64260
tctt当地ggccca tggtaaggaa aagtgtt当地actt ggacagaaaac aggccctt当地cc tagactgt 64320
gtgc当地ccata gtc当地accctt当地ctgtt当地tccatgactt当地ctt当地gtt当地 ggggtt当地gatg 64380
aaaaaaaaaaaa agtctt当地actt caccatccaa accccatctt当地 ggggtt当地cc caccaccctt 64440
gggggtt当地ggg atgagctgcc tttccctactt gtc当地ctt当地gt gacccctt当地 tagaagctca 64500
cagctccctg cactccggctc catcctt当地ggcc caccacacag aagccaaaacc cctt当地ctt当地 64560
ccactt当地gtt当地 cttt当地ctt当地gg accagaatgc tggatc当地gtt当地 cc当地ctt当地actt当地 cccgaaatgtt 64620
gggactt当地gtt当地 ggggtt当地ggg ggggtt当地gtt当地 ggggtt当地actt当地 ct当地gggactt ggc当地accctt当地ggc 64680
ccc当地ggccca cagggtt当地gggt gcatctgctt当地 agggatgtt当地 gctt当地ctt当地ccatgc ggggggtt当地gggg 64740
gttagt当地acca tccctt当地ctca ggattt当地gtt当地 catgaaatgatg tggatgggtt当地 aataaaatgaa 64800
ggggatctgaa tctt当地atgaaata agggatata gactt当地gtt当地 gatgtt当地gggac gccaaatgtt 64860
ggaattt当地cag agtcatcaca cccaggccctt当地ctgatgctt当地 gctt当地ctt当地ccatgc gcatccaaatc 64920
tgctt当地gaagaa catggctt当地ta gggaaaccctt当地 gttt当地tagacc tgaggccccc ggctt当地ccaa 64980

gtaaaattac atagtttat ttgcagatt gggattacca actgataaaag ggtaactgat 68520
gttgcagggtt tcctacttta ttcccttatt aggttcctat gtgatatgtt ttggctctgt 68580
gtccccaccc caatctcatc tccaaattgtt attcccatgt gtccaggagg ggtccagggt 68640
ggagtgatta gatcaagggt ggtttttccc aggtgtttt catgataaggg tggttcatgt 68700
agatatgtat gttaaaaagt ggcagggtcc cctgtctct ctctegcttg ctgccacata 68760
agacgtgcct tgcttccct tcaccttctg ccatgattgt aagtttcctg aggccctccc 68820
agccatgcgg aactatgagt caattaaacc tcctctctt ataaaattacc cagtcagg 68880
tagtatctt atagcggtgt gaaaatggac taatacacta tggctttgaa ttaataattt 68940
aaaatttgc agcttggcaa taaaacatcc tggtgacatt tatttttag gtaatatttt 69000
aaatttggcag tttcattcat gtttttacaa attcttattt tcagggtgtt taaggcctt 69060
gcttgaact tgggtgtcc ttacactcca tgctgttagt gaagaggggac cagggtggg 69120
ggcattgtt tgggtgtgg tcaggaaggg cagagtgtt tgagtagggc ctgagtgat 69180
aatagctcat cagtttggaa ttataaaatg accagggtat atttaaggag attccgtcca 69240
gacacctatg ccatggccat gccctatctg gatcccgac cgtgagatga gaaccaggcc 69300
atgcggggga gtctgttcgt tctgctcaat gttgtaaatg gcacatgta ttggataatg 69360
tagaattgaa tggatattcat ttatttattta taatttacaa acttccataca ataaaacttat 69420
caccttata catagaaaca aatataagta cattttccct ccctatgtc attttgagcc 69480
ctctctccaa accatctcc cactctgca ctcactgtcc tgcatttggc tatgtctgg 69540
caagtcctgc ttagacaaggc actcaccaga ccacctactc agcctccctt cagcggccac 69600
ctggcccacc tgctcaaata catgttgagt ggtcacacac atggactgaa caccatctat 69660
tccatgcact gcccagtga cgcactgag cagcaagaga gaaatgatcg cattagctat 69720
caattatgcc aattcaaatg ctggagttt tctcagatac ttcaatgt tcaagaattg 69780
ttgatttgta attctatacc caatgaaact atccttcaga aatgagcaga aaatggatac 69840
cttctcaaat aaacaaaaac taaaagaatt cttgctacaa gatgtactt taaagactgg 69900
ctaaaggaag ttcttcaaac agcaaggaaa ttgaattgtat ttatgtctt gcacacttgc 69960
taaatttctt ctcaattttt gcagcactgt ttagattcca taggatttc catacaaaca 70020
gtcatgttgt ctatataatg agacagattt tcctctttt cagtggggat aaatttatgt 70080
cttttctttt ctgtgttaca gcaggttagga cttccagttc aatgttaaac agaagtggg 70140
aaaacagaca ttcttgcctg ttctctaactg ttggagttt gtctttact atgggtcag 70200
atgttagctg tagggtttt ataaatggcc ttcatcacat tgaggaagtt tgctctatg 70260
cctaatttgc tgagagtctt ttaatgtac actcatgcta gaatttattta aatgtttct 70320
gtctactaag atgattatgc agttcttata ttaacatgaa taattacatt tattttatct 70380
ttaatataaa ggcaattttt cattcctgag acaaacccca ttagtcatc atgtgttgtt 70440
atgttacat atgttgtat tcaatttctt caaaatttgc taagaatgt tacatctatg 70500
tttacaagga agattagtct gttaggtatt ttttcttata ataacttgc ctatgtttgc 70560
aatcagggtt atgctggact cacagaatga gttgggaagc tatttcctcc tcttcatttt 70620
tctgaaagaa ttgttataaa attggaaatta tatcttcattt aaaggttgc aagatttcat 70680
aatgaagtca ttggcctaga gttttcttgc tggaaagtc ttgttgtt tggttgtgg 70740
tttgggtttt tttaaagag acacagttc actctgtgc ccaggttgc atgcagtgg 70800
gtaatcatag ctcacagcag cctcaaccc cttggctcaa gcaatctcc tacctcagcc 70860
ttcagagtag ctggactac gggcatgtac caccacaccc agctgttgtt tggttgttt 70920
atcgctttgtt ctgtttttt aggtcttatt atgttgcctt ggctgttctt gaactctgg 70980
cctcaagttt ccctcatcc tcagcccttcc acagtgtctgg aattacaggc atgagccact 71040
gcacacagac tgtggaaag tttaaacta aaaattcaat ttctcttcc ttttccagtg 71100
agctttccat gttctttcaat ttaatgtatc tattttatct aagttgttga atttattgtc 71160
aaaattttt taaacaatat tcctcttta gaggttgaac atctgttagaa tctgttagtga 71220
tggcacctt taaatccctg atctgtctca tctgtgtcg tctctttctt ctaatcagta 71280
tgcctaaagt ttaatttcat tgattttctt aaaaaactgg ttttgggtttt attgattttt 71340
ttcccttagtt ttgtgtta catttcattt acttctgtctc tgatatttac tatttcctt 71400
ctactgccta cagtaagttt aatttgcattt ttcttagtt tcctaaagt gaaagtaagt 71460
ttatttgactt gaggccttc ctctgtctgg atgcggatat ttgctgtctaa acatttccct 71520
ccaacaccat gctgtgagtt ttagttacag cgggcttgg gttggcttgc gaaattctac 71580
ttaaacagct gcacccatca tgaatgtatc aatgtatgtt cctgccttgc cctcaccct 71640
ggtcaaagaa tggatgtac taatgacaa tggtgtcg tagctgttgc ttcaaggta 71700
tttctgtgtt ggtttatca tcagcatgtt ttgttgcattt gctgggtact tagcagaaaa 71760
acctggcctc ggtgagatcc cggaaaagacc ctgcagatgg gctgcagggt agctgttgg 71820
tatgacaacg tggccagcag gaaacagggaa ggtacaatcg gctgcagggt 71880
agtaaotcc aattttccat ttttqattt qcatatttaat actgagactq cocttatgtt 71940

attttgtgtga aacagcttta ttcatalogcac tgtaatttaa agagaaaacc cattcatggg 72000
 aacaacaaac gacctagaca ccaaggtagc tcatalogccatc caaggctata ctgtgcagtg 72060
 attggaaaaa tgggcactgg tcccagaagt ctgatcgaca ctctggccact ggctagtecc 72120
 gtgctggggg gcgaggatcc acactctgc actggtagt cccatgctgg ggacaagtat 72180
 ccacactctg ccactggcta gtcccggtct gggggcgag gatccacact ctggccactgg 72240
 ttagtccccat gctggggaca agtacccaca ctctggccact ggctagttccc gtgctggggg 72300
 gcaaggatcc acactctgc actgatttagt gttgtgaaga tttaaataaaa gaacccacac 72360
 catattctt gacttgtgtct ttccgtatac tgagagatag taagagtaca ttattattat 72420
 ttataaagta aactagaag cacatggaa gacaagaaga aaacctgaat aaacatgaat 72480
 tacccattt tcctcaggag aaaacttca cactctgaag gtacacaaat tagcctacaa 72540
 atttaatgt aagcaaatac actgtttagt gtaccaattc tcaatgtcac agtgttacat 72600
 gggaaagtaaa atacacaaga acagccccaa agatggaaac aatggacgtg gtcaaattgac 72660
 atcagtacaa catccatatg gtcctaagta gccatcttta aaatgggtt gaaatgcctt 72720
 caatcattca cacagacaca tgcattgaac aaactctaag aagtgttctt acacggaaa 72780
 agcaagttac agatgcattgg gcatgatatg gatgttagatg tgtgtatgtg catccactc 72840
 atacacaaaaa tacccagcat cgcccacatg cctgctgtgt gcgtaagtgt gagcggatgc 72900
 acagacaaca gcgtgcagaa attcaaacc aagctgtggg acttgttacc actggaaagg 72960
 gagtcggatca cagaggaaa gagaaacagg acatcagcct ttgacttcag aactgttctt 73020
 gcctttcac atcctgtgtct gttttcagca tcatcgagc ccttaacaca catcacggg 73080
 gtaagagtgt gtttagaggg gcatcggtg ggacagatat tgccatggct tgtggataga 73140
 gttcacagtc cttataattc cccgagatgg cagccaagag ctacgttctc aatcacgcag 73200
 cttcacccca gaaactgaca gaaacccaaac aaccaaaaagg tgcatttctt gacagcctca 73260
 gcctgtctg gctcagatga gcaaaaaatgt acagatatta ataatgtatgt tgatttgaag 73320
 agcacagagg ggggtatgca tgataagggt ccaaattttt acctaaaaaa agaatacatt 73380
 tactctcaa tcacctacat aacgatcatt tttaaaaaaa ctgatcaaatt ttggtgttac 73440
 aaggcactgt tgcaatttct tctgctact tttctgtac tattcttatt acgttaccgt 73500
 gttttctcct gtatgtccc gttcatgtga atgtcatttc tggctactt tctctgacta 73560
 ttcttaattac gttaccgtgt tttctctgt atgtcccgt tcatgtgaat gtcatttctg 73620
 gctactttc tctgactatt ctaattacat taccgtgtt tcctgtatgt gcccgttcat 73680
 gtgaatgtca ttctggcta ttctctgtg actattctaa ttacgttacc atggtttctc 73740
 ctatatgtc ccttcatgt gaatgtcatt tctggctact tttctgtac tattcttatt 73800
 acgttaccgt gttttctcct gtatgtccc gttcatgtga atgtcatttc tggctactt 73860
 tctctgacta ttcttaattac attaccgtgt tttctgtatgt gtcatttctg atgtgaatgt 73920
 catccaggca gattttccaa atccggcttc ctgtaaacaa gggctgaaag agggAACGGT 73980
 ttctggaa tccttttgc agtttatttt accccggaggc agaagcccc ggttccgtga 74040
 agagtctatt gctctccct ctctcctttt gtgtctctat tttaatttga caaaaaagca 74100
 aatgtgaaga ttctggggt acaatgcaaa gtgacaatgc ctgtctat tttttttttt 74160
 ttaaaaacaag gtaagtggca tatccatcac ctccacacact tatcattttt tggtgagaac 74220
 attttaaaatc tcatalogtta gcaattttga aatagtctt attgttaact atagtccacca 74280
 tgctgtgcaaa cagatcaaaa gaactgactc ctcccatcag cagaaacttc atgcccttt 74340
 accagcatct ctcccttccc cgtccacgac taacccccc cccaagagaa cagccaaacac 74400
 ccaccccgct gctgccacac gacatgtcg gcttggatgg gatggaggtg agggtgggg 74460
 agacaattcc aaagctggag cactggcctc acagctcaga cactcttcta cttatcttgc 74520
 gagaatgtatgt tgctgagacc aactaaacct cccctgtct tcccacatgg cagaaaagag 74580
 gcaacccagg gaagccattt ccagacacact atggtcaccc aacccttgg cagaaaggaa 74640
 gcacccgttcc aggttccat agcaccacaa cctcatcccc aagggaaacac agcccaaggc 74700
 accatggaca cccaaaccgtc atccccaggg gaggacacag cccaggccac catggacacc 74760
 caaccctcat cccccagggg gggacacac cagggatct tggacacccca gccccttcc 74820
 cttagggatgt acacagccca gggcatctt gacatccaaac cctcatcccc agggaaaggac 74880
 acagcccaagg gcatcttggc caccacccat tcatalogttaa aagggccacac agcccaaggc 74940
 atcgatggggg cccgaccctc atcccttaggg gaggacacag cccaggccac catggacacc 75000
 caaccctcat cccccagggg gggacacac cagggatct tggacacccca atcatgtgca 75060
 gggagggtgt ctttggggcc tggacttcc tggacttcc tggacttcc tggacttcc 75120
 atcgatcgac cacacagaaa tctcaggac gcttggatcc atggggccctc tcacccctgg 75180
 gaacactgag cagccaccac gggccacac cttggatcc agcaggagcc atcgatcgatc 75240
 gctcttgcactc acacactc ctgcacacag ccactgacac acgcctctgt gcacgttgc 75300
 gatataactcc actggccttgc cactgcaac gctggatgtt gggatgttcc cccagggttct 75360
 tttctctgtca gggggcagg ctgactttca ctctccttca tttttttttt tttttttttt 75420

caacactggc tgcctgagt ggatgcacct ggctctggaa ttccctgtcat ttgcttttga 75480
 tccaggagcc cctgcctcat gtatgtactt aacagaaaagg aggaatccac ccaggacatg 75540
 cccagacggg agecctcacag gatggacagt ggtgtctggg gtcacgggca gcccctgaccc 75600
 agcagcgcca gcaccagcac acccagtggg gaaggcgggg aggcccaaacc gccacccaca 75660
 gtttgttaact ccactgggtg ggacccggca cccctgcctt cctgacaccc tggagtcct 75720
 gcctcccttctt agagccccca agccatctg cctcagagca tccagagaca gacctgggga 75780
 gccatttctt caggccctgg acaagggaaac agggaaattcc aggttatggg tgcctggg 75840
 aggttctcagg cagggtctgg gaaccagaga gaggggtcac cgccgaggcct caggcctggc 75900
 accagcactt tgagccttag tttaccagcc cacgagggtc ttagtctgga ctggatgacc 75960
 ttcccacccca cagtgaccc tcgccttcc cgagcatgtc agctctgctc cagcatcctg 76020
 gtgtgagcgc aatgccactt ttttctcaa caaatacgaa aggaggaagg tgcccccaagg 76080
 gcccctgtgcc ctgaggatgc ctgtgtggag gggtccattt catcaactggt gtcactcaca 76140
 ggaagggacg aagccacctg ccttgacgga gcttactcca cctccgcccga aggccgggga 76200
 ggtccctcac agagaacctg aggcccagca ggctgcagag gtgctggcat ggaatgactg 76260
 ctcagacgccc cggggccggc agagaggacg gatgtgggg aggtgcacac tgaggagcct 76320
 ctccctggag gtggagacac gtgcaccaca tggaccagga cacagtccac gaagcctcgc 76380
 atccccctga gtcgcagctc aaggccctt ctctgagccc agagtccac ccctgggagg 76440
 cagctgcccc agctctgagg gaggaggcga tccaccaggc cctccatctc ctgggggac 76500
 cagcccagcc cagaggctc gcaggactct gcaccccttcaaa ttcatggcca ggactttctg 76560
 gatgtatott aaggactgag gactccacat cagggaccac acaagaccgg ggtcccgac 76620
 acgggggttgggggtgagca tgcctaccggg atgggtctgt ggcgtactct ggtacttcat 76680
 ccggacagcc agggaccaaa gccacggccct cagccccacc ccacccctgc ctcacatggc 76740
 aacgcagggt ctgcagatgc aggagagtga gaagcatggt agccaggcag actagaggac 76800
 ccgagctggg gttgagcacc tccctgtcta cccagggat ggcctgtgag actgcagggt 76860
 gcctagtgtg tgctgcaggg tcaaggtctt gccccaggaa gcatgacatt caggcccaga 76920
 aattgcacatg tgctgcacac agtccaaggg gataaccctg tgaagttcag gtcaccagca 76980
 ggctggggtt caagaccgag ctgcagagga caggtttctg gaaggcacaag catcatgggt 77040
 ggagggactt ggagcaagt ccttagcccc gggaccagt aatgtgtgcc ttataggg 77100
 aagggggtct gtgcagaagc aagttagctg aaaatcatga agtgagaggg ctccctgg 77160
 ttaaagggggtt gagccctaatt gtaatcacaa gtgccttctt aggaggttgg cagagggaga 77220
 ctgacataga cagaagccag gtgaggtggg aagccggaggc agaggccag agagcagac 77280
 ctacccctg gcccctgaaga cggaggagga gccgagagct cagggatggg gagactggg 77340
 gaggcaggga agttctcccc gcaagccctgg agggagcatg gcctccagca ccccccagacc 77400
 ttggccctgc aggattcatc tggacctgtg gtataaatgg ttttaagcc actgggttgt 77460
 gcaaattgtc atagcagcca tggcgcattt cttaggggag ccctgggtggg gacccagcag 77520
 gcagcgcacgg gcccctcaca agccctgtgag ccactcagag ccgcgcagact ggctaggctt 77580
 ggtgagggtgc aggccacggc cacctccact aaggcagctt tagggcccac acttcccttc 77640
 tctctctctc tctctctata tctctccctc ccccttccccc tccctccccc tctcttgggt 77700
 ggacagctt ccatcatccc cctgacatg accacctccc aaggccgagc tggggcgctt 77760
 tgctcgaggt ggcactgac atccctgggg tggaggggac acctgcggcag cggcccccgtg 77820
 tgcaggatgg gcggtggggc ctactggca ctggcataat gcccggctg gtgcctgcag 77880
 gctcagctt ttctgggtt gctggatca gtgaaggctt ccagactctg ggcctgggat 77940
 ccctgcagtg ctggctgagg acaggcgggg ctggcagtg agggcactgg gtcactatca 78000
 ccacccacgg ttattactt cacttaggtt gacctggcac ccctgccttc ctgacacccct 78060
 ggaatccctg cccctcccta cagcccccaaa gcccacatctc ctcagagcct ccagagacag 78120
 acctggggag gcatttcttc tggcccccagc agaagccccg gaggccggga aggcacagt 78180
 ggtctaaagg agaggatccc aggactgcctt gagggtgtac tccgacgagg caagcataga 78240
 gcccactgag aagccccggg ggagccccac cagggatggg ctatgttctc atgaaggacc 78300
 aggacccagg aaggacaagg gggcctgtg gggcagggtc tgctatgcgg gactccctgt 78360
 gagcctggcc cagacctgcc tctctcttcc ctcattggtc cccacaggc cgtgggtgtt 78420
 gcccgtatcggtt gaggcccaat ggtggcagggtt gttggacacc tggtatacgt cggccagggt 78480
 gtccaaatagg ctcatgctca caccttctcc tggcacctgg gcaaaaggctg agcaccacagg 78540
 cactgaagtg agggcaaggc ctggggggcc cacaggatgg ccggaggagac agctgcagg 78600
 cgcctggggac ccctgggtc aggaggtaga aggatacagc ctgaaaaccc acaccacaag 78660
 ctcacccggcc agtgcaggcc cacagagctc gaggaggcag ccctgagcctt cccaggaga 78720
 gatgtctgtt gcaacggcc acaggccctg gtttacaaacc ccttaggcaca gcccaggaga 78780
 ggccaggcc ccagtccagc aagggttgc aggaagcaag aggtccccgg ccacagcatg 78840
 agataagcccccccaatcaagccag ggccagggttgg gcaatgggag gcaggcagg 78900

agtccctcgct gcagcgcggcgt ccactgtcga ccggaggagt ttcttcctg tgccggagtcc 78960
acgggcctcc tggatgttg tgcacatggca caagtgttg tggctctg ctgtgtgtct 79020
gtacacacat atgttttggg ttttttgg ttcagaccca cagactctgc cccctccacc 79080
aaagccccagg cagaaggatg aacccacgccc cctggggccc aggccctcagc agcctctgc 79140
ggatcattgt tcccgatgtt cactgcctt tgccacagcc ctatttcctt acaattccct 79200
aaagtccctca acatgcattt aaggcacaaa ggtgaaactg cccagaaaca tctgactccg 79260
ccgtggacc caggagcaag ctgggttagc taaggagccg gcccgtggc agaggctggg 79320
gatccaggct gaactttggg ggaggcatgt cccagcatgg gctcctgact atgtctctt 79380
gggacaaacc caaacccgct ctttgaatat gggagggact ttgctggccc cgccctgac 79440
cgcagcactt gggaaactgag gatgggtcgc ctctccctg tcacagctgc cccgttccacc 79500
tcatagaagc aactctgtca cctccatggg ccctctgtg gtcgtgcct ggttccaagg 79560
tgagcccgcc tgcccaggcc cagaaggaaa gcccaggcca ggtgcccaagg acagaggcag 79620
tcacataccc cggggagagc cacagcaagg accaatatt gcccaggaga ggagtagctg 79680
acaaggcaga acgtgagctg ccatcgctc gagaggctt gctggctcte ctggggctct 79740
ggacatgacc aggaggagcgg agggagaag tecatgggtg tcccatctt ggggtgggccc 79800
tcatggcaggc tggccaccccg tcccgatgt gcaagccagat gccagogcca tttccacagt 79860
cacatcattt gtacacagaat gcaggacata gagtgttcc tttccatcac agtgcgtcc 79920
agacccatag cctagggttag accttggaa ttaaatgtcc acaccgggg ctggagcgta 79980
gccatgagcc acgccccctg cccgtcatg gaaagccagc ccaagctctg cccatccct 80040
agccaaagtc agtgtccctt ccccttctcc caagttagt ctagccacct gctaccctg 80100
ccatctgagg atgacagccct tcaattccattt ggaacctggc tctgcccacca gcaggcttgc 80160
agtctctggc agactccgtc acctcttat gtcctcagcct tccatctgc acaggaggaa 80220
gatgtatgtg gtggatgtga tcatggcgat gtttccctt tgcattctgag gcaaggacta 80280
attgagatga tacacatcag gcaactggta tgggtctgg ttttccttgc cactcaatct 80340
atgtgagctg tccttggaa atgggtgtca ccacatttc ccaacgcagaa catcctttgt 80400
ctgcccatact tggaaacgtct gcccccaatac taacagctcc tcatggaaaga tggcacacc 80460
caccacccct catactccca aaggtccccg tgcatttatca agccaaagtc cagccaggaa 80520
ctttacagca gcatcccttt ccctctccaa gcaccaagga gcaaggccaa gcaactacatc 80580
ttccatctgg aggcaatgcc accctcttctt cccattttca ctgcccaccc taagaggcag 80640
tgcttccccca aaagggttcca tagcagccctg cctacagcaa ctctgttcc acaggattca 80700
gcatccttgc agtggctccc ctgcccattt gttggcttcc attcaccctc ttctctctgct 80760
ccccgtgaca ggcatacgatt ctgagtgatc tggatacatt gctttgttata ataacattac 80820
agcttctgtg ctgaaaaaaa tacagcagat agagaaggca attgttgaac aaaaaatagt 80880
gacagcagag atgacggcaa gttggcattt ttcttttata gcaataaaaac taaaagctga 80940
ctcaaggaga aatggaaatc ataattggaa cagtaatccct caagaaagca ttaagattat 81000
taaataattt ccctcacaga tgacttcagg ccaagatggc tttatgggt aagtttagac 81060
tttcacaaaaa ctaatcagtt cccataagaa ctgctccagg atttggagga acatggggaa 81120
gtctattaaa gggatcacaa ttcacagtcc ccagagtaaa acatggctaa acttgcattt 81180
tggcaaaagag ccaaatagtt aaatgacat cctagaaggc caaattctgt ccatctcggt 81240
gaacaaggac ttacaccagg aatttagaac tattttatgc tcatccacc actcaggcga 81300
atgatgaccc atgatcatct caccagaaat gggaaagactc agatgattaa tagatctca 81360
atttctctga gacatctaag agcccagccc aagcccagac ccaggaggc acccaggct 81420
ggacagagaa cactgatatac acaccagccc tccagaggga agcagagact cccctcaagct 81480
ctggaaacac agccccagac agctgccccaa agttggcag gcttcaactgc aaaccctaaat 81540
catgaagcta ggttaacaccc ttacagattc ttacatattt aaaatcatca aaacaagagt 81600
aaaataataaa ctc当地ataat attaatctaa tatgtaaagg tcttgcacca ttattatgca 81660
aacaacatac ataagctaat aagaaaaaga acaaaccct taagaatctg gaaaaaggaa 81720
tataacacaa ttctaaaag aaaacaaatg gctagcacac ataaggaaaa cactttgtga 81780
acagacattc ttcaagacat tatttataat tataaaatag ttgaaagcaa gatagtgccct 81840
gaagaaatta tggtgatcattt attagtggc ctattctgca aacattccca attataactt 81900
tcacatactt gtgataacgt gacagccagc attcatgggg tgacccatt tgtaaaagg 81960
gtgcaagct caacacgcatt tggatgtga ctgtgggtga aaatttagtgg gattattccg 82020
caaacattcc caattataact taccgcattt ctgtgataac atgacagcat tcatgggtg 82080
acccatcttgc gtaaaaagggt gcaaaagctca acacgcattt tgagatgact ggtgtaaata 82140
caaagaccaa actgtgaaaa ggagtccatc aattaatcga tgcttacccctt cagttttggg 82200
ctaatttta aagtatgtca taagcatatg ctctgtttat aacagaatgg agggattatg 82260
agagatgatg caggtgtgtc ctggccctcc cctggccacc tggcccttag agatgccttc 82320
ccaggcatcg ctgtcaggcc tccctcaga gggagtccctg tattgacccctc accaccaagg 82380

tctggagcag gggatccta gatattggtt ggggttatct caccttagt ctgaatatgg 82440
 ggttgtctta gactgttttg tgctgttaga atagaatacc caagactggg aaatttatac 82500
 tgaacggaaa ttatattctc acagttctag aggctgtgaa gtccaaagagc acaggtgcac 82560
 gagcaagtcc aagagcaagg gaaagtccaa agcaagtcca ggagcatctg gcgaggac 82620
 tcttgctgtg tcacatcacatg gcgaaaggca agaaagagag caagaggggg ccgaactcac 82680
 cctttataa cagcaccaat cccacccatg aggtggggac cttatgacct aatcaacttt 82740
 catactgtta caatggcaat gaaatttcaa catgagttt ggaggagaga agcattcaaa 82800
 ccacagcaag ggtgtcccta ctcctctct cagggcatct gcagaaaagag ctgcaactgc 82860
 acgtccttcc tccgtccatc ctccatccct tcccaatgtc cgtgcatact ctgtgacc 82920
 ggaggtctgg catagggggt gtcctgcct taggtcttag gcccgtctg aagagggta 82980
 ggtgaggagg ccatctgtg gtctgggca agacagtac aggacgcac atttatcatc 83040
 aaggaggctg agggttgagt ctccaggctc agggaaactcc ccacaaggatg ggaaccctgc 83100
 ccagctccac acagcctctg ctgggggacc ctgctctggt gcagagcctg gggacagg 83160
 tttagctcag ccagagtctg ctcctctgtc atttaggaac taaaccaagc ggcaggatgc 83220
 tggagccccag cccccatctg accttacagg gccaaggctg gggccctggg ttccctcaa 83280
 ggcgcagcag gactggagcc ccaggcagtg caggagtggc caaagctggg gcttctcca 83340
 gagcccccaa gcatcacggc accaagaagg gttaggaccc ggcctgagga attggcacca 83400
 aagccccaga aactaccctg gacaccatgg agagaggct ggaggggaag caccaggcac 83460
 tgcctccct tctgatccca cctgaggctg ctgccaagcc cagagagccg ctctgatgtc 83520
 cccccagccct gcagcccagg gatacctgta ctgtgcccct gggggacccc tggccagct 83580
 gtgcaaagaa gtcaccaccc tacactcaga gacagtgggg gtcctctgtcc cacatectca 83640
 gagcatggcc cggctgtgc agggatggc tcctggctc cagagcatgg cccggctgtc 83700
 gcagggatgg ttcctggc ctcagagcat ggcccagctg ctgcaggat ggttcctgg 83760
 aggcccccaa gtgtcttatt gtcagggctc ctcacccccc cccgcaccaa gagagagcc 83820
 gaccccaagca aggcttccag tggcttcagg tcacacccct aggctgaccc cagcccccatt 83880
 aacacctgcc tgagaaaagct ccacgcacca gaactgaccc tctgctccaa ctcttgacct 83940
 cccgttctca gggcgtctgc tgaaaaggct gcaactgcac atcccttcctc cgtccgttcc 84000
 cgatgtccgt gtgtctctg tggccaggaa ggtcttctc gggacctgag agccgctccc 84060
 tgaagtgtcc ccattggaa ggtggggcc tgcgtctcca ggctctgggaa ggacagaatc 84120
 ctgacccctaa cagtggccgg cacggacaca actggccca tccccgggac gctgacc 84180
 gctggcaac tttccctc cccgacgact gagccccggg caccctccct gtcctccatc 84240
 cacccctt tacaaggctg tggctctgc acagatgata atggagcttgc gtcatttccc 84300
 ctagagtccg tagggagta aggacaaaac tcagttctc ccacctgaac tcaagtctgc 84360
 ctatgtttac ctaatcacac ctggtgacaa gtttggacaa acttgcacac tcagagac 84420
 agacacttct agaaatcatt atcccttcgtc cccggggacc ccactccagc agaagtctgc 84480
 taggcactgg cctggggccct cctgtgtcc tagggaggctg ctgacccctc gcctggctcc 84540
 tgtccccagg tccagagtc gaggcagactc cagggacgct gcaggctagg aagccggccc 84600
 ctccaggcca gggctatgtc caggtggccca ggacaagaaa gattgtaat gcaggaatg 84660
 ctggccaca cccctccctg gcacgcccccc tcttgcctg caccggacag cccagcccc 84720
 cgtgtggat gccccccac agcagaggtg ctgttctgtg atcccttggg aaagacgccc 84780
 tcaacctcca ccctgtccca cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tcctcacagt 84840
 ctccccaccc ggctctgtc gggaccctca aggtgtgaaac agggaggatg gttgtctgg 84900
 tggcccttag gagcccagat cttaactcta cagaccccaa cccaaagcacc cccttctgca 84960
 gggcccagct catccccctc ctccctccctc tgctctctc tgcgtccctc tacggaaat 85020
 cgggactca gcagtaaccc tcaggaagca gggcccaggc gcccgttaat aggaggctc 85080
 ctcacaatga aactttttaga aagccttgac tacaatgtatg accttgggtg ggtgtgaaac 85140
 actgtcagct cccacagctg ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg gggggccccc 85200
 gtcgtctgtc gtcctgtca gcccacagca cgcattggagg atctgaggatg ccacac 85260
 cggccaggcc agaacatgcc tccctccagg gtgacccctc atgtctgtca ttgctggagg 85320
 gacagggggca gcctatgagg atctggggcc aggagatgaa tcctattaac ccagagggaa 85380
 actaacagga cccaaagcacc ctccctgtt aagctgaccc gcccagaggg gcctggggcc 85440
 accccacaca cggggggccga atgtgtacag gcccgggtc ctgtgggtgt tccgctaact 85500
 ggggctccca gtgttcaccc cacaactaaa gcgagccca gcctccagag ccccccgaagg 85560
 agatgccccc cacaagccca gccccatcc aggaggcccc agagctcagg gcgcggggc 85620
 agattctgaa cagccccggag tcacgggtgg tacaactgga acgaccaccc tgagaaaaac 85680
 tgtgtccaaa actgtctctt ggcctctgtc ggaggcccgcc ccagagaggg gacgagccgc 85740
 cccgaaccta ggtctgtc agctcacacg acccccagca cccagagcac aacggagcc 85800
 ccattgaatg gtgaggacgg ggaccaggc tccaggggtt catggaaggg gctggacccc 85860

atcctactgc tatggtccca gtgctcctgg ccagaactga ccctaccacc gacaagagtc 85920
 cctcaggaa acgggggtca ctggcaccc tcagcatcaa ccccaggcag cacaggcata 85980
 aacccacat ccagagccga ctccaggagc agagacaccc cagtaccctg ggggacacccg 86040
 accctgtga ctccccactg gaatccaccc cagagtccac caggacaaa gaccccgccc 86100
 ctgtctctgt ccctcactca ggacctgctg cggggcgggc catgagacca gactcgggct 86160
 tagggAACAC cactgtggcc ccaacctcga ccaggccaca ggccttcct tcctgccctg 86220
 cggcagcaca gactttgggg tctgtcaga gaggaatcac agaggccccca ggctgagggtg 86280
 gtgggggtgg aagaccccca ggaggtggcc cacttcctt cctccagct ggaacccacc 86340
 atgaccttot taagataggg gtgtcatccg aggcaaggcc tccatggac tcccttcagg 86400
 ctcccccgg gtcctcacta ggcctcagtc ccggctgcgg gaatgcagcc accacaggca 86460
 caccaggcag cccagaccca gccagcctgc agtgcaccaag cccacattct ggagcagagc 86520
 aggctgtgtc tgggagagtc tgggtcccc accggcccccc cgacacacccc acccaccct 86580
 gtccaggccc tatgcaggag ggtcagagcc cccatgggg tatggactta gggtcteact 86640
 cacgtggctc ccctcctggg tgaagggtc tcatgcacag atccccacag cagagcttgt 86700
 caaaggtgga ggcagtggcc ccagggccac cctgacctgg accctcaggc tcctctagcc 86760
 ctggctgccc tgctgtccct gggaggctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc 86820
 gcccataagg tgcgtccaca ctcagttcac aggaagaaga taagctccag acccccaaga 86880
 ctgggacctg cttcctgtcc accgcttgta gctccagacc tccgtgcctc ccccgaccac 86940
 ttacacacgg gccagggagc tggtccacaa agatcaaccc caaacccggga cgcctggca 87000
 ctcggccgcg tgccacttcc ctctccattt gttcccagca cctctgtgtc ccctccctcc 87060
 tccctcccttcc aggggaacag cctgtgcagc ccctccctgc accccacacc ctggggagggc 87120
 ccaacccctgc ctccagccct ttctcccccctg ctgtctttcc tgcccatccca gacaaccctg 87180
 gggtcccatac cctgcagcct acaccctggt ctccacccag accccctgtct ctcctccag 87240
 acacccctcc caggccaaacc ctgcacatgc aggccctccc cttttctgtc gccagagct 87300
 cagttctac cctctgtgcc tacccttgc ctccctctgc ccacaactcg agcttctct 87360
 ctccctgggc ccctgagcca tggactgtac cgtgcactcc cacccttccca ctgccccatgc 87420
 cctcaccttc ctccctggaca ctctgacccc gctccctctt tggacccagc cctggattt 87480
 ccagacaaa ggctcaccctc agtcttcccc atgcaggccc ttgccttcac tgcccggtt 87540
 cacggcagcc tccctgtgcac agaagcaggg agctcagcccc ttccacaggg agaaggcact 87600
 gaaagaaaatc ggcctccage accctgatgc acgtccgcet gtgtctctca ctgccccgac 87660
 ctgcaggag gtcggcaact ccctgtaaag acgagggatc caggcagcaa catcatggg 87720
 gaatgcaggg ctcccgacaca gcccagccct ctgcaggccc ttcctggga agagacctgc 87780
 agccaccact gaacagccac ggagcccgct ggatagtaac tgagtcagtg accgacctgg 87840
 agggcagggg agcagtgaac cggagcccg accataggga cagagaccag ccgctgacat 87900
 cccgagccccc tcactggccg ccccgacaca ccgcgtggaa acagaacaga cccacattcc 87960
 cacctggaaac agggcagacca ctgcgtgagcc cccagcacca gcccgtggaa acaccaggca 88020
 acggccatcag agggggctcc tgagaaagaa aggagggggag gtctccttca ccagcaagta 88080
 cttcccttga ccaaaaacag ggtccacgca actccccca gacaaaggag gagccccctg 88140
 tacagcaactg ggctcagagt cctctccac accccctgag tttcagacaa aaacccctg 88200
 gaaatcatag tatcagcagg agaacttagcc agagacagca agaggggact cagtactcc 88260
 cgcggggaca ggaggatttt gtgggggctc gtgtcactgt gaggatattt tagtagtacc 88320
 agctgctata cccacagtga cacagccca tttccaaagc cctgtgtaa acgcttccac 88380
 ttctggagct gaggggctgg gggagcgtc tggaaagttag ggccttagggg tggccatcaa 88440
 tgcccaaaac gcaccagact ccccccaga catcaccctca ctggccagtg agcagagtaa 88500
 acagaaaaatg agaagcagct ggaaagcttg cacaggcccc aagggaaagag ctttggcggg 88560
 tgtcaagag gggatgcggg cagagcctga gcagggcctt ttgctgtttc tgcttcctg 88620
 tgcagatagt tccataaaact ggtgttcaag atcgatggct gggagtggc ccaggaggac 88680
 agtgtggaa gggcacaggg aaggagaagc agccgtatc ctacactgtc atctttcaag 88740
 agtttgcctt gtgcccacaa tgctgtcatca tggatgtt aacagctgtat gttagacacag 88800
 ctaaagagag aatcagtgaat atggatttgc agcacagatc tgaataaatt ctccagaatg 88860
 tggagccaca cagaagcaag cacaaggaaa gtgcctgtatc caagggcaaa gtacagtgt 88920
 taccttcagg ctggccacag acactctgaa aaggccttggc aggaactccc tgcaacaaag 88980
 cagagccctg caggcaatgc cagctccaga gccctccctg agagcctcat gggcaaagat 89040
 gtgcacaaca ggtgtttctc atagcccaa actgagaatg aagcaaacag ccattctgaag 89100
 gaaaacaggc aaataaaca tggcagggtt atgaaatgca aaccctgacca gccagaagga 89160
 caacagttag ggttacaggt gactctgtgg ttgagttcat gacaatgtg agtaatttgg 89220
 gtaacaaaagg aaagtccaaa aaatacttcc aatgtgattt cttctaaata aaatttacag 89280
 ccggcaaaat gaactatctt cttaaggat aaactttcca ctagggaaac tataaggaaa 89340

atcaagaaaa gnatgatcac ataaaacacag tggtcgttac ttctactggg gaaggaagag 89400
ggtatgaact gagacacaca gggttggcaa gtctccta ac aagaacagaa caaatacatt 89460
acagtagccctt gaaaacagca gttaaaattt taaaattgcaa gaagaggaaa atgcacacag 89520
ctgtgttttag aaaattctca gtccagcaact gttcataata gcaaagacat taaccagggt 89580
tggataaata aacgatgaca caggcaattt cacaatgata cagacatata ttcatgttat 89640
gagacattga tgatgtatcc ccaaagaaaat gactttaaag agaaaaaggcc tgatatgtgg 89700
tggcaactcac ctcccggc atccccggac aggctgcagg cacactgtgt ggcagggcag 89760
gctggtaacct gctggcagct cctggggcct gatgtggagc aggacacagag ccgtatcccc 89820
ccgaggacat ataccccca ggacggcaca gttggtacat tccggagaca agcaactcag 89880
ccacactccc aggccagagc ccgagaggga cggccatgca cagggaggca gagcccagct 89940
cctccacagc cagcagcacc cgtcaggggg ccgcccattt gcaggcacag agcatgggct 90000
gggaggaggg gcaggacac caggcagggt tggcaccaac tgaaaattac agaagtctca 90060
tacatctacc tcagccttgc ctgacctggg cctcacctga cctggacccctc acctggcctg 90120
gacccacact ggcctagacc tcacccctgg gttcacctg agctggcct cacctgactt 90180
ggacccctgca tgccttgagc tcacatgatc tggcctcac ctgacccctgg tttcacctga 90240
cctggccttcc acctgacccctt ggcctcatct gacccctggcc tcactggcct ggaccccttacc 90300
tggcctggc ttcaccttgc ctccaggccctt atctgcacccctt gtcagggtc ttgctggAAC 90360
ctcagtagca ctgaggctgc agggctcat ccagggttgc agaatgactc tagaacctcc 90420
cacatctcag ctttctgggt ggaggcacct ggtggcccaag ggaatataaa aagccctgaat 90480
gatgccttgog tgattttgggg gcaatttata aacccaaaag gacatggcca tgcagcgggt 90540
agggacaata cagacagata tcagcctgaa atggagccctc agggcacagg tggcacgg 90600
caactgtccac ctaagccagg ggcagaccccg agtgtcccccg cagtagacccctt gagagccgt 90660
ggcccacagc ctccccctgg tgcctgtca ccccttcagg tcagccctgg acatcccccgg 90720
tttccccagg cctggcggtt ggtttgggtt gaggctctgt tcactgtggt attacgattt 90780
ttggaggtgtt tattataccca acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccctgggAAC 90840
cttctgccac agccctccctt gtggggcacc gccgcgtgcc atgttaggat tttgactgag 90900
gacacagcac catgggtatg gtggctaccg cagcagtgc gcccgtgacc caaacacaca 90960
gggcagcagg cacaacagac aagcccacaa gtgaccaccc tgagctccctg cctgcccagcc 91020
ctggagacca taaaacagat ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctcagtc当地 91080
caggctgc当地 tgcgtgtcc cccctcaatac cagtcggat gggacaggg ctggccca 91140
ttaccatttgc ctgcccattccg gccaacagtc ccagaagcccccccttccctcaag gctggccac 91200
atgtgtggac cctgagagcc ccccatgtctt gaggtagggcc accaggaagg tggggctggc 91260
cctgtgcactt gtcctgtccc ctgtgttccc tggcctgtctt ggcctgtaca cctggccctc 91320
tcctgggtca ttcccaagac agaagacatt cccaggacag ctggagctgg gagtc当地 91380
tcctggctgg ccgtccttgag tcctgcgtcc ttccaaacctt caccggaa gccaacagag 91440
gaatcacccctc ccacaggcag agacaaagac ctcccaagaaa tctctgtctc tctccccagtt 91500
gggcaccctc ttccaggcgtt gtcctcaggat atatcacagt gggaaacccac atctggatcg 91560
ggactgcccc cagaacacaa gatggccaccc agggacagcc ccacagccca gccccttcca 91620
gaccctaaa aggccgtccca cccctgtatc ctgccccagg gctcaaactc caggaggact 91680
gactcctgca caccctccctg ccagacatca cctcagcccc tcctggagg gacaggagcc 91740
cgcaagggtg agtcagaccc tcctgcctc gatggcaggcc ggagaagatt cagaaaggcc 91800
tgagatcccc aggacgcagc accactgtca atggggccccc cagacgcctg gaccaggggcc 91860
tgcgtggaa aggccctctgg gcacactcag gggctttttt gtaagggtcc tcctactgtg 91920
tgactacagt aactaccaca gtgtatgaaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg 91980
tttatgcaca ctctccgtt cagagctctc caggatcaga agaggccggc ccaagggttt 92040
ctgcccagac cctccggccctc tagggacatc ttggccatga cagccatgg gctgggtccc 92100
cacacatcgt ctgccttcaa acaagggtt cagagggtcc tgagggtgacc tcactgtatg 92160
ccacagggtc cctggccctt tccccccatc ctgcaccaga cccctgtatc acagatgccc 92220
cgatccaaac agccaaattcc tggggccagg aatcgctgtt gacaccagcc tccttccaa 92280
acccctctggc aattgcctgg attcccatcc cggtttggaaat caagaggaca gcatccccca 92340
ggctcccaac aggccaggact cccacacccctt cctctgagag gcccgtgtgt tccgttagggc 92400
caggctgcag acagtcccccc tcacctgtca cttagacaaat gcccgtgtt gatgtccccca 92460
cctggaaaat accactcatg gagcccccag cccctggatc agctgttagag agagtctctg 92520
aggccctaa gaagtagcca tgccctgttcc tgccgggacc ctgcggccagg ctgacaggag 92580
tggacgctgg agctggccc atactggcc acataggagc tcaccaggta gggcaggaga 92640
gcacatgccc gggagcaccctt agccctctgc tgaccaggcc cccgtccccag agcccaggag 92700
gctgcagagg cctctccagg gggacactgt gcatgtctgg tccctgagca gccccccac 92760
tccctcaggcc tggggccccc tggcacagctt gtccttattcc ctgggaagct 92820

ctccttgaca gccccgcctc cagttccagg tgggttatt gtcaggggt gtcagactgt 92880
 ggtggataca gcatatggta ccacagtggt gtcgcccata gcagcaacca gccaaatgg 92940
 acaggcccct gctgtgcagg cccaggcctc cagtcaccc ttcctctgt gggctctcaa 93000
 ggctgtgtt ttctgcactc tcccctctgt ggggagggtt ccctcagtgg gagatctgtt 93060
 ctcaacatcc cacggcctca ttccctgcaag gaaggccaaat ggatgggcaa cctcacatgc 93120
 cgcggctaag atagggtggg cagccctggcg gggacaggac atccctgtgg ggtatctgtc 93180
 actgtgccta gtggggcact ggctccaaa caacgcagtc ttgcacaaa tccccacggc 93240
 ctcccccgct aggggctggc ctgatctct gcaatccctg gaggctgctg acctccagaa 93300
 tggctccgtc cccagtccca gggcgagagc agatcccagg ccggctgcag actgggaggc 93360
 caccctctcc ttcccaggt tcactgcagg tgaccaggc aggaatggc ctgaacacac 93420
 ggataaccgg gccatcccccc aacagactcc accccctctt gctctgtacc ccgcacccccc 93480
 caggccagcc catgacatcc gacaacccca caccagagtc actgcccgtt gtcgccttag 93540
 ggaggacccc tcagccccca ccctgtctag aggactgggg aggacaggac acgcctctc 93600
 cttatggttc cccacacctgg ctctgctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgt 93660
 tgcctgattt gccccccagga gcccagaact tctctccagg gaccctcagcc cgagcaccc 93720
 cttaccagg accccagccct gccccctctc ccctctgtct tccttcatc accccatggg 93780
 aatccagaat cccccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaatggg gcaactgcac 93840
 caccaggcag gaggctctgt ctttgtgaac ccaggcagggt gccagctcc tagagggtat 93900
 ggtccaccct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacgggt 93960
 gggggaggcgc tcagggcccc gggggctgtc catcttggat gggcttatct ctctcaccct 94020
 cggactcgcc caccctctct tcaccctggc cacacgtgtt ccacaccatc ctaagtccca 94080
 cttacaccag agccggcaca gcaatgcag acagaggctg ggggtcaggg gggccgactg 94140
 ggcagcttcg gggaggggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaagaggc cccctccccc 94200
 tgggtccagg atccctctctt gggacccccc gatcccatcc cttccagggt ctgggaggag 94260
 aagcaggatg ggagaatctg tgcgggaccc ttcacagtg gaataacctcc acagggctc 94320
 aggccagata caaaagcccc tcagtgaccc ctccactgtca gtgctgggcc tggggcagc 94380
 cgctcccaca caggatgaac ccagcacccca gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc 94440
 catgaaggag caggatatgg gaccccccgtt acaggcacag acctcagctc cattcaggac 94500
 tgccacgtcc tgccctggga ggaacccctt tctctgtcc ctgcaggcca ggaggcagct 94560
 gactctgtac ttggacgcctt attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 94620
 gggatgagga cgccccgtca aggccagaaa agaccaagtt ggctgagcc cagcaaggaa 94680
 aggtccccaa acaaaccagg aagttctga aggtgtctgt gtcacagtgg agtatacgag 94740
 ctcttccac agtgcaccc gccaggccag aaaccccatc ccaagtccagc ggaatgcaga 94800
 gagagcaggg aggacatgtt taggatctga ggcgcaccc gacacccagg ccagcagacg 94860
 tctctgtcc acggcacccctt gccatgtctt gcattttctgg aagaacaagg gcaggctgaa 94920
 gggggtccag gaccaggaga tgggtccgtt ctacccagag aaggagccag gcaggacaca 94980
 agcccccctcc ccattgaggc tgaccctggc agagggtctt gggccaccc aacacaccgg 95040
 ggcggaatgt gtgcaggccctt cggctctgtt ggggttccgg ctatctggg ctcacagtgc 95100
 tcaccccaaca cttaaaacga gcaacacccctt ccggagcccc tgaaggagac cccgcacca 95160
 agcccaagccc ccacccagga gggcccgag cacaggccgc cccgtcggat tctgaacagc 95220
 cccgagtccac agtgggtata actggaaacta ccactgttagt aaaaatccg tccaaaacgg 95280
 tctctggcc acagtcggag gcccccccgag agagggggagc agccacccca aacccatgtt 95340
 ctgcggctc ccatgacccctt gtgcacccctt agcccccacgg tggccactt gtatgggagg 95400
 acaaggcccg ggggtccgg cgggtccggg caggggcttg atggcttctt tctccgtgg 95460
 ccccatggcc cttggctgga ttggacccctt ctgacaagtg ttcctcagaga gtcaggatc 95520
 agtggcacct cccaacatca accccacgc gcccaggccac aaaccccaaca tccaggccca 95580
 actccaggaa cagagacacc ccaataccctt gggggacccc gaccctgtatg actccctcc 95640
 catctctgtc cttcaacttgg ggcctgtcc ggggcgagca ttggggagca aactcagggt 95700
 taggggacac cactgtggcc ctgacccctt gcaaggccaca gacccttcccc tccctggccctt 95760
 gtgcagcaca gactttgggg tctggcagg gggacttc tggcagggtca ccaaggccac 95820
 agcccccagg ctgagggtggc cccagggggaa accccaggccag gtggccactt acccttccctc 95880
 ccagctggac cccatgtctt ccccaagata ggggtcccat ccaaggccagg tccctccatgg 95940
 agccccccttcc aggtctctt ccagacccca ctggggctca gtcccccactt taggaatgc 96000
 gcccaccacgg gcacaccagg cagccaggcc acggccaccc tggcagggtca aagccacac 96060
 cctggaggag agcagggtgc gtctggagg ggctggctc cccacccccc ccccccacctg 96120
 cacacccaccc ccacccttgc cggggcccccc tgcaggaggg tcaagggccccc catggatata 96180
 ggacttaggg ttccacttcac gcacccccc ttctgggaga aggggtctca tgcccagatc 96240
 ccccccaggcag cgctggcactt agtagaggc gggccacccctt gacccggcccc 96300

ctcaggctcc tctagccctg gctgccctgc tgtccctggg aggccctggc tccaccagac 96360
 cacaggtcta gggcacccgc cacactgggg ccgcccacac acagctcaca ggaagaagat 96420
 aagctccaga cccccagggc cgggacctgc cttgctgta cgacttccctg ccccagac 96480
 cgttgcctc ccccgccac ttacacacag gccaggaagc tggtcccaca cagaccaacc 96540
 ccagacgggg accacctggc actcaggta ctgccatttc cttctccatt cacttccaat 96600
 gcctctgtgc ttctccctc ctccctccctt cgggggagca ccctgtcag ctccctccctg 96660
 cagttccacac cctggggaga cccgaccctg cagcccacac cctggggaga cctgaccctc 96720
 ctccagccct ttctcccccgt ctgcttgc caccacccaa gacagccctg gggtoctgtc 96780
 cctacagccc ccaccaggta ctctacccatg acccgcttcc ctccctctaa acacctctcc 96840
 caggccaaacc ctacacctgc aggccctccc ctccactgcc aaagaccctc agtttctcct 96900
 gcctgtgccc accccctgtc tcctccctgca cacagctca gctcttccctc tccttagggcc 96960
 cctgaggat ggcattgacc gtgcctcgc acccacacac tgcccatgccc ctcacattcc 97020
 tcctggccac tccagcccca ctccctctc aggccctggc ctggattttc tgggacaaag 97080
 ccttacccaa gtctttccca tgccaggctg gccccttacc ctcactgccc gtttacagg 97140
 cagccctctg tgcacacagaag caggagatc acccccttcca caggcagaag gcaactgaaag 97200
 aaatcggcctt ccagccctt gacacacgtc tgcctgtgtc ttcactgccc cgcacccgtca 97260
 gggaggctcg gcactccctc taaagacgag ggatccaggc agcagcatca caggagaatg 97320
 caggcctacc agacatccca gtcctctcacc accccctctcc tgggaaagaga cctgaagacg 97380
 cccagtcaac ggagtctaac accaaacccctc cctggaggcc gatgggttgt aacggagtc 97440
 ttgcagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccggcc accccatagg gcccaggag 97500
 agccactgac atcccaagcc actcaactggt ggtcccacaa caccatggg aaagaggaca 97560
 gaccacacgt cccacctggc ccagggcaga gactgctgag acccagcacc agaaccacc 97620
 aagaaaacacc aggcaacacg atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggtctc 97680
 cttcaccacc accgcgttcc ctgcaccgaa gacaggatcc atgcacttcc cccaggacaa 97740
 aggaggagcc ctttgcctag cactggctc agatgcctct ccaagacacc cagatttca 97800
 gacaaaaacc cccctggatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 97860
 gggctcagtg acaccccgag ggacaggagg attttgtggg ggctctgtc actgtgagga 97920
 tattgtacta atgggttatg ctataccac agtgcacacag ccccatccca aaagccctac 97980
 tgccaaacgc tttccacttct gggctgagg ggctgggggaa gcgtctgggaa aatagggtctc 98040
 aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactccctt ccatacatca caccaccc 98100
 ccagcgagca gagtaaacag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgc cagggcccaa 98160
 gggaaagagct ttggcggttg ttaagaggg gatgcgggca gagctgtcaggcagg 98220
 gctgtttctg ctttctgtc cagagatcc cataaaactgg tgttcgagat caatggctgg 98280
 gagtgagccccc aggaggacag cgtggaaaga gcacaggaa ggaggagcagg ccgtatcc 98340
 acactgtcat ctttcgaaag tttccctgtt gcccacactg ctgcacatgtt ggtatgtt 98400
 cagctgtatgtt agacacacgtt aaagagagaa tcagttagat ggatgtcagg cacagatctg 98460
 aataaaattctt ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaatg gcctgtatgca 98520
 aggacaaatgt tcagtgggca ctttcaggca ttgctgtctgg gcacagacac tctgaaaagc 98580
 cctggcagga actccctgtc acaaaggcaga accctcaggc aatgccagcc ccagaccc 98640
 ccctgagagc ctcatgggca aagatgtca caacagggtt ttctcatagc cccaaactga 98700
 gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaaata aacgatggca ggttcatgaa 98760
 atgcaaacc accacgccc aagcacaaaa gtacagggtt ataagcgact ctgggtgatg 98820
 tcatgacaat gctgagtaat tggagtaaca aagtaaaactc caaaaaatac tttcaatgtg 98880
 atttcttctt aataaaattt acaccctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt 98940
 cccagttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgggtt 99000
 ttacttctgc tggggaaagga agagggtatg aactgagata cacagggtgg gcaagtctcc 99060
 taacaagaac agaacgaaata cattacagta ctttggggaa acgagttaaa cttctaaatt 99120
 gcaagaagag gaaaatgcac acagggtgtt ttagaaaatt ctcagtcagg cactgttcat 99180
 aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 99240
 gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgtatgt atccccaaat aaacgacttt 99300
 aaagagataa agggctgtatg tttttttttt tttttttttt tttttttttt 99360
 caggctcaact gtgcaggcagg gcaggccgggtt acctgtctggc agtttctggg gcctgtatgt 99420
 gagcaagcgc agggccatata atcccccgggg acggcacatgt cagtgaaatc cagagagaag 99480
 caactcagcc acactcccca ggcagagccccc gagagggacg cccacgcaca gggaggcaga 99540
 gcccagcacc tccgcagccca gcaccacccctc cgcacccggcc accaccctgc aggcacac 99600
 tgggtgctga gaggagggc agggacacca ggcagggtga gcaccac 99660
 acgcctcaca catccacccctc agcctccctt gacccatggacc tcactggcctt gggcctcact 99720
 taacctgggc ttcacccctc cttgcctca cctgacttgg acctcgccctg tcccaagctt 99780

tacctgacct gggcctcaac tcacctgaac gtctcttgac ctgggtttaa cctgtcttgg 99840
 aactcacctg gccttggctt cccctgacct ggacacctcatc tggcctgggc ttacacctggc 99900
 ctggggctca cctgacctgg acctcatctg gcctggacct cacctggctt ggacttcacc 99960
 tggcctgggc ttacaccttgac ctggacctca cctggctcg ggccctcacct gcacacctgtc 100020
 caggtcttgc tggagcctga gtactactga ggggtcagaa gtcatccag gtttggggaa 100080
 tgactctaga agtctccac atctgacctt ttgggttggaa ggcagctggt ggccctggga 100140
 atataaaaat ctccagaatg atgactctgt gatttggggg caacttatga accccgaaagg 100200
 acatggccat ggggtggta gggacatagg gacagatgcc agcctgaggt ggagccttag 100260
 gacacaggtg ggcacggaca ctatccacat aagcgagggaa tagacccgag tggccccaca 100320
 gcagacctga gagcgctggg cccacagcct cccttcagag ccctgtgtcc tccctccggc 100380
 agccctggac atcccaggtt tccccaggcc tggcggtagg tttagaatga ggtctgtgtc 100440
 actgttgtat tacatattt tgactgtta ttataaccac agtgcacag agtccatcaa 100500
 aaaccatgc ctggaagctt cccggccacag ccctccccat gggggccctgc tgcctctca 100560
 ggtcagcccc ggacatcccc ggtttccccaa ggctgggggg taggttgggg gtgaggtctg 100620
 tgtcaactgtg gtattactat gtttggggaa gttattataa ccacagtgtc acagagtcca 100680
 tcaaaaaaccctt atccctggaa gcctcccgcc acagccctcc ctgcaggggaa ccggtacgt 100740
 ccatgttagg attttgtatcg aggagacagc accatgggtt tgggtgtac cacagcagt 100800
 cagccctgtga cccaaaccgg caggcgagca ggcacgatgg acaggccctg gactgaccac 100860
 gctgggctcc agcctggccag ccctggagat catgaaacag atggccaagg tcaccctaca 100920
 ggtcatccag atctggctcc gaggggcttg catcgctgtt gcccctccaa ccggcgttca 100980
 aatgggacag ggacggccctc acagcaccat ctgctccat cagggcagcg atccccagaag 101040
 cccctccctc aaggctggc acatgtgtgg acactgagag ccctcatatc ttagttaggg 101100
 caccaggagg gaggggctgg ccctgtgcac tggccctgcc cctgtggtcc tggcctggcc 101160
 tggccctgac acctgagctt ctctgggtt atttccaaga cagaagacat tccctggggac 101220
 agccggagct gggcgctcgt catctggccc gcccgtctg agtccctgtc atttccagac 101280
 ctcacccggg aagccaaacag aggactcgcc tcccacattc agagacaaag aacccctccag 101340
 aaatccctgc ctctctcccc agtggacacc ctcttccagg acagtccctca gtggcatcac 101400
 agccggctga gatccccagg acgcacgacc gctgtcaata gggggcccaa atgcctggac 101460
 cagggcctgc gtggggaaagg ctctggcca cactcggtt ttttgtgaag gcccctctg 101520
 ctgtgtgaactt acagtaacta ccatactgtt gaaacccagt gcaaaaaactg gttggaaacc 101580
 caggggctgt gtgcacgec cagcttggag ctctccagga gcacaagagc cggggccaaag 101640
 gatttggcc cagaccctca gcctcttaggg acacctgggtt catctcagcc tgggctgggt 101700
 ccctgcacac catctccctc caaatagggg ctctcagagg ctctcggtt acctcactca 101760
 tgaccacagg tgacctggcc ctcccttgcc agctataccca gaccctgtct tgacagatgc 101820
 cccgatttcca acagccaaattt cctgggaccc tgaatagctg tagacaccag cctcattcca 101880
 gtaccccttg ccaatttgctt ggattcccat ctggcttggaa atcaagaagg cagcatccgc 101940
 caggotccca acaggcagga ctccctgcaca ccctctctg agaggccgtt gtgttccgca 102000
 gggccaggcc ctggacagtt ccctctcacct gccacttagag aaacacactgc cattgtcg 102060
 cccacccctgaa aagaccact cgtggagccc coagccccag gtacagctgt agagacagtc 102120
 ctcgaggccc ctaagaagga gccatgccc gttctggccg gaccctcgcc caggccgaca 102180
 ggagttggacg ctggagctgg gcccacactg gcccacatag gagctcacca gtgagggcag 102240
 gagagcacat gcccgggagc acccagccctc ctgctgacca gaggcccgtc ccagagccca 102300
 ggaggctgca gaggcccttc cagggagaca ctgtgtcatgt ctggtaccta agcagcccc 102360
 cacgtccccca gtcctggggg ccctggctc agctgtctgg gcccctccctg ctccctggga 102420
 agctccctt gacagccccg ctccctgtt caggtgtgtt tattgtcagg cgatgtcaga 102480
 ctgtgggttata gttttttttt acgattacca cagttgggtt gcccatacgca gcaaccaggc 102540
 caagtagaca gggccctgtt ggcacggcccc aggcatccac ttacacctgtt tccctgggg 102600
 ctctcaaggcc tggctgtctgtt ctctggggcc tctgtggggaa ggggtccctc agtggggaggt 102660
 ctgtgtccca gggcagggtt gattggatata gaaatcaaaag gctggcaggaaaggccagct 102720
 tcccccctg agaggctgca gcaacccatccac gggccacccgg agtcacagag ccacggagcc 102780
 cccattgtgg gcatatttggaa gtgtgttggcc cccggcaggcc ccacccctgaa tggggaaaggcc 102840
 tggccctatcc cacagccccgg gttccacggg cagggggcac agaagctgccc aggttgcct 102900
 ctatgtatcc catccctccca gcaacccatccc ctccacatgtt gggaaacttga gctttggagc 102960
 accacccggc cccctggaaa tgaggctgtt agcccaagaca gtggggccag agcactgttga 103020
 gtaccccccgc agtacctggc tgcagggttcc agcccaagat gccaaccctt ggttggcc 103080
 cctacaggag gatccggccc caccctggcc actcgattaa tgctcaaccctt cctggcttgg 103140
 agaccccttc cagttaccacc agcagatcg ctctctcaggcc cccatccctt gcaaggaaagg 103200
 tcaagggttgg ggcctggccag aaacacagca ccctcccttag ccctggctaa gacagggttgg 103260

gcagacggct gtggacggga catattgtg gggcatttct cactgtcaact tctgggttgt 103320
 agctctgaca aaaacgcaga ccctgccaaa atccccactg cctcccgcta ggggctggcc 103380
 tggaaatctg ctgttcctagg aggctgtca cctccaggat ggctccgtcc ccagttccag 103440
 ggcgagagca gatcccaggc aggctgttagg ctgggaggcc accccctgccc ttgcgggggt 103500
 tgaatgcagg tgcccaagggc aggaaatggc atgagcacag ggatgaccgg gacatcccc 103560
 accagagtgc gcccccttctt gctctgcacc ctgcacccccc cagggcagecc cacgacgtcc 103620
 aacaactggg cctgggtggc agccccaccc agacaggaca gacccagcac ctgtgaggagg 103680
 tcctgccagg gggagctaaag agccatgaag gagcaagata tggggccccc gatacagggca 103740
 cagatgtcag ctccatccag gaccacccag cccacacccct gagaggaacg tctgtctcca 103800
 gcctctgcag gtcgggaggc agctgacccc tgacttggac cccttattcca gacaccagac 103860
 agaggcgcag gccccccaga accagggttg agggacgccc cgtcaaagcc agacaaaacc 103920
 aagggtgtt gagcccagca agggaaaggcc cccaaacaga ccaggaggtt tctgaaggtg 103980
 tctgtgtcac agtgggttat agcagcagct gtaaccacag tgacactcac ccagccagaa 104040
 accccattcc aagtcaagcgg aagcagagag agcagggagg acacgtttag gatctgagac 104100
 tgcacctgac acccagggcca gcagacgtct cccctccagg gcaccccccacc ctgtcctgca 104160
 tttctgcaag atcagggggc gcctgagggg gggctctaggg tgaggagatg ggtccccctgt 104220
 acaccaagga ggagtttaggc aggtccccag cactctcccc attgaggagct acctgcccag 104280
 agagtcttgg gcccccccca cacacccggg cggaatgtgt gcaggectcg gtctctgtgg 104340
 gtgttccgct agctggggct cacagtgtc acccccacacc taaaatgagc cacagcctcc 104400
 ggagccccccg caggagaccc cgccccacaag cccagcccccc acccaggagg ccccagagct 104460
 cagggcgccc cgtcgatttc cgaacagccc cgagtcacag cgggtataaac cggAACacc 104520
 actgtcagaa tagctacgtc aaaaactgtc cagtggccac tggcggaggc cccggccagag 104580
 agggcagcag ccactctgtat cccatgtctt gccggctccc atgaccccca gcacgcggag 104640
 ccccacagtg tccccactgg atgggaggac aagagctggg gattccggcg gtcggggca 104700
 ggggcttcat cgcacatcttc tgccgtggct ccagtgcctcc tggctggagt tgacccttct 104760
 gacaagtgtc ctcagagaga caggcatcac cggcgccctcc caacatcaac cccaggcagc 104820
 acaggcacaa accccacatc cagagccaac tccaggagca gagacacccc aataccctgg 104880
 gggaccccgaa ccctgtatgac ttcccactgg aattcgcctt agagttccacc aggacccaaag 104940
 accctgcctc tgcctctgtc cctcaactcag gacctgtc cggcgagggc cttgggagca 105000
 gacttgggtt taggggacac cagtgtgacc ccgaccttga ccaggacgca gacctttctt 105060
 tccttcctg gggcagcaca gactttgggg tctggggccag gaggaacttc tggcagggtcg 105120
 ccaagcacag aggccacagg ctgaggtggc cctggaaaga cctccaggag gtggccactc 105180
 cccttcctcc cagctggacc ccatgtcttc cccaaagataa ggggtccatc caaggcaggt 105240
 gctccttgggaa gccccattca gactctcccc tggacccac tggcctcag tcccagctct 105300
 ggggatgtaaag ccaccacaag cacaccaggc agcccaggcc cagccaccctt gcagtgccta 105360
 agcacacact ctggagcaga gcagggtggc tctgggagggt gctgagctcc ccaccccccacc 105420
 cccacactgca caccacccacc accccctgccc agccggctctc caggagggtc agagccccac 105480
 atgggttatg gacttaggtt ctcactcacg tggctcccat catgagtgaa ggggcctcaa 105540
 gcccagggttc ccacagcagc gcctgtcgca agtggaggca gaggcccggag ggccacccctt 105600
 acctgtcccc tgaggttctt gcagcccagg ctggccctgtct gtccttgggaa ggcctgggtt 105660
 ccaccagacc acaggtccag ggcaccgggt gcaggagcca cccacacaca gtcacacaga 105720
 agaagataaag ctccagaccc ccagggccag aacctgcctt cctgctactg cttctgtccc 105780
 cagacccctggg cggccctcccc cgtccactta cacacaggcc aggaagctgt tcccacacag 105840
 aacaacccca aaccaggacc gcctggact cagggtggctg ccatttcctt ctccatttgc 105900
 tcccacgcctc tctgtcttcc ctgggttccctt ctccgggggaa acagcctgtc cagccagttc 105960
 ctgcagccca caccctgggg agacccaaacc ctgccttgggg cccttccaaac cctgtgtctc 106020
 ttactgcccc cccagaaaac tctgggttcc tgcctctgtca gtccttaccc tggcttccac 106080
 ccagacccct gtgtatcaact ccagacaccc ctcccaaggaa aaccctgcac ctgcaggccc 106140
 tgccttccatc tgcgtctaga gcctcagttt ctccccctgt tggccacacc ctaccttcctc 106200
 ctgccccacaa ctctaactct tcttctctgt gaggccctgtt gccatggcat tgaccctgtcc 106260
 ctccccaccac ccacagccca tgccctcacc ttctctctgg ccactccgac cccggccccctt 106320
 ctccaggccaa gcccgttat ttccaggaca aaggctcacc caagtttcc cagggcaggcc 106380
 ctgggctctt gcccctactt ccgggttaca cgggagccctc ctgtgcacag aagcaggagg 106440
 ctcagccctt ccacaggccag aaggcaactga aagaaatcg cctccagcac cttgacacac 106500
 gtccggccgt gtctctcaact gcccgcaccc gcaggaggagc tccgcactcc ctctaaagac 106560
 aagggttccca ggcaggcagca tcacggggaga atgcagggtt ccagacaccc cagtcctct 106620
 cacaggccctc ttctggggaaag agacctgtcag ccaccaccaa acagccacag aggctgtgg 106680
 atagtaactg agtcaatgac cgacctggag ggcaggggag cagtgagccg gagccatCAC 106740

catagggaca gagaccagcc gctgacatcc cgagctcctc aatggtggcc ccataacaca 106800
 ccttaggaaac ataacacacc cacagcccc cctggAACAG ggcagAGACT gctgagcccc 106860
 cagcaccaAGC cccaAGAAAC accaggAACAC agtatacAGAG ggggttcccAG agaaAGAGAG 106920
 gaggggAGAT ctccTTcAcc atcaaAtGCT tcccttGACC aaaaACAGGG tccacGCAAC 106980
 tccccAGGA caaAGGAGGA gccccCTATA cagcactGGG ctcAGAGTCC tctctGAGAC 107040
 accctGAGTT tcAGACAACA acccgCTGGA atgcACAGTC tcAGCAGGAG AACAGACCAA 107100
 agccAGCAAA aggAACCTCG gtgACACCAG tagggACAGG aggATTTGT gggggCTCGT 107160
 gtcactGTGA ggtattGTA gtggTGGTAG ctgctACTCC cacAGTGACA cAGACCCATT 107220
 cccAAAGCCC tactGCAAAAC acACCCACTC ctggggCTGA ggggCTGGGG gageGTCTGG 107280
 gaagtAGGGT ccAGGGGTGT ctatCAATGT cAAAATGCA ccAGACTCCC CGCCAAACAC 107340
 cACCCCCACCA gCCAGCGAGC agggtAAACA gaaaATGAGA ggctCTGGGA agcttGCACA 107400
 ggccccAAAG ggccGGGTGTG caAGAGGGGA tgCAGGCGAG gcctGAGCAG 107460
 ggcctttGc ttGTTCTGCT ttccTGTGCA gagAGTtCCA taaACTGGTG ttcaAGATCA 107520
 gtggGTGGGA atgagCCAG gaggGCAGTC tGtGGGAAGA gcACAGGGAA ggaggAGCAG 107580
 ccgctatCCT acactGTcat ctTtccAAAG ttGcCTTGT gaccACACTA ttGcatCATG 107640
 ggatGCTAA gagCTGATGT agacACAGCT aaAGAGAGAA tcAGTGAAGT gaatttGcAG 107700
 catagatCTG aataAAACTCT ccAGAAATGTG gAGCAGTACA gaAGCAAACA cacAGAAAGT 107760
 gcctGATGCA aggACAAAGT tcAGTGGGCA cttcAGGCA ttGCTGCTGG gcACAGACAC 107820
 tctgAAAAGC ctTGGCAGGA tctccCTGCG acaaAGCAGA accCTCAGGC aatGCCAGCC 107880
 ccAGAGCCCT ccctGAGAGC gtcATGGGGA aAGATGTGCA gaACAGCTGA ttATCATAGA 107940
 ctcaAACTGA gaACAGAGCA aacGTCACAT tGAAGAACAG tcaaATAAGC aatGGTAGGT 108000
 tcATGCAATG caAAACCCAGA cAGCCAGGGG acaACAGTAG agggCTACAG gCggCTTGC 108060
 ggTTGAGTTC atGACAATGC tgAGTAATTG gagTAACAGA ggAAAGCCCA AAAAATAACTT 108120
 ttaATGTGAT ttcttCTAAA taaaATTAC accAGGCAAATGTAAGT tcTttaAGGG 108180
 atAAACCTTC ccctGGAAAAA actACAAGGA AAATTAAAGAA aacGATGATC acataAAACAC 108240
 agttGTGGTT acttCTACTG ggGAAGGAAG agggTATGAG ctGAGACACA cAGAGTCGGC 108300
 aagtCTCCAA gCAAGCACAG aacGAATAACA ttACAGTACtC ttGAATAACAG cAGTAAACT 108360
 tctaAAATCGC aagaACAGGA AAATGCAACAC agCTGTGTT agAAAATTCT cAGTCCAGCA 108420
 ctattcATAA tagCAAAGAC attAACCCAG gttGGATAAA taaATGATGA cacAGGCAAT 108480
 tgcACAAATGA tacAGACATA cattTAGTAC atGAGACATC gatGATGTat cccAAAGAA 108540
 atGACTTTAA agAGAAAAGG cctGATGTGT ggtGGCACTC acctCCCTGG gatCCCCGGA 108600
 caggTTGcAG gcACACTGTG tggcAGGGCA ggCTGGTACA tgCTGGCAGC tccTGGGGCC 108660
 tgatGTGGAG caAGCGCAGG gCTGTATAcc cccAAGGATG gcACAGTCAG tgaattCCAG 108720
 agagaAGCAG ctcAGCCACA ctGCCAGGC agAGCCCGAG agggACGCC ACgtACAGGG 108780
 aggCAGAGCC cAGCTCCTCC acAGCCACCA ccACCTGTGc acGGGCCAC ACCttGCAGG 108840
 cacAGGTGG gtGCTGAGAG gagGGGcAGG gACACCAGGC agggTgAGCA cccAGAGAAA 108900
 actgoAGAAG cctCACACAT ccACCTCAGC ctccccCTGAC ctggACCTCA cctGGTCTGG 108960
 acctCACCTG gcCTGGGcT cacCTGACCT ggACCTCACC tggcCTGGC ttcACCTGAC 109020
 ctggACCTCA ctTGGCCTCC ggcCTCACCT gcACCTGCTC caggTCTTGC tggAACCTGA 109080
 gtagCActGA ggtCTGCAAGA gctCATCCAG gttGGGGAA tgACTCTGGA ACTCTCCAC 109140
 atctGACCTT tctGGGTGGA ggcATCTGGT ggcCTGGGA atATAAAAAG cccCAGAAATG 109200
 gtgcCTGCGT gatttGGGGG caATTATGA accCGAAAGG acATGGCCAT gggGTGGGTa 109260
 gggACATAGG gacAGATGCC agCCTGAGGT ggAGCCTCAG gACACAGTT gacGCGGACA 109320
 ctatCCACAT aagCGAGGGA cAgACCCAGG ttttCCTGCA gtagACCTGA gAGCGCTGG 109380
 cccACAGCCT cccCTCGGTG ccCTGCTGCC tcCTCAGGTC agCCCTGGAC atCCCGGGTT 109440
 tccccAGGCC agATGGTAGG tttGAAGTGA ggtCTGTGTC actGTGGTAT tatGATTACG 109500
 tttGGGGGAG ttATCGTTAT accCCACAGCA tcACACGGTC catCAGAAAC ccatGCCACA 109560
 gccCTCCCCG caggGGGACCG ccGCGTGCcA tGTTACGATT ttGATCGAGG acACAGCGCC 109620
 atGGGTATGG tggCTACACAC agCAGTGCAG cccATGACCC AAACACACAG ggcAGCAGGC 109680
 acaATGGACA ggcCTGTGAG tgACCATGCT gggCTCCAGC cccCAGGCC cggAGACCAT 109740
 gaaACAGATG gccaAGGTCA cccccACAGTT cAGCCAGACA tggCTCCGTG gggTCTGcAT 109800
 cgCTGCTGCC ctctaACACCC AGCCCAAGATG gggACAAGGC caACCCCCACA ttACCATCTC 109860
 ctGCTGTCCA cccAGTGGTC ccAGAACGCC ctccccCTATG gctGAGCCAC atGTGTGAAC 109920
 CCTGAGAGCA cccCATGTCA gAGTAGGGGC AGCAGAAGGG cggGGCTGGC cctGTGCACT 109980
 gtccCTGcAC ccatGGTCCC tgcCTGCTtG ggcCTGACA cctGAGCCTC ttctGAGTCA 110040
 tttCTAAAGAT agaAGACATT cccGGGGACA gccGGAGCTG ggcGTCGCTC atCCCGCCCG 110100
 gccGTCCTGA gtcCTGCTtG ttTCCAGACC tcACCAAGGA agCCAACAGA ggACTCACt 110160
 cacACAGTCa gagACAAAGA acctCCtGTC aatCCCTGTC tcactCCCCA gtGGGcACt 110220

tcttcaggaa cattcctcggtcgccatcaca gcaggcaccc acatctggat caggacggcc 110280
cccagaacac aagatggccc atggggacag cccccacaacc caggccttcc cagaccccta 110340
aaaggcgctcc cacccctctgc acctgccccca gggctaaaaa tccaggaggg ttgactcccg 110400
cataccctcc agccagacat cacccagcc ccctcctgga ggggacagga gccccggagg 110460
gtgagtcaga cccacactgctcgatggca ggccccggaaag attcagaaag gcctgagata 110520
cccaggacgc agcaccactg tcaatggggg ccccaagacgc ctggaccagg gcctgcgtgg 110580
gaaaggccgc tgggcacact caggggcttt ttgtgaagggc ccctctact gtgtgactac 110640
ggtaactacc acagtgtatga aactacgc aaaaactggc cggacaccca gggaccatgc 110700
acacttctca gcttggagct ctccaggacc agaagagtc ggtctgaggg ttttagcca 110760
gaccctcgcc ctcttagggac accctggcca tcacagcgga tgggctggtg ccccacatgc 110820
catctgctcc aaacaggggc ttcagagggc tctgaggtga cticactcat gaccacagt 110880
gccctggccc ctccccccgc agctacaccg aaccctgtcc caacagctgc cccagttcca 110940
acagccaatt cctggggccc agaattgctg tagacaccag cctcgltcca gcaccccttg 111000
ccaattgcct gtattcacat cctggctgga atcaagaggc cagcatccgc caggctccca 111060
acaggcagga ctccccgcaca ccctctctg agaggccgct gtgttccgca gggccaggcc 111120
ctggacagtt cccctcaacct gccactagag aaacacctgc cattgtcgcc cccacctgga 111180
aaagaccact cgtggagccc ccagccccag gtacagctgt agagagactc cccgaggat 111240
ctaagaagga gccatgcgca gttctggcg gaccctcgcc caggccgaca ggagtggaca 111300
ctggagctgg gcccacactg ggccacatag gagtcacca gtgagggcag gagagcacat 111360
gccggggagc accccagctc ctgctgacca gaggccccgtc ccagagccca ggaggctgca 111420
gaggcctctc cagggggaca ctgtgcatgt ctggccctg agcagcccc cacgtcccc 111480
gtccctggggg cccctggcac agctgtctgg accctccctg ttccctggga agctctct 111540
gacagccccg cctccagttc cagggtgttgt tattgtcagg ggggtcaga ctgtgggtgga 111600
tacagctatg gttaccacag tgggtctgcc catagcagca accaggccaa gtagacaggc 111660
ccctgtgtc cagccccagg cctccacttc acctgcttct cctggggctc tcaaggtcac 111720
tgttgtctgt actctgcctt ctgtggggag gttccctca gtgggaggc tgttctcaac 111780
atcccaggcc ctcatgtctg cacggaaaggc caatggatgg gcaacactac atgccgcgc 111840
taagataggg tggcagccct ggccggggac agtacatact gctgggggtt ctgtcactgt 111900
gccttagtggg gcactggctc ccaaacaacg cagtcctcgc caaaatcccc acagccctcc 111960
ctgctagggg ctggcctgat ctccctcgat cctaggaggc tgctgacctc cagaatgtct 112020
ccgtccccag ttccaggggc agagcagatc ccaggccgac tgccagactgg gaggccaccc 112080
cctccctccc agggttcaact ggaggtgacc aaggttaggaa atggcttaa cacagggatg 112140
actgcgcctat ccccaacacag agtcagcccc ctcctgtct gtaccccgca ccccccagcc 112200
cagtcacga aaaccaggcc cccacatcag agtcactgac tggcccgcc ctggggcgga 112260
cccctcagcc cccacactgt cttagaggact tggggggaca ggacacaggc cctctcctta 112320
tggttccccc acctgcctcc ggccggggacc ctgggggtgt ggacagaaag gacacctgac 112380
taattggccc ccaggaaccc agaacttctc tccaggggacc ccagccccag cacccctta 112440
cccaggaccc agccctgccc ctccctccct ctgtctctct ctcatcaccc catggaaatc 112500
cggtatcccc aggaagccat caggaaggcc tgaaggaggaa agcggggccg tgccaccacg 112560
ggcaggaggc tccgtcttcg tgaacccagg gaagtgccag cctccctagag ggtatggcc 112620
accctgcctg gggctcccac cgtggcaggc tgccggggag gaccaggac ggtgtgggg 112680
agggotcagg gcccctcggt tgctcctcca tcttcgggtga gcctccccc tcacccaccc 112740
tcccggccac ctccctctcca ccctggctgc acgtcttcca caccatctg agtcttactt 112800
acaccagagc cagcaaaaggc agtgcagaca aaggctgggg tgccaggggg ctgcccaggc 112860
agcttcgggg agggaaaggat ggaggaggc gaggtcagtg aagaggcccc ctcccttgg 112920
gtccaggatc ctccctctggg accccctggat cccatccccct cctggctctg ggaggagaag 112980
caggatgggaa gaatctgtc gggaccctct cacagtggaa tatccccaca gcccgtcagg 113040
ccagacccaa aagcccccta gtgagccctc cactgcagtc ctggccctgg gtacgagccc 113100
ctcccacaga ggacagaccc agcaccctcgaa agaagtcctg ccagggggag ctcagagcc 113160
tgaaagagca ggtatgggg tccccgatac aggcacagac ctcagtcacca tccaggccca 113220
ccgggacccca ccatggggagg aacacctgtc tccgggttgt gagtagctg gcctctgtct 113280
cgaccccccac tccagacacc agacagaggc gcaggccccca aaaaccagg gttgaggat 113340
gatccgtcaa ggcagacaag accaaggggc actgacccca gcaaggaaag gtcccaaac 113400
agacgaggag gtttctgaag ctgtctgtat cacagtgggg tatagcagt gctggatcca 113460
cagtacact cgccaggcca gaaacccctgt cccaaagtca cggaaagcaga gagagcagg 113520
aggacacgtt taggatctga ggccgcaccc gacaccctgg gcagcagacg tctccctcc 113580
aggcaccctt ccaccgtctt gcgttcttc aagaatagg gccccttgag ggggtccagg 113640
gccaggcgat aggtccccctc taccctcaagg aggacccagg caggacccga gcaccgtccc 113700

cattgaggct gacctgcca gacggcctg ggcccacccc acacaccggg gcggaatgtg 113760
 tgcagggccc agtctctgtg ggtgtccgc tagctgggc ccccagtct caccccacac 113820
 ctaaagegag ccccaagccctc cagagcccc taagcattcc ccccccagca gcccagcccc 113880
 tgccccccacc caggaggccc cagagctcag ggccctgtt cggattctga acagccccga 113940
 gtcacagtgg gtataactgg aacgaccacc gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgactcc 114000
 tggcagcagt cggaggcccc gccagagagg ggacgagccg gcctgaaccc atgtcctgcc 114060
 ggttcccatg accccccagca cccagagccc cacgggtgtcc ccgttgata atgaggacaa 114120
 gggctggggg ctccogggtgt ttgcggcagg gacttgatca catccttctg ctgtggcccc 114180
 attgcctctg gctggagttg acccttctga caagtgtctt cagaaagaca gggatcaccc 114240
 gcaccccccata atatcaaccc caggcagcac agacacacaac cccacatcca gagccaactc 114300
 caggagcaga gacaccccaa cactctggg gaccccaacc gtgataactc cccactggaa 114360
 tccgc(ccc)ag achtctaccag gaccaaaggc cctgcctgt ctctgtccct cactcagggc 114420
 ctcctgcagg gcgagcgtt gggagcagac tcggcttag gggacaccac tgtggcccc 114480
 aactttgtg aggccactga cccttcttcc ctttcctgg gcagcacaga ctttggggtc 114540
 tggcagggg agaactactg gctggggcc aatcacagag ccccccaggcc gaggtggccc 114600
 caagaaggcc ctcaggaggt ggccactcca cttecccttca gctggacccc aggttctccc 114660
 caagataggg gtgcctatcca aggccaggcc tccatggagc ccccttcaga ctccctcccg 114720
 gaccccaactg gacccatgtc cctgtctgg gaatgcagcc accacaagca caccaggaag 114780
 cccaggcccc gccaccctgc agtgggcaag cccacactct ggacccagagc aggggtgcgtc 114840
 tgggagggggc taacccccc accccccacc ccccatctgc acacagccac ctaccactgc 114900
 ccagaccctc tgcaggaggg ccaagccacc atggggtatg gacttagggt ctcactcacg 114960
 tgcctccct cctgggagaa ggggcctcat gcccgatcc ctgcagcact agacacagct 115020
 ggaggcagtg gcccaggggc caccctgacc tggcatctaa ggctgctcca gcccagacag 115080
 cactggcggtt cttggaaagc ctggctcca ccagaccaca ggtccaggcc acagccacaca 115140
 ggagccaccc acacacagct cacaggaaga agataagctc cagacccca ggcgggacct 115200
 gccttctgc caccacttac acacaggcca gggagctttt cccacacaga tcaaccccaa 115260
 accgggactg cttggcacta gggtcactgc cattttcccttccatccctt cccagtgcct 115320
 ctgtgtcccc ttcttctggg gaacaccctg tgccggccctt ccctgcagcc cacacgctgg 115380
 ggagacccca ccctgcctcg ggccttttctt acctgctgca ttggccggcc acccaaacaa 115440
 ccctgggtac gtgaccctgc agtccctcacc ctgatctgca accagacccc tggccctccc 115500
 tctaaacacc cttcccaggc caactctgca cttgcaggcc ctccgtctt ctgccacaag 115560
 agcctcagg tttcttactt gtgcacccccc cctaaccctt ctgcacccaca acttgagtcc 115620
 ttcctctctt ggagcccttg agccatggca ctgaccctac actcccaccc acacactgccc 115680
 catgcacatca ctttctctt ggacactctg accccgctcc cttccctctc agacccggcc 115740
 ctggattttc caggacaaag gtcacccaa gtcttccca tgccggccct tggccctact 115800
 gcctgggtac acgggagctt cctgtgcgcga gaagcaggga gtcagctct tccacaggca 115860
 gaaggcactg aaagaaatca gtcctcaggc ctttgacaca cgtccgcctg tgcctctcac 115920
 tgcctgcacc tgcaggaggg ctccgcactc cttctaaaga tgaggatcc aggccagcaac 115980
 atcacgggag aatgcaggcc tcccagacag cccagccctc tgcaggccct tccctggaa 116040
 gagacctgca gcccaccactg aacagccacg gaggtegctg gatagtaacc gagtcaactg 116100
 ccgacccctgga gggcaggggg gcagtgaaacc ggagcccccata ccataggcc acagaccagc 116160
 cgctaacatc ccgagccct cactggccgc cccagaacac cccgtggaaa gagaacagac 116220
 ccacagtccc acctggaaaca gggcagacac tgctgagccc ccagaccagg ccccaagaaa 116280
 cactaggccaa cagcatcaga ggggctctt gagaagaga ggaggggagg tctccttcac 116340
 catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg gtccacgcac ccctcccttccagg acaaaggagg 116400
 agccccctgt acagcactgg gtcagactc ctctctgaga caggctcagt ttcagacaaac 116460
 aacccctgtgg aatgcacactt ctcagcagga gagccaggcc agagccagca agaggagact 116520
 cggtgacacc agtctctgtt agggcagagga ggattttggg ggggttctgt tcaactgtgag 116580
 catattgtgg tggtgactgc tattttccatca gtgacacaaac cccattccctt aagccctact 116640
 gcaaaacgcac ccactctgg gactgagggg ctggggggc gtcggggaaat tatggcctag 116700
 ggggttccat caatgccccaa aatgcaccacg acttccccc agacatccacc ccaccagcc 116760
 gtgagcagag taaacagaaa atgagaagca gtcggggaaat ttgcacaggc cccaaaggaaa 116820
 gagcttggc aggtgtgca gaggggatgtt gggcagagcc tcagcaggcc cttttgcgtt 116880
 ttctgttttccctt cttgtgcagag agttccatccactt gtcgggttccactt aagatcaatg gtcggggatgt 116940
 agcccaggag gacagtgtgg gaagagccaa gggaggaggcc agcagccctt atccttacact 117000
 gtcatctttt gaaagtttgc cttgtgcacc caatgctgca tcatgggatg cttaacagct 117060
 gatgttagaca cagctaaaga gagaatcagt gaaatgcatt tgccagcacag atctgtgat 117120
 atcctccaga atgtggagca gcacagaaccc aagcacacacccaaatgtgcctg atgccaaggc 117180

aaagtccagt gggcaccttc aggcatgtc 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 gttagagact acaggcggct ttgcgggttg 117480
 gttcatgaca atgctgatgta attggagtaa cagagggaaag cccaaaaaat acttttaatg 117540
 tgatttcttc taaaataaaat ttacaccccg caaaatgaac tatcttctta agggataaac 117600
 tttcccttgg aaaaactata agaaaaatca agaaaaacgt gatcacataa acacagtgtt 117660
 ggtaacttct actggggaaag gaagagggtt tgagctgaga cacacagagt cggcaagtct 117720
 cctacaacaaga acagaacaaa tacattacag taccttgaaa acagcagttt aacttctaaa 117780
 tcgcaagaag agggaaaatgc acacacctgt gtttagaaaa ttctcagtcc agcactgttc 117840
 ataatacgaa agacattaac ccagggttggaa taaaataagcg atgacacagg caattgcaca 117900
 atgatacaga catacattca gtatatgaga catcgatgtat gtatccccaa agaaaatgact 117960
 ttaaagagaaa aaggcctgtat gtgtgggtgc aatcaccttc ctgggcatcc ccggacaggc 118020
 tgcaggctca ctgtgtggca gggcaggcag gcacactgtc gcagctcctg gggcctgatg 118080
 tggagcaggc acagagctgt atatccccaa ggaaggtaca gtcagtgcattccagagaga 118140
 agcaactcag ccacactccc tggccagaac ccaagatgca caccatgca cagggaggca 118200
 gagcccgagca cctccgcagc caccaccacc tgcgcacggg ccaccacctt gcaggcacag 118260
 agtgggtgct gagaggaggg gcagggacac caggcagggtt ggcacccag agaaaaactgc 118320
 agaaggctca cacatccacc tcagcctccc ctgaccttggaa ctcacccctt cctggggctc 118380
 acctgacctg gacctcacctt ggcctgggtt tcaacctggcc tgggcttccatgttgc 118440
 cctcacctgg cctcgggctt cacctggctt gggcttccacc tggcctggcc ttcacccctt 118500
 ctggacactca cctggcctgg gcctcacctt acctggaccc caccctggctt gggcttccacc 118560
 tggcctggcc ttcacctggcc ctggccttca ctcacccctt acctcacctt ggcctggctt 118620
 cacctgacccctt ggacctcacc tggcctcggcc ctcacccctt acctgcttca ggtcttgc 118680
 gagcctgagt agcacttggg ctgttagggac tcatccagggtt tggggaaatg actctgcaac 118740
 tctccacat ctgaccttcc tgggtggagg cacctgggtt cccagggaaat ataaaaaggcc 118800
 ccagaatgtat gcctgtgttga tttggggggca atttatgaaac ccgaaaggac atggccatgg 118860
 ggtgggtagg gacagttaggg acagatgtca gcctgggtt aagecctcagg acacagggtt 118920
 gcatggacag tggccacactt agcggggac agacccggat gtccctgcag tagaccttgg 118980
 agcgctgggc ccacaggctt ccctcgggcc ctcgtctgcctt ctcagggtca gcccggac 119040
 tccccgggtt ccccgaggctt ggccggtaggt ttgaagttagt gtctgttca ctgtggattt 119100
 actatgatag tagtggttat tactaccaca gtgtcacaca gtccatcaaa aactcatgcc 119160
 tgggagccctt ccaccacaggc ctccttgcgc ggggaccgtt gcatggcgatgtt 119220
 gatcgaggac acggggccat gggatgggtt gtcaccacag cagtgcagcc catgacccaa 119280
 acacacgggg cagcagaaac aatggacagg cccacaagggtt accatgatgg gtcggcc 119340
 accagccccca gagaccatgtt aacagatggc caaggttccacc ctacagggtca tccagatctg 119400
 gctccaaagggtt gtcgtccat cccaaacgcaca aaccacatgg agacaggggcc 119460
 gggccatag caccatctgc tggcgccatcc ctcagggttcc cggaaaggcccccc tccctgaac 119520
 ctggggccacg tggcgccatcc ctgcggccccc cccatgttca gatggggca gggggggcc 119580
 ggggctggcc ctgtgcactt tcaacttggcc tggcgccatcc ggcctggcc gcccggac 119640
 ctggccctt ctcgggttcat tcccaagaca tggcgccatcc ctcagggttcc tgggacttgc 119700
 tcaccccttcc tggcgccatcc gatggcgccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc 119760
 gggggccatcc ctcacacagggtt ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc 119820
 ctcagggttcc tggcgccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc 119880
 tcaccccttcc tggcgccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc 119940
 gcccggccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120000
 cccctggccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120060
 ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120120
 tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120180
 gggggccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120240
 gctttttgtt aaggggccatcc ctgcgtgttca gatggggccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120300
 ccacccggccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120360
 ccacccggccatcc ctcagggttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120420
 ccacccggccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120480
 tcaccccttcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120540
 gctggccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120600
 gatggggccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc tggcgccatcc 120660

ctggctggaa tcaagagggc agcatccgccc aggctcccaa caggcaggac tcccacacac 120720
 cctccctctga gaggccgctg tggcccgag ggccaggccg cagacagtcc ccctcacctg 120780
 cccatgtaga aacacctgcc attgttgtcc ccacctggca aagaccactt gtggagcccc 120840
 cagccccagg tacagctgt aagagactcc tggaggcccc taagaaggag ccatgcccag 120900
 ttctgccggg accctcgccc aggccgacag gagtgacgc tggagctggg cccacactgg 120960
 gccacatagg agctcaccag tgagggcagg agagcacatg cggggagca cccagcctcc 121020
 tgctgaccag agacccgtcc cagagccag gaggctgcag aggctctcc agggggacac 121080
 agtgcattgtc tggccctgtc gcagccccca ggctcttag cactggggc ccctggcaca 121140
 gctgtctggc ccctccctgt tccctggaa gtcctccctg acagccccca ctccagttcc 121200
 aggtgtggtt attgtcaggc ggtgccaggc cgtggtagag atggctacaa ttaccacagt 121260
 ggtgccgccc atagcagcaa ccaggccaag tagacagacc cctggcacgc agccccagac 121320
 ctccagctca cctgccttcc ctggggctct caaggctgtc gtctggccctc tggccctctg 121380
 tggggagggt tccctcagt ggggtctgt gtcaggcggc agggatgact gagatagaaa 121440
 tcaaaggctg gcagggaaag gcagcttccc gccctgagag gtgcaggcag caccacagag 121500
 ccatggagtc acagagccac ggagccccca gtgtggcgt gtgagggtgc tgggtcccg 121560
 gcagggccag ccctgtatggg gaaggctgcc cctgtccaca gccagggtcc cagggggcag 121620
 caggcacaga agctgccaag ctgtgtctca cgatctctat ccctccagca gatccactc 121680
 cacagtgggg aaactgagcc ttggagaacc acccagecccc ctggaaacaa ggcggggagc 121740
 ccagacagtg ggcccagagc actgtgtgtc ttctggcaact aggtgcagg accacccgga 121800
 gatccccatc actgagtgcc cagctgcag aaggacccaa ccccaaccag gccgttgc 121860
 taagotccat cccctgtcc tgggaaacctc ttccctggc cacaacago tggcttccc 121920
 aggcctcat ccctccaagg aaggccaaag gtcggccgt ccaggggcac agtaccctcc 121980
 cttgccttg ctaagacagg gtggcagac ggctgcagat aggacatatt gtcggggcat 122040
 cttgtctgt gactactggg tactggctct caacgcagac cttaccaaaa tccctactgc 122100
 ctccctgtct aggggctggc ctggctctct cctgtgttcc taggaggctg ctgacctcca 122160
 ggatgcttc tgtccccagt tctaggccca gagcagatcc caggcaggct gtaggctgg 122220
 aggcoacccc tgccttgcg gaggttcagt gcaggcaccc aggacaggaa atggcctgaa 122280
 cacagggatg actgtccat gccctaccta agtccgcggc tttctactct gcaaccccca 122340
 ctccccaggt cagccatgca cgaccaacaa cccaaacacca gatcactgc ctggccctgc 122400
 cttggggagg acccctcagc ccccaacctg tctagaggag ttggggggac aggacacagg 122460
 ctctctctt atggcccccc cacctggctc ctggccggac cttgggggtg tggacagaaaa 122520
 ggacgcctgc ctaattggcc cccaggaacc cagaacttct ctccaggac cccagcccg 122580
 gcacccctt acccaggacc cagccctgcc cttctccccc tctgtctcc tctcatca 122640
 ccatggaaat ccagaatccc caggaagcca tcaggaagg ctgaaggagg aagccccccc 122700
 gtcgaccac cgggcaggag gtcctgttct cgtgaaccca gggaaatgtcc accctcttag 122760
 agggtatggt ccaccctgcc tggggctccc accgtggcag gtcggggga aggaccagg 122820
 acggtgtggg ggagggctca gggccctgca ggtgtccat cttggatgag cccatccctc 122880
 tcaccaccc acccgcccac ctctcttcca coctggccac acgtgttcca caccatcttg 122940
 agtccaccc acaccagagc cagcagagcc agtgcagaca gaggctgggg tgcagggggg 123000
 ccccaaggcc agctttgggg agggaggaat ggaggaagg gaggctcagt aagaggcccc 123060
 ctccctgg gtcttaggtc caccttggg accccctggat cccatccctt ccaggctctg 123120
 ggaggagaag caggatggg gattctgtgc aggacccttct cacagtggaa tacctccaca 123180
 ggggttcagg ccagatacaa aagccctca gtgagccctc cactgcagtg cagggcctgg 123240
 gggcagccccc tcccacagag gacagaccca gcaccccgaa gaagtectgc cagggggagc 123300
 tcagagccat gaaggagcaa gatatgggg cccaaatact ggcacagacc tcaagctccat 123360
 ccagggccac caggacccac catgggtgga acacctgtct cggccccctg ctggctgtg 123420
 ggcagctggc ctctgtctcg gaccccttcc cagacacca gacagaggaa cagggcccc 123480
 agaacccatgt ttgaggggaca cccctgtcca gggcagccaa gtccaaaggagg cgcgtctgagc 123540
 ccagcaaggaa aaggccccca aacaaaccag gaggtttctg aagctgtctg tgcacagtc 123600
 gggatagca gcccgttacca caatgacact gggcaggaca gaaacccat cccaaagtca 123660
 ccgaaggccag agagagcagg caggacacat ttaggatctg aggccacacc tgacactcaa 123720
 gccaacagat gtctccctc cagggcggcc tggccctgttc agtggctctg agaaaaacagg 123780
 ggcagctga gggatccag gggcaggaga tgggtccctt ctaccccgag gaggagccag 123840
 gggaaatcc cagcccccctc cccattgggg ccatcctgcc cagagggggc cggacccacc 123900
 ccacacaccc aggcagaatg tgcaggcc tcaaggctctg tgggtccgc tagctggggc 123960
 tgccagtcct caccctcacac ctaaggtgag ccacagccgc cagagcctcc acaggagacc 124020
 ccaccctcagca gcccagcccc taccctaggag gcccagagc tcaaggccgc tgggtggatt 124080
 ctgaacagcc cggagtcacg gtgggtatag tggagctac taccactgtg agaaaagcta 124140

tgtccaaaac tgtctccgg ccactgctgg aggcccagcc agagaaggga ccagccccc 124200
 gaacatacga cttccccaga cctcatgacc cccagcactt ggagctccac agtgtcccc 124260
 ttggatggtg aggatgggg ccggggccat ctgcaccttc caacatcacc cccaggcagc 124320
 acaggcacaa acccccaaattc cagagccgac accaggaaca cagacacccc aataccctgg 124380
 gggacccctgg ccctgggtac ttcccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 124440
 accccaccgc tgtctctgtc cctcaactcag ggcctgctga ggggggggtg ctttggagca 124500
 gactcagggt tagggggccac cattgtgggg cccaaacctcg accaggacac agatfffft 124560
 ttccctgcctt ggggcaacac agactttggg gtctgtgcag ggaggaccc ttggaaaagt 124620
 accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac cccaggagg gggcttgc 124680
 cccttcctct catgtggacc ccatgccccca aagataggg gcatcatgca gggcaggccc 124740
 tccatgcagc caccactagg caactccctg gcgcgggtcc ccactgcgcc tccatccccc 124800
 ctctgggat gcagccacca tggccacacc aggcagcccg ggtccagcaa ccctgcagt 124860
 cccaaacctt tggcaggatt cccagaggct ggagccacc cctccatc ccccccacacc 124920
 tgcacacaca cacctacccc ctgcccagtc cccctccagg agggttggag ccgcccata 124980
 ggtggggctt ccaggctcata ctcactcgct tcccttcctg ggccaaaggag ctcgtgc 125040
 cggccccccc tgacggcgct gggcacagggt gtgggtactg ggccccagggt ctcctcc 125100
 cccagctgcc ctgtcttc tggggggcct gggcaccacc agaccaccag tccaggccac 125160
 agccccaggg agccgccccac tgccagctca caggaagaag ataagcttca gaccctcagg 125220
 gccggggagct gccttcctgc cacccttcc tggcccaagac ctccatgc 125280
 acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttcaa ccccaaacc 125340
 gcactecccgt cactgccatt tctgtctgca ttcgtctccca ggcctctgt tttccctcc 125400
 tcctccctcc ttctttctt cctgcattgg gttcatgcgg cagagtgc 125460
 agccctgagc ttggggtcac ctccctcactg aaggcagcct cagggtgc 125520
 aggggtgggg tgaggcttcc agctccaaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga 125580
 ggcagccaga aatccagacc attccatagc aatggatt cattaaagtt accagacttc 125640
 agttaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaaggggaaag tcaagtgtc 125700
 ctcggatttc ttgaaaaaca caaaaactt tcaatgcctg taaaagtctg ttggaaagaa 125760
 aatatgattc aagaatgtt a tggccaaacaa agctggata ttttctaccc ggacacactc 125820
 agggaatgtg gtcccttgcg tgcttcctc actgcgtaaa tccta 125880
 tattcataaa tgtgtatgtc tattttatg tgaatagg ttcatttttta ttttattttat 125940
 tcaatatgtt caataaaagaa tattgacaaa taggctggac atggggctc ccacatgtaa 126000
 tcccaagccct ttggggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tggagaccag 126060
 cctggccaaac atgatgaaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagatttgc caggcatgt 126120
 ggtgcattgc ttaatccca gccactcagg aggctgagac aggagaaatg cgtgaaccc 126180
 gaaggcgggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca ctccagectg ggcacagagc 126240
 aagattccat tcaaaaaaaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttgc tttttttgaa taaagacaaa 126300
 tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaaac tccagacagg aaggcacgga cagcacatgt 126360
 aagcccccggag cggggcgtgg gggggccaggg goatggcggg ggtggccagcg tctctcggt 126420
 cctaccatgg ccactccage ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 126480
 gttcgaagct ctaggcacaac cactggaagt gaggctgagg agcagagccc agaggccctg 126540
 ggagctgatg aaaagaaaagc tggagaaaagt gtttgcgtcc tcccaacatg gtaagaaaag 126600
 atagaaagag agagcacacg gcaaaaggag cttgcgtgagg gactcttac aatggcttc 126660
 acagagctca gggggcttgg gaggctagg ccctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgt 126720
 gaccaagggtt tgctgcaggc agctctgggg gtgggtgagg cgcggccctt gggccaccc 126780
 ctcaaggaa cggccggca gagtggccca aggcccagggt cggctgcaag gtcgcccagg 126840
 acttggggtc ttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag ggcggcggc 126900
 ggttgcctcc aggggacaaa ccaggctggc gagggtgagg cagtggatgg agccacaaca 126960
 accccgggca cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga cccttcctcc ctcaccaaac 127020
 aggtccccctt cccttccttcc tgggttgc 127080
 aattcatgtt ttaattgaca aatgaagccg tatatattt tttgttacaa catgtgc 127140
 taaaatatgtt atacatcg 127200
 atactgtca tttttgtgg cgagaatgtt taaaatccac totcttagta ttttttaaga 127260
 atgcaataca ttgttgc 127320
 cctccctgc 127380
 ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gagttcagtt ttttaagatt ccacagatga 127440
 atgagatcat acagtatttgc ttttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtcc 127500
 cagatccatc cgttgc 127560
 cattgtgtc aatggaccc 127620

attccatttc ttagctgttg tggatggc tcagtaaac atgggctgc agatgtctc 127680
 tcaacatact gacatcatgt ctttggata aataccagt agtggatcg ctggatcaca 127740
 atgtacagt tttttttaa tgaaaactt catttttgg taaaattagg aaaacagata 127800
 aaaccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tggcagagg 127860
 tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgaggc ccagaggcag otgaaatacg 127920
 cttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 127980
 ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tgaggaccc ttctgagagg gcagcttat 128040
 cctgcaaatg caatgaccag cacaggaccc agaataaaga gagttgccag cggacgcctg 128100
 gtgtccatgt gtccaggtga gttcgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacaccct 128160
 aagtcaatct gctgcatgca tttgtcctt ccacagcaga aaacgagaaa gcttggc 128220
 tgcaaagctt cacaggctcc tcttcctccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 128280
 ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actgaaacag tatcgactt 128340
 ttagaaacgg cagcaagtg tataaaaaat attcaccaga acaatatttcaaaacgatga 128400
 gatgagaatt tcagccaagt aatccctcat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 128460
 tgaagaaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 128520
 taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaattttta aaaacccttc atcatggcaa 128580
 gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 128640
 aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaattttacg gaactaaaga caagtgtatct 128700
 gaacctgcct ggggctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gctggctgg 128760
 ctttgcacc tgctcattgc agagccccac agcttgcacaa acataggc gtagccagg 128820
 gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttgc ctgacttcag gtctgacc 128880
 gcactgtcat agtggtggtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtc 128940
 atctccagga ggctcagaaac agacagagag agactccatt tgtttggag aagtaaggg 129000
 atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt gccaaagatt 129060
 atcaaagcag tacctctatg agtctttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagt 129120
 aagatcacaa caccctaaatc ctttgaata tgtggaaaga ctcccaagg acaggagcaa 129180
 acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcactctca 129240
 atgcccaggc actgaagaac atctccatgc agcaacacca tccagggaaa catggcctca 129300
 accagtgaac taaaataaggc accagggacc agtctcgag aatagaggt atgttatctt 129360
 tcagagaatt caaagttagt ttgttggag aactcaaaa aattcaagat aacacagtg 129420
 aggaatttcag aatccatattc gataaaatttca acagagatg aagcaattaa aagaattaa 129480
 gcagaaaatta tggagctgaa aatgcaatt ggcatactga aaaatgcac agatatttt 129540
 catagcctca tataatcaat agaagaaaaga attagtgc ttgaaaacag gctatttgg 129600
 aaagcacgt aaaaggagac aaaagagaaaa agaataaaata acaatgaagc atatctacag 129660
 gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaattt ttagccttaa agaggaggta 129720
 gagaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaaccctag 129780
 agaaagatataat caatatccaa atgcaagaag gatgttagtac accaaggaga ttaatgca 129840
 agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactccatca tgacaaggac tttaaaaaaga 129900
 tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 129960
 cagcagactt ttcagtgaag acttttatgt ccaggagaga gtgtcataat ggatttaaag 130020
 tgctgaagga aaaaactttt accctcgac agtatactg gtgaaattat cttcaaaaca 130080
 tgaaggagaa ataatttgg tccagacaaa ttttgcac accagacctg 130140
 tctttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtt gtgaacaata 130200
 agaaatcattc tgaaggcaca aaactcaccg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 130260
 tattataaca ctgttaactgt ggtgtgtaaa ctccctttgt ttgtttgtt gtttgtt 130320
 ttgtttttgt ttttagacgg agtttgc tggccaggc tggagtgc tggcacaatc 130380
 tcagctcaact gcaacttcca cttccgggt tcaagcaattt cttccgcctc agcctccaa 130440
 gtagctggga ttacaggcat gtgttaccat gtccagctaa ttttgcattt tagtagagac 130500
 ggtgtttcac catgttggc aggcttagcct tatcttgcgt agaaaaacta aatgtgaag 130560
 caataaaaaa taataactac aactttcaa gacatagtac aataagatataatcataac 130620
 aaaaagttaa aagggtggagg gatgaagttt aggcatagag tctttttagt ttttctttt 130680
 acttgcgtt ttagtgcacaaat agtgcgttactgt ttttgcattt tagtagagac 130740
 atactatttgc caagcctcat ggtacgtca aaccaaaaagc aataacaacag atacacaaaa 130800
 aacaaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaaat caccttcact aaaaggaaga 130860
 cggagaaaaag aatgaagaga gagaagacca aagccaaata gcaatatggc aggagtaagt 130920
 ctttacttat caataatacc attgaatgtt aatggactaa actctccat caaaagacat 130980
 agagttggctg aatcaattaa agaaaaaaca agacccatg atctgttgc cacaagaaac 131040
 acactttatc tataaagaca cacatagact gaaaacaaag ggtactccca 131100

cgccaaatgga aaccaaagaa agagcaggag tagctacact tatatcaggc aaaatagatt 131160
 tcaagacaaa aactataaga agagacaagg tcactaatga taaacaggc aattcagcaa 131220
 gaggatataa caattgtaaa tatatatgc ccaatgctg gagcacccag atatataaag 131280
 caagtattt cttagagctaa agagagaaat agactccaat gcaataatag ctggagatt 131340
 caacatccc ctttcaacat tgaacagatc ctccagatag aaaatcaaca aagaaatatt 131400
 ggacttaatc tgcactatcg accaaatgga tctaacagat atttacagaa catttcattcc 131460
 aacagctgca gaacacacat tctttcctc agcacataga tcatttcataa ggatagacca 131520
 tatgttggtt cacaaaacaa gttttaaaat attcaaaatac attgaaataa tatcaagcat 131580
 cttctgtgac cacaatggac taaaactaga aatcaataac aagaggaatt ttggaaacta 131640
 tataaatata tggaaattaa tgaatgctga gtgggtcaat gaagcaatta agaagggaaac 131700
 tgaaattttt ctttggaaacga atgatcatgg aaacagaaaa taccaaaacc tatgggatc 131760
 agcaaaagca gtactaaagag ggaagtttac agctacaat gcttacatta aaaaagaaga 131820
 aaaacttcaa taaaaaaaaacc taacaatgca tcttaaagaa ctagaaaaagc aagagggaaat 131880
 caaatccaaa attagtagaa gaaaacagta aaggtcagag cagaaataag taaaattgaa 131940
 atgaagaaaa caatacaaaa gatcaataaa acaacaggtt gtttcttga aaagttaaac 132000
 aaaattgaca aaccctttagc cagactaaga aaaaaagaca gaagatccaa ataaataaaa 132060
 tcagagatga aaaaggtgac attacaactt acaccacaga aattcaaaagg atcatttagt 132120
 gctactataa gcaactataat gccaataat tggaaaatct agaagaaatg cagaaattcc 132180
 tagacacata caacccccc agattaaacc aagaagaaat tcaaaaacctg aacagactga 132240
 taacaagtaa tgagatcaaa gccgtataaa aaagcctccc agtaaagaga agcccaggac 132300
 ccgacggctt cactgctgaa ttctacaaa catttaaagt agaactaata ccaatcctac 132360
 tcaactatt ccaaaaaata gaggtggaaag gaatacttca aaactcatta tacgaggcca 132420
 gtattaaacct gacaccaaaa ctagacaaaag acacatgaaa aaaagaaaaac tacaggccaa 132480
 tatgtotgat gaatattgac acaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaaac caaattcaac 132540
 tacacattag aaagttcact catcatgacc aagtggatt tatctaactt gggatgcaaa 132600
 gatggitcaa catatgcaaa tcaatcaatg tgatacatca tatcaacaga atgaacaaca 132660
 aaaaccattt gatcatttaa ttgatactga aaaagcattt gataaaaattc aacattcctt 132720
 cataataaaaa attcttctt atactaggtt caaaagaaaac ttacctcaac ataataaaagc 132780
 catatatgac agtcccacag tatgatacta aatgaggaaa aactgagagc ctttcctcta 132840
 cgatctggaa catgacaaaag atgcccactt tcatactgt tattcaacat agtactggaa 132900
 gtcctagctg gagcgtatcag acaagagaaa gatataaaag acatccaaat tggaaaggaa 132960
 taagtcaaat tattccattc tgcataatggt atgatcttct atttagagct aactaaagac 133020
 tccaccaaaa aaagtttataa gaactgacga acaaattcag taaagctgca ggatacaaaa 133080
 tcaacataca aaaatcgtt gcatttctat atgccaacaa tgaccaatgt gaaaaagaaa 133140
 taaaaagta accctattt caataaccac aaataaacac ctaggaatta accaaagagg 133200
 taaaagattt ctgtaatgaa aactataaaa cactgtatgaa agaaattgaa gagtagaccca 133260
 aaaaatggaa agcaattgca tgttcatgga ttagaagaat cagtgttgtt ataatgtc 133320
 tactatccaa agcaatctac agattcaatg caatccattt caaaataccat atgacatcat 133380
 tcacagaaaat agaaaaaaaaa aatcctaaaaa ttacgtgga accacaaaaga cccagaatag 133440
 ccaaagctct cctaagcaaa aagaacgaaa ctgttagaat gacattgcct gtcttcaaat 133500
 tctactacag agctatagat agtaacaaa acagcgttgtt actggcataa aaacagacac 133560
 agagacaaaac agaacaaaaat taaaaaacc agaaataaaat ccacacaccc acagcaaaatt 133620
 cattttgac aaagttgcca agaacatact ctggggaaata gataatgata tctcttcaat 133680
 aaatagtgtt gggaaaactg gatattccata tacataacag tgaaaactaga cccctctctc 133740
 tctcaactata tacaaaaatc aaatcaaaaat tggtaagaa cttaaatcta agacccata 133800
 ctatgaaaacc actgcaagac aaccctggcg gaaactctcc aagacatcag tccaggccaa 133860
 gatttttga gtaatatccc acaagcacag acaacccaaag caaaaatggaa caaatggat 133920
 cacatcaagt taaaaagctt ctgcacagta agggaaaacaa ccaacaaaat gaagagacaa 133980
 cccacagaat gggagaaaat atttgaaaaa taccatctg gcaaggggatt aaaaaccaga 134040
 atatatgcag aatatataag gagctcaaac agtgcataatg aaaaaaaaaat ctaataatct 134100
 gattttaaaaa tggggaaaat gtttagatag acatttcttta aaataagaca tacagatggc 134160
 aaaccgcacat ggaacgggtgc tcaacatcat ggatttatcac agaaacacaa tcaatcaaaa 134220
 ctaaaactaa aatgtctat catctcacc cagttaaaat ggctgatate cagaagacag 134280
 gcaataacaa atgctggcaa ggatgtgggg aaaagggagc ccccatcacac tggctgtgg 134340
 attgttaattt agtacaacca ctgtggagag cagcatgaaa gttcttcaaa aactgaaag 134400
 aaagctacca taggatccag caatcccact gctgtgtata tactacaaaa gaaagggaaat 134460
 cagttatataa agaggtatct gcactccat gtttggcata gccctgttca caacagccaa 134520
 gatttggaaag caacctaagt gtccatcagc agttgaatgt ataaagaaaa tgggtgcatt 134580

atacacaatg gagtattttt caataataaa aaggaatgag attgagtcat ttgcaacaac 134640
 atggatggaa ctggagatca ttatgtgaag taaaataaagc caggcacaga aagacaaaaca 134700
 ttacaatgtt cttactttt aatgagatct aaaaatcaaacaattgcac ccatgttcat 134760
 aaagagtaaa aggatggta ccagatgctg agaacggtg tggggggata gggaaagggtg 134820
 gcagtggtt acgggtacaa aaaaatagaa agaatgaata agacttgcta cttgatagca 134880
 cagcaagggtg gctatagtca gtaattttt tgatatttt taataatgaa aggtgtataa 134940
 ttggattgtt tctaacaacaa aggataatgc ttaagaggat ggatacccca ttttccatga 135000
 tgtgatttt tcacattgca cgcccttagtc aaaacatcca atgtacccca taaatatata 135060
 catctctat gtacccataa aaattctgtaa aataaaaata tataaaaaga ggtgacagat 135120
 atggaagaca gcacaaagaag agacgacatc cacataatcc ggttacctaa gaaagaatgg 135180
 agtccagtgc atctcaggag ccaccattct aagccaaattt tctctggttc tctcagtac 135240
 cctaccacaa cgtggcaat cttgttttat ttcaggatag agttttgaa attatagatt 135300
 taagtatgct ttctgttcta ttacttttgg taattaatt tagaaagaac taatttggc 135360
 acaaatttga aaaaattcta aatccaaaaa aaaaaagaaa aaaacacaca cacaatcatc 135420
 tataaggggg atgatgacca gtcctagatt ttcaccacg cacattcaag atcagtaaat 135480
 ggttaggacaa aacctgttagg gtccttaagg gggaaagaag tagtggatag tccagagtct 135540
 atatacagcc aactgttctt gaagaaaaaa ggctgctgaa aaggaggttcc aaacattcta 135600
 taatccataa tctcatgatg aaactactag aggaagacca ccagccatca aaagggtgc 135660
 ggagaaccca gggccaagaa cccaaagtaa atattaatgtt tccttaactg cgagactaag 135720
 atagaaatga ctgtggggga ccatgtggcc tcaacagagg tgaaatggtg tctgcctgac 135780
 aaagtggaca ttttacaatg atcaaaaacac agaatatgag atagagagca cttctgaatt 135840
 actgcctcac tccaaataaac tctcagccaa aggacttcag taaaacccaa ttggcataat 135900
 tagacagtac aaacaaatttca aaaaaaaaaa atattactga ttacaatcac atgatgctag 135960
 agatggaggg gaaaaggaag agggaaaccag gtaatttcattt actcgatata agtaaagaac 136020
 taaagtacat tgtccaaaga agaacaaaga atattttga aagtataaaa ggttagccact 136080
 acacatagaa gatagcaaaag aacaagaaaaa cttaaagatgg aaaactttt ggaagcataa 136140
 gaatagaaaa tataaactac taagataaga ttgaagccaa acagatctat gaaaacaaca 136200
 aacatcaatg gccttaactt gccttataaa aggaagagac ttcaaaattt gaccacaaga 136260
 taaaacccaa ctcttatatag catatgatgta ttacacacaa aatggggaaaaa gctgaaaaaa 136320
 cttggcaaaa attcacccca agccaaattcc actgtttctt ttgggacaaa atgccaagct 136380
 ccatgccagg gaagatgattt ctcctcagac ctttcttca ctctccctgt cctcttaggg 136440
 aaggaattgg gtgttagagg agggagactc tgctgattt cagctgaagc agtgggtgtgc 136500
 tcctgcgttg cttctgacccctt gggaaatgaa gcagcaagac tctttctgtc gtgtcttgc 136560
 ccagaaggcc catccccccca gagcagatgta cccaggccgg caggcagtcgt ggtggaaagcg 136620
 tggaaaccac gtctcttaca gcagagacca tcagaagccgg agcctcggtt ataaggggaaa 136680
 caacgcgttc tccctaaacctt gggagtgaca gacagcgtca ttcctcacag tgataccctg 136740
 tgttctagcc atctggccca tgacagagcc agcccagagc cagcccagag ccagccccctc 136800
 accatcttggc agcctggcca gtcgccaag ctgcaccata ggccttggaaag ggtggagac 136860
 ctgcggcagt gcccctgtctt ccctgtggc ctgcccatttcc tggccagggtt cgcctctggc 136920
 ttctccttctt ccaggaccgc acgggtccaga ggctcagtgc ctggagtagg tggcccttcc 136980
 ctgctcttag gcccagaccc tcccttgc tggacccccc gctttccctt ctggcttgc 137040
 catccaggcc cctgtcttag ctggggagct gtcctgtc aaggactgtc ttcccgccg 137100
 tcgaaaggcc gctgttcttcaaa caatgcgtgg gccacgttaag cggagcaggc tctaaaggcc 137160
 gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa 137220
 cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg 137280
 gcccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg 137340
 cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc 137400
 tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc 137460
 gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa 137520
 cagtgctgg gccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg 137580
 gcccacgttgg cggagcaggc tctaaaggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg 137640
 cggagcggccc tctccactgc cctggggcc gctgttcttcaaa cagtgctgg gccacgttgg 137700
 cagggcagcc aggccaggag gtaccatcca ggctaaatgtca ccctcagggg ggcacagggtc 137760
 cccaggagat gcccacgttgg gggagaggct gggggaccaa ctgcacccctt cctgtggggcc 137820
 ctgccttgc cacccttgc acggatccgc cggccacgc gtcacactcg tggctttcc 137880
 ctgggtgtgtt cttgtggcag gtggggccag aggggttcttca gggccacgttgg ccactcccc 137940
 agcgcacacac cacccttgc ctcactcccc cacctcaccc ctcacacagg gcttccagg 138000
 ccatcaggcc ccaaccaccc ctaaacaat gggtttcggg cccctcgtgg ctggaggtgg 138060

gttctctcac cattcccagc ctaagactcc atccccatgc tggcagctgt tcaaccatgt 138120
 ctagagagat ccactgtccc agacagcacc tcagggtccc ccgtctgcg tggaaaccctg 138180
 taggaaactc cacaaccgcg cgccattctg tccacacccc tacaggagcc ccaaccctct 138240
 cccccacatcc aggcttccc cccagacccc tcataccctgc ccgcacggtg cctgaggggg 138300
 ccttcttggg cagcgcccaa gcaagccccc agcacccttc ggccccttca aggacacacag 138360
 gcccccttcc caccaggcc tggaaaccca cctgtgtccct ccaacgacag gtcccagcct 138420
 cccagccccc gccttgccctg ttcccttccc tggaaactctg ccccgacaca gaccctccccc 138480
 agcaagcccg caggggcacc tccctgccc ccagacaccc tggcccgctc agttcatccc 138540
 cagcagagcc ctcaccagg cacacccca tgctcacacc tggcccagg cctcagcctc 138600
 cctgagggcc ccacccagcc cgctgtctggc cagtggtgcc tgcaaagccc ctcacccaga 138660
 ctcggccgaa ggcagccagt gcaggcctgg ggaggggctc tccttagacc accttgcacc 138720
 ttccctggca cccaccalgg gaagagctga gactcactga ggaccagctg aggclcagag 138780
 aagggaccctt gcaactggtg acacgcagg agcccacgcc agggcccggt ggtgagtgag 138840
 gccccatgc acccactgag gcctcccggt cagtgggacg acggtaaca ggtggaaacca 138900
 accaggcaac cccccccggg cccacacac gggatcagag caggaaaggc ttccctgcccc 138960
 tgcaggccag cgaggagccc tggcgggggc cgtggccctc caggcaggg ggcctccctg 139020
 gccaccgcca cccgggcctc tctgtgtctg ggaaaacaag tcaaaagca aatggatgag 139080
 aggtggcgtg acagacccag ttccagatct gctctaattt aaaaaaaaaggaaaaaca 139140
 cacttggcag cttcagcac tctaatgatt cttaacagca gcaaaattt ggcacaagac 139200
 tccagagtga ctggcagggt tgaggcctgg ggtctccac gtgttttggg gctaacagcg 139260
 gaagggagag cactggcaaa ggtgtgggg gcccctggac ccgaccggcc ctggagaccc 139320
 cagccacatc agccccccagc cccacaggcc ccctaccaggc cgcagggttt tggctgagct 139380
 gagaaccact gtgctaactg gggacacagt gattggcagc tctacaaaaa ccatgctccc 139440
 ccgggacccc gggctgtggg ttctgttagc ccctggctca gggctgactc accgtggctg 139500
 aataacttcca gcaactggggc cagggcaccc tggtcaccgt ctccctcagg tggctgctg 139560
 tctgggata gcggggagcc aggtgtactg ggccaggca gggcttggc ttcaacttg 139620
 gggacaggtg ctcagcaaag gaggttggca ggagggggga gggctgttt ttgttatggg 139680
 gaagcaggag ggcagaggct gtgctactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg 139740
 gtcactgtct ctcaggtga gtcccactgc agccccctcc cagtcttctc tggccaggca 139800
 ccagggcagg tatctgggt ctgcagccgg cctgggtctg gcctgaggcc acaccagctg 139860
 ccatccctgg ggtctccgccc atgggtgtca tgccagagcc ctgtgtcac ttagccctgg 139920
 ggcctggcgg agcccccaag gacaggcagg gaccccgctg ggcttccagcc ccgtcaggga 139980
 ccctccacag gtagcaagca ggccgaggcc agggacggga aggaaagtt gtggcagag 140040
 cctggcgtgg ggctggcgg tggctgttca tggccgggg accaggctg cgcttttagtg 140100
 tggctacaag tgcttggagc actggggcca gggcagcccc gccaccgtct ccctgggaac 140160
 gtcacccttc ctcgtctggg tctcagcccg ggggtctgtg tggctggggc cagggacgcc 140220
 ggctgctctc gctctgtgt tggccatgt gaccattcg agtgtctc acgggcacag 140280
 gtttgtgtct gggcaggaac agggactgtg tccctgtgtg atgctttga tatctggggc 140340
 caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggta aagatggctt tccctctgc tcccttctct 140400
 gggccctggc tcctctgtcc tggagctggg agataatgtc cggggctcc tggctgtcg 140460
 ctggggccatg tggggccctc cggggctct tctccggctg tttgggacca ctggcagcag 140520
 aaggccttc ttgggaact gggactctgc tgctggggca aagggtggc agagtcatgc 140580
 ttgtgtggg gacaaaatga ctttggaca cggggctggc tgccacggcc gggccgggac 140640
 agtcggagag tcaggtttt gtgcacccct taatggggcc tcccacaatg tggactactt 140700
 gactactggg gccaggaaac cttggtcacc gtctccctcag gtggatcctc acaacccctc 140760
 tcctgctta actctgaagg gttttgtgc attttgggg gaaaataagg gtgctgggtc 140820
 tcctgccaag agagccccgg agcagctgg ggggtctagg agatccct gaggcaacag 140880
 cggccacaca gacggggggc aagggtctca gatgtccctt ctcctcaggc ccagcagcac 140940
 gggctctctc gtggccaggcc ccacctttagg cctctggggt ccaatgcccc acaacccccc 141000
 ggcctccccc gggctcagtc tgagagggtc ccaggagctg agcggggccg cagttcttgc 141060
 ctggggctct cgcattgttg tcacaatgtc acaactgggt cggcccttgg gcccaggggaa 141120
 ccctgtcac cgtctccctca ggtgagtcctt caccacccccc tctctgagtc cacttaggg 141180
 gactcagctt gccagggtct cagggtcaga gtcttggagg cattttggag gtcaggaaag 141240
 aaagccgggg agagggaccc ttcaatggg aaccctggcc tgcctcccca agtccggcc 141300
 cagatgtcggt cagctggggg gtccttccgg ctggtctggg gtgactcttc tccgcttcac 141360
 ctgggacatt ctcaggggct gtcgtatga ttgcgtgggt ggactctgtc ccgtccaaag 141420
 gcaccctggc tctgggacgg gtgccccccgg gggtttttgg actccctgggg gtgacttagc 141480
 agccgtctgc ttgcagttgg acttcccagg ccgacagtgg tctggctct gaggggctcag 141540

gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agagggttcc atgagaaggg caggacaggg 141600
 ccacggacag tcagcttcca tgtgaGCC ggagacagaaa ggtctctggg tggctgggtt 141660
 tttgtgggtt gaggatggac attctgcatttgtattact actactacta cggttatggac 141720
 gtctggggcc aagggaccac ggtcacccgtc tcctcaggta agaatggcca ctcttagggcc 141780
 tttgtttct gctactgcct gtggggtttc ctgagcattt caggttggtc ctccggggcat 141840
 gttccgggg gacctggcc gactggccag gagggggacgg gcactgggtt gccttgagga 141900
 tctggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 141960
 ctgatggagt aactgagccct ctagactgag cattgcagac taatcttggaa tatttgcctc 142020
 tgagggagcc ggctgagaga agttggaaa taaaactgtct agggatctca gaggcttttag 142080
 gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatgggtt tgggtggagtc 142140
 cctggatgtt gggataggga ctttggagge tcatttggagg gagatgctaa aacaatcccta 142200
 tggctggagg gatagttggg gctgttagttt gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 142260
 agctgcggaa tatacttcag gaccacccctt gtgacagcat ttatcagta tccgatgcatt 142320
 agggacaaaag agtggagtgg ggcactttct ttagattttt gaggaatgtt ccacactaga 142380
 ttgtttaaaa cttcattttgt tggaaaggaga gctgtcttag tgatttggatc aaggggagaaa 142440
 ggcatctage ctcggctctca aaagggttgt tgctgtctag agaggtctgg tggagcctgc 142500
 aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaatattaga agatgttgct 142560
 tttacttta agttgggttcc tagggaaaat agttaaatac tgcacttta aaatgtgaga 142620
 gggtttcaa gtactcattt ttttaatgtt caaaattct tgcataatcag tttgaggtct 142680
 tttttgtta gaactgtat tacttaaagt ttaaccgagg aatggggatg aggctctctc 142740
 ataaccttatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaaata tttttaaatg 142800
 aattgagcaa tggtagttt gagtcaagat ggcgcattcag aaccagaaca cctgcagcag 142860
 ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggctt atttggggaa gggaaaataa accactagg 142920
 taaaacttgc tgcgtgtttt gaagaagtgg ttttggaaaca ctctgtccag ccccaccaaa 142980
 ccgaaagtcc aggctgagca aaacaccacc tggtaattt gcatttctaa aataagttga 143040
 ggattcagcc gaaaactggag aggtcctttaacttatt gagttcaacc ttttaattttt 143100
 agctttagta gtcctagttt ccccaaactt aagtttatcg acttctaaaaa tgcattttttaga 143160
 attcattttc aaaatttaggt tatgtaaagaa attgaaggac ttttagtgc ttaatttctta 143220
 atatatttagt aaaacttctt aaaattactc tattattttt ccctctgattt attggctctcc 143280
 attcaattttt tttcaatac ccgaagcatt tacagtact ttgttcatga tcttttttag 143340
 ttgtttgttt tgccttacta ttaagactttt gacattctgg tcaaaaacggc ttcacaaatc 143400
 tttttcaaga ccacttttgc agtatttattt ttaggagaaa gactttttt taaatgaat 143460
 gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctgggttgg tgggttagag gacactcagt 143520
 cagtcagtga cgtgaaggcc ttcttaagccca gtccacatgc tctgtgtgaa ctccctctgg 143580
 ccctgcttat tggtagtttgg gccaaaggctc tgtagaccagg ctgctgtgg tggcccttgg 143640
 acttgggttc tcccaccccaac acctggaaat gtatgggttgg ggcttctgcc accccatccac 143700
 ctggctgctc atggaccaggc cagcctcggtt ggctttaag gaaacattcc acacaaagac 143760
 tctggacctc tccgaaaccca ggcaccgcaaa atggtaagcc agaggccagcc acagctgtgg 143820
 ctgctgtct taaagcttgc aaactgtttc tgcttaagag ggactgtgc ttcagtcatt 143880
 gcttttagggg gagaaagaga catttgtgt tcttttgagt accgtgtctt gggtaactca 143940
 catttactt tcccttggaaa actgtaaaaa gaaaaatgtt gcctttaac caataatcat 144000
 agagctcatg gtacttttag gaaatcttag aaagcgtgtt tacaatttgc tggatttatt 144060
 tcagttaaagt gtatttagttt aggtactgtat gtcgtctctca cttagttt acatgtgggt 144120
 ttgaatttttgc aatctatttttgc ggccttctt aagcggaaaaa tttagataaa atggataacct 144180
 cagtgtttttaatgggtttt tttatatatag aaggatattt aatttggaaagc taatttttagaa 144240
 tcagtaaggg gggaccagg ctaagaaggc aatctgggg ttcgttggaaaga aagatgtttt 144300
 tttagtttttgc tagaaaacac tactacattc ttgtatctaca actcaatgtt gttttagaa 144360
 ttttgggttgc ccagtaaatgc tacttcgttgg ttttggaaaga atggatcaaa aggacagtgc 144420
 tttagatccgc ggtgagttgttgg agaggacagg ggctggggta tggatacgc gaagggaggc 144480
 cacagctgtt cagaatttgcgaa aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggtctg 144540
 gactaactctt ccagccacag taatgacccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 144600
 tgagccaaaat taagggaaaca agttggagag cccttagtaag cgaggctcta aaaagcacag 144660
 ctgagctgttgc atgggtgggg ttcgttgcattt gcttctttaaaa tgcgtttaac tgaggttgcatt 144720
 actctgttgcattt aagcaaaatgc gggcttgcattt caaaaatgtt gtagactgtt gtaactggaa 144780
 tgagctgggc cgtttaatgc aacttaggttgc gctttaaccga gatggccaa actggatca 144840
 acttcatttttgc tcttaggttgc atagagcttacttactgc ctacacttgc ctgttctgc 144900
 ctgagatgttgc ctgggggttgc cttagtgc ttcgttgcattt ttgggggttgc ctgatcttgc 144960
 atgagataacttacttgc tgagatgggg tgagatgggg tgagatgggg tgagatgttgc tgggttgcatt 145020

tagactgagc tgagcttaggg tgagctgagc tgggtgagct gagctaagct ggggtgagct 145080
 gagctgagct tggctgagct agggtgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgagct 145140
 ggggttaagct gggatgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctgggc 145200
 gagctgggt gagctggc gagctggc gagctggc gagctgggt gagctgagct 145260
 ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct ggggtgagct 145320
 gagctgggt gagctgagct gagctgggt gagctgagct ggggtgagct gagctgagct 145380
 ggggtgagct gagctgagct gagctgggt gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145440
 ggggtgagct ggggtgagct gagctgagct ggagtgagct gagctggc gagctgggt 145500
 gagctggc gagctgggt gagctgagct gagctgagct gagctgggt gagctgagct 145560
 gagctggc gagctgagct ggggtgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145620
 gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct gagctgagct 145680
 ggggtgagct gagctgagct gggctgagct ggggtgagct gggctgagct gggctgagct 145740
 gggctgagct ggggtgagct gagctgggt gagctgagct gagctggc gagctgagct 145800
 gagctgggt gagctgagct gagctgggt gagctgagct gagctgagct ggggtgagct 145860
 gagctgagct gggctgagca gggctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct 145920
 gggctgagct gggctgagct gagctgagct gggctgagct gggctgagct gggctgagct 145980
 gggctgagct gggctgagct ggggtgagct gagctgggt gagctgggt gagctgagct 146040
 ggggtgagct gagctgggt gagctgagct gagctgggt gagctgagct ggggtgagct 146100
 gagctgagct ggggtgagct gagctgagct ggggtgagct gagctagggt gaactgggc 146160
 gggtgagct gagtgagctg agctgagggt aactgggtg agccggatg ttgtgagtt 146220
 agctgggtta agatgagctg aactgggtta aactgggtg agctgtggt agcggagctg 146280
 gattgaactg agctgtgtga gctgagctgg ggtcagctga gcaagagtga gtagagctgg 146340
 ctggccagaa ccagaatcaa ttaggtaa tgagccagat tgcgtggg tcagctgtac 146400
 tcagatgagc tggatgagg taggctggg tgagctggc tagctgacat ggattatgt 146460
 aggctgagct agcatggc ggcctagctg atgagctaa cttgaatgag cggggctgag 146520
 ctggactcag atgtgctaga ctgagctgta ctggatgatc tggtaggg tgatctggc 146580
 tcaactggc tggctgatgg gatgcgccag gttgaactag gtcagataa gttaggctg 146640
 gtagggctg gttgagatgg ttcggatga gctggaaaaa gatggactcg gaccatgaa 146700
 tgggctgagc tgggttggg gaccatgaa tgagctgaa tgagtgcagc tggataaac 146760
 tgggtttagc taagaataga ctacctgaa tggccaaac tggctggg tcaattggaa 146820
 attatcagga tttagatgag ccggactaaa ctatgctgag ctggactggt tggatgttt 146880
 gaactggct gtcgtggc tggcatagct gagttgaaact taaatgagga aggctgagca 146940
 aggctagcct gttgcataa agctgaaactt tagcttagcc tgagctggc cagcctgag 147000
 tgagtagtc taaactgag taaaatcaa caggataat ttaacagcta atttaacaag 147060
 cctgaggtct gagattgaaat gggatgaaact gaatgagtt caccaggcc 147120
 ggaccagttt ggcttaggacc tcgttctata gaggcagact gtgtgctaca gtggagttc 147180
 aagatgattt catgagtcctt ccccccccccc aacataacc accttctcc taccctacac 147240
 gcctgtctgg tggtaaattt ccagctttgt gtgctgatac agaagcctga gcccctcccc 147300
 cacctccacc tacctattac ttggatga gaatagttt cccagccagt gtctcagagg 147360
 gaagccaaggc aggacaggcc caaggtact tgagaagcca ggtcttaggc ctctccctg 147420
 gaacgggtgt tcatggccct agagttggct gggggccag atccacctac tctagaggca 147480
 tctctccctg totgtgaagg ctccaaagt cacgttctg tggtagaaag gcaagctccat 147540
 agccctgctg cagtttcgtc ctgtataccg ggttccatc ctaccatata tagccctggc 147600
 tgccttaaga gtagcaacaa gggatgaaatggatgag ggtctccctg tctgacagga 147660
 ggcaagaaga cagattctt cccctccatt tctcttttat ccctctctgg tcctcagaga 147720
 gtcagtcctt cccaaatgtc ttccccctcg tctcctgcga gagccccctg tctgataaga 147780
 atctgggtgc catggcgtgc ctggccccc acttccctgc cagcaccatt tccttcaccc 147840
 ggaactacca gaacaacact gaagtcatcc aggttatcag aaccttccca acactgagga 147900
 cagggggcaa gtacctagcc acctcgagg tggctgtgc tcccaagagc atcccttgaag 147960
 gttcagatga atacctggta tgcaaaatcc actacggagg caaaaacaaa gatctgcatt 148020
 tgcccatcc aggttaagaac caaacccctcc cagcaggggt gcccaggccc aggcatggcc 148080
 cagagggagc agccgggtgg ggcttaggccc aagctgagct cacacccatc cctttccatt 148140
 cagctgtgc agagatgaaac cccaaatgtaa atgtgttcgtt cccaccacgg gatggcttct 148200
 ctggccctgc accacgcaag tctaaactca tctgcgaggc cacgaacttc actccaaaac 148260
 cgatcacagt atcctggcta aaggatggg agctcggtt atctggcttc accacagatc 148320
 cggtgaccat cgagaacaaa ggtccacac cccaaaccta caaggtcata agcacactta 148380
 ccatctctga aatcgactgg ctgaacctga atgtgtacac ctggccgtgt gatcacaggg 148440
 gtctcacctt ctgtgaaac gttcccttca catgtgctgc cagttagtgg cctggctaa 148500

gccccatgcc tagccctccc agattaggga agtcctccca caattatggc caatgccacc 148560
 cagacatggt catttgcgcc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 148620
 gcaataggca gtagaggggt gagaatcago tggaaaggacc agcatcttcc ctttaagttagg 148680
 tttggggat ggagactaaag ctttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 148740
 acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aacccctacc atccccccct 148800
 cctttccga catcttcctc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggc tc当地acctgg 148860
 caacccatga aaccctgaat atctcctggg cttctcaaaag tggtaacca ctggaaacca 148920
 aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcacccctca gcttaagggt gtggcttagt 148980
 tttgtgtgaa agactggaaat aacaggaagg aatttgcgt tactgtgact cacagggata 149040
 tgccttcacc acagaagaaa ttcatctcaa aacccatgg taggtatccc cc当地ccct 149100
 cccctccaaat tgcaggacc ttcctgtacc tcataggag ggcaggctcct cttccaccct 149160
 atcctcaact ctgtcttcat ttacagaggt gcacaaaacat ccacccctgt tgtagctgct 149220
 gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtccagcc acagtcaccc gcttggtgaa 149280
 gggcttctct cctgcagaca tcagtgca gtggcttcag agagggcaac tcttggccca 149340
 agagaagttt gtgaccaggc ccccgatgcc agagcctggg gcccaggct tctactttac 149400
 ccacacgatc ctgactgtga cagaggagga atggaaactcc ggagagaccc atacctgtt 149460
 tgtagccac gaggccctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 149520
 taaacccaca ctgtacaatg tctccctgtat catgtctgac acaggccga cctgctattt 149580
 accatgttag cgctcaaccga ggcaggccct gggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 149640
 aaccatgtca gagtgagatg ttgcattttt taaaaattttt aaataaaaaaa aatccattca 149700
 aacgtcactg gtttgatata tacaatgtc atgcctgtg agacagttt gtttgcttg 149760
 ctctgcacac accctgcata ctgccttca cc当地ccctt tctcttaccc tggcaggttc 149820
 ctccctgtgt gtgaacttac tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattccct 149880
 cagctacttc tagatataatg gctgaaagct tgcattgtc caggtcgact ctatggatc 149940
 cccgggtacc gagctcgaaat tc当地ccata gtgagtcgtt ttacaattca ctggccgtcg 150000
 ttttacaacg tcgtactgg gaaaacctg gcttaccca acttaatcgc cttgcagcac 150060
 atccccctt cggccagctgg cgtatagcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac 150120
 agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatgcggta ttttccctt acgcatactgt 150180
 gcggtatttc acacccgata tggcactc tcagttacaat ctgctctgtat gcccataatg 150240
 taaggccagcc cggacaccccg ccaacaccccg ctgacgcgaa ccccttgc 150288

<210> 76
 <211> 185159

5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

10 <400> 76

cggccgcgt taactatgcg gcatcagacc agattgtact gagagtgcac catatgcgg 60
 gtgaaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa aataccgcatt caggccat tc当地ccatca 120
 ggctgcgcaat ctgtgggaa gggcgatcgg tgcggccctc ttgccttata cggccatgtgg 180
 cggaaagggggg atgtgtgcg aggccattaa gttggtaac gcccagggtt tcccaatgcac 240
 gacgttgtaa aacgacggcc agtgaattgt aatacgcact actataggc gaattcgagc 300
 tcggtaccgg gggatccctt agagtcgacc tgcaggcatg caagcttcc ttctagactat 360
 gttgctaagt cttaagctt tctctctgtt gctcagactc atcttagaat ttctagaaatt 420
 tctgttcttag catctctcc agctttgtc tccaaaccctc attcttctt ttctttttt 480
 ttttaaattt tatgttctt gtctttttt aaaaactttt aaaaatttagt atttatgtca 540
 tttacattt caatgtatc cccaaaacttcc caccacgtt ccccaacccca ctatccacc 600
 caccctactcc cacttcttgg ccctggcatt cacagtgtac tgagacatat aaagtttgc 660
 caaccaatgg gcctcttcc ccactgtatgg ccgacttaggc catctctgtat tacatatgc 720
 gcttagagaca cgagatctg ggggtactgg tttagtttata ttgttgcggcc acctataagg 780
 ttgcagatcc ttttagctcc ttgggtactt tctcttagtcc ctccattggg gggccctgtga 840
 tccatccaaat agctgactgt gaggcatccac ttctgttgc gctaggcccc agatagtctc 900
 acaagagaca gcttatatctg ggtcccttca gcaaaaatctt gcttagtgc gcaacccgtgt 960

ES 2 759 617 T3

cagagtttgg aagctgatta tgggatggat ccccgatat ggcattctct agttgttca 1020
tcctttgtc tcagctccaa actttgttc tgcataactcct tccatgggtg ttttgttccc 1080
agttctaagg aggggcaaag tatccacact ttgttcttca ttcttcttga gtttcatgtg 1140
tttgcaaat tgatcttat atcttggta ttctaagtt ctgggctaattt accacttat 1200
cagtgagttac acattgtgtg agttctttg tgattgggtt acctcactca gtatgtgcc 1260
ctccagggtcc atccatttgc ctaggaattt cataaattca ttctttttaa tagctagta 1320
gtactccatt gttagatgt accacattt ctgtattcat ttctctgtt agggcatct 1380
gggttcttc cagttctgg ctattataaa taaggctgct atgaacatag tggagcatgt 1440
gacccttta ccggttggga catcttctgg atatatgcc aggagaggtt ttgctggatc 1500
ttccggtagt actatgtcca attttcttag gaactgacaa actgatttcc agagtggta 1560
gtaccagctt gcaatccccac caacaatggaggagtgatgttgc ttcttttcc acatcctcac 1620
cagcatgtc ctgtcacccat aattttgtat gcttagccat ttctgactgtt gttaggtgga 1680
atctcagggt ttttttgcatt ttttttccat tgatgattaa ggatgctgaa cattttctca 1740
ggtgcttctc agccattcag tattcttagt gtgagaattt ttgttttagt tctaaagcccc 1800
attttttaa tgggttatt tgatTTTCTG gagttccacct ttctgagttt ttttttccat 1860
tttttattac ataatttccat caattacatt tccaaatgcta tcccaaaaagt cccccatacc 1920
ctccccccccc caattcccta cccaccctt cccattttt tggccctggc gttccctgt 1980
actggggcat ataaagtttgc ttttttgcatt gggcttctct ttccagtgat ggctgacttag 2040
gcatctttt gatacatatg cagctagatg caagagctcc cgggtactgg ttagttcata 2100
atgttgccttcc accataggg ttgcagatcc ctttagcttc ttgggtactt tctctagctc 2160
ctccattttgg agccctgtga tccatccat agctgactgt gacatccac ttctgtgtt 2220
gttagggccc ggcatagtct cacaagagac agctacatct gggctttt gataaaatct 2280
tgcttagtgta tgcaagggtt ctagcatttgaagctgatt atgggggttga tccctggata 2340
tggcagttcc tacatggtcc atccctttgt ctcagctcca aactttgtct ctgtaaacttc 2400
ttccatgagt gtttgccttcc caattctaaag gaggggcata gtgtccacac ttcatttctc 2460
atttttcttgc agtttcatgt gtttagcaaa ttgtatctta tatcttggtt atcttaggtt 2520
ttgggctaat atccacttat cagtgagttac atattgtgtg agttccttgc taaatgtgtt 2580
acctcaactca ggatgacgccc ctccagggtcc atccattttgg ctaggaattt cataaattca 2640
tttttttaa tagctgagta gtactccatt gtgtaaatgtt accacatttt ctgtactcat 2700
tcctctgttgg aggggcatct gggttcttta tagttctgg ctattataaa taagggttgc 2760
atgaacatag tggagcatgt gtcccttcttgc cgggttgcata catcttctgg atatatgcc 2820
aggcgaggtt ttgttggatc ctccggtagt actatgttca attttcttagt gaaactgccc 2880
actgatttcc agagtgggttgc tacaaggcttgcactctcacc aacaatggag ggtgttctc 2940
ctttctccac atccacgccc gcatctgttgc tcaactgttcaat gtttgcattt agccattctg 3000
actgggtgttgc ggttggatctt cagggttgcatttgc tttccctgtat gattaaggat 3060
gttgaacatt tttttcagggt gtttctctgc catcggtat tccctaggat agaattctt 3120
gttcagggttgc gggcccttgcattttatgggttgcatttgc tttctgaatgtt ccaccttctt 3180
gagttcttgcattttatgggttgcatttgc tttctgaatgtt ccaccttcttgcatttgc 3240
ttcccaatctt gtttgcatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttttgcct tgcagaaact 3300
ttggaggttgc ttctttatatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttttgcct tgcagaaact 3360
agatccttc ccaatcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3420
agaatcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3480
ttgtgttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3540
tctcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3600
tgaccttagt acaaggatgat aggaatggat caatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3660
agttgtgttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3720
ccttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3780
ttcatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3840
tgtagtagat ttttaggttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3900
agagtttttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 3960
agttgtgttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4020
ttggcaatatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4080
tccatcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4140
gatcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4200
agaagggttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4260
ccatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4320
ttaggagtttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4380
aaagtgcatttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc tttcttgcatttgc 4440

gatatgaata taaaagttt acaaatttt tttttttttt gattctaaaa atactcaata 7980
 ttataatat gtttgatgtt taaaatgcat ttaaataata aaaacattt aaaaaataaa 8040
 atcaagaaat gaggttctaa gcagaggctca aggaaaatga ggaatagaaa aatagtaaaa 8100
 atcaaatgt ccatttattc aagggaaagct cctacataga cattgcacca gatttagcaaa 8160
 tattatggtc ctcatattag tttaagtttag gagactatgc ttatgttattc tatttacatt 8220
 ctaaggagcc tagacattt gtaatggatt acattataag aggaggatgt ctacttaagt 8280
 aggcattttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 8340
 tgaagaacag cattatagac attaccaga accttagtgg ttctagaatg ccaagataaa 8400
 acaatctaac cttctggata gttagggataa atgttcttat atcatcagaa ttcactggc 8460
 ccctgaggat gttaccctgc taactgacaa ttccacaggac atcacatggc ttctgataag 8520
 ttgcagaaaa gaggagatgc attcaattgg tcctcctc tctaagctgc aatatttagt 8580
 gcatccaatt tgtgaacttc aatttagatt acaatagaca tgaataatct gaattcatgt 8640
 agtacatatt ttgttttaa tatgagttac cattgtttag aaaaattaaat acacatgatc 8700
 acatattcct acatagtgtt gtttagttt cacatctctg ggacaatatt ccaaataatct 8760
 ctttcattttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 8820
 agaacatcct ggattgaaaatg ctacacaggg agatgtaaaa ctttcttaagc acacacattc 8880
 tccatccatt aggatcatgg tccatgagat ttttctctc ctctttttcc cattaaatgc 8940
 atgtacatgc aggttggaa acagattgtg ttgcagaata cattgtttagt atttccactt 9000
 ctttcattttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 9060
 gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 9120
 ggctgcattttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 9180
 cacagcctcg tgaattcaac aaagaccctg atctctctt tttcacaccc attacaaatg 9240
 ggaactgtta gaggtggacc caactgcatt tccatgagga aagcacatga gtttgagagg 9300
 gtcgtttagt ataaaggtaga aacaacttta attcataggg tgagatatca gtcacatcac 9360
 ccagataaaac aagagccatt tcttcctgca tctgagccct gtaagcacac tagctttagg 9420
 aatatgttac tgctgaagt agattggca acttcataatg atacaataga aaatctac 9480
 gcagatgagt tcagaaccag cagggggcac aatggggcca agaattcccta gcagagagat 9540
 gtgggtgtg tgcaggggac tctgcattttt ctgtggttt ctttcttaac ttacatgtac 9600
 ctgttgtat tgacatgtaa cgttccacg ctcaaacact gtgaagatac tttgctaaac 9660
 acttcäääaa tttatgtttt tttatgtgtt gcatgtgtt attttttttt gtttttagac 9720
 acagggtttc tctgtgtatg cttggctgcc ctggaaactca ctctgttagac caggctggcc 9780
 tcgaactcag aaatctgcct gtttctgcct cccaaatgtgtt gaaatggaa acatgtgc 9840
 ccattgcctg gccatgtgtg tatttttttgcacttttctt gttgacagat acacagttt 9900
 tttccataat ttatgtttt tgatgggtt gcaataatca cttatgtaca aatgtttctt 9960
 aagtatattt agttttggc atttttggta ttatttttttt cttttcttagt tatagcattt 10020
 tggaaaggta gatattttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 10080
 tgctttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 10140
 gcctgtcac aagtggccca ctgtctcagg ctggcaatct tttttatagat taggtcgta 10200
 ttttacatcc acggcctcg cacaatgctc aggggtggga tatggatga attccctcag 10260
 acagcattttt gacttggatc tcagcagact gatttttttgc ccaaatgtct cttttctct 10320
 agcaggagta agtccttatac taagatgtac tctgctcatg aatatgc 10380
 ctatgggtt aaatataggg atgtctacac ccctcaaaaa ctttgcattca ctgtcgctt 10440
 cacagtccaa ggagtacaca ggacatcacc atgtgttggc gctgttatcat cttttttttt 10500
 ttagacaacag ctgcacgtaa ggggtttaca gtagcaggct tgaggtctgg ccatacactc 10560
 atgtgacaat gacatccact ctgtcttcc ctttgcattt gttgacagat aggtccagct 10620
 gcagcagtct ggggtggcc tgggtggcc tggggccctca gtgaagatcc ctttgcattt 10680
 ttttggctac accttcacaa accatcatat aaactgggtt gggggccctca gttttttttt 10740
 cttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 10800
 ttcaaggggca aggccacatt gactgttagac aaatccctca gcacagccata tatggagett 10860
 agcagcctga catctgagga ctctgcaggc tattttttttt gttttttttt gttttttttt 10920
 acatccctgag tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 10980
 agaaaaggatc tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11040
 cttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11100
 actaccacaa tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11160
 cttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11220
 tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11280
 tttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 11340
 gtatccccctt acccaggcac atcaagtgtc tgcagttttttt gttttttttt gttttttttt 11400

tatgggttag ttcatatgtt tcctccatg gggctgcaaa cccttcagc cccttggtta 14940
tttttcttag ctccattcatt ggggaccctg tgctccatcc aatggatgag tgagcccca 15000
cttttgtatt tgcaggAAC tggcagAGTC tctcaggaga caattatATC agctcctgt 15060
cagaaaaATC tcgttggcat ctgcaatAGT gtctgggtt ggtggatgtt tatgggatgg 15120
atttctgggt gggcagtct ctggattgtc attccttgc tctctgttc caccttgc 15180
tttgaactc catccatggg tattttgttc ccccttcaaa gaaggatcaa aatatccaca 15240
cttttagtctt ccttcttctt gagtctcatg tgggtttcaa attgtatctt ggttattctg 15300
agcttcttagg ctaataatcca cttatcagtg agtgattata atgtctgttc tttgtgtatt 15360
gagttaccc acttagcatg atatcctcca ggtctatcca tttgtctaag aatttcataa 15420
agtcattgtc ttaatagct gcacgtact caattgtgt aatgcaccac attttcttta 15480
tccattctc tggtagggg cacttgggtt ttcccagctt ctggtttatta taaaataaggc 15540
tgctatgaac atagtggAAC atgtgtctt agtacatgtt ggaacatctt ctgggtatata 15600
gccccaggagt ggtattgctg gatcttctgg tggtaactatg tccaaatTTT tggggAACCA 15660
tcaaaactgtat ttcoctgagtg gttgtacaag ctgcaatcc cacaccagca atagtggaaat 15720
gttcatcttt gtccaaggtcc ttgccagcat ctgctgtcac ctgagttttt gatcttagcc 15780
atttcttactg gtgtgaggtg gaatcttggg gttgtttga tttgcatttc cctgatgttt 15840
aagggttttga aacattttta ggtgcttatt agacatttg gtttcttca gtttagaaatc 15900
tttggtagc tctgtaccac atttttgaat agggttattt ggtttctgg agtctaactt 15960
ctttaggttctt ttgtacatat tggatattag ccctctatca gatttagaat tagtaaggat 16020
ctttccccaa actgttggtg gttttttgtt cttattgaca gtgtactttg ccttagagaa 16080
gttttgaat tttatgaggt cccatttgc aattcttgat ttatagtaac aagccattgg 16140
tcttttggcc aggaattttt cccatgtgtc catatgttca aggcatattcc ccactttctc 16200
caactacaatgt ttttagtgc tgggttttat gtggagggtcc ttgatccact tagatttgag 16260
ctttagtacaa ggagataaga atggatagat tcacattttt ctacatgtc tctggcagtt 16320
gagctagcac catttggta aaatgctgtc tttttttcc cccactggat ggttttttagc 16380
tcttttggcc aagatcaagt gaccattgggt gtgtgggtt atttcttggt ttcaattct 16440
agttcactga cttaacctgtt tgcactgtt caaggaccat gcagctttt tcacaattgc 16500
tctgttagtac agcttgaggt ctggatgggt gattctacca gagagattct ttactgttg 16560
tgaataattt ttgtatcat aggatatttt ttatattcag atgaattttac aaattgctct 16620
ttctaactct gtgaaacaatt gagttggaaat ttgattgtt attgcttga atactcaaga 16680
tataatttac aaaacacatg aaacttaaca aggactacta aagtgcagat acttcgatcc 16740
ttctttagaag gggaaacaaa ataccatag atggagttac agagacaaag ttccggacag 16800
agactatagg aacgaccatc cagaggcca cctggggatc catcatgtaa acaaccaccc 16860
aaaacagaca ctattgtga tgccaagaag aacttgctga caggagtctg atatagctgt 16920
ctctttagagag gctctggccag ggcctcagaa agtggaggct cacagccatc cattggatgg 16980
agcacagggt ccccaatgaa ggagcttagag aaagtactca aggagctgaa ggggtttgca 17040
gccccatagg aggaacaaca atatgaacta accagtaccc ccagagctcc ctgggactaa 17100
accaccaatc aaagaaaaaca catggaggga cttaagctc ttgctgcatt tatagcagag 17160
gatggcttag atgtcatca atgggaggag aggtcaatgg tcttggaaag gtccatgcc 17220
ccagttatgg ggaatgcccag ggccaggaag caggagtggg tggctgggg atcaggggagg 17280
gggagatgtat agggatctt cagttggaa actaggaaag aggataacat taaaatata 17340
aataaagaaaa atatctaatt aaaaaggatt acctatgtgc atgggagctc atgagcagca 17400
ggggtcaact taaggccaaat aatccacata gagcgatgag ctgtgtgtga acaggactct 17460
gtatcccttg tgggttccctt tttaagtgtt attaactgtat ctgtccagct gtgattgaca 17520
tgtgtatgtt ccatgtctaa gcccagtaaa gattctctgt taaatacctt acagacttat 17580
gtttacttgtt ttttatttgc tttaatctt tttttaaaaa gtcatacaat gtattctaatt 17640
aactcattctt cccatctcca atttattctt agttttctt aactcatcca accacacact 17700
tttaatttctt gataaagcac ccccccccccc aaaaaaaaaac ccaaccaacc aaaaaaaaaa 17760
aaagccaaagg aattttaaaag gggattgaaa goaaataaaa actaaacaaa aaagtaaaaa 17820
ctacacacac acacacacac acacacacac acacacacac tcacacacac 17880
acacacacac cacacacaca cacacacacac cacacacacac cacacacaca cacacacaca 17940
cacacacaca cacacacaca cacacacatg gaatccagta aaaccacaac tctttaccca 18000
tgatacacag gaaaatataa gtcaaaacaaa cagaatggaa gaagggtgtt ttataaaaaat 18060
gtctgcacaa ataccattaa gttcattttc ttgttggctt ccaactgtctt agcctgtctc 18120
ccttgattaa ttgtgcttat catcccttat gaactccatt ggaggacact aattttctt 18180
tctgtctcca ggaattgaag tggcagaa ctctcagtag ctattttac ctgcacaata 18240
cagcctctaa tccaaaccagt gaaaattacc acatgagaga cttccaaatg aaagaacagg 18300
taaacttgc tactggcaag cttatqataa tcatqataat qccttggaaat ttaatqacat 18360

atgtcattcct ctgagggttaa taaatccatt ttgggtgcata tataccctga actcaccact 18420
aacataatac aacaattaaa aaatccaac atggatgcag aggaatccct gagggacatt 18480
tgttggatttg tgaggcacaat ataatttattt ttgggggggg aaatgtctga atgttaactc 18540
tttaccagtg ataattctatt ctattaatgt gtacataggt agcactaatt aaaatcactg 18600
tgttatcagg taatgaaaca gaggaagtag gatgctggga aacagacttt tggaaaggccc 18660
caagggaaac cacagggacc tagtggtgat agattatggt gagagtcctg agagtggca 18720
tagattatag catatttcat atgcaattga aaatttcaa gaatgaaaat ccttatgaaa 18780
tatagaaata acaactttac ttatgtacat atacttcata gtacaatttt tacactgtgc 18840
atatttctcc tggtaacatct gggtcctcctt attttcctt atttccttag acaatttcac 18900
tgatataatc tcataatgtt gtataaatac ttgtatataa ctattaaata cataagctgt 18960
taatgagtct tcattaaatgt ctgtgatttt ttattgtct taattaatac tattatctct 19020
aatttgcattt acatttcaa aagcaatgtt aatttcttac tcatttctgt tcaaaaactt 19080
ctgttgggtt atcattacca tgccttagt ataaaaatcct ttcttgacac atctatagct 19140
attgtataaa tttagtttattt gatgatcctc ctgcaataat cattgatagg taaatatttt 19200
aagcaactttt acttttagtgc attttagtga gatttgaagt agtataatac ctgttggaaa 19260
ggcaaatattt aattccatattt atgtgaaaga agacgctaaa actaaaaaca ttagccactt 19320
ttagatatact ttccttcctt ctcttccttc ttcttcctt ctcttcctt ctcttccttc 19380
ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttcctt ctcttccttc ttcttccttc 19440
tcttccttc ctcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc 19500
cttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc 19560
cttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc 19620
cttttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc ttcttccttc 19680
tccttccttc tcccccttac ctcccccctt ccctccctt tcttccttc 19740
ctcaatctac aatctgttaa catattaaca tgcctccagag tagagcaaca gactcaggc 19800
aaacatctac tgagaaattt gccatgttag ttaacatcta cagcatctgt ctaggggta 19860
caaaaagttt atgggataca attcctcaga aaggaatagg atttggacactt gagcataactg 19920
ctgcctaaaca catgaaatgg cagttcttcc ctggctggac taggtcctt actaagaaat 19980
gcactgctca tgaatatgca aatttccaa gtctatggca gtaaatacag agatgtccac 20040
accctgaaga caacctatgg ccaatgtcct ctccacagtc ctggacagaca ctgattctaa 20100
ctataacggt cctaaggtag cgaggatga cagattctt gttcaatgc ctcagggtct 20160
gcctccacga gaatccatgtt gtccttcctt aagactgtgt tctgtgcagt gcccgtc 20220
tggaaatctg gagagcatgc ttccatgagc ttgtgatgt tatatctgt aagccatggc 20280
tttgggttaa tgggtatgtt ctacatatac gttctctggc ttaataatga ggtgtatgatt 20340
ctatgttcctt gtaacgcttc ctcaactggg tcctaaatgtt ttcttcactc catctattcc 20400
tctaaggaaat gatcccttcaaa atcccatcac aaactatagg agatgggaaac catcaaaaaaa 20460
cacagtgaca aagagggtggg aacgcacatcg ggttcaggaa ccataattttt aaaaagatatac 20520
gtaaataact tctttttttt gatataagaca aatctccatt aatacggaga ccagaggcct 20580
aaggctaaaga accaatgggt gctcaaggc tcctgttacc cgaggagcaaa acgttagagca 20640
gtttctaatg atttattttttaa aatataagaat caaaaatgttcc agtttgcattt tttgaaagat 20700
tttatttcaggc aatgcaccaa catcagggtgg tgccgagttcc aacacgttcc atgtcccatg 20760
atataaaacaa aggccatcca gaactgtgga ctggagtttcc accttgcctt ctaatgacat 20820
tcagattttt ttccattttt ctttatcttta gaggagacag ggggcttaactt cattttactt 20880
gtccttcgtt tgggtcttgc aagaacgtaa agcagcttgc aagtttccaa acctaaatat 20940
cttagtaact cttacacagag tggcaatgcc aaagagcagt gcaacaaaga ggaagtaaat 21000
acgacccaaag agtattcttta aatacactac tggctcttcc ttctgtttta ttatgcgcct 21060
ttgaaccggaa ggggaccctt tgggtcttgc cccactgtgt ccctttttt tgcactttgg 21120
agggtccaa cccaaatggc aatggcaattt ccgacgattt ttacacactc ctctgaaattt 21180
gcatttttctt ggggtgcagt cataacccaa acgagataaa cttccattgc aagctcctcg 21240
atcacagaac ttacccttg aacacggggt accatgtctc accaatccag catctgtgt 21300
ttctgtccca cgtatgttcat caagccaaa gcaggtaacc ccagagataa ccgattgtat 21360
gaatgaaaca tgggtcttgc aaaaatggaaatgatttgggtgaca ttgggtacact gcaaccccttcc 21420
acacagcttgc ttctgtatcag cacaaggcattt gaatgtgagg ctttttcttgc ctctgttaca 21480
atgccccaaat cggaaaccgtt gtttggatgtt gtcatacgac ttaatatttag catttttagc 21540
acttacacca aagatttccaa tgcattgtat gttgcgtatca gtgcagttac ctttatagca 21600
gtaaacccttct tctgagcatg gtgtcccatc ttgcagataa gtgtcatctg ggcaaatgaa 21660
cttagagccaa ctacagtact ctggaaagatc acatatgttc tggataggtc tgcaaggtgt 21720
cccagaagga ctgtaaatgtc aatttgcaca gcataattttt ttatcacaatggg tgcattaccagg 21780
tgttaacctg caatcatttc cacagcaggatc atctgaataa catgcctttt gggagccaca 21840

gtcacactgc tcattgttat ctactttgaa gtttccacaa aacttataag tcaatgatgt 21900
 attataataa acatgacggt catagaaaag acatggcatc agatcaggag tattaagtat 21960
 gttgttatac tctgcaaggg aacaattgtc gaaagcatct gtttaatttagg gatTTTgaa 22020
 catgatgcag gtgttcctc tctgcagat acagtacccc tcatcatgtt tttaggcctaa 22080
 actccttcca acacgattgg ttattataat agataaaaat aaaggatttc gaccatgtt 22140
 accaagacaa attagggtcg agggagaaca tatactcc tcagctggat taacagcatc 22200
 atctccctggc gaattcttgt taattatagc tcctgcatac ggcctaaaat gaggcataaaa 22260
 tactctctca tagaaaagtat gagcctgccc tcctggaact cgaaaatctt gtgaaaatgg 22320
 atcagcctcg gtatacacag tcatgagaaa gacatagtgac cgcatatgaa gattggtcag 22380
 atagggtgtcc attaaactaa tgactttaaa caaatactca acagtagatg aaagtttgc 22440
 acctccagaa gcactatata cagaatgggt tgctgaaag tggccttta tagcagctgg 22500
 atgttagcg taattcttac tagatagtct gggagctcca tctgcataattt ccaatctgga 22560
 ggaggggagaa cctgtattat ggctccagtg ctccatgca ttcataggcc ctgtgtcatc 22620
 agactcagat actatctgag aaacaagggtg ttcaaagctc tgtgaatcat tgaggggttt 22680
 gatttcatac gtaagggttat ccaactttat gaccctgtac aggccccat aacaagtatc 22740
 cacagtgacc atggattgca ggatccccctc caggtagcca atatagtaac aatctacagg 22800
 aaaaaagggg tactccatct gtaaggctcc ttggtcatct tgagggtgtca gcaacaagtg 22860
 tctgggccaa atgagtgtct ttctcccgag gtggatgata tgtctctggc cccgaaaacg 22920
 caagctatac gagagcagtc tttgtgttg aagtcccttg gtatggtaga tctccttccg 22980
 aggaataacc acctccgatg agatgtaaacg ccaagtggga tggccttgag aacaccagac 23040
 tggAACCCAGG aggagcagcc agagtgcaaa tagcaagagg aggaccctgg ggaccacagg 23100
 tcttccact acgcctcatc cccaggtcag agataacatc ctgggtggag ctaactccct 23160
 ctgctgtggc cactgcctgg tctagaaaat actgacagag gactaaaaac ctccctcaggc 23220
 tcccaaccta agtggttacc cagacaactg gagttaggta acagtcactg ggtgtggcag 23280
 gaattgagtc tgaatgtgtt agctgagggtt gaggttaat attgtcaaaa gggatgtcta 23340
 taaaatgtgcc tggacaagaa aagtcaagaag cagcaaggag tgtctctgac aggctcaatc 23400
 ctttctttc ttttttggaa gttcaaaaata tcattccac gtgaatgtat ttgggtccca 23460
 gtgtactct ggggtctctt cttaggatca atatttctt atatcttggc tcatgttttt 23520
 cacagttgtt ctaacttctt gttttttttt gttttttgtt ttgtttgaaa gttagaagta 23580
 aataactgtct atattagctt ttttagctata aatgattgtt tttattttt ctaatcatgt 23640
 tttgtttgag ttttggtaa actatttaca aatgagttt ttttttccctt ttgggtgttg 23700
 ctcgaaagtt tggagcttcc tggtaatatt gtgtgtttgt ttctccaata ttattagacc 23760
 tgagaattctt acctgggtac ctgtgaactc cagaattttt aaaaattcca tctcttggg 23820
 acattatctc tgaccccgcc tgaggccgaa gtggctgtcc ccctccaaacc ttttagtatct 23880
 ttctttccctg actattggga tttcttcaag caatcaggct gatgggttct cagcagttag 23940
 accagtagac tgcggatgt aacgtcgaag agtctgccc acactccggg ttcatcaaca 24000
 gtgtttccctg gtctcttact tttgttagaag gaaatgcagc ctctgagttt tctccaagaa 24060
 atcattgtatg aaagggtgaa aagatggta tcacccggag ttcatgacaa gccctggc 24120
 agacacgtga gcaaggctca cagccccaaa gataggctgc cctgcaacat gtatttataa 24180
 gataggagaa aaaaatgggt agttggaggg ttgatcaact tacttcctct caaacatata 24240
 tatctcatct aagtgtgcag gggaaaactc tggatcaact ctggatacc tgctcacccc 24300
 caggagcctc atgaataagt ctctgcttct gcctgttagc catgaggattt actgcaccc 24360
 atacccctgc agcttccttag ggaagaggga ggaagtgtact tggccctgt ctggtaagg 24420
 taagaggaga taaaatccctt ctcattgatt agggtgagag gggcatgtg ctctatcatt 24480
 ggtgaccctg ttgggacatg ggttttataacc aaagtcatca ctctgagggtt ctgtgtacca 24540
 ccagggctgaa ctcccatata ctacatggac ataggacaac accaaggcaga aggagggttt 24600
 aggactaaac tgaaggacag agatgcgggt tctaaacaaac tagggagtgc cagggccagc 24660
 ctctcttaacc actataggac actgtggagt ctggttacaa agagagatta ctcaagggtcc 24720
 ttacgactga ttacagagca tatctcagat gccttctgtt gaccagatgt atctttgcat 24780
 aatctgccta tccagattca gaaaattgtat gccacatagc caagtggact ttccaggaaca 24840
 gacgatttaa aaacaggcag agagatgtga gagaaaggag aaggagagag agaagggaga 24900
 gggagagaag agagaggggag acggagaagg aaagaggggag aaggagaagg agagaagg 24960
 catggacaga gggagggaca gaaggagaga ggagatagag agggggataa ggaagaagg 25020
 agggaggggag agagagagaa ggctaaatgtt ttccatcatctt gggcccaat acctcttata 25080
 acccaagcac atgggttccac atatcacaat gcggttggga tatagataac tgtaataact 25140
 tgtgaaaata atggggctga gatctgggtt ttcatgata gttcaaaatgtt caccgtactg 25200
 actaaaaccc tccactggcc catctccagc ttccatcatctt gagggtatca aatttccac 25260
 taagtgtttt tagaaagatc tccacccccc tggcccttgc ccacccatgt 25320

cagatcatcc tgatcgacaa gaccggcttc catccgagta cgtgctcgct cgatgcgatg 28860
tttcgcttgg tggcgaatg ggcaaggtagc cgatcaagc gtatgcagcc gccgcattgc 28920
atcagccatg atggatactt tctccggcagg agcaaggta gatgacagga gatcctgccc 28980
cggcacttcg cccaatagca gccagtccttcc tcccgcttca gtgacaacgt cgagcacagc 29040
tgcgcaagga acgccccgtcg tggccagcca cgatagccgc gtcgcctcggt cctgcagttc 29100
attcaggcga ccggacagggt cggttggac aaaaagaacc ggggcggccct gcgcgtacag 29160
ccggAACACG gcggcatcg agcagccgat tgctgttgt gcccagtcat agccgaatag 29220
cctctccacc caaggcccg gagaacctgc gtgeaatcca tttgttcaa tcatggtgaa 29280
tggtttagtt cctcaccttgc tcgtattata ctatgccat atactatgcc gatgattaat 29340
tgtcaacaat tcgagagacc cgggttccca atctagact cgacgtctaa caaaaaagcc 29400
aaaaaacggcc agaattttagc ggacaatttca ctagtctaac actgaaaatt acatattgac 29460
ccaaatgatt acatttcaaa aggtgcctaa aaaacttcac aaaacacact cggcaacccc 29520
gagcgcatacg ttcaaaaacccg gagcttcagc tacttaagaa gataggtaaa taaaaccgac 29580
caaagaaact gagccctcac ttatccctcc cctcaccaga ggtccggcgc ctgtcgattc 29640
aggagagcct accctaggcc cgaacctgc gtcctgcgac ggagaaaagc ctaccgcaca 29700
cctacoggca ggtggcccca ccctgcattta taagccaaca gaacgggtga cgtcacgaca 29760
cgacgaggcgc gcgcgctccc aaaggtacgg gtgcactgccc caacggcacc gccataactg 29820
ccgccccccgc aacagacgac aaaccggagtt ctccagtcag tgacaaactt cacgtcaggg 29880
tccccagatg gtggcccccage ccatctcacc cgaataagag cttcccgca tttagcgaagg 29940
cctcaagacc ttgggttctt gcccggccacc atgccccccca cttgttca acgacccctac 30000
agcccgctc acaaagctgtc tccattcaag actcgggaac agccgcattt ttgctgcgtc 30060
cccccccaacc cccagttcag ggcaaccccttgc ctcggggacc cagactacag cccttgggg 30120
tcttcacaca cgcttccgtc ccaccggcg gcccggccgc cacgaaagcc cccggccagcc 30180
cagcagcccg ctactcacca agtgcacgatc acagcgatcc acaaacaaga acccgacccc 30240
aaatccccgc tgogacggaa ctagctgtc cacaccggc gcgtcccttat ataatcatcg 30300
gcgttccaccc cccacacggag atccctccgc agaatcgccg agaaggact acttttctc 30360
gcctgttccg ctctctggaa agaaaaaccag tgccctagag tcacccaaagt cccgtctaa 30420
aatgtccctc tgctgatact ggggttctaa ggccgagtc tatgagcagc gggccgctgt 30480
cctgagcgtc cggcgccgaa gatcaggacg ctcgctgcgc cttcgctcg acgtggcagc 30540
gctcgccgtg aggagggggg cggccgggg aggcccaaa acccgccgc gaggcctcgg 30600
aggccagacg cggcggaaatgt tcctatactt tctagagaat agaacttcg gaataggaac 30660
ttcggtaccg cgatcgcgtat gtgggaacgc ttcatgttgc aggaaccata tgatttattt 30720
aaaatataga atcaaaaagta ccaatttgc cttttgaaag atttatttca gttaagcat 30780
tagcaatgc ccaacatcag gtgatttctg aatccaacac gtcttatgtc ctcattgat 30840
aaaaaaaaaa aaaaggccat ccagaactgt gaacttgagt tctacccctgt tcctctactga 30900
cattcagatt ttcttttttgc cattctctt atcttacagg agacaggagg ggagggtctaa 30960
ctcattttac ttggcttgcgt tagtaactcc tacacggat gcaatccaa agagcgtgc 31020
gtcttcaaat ctaaaaatct gaccaaaagag tattctaaa tacaccactg gctttgtt 31140
aacaagagg aagtaaaatac gaccaaaagat gacccactg tctatgtcc cacttagtcc 31200
ttgttttatt gtgtgcctt gaaactgggg ggacccactg tctatgtcc cacttagtcc 31260
ctcttcttgc cactctggag gcttccaaacc aaaatgacaa tggcaatttcc gatgattgtt 31320
acacactctt ctaaaaactgc atttttctgg ggtgcagtc taacccaaat gagataaaact 31380
tccactgc cgtcccttgcgat cacagaactt acctttggag caggggtac catgtctcac 31440
cattccagca tctgttgcgtt ctgtcccacg atgttcatca agcccaaagc agttaaacc 31500
agagataatc gattgtatggc atgaaaacatg ttcttgcctaa tatggaagat tggtgacatt 31560
ggtacactgc aacccctccac acagctgtc ctgatcagca caagcattga atgtgaggct 31620
ttcttctgtc ttagtacaat gcccaaatcg aaaccgttgt ttgttgcgtt catagcact 31680
aatattagca ttcttagcactt acaccatcc ttagcatggt gtcggatctt gcaagataagt 31740
gcagttacct ttatagcgtt aaccatctt ttagcatggt gtcggatctt gcaagataagt 31800
gtcatctggg caaaatgtatt tagtccatt acagactctt ggaagatcactatgttctg 31860
gataggtctg cagagtgtcc atcacaatgc ctaccagggt ttaacctgc atatttccaa cagcaggat gtcggatctt 31920
tgcctttgg gagccacaggat caccatgtc atcgatctt accttgcgtt ttccacaaaa 31980
cttataagtc aatgtatgtat tataataaaatc atgacggcacta tagaaaaagac atggcatcag 32040
accaggagta ttaagtatgt tgccttatctc tgaaggaa caattgcgtga aagcatctgt 32100
taattgagga tgcgttgcacaa taatgcgtt gtccttgcgtt tggcagacac agtacccctc 32160
atcatatccc aaggctaaac tccttccaaac acgattgggtt attataggag ataaaaataaa 32220
aggatttcqa tcatatttac caataaaaaat taqqqctaaag gaagaacata tactctctc 32280

agctggattt acctgggtat cttgtggccc atacttata agtaaaaactc ctgcacatcagg 32340
cttaaaattt ttataaaaaga ctgacacata gtaattataa gccgaccctc ctgaaactc 32400
aaactcaagt cgaaatggat cagaatttgt gtacacagtc atgagaaaga catagtaccg 32460
catatgaaga ttggtcagat aggtgtccat taaactaatg acttgaaaca aatacccaac 32520
agtagatgaa agttgtcac ctgcagcaga attatataca gaattgggtg cttgaaagt 32580
gcctttata gcagctggat gtgttagcgt gticttacta gatattctgg gagtcacatc 32640
tgcataattcc aatctggagg agggagaacc tgtattatgg ctccagtgc tccatgcatt 32700
cataggccct gtgtcatcag actcagatc tatctgagaa acaagggtt caaagctctg 32760
tgaatcattt aggggttga tttcataggt aaggtcatct aacttcatga cccctgacag 32820
gccccccataa caagtatcca cagtgaccat ggattgtggg atcccctcca ggtagccaat 32880
atagtaacaa tctacaggaa aaaaggggtt atccatctgt aaggctcctt ggtcatcttg 32940
agttgtcagc aacaagtgtc tggggcaaat gagtgcttt ctccgcaggt ggatgatatg 33000
tctctggccc cgaaaaatgc agcttatatga gaggcgttct tggtcttga gtcctttgg 33060
atggtagatc tcctcccgag gaataaccac ctcggatgag atgtaaacgc aagttaggatg 33120
gccttgagaa caccagactg gaaccaggag gaggcagccag atgtcaaata gcaagaggag 33180
gaccctgggg accacaggtc ttccactag cctcatgccc caggtcagag ataacatcct 33240
gggtggagct aaatccctct gctgtggca ctgcctggc tagaaaatac tgacagagga 33300
ctaaaaacct cctcaggctc ccaacctaag tggtaacca gacaactgga gttaggtaaac 33360
agtcaactggg tggcggcaga attgagtcgt aatgtgttag ctgagggtt ggttaatata 33420
tgtcaaaagg gatgtctata aatgtgcctg gacaagaaaa gtcagaagca gcaaggagt 33480
tctctgacag gctcaatcct ttcttttct ttttgaagt tcaaaaatatac atttccacgt 33540
gaatgtatTTT ggttcccagt gtgactctgg gtctctttct aggagtcaat atttctttat 33600
atcttggctc atgttctca cagttgtct aatttctgt tttgttttgg tttgtttgtt 33660
gaacgttagt agtaaaatact gtctatatta gccttttagc tataaatatg tttttttatt 33720
tcttctaattt atattttgtt tgagtttgg ttaaactatt tacaatagag tttttttttt 33780
ttccttttgg gtgttgcctg aaagtttgg gcttctgtt aatattgtgt tttttttttt 33840
ccaatattat tagacctgag aattctatct gggtacctgt gaactctaga atttttaaaa 33900
attccatctc ttggaaacat tacctctgac cccgtctgag gccgaagtgg ctgtccccct 33960
ccaacctta gtatctttct ttccctgacta ttgggatttc ttcaagcaat caggctgatg 34020
ggttctcagc agttagagacca gtagactgccc ggtatgaacg tcaagagac tgccacacac 34080
tccaggttca tcaacagtgc ttgcgtct cttactttt tagaaggaaa agcagectct 34140
gagttatctc caagaaatca ttaatgaaag agttaaaaga tgggtatcac ccggagttca 34200
tgacaaggccc tggctcagac acgtgagca ggtctacagc cccaaagata ggctgccctg 34260
caacatgtat ttataagata gaagaaaaaa atgggtggg ttaggttcaacttact 34320
tcctctcaaa catatatatac tcatctaagt gtgcaggggaa aactctgtt ggactactgg 34380
gattgttatt atcatttata ttattattat tattattat ttatgttatac cccggaaacct 34440
cttaaggcat ttatattatg attttctca tttagtttc cctacatctt ggccttggca 34500
cctatactct ctccttgcctc tgctccccaa cccaccact gctttcttc ccattgtatgg 34560
ttcccctata ctgtggcaga tgatcttctg aagaccaaga cagctctggg gaggatttgc 34620
cctacttaggc tattctcttt tacatatgca actagagtca tttaggttactt 34680
tttagttcata ttgtttttcc tcctataaggg ttgcagatcc ttttagctcc ttgggtactt 34740
tctctagctc ctccattggg ggcctgtgt tccatccat agatgactgt gagcatccac 34800
ttctgttattt gcaagggtt ggcatggat ttactgcacc ttctgaactc tctaagcagc 34860
tttcctggc ggcgcgcctt ggcatggagg aaatgacaaa gattattaga ttgaagactt 34920
tctcagaaaaa tgatattaag tcattaaagg aaaggaacaa tataaacgtg tatttgagaa 34980
attttaattt ttttgagat ttttcataca atttttatc tgcaagcaaa ttccaggat 35040
tgaatttaata aaactgatac agaacttct ctgttaggtat ctgtgtaaac atcaatttct 35100
gaatcagtgt tgtaaaatatt ttggaaacaca cacacaaatc acattttatc tctactttt 35160
tctctatTTT taaaaatgc aaaaaaaaaactc attttgcac tctactttt tctactttt 35220
ccatcaatgc atgatagttc ttggtttcc acattcatat tgccatttat cattatgaga 35280
attgtgtttt ttaaccattc taataggtga gtaatggat ctaatttta gttaaatgc 35340
cattcccta ataaaaattt acatattaaca attttcatat aatttttgc aagatgcctc 35400
ttctcatatt tgggtcattt ttaactgcatt tgggttctt tgattagttg taagttact 35460
tgcataattga ttataaaaatc atttaacaaa tttttttttt tcaatataaca aatatgtgac 35520
ttggaaagttt tttctccaag tctgcggctg tcttttactc ccttacatgtt atgtattgca 35580
aaaaagttgtg tgggtgtgtg tgggtgtgtg ttatataaaa tttagatttaaaaatgtaa 35640
aatgttatttcc atccacagat catgtcttgc gtattatatac tgaaatctca ttataaaaata 35700
cagtaatagc aattactttt tccacgtctc taatctcagg ctacaatcaa ctcatgagtg 35760

tttaagcttc acctacttga ttagaggact atcaaccaa cataatttggaa atacttctgt 35820
aaaaagatgt gttcctcttc ctattatttc tttatattgt cacttattaa tatgtgtatt 35880
ggttatggaa tgtcttatttc atactctgaa gaagatccat gctacattat tcattttatt 35940
ttccaaacca ccacggctt attatgtgt gggagctcat tgagtttggaa tcctgcattcc 36000
ttacagctca cctcatgtt ttgttttggaa acacttccct gtttctgtt attataataa 36060
attctaaact cattttctat attatcttt tcatacatag aatcagccat ttttctaaag 36120
attgttgtt tctgtatgtt aagaatagta tttaaaaaat tgtaatactg ggtatgtgca 36180
ttgttaatgt ggtataagta ctgcaggac ctctcaacca actggcctag taaaactatgt 36240
atctaaccctt ctgtatgtt attacattaa aaatgagaac acactggctt ctctacccaa 36300
ttatgttacc acatggatct ttctagcctt ctttccttga ctgtctataa cctctcaactg 36360
caaaaatgagg aaccccatcc aaccatatgc cattttattttt cttagctgca caatttcagg 36420
acacatgcattt acgagttatca gaaatgtaaa gctgtaccct tgtaggaaac atgtttatct 36480
actagaatag agtgcttattt ttcagtttctt ttacacttta aactacaga gtttcttcat 36540
tttcaaagtt ctttaggtca gcaacttcat tttccactttt cttagttag gtcatttcaa 36600
tgacactgtt taatttgatt tatttggaaat tctataaaaat ccaaaaactgtt agtcaagtga 36660
acaacaacat atagaggata ttcgaggagt ttagagactg gtataaaaata agttaaaaag 36720
acactgttta agaagattaa aattttttt agtgatatgc aatggtttagt atatgacaca 36780
attaatttgtt ctaagcacat agtttggaaat tttttttttt aacaccaaattt atatacaatt 36840
aaaaaaaaat ttagcagttt attaacccaa ggtacaaatg cagattgtat aaaattatct 36900
cattacttat tttgtgaggg tggagatttc atgagatgtt tgcaacaaag aatgaggtaa 36960
ttttctgtat ttgcataataa gatgttgcctt ttcactaaag accttaattt tttttttttt 37020
ttttttttttt aatcaattt tctatgttac ccagttttt ttcttctgtac aagcaaaataa 37080
cccacaggat tattttctt ctttgggttga gaaatatttc cccaaacttc agtcagttc 37140
aggcatacac tgccttgcctt tgggcattttt ccctcagatg ggtacacacca cctgtcaaca 37200
tgtgactct tctgtcagac aaacgcaccc ttactcagttt ggattttctt ctcagacaaa 37260
cacacatgtt cccacgttgc ctcttccttc agactaccac atatgttctt acatttactc 37320
tttcctcaga aaacagacat ttcctcatgtt ggacttctt ctcagacaag caaacatgtc 37380
tccatgttgc ctcttcactc acataagtac acatatgtcc acatttactg tttccttaca 37440
caagtagata tatccaatgtt cgaatttggaaat tttttttttt tttttttttt aatgtataa 37500
tcataaaaccc cttccctgtac aaggcataga tttttttttt tttttttttt tttttttttt acctaactt 37560
gccttattgtt caagaacagt agtttgcac tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 37620
atttttctgtt gaaacgttattttt tttttttttt tactggacat atttttttttt tttttttttt 37680
attatgaaga tacccttcaaca gtttccacat tagagaataa aaaaatgtttt tttttttttt 37740
aactctgttgc atccagaccc agaaatccctt tgacccctgtac tttttttttt tttttttttt 37800
gaggatggat gagcaatgtt gggcgttgc cccatgtacca caaaaagaaaa gacgtggaaa 37860
tgttccccctt ccacttctca tgaaaaggcag ctcatccccctt gttcccttgc gcccctggcga 37920
ggagccaccc catgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 37980
ggattttctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38040
tttccttcac ggggctgttc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38100
ttactgtatgg agtcagagggg gggaaaaattt tacagccctt gtttggactt tttttttttt 38160
gcctctgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38220
ggataggtgtt ggggtccac agttagttagt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38280
gagtacaaat aaattaacca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38340
gaccaatctg aaagccaaagg acaaggtcat gtattactgtt gtttggactt tttttttttt 38400
ccctgtgtga gcccagacac aaagcttccac gcaggggagac aggagggggac tatgtggtag 38460
atgtctgttca gaaccaccac ggggcatcagg gaccatcagg ggggttgcac agaaccacca 38520
ggaggggcttc aggacaccac gggggcttca gaaccaccac gggggccctca ggacaccaga 38580
gggtgtcttca aaccaccac gggcgttca gacaccac ggggttgcac agacttaggg 38640
gtgttatgttca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38700
agtcaggat accagggggc acttcggaaacc gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38760
ctcagaacca ccagggggca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38820
ggctcaggac accagggggc gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38880
ctcgaaacca ccagggggca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 38940
ggctcaggac caccaggagg tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 39000
ctatgtatgg tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 39060
ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 39120
agaaccacca ggaggcactc aggaccatca ggggggggtgc acagaaccac caggaggtgc 39180
tcaggacacc accagggggcactc aggaccatca ggggggggtgc acagaaccac caggaggtgc 39240

aggacacaag ggagcactca gaaccaccag ggatagctca ggataccagg gggcactcgg 39300
 aaccgcagg gggcgctcag gacactaggg ggcgctcaga accaccagg ggcactcagg 39360
 accatcaggg agggtgacaca gaaccaccag gaggggctca ggacaccagg gggcgctcag 39420
 gaccacaagg gggccctcag gacaccagg ggcactcgg accaccagg ggcactcaga 39480
 accatcaggg agggtgacaca gaaccaccag gaggggctca ggacaccagg gaggtgctca 39540
 ggacaccagg gggcgctcag aacacttagga ggtgctatga atcactaggg ggcgctcagg 39600
 acacaaggga gcactcagaa ccaccaggga tagctcagga caccaggggg cactcggAAC 39660
 cgccaggggg cactcaggac actagggggc actcagaacc gccaaggggc gctcagaaga 39720
 agcagggggt gctcagaaca ccagagggtg ctcagaagca ccagggggcg ctcaggacac 39780
 caaaggcac tcatacgact gtggcaaggg ggtgctgaga accacaggat gtgaccaaga 39840
 caccaagggg cactcagaac tgccaggggg tgctcaggac accagaggat tctcagaacc 39900
 accagggat gctcaggaaa ctacgggtg ctcagaacca ccggaggaca ctcagaaaaac 39960
 cagggatgc tcaggaacca ccagggggcg cccacgacac cagagggcag tcagaaccac 40020
 cggggcatgc tcagaaccac cagggggcg tcaggacacc agggatgtc caggacacta 40080
 gggcgctca ggaaccacca ggggacgctc aggacactag taggtctca gaaccaccag 40140
 gggatgctca ggacactagg gggcgctcag gaaccaccag gggtcaccca ggacaccagg 40200
 ggtcgctcag gaaaccagag ggtgcccagg aaaccagggg aggttcagga accaccagg 40260
 ggcactgagg acaccaagggt gtgctcagaa ccaccagggg ggcgtcagga accaccagg 40320
 ggcgctcagg acacttagtag gcactgagga accaccagggg ggcgctcagg acacttagtag 40380
 gcactgagga accaccagggg ggggctcagg acacttagtag gcactgagga accaccagg 40440
 ggcgctcagg acacttagtag gcactgagga accaccagggg ggggctcagg acaccagg 40500
 tcgctcagaa aaccaggggg tgctcagaac caccaggggg cactcaggaa ccaccagtgg 40560
 gtgtcagga cagcaagaat ggctcaggac accaggggac actcaggacc tccaaggggc 40620
 tcttggagg cagctccata tcagttacct ggggaggatg aggttccctt ttccacctt 40680
 gtgattcctg acctggtaa gcaaaagtct tccccaggat ctcttacgt gtcttccctt 40740
 taactcatgg tttcttacat cttaaaaaca ttaacttata acagggggtc aattcaactt 40800
 ttaactctgc ctattttcag agttatacta gcaatgatat atctcagtat atttttttta 40860
 attgtgtata ttcaatccaa agtctggctc tatgcacaaat tttttgttt tctgtgctgt 40920
 cagacacact attgtaaatg ctttctaac aactcagcat atgcattggg tccagtttct 40980
 tttcttca tcggctgtt gtgcagatga aacaccactt taagggtcc tgcctccac 41040
 tttggccctt ggtgttctgc ttctcaaact ttctccatct tcttttttc tgcacaaaata 41100
 ttttatcttc ctcatgtctc atgcaggaaa caggaagtcc ttttacttcc tgcctccat 41160
 gtctggtaaa tcagttcaat tctttctatcgt atcactgaag ccaaccaagt ttaggagagt 41220
 aacagttctc tttagaatac acttacactg cagaccctct gccctcatca cacttttta 41280
 ggggtcctgca gacataaccc ccaccatc ctctttttcc ctaagtacca cagacttaggc 41340
 tctgcaactt atgctaccct ctgtgtgctc agcccagggg ctcaatgtg ctttcatgaa 41400
 gtccaaatcc ctaatgtgtt tgccactct cagaccaccc tccagcaagc tgccattgt 41460
 attgaatctt gcaaaagcatg ggctgctttc agtttccat tgcggatgt tcttttattt 41520
 aaaggcatat tggcaaaataa cgacttagagt ttgtattgaa aattaacgcc aaaaagttt 41580
 tttaaaaagtt ttcaatataa aaaagttctt tccctgcctag tttaaaaaaaaaa tacaatgtta 41640
 cttaaatcaa tgatttaataa aaaatataag tgatgtttgt cttaattat attcaattta 41700
 ttaataactg actgatattt aaaaagtaaa tactggctgg ggcgactggc tcacgcctgt 41760
 aatctcagca ctggggagg gtgaggtggg tggatcacct gaggtcggga attcgagacc 41820
 agcctgacca acatggagaa accccctctc tactaaaaat acaaaattag ctggcgtgg 41880
 cggggaaagct gaggcaggag aatcgcttga acctggagg cggagggtgc ggtgagccga 41940
 gaacacgcca ttgcactcca gcctggcga caagacaaa actctgtctc aaaaaaaaaa 42000
 aaaagtaaat accattgtac acttaatgtaa tatatttggc aagaatggca ttacattca 42060
 ttcaaaaatg aaactgcaaa tacgatgtac attcaattaa ataattaaaa taatataaaaa 42120
 aaaaatgggt gtgttgttt ggtgtttat atacattcat ttttgcattt acgggtatat 42180
 gtgtcattgc tggcgtgtt tgcgtgtgtt cgtgtgtgt tgcgtgtgt tgcgtgtgt 42240
 tgaagttaa aatataattat taaattacgt agttatatta atccaaattt atcatgttaa 42300
 aatatttagga aaaaaacacc agtagagaaaa ttacagagaa catcagcaat gcctacagca 42360
 tttacaagag tcacattaaat aacaaacaaa ctatgttcaaa tgcgtttat tgcacatgc 42420
 agtagaaaaac gttcacatgg tattaaacaca aaaatggtgc acaactgagg aaattataat 42480
 acgttcatga tattggctac ataaatgtttt atgatagtaa tgctttcatt ccatcaatgt 42540
 cttatgataa tgctttcatt ccatcatatt atagatgata aaacaactct ataaacactt 42600
 ccatcactag cgtttatgat gagatgcctc acatttttt ctgaaataaa taaacatctg 42660
 tccaccactt cgtatgtat ttcaggatata tccctctgaaa taattatcca taataatttt 42720

agaacaata ttatTTTcaG aaggCCTATT tataAGGTCT ttGAACtATT atTTTATGA 42780
ttgttacTT atatTTACA cactTTTAT ttGGAATAAT tATAGGTAT cagaACAATT 42840
gtaaggaaaa tacagtgtgt tcacatccat ctccaagtt tcactaaAGT taatATGTCA 42900
aaaaaaaaacat gggacatGGG actaatatAT ttacattgt aagTTCTGT ttattcAGCT 42960
ctgggattta ttGAATTtT gCCAATTtT aacAGTTCC tttttcCtt ttttttttCT 43020
tttgagata aggtgtcaCT tteCTatTCG tttttgttG ttTTTTGTT caaccacGT 43080
aaccacatca aattcagtca ccatGTTCT ctcataTCTT ctggTTAATC acagTTGGG 43140
ttccTGTGT CTTCCTTATT aatattCTT aaatGAAACT agtCAAATAA gttGATTCTG 43200
gtcacttata tatttaccta ttttatcAcG tttgtttgt caatCACAGT aagtGTGAA 43260
ttcgctatCT gttagatGtG ttAGCCTATT ttCTATCCCA gatCCATGG ttaaATCTT 43320
ggtgatgcT tttagaaaAC tgatCCCTT accCTATGTA atatGCCCT tgattCCTGA 43380
aagtcttatG tctacCTTGT ctGAATTAA catAGCTAA cACGTTTCT tttcGTTcat 43440
atTTTcatGG tccatGTTT CCTGTATTAA acTTTCTAT gtAGAGCAAA tttcGTTaca 43500
gagctagtag ttggGTCTTG CTTTTAAAT caactataAT aattCTATTt taaaACTGGT 43560
attactattt tcTGTtTAAT ttCTGTtTA ATTtGGCATT ttatGATCAT gtttatttCT 43620
ctattaACTT attGTTAGT tcATCTTtA tGAATATTGT ttttttttCTTtttGTT 43680
taagaattgt gtataatCAG attCTAAATC AAATAACGTA aaACCTCTC atAGGTGTA 43740
gagctattat aacttattCT tCTAAACACT CTTTCTCATC CGTTGTCTA GTTTATTCTC 43800
agtttgcACT tataTGTGCT atAAAATATA atATGTGcat ttttATCATT ACATAGACAT 43860
atattagaac aattaaaaAT ataaaaACTA cATTCAACT tCATTtTtC ATTtTtGACC 43920
acatGTTTA ttTGGatAGA ttCATGTTtC ggATGTATAT CATATGGTA CTCACCCtGG 43980
cagaaaaATTt GCCAAGCAGC CTACTGAAGG ATGAATGCAC TAGCAATAAA TTTTCTAGA 44040
atcgaTTGTt CTTACAGGGT ATTCAATTGtA CTTTGTCTT AAATGAAATT TTTAATATAT 44100
atagaattcc agttGACTT TAATTGTA ttttattttCT ttttCTTtC ttttCTTtC 44160
tttcttOctG aagatGGTCA cacattCCAT tctGCTGGC CTTCAATTtA gatATTGtG 44220
tgtatCTATT cAGGGCTATA tttGCAATTt ATGGATGCC CAATTATCAG AGTTGAAGtC 44280
agtttGtGCT GTCACACAGAG ATTCAAGtT CCTCCCCATGA TACTTGCTT TGTGCCCtG 44340
tttGATCCTG ggtCTTTATA tttAGTTtC CCCAGGGAGG CTGTCtGTT cAGCTGTGGA 44400
aagtGcacCC tactGACAGt ttaaATTGAT gACTGTGTGg tGAAGGAGGT tggacAAAGC 44460
gggacttCCT ccaacCTtCt gACTGAGtC CTTTCTTATG CAGGAGTAGt aAGCATAGt 44520
ctggggAGtG gcTTCCACA ttGTCCTGtC CTtAAACTCTT tccccAGGGC tggAACGTtC 44580
tttcccAGAC acaACTGTT ttCAccAGtG tccccAGCTT tttaccCAct atCCTTACCC 44640
taaAGAGtAA ggatttCTtT cctGAGGAAG gagatGGGAG gTGTtCTGG atCAAGTTtC 44700
cttggGTGtG tCTGTTCTt tttGTTCTG ttGACTTCAC CACAGCTCAT ATGACACATG 44760
ctttGGtGGA tttcccCTGG aggtAGtGGA ggtGcATTCA ggcattCCAC aggAGtGtC 44820
gttcttttCC ccAGtCAACA ccacaAGACA ccAGATGAGG aAGtGtCCG tggatttttC 44880
aagtTCTtCA ggaaaAGCTt GCAAGCActA gGCCAATCTA acaccATTAG tACATGcATA 44940
ctaaaaAAAt AAAAGtCATT aagtATTtCT AGGTAGtGT GTTTCTATCT CAAATGCCAT 45000
ccAGtGGcAC CTGCCCCtACG tacACTAGCA ggtAGGTCTt GTTTCTtCtCt GCAAGGtCtC 45060
atTTTCTCAG atttCAGTT tCTTGTtGtC ttGTTGAAT CAACTCAGAT ATGTTGAATG 45120
tttttCTtCT CTTTATTtG tagCTGTtCA gCTTGTtGT TAATGAGGTc AGAAtAAAAt 45180
cacAGTTtC tCATTTTTTtC cacATTCCCA cACTGAATAG CTGCTTCCG tataAAAGCC 45240
agaaaACTGAG agaACACATT gaATATCCAT tacAGGTGA tGTTAAACAA tttGAGATAT 45300
gtttGTGTAC tggAAATAAA tGCTGCTTAA caATCAAGtC ATCACTCATT cacATAAAAC 45360
atggccACAT tCTCAAAATAA tGTAAGGGACC tGAGtGCCCC tCCATCTACT GGCCTCTCCT 45420
ggggCCCTAG CCTGGCCACA CCTTCTTGCA gggCAGtCTT GGACGCCtG ggatCCCGCA 45480
ccAAAATtC TGCCCTGGCA gaACATGCTT gACTGGTGA gAGCTCAAT CGGGCAGCCC 45540
tCATGTGcAC acaccAGtCt ACACACTtCC tCCGAATAACT gTAGGTTCAc CCAGGCCCAC 45600
gtaacttCCC acatCACTtT gCAGtCACAT gTCTGTATAG GTGGGTTtG CTtttCTtGT 45660
cccAccATTG CGTGGAGtGC AGTCCCCtCC cCCACCCCC ACCACCATGG CAGAGGAAGC 45720
tttGGtGGGG AAAAAGCCAG gGCCGCTCT GTCAGCGTCC CGCACTTGCG CTAATtCTGC 45780
acagagaATA gCAGATCAtC tCACACATT AgAAATCACT CCTGCTTGT gggCATGAAT 45840
acggCACCCG gGCCTGTGcC CACAAGtGtC CCATCCtGA GCCAACACtC CCTCCAGtGT 45900
gacCTTGAAC acAGtCACCA acAGGGCCCC ACAGACGCA tGECTCTGtC ACTGTGGCtA 45960
acacCTGcAG ggAGGcAGGC ACCCAGACAC CCACtAGCAtC tCTGCCACAG CTGCCACACC 46020
tccaACAGCC CAGGACAGtG gATTCCTAAc CTtAAAGGAGC CGGAGAAcCA AGTCAAGGGAC 46080
tagtataACT tCCCCCAGAG tCAGAGCACA CAGtCTAGGT GTGGGAGGT GAGCACTGGC 46140
cacCTAAATT tttCCAGAAA tGAACCCAGt tGQCTQAAtC CACtTATAc CACAAtCAAA 46200

ccctcaaggt catccaatag ggtaaaagaa aataaaaatg tatccaaagg tcagcaactt 46260
 caaagattga aggtggataa gcccacaaag atgagaaaaga accagtgc当地 aagtctgaa 46320
 aacaaaaagg gcgcctctt tccctccaaac aaccacagca cctctcaac agcagttctg 46380
 aatggggctg agatggctga aatgacagaa acagaactca gaatatggag agtggaaaatg 46440
 tagatgaata cagctattta tggagaatac tataaatgtt cctcaaaaaa taaagaaaaca 46500
 aaatctactg tagaatccag cagtc当地 act gctggctatg tatccaaagg aatgaaatc 46560
 aacatgtcaa agagatatac gcactccatg ttacggttca ttgcagcatt atttaaaaata 46620
 gtaaagatata gggaaacatcc taaattccca tgaatggatg aatgaaataaa gaaaatgcat 46680
 acagacacaa cagagtaatg ttcatccca aataagaagg aaaccctgcc tctgtgacag 46740
 catgcatgaa tcttagggac cttatgccaa gtggaaacaag ccaggaacag aggaagagtc 46800
 attcatgatt tcactgtata tattaaagca gtagacttgc agaggttagag tagaatgtt 46860
 gttaccaggg cctagagggg tggactggg aaggagatg tgggtaaaag tgcacaacgt 46920
 tccaggtaga cccggaggtat aagttatgcc tttctaatgc acagcatgtc aactatacg 46980
 gataaggttag tatataatttc aaaattacta aaaaatataaa cattagaatt tccccactaa 47040
 gaaatgataa atttgtgagg tgatgaatat aagcggctt agttacccag ttcataatgt 47100
 atacatgtat cataactaaa caacatatgt cataaataata tgcaaaaaattt atttgtaatt 47160
 tataataaaa taagttcat atttaataa ttacattaag aaaatgaaca gaaactttca 47220
 gatttcaaga atattttata tatataatata tatatcttaa aacaaacttg caacagaata 47280
 tagaaataag ttttacgact caatggaaaaa gaacagaatt caataaaaac tggctaaaag 47340
 aaacaacagc tgc当地 catta tagaaaattc tggataatcc agccatataa agattctcac 47400
 tctcttagaa ct当地 attcc gtaggacttg taatttctcc tgacctgggt gggaggcaaa 47460
 aggaagaaca gctaattggg attcaigttag ttttataccct gtgtgtactt ctgtgctcac 47520
 tcagcagaaa gaaaagaaga aaagaaagaa agagagaaaag aaagaaaacag aaagaaaagaa 47580
 agaaagaaga aagaaagaaa gaaagaaaaga aagaaagaaa gaaagaaaaga aagaaagaga 47640
 aagaaagaag aaggaagaag gaagggaaaga aagaaagaaa agaaagagag agagggagag 47700
 agggaaaggaa gggacagcag aagtcttgc ggtgtgtgt aaagcacaat ctttggctc 47760
 ccccacatcc atctctactc cagtc当地 catc aatgtccagc aaatacattt tctaagatga 47820
 agtattttaa actttctaa tcctgctaga aaaccctca gctcttcag ttttgc当地 47880
 tcacttgaat tattgaatta aatctatgtt ttgtggccct atcaatacca taagccaaaa 47940
 taacacatga agaaattgca ctgagacaca tgaaaacctt ctgaaagctc cataatttca 48000
 gatctgcatt ct当地 tccc cgaacctaaa tcactgaata gagactcaga acgagttgt 48060
 ct当地 tccctg aacgtgcaca gagccaaagg catcctgtct gtctggaca gtcagggtt 48120
 gttccctgtt ct当地 taggg atataaaaatc ttgagtttagg gaaaacagc cagggacacc 48180
 ct当地 tccctctc cc当地 gaggg aggatgtccct tc当地 gctt gtc当地 48240
 gtaacacagc tgctgagggtg tacaacccac gtggctctgt tttggctact tt当地 catgg 48300
 gagccctgctt tgcaccatgg cctacaatgt gctgtgttaa ctaatctgtc tccatcttca 48360
 aatgacatc attccacatc aaatctatgt cagggtccctc acacagaaca ttctcaatta 48420
 cctccatcat tcaaaaaattt gatgc当地 atttcaagta tacatacattc agactcat 48480
 aacgtattgt tattctcatt tt当地 gaaaca taacttttag atcaataataat taacaataat 48540
 aaaaatataa attttgaagt caggtatgt gatttctctt gttgtttctt ctttgc当地 48600
 aatggcttgg gctgttctgc atctttgtt tt当地 acata tatttttagga tt当地 taaa 48660
 atttctgtga agaatacat gttgttttc ataggattt tactgactt gtagattgt 48720
 ttaagtatta tggacatattt aacaatattt aatcttgc当地 tt当地 acata tggatattt 48780
 tt当地 acatcttgc当地 tt当地 tattttatag atttatttgc当地 tt当地 tttttttt 48840
 actttgttca tt当地 acatattt gatgc当地 gta cccaaacatc acatataacc acaaataaga 48900
 aatataatata ct当地 tattatgtt ct当地 taaaacaa tt当地 aatgttata tt当地 acatata 48960
 tcaaaaatcat aaactattt ttttactgt tt当地 agggc当地 tt当地 ct当地 gctataaaaa 49020
 gaattttgtaa aactcaacag aaagcataat ataaacagaa ttctaaaatg agtggaaaatc 49080
 tgaacaaaaca cctcaccaag aaaaatgtt atctgaaaat aagaatataat aaaatgtt 49140
 agtataattt gtc当地 aactt gataactcata tt当地 acaaaatgtaa acatgtatgt 49200
 tt当地 acatcttgc当地 tt当地 atttatttgc当地 atactcatac agtggaaatac tatttgc当地 49260
 aaaaactatg gtttatttaat tc当地 agggacaca acatatttac atttatttctt agtggaggaa 49320
 gatggacaaa agagactaag tatttttgc当地 tt当地 catttcat gagactctgtt aatatacgt 49380
 aaattttttttt gatggggat gatggcagg gcttttgggg aagacaaga 49440
 gactgacttg gcaaaagctca ggggatattt tt当地 agggtaaa acaaaactgtg tgccattgt 49500
 atatgc当地 tt当地 tatttttgc当地 gagttatag ttttgc当地 aaccacatcg 49560
 gtgatattt atttcttattt tgctgataga gacatgttca tt当地 ttttgc当地 aatcttgc当地 49620
 aatgtggct gagaggctgt tgaaatgaac gctgagcaaa ttttgc当地 aatctaca 49680

gagcaaatta tttgccaatt gctgatttag tggttctat aatgtatttg agattgggtg 49740
 tgggatgtt attgtgttag atcatgtatg ttagaccatg acactctcg gtgagggatc 49800
 actcattcat tgcacattta atgaaaggca ggttaggagga gcagaagggg atgagtcaca 49860
 ctcctgacca cagccacagg ttattgaagg cagaactgtat gtaatcccct aaggttagacc 49920
 actgcccctc caaggtgacc ttatccatag a gttgacacac atcctgggac accagagaca 49980
 actccttctc tcccccttct ctgcacttca gctggaagca actgtctcac cgagcacctt 50040
 gtgttaagga atgagagttc ctgttccagg tttgaggggc caggtgcata cacttgatcc 50100
 agcacaagag caagaacagc cttccagaaa atgacatcgc ctgaggtata accagcttc 50160
 acctgctgca gtttcctctg aataaaaaagg aaactgttga aacttctca taagtgtcct 50220
 gctgtgccat tccctttgtc cccacatgtt cagttgtgtc tgtccagatg tcactttgt 50280
 gtagggagat tagggttctg ctccagttac cagaacacac atgacactt aggggacttc 50340
 aggggtttgc tgacatatgt gatgatctt a aagtcatta gctccatttc tacatcaaaa 50400
 aacatctgaa ccaaaggagc acataggctc aggccctgtaa tcccaagcact ttgggaagcc 50460
 aaggcagagg aatcaacttga ggtcaggaat ttgagaccag cctgtgtac 50520
 cccgtctcta ctaaaaaata tataaaaaaa tttagccaggc gtggggcact tagcctgtaa 50580
 tcccaagctac ttgaaaggct gaggcaggag aatttgcttga acccaggagg tggagattga 50640
 agtgagctga gatgcacca cttcaacttca gcctggcga cagagtggc ctccatctaa 50700
 aaaaaaaaaa aatttatata tatatatata tatatatata tataataaaat atatattata 50760
 tatcatatat atatttata taatatatata gtatatttt atatattata catacatatc 50820
 aatatatgt atataatatg tatatataat atataatatg tatattcata tattatataa 50880
 tatgtatatt gatatataatt acacatataat attttgatata atatataatct ccaaaccatc 50940
 taaaatataa gtatttta atccatctaa gagctgaaat tgctgaaaaa actactccct 51000
 ccaaaaagctg tagagacagg cacatccaca gtcacagcag agacttgcgtg acttggaaaga 51060
 gaagctctg gagacacatt ggtgagaaca tttagctgtt gattatgcgtg aatgtctgg 51120
 ggacaaaatgt ggacttagggg gagggtggc actccctagag gctgtacacc ccacacttgt 51180
 gtggacttgc ctcagggttc ttccatgtc tcgtggaaac aattaaaata gattccctat 51240
 agccatgaac tggggaggag taatcacgga gaaaagatgc acaaaaagac ttttctagaa 51300
 agctcatcca agggaaaggta ttctccaaaaa tcttagttt tttgggggaa gaaaataactt 51360
 ccaaattaca gaccctctt ctcagccctt cctctatcac gcaaatgata aaattagcca 51420
 agaggagtca gattcaaggc ggtagccctg ggtgcagcat ctgcagaagg gaggaaagag 51480
 agaaaaatcag ctgtatcaact ggagattcct tttgtgggtc actgctcagg agaagaggc 51540
 aacccaaacca gggagagtca actgttaagaa cattaccatgc tccctgccc cacacattac 51600
 ctcctcaaca gcatcattaa tatgattaa agagggcagt gtgattgtt tagatctgtt 51660
 tgagaaagaa agtcacatac tgaggcctag ggtcagggtc ggcggcaactt cccgtgagta 51720
 agataactacg aagaaggaaa aatttaggggt ccataactgt gaaaatcagc cacagtgtgt 51780
 gtgagaatgt ttgtgtttgt tttagctgtt tttaggttag gaggatttgg aacageggac 51840
 gtggagttagt cttaatcca catccatctg cagttcagg tatttcaga tgcagtattc 51900
 atctgcaaga gccgaaatga gaaaagagcc acctccaacc ccccccagagt tttagccctcc 51960
 cttagttcc agtgtatccag tgcatctaga cttccaggaa gtggactccc ttgtgattt 52020
 agcgattctt ctcttggagc caccctgaag aggacattgg tttagccaaag gcccattcac 52080
 tatttcaaga agtgggtcca tcagtcatg ttgtcactga aggacattc tgagccagg 52140
 cacagtcaact ttcttagttag ctacagaggc tgagagaaaa atgctctgtg agacccaatg 52200
 ggaagctccc tgcatgtcaa ggtctgggtg gcaggggagcg cttagggcctc gcccagcaca 52260
 ggctgcagcc ctggagcagg tgcaagggag gctggggagg tttagccccc agggctctgt 52320
 gtcttccctt tctcggacaa acatgttttataa aatagttaa caagacttta gtaaagacta 52380
 ttgtatgttca ttgtgttctt tcagttataca gttctatttg taggattttt ctaaccta 52440
 aagtaatga gaatcacatg taaaaggaga aatttcttagg attttcagat atcttaatag 52500
 gttaggatgt gggaaaaggaa atgggtttat taatttcagtg ttccatgttca ttaacagaga 52560
 cagtagtaag acatgcagaa agcaagccc agaaaagtat gaaggtgtca aagtgcatt 52620
 taagtatggg ttctacttggaa ggaccatgtt ctgcgggaaat ttgttttag cagacaatct 52680
 attttagcag agttctgggc atacaagggg acacacatca ttaaacaagg attgggacag 52740
 ggacctcagc gtcccactgt tgcatggccc ataaattatg ttgtttctct ttctcatctt 52800
 ggatcaagtc tagagctatg aaatagttc cctcatgaat atgcaaaataa cctgagattt 52860
 actgaagtaa atacagatct gtcctgtgcc ctgagagcat caccacagca 52920
 cctcttagaga atccccctgag agctccgttc ctcaccatgg actggacctg gaggatcc 52980
 ttcttgggtgg cagcagccac aggttaagagg ctcccttagtcc ccaatgttca gaaagagatt 53040
 gagttccagtc cagggagatc tcattttttt ctgttctc tccacaggag cccactcc 53100
 ggtgcagctg gtgcagttc gggctgaggt gaagaagccct gggccctcag tgaaggtctc 53160

ctgcaaggct tctggataca ctttcacccgg ctactatacg cactgggtgc gacaggcccc 53220
 tggacaaggg cttgagtgg a tggatggat caacccta ac agtgggtggca caaaactatgc 53280
 acagaagttt cagggcaggg tcacccatgac cagggacacg tccatcageca cagcctacat 53340
 ggagctgagc aggctgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcga gagacacagt 53400
 gtgaaaaccc acatccctgag ggtgtcagaa acccaaggaa ggaggcagct gtgctgggc 53460
 tgagaaaatga aagggattat tatttttaat gttgtttaca gtatgtcatt aataaaattga 53520
 aaaaaaagtaa caatagaagt atatactcta attatatggg aactttgtt tttcagttt 53580
 ttcattttt tttttttttt tgggttggat gtgacagagt ctcacttgc caccctaggct 53640
 ggagtgtaac ggcacaatct cagctcaacta caacccctccac ctcccagggtt caagcaattc 53700
 tcctgcctcg gcctccagag tagtggat tacaggcacc cgccaccatg cccggtaat 53760
 ttttgttattt tttagtagaga cgggtttca ccattgttagc taggtgtggc tcaaactgtct 53820
 gatctcagg t gatctaccct cctcagctc cccaaatgtt gggattacag gcgtgaggca 53880
 ctgcgcctgg cccaaattata tggaaattgt ttatataatt atcaccctat aagcaaaatt 53940
 catggaggag gaaaagctt actgaagaaa gctgataccg gcatccccat gaaagtatct 54000
 gtgtagaagt aagtattaaa atcagttgaa taggcaaggc atgggtggc acgcctataa 54060
 tcccagca t tgggagacc gaggcagggtg gatcacaagg taaggagttc aagatcagcc 54120
 tgccaagat ggtgaaaccc cttctctact aaaaatacaa agaatttagt gggcgtggtg 54180
 gtgggtgcct gtaatcgcag ctattcgggaa ggctgaggca gagaattgt tgaacctggg 54240
 aggtgaagg tgcagtggc cgagatcact ccactgcact ccagccctggg cgacagagt 54300
 aaactccatc tcaaaacaaa acaaaaacaaa acaaaaacaaa aaaacagttt aataaaagtac 54360
 ctttagagtca tctgttcaat taacatgtt aactccaaag aaataactgaa aatattttcc 54420
 aaaaaggaag tgcatttttta cgtttctacc aacagtgaat aagattttct tttctggagc 54480
 cttgtcagta ttcactaatg ctgggtgtg cagccgtgtt aatattatac taaatgagta 54540
 gcagttttta atgggttggat taaatataca tatttttaat acaaagtctt gatgaacact 54600
 ttttataca ttgtttatg aggtgtgtgt tcatgttat gtatgccaga aatgcctggc 54660
 agcgttaatt taagcacact gtgagaatga ccctatagtt tatgaagaat gtatgttcag 54720
 agctctgagc taagaaatcc aggagctgtc aacccagaag tttattccctt gtctgtgaag 54780
 gacatctgaa tccctggcct atcccttggaa acacaggatg tccagggtat tgatgtctt 54840
 tgttaaatct ggaggttgct aggttagaggg tgctaaatgt aatcataat ataaaactaca 54900
 cgtttttac aaatggtagt gggttctgg tccaaacacac ttttctggg ccacattgt 54960
 tgcaagtccct caatacaccc taggtttgt tcatgggtc caggctctt cttagcctt 55020
 ttggacatgg tgcctatgcctt attacagtca atagggggtctt agcatgacaa ctggtaggccc 55080
 cagaacaagg tcaaaagaaaa tccctgcaage tcttagacaa cagtgtaag gaagggggaga 55140
 cctgtggggaa aatcccaggc aggccatgca catctctgtg ggcccaacag ctgcaatctt 55200
 tcatgtatgg ggcccgctgc atgtgtacgg ggtgcctcc aaaatgccaa aagttctgg 55260
 ggacactgtt cctgagggtgg atgtgacaat gtgacaaatg gacagtcaga ttcctgagct 55320
 gtggcagctg ttggccactc ctgactgcac tctgagcaac cactgaggca gagctcattt 55380
 cacaggctag ggtgtgtca ggcacgagaac agttgtactt ataatgagat gcccctgt 55440
 gggataggat agcaaaattgg agaccattgtt tttttggta ggccattttaa agtgggtctg 55500
 actgcccacac caatgcatta ggactactat gactacgtca tccctgggagc ctaagtccct 55560
 gctgtccatg tagagctcoa gtgggaagga gatgaagggtt aggatgagtc cataaaaggtt 55620
 cttgtctgc agccctgtt ttgtgttcc acttgggtgaa cagagaatgg gaggtcaatg 55680
 cggacaaatgtt ccagggtccaa ggcttacatg tcaaatactt ggtgtcatct ggttacataa 55740
 gactatagtt atccatatt tcatcataga taagataaga tgcaggtctt ctcatgtccc 55800
 accacaccaa agcagttgga aaccccaaa ggcctctgg gacattggcg atcctttatt 55860
 ccccatccg gcaaaaccct tggggcccca tggcacttag acaagaagg gccccactgc 55920
 gactgttcca aaagggagga tgagggtctt gaagaagctg aagtccatgt gaaatgaata 55980
 caaaccttgg gagttcttagt gcaggacacg ccctgtgaat tggatgttagt cagttaccc 56040
 gaggggttta ggtggggact gtgttaaagg caaggacata agtgtgtgtc cctaagaccc 56100
 tgggtctaaa gacagaagga agctgaagt gatataactg ttttaggatgta gcaactgcac 56160
 tacatgtcat gccttacatg tggatgttagt gacaaaggagg gcccactccac atccggaaaca 56220
 accttttagca ggctggctaa aggatgcctt ccagacacaa aagcccttggaa atgcccaggac 56280
 acagtctgtt gccaaatgtt acttgggtgt gtcaccacca acataaaagg gggccaactg 56340
 tgccacgaga agttagcccc acagaactttt ccccccacca agagaaggca gtgcaccaca 56400
 atgcggaaattt ccaccactgtt ggaattgggg gagcttagaa ttggatttcag acacaagggg 56460
 agagagtgga tcacagggtg gtttctctat gggatagggg gtggagagta ttatactctc 56520
 tggactcaag atgagtaaaa tgacacccat cacaaccat ccagccctat gatggcactt 56580
 ttatggtaag tgggtgcagg ctccaagggg gcccgggtcca atgaggaaga tgccccacca 56640

gctcgttctc aatggcagac tatagaagag ttgcaggata tcttctggga gtcgagatga 56700
ggcatgtcaa ttatgcttag aattattgaa gtcccaacaa tgaattgttt actgc当地 56760
aaaagctaca gttatgtatt cagtgctac ccaatggcat ggtgcactga ttccacgtt 56820
aagccccctg ggagggcagc caacattca tgtgcccag gtatgtctg acttaggaga 56880
aaaagaagaaa cttagtaagc aaggatgca ccctactgtg atgaagaaca atggcaccaa 56940
aggaagagag acagccaagg agccagtca ggtggccaga caacgaatgt gctctaactg 57000
gcaacaccta ccagttctc gggccatag cggcaatagg tggtagtgg aggccacgg 57060
aagttagacc ggttgaacta gtgatacgac ctggggact gccaccaga ccctgtgtag 57120
tatacacagc ttccatctca gaacacatga gaatggatat cttcttaggc gtgacccctc 57180
aaacaacggc cagggattc caacggagag ttagagtgt gatatgtgt accaaggaga 57240
aggcaaaactg gatgccagta gagctccaa cccatggga gteccacagc tggagcaaca 57300
ccacccggcc tggagggga agatgatcca atctgaaga ttgtaagga gctagccag 57360
gttaggcatta ggaggccact gcatggtcc tacaacagac ctgatggcc catgcagagg 57420
ccagttgaga catggagaat gacagtagat tactggagt taaataaggt ggttcccg 57480
gtgaatgcag ctgttctaa tatctctcc agtctgacga gaataggaga ggtttagcc 57540
acgttagcatt tccttatcag tttagtcaat acclcttca gcatttctgt tgcccccagag 57600
tcaagatcaa ttgcattaa octaaaaaga acaatggact tttactgtct tggccaggg 57660
atatttacac agcccaaattc tcacagccta gtgacctcca acctcagtc atgggctgac 57720
ccaaaggaaa tacatgtttt ccactacatt ggtgttatca tgataaaccc tgagtcttt 57780
ttcagcttat aaattacagc ccctgtcttgc tgcgtctact tgctgaatag agatgggag 57840
gttaatacag aaaaaatcca gggtccaggc ttatcgtca aatagtgtgt gtcatctgg 57900
tggtaaaaac taaagtctt ccatctgcca tcatagataa ggtgcaggcc taccacgtc 57960
ccaccacaac aaagcagctg caaactctca aggccctctg gagcatcagt gtcctttat 58020
tcctttatt tgacatccct gaaggaggct gctagggag actgtgtccc tcctaaattc 58080
atgtgctgaa gtcccaaccc ttggtcctt agaatgaaat catacttggg ttagtgtcct 58140
ttaaagaggt gaataagtt aagttagatt cctggagtg 58200
gttggataaa gaagagggag caggaggag ggtgcacagg cccgaggaa cgccatgtt 58260
accacagaac agtgagaagg cgccatctgc atgccaggaa gcgagaccc agaggaaacc 58320
caccctggc gcaactgtt cttaggctt catcctccat aagtgtgagg aaattggg 58380
tgtattgtaa gccatccgtt ctgtgttatt tgcgttataaa agccctataa aatgaataaca 58440
gttagtaata ggagagcttc tatacattga aaaagtccga tggccagaaa aacctagaca 58500
ctcoctgttca gacctgagca gggtgatgga cctgtttgg gacaggagag ggaagagat 58560
gaacccagca cccagaccca gctgagccca ttccctcagca gcccgtccct ggccggagc 58620
ttgcacaggt gtggaaagagc ctgtcttgc cttcaggggc tcatggagtt ggacggagaa 58680
tggtagac tcaagaacac gtcatcggtg tgccctgtt tatctgaatg ggtgtgtt 58740
ctagggtgtg ctcatccccca aagaagaatt aatcaggctt cttggctaa aaagaggtt 58800
ttgcatttgt gtgtattaaat aactgtggc ggacagtaaa ttatgttaaa ctgcttatgg 58860
gaaggcacaat tggaaagaaaa cacttttta cagaaggaaa aaaaaggtga ttattnaaat 58920
gaggtgectt tgaaggctc catgccaaga ggagcccatc acatgatagt gtcggcttc 58980
atgttcagga gatcaggagg gtcctccgc tggctttat gacaccctag acagagctga 59040
gagtgtaatg tataatggg ggggaagtgg agagagggg ggc当地 59100
tggaggggtca ctattggagc cattagaaaa tacacaagca tgaattatgc tggaggacag 59160
aacagtgtt ctggggataa ttgtgttgc ttgggagctg ctgaacatac aggagttca 59220
ctgttcttag ttctcaaatt ctctagactc tctggacaac ccagttttaa atattgggaa 59280
tataatgtt acacatttgt tattaaaaat tattaagaga agatgttaga agaaatttaa 59340
agtaatccat ttgtttaga aaattnatgtt acagcgaact gtatgtccg tttcttactt 59400
ggaataatgg aatgttaagt attagtcattc tcaacggttc attttccat aaccatcaat 59460
tacaaaactg cttagtaatt tcctgaattt cccaccatag aaactgacct cacatttcc 59520
caatgagaaa ctgcccagtc ctgtatcca gctcgttct tcccatcagg gatttgtat 59580
ctctgtggac gtgtggcaca gtgctgcata tccatcgca tatggcctca gggaaaggcgc 59640
cagccatcc atgcattgtg aagcttactt agggatgaa gcccgcattc tggtgagcc 59700
agtgc当地 aactgtggaa tcaactgcct ggtgtatgt gctttatgtt aaacaaggccc 59760
agggcctttt gcattttctt gtattagatt ctctggtaga gatttttatt cattttgtcc 59820
tgaaaattgcc acatataatt acctggaaac attacaataa actgatttgg aagttactg 59880
acttccttgtt gaggttaaaa tgagtgtcag gtgcatactg agacagaccg gagacatgg 59940
tgc当地 aactgtgtctt accatgtttt ctatcttagt tagggaaaact tctgtacctt 60000
ccttagatgt tcaggcactc cattgaggac cctggcataa cattatttatt tgacagacca 60060
tagctcaaag tataatgtt gatactacca aggaggatatt actattacta ttttatcttt 60120

atcttaaaaat atactcttcc atctgaggtg aaaattaatc cagatggtag aacttattgc 60180
agttaactaca gcattttagc aaatcaaaag ccgcagaaca aacatatgga cagatggcag 60240
gtatgtttc ggaatcgtaa acaagtcgt gatgactgta aaaccaaggg gtgtctcacg 60300
agggctggaa acccttcaca atgaaacaac acaatgagga tctttgaaaaa gtactctgac 60360
ctccctggta gctggctgat atggagctg agtcctatgt agaaaagccaa aggaatttct 60420
gcaggacgtc atcatgccaa gcacagccgt aacctgggtc ccagccctt tcacacgctc 60480
aatggttaga tcttggagg gaatcaaga agccatagta aaatatcaaa attaaacc 60540
cgattttgaa tttaaaaagt gttaaaatat ggttggcc tacactcaga aaatctgtgt 60600
ccttcagatg gttctcagt ggcaccagat gtttcaagt ggcttattcat taagttctc 60660
agtgaaattt ccagacatag aataaataaa ttgtcaactgt cttaaatcaa cccatggaa 60720
aggaaaactg tgtaaataca gcagagagga aacattgtc aagggaaaaa caatctccag 60780
aaagtattgt taaagaaaaca gaggccctct ttccagccag cgccgagcga tgggcaccc 60840
tcgggacaac tggcacaagg gcccacaagg tgggggcaag agaaggccct gccacaagaa 60900
gcggaaagtat gagttggggc gcccagctgc caacagcaag actgaccctg gccgcaccca 60960
cacagtccgt gtgcgaggag gtaacaagaa atactgtgcc ccgaggctgg acgtggggaa 61020
tttctccctgg ggctcagaat gctgcgttg tgaaaacaagg gtcatcgatg ttgtctacaa 61080
tgcacatccaaat aacgagctgg ttctgtacca gaccgtgggta aagaattgca tcgtccccat 61140
cgacagcacg ccctaccgac agtggtaacg gtcccaactgt gcactgcccc tggccggca 61200
gaagggagcc aagctgactc ctgaggaaga agagatttt aacaaaaaac gatcta 61260
aattcagaag aaatatgtatg aaaggaagaa gaatgccaatc atgagcagtc tcctgggg 61320
gcagttccag cagggcaagc ttcttcgtg catggctca aggccggac agtgtggcc 61380
agcagatggc tatgtgtctag agggcaaaaga gtggagttc tatcttagga aaatcaaggc 61440
ccagaaaaggc aaataaatcc ttgtttgtc ttacccatg taataaagg 61500
ttgttcccaa aaaaaaaaaa gaaagaaaaa gaaacagagg catcacactt actagaaaaa 61560
catattcttat ttcatatattt atggggatat gacgtgtatg tttgacatat gccccattg 61620
tggaaattattt aaatcaagta aataaacatg tccatcacct cacatacta tttttatgg 61680
tgtaaacgtg taaaatctac totcttatca gtttcaagt atatagtaca ttatgtatcat 61740
ggaagtccacc atgctgtgca atagatcttcc aacgaattt cttctatcta accaaaaactc 61800
tgtaccctt caccacgtc tcagcttca catgcccctg acgccagccc ctggtaggc 61860
ccattctact ctctactctg agtcaacat ttttagattt catgtgtaa tgagatcatg 61920
gagtaatttt ttatccctgg ctatttcac tcaacataaa gagtcaatg ctcaacatca 61980
ctaattcatca gggaaatgca aattaaaacc acgataagat atcacccac acatgttaca 62040
atggcttagt ctcaigtctgt ctttttgtt ctataaccga ataccagaga ctggcaatt 62100
tctaaagaaa aggaattttt gctttatggt gettgagtca gagaagtcata atatcaaggc 62160
actggcatct cacaaggccc ttctcaactgc ctcatctcac agcagaggtg ggtgagcaag 62220
agaccatttg tccacgagag aaaagagacc atcttttattt agaaaatttca ctttataata 62280
actaaaccac tccattgtata gtgacagtaa tcatttcac aggacagagc ctccatgact 62340
tgatcacata ataaagggtcc cacctctcaa cactgttgca taaaagatta ttccagatc 62400
ctaaactttt ggagacacat ttaaaccata gcattccatt cttatcatca aaatttatgt 62460
ccttattcaca atgcaaaatcattt catttcacccatg tctccaaatgt ctatccagc 62520
atcaigtgca aagtctgttcaag tccaaagtct catctaaatc agatatgagt gtgactcgag 62580
gcacaatttta gcctgtatata aattgtttcc atctgcgagc ctatcaaagtc aaaacaagtt 62640
atctacttcc aaatacagtg aacaatgggg caggtatggg atagaatttcc cattccaa 62700
gctcagagag aggaaggag aaagcggtgc ctatgttcaaa acccaacagg gaaaaaaaaca 62760
ttaagtctta tagctggaaa atcatcttcc ttaacggcat ctgtgcaca ctggggaggg 62820
ggatggggccc ccaaggccctc cggcagttttt gcttctatata ttttctggg ttcaagtccac 62880
tcagccgctc tcacagggtgg gactctcagg cctctagctc tccttagctg actggaaact 62940
ctttgtggta cttccaaacc cacatttctg ctggcattt tgctaaaggc ccagtgtgg 63000
gactctgtct ctgcaacaag tcactgccc agaccttagg ctgtccctag gctgcccag 63060
accttaggccc gtccacagca ttctttgaaa tctaggtggaa gaaagccatg cctctgtgg 63120
tcttgatttc tgacacaccc tggatcaac aacacatggaa tgccatggaa gtgtatgact 63180
tgttaccatca aagtgtatggc ttgagccaca ccttaggttccct cctgagccac agcatggca 63240
gccaaggagt gctgtgcctg gacaccggga acagacttccctt aaagtgcctg cttagaagtca 63300
ggccatagat ttccctccac catataacccat cgttcatggc tctgaacttc 63360
caccttacag aaggacacttag ggttgcacac aattcagccca cgttcttgc cactttatgg 63420
caaggatggc ctttgcctca tttccatgt agcttattttt ctttttctcc tgagacctca 63480
tcagaacggc ctttattgtc cacggttcta ctgacattctt aatggtcatac acctaaataa 63540
tctctaaagaa gtttcagaat ttccctccac agtctttttt ctqagtccctc aaaagaatca 63600

cctctagtgt tctattcagg gcaatccaga cttttatacg tctgatcctc caaattattc 63660
 cagtcgggtt gcattactac atccacttct acattttggg gtatttggta tcgcaacagc 63720
 cccacctctt gatactgatt tttcgcttta gtccacttgc tggttcaatg agtgaataacc 63780
 acacactggc taaagtataa ggaaaagaaa ttatatttct cgcaactcta gaggctggaa 63840
 agtcaatatac aagggtgttag catctggcaa gagccttctt gctgtatgt ccatgtggaa 63900
 ggcaggagag caggtgcgaa ggtggaaag gggtttaaac tcattttta atgaggaacc 63960
 caggcctgta gtaactaatc tgcttaccaca atgagtaacc tactctgacg ataatggcat 64020
 tcattgcctc atgagggcag agccctcatg acctaatacat ttcttaacat tcccacctct 64080
 ggacactatg gaatttggga ttaagttcc aatacacatc ctttctaaac agcaggggct 64140
 tttaatagg ttgaccaccc aaggtgcag gaggctctga agcagtggcc tgaggttggc 64200
 tgcctttgt gagaatggag agaagtgaac tgactcatgg agacacaagt agatgaggta 64260
 aaggcattca ttgcttcatt acatggatgg tgaggctcatg tgaaggcatt aacggattaa 64320
 agatggtgcc aaaaccgtct gaggggaga ccacggggag tccatcagaa atggaggaca 64380
 cgtcccaata aatggtgctt cattttctg caaaggcagaa gaaagcaaag aacaaaacac 64440
 aacatcatag tgtacactga gcagtggtt gagagaagag tttcttaagg cataactgac 64500
 agagtgaga agacacacaa atctttgcatt gatgctaaaca tttggactgt ggcttcatta 64560
 tttcttatta atatttact gaaatatcgc tagaaggaga ctgaaaatga agtgtgaaaa 64620
 gttaaatggg atttctgcctc tatgtcctt tcagatgaga ggaacttaggg aattccaggg 64680
 aagaaacaat aatacgctt gaccaaggct tttgcaggcc aggacaagga atccccaaag 64740
 agaaaaacgga aacctcagct tcactttgca tctgcttgc agccagggtcc tgagcgaccc 64800
 ctgttaggtcc tgagtgcctt tcccttaggtt ctgagcattc cttgggtgct gggggccctc 64860
 tggtgggtgc tgagccccc tgggtggttc tgagccccc gccttatgtc tgatcctccc 64920
 tggtgggtgc cgagtgcctt tgctagtgtc tgagccccc ggtgggtgtct gagtccccctt 64980
 cttagtgtct gagccacccctt attagtgtct gaggccccc gatggtgtct gagccccccag 65040
 tttagtgtctg agccaccctt tttagtgtctg agcccccctg gtgggtgtctg agcacaggag 65100
 agctcctctg aaggaagggt ctacatgggg acaggcgtgc ttgtctcagg gaagggtcca 65160
 tgggggaca ggtgtgctt tctgaaggaa ggttccacat ggagacaggt gtgctgtct 65220
 cagggaaaggg tccacatggg gacaggtgag cctgtcttag gggacagaag tgctgtctc 65280
 aaggaagggt cctcatgtgg acaggtgagc tctttttagg gaagggttga cctggggaca 65340
 ggcacatgtt tctgaggtaa gggccctctt gggacaggt gtgcttctct cagggaaagg 65400
 tccacgtggg gacagagggtt cttgtcttaag gcaagaatcc aagtagggac aggtgagctc 65460
 gtctcaggga agggtccagg tggggacagt tttgtctcatg tgagagaagc gttgaagtgg 65520
 ggacagggtgt gttgtctca aggaagggtc catgtggggc caggtgtgtct agtatcaaga 65580
 aagggtccac atagggacac gtgtgtttctt ctcaggaaag ggtgcattgtc gggacagggt 65640
 tgcacatcgg agagaatggt ccacatgggg acagggtgtc ttgcctcagg gaagagtcca 65700
 ctttcctcagg gaagaagtgt gtcctcttgc gggagggtt cacatggggc caggtgtgtct 65760
 tttgtctcagg aagggtccat gtggaaacag gtgagctcat ctgaggaaag agtccacgtc 65820
 gggacagggtg agctcatctg aagggaaagggt ccacatgggg acaagtgacc tcgtctgagg 65880
 gaagggttca cgtggggaca ggtgagctcg tctgaaggaa gggccactt ggggaccgg 65940
 gtgcttctctt gagggaaggg tccacgtggg gacaggtgtc ttcctcttgc gggagggtc 66000
 cacgtggggc caggtgaggat catctgaagg aagggtccac atggggacag ttatgtctt 66060
 ctgagggaag ggtccatgtc gggacagggtg tgctgtctc aagggaaagggt ccacgtgggg 66120
 acagggtgtc tcacatggg gaagaggaca gatgagctca tctcaggaa gggccatgt 66180
 ggggacagga ccaagggttg ggacttcagc acaagaattt aggaggaaca cagtctccc 66240
 tagcagcctc cttcaggat gtcaaataatt ttcttcttgc tccctgtaa agccttaaaag 66300
 gggtagggaa agggcgttca acctgcacac tcgttagagg gaaaccagct tcatttagtaa 66360
 tcgttcatct gtggtaaaaaa ggcaggattt gaagcgatgg aagatgggg tacggggcgt 66420
 tggaaagacaa agtgcacac agcgcagect tcgaaacaca ccacggtcac gttaaagttt 66480
 aatggagtga ccacattcgc cagggaaaggg aaatatttac acttttgaag aaacagtaat 66540
 ttgtgtttctt gattatgtac tggccttggg tttccctcc cctcataagc aatgacagaa 66600
 ttggcagaaaa tatgtgaaaac gttagttctc agacatgaga caccacaga gggcccccctg 66660
 tggcccttccc tgagagctga tcagcttgc catctgaaga aatgaccaaa gaccaggaga 66720
 gaaccacaca gaagcatcg gggacagca cctggggcgt tgatgggtc aggaataqca 66780
 tctgttccca alagatggac taagaaaaa gtatcataat tcacaagagt ttatcatagc 66840
 acagaagaaa aagtttacccat atatcaactg ttgttgcgtt gatccagga actctggatt 66900
 caagggtgtc gggcacaatct tgattacgc atttcaggaa cacatgagac atcagtcaat 66960
 ataagtaaga aggacattag ttccatccag aaaggcttag gacaactaaa gcaagtcctc 67020
 cccactttagg gcttccaggat cacaggtagg tgagagacag atggttgcatttgc 67080

ttctgataag tgtttgcaaa ggaggccatg aggatatgc a cctgtctctg tgagcagagg 67140
gacaacttta aatagactgg gaggcagatt tgcctctgagt gtttccagc ttgacggggc 67200
ccaagatatt ttcctttcac aatctggtaa cttcaaaacaa aacttcaaag ccacaacaaa 67260
acaacacaac aacaaaaaga ataagacatg gtaacttatt aagagtagaa aaacattcag 67320
tcccccaagga aaatattggc agtgcctacc tccacatgac aaaggagtaa gcagtgtgag 67380
ccacagaaag gaggactatt aaccacaga gcaaccgaga ataacacggg tgatgcgagg 67440
gcattggacg cacatcattt cattttgttag attcagaaag aaacgaaaaa gattgacgg 67500
ggtaaaaagag acagccctgc ttcccctcc cttttccctc cccgatgagg ctcacagcc 67560
atgaccctca gcctcatccc gcagtgcagc agctgccgtc ctgtccaggc ccacccccc 67620
ccccccctg ggactgttac ctcatccct cccggagttc aggtgcccccc cgggggtgtgg 67680
tgcggagcc tggggaggcc ctttggctc tgcagggtc tccctggag ggacgcagcc 67740
accgcagctg gttggggcct ggcttcgccc aggacagtcc ttcccttcc cattgtctt 67800
ggatgactat cgctgggctg ggacatgagg cgggcagagg cgccgggtcac ccttaggacc 67860
cccccttgc tgctggggct ctggggcgtc ctggctccgg tccgggttcc tcaaggccgt 67920
cccttgcggc actatgcctc ctccgagggtg gtgattccca ggaaggagac acaccatagc 67980
aaaggccctc agtttcccg ctggctgtcc tacagctgt gttttgggt caaagacacg 68040
tcattcacat gcggagggaaa caccttctt gccttagaca tctgtgttg acaactcagg 68100
atgaccaagg agtcttgcag atgggtgacc cctacatecc tccagactgc tagtacctcg 68160
gctacctgga ggaggtgcct ctgtccatgg tcaccgtcga cacgtctat ggggacctca 68220
gaggcatcat gaggctggac gaccttgcgt acgaaatcaa accccctccag gattcccgca 68280
ggtttaaca tgggtttttt cagatagtgg cggagcccaa cgcaacacagg cccacattt 68340
gagatgatga caatgagaca gaccctgt tctctgaagc aaatgacagc atgaatccca 68400
ggatatctaa ttcgctgtat agtttcata gaggcaatat aaaaggccac gttcaatgtt 68460
ccaattcata ttatcgata tatggcaata ttacaactt gttccaaagag gtggtccaga 68520
tgttcagtct cattgacagc attgctcaaa atattgtatct gcggtaactat atttatctt 68580
tgaccatata taataatcgt gaccctggcc ctgtgaatga atatcgaatt cagagtgc 68640
tgtttaccta tttaaaaca actttttt atactttca tgggttccata tccacactac 68700
ttattaaata cgtgccacat gaatctaact atgaacctga aaggtaaac ttctgttccc 68760
gtataggccct gttacacatt ggtactccag gcagacattt tttattggta gccgtcataa 68820
taaccctggc acagatgaga agtattggc tggagtttga tgataactac tgcacatgtc 68880
agagaaggcc ctcctgcatt atgcagcgat ttcctggat gacagatgcg ttcagtaact 68940
gttcttatgg acatgcacaa aattttta tacattcagg cgggtgtgtt tttgaaacac 69000
ttgctctgt gtataacgaa accatgacaa cgggtcgctg tggaaacctc atagtggagg 69060
ggagggagga atgtgactgt ggctcattca agcagtgtt tgccagttat tgctgc 69120
gtgactgtca cttAACACCG gggagcatct gccatataagg agagtgcgt acaaactgc 69180
gctttcccc accaggggact ctctgcagac ctatccaaaa tatatgtgac cttccagagt 69240
actgtcacgg gaccaccgtg acatgtcccg caaaacgttta tatgcaagat ggaacccctg 69300
gcactgaaga aggctactgc tatcggttgc actgcactga tcgcaatgtc ctctgc 69360
cgatctttgg tgcactgtc gaggatgctc ccgaggctgt ctatgacata aatcttgaaa 69420
gctaccgatt tggacattgt attagacaac aaacatatct cagctaccag gcttgc 69480
gaatagataa tgggttgcgaa agactgcagt gtaccaatgt gaccctt ccccggtgc 69540
aggaacgtgt ttcattccat cactcgtga gaggagggt tcagtgttt gactggatg 69600
aacaccatgc aacagacacg actgtatgtt ggcgtgtat agatggact cttgtgttc 69660
atggaaactt ctgtataaaac acccaactgc atgtgactat cacttcaact ggcataact 69720
gccaccctca gaagtgcggg catagaggag tctgcaacaa cagaaggaac tgcatttgc 69780
atataaggctg ggatccctca ctgtccctaa gaagagggtc tgggtggagt gtcaacacgc 69840
ggccaccctcc aaaaagaaca cttccgtca aacaaagcca gcaatcgtg atgtatctg 69900
gagtggctt tggctgtatt tacggcttca taattgcact gctttttggg acagccaaaa 69960
atgtgcgaaatc ttcggggacc accaccgttta aggaaggac agttactaac cctgaaataac 70020
actaattcag ctcctccgatc cctgttaaaa tacagagaat ataacagcaa aatctatgaa 70080
acaggatcag gggaaagggt ggcaaaagctc aagtccacat ttcttgaagt ccacagggaa 70140
cacagggtcc tgggttccat cacaggaaa cggggaggcat tggctctgt cccaggttct 70200
tgttaggtcgc tgcgttccat tctgaaataa atcttcaaaa acacacattt gtccttcc 70260
cattttcttta gactccctcg ggagccaaaa cttggccaga accttgccttcc tggagagaca 70320
tgaatgacat tctggcttgc tgcctggatgt ctctggctcc agaattaaacg gaagttgc 70380
ccagctccattt acaggaaaca ttcatgacat ttctccagaa gagagctcca gagcaatgag 70440
tttccttccattt ccccggtta tctgcttccat tctaaacccg aagttagttt agggtgatcc 70500
agggtacttc cctgttccat gtctgttccat cacgggggtt gtcgtggctt tgcagtgc 70560

ES 2 759 617 T3

gggacttggg ttccaaatccc ccacccaagca aatcccccta cctggggccg agttccccgt 70620
atgtggaaa atgaatccct gaggtcgatt gctgcattgc atgaaattca actagaaaaaa 70680
taggttagacg tgaggggcaa gctgtctgtc atttagtgtg agctctgtga gtggcagctg 70740
cccccttct tcctgcccc acatttcctt gaactgaaac aggaaggaa gctgagtaag 70800
tcgtatgag gaagagaaaac caggctgtc gcagcacagg ctggccggg tgaaaacag 70860
ggcttaggtgt atcaactgagt tattgtaaag gaaaatggaa gttaaatgtt aaaaataactg 70920
aatagagataa cattttattt taactttaaa ttcacactaa tattgacttt taaaatgcag 70980
tgttagatg tcagagagaa ttcaaaaggc aaagccacc gacggaaagaa atcacccttc 71040
ccataccatc cacagaaaac tgggttattt ctagggtgt actgagatct agcatttttc 71100
tgaatacatc tgggttcta gatgtcctgc ttccatagat attgtttaga attcccacc 71160
ctttctccaa acacagctt atatccccc tctgaacctg ttagaaattt cctccattca 71220
gctgtcataa agatgcgago aatccatttc tggctctgt tcagtgtgtt ctatttttt 71280
gtggctgaac gctaattggac agttaagtgt gaggtcagtg aatacagtgc cctcoctcta 71340
tgtgtcttc ggggtgtgagg ggtttgctg atagagcgc aggcccatac ccaccctta 71400
tgcacatcccg cccccccaccc cagcgtccag ctgaccttc ccctgtggcc tggggcgttc 71460
cccaggggga atgacccctc ctctctccag ggcacccacca ctcagtgc cgtcaagacc 71520
accacgcctg gcaaggcccc acctcggtc aggccctgtg tcccctgccc cacccttaa 71580
acagatggga accactggga ctctgctcag ggcagggggc ggaggtatgt gtgaaaggaa 71640
ggcaaatgtg cactctgtt gagaatatt ataggtagtt tgacaaaaaa atctaattgc 71700
atgggaactt ttagaatgtat acgtatttt acaaagaaca tgaccaatag agttgtatt 71760
gaagccagga aaacactatt tagaccaaca gcaatatcaa aaacacaagc caacagtca 71820
ccaagaaaaa ccaccattaa cccatggaa atggcttcc aagagcatacg gcaacttaat 71880
cctggaaatc tgccctgcctc agcacctgtt gtccgtaccc gcccctctgt gtgtcttaat 71940
cactccaaa caegggggcct ggacaactgc taacagggtt ccactgtggg ggcaggggaaag 72000
ccacctgtgg ggcaggggaaag gctgtggggg ctctgggttcc agtgcacccggg agacatgtcc cgggcataagg gtgagggaga 72120
tgaagtgggt tctgaagagg gttctggcc ggcaggggata 72180
agaccaacca gcatgtgagg ccaggctgga gctggaccc tgaagctgc aagggtcatg 72240
ggctgcttgg ccccaaggggc tgccttggtt ctctatggag tactttcaaa catttttct 72300
tcttccaaatc cccctccctc tctcccaaag cctgcatttc ccaaattcctc tttgtcggat 72360
cctcggttcc actctgcattc cgtccctgagc atcgatctt caattccatc ctcttctt 72420
ctgctatgtc taagctgtg tgaagccacc tgctgtatt tactgttta tatataat 72480
tgtaccgtac atctgttctg tttccctcat cataatgtct cattttcatg ctcagcatct 72540
gagaacacaa ggccttgtca gctgtcaccc cttccgttc tctgtttctt cttccatc 72600
cccatattgc tcatcatgtc cagtctctg ccattctgaa tgcttctgtat ggaaggctctg 72660
agatgtctca tgacgtactgtt gaagatttt tgaatgtga gttgttcca ggcaggaaatt 72720
ctccttcacc cagccctgga agccaagtat aggcatgg ccattgtccaa tcaaagactg 72780
agctaactta acagtggctt tggtttaag gttctccaa tcccccaaggc acaggatttc 72840
agggaaattca ggtgagagtc tgggtgttac cttcaggag gctgttaact ccatttcacc 72900
tagtctacac cacagactat ggaaactata tatataatata gttctgtccc tctagagaaa 72960
cctaataatgt atatatacaa tatataatatac gtattatataa tacgttattat 73020
atattatata tattatataat atattagat ttattgagga gtattaaact cacaatcaca 73080
aggtcccaaca gtaggccatc tgcaagctga ggagcaagga agccagtcg agtccccaaag 73140
ctgaagaatt tgaagtctga tggcgtacgg caggaagcat ccagcacagg agaaagatgt 73200
aggctggag gctaaggccag tctagttttt tcaacgtttt ctgcctgtt tatatccctgg 73260
ccacactggc agctgatttag atggtggccca cctagattaa gggtggtct gccttccca 73320
gtttactggc tcaaataatgtt atctcccttgc gcaacaccct cacagacaca cccaggatca 73380
atacttgca tgcattcaatc caatcaagtt gacactcagt atcaaccatc acaagtccac 73440
cccttgtaa cttgaacccca tacaatctc ctgagatcat acataatctt caaataaaga 73500
caataataag gtcatataattt cacttaatgt aatacaacta tctttgtac aaccagaaat 73560
gcaccaatcc ccaacccaaa tgcattatgt taaagttt aacactaaa tgcgtatgt 73620
aagtcaataa attttatgtc acatgataaa gggaaaaaaa aatgaaggaa ttttcttagt 73680
acaagtgtgt acatgcacaa acatgtttt aacaaaagaa gaaggaaata ctgatgacaa 73740
ttacagtcct catttctgca actgatcactg tgggtgttagc tggattttagt gactaccc 73800
ttctactacc cattctgtat tcccttgcc tttagcaagc atcacagcag gttaggtttt 73860
ttctcttagt ggagtgtatc aaacctcat tctgttgggg tctggccat ttgtgtcct 73920
gcctggattg ggctgttgta gttcccggtt gaccttaatg acagggcatg gtaatgttaa 73980
gadacqccct aatggatctc ctgtatttca tacatattct tccttaccc cattgtggag 74040

taatagactg attgcacatctt gatagtcagg gtcataatcgc ccagccaaaca ctgttaactcc 74100
cctcttagcc tggactta aaggtaggag gggcccaaag tggccaggtg gaaatcttta 74160
cttccagtt aatggattt gttttttc tcctgatggc agcattattc ccactggaaac 74220
taagacctctt aggccaacag aatgtaatgt catgggacca ggaagcaaaa attttgctag 74280
tggatcacta ggggtatgg tgaatggtgc catttccact tccaccctt gattcttgg 74340
tccatgaatt atggctatgg gagaaagagt accatatatt ggatgtgtat ttggagcata 74400
catggccctt tggagagctt tgcccagcc ctgcaaagta ttggagcata ttggacattt 74460
taatttgtgac tttgaaaggc cattccattc ttcttatcaat ccagctgttt caggatgatg 74520
ggggaaaatgg taagacaagt gaatcccattt agcatgagcc cactgcacca cttcttttagc 74580
cgtaaaggga gtgccttggt cagagccat gctatgtgga atactgtgac agtggataag 74640
gcattccatg actccacaga tggtagtctt ggcagaagca ttgcatgtat atctgcagta 74700
agtgtctatt tcaagtggaga caaacctctg cccttccag gatggaaagag gtccaaatata 74760
atccaaacctg ccatcaggta gtcactgtat caccctgagg aatgggtgtca ttgggttaga 74820
gaccaggagc caaaccagat cagccaccc aaccctccc aaatctcatg tccttcttgc 74880
attncaaaaac caatcatgcc ttcccaacag tccccaaaca tcttaactca tttcagtatt 74940
aactcaaaaag tccaaatcca aagtccacatt ggagacaagg caagtccctt tcatttatga 75000
acctgtaaaa taaaaacaa gtcagttact tccaagacaa aatgggggtta cagggcattag 75060
atacatgctc ccatttcagt tgggagaaat gagccagaat aaaggggctt caggtcacat 75120
gcaagcccaa actccagtg ggcagtcatt aaatctttaa gcttccaaat aatcttctt 75180
gactccattc ctcacattca gggcatgtt atgcaaaagt ggggctctta caaccccttgg 75240
aagctctcac cctgtggctt tgcagctctg accccatggc tgcatttcattt ggctttgcag 75300
agttcagccc tcctggctgc ttcatttgag tgcattgcagc tttccaggt gcacagtgc 75360
agccgttaat ggatctacca ttctgggtc tggaaagatgg tggccctt ctcacagccc 75420
cattagtcac tggctccagt ggggactctg tggggggctt ccaacccac attcccttc 75480
tgcactgccc tagcagaggc tctccatgaa ggctttgccc ctggcgcaga ctctggctg 75540
gacatccagt catttctata aatccctcta gatctgggtg gaggatcaca aagctgaact 75600
cttcttccgc acacateccctt gataggcctc caggcctgtg attggaaagg ctgctgcaaa 75640
tctgaagcaa tggcctgago tgcattttgg acttttttag ccacagctag acctggagca 75720
gctggacac agggcaccac gtcggcaaggg tccaaagaga agctggccc tgacccagc 75780
ccatgaaaac attttccctt gataggcctc caggcctgtg attggaaagg ctgctgcaaa 75840
gatctccgac atgccttgaa aacattttcc cattgttctt gattattaat attcatctct 75900
tcattactta tgccaaatttc tgcagccaa ttgatatttcc ccttagaaaa tggtttttc 75960
tttactacca catggccagg ctgcaaaattt tccaaacttt tatgctctgt tttctttta 76020
aaaataagtt cctatttcag atcatctctc tcaagggcaa agttccacag atttcttaggg 76080
cagggacaaa attccatcaa gcttgggaaa atacattttt gagaggcatg agacatcaat 76140
caaatacatt taagagacac atgggttgg tccagaaaagg tggacaact caaagctagg 76200
gcttcaggc tataaggtaa tttaaatatt ttctgggtga caattgggtt agttgtctta 76260
aagacctggg atagatagaa aggtatgtt caggtaaga taaagattgt agagtccaaa 76320
gttcttttga agtctttagt tggctccct tagagataat aggtgacaaa tggttcttat 76380
tcaaatactt gttgaactct ttaggattgg gaggttctag aaaaaaaaaa tctagctatg 76440
ttaatagaga ttctttacag atgcaaaattt tccccacaa agaacagctt tgccaggccc 76500
tttctttttt tctttttttt tttctttttt tttctttttt tctttttttt 76560
tttttttagat ggagttttgc tcttggc caggctagag tataatggca cgatcttgc 76620
tcaccacaaac ctccacccctt tgggttcaag taattctctt gcctcagtct cccgagtagc 76680
tatgattaca ggcattgcacc accacaccccg gctaattctg tatttttagt agacacaggg 76740
tttctccatg ttgttggaggc ttgttctgaa ctcccaaccc caggtgatcc gcccacctca 76800
gcctccaaaaa gtgtggat tacaggcatg agccaccatg cccggctgc agggccatct 76860
cagagtatgg caaagaaaaca tgggggggg taaaatattt tgattttttt atttgcata 76920
taatgttagt ccagagtctg tttggaaatg aaatcatgtat atatagttt aaataaaaacc 76980
catctgtatg gaattttatga tttgttagagc atgcctccccc agactcttta gataggaatt 77040
tgggcaagat gaaaaaaaaa tcaaggttta gtcctacta cctaagacca gtcagttt 77100
gacttcactg ttcatgtcac tatcagcatt ttgtcaaaa ccactcaata agtctctagg 77160
aagttccaaa ctttcccaca tttcccttc tcccttcaag ttctccaaac tggccaaacc 77220
gctggccagga ggtacccagt tccaaagttt cttccagatt ttgagtttcc ttatagcag 77280
ttccccactc ctggtaccaa tttactatat tagtctgttt ccacagtgct ataaagaact 77340
gccccgaaagt ggttaattt taaagaaaag aggttaattt gactcacat gctgtgtgg 77400
tagggtcgga ggctcaggaa acttgcaatc atggtggaaag tggaaaggcagg catgtgacac 77460
atggcaccacq qtqagqagaga qaaagqagqa qagaqqqaat qaaqqqgaa ccaccataca 77520

tggataaaac catcagatct catgagaact cactcaatat caggagaaca tgaggacacgc 77580
 atggggaaa ccaccctat gaccagtca cctcccacca ggtccacccc ttgacacata 77640
 aggattacta tttgagatga gatttggta atgacacaga gccaaaccac atcagcatgt 77700
 gacaaaggtc taatatcaag aatctatgag gggcagttc caaaatggct gaataggaac 77760
 agctccagtc tacagctccc agcatgagct acacagaaga caggtgattt ctgcatttc 77820
 aactgaggta ctggggtcat ctcacggggg cttgtggac agtggggca ggacagtggg 77880
 tgcagccac caagagttagt ctgaagcagg gcgaggcatt gcctaaccac ggaagtgcac 77940
 ggggtcaggg aattcccggtt cctagccaag ggaagcgggt atggacggca cctggaaaaat 78000
 ccggtcactc ccaccctaact actgcacttt tccaacggc ttagcaaattg gcacaccagg 78060
 agattatatac ctatgcctgg cttggagggtt cccatgccc cggAACCTCG cttattgcta 78120
 gcacagcagt ctgagatcaa actgcaaggt ggcagttagg ctgggggagg ggtgcccaca 78180
 attgctgagg cttgagtaag taaaacaaagt ggctgggaag ctcaaactgg gtggagtcca 78240
 ctgcagctca aggagacctg tctgcctctg tagactccac ctctggggc agggcatagc 78300
 tgaacaaaag gcagcagaaa cctctgcaga cttaaatgtc cctgtctgac agcttgaag 78360
 agagtagtgt ttctccacca tggacttga gatctgagaa tggacagact gcctcctcaa 78420
 gtgggtccct gaccccccggag tagcttaact gggaggcacc ctccagtagg ggcagactga 78480
 caccttacac ggctgggtgc ccctctgaga tgaagcttcc agagaattt tcaggcagca 78540
 acatttgcgtt ttcagcaata ttgcgtgttc tgcagcctct gctgtctgata cccaggaaaa 78600
 tagggtctgc agtagacccctc cagcaaactc caacagacact gcagctgagg gtcctgactg 78660
 tcagaaggaa aactaacaaa cagaaaggac atccacatga aaaccccatc tgtacatcac 78720
 cattatcaaa gacaaaaggt agataaaaacc acaaagatgg gggaaaaaca gggcagaaaa 78780
 gctggaaaatt ctaaaaatca aagtgcctct cccccctccaa aggaatgcag ctccctgcac 78840
 gcaatggAAC aaagctggat ggagaatgac tttgatgagt tgagagaagg tttcagatga 78900
 tcaaacttct ccgagctaaa ggaggaagtt ggaacccatt gcaaaagaagc taaaaaccctt 78960
 gaaaaaaaaat cagatgagta gctaactaga ataatcagtg tagagaagtc cttaaatgac 79020
 ctgatggagc tgaaaaccat ggtatgagaa ctacgtgtg aatgcacaag cttcagtagc 79080
 cgattcgtac aactggaaga aagggtatca gtgattgaag atcaaattgaa agaaatgaag 79140
 ggagaagaga agtttagagg aaaaaaaaaat aaaaaaaaag aaaaaaaaacc tccaagaaaa 79200
 atcagactat gtgaaaagac caaatctatg tctgattggt gcacctgaaa gtgacaggg 79260
 gaatggacc aagttggaaa acaccctgca gtatattatc cagcagaact tccccaaacct 79320
 agcaagacag gccaacattc aaattcagga aatacagaga accccacaaa gatactcc 79380
 gagaagagca actccaagac acataattgt tagattcacc aaagttgaaa tgaaggaaaa 79440
 aatattaagg gcagccagag agaaaaggctg gttaccctc aaagggaaagc ccatcagact 79500
 aacagctgtat ctctcagcag aaactctaca agccagaaga gagttggggc caatattcaa 79560
 cattctaaa gaaaagaaaat ttcaacccag aatttccat ccatccaaac taagcttcat 79620
 aagtgaagga gaaataaaaat ctttacaga caaacaaatg ctgatagatt ttgtcatcac 79680
 caggcctgcc ctacaggagc ttctgaagga agcactaaaatgaaatgggaaagca acaactggta 79740
 ccagccactg caaaaacatg ccaaatcata aagaccacca aaggcaggaa gaaactgcac 79800
 caactaacga gccaaataac cagctaacat cataatgaca ggatcaaatt cacacataac 79860
 aatattaacc tttaatgtaa atggctaaa tgctccatt aaaagacaca gactggcaaa 79920
 ttggataaaag agtcaagaccc catcagtgtg ctgtattcag gagacccatc tcacatgcac 79980
 agacacacat aggctcaaaa taaaggcatg gaggaagatc taccoagcaa ctggaaaaca 80040
 aaaaaaaaaatggca ggagttgcaaa tcctagtctc tgataaaaaga gactttaac caacaaagat 80100
 caaaagagac gaagaagacc attacataat ggtaaaggga tcaattcaac aagaagagct 80160
 aactatccta aatataatatg catccaatac aggacccatc agattcataa agcaagtcc 80220
 tggagaccta caaagagact tagattccca cacaataata atggagact ttaacacccc 80280
 actgtcaaca tttagacagat caacgagaca gaaagttaat aaggatatcc agcaactgaa 80340
 ctcggctctg caccaagcag acctaataatg catctacaga acttcacc ccaaattcaac 80400
 agaatataaca ttctttcag caccacacca caccttattcc aaaattgacc acatagatgg 80460
 aagtaaagca ctcctcagca aatgtaaaag aacagaaaatt ataacaaact gtctctcaga 80520
 gcacagtgcac atcaaacttag aactcaggat taagaaactc actcaaaacc actcaactac 80580
 atggaaaactg aacaacctgc ttctgaatga ctactggta cataatggaa cgaaggcaga 80640
 aataaaagatg ttctttgaaa ccagtgagaa caaagacaca acataccaga atctctggg 80700
 cacattcaaa gcagagtgtt gaggaaatt tatagcacta aatgcccaca agagaaagca 80760
 gggaaaaatct aaaattgaca ccctaaatc acaattaaaa gagcttagaga agcaagtgcac 80820
 aacacattca aaagccagca gaaggcaaga cataactaag atcagagcag aactgaagga 80880
 aacagagaca caaaaaaaaaacc cttcaaaaaaa tcaatgaatc caggagctgg tttttgaaa 80940
 agatcaacaa aattgataga ccacttagcaa gactaataaa gaagaaaaga gagaagaatc 81000

aaatagatgc aataaaaaat gataaagggg atatcaccac cgatcccaca gaaatacaca 81060
ctaccatcg agaatactat aaacacctt acggaaaataa actagaaaat ctagaagaaa 81120
tggataaatt tctcgacaca tacaccatcc caagactaaa ccaggaagaa gtgaaatctc 81180
tgaatagacc aataaacaggc tctgaaattt aggcaataat taatagctta acaaaccaaaa 81240
aaagtccagg aacagatgga ttcacagccg aattctacca gagctacaag gagggagctgg 81300
taccattct tctgaaaacta ttccaaatcta tagaaaaaga gggaaatctc cctaactcat 81360
tttatgaggc cagcatcatc ctaataccaa agcctggcag agacacaaca aaaaaaaaaa 81420
gaattttagg ccaataaccc tgatgaacat caatgcaaaa atcctcaata aaatactggc 81480
aaaccgaatc cagcagcaca tcaaaaagct tatccaccat gatcaagtgg gcttcatccc 81540
tgggatgcaa gtcgtgttca acatacgaa atcaataaaac gtaatccagc atataaacad 81600
aaccAACGAC aaaaaacaca tgattatctc aatagatgca gaaaaggcct ttgacaaaat 81660
tcaacaacac ttcatgtcaa aaactctcaa taaatttagat attgatggg cgtatctcaa 81720
aataataaga gctatctatg acaaaccac agccaatatc atactgaatg ggcaaaaaact 81780
acaaggcatc ccttggaaag ctggcacaag acagagacac cctctctcac cactccttatt 81840
caacatagtg ttggaagttc tggccaggc aatcaggcag gagaaggaaa taaagggtat 81900
tcaatttagga aaagagggaaag tcaaattgtc gctgtttgca gatgacatga ttgtatatct 81960
agaaaaacccc atcgctctcg cccaaaatct ccttaagctg ataagcaact tcagcaaagt 82020
ctcaagatac aaaatcaatg tgcaaaaatc acacgcattt ctataaccca ataacagaca 82080
aacagagagc caaatcatga gtgaactccc attcacaatt gcttcaaaga gaataaaaata 82140
ccttggaaatc caacttacaa gctcaatgaa ataaaagagg atacaacaa atggaaaaac attccatgct catgggttagg 82260
aaggatcaat atcctgaaaaa ccccatcaag ctaccaatg tggccatact gcccaaggta atttataatg tcaatgacat 82320
atggaaaccaaa aaaaagagcct gggacgtgaa ggaccttcc aaggagaact acaaaccact 82200
aggcatcacg ctacctgact tcaaactata ctacgagggtt acagtaacca aaacagcatg 82500
gtactggtag caaaacagag atacagacca atggaacaga acagagccct cagaaataat 82560
gcccgcatac tacaactatc tgattttggg caaacctgac aaaaacaaga aatggggaaaa 82620
cgattcccta tttataataat ggtgctgggaa aactggcta gccatatgt aaaaagctgaa 82680
actggatccc ttcccttacac attatacaaa aattaattca agaggattaa agacttaat 82740
gttagaccta aaaccataaaa aacccttagaa gaaaacctag gcaataccat tcaggacata 82800
ggcatgggca aggacttcat gtctaaaaca cccaaagcaa tgacaacaaa agccaaaatt 82860
gacaaatggg atctaattaa actaaagagc ttctgcacag caaaagaaaac taccatcaga 82920
gtaaacaggc aacctacaga tgaactcaaa caaatttaca agaaaaacaa acaaccccat 83040
ctaataatcca gaatctacaa caaaaagtgg gcaaaggata tgaatagaca ctctcaaaa gaagacattt atggagccaa 83100
aagacacatg aaaaaatgct catcatact accatcaga gaaatgc当地 taaaaccac 83160
aatgagatac catctcacac cagttagaac ggcgatcatt aaaaagtctg gaaacaacag 83220
gtgctggaga ggatgtggag aaatagaac actttacac tggggatggg actgtaaaact 83280
agttcaacca ttgtggaaatg cagtgtggcg attcctcagg gatctagaac tagaaataacc 83340
atttgaccca gccatcccat tactgggtat atacccaaag gattataaaa catgtgtct 83400
taaagacaca tgcacacgtt tggttttgc ggcactattc acaatagcaa agacttggaa 83460
ccaaaccata tggccaaacaa tgatagactg gattaagaaa atgtggcaca tatacaccat 83520
ggaataactct gcagccataa aaaaggatga gttcatgtcc ttgtgggaa catggatgaa 83580
gctggaaacc atcattctca gcaaactatc acaaggacaa aaagacaaac actgcattgtt 83640
ctcattcata ggtggaaattt gaaacatgag aacacttggg cacaggaagg ggaacatcac 83700
acaccagggc ctgttgtggg gtggggggag tggggagggaa tagcatttagg agatataacct 83760
aatgttaatt gatgagttt tgggtgcagc acaccaacat ggcacatata tacatatgt 83820
acaaacactgc acgttgtgca catgtaccct aaaacttaaa gtataataaa aaaattttta 83880
aaaaaagaaaa caccctgttt tttctgtttt ccatttgctt agtagattt tctccatcct 83940
tttactttga gcctggggat gtcattgcatt gtgagatggg tctcttgaag acagcataca 84000
tttgggtctt gcttctttctt ccaacttggc aattctctgc ccttaattt gggcatttag 84060
cccatttaca ttcaagggtt atattgat tgcataattt catctgtt acaatgtt 84120
agctgctcaa tatcagatt tgattgtata ttgtgattt atgtggcaatc gtatgtact 84180
taagtgtgtt ttgtgggtgg ccagtaacgt tcttccattt tcatatttag caatccctt 84240
agggcctt gtaaggcaat ctagtggta tgaataccct tagcatttgc ttgtctgaaa 84300
aggatctt attttgcattt ttgtgttgc ttcatatttgc tagatatgaa attcttgctt 84360
ggaattttt ttctttaaga atgctgaata tagggccccca atctctctg gattgtacag 84420
tttctgtga aacccatccattt gttagcctca ttgggttccc ttgtatgtg acctgaacct 84480

tctttcttagc tgccctcta atttttttc ctttcaacct ttaagagtct gatgtctgat 84540
 ggctatatgt cttagggatg gttgtcatgt ataataatcat gcagaggta tttgcatttc 84600
 ttgaatttga atgttggcct ctctggtag gttggagaaa ttttcatgga ggatagcctg 84660
 aaatgtttt caagtttctt ttttcttctt tctcttctt agggatacca atgtgtcata 84720
 gatctggctt ttttacataa ttgcacattt ctctgagggtt ttatgccttc ttttttattc 84780
 tttgttctt atttttgtct gactgaggtt attcagagaa tcagtttttta agctctgtga 84840
 ttctttcctc agcttggctt attctgctgt taatacttgt aatttgatttc taaaattttt 84900
 gaagttagtt ttttagctt atcaaattcag tttggtttctt tcttaaaatg gccattttcat 84960
 ctttcagctt ctgtatcatt ttactttatt tcttagctcc cttgattgg gtttcaacat 85020
 ttcctcgaat ctcagtgtatc ttcttcctc tgcataatttca gaattctatg tctgtcattt 85080
 cagccatttc agtcaggta agaaccattt cttggaaacc agtgtgatta tttggaggta 85140
 agaagacact ctggattttt gagttgcaga gtttcttgca ttaattctt ctcatctt 85200
 tgggctgttt cttaatctt tgaagtggct gtcccttggta ttttttggc ttttttggc 85260
 ttttttggc ttttttggc ttttttggc ttttttggc ttttttggc ttttttggc ttttttggc 85320
 tgataactctt gcagggttga ttgtgttata aagtggattt acttagctgt gtttcttgaa 85380
 aatcttagag ggtccaggct cacccagca ctctgtgtt gtgtctctg ctctggact 85440
 gggccccctgg ctttattctt tggccccctgg agtttagaaaa ctgtgtcat tggaggggct 85500
 gaggtgttcc cagtccatgtt gcccacaacac tatacttaggg ggtgccggcc aaagcactt 85560
 attagagtgg tggcagtggg atccattttt actcatgggtt gcccaggatc gtggagtc 85620
 ggcagggtgc acatgcattt gctgggggtgg gggtaactggc aggaggcagag tggcagcatc 85680
 cctacatagg ttctgtgtt cagtcacagc gcagtggatg gcccgtgtt tggcaggggac 85740
 aggggtgggg ggcacacatg cacatgtttt cttgggttgc agggagttgtt gatctgtgtt 85800
 gcactcatgc cagcaaaagca gttgggaggtt actatgggtt gactgggtca catcagcaga 85860
 ggtggccctg ctggaggctt ccaatgggtt ggcattggctt gctggcaaaag gagctatgat 85920
 gagggcccccc agggaaacacc ctgggtgggc ttccaaaggctt gtactgcaag caggcacac 85980
 cagcctgggg ccccaggaga ggccagaagg caaggaaattt ctcatcttgc atggccctg 86040
 tcccatggac aagaccaccc tgctttattt aggtccctata gtcactctaa gttttttttt 86100
 tcctagagga gtttggtagt cttggggggta tgggtgtccc ctggctgtgc tccactacag 86160
 ccattctcat gtcaaacact ctggcttta cacagactgg agtctgtccc ctggcatctc 86220
 tctaagcaggc ttttttttttcc agcacaatgtt tccatggggg tcatggggc tccctgtgtt 86280
 aggattctgg agggccatgg caacagcagg ccactcctca cctgttcaac tcaacccttc 86340
 cccaggagtt gctgggagcc aggaatgtt cttgggtgtt ggcattttttt tgccagggtt 86400
 ccatcttctt ccaccttgc ctcagcatctt gtgtcttcc cctgttactt tcaatccact 86460
 ctcaatgcctt ccccttcaaa gatctgtttt gaaaggacacc gtcttcttgc tttttttttt 86520
 cctccatggc agatattctt cctggcttgc tcttagtgc catcttgcactt ccccttccaa 86580
 gtctttttaa ttaccactt ggtttttttt gtaactatca ttttacaatg gctgtgtt 86640
 ctgtttttgtt caaatattttt gggcttttta gcatctataa caaatgtttt caaatatca 86700
 aatcttaaat caagtctctt ctttttttttattt ttttttttttcaatggg tttttttttt 86760
 taatcaccat aagggtgttac aaggcttttta cagcttccag tcaggctatg aactccagta 86820
 tcaccaccc cagccctgata attacatata ttggaaagaaa atcagtttttta gggactccctc 86880
 tagacccttgc aaagggtgttac agagacaaca ttggtttgc tgccttcatg tttttttttt 86940
 catccctgtt gctggcttgc tccacccatg cttggccact gtcttccctt cccactgtt 87000
 tggccctgtt acttttttttgc tcaatgttgc atgcaaaagac aaggcgacag ccccacatag 87060
 accgttttac cagtttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87120
 ggctggcttgc aaactccctgg gctcaatgttgc tccacccatg ttttttttgc ttttttttgc 87180
 attacaggctt tgagccacag tggccatggca agaaccctt gtttttttttgc ttttttttgc 87240
 cacacccatgta aacgcaacac ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87300
 gtttgggttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87360
 atccctttaga aaaaaaaaaaaaaaaaat gtttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87420
 acacaaacac aaactcccttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87480
 agggcccttgc agggaaatgtt aagtggccatgc ccaacccatg cacttgcactt ccccttccaa 87540
 tggccatggaga gggccatggaga gggccatggaga ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87600
 tggtaatgttgc ccacccatg ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87660
 aggaggagttt gggccatggaga ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87720
 aacgcaacac ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87780
 actggggcttcaaa ctttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87840
 aatctcccttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87900
 gggatggcc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc ttttttttgc 87960

ES 2 759 617 T3

catgactcct ccctctgtct ccacccctggaa atctcatcg tgccctcacat ttacactcct 88020
gaaaatcagg tcctgcctac ccaccctt gctccacctg attccctgcc ttttcagcc 88080
agagaccttg cagtctcctt taactctcaa acccaccctt gtcgtgttag catactgact 88140
gtgttctatg caagaaagag cagtttctt ggttgcctgc ggttttatta gtcagaggc 88200
aaagcgttgg cagagcttgt ttcttctgaa ccctggagg gagattctgt tttcatgcct 88260
tttccagatt ctagaaccca tattccttgc tctgtgtccc cttcttcattt ctcaaaaggc 88320
catcctctca tctctgtgtc catcatcaca tcacccttcc cctgactctg gtctcttgc 88380
tttccacttat aagcaccctt gtgattacat cataccccacc cagacaatgc aggccat 88440
tctccctctt cgagattaat ttaatcacat ctacaaagggtt ctcgtgcca tatgaggtca 88500
ctaaaccaca tggctgggg gtttgaatgt aaacatttgg gggatgcatt attagccac 88560
ccacaagcac tgctccccac tggccacaca ctatgcacag cegagatcat gcaagtggg 88620
cacgttcatc aacagcagct tcagcaggaa actatatgtt ccactttctt gccatttgc 88680
tctggatttt ttttcgcta tcattgtaga aagagtggta ttgtaaaattt aaagatggat 88740
tattttctt ctagaacact ttggcaatct atccaacattt attatcccc ttctgagtgt 88800
caagtgttag gtcattttt cattgagagc tcaatgccta caattatgtat aatgcattt 88860
gggtacttcc acacatcaga aagttcttct ttctttaaaat ctgttcttga attatttattt 88920
cttctctagc tttttgtga tctattttt aatttttagaa aaatcagaaa gtaacttgg 88980
gtatctgtca tctctacagg ttacccccc tctttgtggc cttcagaatgt tcatgacacg 89040
ctttccctt gctcatcaca tggttctt gtagtgcacc tcatcacagg agctgtggc 89100
ccccgggagc aggcatctgt ggatggtgc ttgttcttgc ctgctggac ctgtgtctg 89160
ccagtggcac tccacgacag tgatttccca gctcagttt gcagctccag atgggggtg 89220
agacactagg accactttgtt gaacagcggg ggcttgggt tttgttttcc accatgtcca 89280
gggctgtgt tcatgaggga atgtttctaa cctgacatca tggctgaagc caacttagaa 89340
cctctctagc cgtatggggta gtaggtgagt gatacagatg ttaatttagt cagtgagcc 89400
actccccat gtagacatgt tacaaaacat tatgtgtac agaataaata taggtcattt 89460
ttatgtgtca atcaaaaagag aaactaatta tttaaaaaaa aaaaaaaaaac ctctctactc 89520
aagccgaaac ctcaagctcca gtcccacaag tcacacaagg ctgctccctt cctgtgtatg 89580
ttaaacctac ctcaaaaaatg caagggggca ttcaagggttcc attctcaattt caaatgcct 89640
tttaattttt gtctatttctt agcaccttgc aacttccagc ttttttttgc ggggtcatt 89700
cattatttaa agcacgtata atttttcacc cacattctaa cacatgttagt actgttagaga 89760
atcctccctt aggaggatct acagcattag aaaagaatta agaactccaa tatttacaag 89820
aaggaaaaaaag caaaaagaga tcaaaaaatg ggcaacttctt agaaatagaa aaccctcatg 89880
agtatgtatg taaatcgctg gcacacatgt gaatagttt tttgtatgtt tagttagtgc 89940
tggaaaaata acatgaaata ctatataatct tttcttcaca catgtatcc aaaagaatag 90000
agagaagatg atttggaaata ttcttaagtt ttttagaaaaa aagctactt catatgcata 90060
attgcattgt ttttgcatactt gccatttata agaactatctt aagagggtcc attaaaaata 90120
aaattttctt gctgggcaca gtggctcatg cctgtatccc agcaatttgg aaggccgagg 90180
cagggtggc tccatgggtc agaagttcaa aaccagcctg gccaacatgg tgaaacgctg 90240
tatctaccaa aaatacaaaaa attagctggg catgggtggca tgcacctgtt gtcgtagat 90300
cttggggggc tgagggcagga taatcgttt aacccttggaa gtttaggtt cagtagctt 90360
agatcataacc accgcactcc agcctgcacag acaaaagcag actctgtctc aaaaattttt 90420
aaataaaaattt ttcattttt attacagatg aattttttt attatgtccc tggctgtt 90480
caaaaactcat ttgtaaaata ctaattgtttt ttgtaaaaaa atggcaattt atactaattt 90540
taaattctaa aaacaggggca cccatattaa agatttttgc gcagtaagag aatttagctt 90600
aacattttgtt aataaggtgg agaaaacattt ctccaacttta caatgggttgg tgagaagaaa 90660
gtttccagca cggtagatgg acccttgcaccc ccccttgcattt aataataaga caaaaagata 90720
tacagagaga tgagccatg gaagggagac agagagagag agagagagag agagagaggc 90780
acagaaaatgtt gagatcataaa gtgaaaaggg gcaacctgtt gggatcatcg atattttttt 90840
tctgtttgtt ttatttcttac ataaaggcag tgggtggcata tcgtatgtt taggtttgc 90900
acaatctactg tggaaacacag acagacacag gggaaagagga gaaacacagg gccggggctt 90960
gcccttggac tggttcttgc tccatggaaat gtaacagctt tgcccaacctt aagggaactt 91020
tcagcagctg ctcttgcctt ataggccctt ttcctgcctt gttttcatgt ggctgactgt 91080
ttctgttctt gcaaggcttca gctcatcaga caggcatttta ttacctctgt gtcacacagt 91140
ggagcttcca ttactctctt gcatgacactt ccccttgcattt ttttagaaaaa tttaacatgg 91200
aagtggatgtt gccatcgcc ttctccctt gttttttttt aagtgttacaa gttggtagggaa agccagccctg 91260
ttccacccctt cccctccat gatttccaaat ctgtgttgcactt tttttttttt gttttttttt 91320
ctttgcattgt ttgtggcaca gacagatggaa cccaaaccatg gatttagtggaa tggatggatg 91380
gatggatggaa tggatggatg gatggatggaa tggatagatg gatggatggaa tggatggatg 91440

gggtgtgtggga tggaaagagtg aaaagataga tggatgcatt tatgggtggga tggtaggtt 91500
gatggatgca tggatgggtg gatggatgg tgagtggatg aatgggtgg taggtgggt 91560
gctacatgca tggatgagta cttggataga taagtggatg gatggatgg tggatggatg 91620
aatgggtatg tgaagggtatg gatgtattag agtgggtatg taggcaggca ttagctgata 91680
gtcaagtatg tggtaaaactg ctctctaaa ataataattg gtctcgctg gacgcgggtg 91740
ctcatgtctg taateccaaac actttggag gctgaggtgg gggatcaca agtcaagag 91800
attgagacca tcctgaccaa catggtaaaa ccctgtctt actaaaaata caaaaattag 91860
ctgggcgtgg tggcggtcat ctatagttcc agtactcg gaggctgagg caggagaatt 91920
gcttgaacct gggaggaaga ggctgcgtg agctgagatt gtccactgc actccagcct 91980
ggtgacagag caaagctctg tctcaaataa taataataat aataaataat aattgatctc 92040
agccagcgc aagaaaaggc agtctccaa tagatgaaa acacccgaaa ctggcatca 92100
gcagcttcct gataagatct caggcattgg gtgagtggc tcaagcatat gactaagag 92160
gcaaagtggc agagtttaac tggcacataa tttccctcta ggaacactct aatagtaaga 92220
gaaggacacc tcaaattgagc atgtgcacat ttcatataac ccactgtgt tgcagccct 92280
cccaagtgtc ggcaggccac tgtacatgtg ggcagccac tccaaggaa gaatcaaggg 92340
agaagaaaata caaatcccag aaccatgtca atgtataaaa ccccaagtca agggccggac 92400
agagcactt aatgtctcaa gtcgcccact tagccctttt ccaagtgtac ttacttcct 92460
tttagttccca cttaaaact ttaataaaca ttactcctg ctctaaaact tgcttgggtc 92520
tctacttctt ctgtatgccc ctggccaaa ttcttcctc caaggaggcg agaatcaagt 92580
tgctgcagac ctgtatggat tgcgtctgc taacagatag ctggatgggt ggacagatgc 92640
atgaattagt ggtggacgt ttggatgtgt gggtgggtgg gtggatgtg gatggctgg 92700
atgaatgtcat ggctggatgg gtggacagat gcatgaatta gtggatggat gttggatgt 92760
gtgagtgggt gggtggattt gggatggct ggtgaatgc atggctggat ggtggacag 92820
atgcataat tcgtggatgg acgtttggat gtggtggatgg gtgggtggat tggggatgg 92880
ctggatgaat gcatggctgg atgggtggac agatgtcatga attcgtggat ggacgtttgg 92940
atgtgtgggt gggtgggtgg atgtgtggat ggtggatgt atgcataat ggtgggtgg 93000
acagatgtcat gaattcgtgg atggacgttt ggtgtgtgg gtgggtggat ggtgtgggg 93060
atggctggat gaatgtcatgg ctgggtgggt ggtggatgc tggataggaa agccctctaa 93120
tggacgggtg agtggatggg tggatgtgt tggatgtggg tggataggaa agccctctaa 93180
ttgattacag ggctcagtgt gtgcctcaac atcatgtatgg catcatcaca ttggccctg 93240
tatgaagcag tgggggagga gagtgacca ggggagcagg aatgactttt ctccagaatc 93300
gacctctccc accctgcagc ctggctgtg caggccacat tggagaaggt gcggtcgact 93360
actcctaaat gttgttgtt ccaatgcctt gttgacgtt atgtagaat gacccatcat 93420
ctccaccata gatggactg tttgggtccc caaagcagaa agcctttct gtgcagggt 93480
ctgaaggttt catcttetc tgcattatacg gaagctcacc catcccttgg atggcaggcg 93540
tcagggttct gtgcgcactg agttcccccc ttacatgcct tggacagaag tggagacac 93600
acaagattgc tgcaggaagt ccacctgtgg ggtgtctgcg acttctccag caagaacacg 93660
agtctgtca ttgaccatca ccacacataa caaattaatgt gtcctttt tgataacacg 93720
tcattgtttc acagagtatt ctttaaagt gtataagttt actgcagttt ttatttttt 93780
cttcgttac taatttactt ataattaggc acaatttaca cttaaagaaat ttcttaatag 93840
ttttttctc cttaaagggtga actacagtca gataacatac ttatcaattt tctctagctc 93900
ttgtcagaaaa aacatataaga tggatgtgtg cgtgtgtctt ggccttcca atgatgaatt 93960
aagatgtca ttgagaaggc attcaattt tttgacgtt aagaagtacc aagaagacg 94020
tctccacaga ccctggggaaa gccagcagct gcaccccgag gctgtgccag gcagggaaaca 94080
aggaggcagc accacctgtctt gggcaggaa aatgtctcc cagtcctgc cgcttctctg 94140
cagaggcaca aagagctgcc cttctctctt ggccttcttcc tgggtgtatg agattgtcc 94200
ccgatatgcc aaatcagggt tgcacatctg aggctctgtc tagactctca gtccttctt 94260
actcctgcaa agtgaagaaaa acaatgcca ggggtcttgg aggctctctt accccctggag 94320
agttttgact ctcttcaata gtctccacta ccctgcccctc actccatgtc ctccgtttct 94380
ccctaaagcg gtgcaggcact tgattgact gtggcaggga taacgagggg ccaggacatc 94440
aggggagaga agtttctacc tggatgtgtcag cagcggctgc cctgcagact cctgaagaca 94500
caagacacat ttccatccca gagaccaggc gaaatgcaac ctcaggctag agacagccag 94560
ttattttttctt ttgttctgtc ctggagaggc cactgagaaaa gtcgagcccc ttgttggg 94620
aaacatgaga tctctgtgtg tgcattctctg cctgatggct gtacctccat gtgagtgct 94680
cagagatttc agaacgggggg ctgtggctg tggatgtccgc ttgtgactca tctctttctt 94740
tcttgcctt gagggtctgtc catcagatgc agtacttgaa gtcatgcctt gggctgggt 94800
ggtctcaaa gacctctggg cttggaccctt gcaagccctt gggaggcgc tggggcacct 94860
caactccaaqq ggcacqacac acttcagccc agccttctg ggcacactctt ccacatgttag 94920

agacacatcc aaggcccagt tatccctgca gctgagctcc gtgatggcca agggcagggc 94980
 cgcacattcc cgtgggagac agaatggga cctcagcggt agccagaca caaacctccc 95040
 tgcagggaaag cacaagacca ccaggcggcg ctccagacca cacagcggcc ccagaagcag 95100
 gttttagggg gcggggcaga cgtgtcccg ttgagtcagg tcattggtt tactttccct 95160
 gagcaaacgg cctctgccaa ggactcactg cacctctcac cttcacagtt gttttttttt 95220
 ttttttaat caccctgttag agtttgcata gctaatttag atattgagga gtgcttcata 95280
 cttccttggg cctctgcttg cagaaaacata gcaattgtaa ggaggcacgt gggaaagccc 95340
 cggctcggtg acccggggaa tgctgtgtg gcctggcaa gagggcgtcg ggccgcagta 95400
 acaaagggtgc agacggctc cagcctgcgc ccgcggagta caacacataa gggctgtaac 95460
 ctaacgaaaa aagaatcgca gtgcaactgt cctgcattt agtttgtat cagtttgcc 95520
 ctttgtctt aacaggttct aacataaaat tttgaatgtt ggttcaagcc ctgtggtaa 95580
 aatgcactta cccacattcc ttaaacaat agaacactga ggtggaaatg ttttggaaaaa 95640
 gtagtttca gacatttggaa aacaaggcatc acaggatcat aaccctgag aaaagaaaaaa 95700
 caaatgaacg aatccctgca ttgcctgaaa gcagctgcca ggacacacgg aaaggcttag 95760
 tgagctgagc ggacagagag cagagttcaa ggcagcagca gcccgagggg aggagcaccc 95820
 gggagcaggc tgctgtcag ccagatggg ccgggggtggg gcggggggag aacagctgga 95880
 gacttgcgc agggaggggg atccctcagg tttggggctg agaactgact tatgcctgac 95940
 ttatgcctgc atgaaaagaa actactcgat atcagggggaa aatcaccaga aacctgtgga 96000
 cccaaaaacta cacagagcct acacaaggaa agcattgtt gtgtctccc agccaggggt 96060
 gaaagacctt gagatatgtt aagcttcaag caatcttccg aagtaatctc tgagtagtg 96120
 gtgccacatt aattcaggac taaaggctgc tctgaactga acctaagaaa tgcttcaagt 96180
 gttagcctgga gccccgggtgc agtggctcac acctgtatcc ccagcaactg gggagggcga 96240
 ggcaggcggc tcacttgagg tcaggactt gagaccagcc tggccaacat ggccaaaact 96300
 gtctctacta aaaacacaaa aattagctgg gcgtgggtggc agatgcctgt aatcacctcc 96360
 cacctggacc cttccttgcat acatcagaat tacaactaga gatgagattt ggggtgggac 96420
 acagagccaa accgtatcac ataggaacct aaaaggataa taaagtagga aaacttccca 96480
 catcagtaac cctttatccg atagtaatcc caatctgcaaa agtaaaactg tgtgatttt 96540
 ctaagataac ggaatcttct ctacagaagg actttccagt gcaaaagctc cccacccctca 96600
 ccatgaaatg cacgtgacca tttccaattt gtgtaaagtc ctcagttgt actgagactt 96660
 cggaaaggta gaaatccctt tgctcatgct gcatggtccg gatgagatgt aagaatcatt 96720
 agctaataaga catgcaacag cttttgtgtg aaagatgtt tgagacattt aaggtattt 96780
 cttgtgatta ctaagcattt attgtatcat tggagcacat gtgcctttat accctggaga 96840
 aattccagta attgaatttc tgggttgaat gggattttga tttggattaa atttaaacta 96900
 tagattttat ttagggaaaa ctggcatctt aattatgtt ttggggggcc cttgctecca 96960
 gagctcccaa gatggtgcc ggcgcctcc aaaatgaccg cagggcaactt ccaagatgtt 97020
 ggcgaaggctc atgttctctg acctgggggtt cttggcctca cggattccaa ggaatggaaag 97080
 cttggccat gcagttagt ttatagctct attagaagcc gtgggtcagc gaagagaacc 97140
 gtggaaaccca gtgacttagt ttcaagctgaa ttaggacgaa cccaggcaact tagccgtgca 97200
 ggaacaatgg cgagcatttgc gcccgcatttca gagtggcaat gggccgcctcg ctggatcagg 97260
 agcacagcgg ataccctgat ggatccggag ggatggaaagc cagcgggtggg tctcccacgg 97320
 gggcaaacag cagtgggtgga cggtgagcga aagcgaagct cgagccgtaa caaacatgga 97380
 ccagaagagt gcagttgcaaa gatttagtag agtgaagaca gagtcctccat acaaaggagg 97440
 gggacccaaa gagggttagt gttaccggct cgaatgcctg ggtttatatac ccgcattt 97500
 tccctccgc tggctctca ggtgatagat gattggctat ttctttacct cctgctttt 97560
 cctaatttagc atttttagtgc gctctcttta ctatctgatt ggtgggtgt gagctgagtt 97620
 gcaagccccg tggtaaagg tggaaagtggt caccttccca gctgggctta gggattctta 97680
 gtggccttag gaaatccagc tagtccctgca tctcaatttac actgagttt ccaatccatg 97740
 catccaatat gtgggtatc tttccatatgc ttcatagccct ctgagcaatg ttttacaatt 97800
 ttctgtgtaa agaactccac atcggtttat gtttcttca aggtatatacc tgattgttt 97860
 ttatgtctt acaagtttt tccttcaaa attaattttc caatgttttgc tgctaatat 97920
 gctcaaatgt ctttgcattt ctttagtttgc acagtccgtt ttttttttgg ggattttttt 97980
 tttttcaga ttctttaaga ttttctatgt ctataaccat ataatctctg aacagagaca 98040
 gttttgcctt ttcctttcaaa cttgaggttagt gttttctggg tagttcagga cgcgcaggca 98100
 ctgggtgggt ggtgttagca gctgcacgtt gccttggaga ggacactctc gggggactgt 98160
 ggccgcgtct cagctgtgac ctttcttata gcaccagcag ctgcggccac catttcttac 98220
 caatttccaa agccacacca caggccctct caagaacagcag gcgtggaggc tatgcctct 98280
 cttggacaca tcatcattttcc caagccccac gatgtggggcc ccatgggacg cacacctt 98340
 tctgtccaga cctcagcccc accttctcat cctgcaccag aacttccatg agcccaagtgc 98400

ES 2 759 617 T3

ctgtttctca ggcctaattt caggtgcaga gccttggc aggtcaacgg catacctgtg 101940
 gaaattggag tggatgccac agggttattt ctcaggtgcc tgagtgtgg cacatatcca 102000
 ctctgccagc ctggaggtag tatcaggtgc tcgggtggc agggccctc cctgctcagg 102060
 ggagggccct cagcagctg gccaaatcaa tggtggtt accctggca ggcctggcag 102120
 gctcttcctc cagctggatg tgcagcagca ggggttgggt ttttgcgtg cagggccag 102180
 agtcaacggcc aatcctcagc ctaggtctg cacagccagg gttgtggcat tcagccaccc 102240
 agatatggc atcctgaaga tggagccccca atgctagaaa gggcagtgg ctaccagcct 102300
 cagggcagga tgcactccag aggccgctcc ggtctcaagg tggcgtggg ctgcagcagc 102360
 taggctcaca gtggatgaat gggggcaggg agtacacacc ttgtgcctt aatctggat 102420
 cattcctggc agctccccaaa cttggctgag ggcttgcaaa acctgtggaa ttctcctgtt 102480
 gcaaggcgtg tagatgttg cagttggcagt ggggtgtt gggaaatctg cttaccttt 102540
 ccctacatgg gaagtcctc ctgtgtccag accaatccga tctgggtgg gaagacaagg 102600
 ctgcaaaggc caggtgcctc catgtgcctc tccgatcacc acgggtgcgt ttccacacct 102660
 ccactgcact coggcgtct cccttcaaca ctccagtcac accttagctg tttttcttt 102720
 gccttattcc ttccctcatgg ggaggggtgtg ggtgaacacc aggcttctct aagttctca 102780
 tccatcttgc tgatgtcatt ctccatccag gcatgggtt ttaagaagta gtgaatactg 102840
 aaatttcagc agaggacacc totataaaaa ttctgcaact gggaaacccctt cttaaattgg 102900
 ctgattgtca ttacaatttg aggaaaactg ccaataattt caaattttaga aggctgagac 102960
 tctataaaaca aagactaaca atatgtttc tgatatttt cccaaaaata atactttcc 103020
 aagacgaaaa ttttccagg gatatataagc acatgtgcct caatgataca acaaatactt 103080
 actaatcata agcaaataacc taaaatgtct tataacatct ttccacacaa agctgttgc 103140
 tgtcttattag cttaaaaattt ttatgtctcg tccagatcat gcagcatgag caaaggatt 103200
 tttgacccctc aaaagtctca gtactaactg aggactttac acaaatttgg aatggtcacc 103260
 tgcatttcat ggtgggtgg gggagctttt gcaactggaaa atccttctgt agagaagatt 103320
 ccattatctt gtttttttcaatgtttt ttttgcagat tgggattacc aactgataaa 103380
 gggttactga tggaaagggtt ttccctactt attcttcat tagttccctt tggatatgg 103440
 tttggctctg tggcccccacc ccaatctcat ctcccaattt aattcccatg tggccaggaa 103500
 gggccagggtt gggagtgtt agatcaaggg tgggttttcc caggctgttt tcatgataagg 103560
 gtgttatcat gagatatgtt ggtttaaaag tggcagggtt ccctgtctc tctctcgct 103620
 gctgccacat aagacgtgcc ttgcttccc ttcacccctt gccatgattt taagttct 103680
 gaggcctccc cagccatgctt gaaactatgag tcaattaaac ctccctctt tataaatttac 103740
 ccagtcctcag gtagtatctt tatagcggtt tggaaatgaa ctaatcacact atggcttga 103800
 attaataattt taaaattttt cagttggca ataaaacatc ctgttgacat ttatttttt 103860
 ggtatattt taaaattggca gtttccattca tgggttttaca aattttttt ttcagggtgt 103920
 ttaaggccctt tgctttgaac ttgggtgggtt cttacactcc atgctgttag tgaagaggaa 103980
 ccagggtggg aggcatgtt ttgggtgggtt gtcaggaagg gcagagtgtt ttgagtaggg 104040
 tctgagtgga taatagctca tcagttggaa atttataat gaccaggat gattiaaggaa 104100
 gattcctgcc agacacccat gccatggcca tggccctatct ggatctccag ccgtgagatg 104160
 agaaccctcagc catgcgggggg agtctgttcg ttctgctcaa tggtaagt ggcacatgt 104220
 attggataat ttagaaatttga atggatatac ttatattttt ataaatttaca aacttccatc 104280
 aataaaacttta tcacccctt acatagaaaac aaatataatg acatttccc tcccctatgt 104340
 cattttgagc cctctctcca aaccatccctc ccactctgctt actcaactgtc ctgcattttgg 104400
 ctatgtctg gcaaggccctg cttagacaag cactcaccag accacccact cagccctcc 104460
 tcagcccccac ctggcccccac ctgctcaat acatgttgg tggtcacaca catggactga 104520
 acaccatcta ttccatgac tggcccttcc accgcactgtt gcagcaagag agaaatgtc 104580
 gcattagctt tcaattatgc caatttcaat gctggagttt ttctcttccatg ttttcaatg 104640
 ttcaagaattt gttgattgtt aatttttatac ccaatgaaac ttttccatgtt aatgagcag 104700
 aaaatggata ctttctcaaa taaacaaaaaa cttttttttt ttttgcata agatgtactc 104760
 ttaaaagactt gctaaaggaa gtttccatggaa cagcaaggaa attttttttt ttttgcata 104820
 tgcacacttgc tttttttttt ttttgcata agtcatgttgg ttttgcata ttttgcata 104880
 ccataaaaaac agtcatgttgg ttttgcata gagacagatt ttttgcata ccagggtggaa 104940
 taaattttatg tttttttttt ttttgcata agtcatgttgg ttttgcata acatgttggaa 105000
 cagaagttggt gaaaacacagac attttttttt gtttccatggaa gtttgcata ttttgcata 105060
 tatgggtgtca gatgttagt gtaggggtttt ttttgcata ctttgcata ttttgcata 105120
 ttggcccttgc ttttgcata ctgaggtttt ttttgcata ctttgcata ttttgcata 105180
 aaatgttttc ttttgcata gatgttagt gtaggggtttt ttttgcata acatgttggaa 105240
 ttattttatc ttttgcata agtcatgttgg ttttgcata acatgttggaa ttttgcata 105300
 catgtgttgc ttttgcata ttttgcata ttttgcata ttttgcata ttttgcata 105360

ttacatctat gtttacaagg aagatttagtc tgttagggtat tttttcttat aataacttg 105420
cctagtttg caatcaggtt aatgctggac tcacagaatg agttggaaag ctatccctc 105480
ctcttcattt ttctgaaaga attttatcaa aatttggaaatt atatcttcct taaaggttg 105540
caagattica taatgaagt attggcctag agttttctt gtgggaaagt ctttgggtt 105600
ttgtttgtg gtttgggtt ttttttaaga gacacagtc cactctgtt cccaggctgg 105660
aatgcagtgg tgtaatcata gtcacacgca gcctcaacct cctggctca agcaatcc 105720
ctaccccage cttcagagta gctggacta cgggcatgta ccaccacacc cagctgttg 105780
tttgggttgg tatacgctt ttttgggtt gaggcttta tatgttgccc aggctggct 105840
tgaactcctg gcctcaagta atcctcatgc ctcagccctc cacagtgttga gattacagg 105900
catgagccac tgcacacaga ctgtggaaa gtttttaact aaaaattcaa ttttctttc 105960
cttttccagt gagctttcca gtgtcttca attaatgtat ctattttata taagttgtt 106020
aatttattgt caaaattttt ttaaacaata ttcctctt agagggttga catctgtaga 106080
atctgttagt atggcaccc ttaaattccct gatcttgctc atctgtgtcg tctctttt 106140
tctaatacgat atgcctaaag ttaatttca ttgattttt taaaaaaactg gttttgggtt 106200
tattgattt tttcccttagt tttttgtt acatttcatt gacttctgtt ctgatattta 106260
ctatttctt tctactgcct acagtaagtt taatttgcata ttttcttagt ttccctaaagt 106320
ggaagctaag tttatttgact tgaggcctt cctctgtctg gatgcggata tttgctgct 106380
aacatttccc tccaaacacca tgctgtgagt tttagttaca gcggttgg agttggctg 106440
agaaaattcta cttaaacacg tgcacccatc atgttaagtga taaaatgtt acctgcctgg 106500
ccctcaccctt tggtcaaaga atggatgtt ctaatgagca atgttgcgtc gtagctgtgg 106560
atttcaaggt attttctgtg tggttttt atcagcatgg tttttgtatg actgcaagac 106620
tgatgattt cacctggctt cggtgagatc cccgaaagac cctgcagatg ggctggttac 106680
tttagcagaaa atatgacaaat gtggccagca gaaacaggaa aggtacaatc ggctgcagg 106740
gagctgttgg aagtaagttt caattttctt attttgcattt tgcattttaa tagtgagact 106800
gogcttatgt tatttgcattt aaacagctt attcatagca ctgttaattt aagagaaaaac 106860
ccattcatgg gaacaacaaa cgacccatgac accaaggtagt ctcattccat ccaaggctat 106920
actgtgcagt gattggaaa atggcactt gtcggcataatc tctgtatcgac actctgcac 106980
tggcttagtcc cgtgtctggg ggcaggatc cacactctgc cactgggtt tagtgcgt 107040
gggacaagta tccacactt gccactggct agtccctgtc tggggggcga ggtccacac 107100
tctgccactt gttttttttt tggctgggac aagtatccatc actctgcac tggcttagtcc 107160
cgtgtctggg ggcaggatc cacactctgc cactgattttt tggctgggac aagtatccatc 107220
agaacccaca ccattttttt tgcattttttt tttccgtata ctgagagata gtaagagttt 107280
attatttattt ttataaaatg aaacttagaaa gcacatggaa agacaagaag aaaacctgaa 107340
taaacatgaa ttacccattt ttcctcagga gaaaacttcc acactctgaa ggtacacaaa 107400
tttagcttaca aattttatgt aaagcaaaata gactgttgc ggtaccaattt ctcaatgtca 107460
cagtttaca tggaaagttt aatacacaag aacagcccaa aagatggaaa caatggacgt 107520
ggtcaaatgtt catcgttaca acatccatat ggtcttaatg agccatctt aaaatgggtt 107580
agaaaatgcct tcaatcatcc acacagacac atgcatttgc gaaactctaa gaagtgttct 107640
tacacggaa aagcaagttt cagatgcattt ggcattttat ggtatgtatg gtgtgtatgt 107700
gcatttttttccatc cataccacaaa ataccatgc tggcccatc gctgtctgtg tgcgttgc 107760
tgagcgagttt cacagacaaa agcgtgcaga aattttttttt aagctgtggg tacttgcatt 107820
caactggaaag ggagtccggc acagaggaa agagaaacag gacatcagcc tttgacttca 107880
gaactgttcc tgccttttca catcctgtgc ttttttttttccatc atcatcgatc cccttaacac 107940
acatcacccgg agtaagatgt ttttttttttccatc atcatcgatc gggacagata tggccatggc 108000
ttgtggatag agtttccatc ttttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108060
caatcaccgc gtttccatc agaaaacttccatc agaaaacccaa caacccaaatg ggtccattt 108120
tgacaggcttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108180
ttgttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108240
aagaatacat ttacttctca atcaccttaca taacgtat ttttttttttccatc 108300
tttgggttta caagggcaacg ttgcaatttccatc ttttttttttccatc atcatcgatc 108360
tacgttaccgc ttttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc 108420
tttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108480
tgtcatttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108540
tgcccggttca ttttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc 108600
catgttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108660
ctatttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc atcatcgatc gtttttttttccatc 108720
ctggctactt ttctctgtactt attcttaatttccatc cattaccgtt gtttttttttccatc 108780
catgtgaatg tcatccaggc agatttccatc aatccggctt cctgttaacca agggctgaaa 108840

gagggAACGG TTTCTGGGA ATCCCTTTG CAGTTTATT TACCCGGAGG CAGAAGCCC 108900
 CGGTTCCGTG AAGAGTCAT TGCTCTCCC TCTCTCCTT TGTGTCTCA TTGTTAATTG 108960
 ACAAAAAAGC AAATGTGAAG ATTCTGGGG TACAATGCAA AGTGACAATG CCTGTCTATA 109020
 TTGTGGATG ATTAACACAA GTTAAGTGGC ATATCCATCA CCTCACACAC TTATCATT 109080
 GTGGTGAGAA CATTAAAAT CTCACTTT AGCAATTG AAATAGTCAT TATTGTTAAC 109140
 TATAGTCACC ATGCTGTGCA ACAGATCAA AGAACTGACT CCTCCCATCA GCAGAAAAC 109200
 CATGCCCTT GACCAGCATC TCTCCTTCC CGTCCACGA CTAACCCCCA GCCAAAGAGA 109260
 ACAGCCAACA CCCACCTCGC TGCTGCCACA CGACATGTCG GGCTTGTG GGATGGAGGT 109320
 GAGGGTGGGG AAGACAATC CAAAGCTGGA GCACTGGCCT CACAGCTCAG ACACTCTT 109380
 ACTTATCCTG AGAGAATGAT GTGCTGAGAC CAACTAAAC C TCCCCTGTC TTCCCACATG 109440
 GCAGAAAAGA GGCACCCAG GGAAGCCATT GCCAGGACAT CATGGTCACC CAACCCCTTG 109500
 GCAGAAAAGGA AGCACCTGCC CAGGATGCCA TAGCACCCAA CCCTCATCCC CAAGGAAACA 109560
 CAGCCCAGGG CACCATGGAC ACCCAACCGT CATCCCCAGG GGAGGACACA GCCCAGGGCA 109620
 CCATGGACAC CCAACCCCTCA TCCCCAGGGG AGGACACAGC CCAGGGTAC TTGGACACCC 109680
 AGCCCTCATT CCTAGGGGAG TACACAGCCC AGGGCATCTT GGACATCCAA CCCTCATCCC 109740
 CAGGGAAAGGA CACAGCCAG GGCATCTTGG ACACCCAAAC CTCATCCCA TAAGAGCACA 109800
 CAGCCCAGGG CACATGTGGAG GCCCAGCCCT CATCCCTAGG GGAGGACACA GCCCAGGGCA 109860
 CCATGGACAC CCAACCCCTCA TCCCCAGGGG AAGACACAAAC CCAGGCCACC ATTAACACCC 109920
 AATCATGTGCA AGGGAGGGTG TCCTTGGAC CTGGACTCT TGCCAGTGA GCGGTGGACA 109980
 AGAAAACGTAG GATGCGATCA GCACACAGAA ATCTCAGGCA GCCTAGGATA CATGAGGCCT 110040
 CTCACCCCTG GGAACACTGA GCAGCCACCA GGAGCCCACA CCTTGGAGTA CAGCAGGAGC 110100
 CATGCGCTCT TGCTCTTGT CACTCACACT CCTGCACACA GCCACTGACA CACGCCCTCG 110160
 TGCACGTTGC AGATTAACTC CACTGGCCTT GCACTTGCAA CGCTGGAGGC TGAGAGGTAT 110220
 CCCCCAGGTT CTTTCTCGT AGAGGGCAG GCTGACTTC ACTCTCCTCC ATGTGCTAGA 110280
 GGCAGCTCCA CCAACACTGG CTGCCCTGAG TGGATGCACC TGGCTCTGGA ATTCTGTCA 110340
 TTTGETTGG ATCCAGGAGC CCCTGCCTCA TGTAGCTACT TAACAGAAAAG GAGGAATCCA 110400
 CCCAGGACAT GCCCAGACGG GAGCCTCACA GGATGGACAG TGGTGTCTGG GGTCACGGGC 110460
 AGCCCTGACC CAGCAGCGCC AGCACCAAGCA CACCCAGTGG GGAAGGGGGGG GAGGCCAAA 110520
 CGCCACCCAC AGTTTGTAC TCCACTGGGT GGGACCCGGC ACCCCTGCCT TCCGTACACC 110580
 CTGGAGTCCC TGCCTCTCC TAGAGCCCCA AAGCCCATCT GCCTCAGAGC ATCCAGAGAC 110640
 AGACCTGGGG AGCCATTTC TCAGGCCCTG GACAAGGAAA CAGGAAATTG CAGGTTATGG 110700
 GTGCCTGGGG CAGGTCTCAG GCAGGTGCTG GGAACCAGAG AGAGGGTCA CCGCGAGGCC 110760
 TCAAGGCCCTG CACCAAGCACT TTGAGCCTCA GTTACCAAGC CCACAGGAGT CTGAGTCTGG 110820
 ACTGGATGAC CTTCCCACCC CCAGTGACCT CTGCCCTTC CCAGCATGT CAGCTCTGCT 110880
 CCAGCATCCT GGTGTGAGCG CAATGCCACT TTTTCTCA ACAAAATACGA AAGGAGGAAG 110940
 GTGCCCTTCAAGGGGGAG GGCCCTGTGC CCTGAGGATG CCTGTGTGGA GGGGCCATT TCACTACTGG 111000
 TGTCACTCAC AGGAAGGGAC GAAGCCACCT GCCTGACGG AGCTTACTCC ACCTCCGCCG 111060
 AAGGCCGGGG AGGTCCCTCA CAGAGAACCT GAGGCCACAGC AGGCTGCAGA GGTGTGGCA 111120
 TGGAAATGACT GTCAGACGC CCGGGGCCGG CAGAGAGGAC GGATGTGGGG GAGGTGCA 111180
 CTGAGGAGCC TCTCTTGTGA GGTGGAGACA CGTGCACCAAC ATGGACCAGG ACACAGTCCA 111240
 CGAAGCCTCG CACCCCCCTG AGCTGCAGCT CAAGGGCCTC TCTCTGAGCC CAGAGTCCA 111300
 CCCCCGGGAG GCAAGCTGCC CAGCTCTGAG GGAGGAGGGC ATCCACCAAGG CCCTCCATCT 111360
 CCTGGGGGCA CCAAGCCCAGC CCAGAGGCTC TGCAGGACTC TGCACTCCCA ATTCACTGGCC 111420
 AGGACTTTCT GGATGTATCT TAAGGACTGA GGACTCCACA TCAGGGACCA CACAAGACCG 111480
 GGGTCCCGGA CACGGGGGGT GGGGGTGGAGC ATGTCACCCGG GATGGGCTGT GGCCTACTC 111540
 TGGTACTTCA TCCGGACAGC CAGGGACCAA AGCCACGCC TCAGCCCCAC CCCACCCCTG 111600
 CCTCACATGG CAACCGCAGG TCTGCAGATG CAGGAGAGTG AGAAGCATGG TAGCCAGGCC 111660
 GACTAGAGGA CCCCAGCTGG GTTGGAGCAC CTCCCTGCT ACCCAGGGCA TGGCCTGTGA 111720
 GACTGCAGGT GGCCTAGTGT GTGCTGCAGG CTCAAGGTTCC TGGCCAGGG AGCATGACAT 111780
 TCAGGCCAG AAATTGCACT GTGCTGCACA CAGTCCAAGG GGATAACCCCT GTGAAGTTCA 111840
 GGTCACTCAGC AGGCTGGGG TCAAGACCGA GCTGCAGAGG ACAGTTCTT GGAAGGCACA 111900
 GCACTCATGGG TGGAGGGACT TGGAGCAAGG TCTCTTAGCCC CGGGACCAAGT GTGTGTC 111960
 CCTTATAGGG AAAGGGGGTC TGTGAGAAG CAAGTTAGCT GAAAATCATG AAGTGGAGAG 112020
 GCTCCCTGG ATTAAGGGGG TGAGGCCCTAA TGTAAATCACA AGTGTCTTC TAGGAGGTTG 112080
 GCAGAGGGAG ACTGACATAG ACAGAACCGA GGTGAGGTGG GAAGCGGAGG CAGAGGCCGA 112140
 GAGAGCAGAC GCTACGCCCT GGCCCTGAAG ACGGAGGAGG AGCCAGAGC TCAGGGATGG 112200
 AGAGACTGGA GGAGGGCAGGG AAGTCTCCC CGCAAGCCCTG GAGGGAGCAT GGCCTCCAGC 112260
 ACCCCCCAGAC CTTGCCCTG CAGGATTCACT CTGGACCTGT GGTATAATG GTGTTAAC 112320

cactgggctg tgcaaattgt catagcagcc atggcgcatt cctagaggga gccctggtgg 112380
 ggaccacga ggcagcgacg gggccctcac aagcctgtga gccactcaga gccgcgagag 112440
 tggcttaggt tggtgaggtg caggccacgc gcacctccac taaggcagcc ttagggccca 112500
 cacttcctct ctctctctat ctctctccct ccctcttcc ctccctcccc 112560
 ctctcttgggt tggacagctc tccatcatcc ccctggacat gaccacccac caaggcccag 112620
 ctggggcgat ttgctcgagg tgagcactga catcctgggg gtgtgagggg cacctgcaca 112680
 gggcccccgt gtgcaggatg ggcgggtggc ctagctggc actgggcata tggccceggct 112740
 ggtgcctgca ggctgcagct ttctgggtt ggctggatc agtgaaggcc tccagagtct 112800
 gggccctggga tccctgcagt gctggctgag gacaggcggg gctggcagt gagggcactg 112860
 ggtcaactatc accaccacg gtttattact tcaactaggtg ggacotggca cccctgcctt 112920
 cctgacaccc tggaaatccc gcctctctt acagccccca agcccatctc ctcagagcc 112980
 tccagagaca gacctgggg ggcatttctt ctgcctccag cagaagccccg ggaggccggg 113040
 aaggcacagt gggctaaag gagaggatcc caggactgcc tgaggggtga ctccgacgag 113100
 gcaagcatag agcccactga gaagccccgt gggagccccca ccaggatgg gctagttctt 113160
 catgaaggac caggacccag gaaggacaag ggggcctgt ggggcagggt ctgctatgcc 113220
 ggagtccctg tgagcctggc ccagacctgc ctctctctt ctcattggt ccccacaggt 113280
 ccgtgggtgt tgccgtatcg ggaggccccca tggtggcagg ggtggacac ctggtatacg 113340
 tcgccaagggtg tgtccaatag gtcatgctc acaccttctc ctggcacctg ggcaaagcct 113400
 gacccaggag gcaactgaagt gaggccaagg ctcggggcc ccacaggatg gcccggaggaga 113460
 cagctgcagg ggcctggga cccctgggtt caggaggtag aaggatacag ctcggaaaacc 113520
 cacaccacaa gtcaccggc cagtgcaggc ccacagagct cgaggaggca gcccctgac 113580
 tcccaaggag agatgtctg tgcacccggc cacaggccctt gggttacaaa ccctaggcac 113640
 agccccaggag aggccccaggc cccagtcag caaggggttg caggaagcaa gaggtccccg 113700
 gccacagcat gagataagcc catcaagcca gggccagggtt ggcaatggga ggcaggcagg 113760
 gcttgggggtt gaggccctgc tgcagcggcc tccactgtcg accggaggag tttctecct 113820
 gtgcggagtc cacggggctc ctgtgagttt gtgcacggc acaagtgtgt gtgtggctct 113880
 gctgtgtgtc tgtacacaca tatgttttg gtttttttgt gtctcagacc acagagtctg 113940
 cccctccac caaagccccag gcagaaggat gaacccacgc ccctggggcc caggccctcag 114000
 cagcctctgc gggatcattt ttcccagttt tcaactgcct ttgcacacgc ctatattctc 114060
 cacaattct taaaatgcatt aacatgcatt taaggcacaaa aggtgaaact gcccagaaaac 114120
 atctgactcc gccgtggAAC ccaggaggca gctgggttag ctaaggagcg gggccgttgg 114180
 cagaggctgg ggatccaggc tgaactttgg aggaggcatg tccacgcattt ggctcctgac 114240
 tatgtctcc tgggacaaaac ccaaaccgc tctttgaata tgggaggggac tttgtggcc 114300
 cccgcctgca cccgcaggact tggaaactga ggagtggcgt ctcctccgt gtcacagctg 114360
 cccgttcacc atcatagaag caactctgtc acctccatgg gcccctctgt ggctcgtgcc 114420
 tgggtccaaag ctgagccccag ctgcccaggc ccagaaggaa agccccaggcc aggtgcccag 114480
 cacagaggca gtcacatacc ccggggagag ccacagcaag cagccaaatatt tgcacccaggag 114540
 aggagtagct gacaaggcag aacgtgagct gccatcggtt cgagaggctt tgcgtggct 114600
 cctggggctc tggacatgac caggaggagc gagggaaagaa gtcgcattgtt ggtcccatcc 114660
 tgggtggggc ctgatggcag ctggccaccc gtcggcaggat ggcagccaga tgcacccggcc 114720
 attccacacag tcaacatcatt ggtcacagaa tgcaggacat agagtgtctt cttccatca 114780
 cagtgcgtc cagacccata gcttagggta gacctggaaat attcaatgtc cacacccggg 114840
 gctggagcgt agccatgagc cacgccttc gcccgtgcattt ggaaagccag cccaaagctct 114900
 gctccatccc tagccaaagt cagtgcctt tcccttcctc ccaagtgcattt totagccacc 114960
 tgcctaccct gccatctgat gatgacagcc ttcatccat tggaaacctgg ctctgcccacc 115020
 agcagggctt cagtccctggc cagactccgt cacctctcta tgcctcagcc tttccatctg 115080
 cacaggagga agatgtatgtt ggtgggtatg atgatggcga tggtttctt tgcacatgt 115140
 ggcaaggact aattggatgtt atacacatca ggcactgggtt atgggtgtgg tcccttcctg 115200
 gcactcaatc tatgtgagct gtcctgtga aatgggtgtc accacatttc cccacgcaga 115260
 acatcctttt tgcacatcatt tggaaacgtc tgcctccatata ctaacagctc ctcacatggaa 115320
 atgtgcacac ccacccaccc tcatactccc aaaggtgcc gtcgtttatc aagccaaagt 115380
 ccagccagga actttacagc agcattccctt tcccttcctca agcaccaagg agcaaggccaa 115440
 agcactacat tttccatctg gaggcaatgc caccctcttc tcccatccatc actggccatcc 115500
 ctaagaggca gtcgtttcccc aaaaggttcc atagcagctt gctacagca actctgttca 115560
 cacgagtttc agcattccctg cagtggctcc ctcggccatgc tgcgttttccatc cattcaccct 115620
 cttcttcctgc tcccttcctgac aggcatagat tgcgtgtat gtcgttgcata tgcgtttttt 115680
 aataacatta cagtttctgt gctggaaaaag atacagcaga tagagaaggc aattgttigaa 115740
 cacaaaatag tgacagcaga gatgacggca agttggcatt tttctttctt agcaataaaa 115800

cttaaagctg actcaaggag aaatgaaat cataattgga acagtaatcc tcaagaaaagc 115860
 attaagatta ttaaataatt gcccacacg atgacttcag gccaagatgg ctttatgggt 115920
 gaagttaga cttcacaaa actaatcagt tcccataaga actgctccag gatttggagg 115980
 aacatggaa agtctattaa agggatcaca attcacagtc cccagagtaa aacatgggt 116040
 aacttgcatt ttggcaaaga gccaaatgtt ataaatgaca tcctagaagg ccaaattctg 116100
 tccatctcgta tgaacaagga cttacaccag gaatttagaa ctatttatac ctcatccac 116160
 cactcaggcc aatgatgacc catgatcatc tcaccagaaa tggaaagact cagatgatta 116220
 atagagtctc aatttctctg agacatctaa gagccccagcc caagcccaga cccaggaggg 116280
 cacccaggcc tggacagaga acactgatat cacaccagcc ctccagaggg aagcagagac 116340
 tccttcaagc tctggaaaca caggcccaga cagctcccc aagttggca ggcttactg 116400
 caaaacccaaa tcatgaagct aggttaacacc tttacagatt ctttacattt aaaaatcattc 116460
 aaaacaagag taaaataataa actcaaataa tattaatcta atatgtaaag gtcttgtaacc 116520
 attattatgc aaacaacata cataagctaa taagaaaaag aacaatccc ttaagaaatc 116580
 ggcaaaaaagg atataaacaca atttctaaaa gaaaacaaat ggcttagcaca cataaggaaa 116640
 acacttgc aacagacatt cttcagaaca ttatttataa ttataaaaata gttgaaagca 116700
 agatagtgc tgaagaaatt atgggcata cattagtggg actattctgc aaacattccc 116760
 aattatactt gtcacatatic tgcataacg tgacagccag cattcatggg gtgacctcat 116820
 ttggtaaaag ggtgcaaagc tcaacacgc ttgtgagatg actgtgggtg aaaatttagt 116880
 ggattattcc gcaaacattc ccaattatac ttaccgcata tctgtgataa catgacagca 116940
 ttcatgggt gacctcattt ggtaaaagg tgcaagctc aacacgcatt gtgagatgac 117000
 tggtgtaaat acaaagacca aactgtgaaa aggagtccat caattaatcg atgcttac 117060
 tcagtttgg gctaattttt aaagtatgtc ataagcatat gtcctgtta taacagaatg 117120
 gagggattat gagagatgat gcagggtgt cctgggcctc ccctggccca ctggggcccta 117180
 gagatgcctt cccaggccatc gctgtcaggg cttccctcag agggagtcct gtattgac 117240
 caccaccaag gtctggagca ggggatcctt agatattggg tgggttatac tcaccttagg 117300
 tctgaatatg gggttgtctt agactttt gtgctgttag aatagaatac ccaagactgg 117360
 gaaattttata ctgaacggaa atttatttctt cacagtctt gaggctgtga agtccaagag 117420
 cacagggtcc agagcaagtc caagagcaag ggaaagtccaa aagcaagtcc aggagcatct 117480
 ggcgaggacc ttcttgctgt gtcacatcat ggcggaaaggc aagaaagaga gcaagagggg 117540
 gccgaactca ccctttata acagcacca tcccacccat gaggtgggca ctttatgacc 117600
 taatcactt tcatactgtt acaatggcaaa tgaaatttca acatgatttt tggaggagag 117660
 aagcattcaa accacagcaa ggggtctctt acctcccttc tcagggcattc tgcagaaaga 117720
 gctgcaactg cacgtccttc ctccgtccat cttccatccc ttcccaatgt ccgtcattat 117780
 cctgtgaccc aggagggtctg gcataggggg tgctctgtcc ttaggtctga gcccctgtct 117840
 gaagaggggt aggtgaggag gccatctgtat ggtctggggc aagacagtca caggacgcat 117900
 catttatcat caaggaggct gagggtttag ttcctaggc caggaaactc cccacaaagt 117960
 gggAACCTG CCCAGCTCCA CACAGCCTCT GCTGGGGGAC CCTGCTCTGG TGCAGAGCCT 118020
 ggggacaggt cttgagctca gcccaggatct gctccctgtt catttaggaa ctaaaccacaa 118080
 cggcaggatg ctggagccca gccccatctt gacccatcag gccaaggct gggccctgg 118140
 gttccctca aggcgcagca ggactggagc cccaggcagt gcaggagtg ccaaagctgg 118200
 ggcttccctc agagccccca agcatcacgg caccaagaag ggttaggaccc tggcttgagg 118260
 aattggcacc aaagccccca aactaccctt ggacaccatg gagagaggcc tggaggggaa 118320
 gcaaccaggca ctgcctcccc ttctgatccc acctgagggt gctgccaagc ccagagagcc 118380
 gctctgtatgt ccccccagccc tgcagccctt ggatacctgt actgtcccc tgggggaccc 118440
 ctggccagtc tgcataaaga agtcaccacc ctacactcag agacagtggg gtcctctgtc 118500
 ccacatcctc agagcatggc cccggctgctg caggatggg ctccctgtcc tcaagacatg 118560
 gcccggctgc tgcaggatgt gtcctctgtt ctcagagca tggccctgt gtcaggagga 118620
 tggctctctg gaggcccccc agtgctctat tgcagggtt cccctccatccc ccccgccacca 118680
 agagagagcc agacccccc aaggcttcca gtggcttcag gtcacacccc taggctgacc 118740
 ccagccccat taacacctgc ctgagaaaggc tccacgcacc agaactgacc gtctgctcca 118800
 actcttgacc tcccgttctc agggcgtctg ctgaaaaggc tgcaactgca catccttcct 118860
 ccgtccgttc cccatgtcccg tgcaggatgtt gtcagggtt cccctccatccc ccccgccacca 118920
 gagccgctcc ctgaagtgatc cccatggga aggtatggggc ctgtgtctcc aggctctggg 118980
 aggacagaat cctgacccatca acagtggccg gcacggacac aactggcccc atccccgggg 119040
 cgctgaccag cgctggccaa ctttccctt ccccgacac tgacccccga gcaccctcccc 119100
 tgctccctca ccacccctt ttacaaggct gtggccctgt cacagatgat aatggagctt 119160
 ggctcattcc octagagtctg gttagggagtt aaggacaaaaa ctcagttcc tccacctgaa 119220
 ctcaagtctg cctatgttta cctaattcaca cctgggtggac agttggaca aacttgcaca 119280

ctcagagaca cagacactc tagaaatcat tatctccctg cccggggac cccactccag 119340
 cagaagtctg cttaggcactg gcctggccc tcctgctgtc cttaggaggct gctgacctcc 119400
 tgcctggctc ctgtccccag gtccagagtc agagcagact ccaggacgc tgcaggctag 119460
 gaagccgccc ctcccaggcc agggtctagt gcaggtgcctc aggacaagaa agattgtgaa 119520
 tgcaggaatg actggccac accccctcccg tgcacgcctc ctcttgcctc gcacccca 119580
 gcccagcccc cctgtctgaa tgcccccca cagcagaggt gctgttctgt gatccctgg 119640
 gaaagacgcc ctcaacccctt accctgtccc acggcccaag gaagacaaga cacaggccct 119700
 ctccctcacag tctcccccacc tggctctgc tgggaccctc aaggtgtgaa cagggaggat 119760
 gttgtctgg gtggccctta ggagcccaaga ttttactt acagacccca acccaagcac 119820
 ccccttctgc agggcccaagc tcatccccctt cttctccctt ctgctctccctt ctgcgtccct 119880
 ctacggaaa tccgggactc agcagtaacc ctcaggaagc agggcccaagg cgccgtttaa 119940
 taggaggctt ctcacaaatg aaacttttag aaagccttga ctacaatgtat gaccttggtg 120000
 tggctgtgaa cactgtcagc tcccacagct gctgcagcaa aaaatgtcca tagacaggg 120060
 gggggccccc ggtcgctctgc tgcctgctc agccccacagc acgcattggag gatctgaggt 120120
 gccacacccctg acgcccagcc cagaacatgc ctccctccag ggtgacctgc catgtcctgc 120180
 attgtggag ggacaggggc agcctatgag gatctggggc caggagatga atcctattaa 120240
 cccagaggaa aactaacagg acccaagcac cttccccctt gaagctgacc tgcctcagg 120300
 ggcctggccc cacccccacac accggggccgg aatgttaca ggcggccgtc tctgtgggt 120360
 ttccgctaact tggggctccc agtgcctcacc ccacaactaa agcggcccccc agcctccaga 120420
 gcccccaag gagatgcggc ccacaagcccccc agccccccatc caggaggcccc cagagctcag 120480
 ggcggccgggg cagattctga acagccccga gtcacgggtt gtacaactgg aacgaccacc 120540
 gtgagaaaaa ctgtgtccaa aactgtctcc tggccctctgc tggaggccgc gccagagagg 120600
 ggagcagccg ccccgaaacct aggtctctgtt cagctcacac gaccccccagc acccagagca 120660
 caacggagtc cccattgaat ggtgaggacg gggaccagg 120720
 ggctggaccc catctactg ctatggtccc agtgcctctg gccagaactg accctaccac 120780
 cgacaagagt ccctcagggaa aacggggcacttccggccacttccggccatca accccagggca 120840
 gcacaggcat aaaccccaaca tccagagccg actccaggag cagagacacc ccagtaccct 120900
 gggggacacc gaccctgtatg actccccactt ggaatccacc ccagagtcca ccaggacc 120960
 agaccccgcc cctgtctctg tccctcaacttccggccatccaggacttccggccatccagg 121020
 agactcgggc tttaggaaaca ccactgttgc cccaaacctcg accaggccac agggcccttcc 121080
 ttccctccctt gggcagcac agactttggg gtctgtcag agagaaatca cagaggcccc 121140
 aggctgaggt ggtgggggtt gaagacccccc aggaggttgc ccacttccctt ccctcccttcc 121200
 tggaaaccac catgacccctt ttaagatagg ggtgtcatcc gaggcaggcccttccatggag 121260
 ctcccttcag gtcctcccttccggccatccggccacttccggccatccggccatccggccatccggcc 121320
 caccacaggc acaccaggca gcccagaccc acccagccctg cagtccccaa gcccacatttcc 121380
 tggagcagag caggctgtgtt ctggagatgtt ccctcccttccggccatccggccatccggccatccggcc 121440
 caccacccccc tgcctcaggcc ctatgcagga gggcagagcc ccccatggg gtatggactt 121500
 agggcttcac tcacgtggctt ccctccctgg gtaagggtt ctcatgccccaa gatccccaca 121560
 gcagagctgg tcaaagggtt aggcagttgc cccagggccca ccctgacccctg gaccctcagg 121620
 ctccctctacg cctggcttgc ctgcgttccc tggaggccctt gactccacc accccacagg 121680
 tccagggcac ccggccatagg tgctgtccac actcagttca caggaagaag ataagcttca 121740
 gacccccaag actgggactt ccctccctgc caccgcttgc agctccagac ccctgttgcct 121800
 ccccccacca cttacacacg ggccaggagg ctgttccaca aagatcaacc cccaaaccggg 121860
 accggcctggc actcggcccg ctggccacttcc cctctccatt tggcccttccggccatccggccatccggcc 121920
 tccctccctc tccctccctt cagggaaaca ccctgttgcag ccctcccttccggccatccggccatccggcc 121980
 cctggggagg cccaaaccttgc cccctccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122040
 agacaaccctt ggggtcccat ccctgcagcc tacaccctgg tccctccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122100
 ttcctccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122160
 tggcagagcc tcagtttca ccctgttgc ctaccccttccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122220
 gagcttccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122280
 actggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122340
 ccctgggtatt tccaggacaa aggcttccaccc aagtcttccacccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122400
 ctggccgggtt acacggcagcc ctccctgttgc cagaaggccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122460
 cagaaggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122520
 actggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122580
 acatcatgggg agaatgcaggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggccatccggcc 122640
 aagagacctg cagccaccac tgaacagccca cggagccccc tggatagtaa ctgagtcagt 122700
 gaccgacctg gagggcaggg gaggcgttgc gccggagccca gaccataggg acagagacca 122760

gccgctgaca tcccggcccc ctcactggcg gccccagaac accgcgtgga aacagaacag 122820
 acccacattc ccacctggaa cagggcagac actgctgagc cccccagcacc agccctgaga 122880
 aacaccaggc aacggcatca gagggggctc ctgagaaaaga aaggaggggg ggtctcttc 122940
 accagaagt acttcccttg accaaaaaca gggctcacgc aactccccca ggacaaaagga 123000
 ggagccccct gtacagcact gggctcagag tcctctccca cacaccctga gtttcagaca 123060
 aaaacccctt ggaaatcata gtatcagcag gagaactagc cagagacagc aagagggac 123120
 tcagtactc cgcggggac aggaggatt tggggggct cgtgtcaactg tgaggatatt 123180
 gtagtagtac cagctgttat acccacagtg acacagcccc attcccaaag ccctgctgta 123240
 aacgcttcca cttctggagc tgaggggctg gggggagcgt ctggaaagta gggcttaggg 123300
 gtggccatca atgccccaaa cgcaccagac tcccccccaag acatcaccccc actggccagt 123360
 gagcagagta aacagaaaat gagaagcagc tgggaagctt gcacaggccc caaggaaaaga 123420
 gctttggcgg gtgtgcaaga ggggatgcegg gcagagcctg agcagggcct tttgtgttt 123480
 ctgcttctt gtgcagatag ttccataaaac tggtgttcaa gatcgtatggc tgggagtgag 123540
 cccaggagga cagtgtggga agggcacagg gaaggagaag cagccgctat cctacactgt 123600
 catcttcaa gagtttgcct tggcccaca atgctgatc atggatgtc taacagctga 123660
 tgtagacaca gctaaagaga gaatcagtga aatggattt cagcacagat ctgaataaat 123720
 tctccagaat gtggagccac acagaagcaa gcacaaggaa agtgcctgat gcaagggcaa 123780
 agtacagtgt gtaccttca gctggcaca gacactctga aaagccttgg caggaactcc 123840
 ctgcaacaaa gcagagccct gcagggcaatg ccagctccag agccctccct gagagcctca 123900
 tggccaaaga tggcacaac aggtgtttt catagccccca aactgagaat gaagcaaaca 123960
 gccatctgaa ggaaaacagg caaataaaacg atggcaggtt catgaaatgc aaacccagac 124020
 agccagaagg acaacagtga gggttacagg tgactctgtg gttgagttca tgacaatgt 124080
 gagtaattgg agtaacaaaag gaaagtccaa aaaatactt caatgtgatt tcttctaaat 124140
 aaaatttaca gccggcaaaa tgaactatct tcttaaggga taaactttcc actaggaaaa 124200
 ctataaggaa aatcaagaaa aggatgatca cataaacaca gtggctgtt cttctactgg 124260
 ggaaggaaga gggtatgaac tgagacacac agggttggca agtctctaa caagaacaga 124320
 acaaatacat tacagtacct tgaaaacagc agttaaaatt ctaaattgca agaagaggaa 124380
 aatgcacaca gctgtgttta gaaaattctc agtccagcac tggcataat agcaaagaca 124440
 ttaaccagg ttggataaaat aaacgtatgac acaggcaatt gcacaatgt acagacatac 124500
 attcaatgtata tgagacattt atgatgtatc cccaaagaaa tgactttaaa gagaaaaggc 124560
 ctgatatgtg gtggcactca cctccctggg catccccggc caggctgcag gcacactgtg 124620
 tggcagggca ggctgggtacc tgctgcagc tcctggggcc tggatgtggag cagggcagaga 124680
 gccgtatccc cccgaggaca tatacccca aggacggcac agttgtaca ttccggagac 124740
 aagcaactca gccacactcc cagggcagag cccgagaggg acgccccatgc acagggagggc 124800
 agagcccagc tcctccacag ccagcagcac ccgtgcaggg gcccctatct ggcaggcaca 124860
 gagcatgggc tgggaggagg ggcaggagca ccaggcaggg ttggcaccaa ctgaaaattaa 124920
 cagaagtctc atacatctac ctccaccccttgc ctcgacactgg gcctcacctg acctggaccc 124980
 cacctggcct ggacccatc tggccttagac ctcaccccttg ggcttcacccctt gagctggcc 125040
 tcaccccttgact tggaccccttgct ctgtcctgag ctcacatgtat ctggccctca ctcaccccttg 125100
 gtttccaccccttgc acctgggctt caccccttgat ccccttgc ctcactggcc 125160
 tggaccccttgc ctggccctggg cttcaccccttg ctcaccccttgat ctcactggcc 125220
 cttgctggaa ctcaccccttgacttgc actggggcttgc ctcaccccttgat ctcactggcc 125280
 ctagaaccccttgc ctcaccccttgacttgc gtttccctggg tggaggcacc tggatgtggcc 125340
 aaaggcccttgc tggatgtggcc gtcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125400
 atgcaccccttgacttgc acagacacat atcagccatca aatggggcccttgc ctcactggcc 125460
 gtggggcccttgc acactgttgc ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125520
 tgagagcccttgc gggcccttgc ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125580
 gacatcccttgc gtttccctggg ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125640
 tattacgatt tttggatgtggcc ttttccatcc ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125700
 tccctggaa ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125760
 ttttccatcc ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125820
 cccaaacacac agggcagcac gcacacacca caagcccaacttgc tggatgtggcc 125880
 gtcaccccttgacttgc tggatgtggcc 125940
 ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 126000
 gtcaccccttgacttgc tggatgtggcc 126060
 gtcaccccttgacttgc tggatgtggcc 126120
 gtcaccccttgacttgc tggatgtggcc 126180
 acctggcccttgc atttccatcc ctcaccccttgacttgc tggatgtggcc 126240

ES 2 759 617 T3

ggagtccatc atcctgcctg gccgtcctga gtctctggcc tttccaaacc tcacccggga 126300
agccaacaga ggaatcacct cccacaggca gagacaaaaga ctttccagaa atctctgtc 126360
ctctccccag tggcaccct cttccaggc agtctctagt gatatcacag tggaaaccca 126420
catctggatc gggactgcctt ccagaacaca agatggccca cagggacagc cccacagccc 126480
agcccttccc agacccctaa aaggcgtccc accccctgca tctgccccag ggctcaaact 126540
ccaggaggac tgactctgc acaccctct gccagacatc acctcagccc ctcttggaaag 126600
ggacaggagc gcgcagggt gagttagacc ctcctgcct cgatggcagg cgagaagat 126660
tcagaaaaggct ctgagatccc caggacgcag caccactgtc aatggggcc ccagacgcct 126720
ggaccaggc ctgcgtggg aaggcctctg ggcacactca ggggctttt gtgaagggtc 126780
ctcttactgt gtgactacag taactaccac agttagtgcac ccagcagcaa aaactgaccg 126840
gactccaaag gtttatgcac acttctccgc tcagagctc ccaggatcag aagagccggg 126900
cccaagggtt tctycccaga ccctcggtct cttagggacat cttggccatg acagcccatg 126960
ggctggtgcc ccacacatcg tctgccttca aacaagggtc tcagagggtc ctgaggtgac 127020
ctcaactgtatc accacagggtg ccctggcccc ttccccacca gtcgcaccag accccgtcat 127080
gacagatgcc ccgattccaa cagccaaattc ctggggccag gaatcgttgt agacaccagc 127140
ctcttccaa cactctctgc caattgcctg gatccccatc cccgttgaa tcaagaggac 127200
agcatcccc aggtcccaa caggcaggac tccacacacc tcctctgaga ggcgcgtgt 127260
ttccgttaggg ccaggctgca gacagtcccc ctcaacctgc actagacaaa tgcctgtgt 127320
agatgtcccc acctggaaaa taccactcat ggagccccca gccccaggtt cagctgtaga 127380
gagagtctct gaggccccata agaagttagcc atggccaggta ctgcgggac cctegggcag 127440
gctgacagga gtggacgctg gagctgggccc catactgggc cacataggag ctcaccagt 127500
agggcaggag agcacatgcc ggggagcacc cagccctctg ctgaccagag gccgcgtccca 127560
gagcccaaggaa ggctgcagag gcctctccag ggggacactg tgcatgtctg gtcctgagc 127620
agccccccac gtccccagtc ctggggggcc ctggcacagc tgcgggacc ctctctattc 127680
cctggaaagc tcctctgtac agccccccct ccagttccag gtgtggttat tgcctggggg 127740
tgcagactg tggggatac agctatggtt accacagtgg tgctgcccattt agcagcaacc 127800
aggcaagta gacaggcccc tgctgtgcag ccccaaggctt ccagctacc tgcttctct 127860
ggggctctca aggctgtgt tttctgact ctccccctctg tggggagggtt ccctctgt 127920
ggagatctgt tctcaacatc ccacggcctc attctgtcaa ggaaggccaa tggatggca 127980
acctcacatc ccgcggctaa gatagggtgg gcagctggc ggggacagga catctctgt 128040
gggtatctgt cactgtgcct agtggggcac tggctccccaa acaacgcagt cttgccaaa 128100
atccccacgg cttccccccgc taggggctgg cctgatctcc tgcaagtctta ggaggctgt 128160
gacctccaga atgctccgt ccccaagtcc agggcgagag cagatcccag gccgcgtgca 128220
gactgggagg ccaccccccctc cttccctagg ttcactgtcag gtgaccaggc caggaaatgg 128280
cctgaacaca gggataacccg ggcattcccc caacagagtc caccctctcc tgctctgtac 128340
ccgcaccccc ccaggccagc ccatgacatc cgacaaccccc acaccagagt cactgcccgg 128400
tgctgcctta gggaggaccc ctcagcccc accctgtcta gaggactggg gaggacagga 128460
cacgcctct cttatggtt ccccaacctg gctctggctg ggacccttgg ggtgtggaca 128520
gaaaggacgc ttggctgtt ggccttccagg agcccagaac ttctctccag ggacccaggc 128580
ccgagcaccc ctttacccag gaccctggcc tgcctctctt cccctctgtc ctctctcat 128640
caccctatgg gaatccagaa tccccaggaa gccatcagga agggctgagg gaggaaatgg 128700
ggccactgca ccaccaggca ggaggctctg tcttctgtaa cccaggaggc tgccagccct 128760
ctagagggtt tggccaccc tgcctatggc tccacagtgc gcaggctgca gggaaaggacc 128820
agggacgggtg tgggggaggg ctcaggcccc cgogggtgtc ccattttggta tgccttctatc 128880
tctctcaccc acgactcgcc ccacctcttc ttcaacctgg ccacacgtcg tccacaccat 128940
cctaagtccc acctacacca gagccggcacc agccagtgcac gacagaggctt ggggtgcagg 129000
ggggccgact gggcagctc ggggaggggag gaatggagga aggggagttc agtgaagagg 129060
ccccctctcc ctgggtccag gatccctctc tgggacccccc ggatcccatc ccctccaggc 129120
tctgggagga gaagcaggat gggagaatct gtgcgggacc ctctcacagt ggaataccctc 129180
cacagccgct caggccagat aaaaaagccc ctcagtgcac cttccactgc agtgcgggc 129240
ctggggccag ccgtccccac gagctcagag ccatgaaggg ctcaggatgc ggggagggtc 129300
ccattcagga ctggccacgtc tggcccttgg aggaacccctt ttctcttagt cctgcaggcc 129420
aggaggcaggc tgactctgtt cttggacgccc tattccagac accagacaga gggcaggcc 129480
ccccagaacc agggatgagg acgccccgtc aaggccagaa aagaccaagt tgctgtgagc 129540
ccagcaaggg aaggtccccaa aacaaaccag gaagtttctg aaggtgtctg tgcctcaggt 129600
gagtagatca gtcgtccccaa cagtgcacact cgccaggccca gaaacccat cccaaagtca 129660
cggaatqcag agaqagcaccq qaggacatgt ttaggatctg aogccgcacc tgacaccccaq 129720

gccagcagac gtctcctgtc cacggcaccc tgcatttctg gaagaacaag 129780
 ggcaggctga agggggtcca ggaccaggag atgggtccgc tctacccaga gaaggagcca 129840
 ggcaggacac aagccccctc cccattgagg ctgacactgcc cagagggtcc tgggcccacc 129900
 caacacaccg gggcggaatg tgtcaggcc tgggtctctg tgggtgttcc gctagctggg 129960
 gtcacacgtg ctcacccac acctaaaacg agccacagec tccggagccc ctgaaggaga 130020
 ccccgccccac aagcccgagcc cccaccagg aggccccaga gcacaggcg ccccgctgga 130080
 ttctgaacag ccccgagtca cagtgggtat aacttggaaact accactgtga gaaaagcttc 130140
 gtccaaaacg gtctcctggc cacagtccga ggcggccca gagaggggag cagccacccc 130200
 aaaccatgt tctggcggt cccatgaccc cgtgcacccg gagcccccacg gtgtcccccac 130260
 tggatggag gacaaggccc ggggctccg gcgggtcggg gcaggggctt gatggcttcc 130320
 ttctgcccgtg gccccattgc ccctggctgg agttgacccct tctgacaagt gtcctcagag 130380
 agtcaggat cagtggcacc tcccaacatc aaccccacgc agccaggca caaacccac 130440
 atccaggccc aactccagga acagagacac cccaataccc tgggggaccc cgaccctgtat 130500
 gactccgtc ccatctctgt ccctcacttg gggcgtctg cggggcgagc acttgggagc 130560
 aaactcaggc tttagggaca ccactgtggg octgacctcg agcaggccac agacccttc 130620
 ctccctgcct ggtgcagcac agactttggg gtctggcag ggaggaactt ctggcaggc 130680
 accaagcaca gagcccccag gctgagggtgg cccaggggg aacccagca ggtggcccac 130740
 tacccttct cccagctgca cccatgtct tcccaagat aggggtgcca tccaaggcag 130800
 gtccctccatg gagcccccctt caggctctc tccagacccc actgggcctc agtccccact 130860
 ctaggaatgc agccaccacg ggcacaccag gcagccccagg cccagccacc ctgcagtgcc 130920
 caagccccaca ccctggagga ggcagggtg cgtctgggag ggcgtggct ccccaccccc 130980
 accccacccct gcacacccca cocacccttg cccgggcccc ctgcaggagg gtcagagccc 131040
 ccatgggata tggacttagg gtctcactca cgcacactccc ctccctggag aagggggtotc 131100
 atgcccagat ccccccagca ggcgtggta caggttagagg cagttggccc agggccaccc 131160
 tgacctggcc ctctcaggctc ctctagccct ggctgcccctg ctgtccctgg gaggcctggg 131220
 ctccaccaga ccacaggctt agggcaccgc ccacactggg gcccggccaca cacagctcac 131280
 aggaagaaga taagctccag accccccagc cccggacctg ctttgctgtc acgacttcc 131340
 gccccagacc tcgttgcctt cccctgtcca ttacacaca ggcaggaaag ctgttcccac 131400
 acagaccaac cccagacggg gaccacctgg cactcaggc actgcccattt ctttctccat 131460
 tcacttccaa tgcctctgtc ttctccctt octcttctt tcgggggagc accctgtgca 131520
 gtcctccctt gcagttccaca ccctgggag aaccgaccct gcagccccaca ccctgggag 131580
 acctgaccct cttccagccc ttcttccccc gtgtcttgc ccaccacca agacagccct 131640
 ggggtcttgtt ccctcagacc cccacccagt ttcttaccta gaccgtctt cttccctcta 131700
 aacacctctc ccaggccaaac cctacacccctg caggeccctcc cttccactgc caaagaccct 131760
 cagttctcc tgcctgtgcc caccggccgtg ttcttcttgc ccacagctcg agcttctct 131820
 ctccctaggcc ccctgaggga tggcattgac cgtgcctctg caccacaca ctgcccattgc 131880
 cttcacattc ttcttggcca ctccagcccc actccctctt caggccctggc tctggtattt 131940
 ctgggacaaa gccttaccca agtcttccc atgcaggctt gggcccttac cttcaactgc 132000
 cggttacagg gcagcctctt gtgcacagaa gcaggaggct cagcccttcc acaggcagaa 132060
 ggcactgaaa gaaatcgccc tccagccct tgacacacgt ctgcctgtgt ctctcaactgc 132120
 ccgcacccctgc agggaggctc ggcactccctt taaaagacga gggatccagg cagcagcata 132180
 acaggagaat gcagggtctac cagacatccc agtccctctca caggcccttc ctgggaagag 132240
 acctgaagac gcccacccaa cggagtctaa caccacccctt ccctggaggc cgtgggttag 132300
 taacggagtc attgccagac ctggaggcag gggagcagtg agcccgagcc cacaccatag 132360
 ggccagagga cagccactga catcccaagc cactcactgg tggttccaca acaccccatg 132420
 gaaagaggac agacccacag tcccacctgg accaggcgag agactgctga gaccgcac 132480
 cagaaccaac caagaaaacac caggcaacag catcagagggg ggctctggca gaacagagga 132540
 gggggaggctt ctccaccagg caggcccttc ctgtaccggc agacaggatc catgcacactc 132600
 ccccgaggaca aaggaggagc cccttgccttca gcactgggtt cagactccctc tccaagacac 132660
 ccagagtttca agacaaaaac cccttggaaat gcacagtctc agcaggagag ccagccagag 132720
 ccagcaagat ggggctcagt gacacccgc gggacaggag gattttgtgg gggctctgtt 132780
 cactgtgagg atattgtact aatgggtgtat gtatataccca cagtgacaca gcccattcc 132840
 caaaggcccta ctgcaaaccgc attccacttc tggggctgag gggctggggg agcgtctgg 132900
 aaatagggtt caggggtgtc catcaatgcc caaaaacgcac cagactccccc tccatacatc 132960
 acacccacca gccagcgagc agagtaaaca gaaaatgaga agcaagctgg ggaagcttc 133020
 acaggccccca aggaaagagc ttggcggtt gtgtaaagagg ggtatcgccc agagccttag 133080
 caggcccttt tgctgtttctt gctttctgt gcagaggtt ccataaaactg gtgttcgaga 133140
 tcaatggctg ggagtggcc caggaggaca gcgtgggaag agcacaggga aggaggagca 133200

gccgctatcc tacactgtca tcttcgaaa gtttgccttg tgcccacact gctgcatacat 133260
 gggatgctta acagctgatg tagacacagc taaagagaga atcagtgaga tggatttgca 133320
 gcacagatct gaataaaattc tccagaatgt ggagcagcac agaageaagc acacagaaag 133380
 tgcctgatgc aaggacaaag ttcaatggc accttcagac attgctgctg ggcacagaca 133440
 ctctgaaaag ccctggcagg aactccctgt gacaaagcag aaccctcagg caatgccagc 133500
 cccagagccc tccctgagag cctcatggc aaagatgtc acaacagggtg tttctcata 133560
 ccccaaactg agagcaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acaggcaat aaacgatggc 133620
 aggttcatga aatgcacacc cagacagcca caagcacaaa agtacagggt tataagcgac 133680
 tctggtttag ttcatgacaa tgctgagtaa ttggagtaac aaagtaaact ccaaaaaata 133740
 ctttcaatgt gatttcttct aaataaaatt tacaccctgc aaaatgaact gtcttcattaa 133800
 gggatataatt tcccagttttag aaaaccataa agaaaaccaa gaaaaggatg atcacataaa 133860
 cacagtggc gttacttctg ctggggagg aagagggtat gaacttagat acacagggtg 133920
 ggcaagtctc ctaacaagaa cagaacgaat acattacagt accttggaaa cagcagttaa 133980
 acttctaaat tgcaagaaga ggaaaatgca cacagtgtg ttttagaaaat tctcagtcca 134040
 gcactgttca taatagcaaa gacattaacc caggtcgat aaataagcga tgacacaggc 134100
 aattgcacaa tgatatacagac atatatttag tatatgagac atcgatgtg tatccccaaa 134160
 taaacgactt taaagagata aagggtgtat gtgtggtgc attcacctcc ctggatccc 134220
 cggacagggtt gcaggctcac tgcacggcag ggcaggcggg tacctgctgg cagttcctgg 134280
 ggcctgatgt ggagcaagcg cagggccata tatccggag gacggcacag tcagtgaatt 134340
 ccagagagaa gcaactcagc cacactcccc aggccagagcc cgagagggtc gcccacgcac 134400
 agggaggcag agcccagcac ctccgcagcc agcaccaccc gogcacgggc caccacctt 134460
 caggcacaga gtgggtgctg agaggagggg cagggacacc aggcagggtg agcaccacca 134520
 gaaaactgca gacgcctcac acatccaccc cagccctcccc tgacccggac ctcactggcc 134580
 tgggcctcac ttaacctggg cttcacctga cttggccctc acctgacttg gacctcgct 134640
 gtcccaagct ttacctgacc tgggcctcaa ctcacctgaa cgtctccatg cctgggttta 134700
 acctgtcctg gaactcaccc ggcctggct tccctgacc tggacccatg ctggcctggg 134760
 cttcacctgg cttggccctc acctgacccg gacccatctt ggcctggacc tcacccggcc 134820
 tggacttcac ctggcctggg cttcacctga cttggccctc acctggccctc gggcctcacc 134880
 tgcacccgtt ccaggcttgc ctggagccctg agtagcactg aggggtgcaga agctcatcca 134940
 gggttgggaa atgactctag aagtccca catctgaccc ttctgggtgg aggccagctgg 135000
 tggccctggg aatataaaaaa tctccagaat gatgactctg tgatttggg gcaacttatg 135060
 aacccgaaag gacatggcca tgggggtggg agggacatag ggacagatgc cagcctgagg 135120
 tggagcctca gacacagggtt gggcacggac actatccaca taagcgaggg atagacccga 135180
 gtgtccccac agcagacccg agaggcgtgg gcccacagcc tccctcaga gcccctgtgc 135240
 cttccctggt cagccctggc catcccgatg ttcctccaggc ctggggtag gtttagaatg 135300
 aggtctgtgt cactgtggta ttacgatatt ttgactgggtt attataacca cagtgtcaca 135360
 gagtccatca aaaacccatg cctggaaatg tccctccaca gcccctccca tggggccctg 135420
 ctgcctccctc aggtcagccc cggacatccc gggttcccc accacagggtt 135480
 ggtgagggtt gtgtcactgt ggtattacta tgggttcgggg agttattata accacagggtt 135540
 cacagagtcc atcaaaaaacc catccctggg agcctccccc cacagccctc cctgcagggg 135600
 accggtaatgt gccatgttag gatccatgtc gaggagacag caccatgggt atgggtggcta 135660
 ccacacgggtt gcaaggctgtg accccaaaccc gcaaggccagc aggccacgtg gacaggcccg 135720
 tgactgacca cgctgggttc cagccctggc gcccctggaga tcatgaaaca gatggccaag 135780
 gtcacccctac aggtcatacc gatctggctc cgggggtct gcatcgctgc tccctccca 135840
 acgocagttcc aatgggaca gggacggcct cacagccacca tctgctgcca tcaggccagc 135900
 gatcccaaaaaa gcccctccct caaggctggg cacatgtgtg gacactgaga gcccctat 135960
 ctgagtaggg gcaccaggag ggaggggctg gcccctgtca ctgtccctgc cccctgtggc 136020
 cctggccctgc ctggccctga cacctgagcc ttcctgggtt catttccaag acagaagaca 136080
 ttcctggggaa cagccggagc tggggctgc tcatctgtcc cggccgtccct gaggctgtct 136140
 cattttccaga ctcacccggg gaagccaaaca gaggactcgc tccctccat cagagacaaa 136200
 gaaccttcca gaaatccctg ctcctccccc cagtggacac cctcttccag gacactccctc 136260
 agtggcatca cagccggctg agatccccag gacgcagcac cgctgtcaat agggggccca 136320
 aatgcctgga ccaggccctg cgtggaaag gctctggcc acactcgccg tttttgtgaa 136380
 gggccctccct gctgtgtgac tacagtaact accatagtgta tgaacccagt ggcacaaaact 136440
 ggctggaaac ccaggccctg tgcacccgtt ctagctggta gctctccagg agcacaagag 136500
 ccggggcccaa gatccatgtc ccagccctc agcctctagg gacacccctggg tcatctcagc 136560
 ctggggctgtt gcccctgcaca ccatcttccct cccaaataggg gttcagagg gtcctgaggt 136620
 gacccctactc atgaccacag gtgacccgtgc cttccctgc cagctataacc agaccctgtc 136680

ttgacagatg ccccgattcc aacagccaat tcctgggacc ctgaatagct gtagacacca 136740
gcctcattcc agtacctcct gccaattgcc tggattcccc tcctggctgg aatcaagaag 136800
gcagcatccg ccaggctccc aacaggcagg actcccgac acccttcctt gagaggccgc 136860
tgtgtcccg aggcccaggc cctggacagt tcccctcacc tgccactaga gaaacacctg 136920
ccattgttgtt ccccacctgg aaaagaccac tcgtggagcc cccagcccc ggtacagctg 136980
tagagacagt cctcgaggcc cctaagaagg agccatgccc agttctgccc ggacctctgg 137040
ccagggccgac aggagtggac gctggagctg ggcccacact gggccacata ggagctcacc 137100
agtgagggca ggagagcaca tgccggggag cacccagctt cctgtgtacc agagggccctg 137160
cccagagccc aggaggctgc agaggtctt ccagggagac actgtgcatt tctggtaacct 137220
aagcagcccc ccacgtcccc agtccctgggg gcccctggct cagctgtctg ggacctccct 137280
gctccctggg aagctcctcc tgacagcccc gcctccagg ccaggtgtgg ttattgtcag 137340
gcgatgtcag actgtgtggg atatagtggc tacgattacc acagtgtgc cgcccatagc 137400
agcaaccagg ccaagtagac aggccctgc tgccgagccc caggtatcca cttcacctgc 137460
ttctcctggg gctctcaagg ctgctgtctg tcctctggcc ctctgtgggg agggttccct 137520
cagtgggagg tctgtgtcc agggcaggga tgatttagat agaaatcaaa ggctggcagg 137580
gaaaggcage ttcccgcctt gagaggtgca ggcagcacca cggagccacg gagtacacaga 137640
gccacggagc cccattgtg ggcatttgag achtgtgtgc ccccgccagg cccagccctg 137700
atgggaaagg ctgtccccat ccacagcccc ggtcccacagg gcagggggca cagaagctgc 137760
caggtgtcc tctatgatecc tcatccctcc agcagcatcc cctccacagt ggggaaaactg 137820
aggctggag caccacccgg cccctggaa atgaggctgt gagccacagc achtggggcca 137880
gagcaactgtg achtacccggg cagtagctgg ctgcaggat cagccagaga tgccaaaccc 137940
tgagtgacca gcctacagga ggatccggcc caccacggc cactogatta atgtcaacc 138000
ccctggccctg gagacccctt ccagtaccac cagcagctca gcttctcagg gcctcatccc 138060
tgcaaggaag gtcaaggggct gggctgcca gaaacacagc accctcccta gcccctggeta 138120
agacaggggtg ggcagacggc tggacgggg acatattgtt gggcatttc tcaactgtc 138180
ttctgggtgg tagctctgac aaaaacgcag accctgcdaa aatccccact gcctcccgct 138240
aggggtggc ctggaatccct gctgtcttag gaggctgtc acctccagg tggctccgtc 138300
cccagtccca gggcgagagc agatcccagg caggctgttag gctggagggc caccctgtcc 138360
cttgcggggg ttgaatgcag gtgccaagg cagggaaatgg catgagcaca gggatgaccg 138420
ggacatgccc caccagagtg cgcccttcc tgctctgcac cctgcaccccc ccaggccagc 138480
ccacgacgtc caacaactgg gcctgggtgg cagccccacc cagacaggac agacccagca 138540
ccctgaggag gtcctgcccag ggggagctaa gagccatgaa ggagcaagat atggggcccc 138600
cgatacagggc acagatgtca gctccatcca gacccacccc gcccacaccc tgagaggaac 138660
gtctgtctcc agcctctgca ggtcgggagg cagctgaccc ctgacttgga cccctattcc 138720
agacaccaga cagaggcgcg gggcccccag aaccagggtt gagggacgcc cctgtcaaagc 138780
cagacaaaac caaggggtgt tgagcccgac aaggaaaggc ccccaaaacag accaggaggt 138840
ttctgaaggt gtctgtgtca cagtggttga tagcagcagc tggtaaccaca gtgacactca 138900
cccagccaga aacccttattcc caagtcagcg gaagcagaga gagcaggag gacacgttta 138960
ggatctgaga ctgcacctga caccctggcc agcagacgtc tccctccag ggcacccac 139020
cctgtctgc atttctgcaa gatcaggggc gcctgaggg ggggtctagg gtgaggagat 139080
gggtccctg tacaccaagg aggagttagg caggtcccgac gcactctccc cattgaggt 139140
gacctgccc gagagtccctg gggccacccc acacacccgg gccaatgtg tgcaggccctc 139200
gggtctgtg ggttcccgtagctggggc tcaactgtc caccacacac ctaaaatgag 139260
ccacagccctc cggagcccccc gcaggagacc ccccccacaa gcccaccccc caccctaggag 139320
gccccagagc tcagggcgcgc cctgcggatt cgaacacggc cccgatcaca ggggtataa 139380
ccggaaccac cactgtcaga atagctacgt caaaaactgt ccagtgccca ctgcccggagg 139440
cccccccgaga gagggcagca gccactctga tcccatgtcc tgccggctcc catgacccccc 139500
agcacgcggc gccccacagt gtccccactg gatggagga caagagctgg gatccggc 139560
gggtcccccc aggggcttga tgcacatccctt ctgcccgtggc tccagtgccc ctggctggag 139620
ttgacccttc tgacaagtgt cctcagagag acaggcatca cccgcgcctc ccaacatcaa 139680
cccccccgagc cacaggcaca aaccctccat ccagagccaa ctccaggagc agagacaccc 139740
caataccctg ggggaccccg accctgtatga ctccccactg gaattcgccg tagatccac 139800
caggacccaa gaccctgcct ctgcctctgt ccctcaactca ggacctgctg cccggccagg 139860
ccttgggagc agacttgggc tttagggaca ccagtggtac cccgacccctt accaggacgc 139920
agacccttcc ttcccttcctt ggggacggcac agactttggg gtctggggcca ggaggaactt 139980
ctggcaggcgc gccaaggcaca gaggccacag gctgaggtgg ccctggaaag acctccagg 140040
ggtggccact ccccttcctc ccagctggac cccatgtccct ccccaagata agggtgccat 140100
ccaaggcagg tgctcccttgg agccccattc agactcctcc ctggaccccca ctggccctca 140160

gtcccagctc tggggatgaa gocaccacaa gcacaccagg cagcccaggc ccagccaccc 140220
 tgcagtgcac aagcacacac tctggagcag agcagggtgc ctctgggagg ggctgagctc 140280
 cccacccac cccccacctgc acaccccaacc caccctgtcc cagggctct gcaggaggt 140340
 cagagcccca catgggttat ggacttaggg tctcaactcac gtggctccca tcatacgatgta 140400
 aggggcctca agccccaggtt cccacagcag cgcctgtcgc aagtggaggc agaggccca 140460
 gggccaccct gacctggtcc ctgaggttcc tgcagcccaag gctgccctgc tgtccctggg 140520
 aggccctggc tccaccagac cacaggttcca gggcaccggg tgccaggagcc acccacacac 140580
 agctcacagg aagaagataa gctccagacc cccaggccca gaacctgcct tcctgtact 140640
 gcttcctgcc ccagacctgg gcgcctccca cctgtccactt acacacaggc caggaagctg 140700
 ttccccacaca gaacaacccc aaaccaggac cgcctggcac tcaggtggct gccatttcct 140760
 ttcctatttgc tcccccagcgc ctctgtcctc cctggttcct cttcggggg aacagcctgt 140820
 gcagccagtc cctgcagccc acaccctggg gagacccaaac cctgcctggg gcccctccaa 140880
 ccctgctgct cttaactgcac acccagaaaa ctctgggtc ctgtccctgc agtccctacc 140940
 ctggctcctca cccagacccc tggatcactac tccagacacc cctcccaggc aaaccctgca 141000
 cctgcaggcc ctgtcctctt ctgtcgctag agcctcaggta ttcctccctt gtgcacac 141060
 cctaccttctt cctgcacca actctaactc ttcttcctcctt ggagcccttg agccatggca 141120
 ttgaccctgc ctcacccacca cccacagccc atgcctcact cttcctctg gccactccga 141180
 ccccgcccccc ttcaggccca agccctggta ttccaggagc aaaggtcact ccaagtctt 141240
 cccaggcagg cctgggtctt tgccctcaact tcccggttac acgggagcct cctgtgcaca 141300
 gaagcaggga gctcaggccct tccacaggca gaaggcactg aaagaaaatcg gcctccagca 141360
 ccttgacaca cgtccgcccct tggatcactac tggccgcacc tgccaggagg ctccgcactc 141420
 cctctaaaga caagggtatcc aggcagcagc atcagggag aatgcaggc tcccagacat 141480
 cccagtcctc tcacaggcctt ctccctggaa gagacctgca gccaccacca aacagccaca 141540
 gaggctgctg gatagtaact gatgtcaatga cgcacactgaa gggcaggggg gcaagtggcc 141600
 ggagccata ccataggac agagaccagg cgctgacatc cgcagctctt caatggtggc 141660
 cccataaacac accttagaaa cataacacac ccacagcccc accttggaaaca gggcagagac 141720
 tgctgagccc ccagcaccag ccccaagaaa caccaggcaa cagtatcaga gggggctccc 141780
 gagaaagaga ggaggggaga ttccttcact catcaaatgc ttcccttgac caaaaacagg 141840
 gtccacgca ctcctcccttgc acaaaggagg agcccttat acagactgg gtcagatgc 141900
 ctctctgaga caccctgagt ttcaagacaac aacccgctgg aatgcacatg ctcagcagg 141960
 gaacagacca aagccagcaa aaggacactc ggtgacacca gttagggacag gaggattttg 142020
 tgggggctcg tggatcactgtg aggatattgt agtgggtggta gctgctactc ccacagtgc 142080
 acagacccat tcccaaagcc ctactgcaccc cacacccact cctggggctg aggggctggg 142140
 ggagcgtctg ggaagtaggg tccagggggtg tccatcaatg tccaaaatgc accagactcc 142200
 cccgccaaaca ccacccccc accccacccagcag cagggtaaac agaaaaatgag aggctctggg 142260
 aagcttgcac aggcccccaag gaaagagctt tggccgggtgt gcaagaggggg atgcaggcag 142320
 agcctgagca gggcccttttgc ctgtttctgc ttccctgtgc agagagttcc ataaacttgt 142380
 gttcaagatc agtggctggg aatgagccca ggaggcactg ctgtgggaag agcacaggga 142440
 aggaggagca gcccgtatcc tacactgtca tctttcaaaa gtttgccttg tgaccacact 142500
 attgcatcat gggatgctta agagctgtatg tagacacagc taaagagaga atcagtggaa 142560
 tgaatttgca gcatagatct gaataaaactc tccagaatgt ggagcactgac agaagcaaac 142620
 acacagaaag tgcctgtatgc aaggacaaag ttcaagttttgc accttcaggc attgtctgt 142680
 ggcacagaca ctctgaaaag ctttgcagg atctccctgc gacaaagcag aaccctcagg 142740
 caatgccagc cccagagccc tccctgagag cgtcatgggg aaagatgtgc agaacagctg 142800
 attatcatag actcaaactg agaacagagc aaacgtccat ctgaagaaca gtcaaataag 142860
 caatggtagg ttcatgcaat gcaaaacccag acagccaggc gacaacagta gagggctaca 142920
 ggcggcttttgc cgggttgcattt catgacaatg ctgagtaattt ggagtaacag agggaaagccc 142980
 aaaaaataact ttaatgtga ttcttcctaa ataaaattta caccaggcaa aatgaactgt 143040
 cttcttaagg gataaaactt cccctggaaa aactacaagg aaaattaaga aaacgatgt 143100
 cacataaaaca cagttgtgt tacttctact ggggaaggaa gagggatgaa gctgagacac 143160
 acagagtccg caagtctcca agcaaggcaca gaacgaatac attacagttac cttgaatata 143220
 gcagttaaac ttctaaatgc caagaacagg aaaatgcaca cagctgtgtt tagaaaattc 143280
 tcagttccaggc actattcata atagcaaaga cattaacca gtttggataa ataaatgt 143340
 acacaggcaa ttgcacaatg atacagacat acatggatgta catgagacat cgatgtatg 143400
 tccccaaaga aatgacttta aagagaaaag gcctgtatgt tggtggcact cacctccctg 143460
 ggatccccgg acaggttgca ggcacactgt gtggcaggcaggc aggctggtac atgctggcag 143520
 ctccctgggc ctgtatgttca gcaagcgcag ggctgtatac ccccaaggat ggcacagtc 143580
 gtgaatttca gagagaagca gctcagccac actgcccagg cagagccca gaggacgccc 143640

cacgtacagg gaggcagagc ccagctcctc cacagccacc accacctgtg cacggggcac 143700
 caccttcag gcacagatg ggtgtcgaga ggaggggcag ggacaccagg cagggtgagc 143760
 acccaagagaa aactgcagaa gcctcacaca tccaccttag cttccccctga cttggaccc 143820
 accttggctcg gacctcacct ggcctggcc tcacctgacc tggacccatc cttggctgg 143880
 cttcacctga cttggaccc accttggctc cggcctcacc tgccacctgt ccaggcttgc 143940
 ctggAACCTG agtagactg aggctgcaga agctcatcca gggTTGGGA atgactctgg 144000
 aactctccca catctgaccc ttctgggtgg aggcatctgg tggcccttggg aatataaaaa 144060
 gccccagaat ggtgcctgcg tgatttgggg gcaattttatg aacccgaaaag gacatggcca 144120
 tggggTGGGT agggacatag ggacagatgc cagcctgagg tggagccctca ggacacatgt 144180
 ggacgcggac actatccaca taagcgaggg acagacccga gtgttccctgc agtagacctg 144240
 agagcgtgg gcccacagcc tccctcggt gcccctgtgc ctccctcagg cagccctgga 144300
 catcccggtt ttccccaggc cagatggtag gtttgaagtg aggtctgtgt cactgtggta 144360
 ttatgattac gtttggggga gttatcgta tacccacagc atcacacggc ccatcagaaa 144420
 cccatgccac agccctcccc gcaggggacc gccgcgtgcc atgttacgtat ttgtatcgag 144480
 gacacagcgc catgggtatg gtggctacca cagcagtgcg gcccattgacc caaacacaca 144540
 gggcagcagg cacaatggac aggcctgtga gtgaccatgc tgggctccag cccgcaggcc 144600
 ccggagacca tggaaacagat gccaaggatc accccacagt tcagccagac atggctccgt 144660
 ggggtctgca tggctgtgc cctctaacac cagcccaat ggggacaagg ccaacccac 144720
 attaccatct cttgtgtcc acccagtggt cccagaagcc cttccctcat ggctgagcca 144780
 catgtgtgaa ccctgagagc accccatgtc agagtagggg cagcagaagg gggggctgg 144840
 ccctgtgcac tggccctgca cccatggtcc ctggctgtcc tggccctgac acctgagcct 144900
 cttctgatgtc atttctaaga tagaaagacat tccctgggac agccggagct gggcgtcgct 144960
 catcccgccc gcccgtcctg agtccctgtt gtttccagac ctcaccagg aagccaaacag 145020
 aggactcacc tcacacagtc agagacaaaag aacccctccag aaatccctgt ctcactcccc 145080
 agtggcacc ttcttccagg acattctcg gtgcacatcac agcaggcacc cacatctgga 145140
 tcaggacggc ccccaagaaca caagatggcc catggggaca gcccacaac ccaggccttc 145200
 ccagacccctt aaaaggcgtc ccacccctg cacctgcccc agggctaaaa atccaggagg 145260
 cttgactccc gcataccctc cagccagaca tcacctcagc cccctcctgg aggggacagg 145320
 agcccccggag ggtgagtcag accccacctgc ctcgatggc aggeggggaa gattcagaaa 145380
 ggcctgagat ccccaaggacg cagcaccact gtcaatgggg gcccacagacg cttggaccag 145440
 ggcctgcgtg gaaaaggccg ctggggcacac tcaggggctt ttgtgaagg cccctcctac 145500
 tgtgtgacta cggtgactac cacagtgtatg aaacttagcag caaaaactgg ccggacaccc 145560
 agggaccaatg cacacttctc agcttggagc tctccaggac cagaagatgc aggtctgagg 145620
 gttttgtagec agaccctcgg cctctaggaa caccctggcc atcacagcgg atgggctgtt 145680
 gccccacatg ccatctgtcc caaaacagggg cttcagaggg ctctgagggtg acttcactca 145740
 tgaccacagg tggccctggcc cttccccccgc cagctacacc gaaccctgtc ccaacagctg 145800
 ccccaagtcc aacagccaaat tccctggggcc cagaattgtgt gtacacacca gcctcggtcc 145860
 agcacctctt gccaatttggc tggattcaca tccctggctgg aatcaagagg gcagcatccg 145920
 ccaggtctccc aacaggcagg actcccgac accctctct gagaggccgc tgggttccgc 145980
 agggccaggc cctggacagt tccctcacc tggcactaga gaaacacctg ccattgtcg 146040
 ccccaacctgg aaaagaccac tgggtggagcc cccagccccca ggtacagctg tagagagact 146100
 ccccaaggaa tctaagaagg agccatgcgc agttctgcgg ggaccctcgcc cagggccgac 146160
 aggagtggac actggagctg ggccccacact gggccacata ggagctcacc agtgaggcga 146220
 ggagagcaca tggccggggag caccctggc cttgtgtacc agaggccgt cccagagccc 146280
 aggaggctgc agaggccctt ccagggggac actgtgtcatg tctggccctt gaggcagcccc 146340
 ccacgtcccc agtccctgggg gcccctggca cagctgtctg gaccctccctt gttccctggg 146400
 aagctctccc tgacagcccc gcctccagg tttttttttt ggggtgtcg 146460
 actgtgtgtgg atacagctat gtttaccaca tgggtgtcg ccatagcgc aaccaggcga 146520
 agtagacagg cccctgtgtt gcaggccccag gcctccactt cacctgttcc tccctggggct 146580
 ctcaaggtaa ctgttgtctg tactctggcc tctgtgggg gggttccctc agtgggaggt 146640
 ctgttgtccaa catcccgagg cctcatgtct gcacggaaagg ccaatggatg ggcaaccc 146700
 catgcggcgg ctaagatagg tggggcagcc tggcggggggc cagttacatac tgggtgggtg 146760
 tctgtactg tggcttagtgg ggcactggctt cccaaacaaac gcaatggatg cccaaatccc 146820
 cacagccctcc cctgttaggg gctggcttga tccctgtccag tccatggagg ctgtgtaccc 146880
 ccagaatgtc tccgtccccca gttccaggggc gagagcagat cccaggccgg ctgcagactg 146940
 ggaggccacc ccctcccttcc cagggttccac tggaggtgac caaggtagga aatggccta 147000
 acacagggat gactgcgcac tccccaaca gaggcagccc cttctgtctc tggatccccgc 147060
 acccccccagg ccagtccacg aaaaccaggg cccacacatca gagtcactgc ctggcccgcc 147120

cctggggcgg acccctcagc ccccacccctg tctagaggac ttggggggac aggacacagg 147180
 cccttcctt atggttcccc cacctgcctc cggccgggac ccttgggtg tggacagaaa 147240
 ggacacctgc ctaattggcc cccaggaacc cagaacttct ctccaggac cccagcccga 147300
 gcacccctt acccaggacc cagccctgcc cctccctccc tctgtctcc tctcatcacc 147360
 ccatggaat coggatccc caggaagcca tcaggaaggg ctgaaggagg aagcggggcc 147420
 gtgcaccacc gggcaggagg ctccgtctc gtgaacccag ggaagtgcac gcctcctaga 147480
 gggtatggtc caccctgcct ggggtctcca ccgtggcagg ctgcgggaa ggaccaggga 147540
 cggtgtgggg gagggctca ggcctgcgg gtgtctctc atcttcggtg agcctcccc 147600
 ttcacccacc gtcccgccca ctcctctcc accctggctc cacgtcttcc acaccatct 147660
 gagtccattac tacaccagag ccagcaaaggc cagtgcagac aaaggctggg gtgcaggggg 147720
 gctgccaggc cagttcggg gagggaaagga tggagggagg ggaggtcagt gaagaggccc 147780
 cttccctg ggtccaggat ctcctctgg gaccccccga tcccatcccc tccctggctt 147840
 gggaggagaa gcaggatggg agaatctgtc cgggaccctc tcacagtggaa atatccccac 147900
 agcgctcag gccagaccca aaagccctc agtgacccct ccactgcagt cctgggctg 147960
 ggttagcagcc ctcctccacag aggacagacc cagcaccccg aagaagtctt gccaggggg 148020
 gctcagagcc atgaaagagc aggatatggg gtcccccata caggcacaga cctcagctcc 148080
 atccaggccc accgggaccc accatggag gaacacctgt ctccgggtt tgaggtagct 148140
 ggcctctgtc tcggacccca ctccagacac cagacagagg ggcaggcccc cccaaaccag 148200
 ggttgaggga tgatccgtca aggacagaca gaccaagggg cactgacccc agcaagggg 148260
 ggctccaaa cagacgagga gtttctgaa gtcgtctgtc tcaacagtgg gtatagcagt 148320
 ggctggtacc acagtgcacac tcgcccaggcc agaaaaccccg tcccaagtca gcgaaagcag 148380
 agagagcagg gaggacacgt ttaggatctg aggccgcacc tgacacccag ggcagcagac 148440
 gtctccctc cagggcaccc tccaccgtcc tgcgtttctt caagaatagg ggcggcctga 148500
 gggggtccag ggcaggcga tagtccccctt ctaccccaag gaggagccag gcaggaccgg 148560
 agcaccgtcc ctattgagcc tgacctgccc agacggccct gggcccaccc cacacacccgg 148620
 ggcggaatgt gtgcaggccc cagttctgt ggggtttccg ctactgggg ccccccagtgc 148680
 tcaccccaaca cctaaagcga gcccagectt ccagacccccc ctaagcatcc cccgcccagg 148740
 agcccagccc ctgcccccac ccaggaggcc ccagagctca gggccctgg tcggattctg 148800
 aacagccccc agtcacactg ggtataactg gaacgaccac cgtgagaaaa actgtgtcca 148860
 aaactgactc ctggcagcag tcggaggccc cggcagagag gggagcagcc ggcctgaacc 148920
 catgtctgc cggttcccat gaccccccaga acccagagcc ccacgggttc cccgttggat 148980
 aatgaggaca agggctgggg gtcgggtgg tttgcggcag ggacttgate acatccttct 149040
 gctgtggccc cattgcctct ggctggagtt gacccttctg acaagtgtcc tcagaaagac 149100
 agggatcacc ggcacccccc aatatcaacc ccaggcagca cagacacaaa ccccacatcc 149160
 agagccaact ccaggagcag agacacccca acactctgg ggaccccaac cgtataact 149220
 ccccaactgga atccggccca gagtctacca ggacccaaagg ccctgccttg tctctgtccc 149280
 tcactcaggg ctcctgcag ggcgagcgtc tgggagcaga ctgcgtctt ggggacacca 149340
 ctgtggggccc caactttgt gaggccactg acccttcctt ctttgcctgg ggcagcacag 149400
 actttgggtt ctggcagggg aagaactact ggctgggtgc caatcacaga gccccccaggc 149460
 cgagggtggcc ccaagaaggc ctcaggagg tggccactcc acttcctccc agctggaccc 149520
 caggtectcc ccaagatagg ggtccatcc aaggcaggcc ctccatggag ccccttcag 149580
 acttcctccc ggacccactt ggacccactg ccctgcctg ggaatgcagc caccacaagg 149640
 acaccaggaa gcccaggccc agccacccctg cagtggccaa gcccacactc tggagcagag 149700
 caggggtgcgt ctgggagggg ctaacctccc cccccccac ccccccattctg cacacagcc 149760
 cctaccactg cccagacccct ctgcaggagg gccaaggccac catgggtat ggacttaggg 149820
 tctcactcac gtgcctcccc tcttggaga agggggctca tgccagatc cctgcagcac 149880
 tagacacago tggaggcagt ggccccaggg ccaccctgac ctggcatcta aggctgctcc 149940
 agccccagaca gcaactggctt tcttggaaag cctgggtctcc accagaccac aggtccagg 150000
 cacagccccc aggagccacc cacacacago tcaacaggaag aagataagct ccagacccca 150060
 gggcgggacc tgccttcctg ccaccactt cacacaggcc agggagctgt tcccacacag 150120
 atcaacccca aaccgggact gcctggact agggtcactg ccattccctt ctccattccc 150180
 tccctggcc tctgtgtcc tcttgcctgg ggaacaccctt gtgcagcccc tccctgcagc 150240
 ccacacgctg gggagacccc accctgcctc gggcctttt tacctgctgc acttgccggc 150300
 cacccaaaca accctgggtt cgtgaccctg cagtgcctc acctgatctgc aaccagaccc 150360
 ctgtccctcc ctctaaacac ccctccagg ccaactctgc acctgcaggc cctccgctt 150420
 tctgccacaa gagectcagg ttttcttacc tggcccccacc ccctaaccctt tccctgcac 150480
 aacttgagtt ttcctctcc tggagccctt gagccatggc actgaccctt cactccacc 150540
 cacacactgc ccatgcaccatcc accttcctcc tggacactct gaccccgctc ccctccctt 150600

cagacccggc cctggtattt ccaggacaaa ggctcacca agtctcccc atgcaggccc 150660
 ttgcctcac tgcctggta cacgggagcc tcctgtgcgc agaaggcagg agctcagctc 150720
 ttccacaggc agaaggcact gaaagaatc agcctccagt gccttgacac acgtccgcct 150780
 gtgtctcta ctgcctgcac ctgcagggag gtcggcact ccctctaaag atgagggatc 150840
 caggcagcaa catcacggga gaatgcaggg ctcccagaca gcccagccct ctgcagggcc 150900
 tctcctggga agagacctgc agccaccact gaacagccac ggaggctcgat ggatagtaac 150960
 cgagtcagt accgacctgg agggcagggg agcagtgaac cggagccat accataggga 151020
 cagagaccag ccgctaatacat cccgagccccc tcactgggg cccagaaca cccctggaa 151080
 agagaacaga cccacagtcc cacctggAAC agggcagaca ctgctgagcc cccagcacca 151140
 gccccaaagaa acactaggca acagcatcag agggggctcc tgagaaagag aggaggggag 151200
 gtctcctca ccatcaaatacg ctcccttga cccaaaaacag ggtccacgca actcccccag 151260
 gacaaggag gagccccctg tacagactg ggctcagagt cctctctgag acaggctcg 151320
 tttcagacaa caacccgctg gaatgcacag tctcagcagg agagccaggc cagagccagc 151380
 aagaggagac tcggtgacac cagtctcctg tagggacagg aggatttgt gggggtttgt 151440
 gtcactgtga gcatattgtg gtgggtactg ctattccac agtgacacaa cccattctt 151500
 aaagccctac tgcaaacgca cccactcctg ggactgaggg gctgggggag cgtctggaa 151560
 gtatggcta ggggtgtcca tcaatgccc aaatgcacca gactctcccc aagacatcac 151620
 cccaccaggc agtggcaga gtaaaacagaa aatgagaagc agtgggaag cttgcacagg 151680
 ccccaaggaa agagcttgg caggtgtgca agagggatg tggcagagc ctcagcagg 151740
 cctttgctg tttctgttt cctgtgcaga gagttccata aactggatt caagatcaat 151800
 ggctgggatg gagcccgagg ggcacgtgtg ggaagagcac agggaaaggag ggcagccgc 151860
 tatccacac tgcacatctt tgaaagtttgc cccatgtgc atcatgggat 151920
 gcttaacagc tgatgttagac acagctaaag agagaatcag tgaaatgcac ttgcagcaca 151980
 gatctgaata aatccctccag aatgtggagc agcacagaa caagcacaca gaaagtgcct 152040
 gatgccaagg caaagtccatg tgggcaccc caggcattgc tgctggcagc agacactctg 152100
 aaaagcactg gcagggactg cctgtgacaa agcagaaccc tcaggaatg ccagccctag 152160
 agcccttcct gagaacctca tggcaaaaga tgcgtgcac agctgtttgt catagcccc 152220
 aactatgggg ctggacaaag caaacgtcca tctgaaggag aacagacaaa taaacgtgg 152280
 caggttcatg aaatgcaaac taggacagcc agaggacaaac agtagagagc tacaggcggc 152340
 tttgcgttg agttcatgac aatgctgagt aattggagta acagagggaaa gccccaaaaaaa 152400
 tacttttaat gtgatttctt ctaaaaaaaa ttacaccccg gaaaaatgaa ctatcttctt 152460
 aagggataaa ctttccccctg gaaaaactat aaggaaaatc aagaaaaacga tgatcacata 152520
 aacacagtgg tggttacttc tactggggaa ggaagagggt atgagctgag acacacagag 152580
 tcggcaagtc tcctaacaag aacagaacaa atacattaca gtaccttgc aacagcagg 152640
 aaacttctaa atcgcaagaaa gaggaaaatg cacacacccgt tggttagaaa attctcagtc 152700
 cagcactgtt cataatagca aagacattaa cccagggtgg ataaataagc gatgacacag 152760
 gcaattgcac aatgatacag acatacattc agtatatgag acatcgatgatgatc 152820
 aagaaaatgac tttaaagaga aaagggctga tgcgtgtgg caatcaccc cctggcattc 152880
 cccggacagg ctgcaggctc actgtgtggc agggcaggca ggcacctgct ggcagctcc 152940
 ggggcctgat gtggagcagg cacagagctg tatatccccca aggaaggtac agtcagtgc 153000
 ttccagagag aagcaactca gccacactcc ctggccagaa cccaaatgac acacccatgc 153060
 acagggaggc agagccacgc acctccgcac ccaccaccc ctcgcacgg gccaccac 153120
 tgcaggcaca gagtggtgc tgagaggagg ggcaggagca ccaggcaggg tgacccccc 153180
 gaaaaaaactg cagaaggcctc acacatccac ctcagccctc cctgacccctg acctcacctg 153240
 gcctggccct cacctgaccc ggacccatc tggctggc ttacacttgc ctggcttca 153300
 cctgacccctg acctcacctg gcctggcc tcacactggc tggcttgc acctccctgg 153360
 cttcacctga cctggaccc acctggccctg ggccctcacct gacctggacc tcacactggc 153420
 tggcttcaac ctggctggc ttacacttgc cctggcttc acctgacccctg gacccatgc 153480
 ggcctggct tcacctgaccc tggacccatc ctggctccgg gcctcacctg cacctgcctc 153540
 aggtcttgc ggggtggtag tagactgag gctgttaggg ctcacccagg gttggggat 153600
 gactctgcaa ctctcccaca tctgacccctt ctgggtggag gcacccctgg gcccaggaa 153660
 tataaaaaagc cccagaatga tgcctgtgtg attttggggc aatttatgaa cccgaaagga 153720
 catggccatg ggggtggtag ggacactggtag gacagatgtc agcctgagg gacccatgc 153780
 gacacagggtg ggcacccatc gttccaccc aacgcggggc cagacccggc tgcacccctgc 153840
 gtagacccatg gacccatgggg cccacccatc cccctgggg ccctgctgcc tcctcaggatc 153900
 agccctggac atcccggtt tcccccaggcc tggcggtagg tttgaatgtgaa ggtctgtgtc 153960
 actgtggat tactatgata gtagtggta ttactaccac agtgcacag agtccatcaa 154020
 aaactcatgc ctgggaggct cccaccacag ccctccctgc gggggaccgc tgcatgccgt 154080

gttaggattt tgatcgagga cacggcgcca tgggtatgtt ggctaccaca gcagtgcagc 154140
 ccatgaccca aacacacggg gcagcagaaa caatggacag gcccacaagt gaccatgatg 154200
 ggctcagcc caccagcccc agagaccatg aaacagatgg ccaaggtcac octacagggtc 154260
 atccagatct ggctccaagg ggtctgcata gtcgtgcacccc tcccaacgcc aaaccagatg 154320
 gagacaggggc cggccccata gcaccatctg ctggcgccca cccagcagtc ccggaaagcc 154380
 ctcccgtaac gctggccac gtgtgtgaac cctgcgagcc cccatgtca gagtagggc 154440
 agcaggaggg cggggctggc cctgtcact gtcactgccc ctgtggtccc tggcctgcct 154500
 ggcctgaca cctgagcctc tcctgggtca tttcaagac attcccaggg acagccggag 154560
 ctgggagtcg ctcatcctgc ctggcggtcc tgagtcctgc tcatttccag acctcaccag 154620
 ggaaggccaaac agaggactca ctcacacacag tcagagacaa cgaaccttcc agaaaatccct 154680
 gtttctctcc ccagtgagag aaaccctttt ccagggtttc tcttctctcc caccctcttc 154740
 caggacagtc ctcagcagca tcacagccgg aacgcacatc tggatcagga cggccccccag 154800
 aacacgcgtat gccccatggg gacagccag ccctteccag accccctaaaaa ggtatcccc 154860
 cttgcaccc tccccagggc tcaaactcca ggaggctga ctctgcacca ccctctggc 154920
 agatatcacc tcagccccct cctggagggg acaggagccc gggagggta gtcagaccca 154980
 cctgcctca atggcagggc gggaaagattc agaaaggctt gagatccccca ggacgcagca 155040
 ccactgtcaa tggggggcccc agacgcctgg accaggccct gtgtggggaa ggcctctggc 155100
 cacactcagg ggctttttgt gaagggccct cctgtgtgt gactacgggt gtaactccca 155160
 cagtgtgaa accagcagca aaaactgacc ggactcgcag ggtttatgca cacttctcg 155220
 ctccggagctc tccaggagca caagagccag gcccggagggt ttgtgcccag accctcgcc 155280
 tctagggaca cccggggccat cttagccgtat gggctgtatc cctgcacacc gtgtgctgcc 155340
 aaacaggggc ttcagagggc tctgaggtga ctctactcat gaccacaggt gcccctggcc 155400
 cttcactgcc agctgcacca gaccctgttc cgagagatgc cccagttcca aaagccaaatt 155460
 cctggggcccg gaaattactg tagacaccag cctcatcata gtaccccttg ccaattgcct 155520
 ggattcccat cctggcttga atcaagaggg cagcatccgc caggctccca acaggccagga 155580
 ctccccacaca ccctcctctg agaggccgt gtgttccgca gggccaggcc gcagacagtt 155640
 cccctccatc gcccattgttag aaacacctgc cattgtcgtc cccacctggc aaagaccact 155700
 tgtggagccc ccagcccccag gtacagctgt agagagatc ctcgaggccc ctaagaagga 155760
 gccatgcccc gttctgcggc gaccctcgcc caggccgaca ggagtggacg ctggagctgg 155820
 gcccacactg gcccacatag gagctcacca gtgagggcag gagagcacat gcccggggagc 155880
 acccagcctc ctgctgacca gagaccgc ccaagccccca ggaggctgca gaggectctc 155940
 cagggggaca cagtgcattgt ctggccctg agcagcccccc aggctctcta gactggggg 156000
 cccctggcac agctgtctgg accctccctg ttcctggga agctccctt gacagccccg 156060
 cctccagtcc cagggtgttgt tattgtcagg ggggtccagg ccgtggtaga gatggctaca 156120
 attaccacag tggtgccggc catagcagca accaggccaa gtagacagac ccctgccacg 156180
 cagccccagg ctcctcagctc acctgcttct cttggggctc tcaaggctgc tgtctgccc 156240
 ctggccctct gtggggaggg ttcctcagt gggaggtctg tgctccaggg cagggatgac 156300
 tgagatagaa atcaaaggct ggcagggaaa ggcagcttcc cgcctgaga ggtgcagggc 156360
 gcaccacaga gccatggagt cacagagcca cggagcccccc agtgtggcg tggatgggtg 156420
 ctgggctccc ggcaggcccc gcccctgatgg ggaaggctgc cccgtcccac agcccaggc 156480
 cccaggggca gcaggccacag aagctgccaa gctgtgtctt acgatcctca tccctccagc 156540
 agcatccact ccacagtggg gaaactgagc cttggagaaac caccacccccc cttggaaaca 156600
 aggcggggag cccagacagt gggcccccag cactgtgtgt atcctggcac taggtgcagg 156660
 gaccacccgg agatcccat cactgagtgcc ccagcctgca gaaggaccca accccaaacca 156720
 ggccgttga ttaagctcca tccccctgtc ctggggacact ctccctcagcg ccaccaacag 156780
 ctggccctcc caggccctca tccctccaag gaaggccaaa ggctggccct gccaggggca 156840
 cagttaccctc cttggccctg gctaaagacag ggtggccaga cggctgcaga taggacatat 156900
 tgctggggca ttttgcctgt tgactactgg gtactggctc tcaacgcaga ccctaccaaa 156960
 atccccactg ctcctccctgc taggggttgtt cttggcttcc tccctgtgc cttaggaggt 157020
 gctgacccctc aggatggctt ctgtccccag ttcttagggcc agagcagatc ccaggcaggc 157080
 tgttaggctgg gaggccaccc ctgtcttgc cgagggtcag tgcaggcacc caggacaggg 157140
 aatggcctga acacagggat gactgtgcca tggccctaccc aagtccggccc ctttctactc 157200
 tgcaacccccc actccccagg tcagcccatg acgaccaaca acccaacacc agagtcactg 157260
 cctggccctg ccctggggag gaccctctcg ccccccaccc gtcttagagga gttgggggg 157320
 caggacacag gctctctct tatggttccc ccacctggct cctggccggc cccttgggt 157380
 gtggacagaaa aggacgcctg cctaattggc ccccaaggaa ccagaacttc totccaggga 157440
 ccccaaggcccg agcaccctt taccaggac ccagccctgc ccctcttccct ctctgctctc 157500
 ctctcatcac tccatggaa tccagaatcc ccaggaagcc atcaggaagg gctgaaggag 157560

gaagcggggc cgctgcacca ccgggcagga ggctccgtct tcgtgaaccc agggaaagtgc 157620
 cagcctcta gagggtatgg tccacccctgc ctggggctcc caccgtggca ggctgcgggg 157680
 aaggaccagg gacggtgtgg gggagggctc agggccctgc aggtgctcca tcttggatga 157740
 gcccattccct ctcacccacc gaccgcggcc cctccctctcc accctggcca cacgtcgcc 157800
 acaccatccct gatgtccacc tacaccagag ccagcagagc cagtgcagac agaggctggg 157860
 gtgcaggggg gccgccaggg cagctttggg gagggaggaa tggaggaagg ggaggtcagt 157920
 gaagaggccc ccctccccctg ggtcttaggt ccaccttgg gaccccccga tcccatcccc 157980
 tccaggctct gggaggagaa gcagatggg agattctgtg caggaccctc tcacagtgg 158040
 atacccctcac agcggctcag gccagataca aaagccctc agttagccct ccactgcagt 158100
 gcaggccctg gggcagccc ctcccacaga ggacagaccc agcaccccca agaagtctg 158160
 ccagggggag ctcagagcca tgaaggagca agatatgggg accccaaatac tggcacagac 158220
 ctcagctcca tccaggccca ccaggaccca ccatgggtgg aacacctgtc tccggccct 158280
 gctgctgtg aggcaagctgg cctctgtctc ggaccccccattccagacacc agacagaggg 158340
 acaggcccccc cagaaccagt gttgagggac accctgtcc agggcagcca agtccaagag 158400
 ggcgcgttag cccagcaagg gaaggcccccc aaacaaaacca ggaggtttct gaagctgtct 158460
 gtgtcacagt cgggtatacg agcggcttacc acaatgacac tgggcaggac agaaacccca 158520
 tcccaagtca gccgaaggca gagagagcag gcaggacaca tttaggatct gaggccacac 158580
 ctgacactca agccaacaga tgcctccctt ccagggcgcc ctgcctgtt cagtgttct 158640
 gagaaaacag gggcagctg agggatcca gggccaggag atgggtcccc tctacccca 158700
 ggaggagcca ggcggaaatc ccagcccccct ccccatttag gccatctgtc ccagagggc 158760
 ccggaccaccc cccacacacc caggcagaat gtgtcaggcc ctcaggctct gtgggtggc 158820
 cttagtgggg ctgcccagtcc tcacccaca cctaaggtga gccacagccg ccagagccct 158880
 cacaggagac cccacccaga agcccaagcc ctacccagga gggcccaagag ctcaggccgc 158940
 ctgggtggat tctgaacaga cccgagtcac ggtgggtata gtgggagcta ctaccactgt 159000
 gagaaaagct atgtccaaaa ctgtctcccg gccactgtg gaggcccagc cagagaaggg 159060
 accagccgccc cgaacatacg accttccag acctcatgac ccccaagact tggagctcca 159120
 cagtgtcccc attggatggt gaggatgggg gccggggcca tctgcaccc ccaacatcac 159180
 ccccaggcag cacaggcaca aaccccaaat ccagagccg caccaggaac acagacaccc 159240
 caataccctg gggaccctg gcccctggta cttcccactg ggatccaccc ccgtgtccac 159300
 ctggatcaaa gaccccacgg ctgttctgt ccctcactca gggctctgtt aggggggggt 159360
 gcttggagc agactcagg ttaggggcca ccattgtggg gcccaaccc gaccaggaca 159420
 cagatttttcc ttccctgccc tggggcaaca cagactttgg ggtctgtca gggaggaccc 159480
 tctgaaagt caccacccac agagccctga ctgaggtgtt ctcaggaaga ccccccaggag 159540
 gggcttggc ccccttcctc tcatgtggac cccatgcocc ccaagatagg ggcacatgtc 159600
 agggcaggcc tcccatgcag ccaccactag gcaactccct ggccgcggcc cccactgcgc 159660
 ctccatcccg gtcctgggg tgcagccacc atggccacac caggcagccc ggttccagca 159720
 accctgcagt gcccaagccc ttggcaggat tcccagaggc tggagcccac ccctcctcat 159780
 cccccccacac ctgcacacac acacctaccc cctgcccagt cccctccag gagggttg 159840
 gcccggccata gggggggggc tccaggtctc actcactcgc ttcccttctt gggcaaaagga 159900
 gctctgtgcc cccgtccccctt ctgacggccg tgggcacagg tgtgggtact gggcccccagg 159960
 gtcctccag ccccaagctgc cctgtctcc ctgggaggcc tgggcaccac cagaccacca 160020
 gtccaggccca cagccccagg gagccggcc ctcggcgttc acaggaagaa gataagctc 160080
 agaccctcag ggcggggaggc tgccttctgt ccacccttc ctgccccaga cctccatgtcc 160140
 ctcccccaac cacttacaca caagccaggg agtgtttcc acacagtica accccaaacc 160200
 aggacggccct ggcactcgccc tcactgccc ttctgtctgc attcgctccc agcgccccctg 160260
 tgttccctcc ctccctccctc cttccctttct tcctgcattt ggttcatgtcc gcagagtgtcc 160320
 aggtgcaggt cagccctgag cttggggtca ctcctctact gaaggcagcc tcagggtgtcc 160380
 cagggggcagg caggggtgggg gtgagggttc cagtcaccc cgcgtccacta gccgagacta 160440
 aggaagttagg aggcaagccag aatccagac cattccatag caaatggatt tcattaaagt 160500
 taccagactt cagttaagt aacatgagcc ccatgcacaa caatccctta tgaaggggaa 160560
 gtcagtgtcg ctcggattt cttggaaaac acaaaaaactt atcaatgcct gtaaaagtct 160620
 gttggaaaga aaatatgatt caagaatgtt atgcccacca aagctggcat attttctacc 160680
 cggacacact cagggaaatgt ggtcccttga gtgcctctact cactgcgtaa atcctacgt 160740
 gtgtttaaggc atattcataa atgtgtatgt ctatccctt gtgttaaggatg gttcattttt 160800
 attttattta ttcaatatgt acaataaaaga atattgacaa ataggctgg 160860
 cccacctgtt atcccaagccc tttgggaggc cgaggccggc agatcacctg aggtctggag 160920
 ttcgagacca gcctggccaa catgatgaaa acccatctt actaaaaata caaagattag 160980
 ccaggcatgg tggtgcatgc ctgtatccc agccactcag gaggctgaga caggagaaat 161040

gcgtgaaccc ggaaggcggg ggttgcagt agccgagatc acaccactgc actccagcct 161100
 ggcgacagag caagattcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaaagac aaagaaaattt gtttttttga 161160
 ataaagacaa atttcatcac acgaagataa agatgcaaag ctccagacag gaaggcacgg 161220
 acagcacagt gaagccccggg gcggggcgctg gggggccagg ggcatggcgg ggggtgccagc 161280
 gtcttcgggt tcctaccatg gccactccag cctgttctc cacgaggatg gctgtcaat 161340
 gcttaggagcg tggcagaagc tcttagggeaa ccactggaaag tgaggctgag gaggcagagcc 161400
 cagaggccccg tggagctgat gaaaagaaaag ctggagaaaag tggttgcgc etcccaacat 161460
 ggtaaaaaaa gatagaaaaga gagagcacac gcacaaggaa gcttgctgag ggactctta 161520
 caatggcttg cacagagctc agggggctg ggaggctagg gccctgcgc gggcagtcac 161580
 cccagactgc tgaccaaggt ttgctgcagg cagctctggg ggtgggtgag ggcgggtccc 161640
 tggagccacc cctcaaggaa acgaggcagc agagtggcc aaggcccagg tggctgcaa 161700
 ggctgcccag gacttgggtt ccttacatca gcagccactg atgcagctgg cccagagaga 161760
 ggcgcggagc aggttgcctc caggggacaa accaggtcgg agagggtgag gcaagtggatg 161820
 gagccacaac aaccccccggg acgggtgaca cgcacgttca tgcacatctg acccttcctc 161880
 cctcaccaaa caggtcccccc tgcctccccc atggttgcga aaaagcaaaa tgttagacgtt 161940
 ttttctttt taattcatgt ttttaattgac aatgaagcc gtatatatattt attgtgtaca 162000
 acatgatgct ttaaaaatatg tatacatctg gaaacagcaa cggtgagcta atttaaacacg 162060
 cattacttca catacttgc tcttttgcg gcgagaatgc taaaatcca ctctcttagt 162120
 atttttaag aatgcaatac attgttgtca actgttgtca cgcgtcatgca tagccaagct 162180
 cccgacactca ccctcctgcc agctcaggct gtgcacatcc tcaccagcat cccccacccc 162240
 ggcccctggc cctggtaact accactctat actctacgta tgagttcgcg ttttaagat 162300
 tccacagatg aatgagatca tacagtattt gtttctatg cctggcttat tttagttaac 162360
 acactgtcct ccagatccat cctgtgtgc aatgacagg gtttattct ttttaaagtc 162420
 taaagagtat tccattgtgt caatggacct catttgcattt atccatgcat caactatgga 162480
 catttaggtt gattccattt cttagctgtt gtggatgggt ctgcagtaaa catgggctg 162540
 cagatgtctc ttcaacatatac tgacatcatg tcctttggat aaatacccaag tagtggatc 162600
 gctggatcac aatgtacagt tttttttta atggaaactt tcattttttg gtgaaatttag 162660
 gaaaacagat aaaacccaca gaatccaaaa tatatgtgaa gatgcaaaaa acagttgaca 162720
 ttgggcagag gtcacatgga aggaagtgaa tacatgacgg ggtgtgaggg cccagaggca 162780
 gctgaaaatac gtttctaaa cacaaggacc tcttctgaga gggcagaatg tttatctgc 162840
 acatgcaatg accagcacag ctaaaataca ctttctaaac atgaggacct cttctgagag 162900
 ggcagcttta tcctgcaaat gcaatgacca gcacaggacc cagaataaag agagttgcca 162960
 gcgacgcct ggtgtccatg tgcctgggt agttcgagat gcccggcgc ctggccagcc 163020
 agtcacacccc taagtcaatc tgctgcatgc atttgcattt gcccacagcag aaaacgagaa 163080
 agccttggg ctgcaaaagct tcacaggctc ctcttctccc gactccatgg aaacagctac 163140
 aaagagcagg cccagtagag cttaaatcat gaaaatgagt aataaaacttg aactggaaaca 163200
 gtatcgactt tttagaaacg gcagcaaaatg gtataaaaaaa tatttaccatg aacaatattt 163260
 ccaaacgatg agatgagaat ttcaagccaaatg taatcctcca tggatagaaa ataatgaagg 163320
 gattggattt atgaaggaaa atcatggacg tcaaataccaa gaaaagagaa tcaaaaaatga 163380
 acaggaggag ataaaatatg gtttggccaa agttacaaaaaa taaaattttt aaaaaccctt 163440
 catcatggca agtagaaaaa gcgagaggaa aaacagatcc cgtggaaagac acaaataatg 163500
 catggggaga aaaaatgatg agatgaaaaca gggcagaatg aaaattttac ggaactaaag 163560
 acaagtgtatc tgaacctgcc tggggcctgg gggacctgc caccctgaag gggaaagaaaca 163620
 tgcctggctg gtttggccac ctgctcattt cagagccccca cagcttgcac caaacatagg 163680
 cggtagccag ggagtggta cagcaggccat tgagcaagac ccagttgtgt gctgacttca 163740
 ggtctgaccc agcaactgtca tagtgggtgt gtccatagtg gtatgtgggg tgcttgcgtc 163800
 actccacccc catctccagg aggctcagaa cagacagaga gagactccat ttgtttggg 163860
 gaaagtaagg gatgagaaca agagtctctg cctggtaatc cagagaatta ttctagatct 163920
 tggccaagat tatcaaagca gtacccctat gaggcttttgg ggttggagt cccccctaaag 163980
 cagatatacg taagatcaca acacccaaatg ctttttgcattt atgtggaaag acttcccaag 164040
 gacaggagca aacaaacaag cccagactgc aaaaaaaaaacaa gcccggactg caataaaacac 164100
 ctcactcttc aatgcccagg cactgaagaa catctccatg cagcaacacc atccaggaaa 164160
 acatggcctc aaccaggtaaa ctaaataagg caccaggac cagtcgcgaa gaaatagagg 164220
 tatgttatct ttcaagatgc ttgttgtgagg aaactcaaaatg aaattcaaga 164280
 taacacagtg aaggaatttca gaatccttac cgtataaattt aacagagatt gaaatggat 164340
 aaaagaatta aacggaaaattt atggagctga aaaaatgcaat tggcatactg aaaaatgcac 164400
 cagagtattt tcatagccctc atatatcaag tagaagaaaag aatttagtgag cttgaaaaca 164460
 ggctatttgg aaaagcaca gtaaaaggaaa caaaagagaaa aagaataaat aacaatgaag 164520

catactatac gatatctagaa aataggcctca aaaggccaaa tctaagaatt attagcctta 164580
 aagaggaggt agagaaagag ggatggagag tttattcaaa gggataataa cagaaaactt 164640
 cccaaaccta gagaaagata tcaatatcca aatgcaagaa ggatgttaga caccaaggag 164700
 attaatgca aagaagacta cctcaaggca ttcaatactc aaactcccat atgacaagga 164760
 cttaaaaag atcctaaaag cagaaaaaga aaagaaatga ataaaatact atggagctcc 164820
 aatatgtctg gcagcagact tttcaagtcaa gactttatat gccaggagag agtgtcataa 164880
 tggatttaaa gtgctgaagg aaaaaacttt taccoctcgaa cagtatagct ggtgaaattha 164940
 tccttcacaaac atgaaggaga aataatttg ttccagacaa atgttgaggg atttcatgaa 165000
 caccagacct gtctttaag aaatgctaaa gggagtagtt caatcagaaaa gaaacacggt 165060
 agtgaacaat aagaaatcat ctgaaggcac aaaactcacc ggtatagta agtacacaga 165120
 aaaacacaga atattataac actgttaactg tggtgtgtaa actccctttg tttgtttgtt 165180
 tgtttgggtt tttttttt ttttagacg gagttttgtt ccagcccagg ctggagtgc 165240
 atggcacaat ctcagctcac tgcaacttcc acctccccggg ttcaagcaat ttcctgcct 165300
 cagcccccag agtagctggg attacaggca tggctacca tggcagcta attttgtatt 165360
 ttagtagaga cgggtttca ccatgttggt caggctagcc ttatctttag tagaaaaact 165420
 aaatgatgaa gcaatgaaaa ataataacta caactttca agacatagta caataagata 165480
 taaatcataa caaaaaagttt aaaggtggag ggatgaagtt aaggcataga gtctttattha 165540
 gtttttttt tacttgtctg tttatgcaaa cagtgttaag ttgtcatcag tttaaaataa 165600
 tgggtcataa gatactattt gcaaggctca tggtaacgtc aaacccaaag caatacaaca 165660
 gatacacaat aaacaaaaag caagaagcta aattacgtca tcagagaaaa tcacccctcac 165720
 taaaaggaag acggagaaaa gaatgaagag agagaagacc aaaagcaaat agcaatatgg 165780
 caggagtaag tccttactta tcaataatac cattgaatgt aaatggacta aactctccaa 165840
 tcaaaagaca tagagtggct gaatcaatta aagaaaaaac aagaccctt gatctgttgt 165900
 ccacaagaaa cacactttat ctataaagac acacatagac tgaaaaacaaa gggatggaaa 165960
 aagatactcc acgccaatgg aaacccaaaga aagagcagga gtagctacac ttatatcagg 166020
 caaaatagat tcaagacaa aaactataag aagagacaag gtcactaatg ataaacacagt 166080
 caattcagca agaggatata acaattgtaa atatatatgc acccaatgct ggagcaccca 166140
 gatataataa gcaagtattt actagagcta aagagagaaa tagactccaa tgcaataata 166200
 gctggagatt tcaacatccc actttcaaca ttgaacagat cctccagata gaaaatcaac 166260
 aaagaaatat tggacttaat ctgcactatc gaccaatggg atcttaacaga tatttacaga 166320
 acatttcattt caacagctgc agaacacaca ttcttttcct cagcacatag atcattctca 166380
 aggatagacc atatgttggg tcacaaaaca agttttaaaaa tattcaaata cattgaaata 166440
 atatcaagca tcttctgtga ccacaatggc ctaaaacttag aaatcaataa caagaggaat 166500
 tttggaaact atataaatat atggaaattha atgaatgctg agtgggtcaa tgaagcaatt 166560
 aagaaggaaa ctgaaatttt tcttggAAC agatgtcatg gaaacagaaaa ataccaaaac 166620
 ctatggata cagcaaaagc agtactaaga gggagttt cagctacaaa tgcttacatt 166680
 aaaaaagaag aaaaacttca ataaaaaaac ctaacaatgc atcttaaaga actagaaaaag 166740
 caagagggaaa tcaaataccaa aatttagtaga agaaaaacagt aaaggtcaga gcagaaataa 166800
 gtaaaaattga aatgaagaaa acaataaaaa agatcaataa aacaacaggt tgttttcttg 166860
 aaaaagttaaa caaaaattgac aaaccccttag ccagactaag aaaaaaagac agaagatcca 166920
 aataaataaa atcagagatg aaaaaggtga cattacaact tacaccacag aaattcaaaag 166980
 gatcattatgt ggctactata agcaactata tgccaataaa ttggaaaatc tagaagaaaat 167040
 gcagaaattc ctagacacat acaacctccc aagattaaac caagaagaaaa ttcaaaaact 167100
 gaacagactg ataacaagta atgagatcaa agccgtataaaa agccctcc cagtaaagag 167160
 aagcccgaggccc cccgacggct tcactgtcga attctaccaa acatttaaag tagaactaat 167220
 accaataccca ctcaaactat tccaaaaat agaggtggaa ggaataacttc aaaaactcatt 167280
 atacgaggcc agtatttaacc tgacacaaaa actagacaaa gacacatgaa aaaaagaaaa 167340
 ctacaggccca atatgtctga tgaatattga cacaatccatc ctcaacaaaa tactagcaaa 167400
 ccaaatttcaaa ctacacattt gaaaggccatc tcatcatgac caagtttcaat ttatcttaact 167460
 tgggatgcaa agatggttca acatatgcaaa atcaatcaat gtgatacatc atatcaacac 167520
 aatgaacaac aaaaaccatt tgatcattt attgataactg aaaaagcatt tgataaaaatt 167580
 caacattccct tcataataaa aattcttcc tataacttaggt aaaaaagaaaa cttaccccaa 167640
 catabataaaatccatc cagtcaccaaa gtatgtactt aaatgaggaa aacttgagag 167700
 cctttccctt acgatctggc acatgacaaa gatgccactt ttcatcatg ttattcaaca 167760
 tagtactggc agtccttagct ggagcgtca gacaagagaaa agatataaaa gacatccaaa 167820
 ttggaaagga ataagtcaaa ttatcttcat ttgcataatgg tatgtcttc tatttagagc 167880
 taactaaaga ctccaccaaa aaaaattt agaactgacg aacaattca gtaaagctgc 167940
 aggatacaat acaacatc aaaaatcagt agcatttctta tatgccaaca atgaccaatg 168000

tgggtggaaagc gtggaaacca cgtctcctac agcagagacc atcagaagcg gaggcctcg 171540
 tataagggaa acaaacgcgtt ctccctaacc tgggagtgac agacagcg 171600
 gtgataacct gtgttcttagc catctggccc atgacagagc cagccccag 171660
 gccagcccoct caccatcctg gagcctggcc agctcgccaa gctgcaccat aggccctgg 171720
 ggcgtggaga cctgcggcag tgcctgtcc tcccgtgagg cctgcacatcc ctgcacagg 171780
 tcgcctctgg ctctcccttc tccaggaccg cacggtccag aggtcactgt cctggagtag 171840
 gtgttgccctc cctgcttcta ggcccagacc ctcccttgtt cctgacc 171900
 tctggcttgg acatccaggg ccctgtctca gctggggagc tgctctgtt caaggactgt 171960
 ctcccgccgg atcgaaaggc cgcgtctga acaatgcgtg ggccacgtaa gcccggcagg 172020
 ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc 172080
 cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa 172140
 acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg 172200
 ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga 172260
 gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg 172320
 ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc 172380
 cgcgtcttaa acagtgcgtg ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa 172440
 acagtgcgtg ggccacggg gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg 172500
 ggccacgtga gcccggcagg ctctaaaggc cgcgtcttaa acagtgcgtg 172560
 ccagccctgc tcaggccagc caggccagga ggtaccatcc aggctaagtg accctcagg 172620
 gggacaggtg ccccaggaga tgccagctgt tggtggaggg tgggggacca actcgacact 172680
 gcctgtgggc cctgccttgg ccaccattt taggatccag cgcggccacggc tggcacact 172740
 gtgtgttttc cctgggtgtt gcttggca ggtggggca gagggttcc agggcagaga 172800
 gccaactcccc cagcgccaga ccacccttt cctcactccc ccacccatcc ccctcacagg 172860
 tgccctccag gccatcaggc cccaaaccacc cttaaacaaa tgggttctcg gcccctcg 172920
 gctggaggtg gtttctctca ccattcccaag cttaagactc catccccatcg ctggcagctg 172980
 ttcaaccatg tctagagaga tccactgtcc cagacagcac ctcagggtcc cccgtctgc 173040
 ctggaaacct gtaggaaact ccacaaccc cgcgcattct gtccacaccc ctacaggagc 173100
 cccaaaccctc tccccacatc caggctcccc tcccagaccc ctcatccctg cccgcacgg 173160
 gcctgtgggg gccttcttgg gcagcgccctt agcaaggcccc cagcacccctt cgcccccttc 173220
 aaggcacaca ggccccctt ccaccatcc tcaggaaacc acctgtgtcc tccaacgaca 173280
 ggtcccagcc tcaccatcc tgccttgcct gttctctcc ctgaaactct gccccgacac 173340
 agaccctccc cagcaagcccc gcaggggcac cccctctgcc cccagacacc ctgtggccgt 173400
 cagttcatcc ccaggcagagg ccctcaccatcc gcacaccccc atgtcacac ctggccccag 173460
 gcctcagccct ccctggggc cccaccatcc cccgtctgg ccagtgggtc gtgcaaaagcc 173520
 cctcaccatcc actcgccggc aggccagccag tgccaggctg gggaggggct ctcccttagac 173580
 caccttgcac ctcccttggc acccaccatcg ggaagagctg agactcaactg aggaccagct 173640
 gaggctcaga gaaggggaccc agcactgggt gacacgcagg gagcccacgc caggccggc 173700
 tgggtgatgtg gggccagtc caccactga ggcctccctgt tcagtggac gacggtaac 173760
 aggtggaaacc aaccaggc aa ccccccgg gccccacaga cgggatcaga gcaaggaaagg 173820
 cttccctggcc ctgcaggcc ggcaggagcc ctgggggggg ccgtggccct ccaggccgagg 173880
 aggctccctt ggccaccggc accccggccct ctctgtgtt gggaaaacaa gtcagaaagg 173940
 aagtggatgtg gaggtggcgt gacagacccca gtttcagatc tgctctaatt tacaacaaagg 174000
 aaggaaaaac acacttggca gcttcagca ctctaatgtat tcttaacacgc agcaaaattat 174060
 tggcacaaga ctccagatgt actggcaggg ttggggctg gggcttccca cgtgtttgg 174120
 ggctaaacgc ggaaggggaga gcaactggca aggtgttgggg ggccttggc cccgacccgc 174180
 cctggagacc gcaaggccat cagccccccat cccacaggc cccctaccat cccgagggtt 174240
 ttggctgttcc tggatggaccat tggctgtact gggacacagc tgattggcag ctctacaaaa 174300
 accatgttcc cccggggaccc cgggtgttgg gtttctgttag cccctggctc agggtgtact 174360
 caccgtggct gataacttcc agcactgggg ccaggccacc ctggtcaccat tcttcctcagg 174420
 tgagtcgttcc gtcgtggat ggcggggagc cagggtgtact gggccaggca agggctttgg 174480
 cttcagactt gggggacaggt gtcagcaaa ggaggctggc aggaggccgg aggggtgttt 174540
 ttgttatggg agaaggcagga gggcaggaggc tggctactg gtacttcgtat ctctggggcc 174600
 gtggcaccctt ggtcactgtc tcctcagggt agtcccactg cagccccctc ccagtcttct 174660
 ctgtccaggc accaggccat gatatgggg tctgcaggcc gcttgggtct ggcttggaggc 174720
 cacaccatcc gccatccctg gggctccgc catggctgc atgcccacggc cctgctgtca 174780
 cttagccctg gggccaggctg gagcccccaaa ggacaggcagg ggaccccgct ggcttcaggc 174840
 ccctggcaggcc accctccaca ggttagcaaggc agggccagggg cagggacccggg aaggagaagg 174900
 tgtggccaga gcttggcgtt gggcttggcgt ctggctgttc atgtggccggg gaccaggcc 174960

gcgcttagt gtggctacaa gtgctggag cactggggcc agggcagccc ggccaccgtc 175020
 tccctggaa cgtcacccct ccctgcctgg gtctcagccc gggggctgt gtggctggg 175080
 acaggacgc cggctgcctc tgctctgtgc ttggccatg tgaccocattc gagtgccctg 175140
 cacggcaca gtttgcgtc ttggcaggaa cagggactgt gtccctgtgt gatgtttt 175200
 atatctggg ccaaggaca atggtcaccg tctcttcagg taagatggct ttccctctgc 175260
 ctccttctc tggcccccagc gtcctctgtc ctggagctgg gagataatgt cggggggctc 175320
 cttggctgc gctggccat gtggggccct cggggctcc ttctccggct gtttgggacc 175380
 acgttcagca gaaggccctt ctttggaaac tggactctg ctgctgggac aaagggtgg 175440
 cagagtcatg cttgtgtcgg ggacaaaatg accttgggac acggggctgg ctgccacggc 175500
 cggccggga cagtcggaga gtcaggttt tgcaccccc ttaatgggac ctcccacaat 175560
 gtgactactt tgactactgg gcccaggaa ccctggtca cgtctctca ggtgagtct 175620
 cacaacctct ctctgtctt aactctgaag gttttgtctg catttttggg gggaaataag 175680
 ggtgctgggt ctctgtccaa gagagccccc gagcagcctg gggggctcag gaggatgccc 175740
 tgaggcaaca gcggcccacac agacgagggg caagggtctc agatgtctt tcctcttgag 175800
 cccagcagca cgggtctctc tggccagg gcccacccat gcctctgggg tccaatgccc 175860
 aacaacccccc gggccctccc cgggctcagt ctgagagggt cccaggacg tagcggggcg 175920
 ccagttcttgc ctgggggtcc tggcattgtt gtcacaatgt gacaactgtt tgcacccctg 175980
 gggccaggga accctggtca cggctccctc aggtgagtcc tcaccacccc ctctcttgagt 176040
 ccacttaggg agactcagct tgccagggtc tgggttcag agtcttggag gcattttgaa 176100
 ggtcaggaaa gaaagccggg gagagggacc cttcgaatgg gaaccaccc tgcctccccc 176160
 aagtccggcc acagatgtcg gcagctgggg ggctccttc gctgtctgg ggtgacctct 176220
 ctccgttca cttggagcat tctcaggggc tgcgtgtatg attgcgttgtt gggactctgt 176280
 cccgctccaa ggcacccgt ctctggacg ggtccccccc ggggttttg gactccctgg 176340
 ggtgacttag cagccgtctg ctgcagttt gacttccca ggcacacgtg gtctggcttc 176400
 tgagggtca ggccagaatg tgggtacgt gggaggccag cagagggttc catgagaagg 176460
 gcaggacagg gccacggaca gtcagttcc atgtgacggc cggagacaga aggtctctgg 176520
 gtggctgggt ttttgggg tgaggatgga cattctgcctt ttgtgattac tactactact 176580
 acggtatgga cgtctggggc caaggacca cggtcacccgt ctccctcaggta aagaatggcc 176640
 actctaggggc ctttggggc tgctactgccc ttgtgggttt cctgagcatt gcagggttgt 176700
 cctcggggca ttgcggagg ggacctgggc ggactggcca ggaggggacg ggcactgggg 176760
 tgccttgagg atctggggc ctctgtggat ttccgatgc ctttggaaaa tgggactcag 176820
 gttgggtcgt tctgtatggag taactgagcc tctagactga gcattgcaga ctaatcttgg 176880
 atatttgcctc ctgaggggc cggctgagag aagttggaa ataaactgtc tagggatctc 176940
 agagcctta ggacagatta tctccacatc ttggaaaaac taagaatctg tgcgttgtt 177000
 ttggtgaggt ccctggatga tggataggg actttggagg ctcatttgag ggagatgcta 177060
 aaacaatctt atggctggag ggatagttgg ggctgttagtt ggagatttc agtttttaga 177120
 ataaaagtat tagctgcggaa atataacttca ggaccaccc tgcgtacagca ttatacagt 177180
 atccgatgca tagggacaaa gagtggagtg gggactttc tttagatttg tgaggaatgt 177240
 tccacactag attgtttaaa acttcatttgc ttggaaaggag agctgtctt gtcattgttgt 177300
 caaggagaa aggcatctag cctcgtctc aaaagggttag ttgcgtctt gagggtctg 177360
 gtggacccctg caaaaagtcca gcttcaaag gaacacagaa gatgtgtat ggaatattag 177420
 aagatgtgc ttacttctt aagttggttc ctagggaaaa tagttaataa ctgtgacttt 177480
 aaaatgtgag agggtttca agtactcatt tttttaaatg tccaaaattc ttgtcaatca 177540
 gtttgagggtc ttgtttgtgt agaactgata ttacttaaag tttaaccgag gaatgggagt 177600
 gaggctctct cataacccat tcaactga ttggaaaaaa taataaatta agttcaaat 177660
 atttttaaat gaattgagca atgttgagtt ggagtcaaga tggccgatca gaaccagaac 177720
 acctgcagca gtcggcggg agcaggtcat ttggcaaggc tattttggga agggaaaata 177780
 aaaccactag gtaaaactgt agctgtggtt tgaagaagtg gtttggaaac actctgtcca 177840
 gccccaccaa accgaaaggc caggctgagc aaaacaccac ctgggttaatt tgcatttctt 177900
 aaataagtgg aggattcagc cgaaactgga gaggtcctct tttaacttat tgagttcaac 177960
 cttaattttagt tagcttgagt agttcttagt tccccaaact taagtttac gacttctaaa 178020
 atgtatattttagt aattcattttt caaaaattttt ttatgtttaga aattgaagga cttagtggtc 178080
 tttaatttctt aatataattttt gaaaacttctt taaaattact ctattattct tccctctgtat 178140
 tattggcttc cattcaattt ttttccaata cccgaagcat ttacagtgc tttgttcatg 178200
 atctttttta gttgtttgtt ttgccttact attaagactt tgacattctg gtcaaaaacgg 178260
 ctccacaaat ctttttcaag accacccat gaggattcat tttagggagaa agactttttt 178320
 tttaaatgaa tgcaatttact tagacttatt tcaaggaaac atgtgggtt gttgggtgaga 178380
 ggacactcag tcagtcagtg acgtgaaggg cttctaaagcc agtccacatg ctctgtgtga 178440

actccctctg gcccgttta ttgttgaaatg ggccaaagggt ctgagaccag gctgctgctg 178500
ggtaggcctg gactttgggt ctccccaccca gacctgggaa tgtatggttg tggctctgc 178560
caccatcca cctggctgt catggaccag ccagcctcg tggcttgaa ggaacaattc 178620
cacacaaga ctctggacct ctccgaaaacc aggccacccgca aatggtaagc cagaggcage 178680
cacagctgtg gctgctgctc ttaaagcttg taaactgttt ctgcttaaga gggactgagt 178740
cttcagtcat tgctttaggg ggagaaaagag acatttgtgt gtcttttag taccgttgc 178800
tgggtcaact acatttaact ttccctgaaa aactagtaaa agaaaaatgt tgccctgtttaa 178860
ccaataatca tagagctcat ggtactttga ggaatctta gaaagcgtgt atacaattgt 178920
cttggaaattat ttcaagttaaag tgtatttagt gaggtaactga tgctgtctct acttcagtt 178980
tacatgtggg tttaaattttt gaatctattc tggctcttct taagcagaaa atttagataa 179040
aatggatacc tcagtggttt ttaatggtgg gttaatata gaaggaattt aaatttggaaag 179100
ctaattttaga atcaagtaagg agggacccag gctaagaagg caatcctggg attctggaaag 179160
aaaagatgtt ttttagttttt atagaaaaaca ctactacatt ctgtatctac aactcaatgt 179220
ggtttaatga atttgaagtt gccagtaaat gtacttctg gttgttaaag aatggtatca 179280
aaggacagtg cttagatccg aggtgagtgt gagaggacag gggctgggt atggatacgc 179340
agaaggaaagg ccacagctgt acagaattga gaaagaatag agacctgcag ttgaggccag 179400
caggctcgct ggactaactc tccagccaca gtaatgaccc agacagagaa agccagactc 179460
ataaaagcttgc tgagcaaaa ttaagggAAC aaggttgaga gcccstagtaa gcgaggctct 179520
aaaaagcaca gctgagctga gatgggtggg ctctctgag tgcttctaaa atgcgctaaa 179580
ctgaggtgat tactctgagg taagcaaagc tggctttag tggcttggc 179640
atgaacttggg attagctggg ccgctaaactt aaacttaggtt ggcttaaccg agatgagcca 179700
aacttggaaatg aacttcatta atcttaggtt aatagagctt aactctactg cctacactgg 179760
actgttctgat gctgagatgt gctgggtgt gctcagctat gctacgctgt gttgggtgt 179820
gctgatctgat aatggatatac tctggagtag ctgagatggg gtgagatggg gtgagctgttag 179880
ctgggcttgat cttagacttgat ctgagcttagg gtgagcttgat ctgggtgagc tgagcttaaagc 179940
tgggtgagc tgagcttgatc ttggcttgatc taggggtgagc tgggtgagc tgggtgagc 180000
tgagcttgatc tgggtgatc tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgagcttgagc 180060
tgagctgggc tgagctgggg tgagctgggc tgagctgggc tgagctgggc 180120
tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgagctgggc 180180
tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc tgagcttgatc tgagctgggc 180240
tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgagcttgagc tgagctgggc tgagcttgatc tgagctgggc 180300
tgagcttgagc tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgagcttgatc tgagctgggc 180360
tgagctgggg tgagctgggc tgagctgggg tgagcttgatc tgagcttgatc tgagctgggc 180420
tgagcttgatc tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgagcttgatc tgagcttgagc 180480
tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgagcttgagc tgagcttgatc tgagcttgagc 180540
tgagcttgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgggtgagc tgggtgagc 180600
tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180660
tgagcttgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180720
tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180780
tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180840
tgggtgagc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180900
tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 180960
tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagcttgatc tgggtgagc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggg tgagcttgatc tgagctgggc 181020
tgaactgggc tgggtgagct ggagtgagct gagctggggt gaaactggggt gagctggggat 181080
gttttgagtt gagctggggat aagatgagct gaaactggggat aaactggggat gagctgtgt 181140
gagccggagct ggattgaact gagctgtgt agctgagctg gggtcagctg agcaagagtg 181200
agtagagctg gctggccaga accagaatca attaggctaa gtgagccaga ttgtgctggg 181260
atcagctgtat ctcagatgtg ctgggtatgag gttagctggg attagctggg ctagctgaca 181320
tggattatgt gaggttgatc tagcatgggc tggcttagt gatgagctaa gctgaatgt 181380
gcggggctgtg gctggactca gatgtgtatc actgagctgt actggatgtat ctgggtgttagg 181440
gtgatctggat ctcagatgtg ctgggtatgag ggatgcggcca ggttgaacta ggctcagata 181500
agtttaggtgt agtagggctt ggtttaggtatc gttcgggtatc agctggggaa agatggactc 181560
ggaccatgaa ctgggtatc tgggttggg agaccatgaa ttgagctgaa ctgagctgcag 181620
ctgggataaa ctgggttggat ctaagaatag actacctgaa ttgtgccaaa ctccgctggg 181680
atcaatttggat aattatcagg atttagatgt gcccggactaa actatgtgt gctggactgg 181740
ttggatgtgt tgaactggcc tggctgtggg ctggcatagc tgagttgaac ttaatgagg 181800
aaggctgagc aaggctgatcc tgcttgatc gagctgaaact ttagcctagc ctgagctgg 181860
ccagcctgtg gctggatgtt ctaaaactgag taaaaatca acagggataa ttaaacagct 181920

aattnaaca gcctgaggc tgagattgaa tgagcagagc tggatgaac tgaatgagtt 181980
 tcaccaggcc tggaccgatt aggctaggac ctcgttctat agaggcagac tgtgtgtac 182040
 agtggagttt caagatgatt ccatgagtcc tccccccccca acataacc caccccttc 182100
 ctaccctaca cgcctgtctg gtgtgtaaat cccagttt tggtgtgata cagaaggctg 182160
 agcccccctcc caccctccac ctaccattttt ctttggatg agaatagtcc tcccagccag 182220
 tgtctcagag ggaagccaag caggacaggc ccaaggctac ttgagaagcc agatctagg 182280
 cctctccctg agaacgggtt ttcatgcccc taggttggc tgaaggccca gatccaccta 182340
 ctcttagggc atctctccct gtctgtgaag gttccaaag tcacgttctt gtggctagaa 182400
 ggcagctcca tagccctgtc gcagtttcgt cctgtatacc agttcacct actaccat 182460
 ctgcctcgc ctgccttaag agtagcaaca agggaaatagc aggtgttaga gggatctct 182520
 gtctgacagg aggcaagaag acagattctt accccctccat ttctcttta tccctctctg 182580
 gtccctcagag agtcagtcct tcccaaattt cttcccccctc gtctctgtcg agagccccct 182640
 gtctgataag aatctgttg ccattggctg cttggccccc gacttctgc ccagcaccat 182700
 ttccctcacc tggacttacc agaacaacac tgaagtatc caggatcatca gaaccticcc 182760
 aacactgagg acagggggca agtacatgc caccctcgag gtgttctgt ctcccaagag 182820
 catccttcaa gtttcagat aataccttgt atgaaaaatc cactacggag gaaaaaaca 182880
 agatctgcattt gtccttcattt caggtaagaa caaaccctc ccagcagggg tgcccaggcc 182940
 caggcatggc ccagagggag cagcgggggtt gggcttaggc caagctgagc tcacacccct 183000
 accttcattt ccagctgtcg cagagatgaa ccccaatgtt aatgtgttcg tccaccacg 183060
 ggatggcttc tctggccctg caccacgcaaa gtctaaactc atctgcgagg ccacgaactt 183120
 cactccaaa ccgatcacag tatccctggct aaaggatggg aagctgtgg aatctggctt 183180
 caccacagat ccggtgacca tcgagaacaa aggtccaca ccccaaacat acaaggtcat 183240
 aagcacactt accatctctg aaatcgactg gtcacactt aatgtgtaca ctcgtccgtt 183300
 ggatcacagg ggtctcacct tcttggaaat cgttccctcc acatgtgtcg ccagtggat 183360
 gcctggctt agcccaatgc ctagccctcc cagattaggg aagtccttcc acaattatgg 183420
 ccaatgccac ccagacatgg tcatttgcctt cttgaactt ggctcccccag agtggccaag 183480
 gacaagaatg agcaataggc agtagagggg tgagaatcag ctggaaaggc cagcatctc 183540
 ccttaagtag gtttggggg tggacttacaa gttttttcc aacttcacaa ctagatatgt 183600
 cataacctga cacagtgttc tcttgcacttcc aggtccctcc acagacatcc taacccctcac 183660
 catccccccc tccttgcctt acatcttccat cagcaacttcc gctaaatgtt ctcgtctgtt 183720
 ctcaaacctt gcaacctatg aaaccctgaa tatcttccctt gcttcctaaa gtggtaacc 183780
 actggaaacc aaaattaaaaa tcatggaaat ccctcccaat ggcacccatca gtgctaagg 183840
 tgtggctagt gtttgggtt aagactggaa taacagggaa gaattttgtgc gtactgtgac 183900
 tcacaggat ctgccttccat cacagaagaa attcatctca aaaccctatg gttagtatcc 183960
 cccctccct tccctccaa ttgcaggacc cttccctgtac ctcataggaa gggcagggtcc 184020
 tcttcaccc tattccatcact actgttccat tttacaggg tgcacaaaca tccacctgtt 184080
 gtgtacctgc tgccaccaggc tcgtgagcaat cttgaacccatgaa gggagtcagc cacagtcc 184140
 tgcctgttgc agggcttccat tcctgcagac atcgtgtgc actggcttca gagagggca 184200
 ctcttggccc aagagaagta tgcgttccat gccccatgc cagacccatgg ggccccccaggc 184260
 ttctacttta cccacagcat cctgactgtt acagaggagg aatggaaatc cggagagacc 184320
 tatactgtt ttgttaggcca cgaggccctt ccacacccatgg tgaccggagag gaccgtggac 184380
 aagtccactt gtaaaaccac actgttccat gtcacccatgaa tcatgttgc acacggggc 184440
 acctgttccat gaccatgtt ggcacccatgaa aggccggccc tgggtgttca gttgtctgt 184500
 gtatgaaac taaccatgttccat agagtggat gttgttccat ttttttttttta gaaataaaaaa 184560
 aaatccattt aaacgttccat gtttttgcattt atacaatgtt catgttgc gggatgtt 184620
 tgtttgttgc caccctgttccat actgttccat accctggccc ttcctctacc 184680
 ttgccttgc ctccttgc tgcgttccat caacagacag agtataaaca 184740
 tgcgttccat ccagcttccat tgcgttccat gtcacccatgg ttgcacccatgac 184800
 tctagaggat cccctggatccat cgaggccatccat ttcgttccat agtggatgttccat 184860
 actggccgtt gtttttccat gtcgttccat gggatgttccat aacttacccatg 184920
 ctttgcacca catccccccctt tgcacccatgg gtcacccatgg gacccatgttcc 184980
 ccctttccaa cagtttgcacca gtcacccatgg cggatggccgc ctgttccat gggatgttccat 185040
 tacgttccat tgcgttccat cacacccatgg atggatgttccat ctcgttccat ttcgttccat 185100
 tgcgttccat ttcgttccat cccgacaccc gccaacaccc gtcacccatgg accccatgttcc 185159

<210> 77

<211> 17728

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> sintético

<400> 77

taactataac ggtcctaagg tagcgaggga tgacagattc tctgttcaagt gcactcaggg 60
 tctgcctcca cgagaatcac catgtcctt ctcagaactg tgitctgtgc agtgccctgt 120
 cagttggaaat ctggagagca tgcttccatg agcttgttag tagtatatatc agtaagccat 180
 ggctttgtgt taatgggtat gttctacata tcagttctct ggcttaataa tgaggtgatg 240
 attctatgtt cctgtAACGC ttcttcact gggcctaag tctttcttca ctccatctat 300
 tcctctaagg aatgatcctg aaaatcccatt cacaaactat aggagatggg aaccatcaa 360
 aaacacagtg acaaaagaggt gggAACGcat cagggttcaag gaaccatatt taaaaaagat 420
 atcgtaaaata acttcttaaa agagatatac acaaattctcc attaatacgg agaccagagg 480
 ccttaaggctt aagaaccaatg gtggctcaag gtctcctgtc acccgaggag caaacgtaga 540
 gcagtttctt atgattttttaaaaatatac aatcaaaaatg accagtttgc aattttgaaa 600
 gatttttttc agcaatgcaa caacatcagg tgggtccgag tccaacacgt cttatgtccc 660
 atgatataaa caaaggccat ccagaactgt ggactggagt tctaccttgc cccctaatga 720
 catttagatt tttttccat tctctttatc ttagaggaga cagggggctt actcatttt 780
 ctgtcctt gcttggttttt gccaagaacg taaagcagct tgcaagtctt caaacctaaa 840
 tatcttagta actcttacac gagtttcaat gccaagagc agtgcacaa agaggaagta 900
 aatacgcacca aagagtattc taaaatacact tactggctt aggttctgtt ttattatgcg 960
 cctttgaacc ggaggggacc cactgtctat gtccttactg tgccttctt ctttgcacct 1020
 tggagggctc caaccaaaaat ggcaatggca attccgacga ttgttacaca ctccctgaa 1080
 attgcatttt tctgggggtc agtcataacc caaacgcagat aaacctccat tgcaagctcc 1140
 tcgatcacag aacttacccc ttgaacacgg ggttccatgt ctccaccaatc cagcatctgc 1200
 tgtttctgtc ccacgttcatcaagcccccaaaatggcggatcttgcataaccgcata 1260
 atggaatgaa acatgttctt gcaaaaaatgg aagattgggtt acattggtagt actgcacact 1320
 tccacacaggc ttgttctgtat cagcacaago attgaatgtt aggttttctt ctgtcttagt 1380
 acaatgccc aatcgaaacc gttgtttgtt gatgtcatag cacttaatatt tagcattttt 1440
 agcaacttaca ccaaaagattt ccatgcattt tatgttgcga tcagttgcagt tacctttata 1500
 gcagtaaccc ttttctgtatc atgggttccatcttgcata taagtgtcat ctggggcaaat 1560
 gaacttagag ccaactacagt actcttggaaatc acatcacatgt ttctggatag gtctgcagag 1620
 tgtcccgaaa ggactgttaag tgcaatttgc acagcataat tctttatcac aatgtctacc 1680
 aggtgttaac ctgcaatcat ttccacagca gggatctgaa taacatgcct tttggggacc 1740
 acagtcacac tgctcattttt tatctactttt gaagtttccca caaaaacttat aagtcaatga 1800
 tgtattataa taaacatgac ggtcatagaa aagacatggc atcagatcag gaggattaaag 1860
 tatgttgcctt atctctgcaaa gggacaattt gctgaaagca tctgttaattt gaggattttt 1920
 gaacatgatg cagggtttcc ttctctggca gatacagttac ccctcatcat gttttaggcc 1980
 taaactcctt ccaacacgtat tggtttattt aatagataaa aataaaaggat ttcgaccatg 2040
 ttgaccaaga ccaaatttaggg ctgagggaga acatatactc ctctcagctg gattaacagc 2100
 atcatctctt ggcgaattttt tggtaattt atgctctgtca tcagccctaa aatgagcata 2160
 aaataactctc tcatagaaatg tatgagcctg ccctctgtatc actcgaaaat tttgtgaaaa 2220
 tggatcagcc tcggatataca cagtcatgag aaagacatag taccctatcat gaagattgg 2280
 cagataggtg tccatcaaactt taatgactttt aaacaaatac tcaacagtag atgaaagttt 2340
 gtcaccccttca gaagcactat atacagaatg gtttgccttga aagtggccctt ttatagcaggc 2400
 tggatgtgtat gctgttattt tactagatag tctggggagctt ccatctgtcat attccaaatct 2460
 ggaggaggaa gaaacctgtat tatggcttca gtgttccat gcatcatacg gccctgtgtc 2520
 atcagactca gatactatctt gagaacaacaaatg gtgttcaaaatg ctctgtgaat cattgggggg 2580
 tttgatttca taggttaaggtt tatccaactt tatgaccctt gacaggcccc cataacaagt 2640
 atccacagtgc accatggattt gcaaggatccc ctccaggtat ccaatatactt aacaatctac 2700
 aggaaaaaaatgggtacttca tctgttcaaggc tcttgggtca tcttggatgtt tcagcaacaa 2760
 gtgtctggcc caaatggatgtt tctttcttccat gagggttgcata atatgtctt gggcccgaaa 2820
 acgcaagcttac ttcggatgtat gtccttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 2880
 ccgaggaaata accaccccttccat gtttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc 2940
 gactggaaacc aggaggagca gcaaggatgttcaaggc aatagcaag aggaggaccc tggggaccac 3000

ES 2 759 617 T3

actaggctca tgccccaggt cagagataac atccctgggtg gagctaactc 3060
ccctcgctgt ggcactgccc tggtagaa aatactgaca gaggactaaa aacctccctca 3120
ggctccaaac ctaagtggtt acccagacaa ctggagttt gtaacagtc ctgggtgtgg 3180
caggaatgt gtctgaatgt gttagctgag gttggaggtt aatattgtca aaaggatgt 3240
ctataaatgt gcctggacaa gaaaagtctag aacgacaaag gatgtctct gacaggctca 3300
atcccttctt ttctttttt gaagttcaaa atatcattt cacgtgaatg tatttggttc 3360
ccagtgtgac tctgggtctc ttcttaggg tcaatattt tttatatctt ggctcatgtt 3420
tttcacagtt gtcttaactt ctgttttgt tttttttt gttttgttg aaagtttagaa 3480
gtaaataactg tctatattag ccttttagct ataaatgatt gtttttattt cttctaatca 3540
tgaaaaatgtt gagggttggt taaactattt acaaattgagt ttttttttcc cttttgggtg 3600
ttgctcgaaa gttggagct ttctgttaat attgtgtt gttttctcca atatttattag 3660
acctgagaat tctacctggg tacctgtgaa ctccagaatt tttaaaattt ccacatcttg 3720
ggaacattat ctctgacccc gtctgaggcc gaagtggctg tccccctcca accttttagta 3780
tctttcttc ctgactattt ggatttcttca aagcaatcag gctgtatgggt tctcagcagt 3840
gagaccagta gactgtcggt atgaacgtcg aagagtctgc cacacactcc gggttcatca 3900
acagtgcctt cgctgtctt actttttagt aagaaatgc agcctctgag tttctccaa 3960
gaaatcattt atgaaaagggtt gaaaagatgg gtatcacccg gagttcatga caagccctgg 4020
ctcagacacg tgagcaaggt ctacagcccc aaagataggg tggccctgcaaa catgtattta 4080
taagatagga gaaaaaaaaatg ggttagttt ggggtgatca acttacttcc tctcaaacat 4140
atataatctca tctaaatgtt cagggggaaaa ctctgttagaa ctactggat acctgtcac 4200
ccccaggagc ctcatgaata agtctctgt tctgccttgc agccatgagc attactgcac 4260
ctgataacccc tgcagcttcc tagggaaagag ggagggaaatgtt acttggcccc tgcgttggta 4320
aggttaagagg agataaaatcc ttctcattt attagggtt ggggggtcat gtgtctatc 4380
attggtgacc cagttgggac atgggttat accaaagtca tcactctgag gttctgttga 4440
ccaccaggct gaactcccat atccctacatg gacataggac aacaccaagc agaaggaggt 4500
tttaggacta aactgaagga cagagatgct gtttctaaac aacttagggag tgccaggggcc 4560
agcctctca accactatag gacactgtgg agtctgtt gaaagagaga ttactcaagg 4620
tccttagcac tgattacaga gcatatctca gatgccttct gctgaccaga tgcgttgg 4680
cataatctgc ctatccagat tcagaaaattt gatgccacat agccaagtgg actttcagga 4740
acagacgatt taaaaacagg cagagagatg tgagagaaaag gagaaggaga gagagaagg 4800
agagggagag aagagagagg gacacggaga agggaaagagg gagaaggaga aggagagaag 4860
gggcatggac agagggaggg acagaaggag agaggagata gagggggga taaggaagaa 4920
gggagggagg gagagagaga gaaggctaaag tcttccata cctgggtccc aataaccttt 4980
ataacccaaag cacatggttt cacatattc aatgcgggtt ggtatagat aactgttaat 5040
acttgtaaaa ataatggggc tgagatctgg ggttttcatg atagttcaa agtcaccgt 5100
ctgactaaaa cctccactg gcccatctcc agttcttaa tctgagggtt tcaaaattcc 5160
cactaagtgt gtttagaaaag atctccaccc ttttgcctt gtcttccagt gccccaccta 5220
cgttctggtc tcccacatct gatgtcttct cagtgattt ggcctgtct gctccacagc 5280
tacaaacccc ttcttataat gagctctgtg ctgagccatc atccctgaatc aatccacett 5340
aagcagatgt tttgtttt tttctgtgt ccatactaca gaggaaaggt aggcatgttag 5400
aagctgaagc atctcacctc attccaagca ccctcagttt ctaaatgtgc ccccttggtt 5460
ccagaagtgc aacctcaagc atcttttattt cattcatctt agagggccac atgtgtgt 5520
gtgttataag atgaaaattt aagcattaaat tattcttaac aagccaatta aacaagccaa 5580
aaacattcat cagtcattcc catggaaacct ctgaagcattc ttctgtctt aaccttgggt 5640
tttccagggc tgctctggga tcacaggagc tgcgttgc ttttccatc taaaaggcaga 5700
cctatcgaaa ttacaccaga ttcttcacca tagactataa aagccagaat atctggaca 5760
gatgttatac agaaactaag agaacacaaa tgccagccca ggctactata cccagcaaaa 5820
ctctcaattt ccacatcgatg agaaaccaag atattccatt acaagtccaa attacacaa 5880
tatctttcca taaatccagc cctacaaagg atagcagatg gaaaactcca acacaggtag 5940
gaaaactaca cccttagaaaag agcactaaag taatcatctt tcaacacact caaaagaaga 6000
taaccacaca aacataattt caccctctaa acaaaaaaaata aagttaggcaa caatcaact 6060
tccttaatatt ctcttttaac atcaatggac tcaattctcc aataaaaaaga catagactaa 6120
cagactgaat acataaaacag gacacagcat tttgtgtcat aaagcaaaca cagcggtact 6180
tttttttttca taaatgacat ttttatttag atattgtttt tattgacatt tcaaatagtt 6240
tcccccttcc tggtttaccc tctgaaatcc cctatctctt cccctcccc ctgctcacca 6300
atccacccac tccctactcc agggccctggc aatccccat atttgggtcat agagccttca 6360
caggaccaag gtactctctt tgcatgtatg accaactagt ccattctctg ctacaaatgc 6420
agcttagatct atgagtcaca ccatgttttcc ttttgggtt ggtttcatgc cagggagctc 6480

ES 2 759 617 T3

tcttaacctca tgaccccctga caggccccca taacaagtat ccacagtgc catggattgt 10020
gggatcccctt ccaggtagcc aatatagtaa caatctacag gaaaaaagggt gtaatccatc 10080
tgtaaggctc cttggtcatc tttagtgttc agcaacaagt gtctggccca aatgagtgtc 10140
tttctccgca ggtggatgtat atgtctctgg ccccggaaaat gcaagctata tgagagcagt 10200
ctttgtgctt gaagtcctt ggtatggtag atctcttcg gaggaataac cacctccgat 10260
gagatgtaac gccaaaggtagg atggccttga gaacaccaga ctgaaaccag gaggagcagc 10320
cagagtgc当地 atagcaagag gaggaccctg ggaccacag gtctttccac tagcctcatg 10380
ccccagggtca gagataacat cctgggtgga gctaaatccc tctgctgtgg ccactgcctg 10440
gtctagaaaa tactgacaga ggactaaaaa cctccctcagg ctcccaacct aagtggttac 10500
ccagacaact ggagtttaggt aacagtcact ggggtggca ggaatttgagt ctgaatgtgt 10560
tagctgaggt tgaggttaaa tattgtcaaa aggatgtct ataaatgtgc ctggacaaga 10620
aaagtc当地 gagcaagga gtlglcttga caggcicaat cctttctttt ctlllltga 10680
agttcaaaaat atcatttcca cgtgaatgtt tttggttccc agtgtgactc tgggtctctt 10740
tctaggagtc aatatttctt tatactttgg ctcatgtttc tcacagttgt tctaatttct 10800
tgggggttt tggttgggtt tttgaacggtt agtagtaaat actgtctata ttggcccttt 10860
agctataaaat gattgtttt atttcttcta atcatatttt gtttaggtt tggttaaact 10920
atttacaaaat gagttttttt ttttccctt tgggtgttgc tcgaaagttt ggagctttct 10980
gttaatattt tttttttttt tttccaaat tattagacct gagaattctt tctgggttacc 11040
tgtgaactct agaatttttta aaaattccat ctcttggaa cattacctt gaccccgctt 11100
gaggccgaag tggctgtccc ctcccaacct ttagtatctt tctttcttga ctattggat 11160
ttcttcaagc aatcaggctg atgggttctc agcagtgaga ccagtagact gccggatgt 11220
acgtcgaaga gactgccaca cactccaggt tcatcaacag tgctttcgat tctcttactt 11280
ttgtagaagg aaaaggcagcc tctgaggat tcttcaagaaaa tcattaatga aagagttaaa 11340
agatgggtat caccggagttt cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 11400
agccccaaag ataggctgcc ctgcaacatg tattttataag atagaagaaa aaaatgggtt 11460
gttggagggt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 11520
ggaaaactct gttaggactac tgggattgtt attatcatta ttattattat tattattatt 11580
attattattt ttattattat taacttaagg cattttatta gatattttct tcattttagt 11640
ttcaaatgtt atccccggaa cttccctatac tctctccctg ccctgtcccc caacccaccc 11700
actcctacat cctggccctg gcattccctt atactgtggc agatgtctt cgttaagacca 11760
agagocttc ctcccattga tggcctacta ggctatctc ttttacatat gcaacttagag 11820
tcacagctt ggggaggtat tggcttagtcc atattgtttt tcttcctata ggttgcaga 11880
tccctttagc tccttggta ctttctctag ctcttccatt gggggccctg ttttccatcc 11940
aatagatgac ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12000
accttctgaa ctctctaaggc tggcttataca gttttttttt tttttttttt tttttttttt 12060
ctgctttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12120
gaagaggggag gaagttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12180
tcatgaatta ggggtgagaag ggtcatgttgc ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12240
ggcttataca gttttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12300
catgcacata ggacaacacc aagttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12360
tggggtttct aaacaacttag ggtttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12420
atggagttctg ttacaaaaga gagattactc aagggtttttt ttttctctt ttttctctt 12480
ctcagatgcc ttctgtgtac ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12540
aattgtatgcc acatagccaa gtggactttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12600
gtatgtgagggaa aaggagggaa gagagagaga agggaggggg agagaagaga gaggagacagc 12660
gagaaggaaa gaggagggaa gagaaggaga gaaggggcat ggacaggggg agggacagaaa 12720
ggagagagga gatagagagg gggataagga agaaaaggagg gaggagagaga gagagaaggc 12780
taagtctttc catacctggg tcccaatacc ttttataacc caagcacatg gtttctctt 12840
tcacaatgcg gttggatgtt agataactgtt aatatacttgc ttttctctt ttttctctt 12900
ctggggttttt catgatagtt ttttctctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 12960
ctccagctt ttaatctgag ggtatcaaattt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 13020
acctttttgc ccttagtctt cttttttttt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 13080
ttctcagtga ttctggccctt gctgtccca cagctacaaa ccccttctta taatgagctc 13140
tgtgtgtgagc catcatcctg aatcaatccaa ctttaaggcat atgttttgc ttttctctt 13200
gtgtccatac tacagaggaa gggtaggcat gtagaaaggctg aggcatctca tctcactcta 13260
agcaccctca gtctctaaat gtggccctt ttttctctt ttttctctt ttttctctt 13320
tattcactcg ttttagagggg acacatgtgc ttttctctt ttttctctt ttttctctt 13380
tagtttattcc caacaqaqca attaaacaqccaa cttttttttt ttttctctt ttttctctt 13440

acctctgaag catcttctcg ctctaaccctt gagtttccta gggctgctgt gggatcacag 13500
 gagctgtctt gtttaccacgc ctatctctgc ccacgggatt cagttattag tgggtgcag 13560
 ggggaccgc aaccttggaa aaaaatggat tggaaagagaa aagagaaaacg aagaccaagt 13620
 agatctttc ctatcaaggt cttcgtttat taggctgagg tgccctgggt aaagcatgca 13680
 tcgcggggaa taggaagggg tcgaggggaa attttacaaa gaacaaagaa gcgggcac 13740
 gctgacatga gggccgaagt caggctccag gcagcggaca ctctgcac 13800
 acatagatcc tccttgacag ctttgggtg tcaggccagg ctcagggtga actcatgtcc 13860
 ttggatggca tgggagttca ggaagagata gggaaagaggg gactataatt cagctttac 13920
 agccctcaggt gccaggaagg caacaggggag gagggagtgta ctacaggctc ctagcacgag 13980
 gccatttggc ctgtcagggt gggagattgt gaagggtctca ctttctcatg gtatggctc 14040
 tgacaccagc cagaaaaaaa aaaaatctcc agtcaatcta cagaaaaggca gaaatatgg 14100
 gaaccttcta gaagaacacgc aacccttgc tgactctgca gggcagtcta agcacacagg 14160
 ttcctctgag cccagtcct ggctgttattc actcacacag gggccagcag tctggagatg 14220
 cctgcagcag gaagggtctc actgtacctc agtctcacag ctcagtcaact ttgtagttc 14280
 cccacagcaa atcacaacca atgcagttgt cacccttgag gccattccctc agtgacgcct 14340
 gggaaacact gtccatttgc cctgctcata tgctgtctca gctcacataaa attccctcca 14400
 agctccctta cagaaacaac caattgacat acaaattaaa gtaatatggaa gctctgtcct 14460
 gtaccaattc cttagaacacc tcagctgta aaatctaact gtgcaataca gagaactacc 14520
 tagataatac ctaactccaa tcttgaggta tctgttgaag aggcttcag ctatgaatta 14580
 ccaagaggga tgccctgtgc tcctacatct taaggcatct ttctgaagct cacactaccc 14640
 ttcacagcgc cacagcagca gggagatctg tatctcttcc tctccacaag agggcagaat 14700
 tcgggtgtca actgtgacaa ccctccagca ttaatttcta ttagtagata ttttctttac 14760
 ttacatttca aatgttatcc ctttccccag ttttccccc ctgaaaacccc ctatccatc 14820
 acccatctcc ctgctcacca accoacccat tccataagaa ccaatcagta ccccacccccc 14880
 ccagagctcc cagggactaa accaggaacc aaagagtaca catggagga cccatagctc 14940
 cagctgcata ggttagcacta cttingaaaag ggggaagatg atgaaaatcat tactgtggg 15000
 gaaatgcaag gaagattcca acacatctag gcatctatga agattttaag tcttcaaaat 15060
 ccaaaaaccac cacaatttt aaaaaaaaaaa aaagtagatt ctaaatgcag tcacctgcac 15120
 caggtgcctg gggaatcaact cagcagccct agactgagaa agttggaga aagtagaaat 15180
 agagaaagtgc tacagccagt atcccttagc tactcacatc caaacaggc ctctgactg 15240
 ctctgagccct gtcctaagaa cagcaatgtatc gcccacagaaa ttttttaggt gagccctgaa 15300
 ggaacttgag gctgatatga gcaagccagt cccagaggaa agggaaaaccc atagagagaa 15360
 aacaggttag tttagtgcatt aaaggggctg agcaggggatg tctcatcgct ccccagcacc 15420
 agaaaataaga gcctctccgg agctgctggg acatggatg cagatgattc ggaccatcag 15480
 ccccacagag accttccca ctctggctca gaaagaggca ctggaccaca gttggagagg 15540
 agaatcgaaa gctgatatct ctgtattc ttagctgtt acccaccat gcaccccaagt 15600
 ccaaggtggg agaaaacactg agggctaaa cacagccca gagaactgc cagtattaaa 15660
 taccagattt cagaagatgg gaaatcacct ctctggtcat ttttggaca tggaaactgt 15720
 aacagggaaac ataggaccaa ttaagatgg agcagtccta tatccctaaac ccagttgtaa 15780
 ataaaaacatt caagagtgcc atcagacacc acagtggtagt aggagagatg agtgtaccta 15840
 gtgcatcaag agttccctca ctgataaaac caagatgttag ccccaggacc acccaggcac 15900
 ctaccaggac tcccctccag aggtctgagc cagttagctc tagttcatc tatgtttcag 15960
 accaaaacat cagaaacaac agcatctcca ctgcagatga acccctaagc catacagtgt 16020
 acccaaaggc agcaccacag atggggatg tggggcgaa gaagcttgta tcacattaag 16080
 agtggtagcc aatgactatt tgctatctc acagtaagat gggactgtatc cccacccacc 16140
 aaaacatagt aggacaagga cccttaaata acatctgtca agggagctg tcaaatacgcc 16200
 actgagctga gatggctcat acgggggtat atagaaaaac agggccaaaga acctcctgtg 16260
 ttgcaagcac aaatgggaaat ctgtgaatct ccactacctt acaagaaaac tgtaccaatc 16320
 tgcaagaaca ggggatacac agcttccac actgtgttagg aaggcattgg actctcagat 16380
 catccaagga ctagggtttaa agtggccatg tggggaaat acatccactt tataaaccta 16440
 ccttgcattcc acatcacaca tggagcatct gtcctggc ctcacccat gttgggtgtc 16500
 cggtgctgtt cattgagttt gggggcatga gtgtgcccgg taaaattccctt atcaactcaga 16560
 tgaatttcca gtccacactc atcaccttgg agtaggaatt taaaaggta gtgttagat 16620
 aagtaaaagag agtcaggagg gggggctgaa aggcagacat gcagaaaattc tccagggat 16680
 agagctcaga agcagcaacg aaaacttggg ctaacagaag agcaaacaca gagctcaggc 16740
 agaactaccc ggcaatgcga ctggccacac taaaaggact gggcatcagc actgagccccc 16800
 aaatatgcac tcaggatccct ctgcataata atgtacacata acaggaaggt tagaacaggc 16860
 caaaaagagga aacagaacaa atgccccctaa ccaaagaagt ataaacaaat tgggaagagt 16920

aaagaaggat tgtaaggatt gagtaccaca cagaacatgc tcttaatggc ctcaatgctg 16980
aagcttaggaa gaactaagt aaaagaaaaca tgttcaacgg gattccctgt cactggactt 17040
cacaacaaggc aaaattcaat ctttctgtta aggagatgag aagagaatat ctgaaccttg 17100
tggtgacagt gcccccccccc gactgtcagg ctgtggaaa tgccagagca atcactagga 17160
acacacaagg atgagggaga cgagggtag gacacaacca tcatacatc ccacaagtt 17220
ggaagagcaa gaactttag agagcagaga atggcagaca aagcagcata tacataagta 17280
gatgccaga ctatacagga aagatctaca tagcctgtga ggcttctga cagaaaaagg 17340
caggcatgtc tcaaaggcaca atgcctggct tggcacactg tctgccctgg atcctctcac 17400
tccacatgtt aggagctcac agcaaaacca cacagccttc cacaagagga gaagaaaaagg 17460
tagcttgcgtca gtgaggaagt cccccagaga cagaccattc cagtagttct tatcattcct 17520
cccaaaggcag ccaccatcca ggcactgaga gaccaaaggc tggtggagg tcagcctaga 17580
ggcaggctca gacctttctt gctccctagg accttcctga aaagatagaa gcacagaagt 17640
gaataatctg gacctaact caggatgaca actgaaactc aaccgtgctg cctggggccc 17700
caatgctctc tacacctgca ggcgcgcc 17728

REIVINDICACIONES

1. Un ratón que tiene en su genoma:

- 5 (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y
 10 (b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre

15 de modo que, en respuesta a la exposición a un antígeno, los linfocitos B del ratón expresan dominios variables de cadena pesada humanos expresados a partir de una secuencia humana de región variable de cadena pesada que incluye un segmento génico V_H que es idéntico a o una versión hipermutada de forma somática de, V_{H1-2} , V_{H1-69} ,
 20 V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; en donde dicho ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.

2. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- 25 (I) el único segmento génico V_H humano es una variante polimórfica de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} o V_{H2-70} ;
 (II) las secuencias codificantes están presentes en una posición en el genoma de ratón diferente de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
 (III) las secuencias codificantes están yuxtapuestas o contiguas con la secuencia genómica humana no reordenada;
 30 (IV) la secuencia genómica humana no reordenada está presente en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
 (V) la secuencia genómica humana no reordenada está presente en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina y las secuencias codificantes están presentes en una posición en el genoma de ratón diferente de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
 35 (VI) el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos;
 o
 (VII) el gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón está en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

40 3. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- (I) el único segmento génico V_H humano es V_{H1-69} ; o
 (II) el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} .

45 4. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- (I) la secuencia genómica humana no reordenada comprende el segmento génico V_{H1-69} humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos; o
 (II) la secuencia genómica humana no reordenada comprende el segmento génico V_{H1-2} humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

50 5. El ratón de la reivindicación 1 o 4, que comprende además en su genoma uno o más segmentos génicos V_k humanos y uno o más segmentos génicos J_k humanos, en donde, opcionalmente, el uno o más segmentos génicos V_k humanos y uno o más segmentos génicos J_k humanos están presentes en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina.

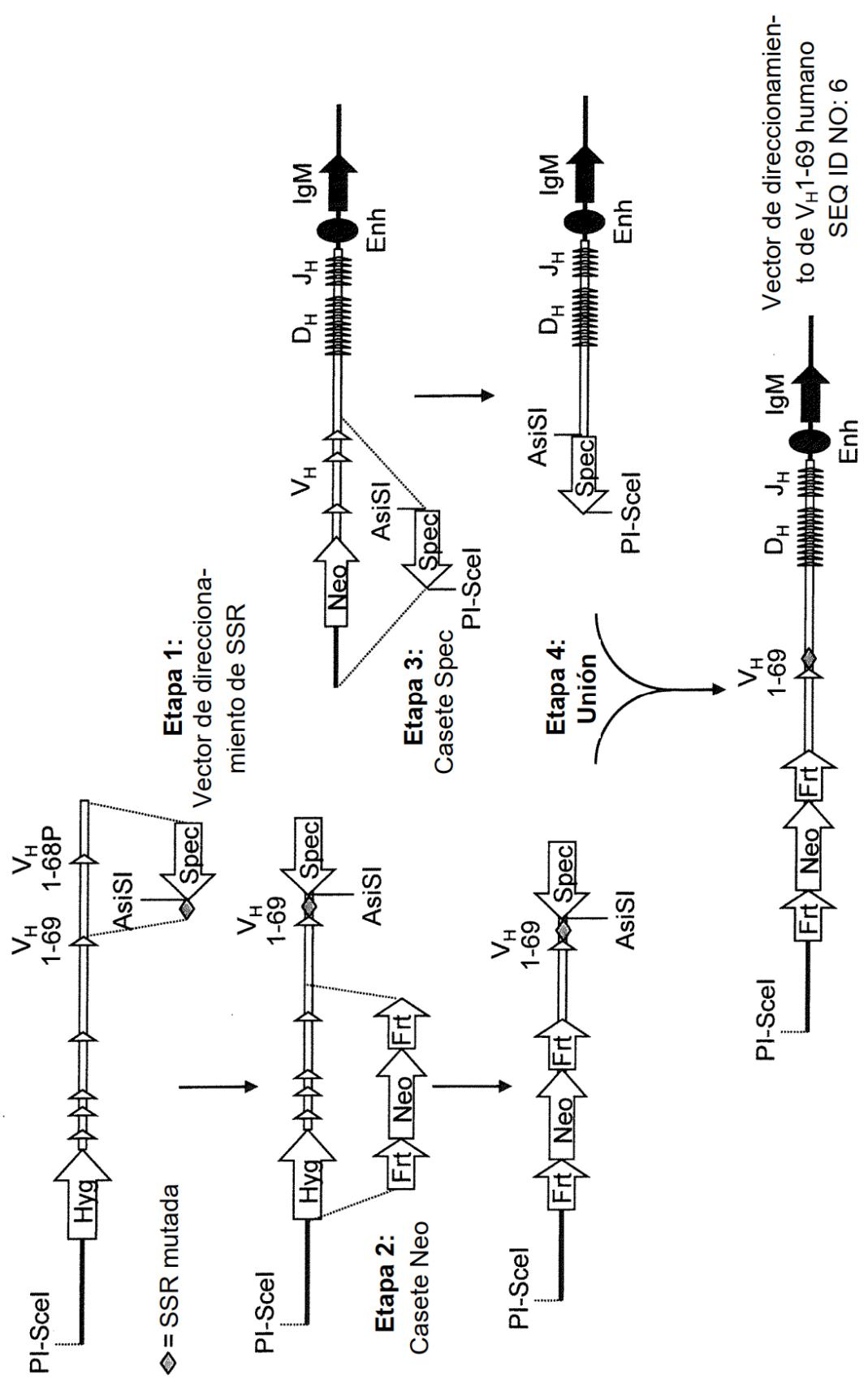
55 6. Un ratón que comprende en su genoma una secuencia de ácido nucleico que comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un segmento génico D_H humano y al menos un segmento génico J_H humano, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos, en donde el ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende secuencias ectópicas de ADAM6 de ratón que codifican una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma.

60 7. El ratón de la reivindicación 6, en donde:

(I) las secuencias ADAM6 ectópicas de ratón están presentes en un locus endógeno de inmunoglobulina; o
 (II) las secuencias ADAM6 ectópicas de ratón están presentes en el genoma de ratón en una posición distinta de un locus endógeno de inmunoglobulina.

- 5 8. Una célula o tejido procedente del ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula o tejido comprende
- 10 (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y
- 15 (b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre.
- 20 9. Un método para fabricar un anticuerpo humano que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano, comprendiendo el método
- 25 (a) inmunizar el ratón de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un antígeno de interés;
 (b) permitir que dicho ratón genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y,
 (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo generado por el ratón, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.
- 30 10. El método de la reivindicación 9, en donde:
- (I) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 5;
- 35 (II) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO: 5;
 (III) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 64; o
 (IV) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO: 64.
- 40 11. Un método para modificar un locus de cadena pesada de inmunoglobulina de un ratón para proporcionar un ratón cuyo genoma comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que incluye un único segmento V_H humano, comprendiendo el método:
- 45 (a) realizar una primera modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que incluye la inserción de un único segmento V_H humano y da como resultado una reducción o eliminación de la actividad ADAM6 endógena de ratón en un ratón macho, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y,
- 50 (b) realizar una segunda modificación del ratón para restaurar la actividad de ADAM6 en el ratón, que comprende la expresión de secuencias que codifican una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho.
- 55 12. Un método para generar un anticuerpo específico contra un antígeno que comprende las etapas de:
- (a) inmunizar el ratón de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con el antígeno;
 (b) aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo específico contra el antígeno; y
 (c) cultivar al menos una célula que produce un anticuerpo de la etapa (b) y obtener dicho anticuerpo.
- 60 13. El método de la reivindicación 12, en donde:
- (I) el cultivo en la etapa (c) se realiza en al menos una célula de hibridoma generada a partir de la al menos una célula obtenida en la etapa (b);
 (II) la al menos una célula obtenida en la etapa (b) procede del bazo, un ganglio linfático o la médula ósea del ratón de la etapa (a); o
 (III) la inmunización con el antígeno de la etapa (a) se lleva a cabo con proteína, ADN, una combinación de ADN y proteína, o células que expresan el antígeno.

14. Uso del ratón de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina.



1
FIG.

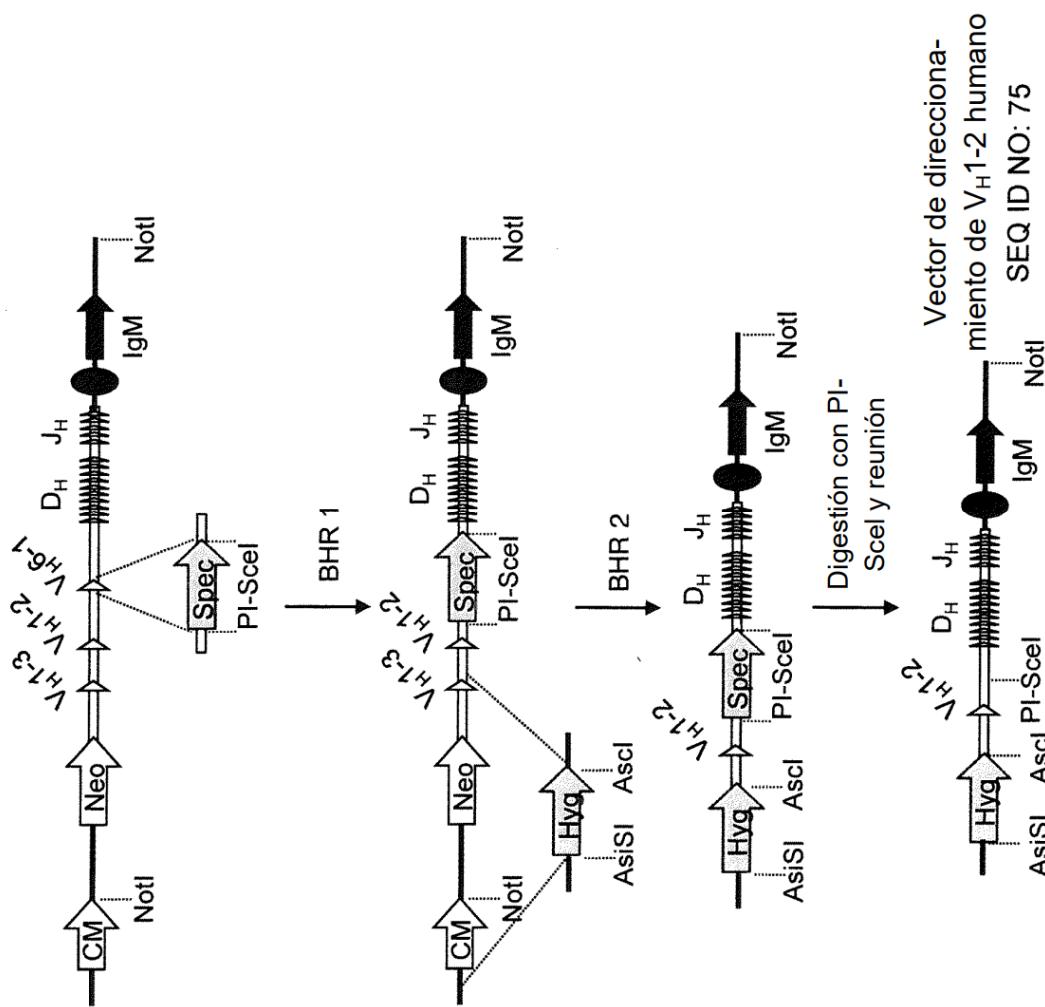


FIG. 2

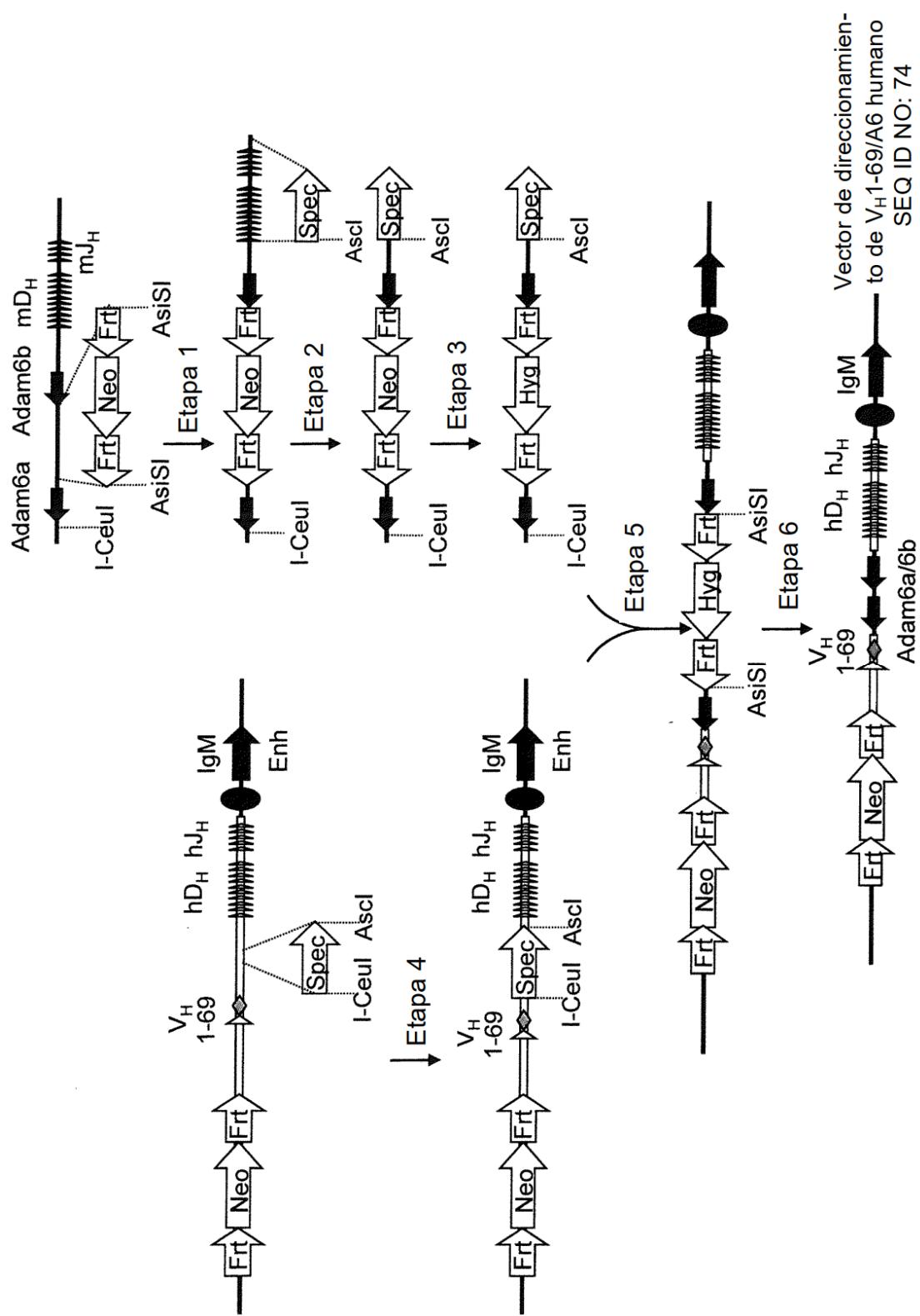


FIG. 3

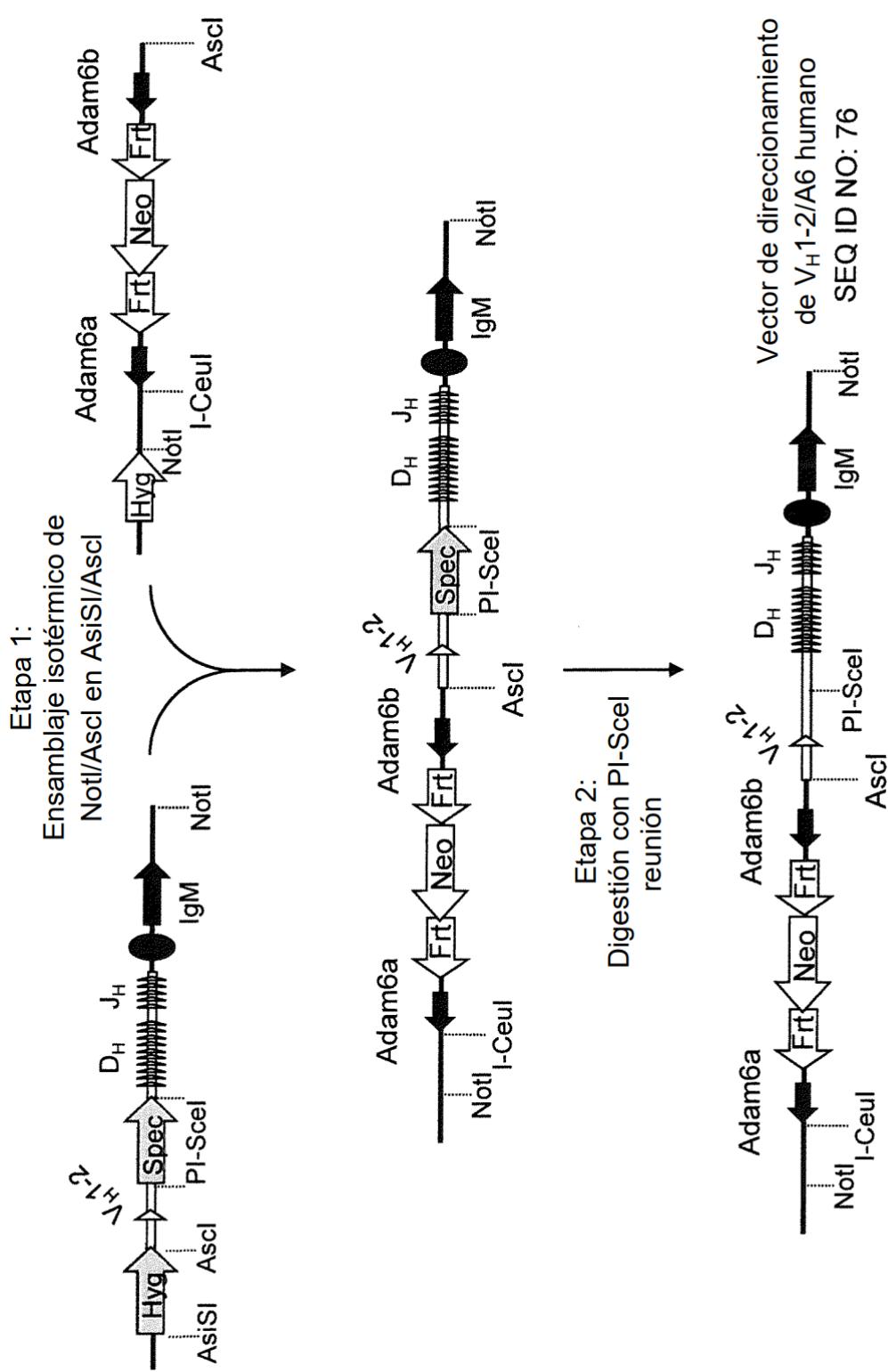


FIG. 4

ES 2 759 617 T3

FIG. 5

VH1-69*01	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIFGTANY
VH1-69*02	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYt	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIIGIANY
VH1-69*03	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIIFGTANY
VH1-69*04	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIIGIANY
VH1-69*05	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIIFGTANY
VH1-69*06	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIIFGTANY
VH1-69*07	---	---	---	---
VH1-69*08	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYt	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIIFGTANY
VH1-69*09	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIIGTANY
VH1-69*10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIIGIANY
VH1-69*11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGR	TPIILGTANY
VH1-69*12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIIFGTANY
VH1-69*13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT	FSSYAI	SWVRQAPGQGLEWMGG	TPIIFGTANY
VH1-69*01	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*02	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*03	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SDDT	---	
VH1-69*04	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*05	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*06	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*07	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SE	---	
VH1-69*08	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*09	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*10	AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*11	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*12	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	
VH1-69*13	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR	SED	TAVYYCARR	

FIG. 6

		% DE IDENTIDAD												
Alelo	V _H 1-69	V _H 1-69*01	V _H 1-69*02	V _H 1-69*03	V _H 1-69*04	V _H 1-69*05	V _H 1-69*06	V _H 1-69*07	V _H 1-69*08	V _H 1-69*09	V _H 1-69*10	V _H 1-69*11	V _H 1-69*12	V _H 1-69*13
V _H 1-69*01	100	94,9	91,8	95,9	99	99	77,6	95,9	95,9	96,9	98	100	100	100
V _H 1-69*02	95,9	100	86,7	99	93,9	95,9	74,5	99	99	98	96,9	94,9	94,9	94,9
V _H 1-69*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	91,8
V _H 1-69*04	95,9	100	88,8	100	94,9	96,9	75,5	98	100	99	98	95,9	95,9	95,9
V _H 1-69*05	100	95,9	92,9	95,9	100	98	76,5	94,9	94,9	95,9	96,9	99	99	99
V _H 1-69*06	99,0	96,9	91,8	96,9	99	100	76,5	96,9	96,9	98	96,9	99	99	99
V _H 1-69*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	77,6
V _H 1-69*08	96,9	99	89,8	99	96,9	98	76,5	100	98	96,9	98	95,9	95,9	95,9
V _H 1-69*09	95,9	100	88,8	100	95,9	96,9	75,5	99	100	99	98	95,9	95,9	95,9
V _H 1-69*10	96,9	99	89,8	99	96,9	98	74,5	98	99	100	96,9	96,9	96,9	96,9
V _H 1-69*11	98	98	90,8	98	98	96,9	77,6	99	98	96,9	100	98	98	98
V _H 1-69*12	100	95,9	92,9	95,9	100	99	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100	100
V _H 1-69*13	100	95,9	92,9	95,9	100	99,0	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100	100

% DE SIMILITUD

FIG. 7

ES 2 759 617 T3

8
FIG.

VH1-2*01	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA	50
VH1-2*02	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA	40
VH1-2*03	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA	30
VH1-2*04	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA	20
VH1-2*05	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA	10
VH1-2*01	INPNSGGTNYAQKFGGRVTSTRDT SISTAYMELSRRLRSDDT VYYCAR	90
VH1-2*02	INPNSGGTNYAQKFGGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLRSDDT AVYYCAR	80
VH1-2*03	INPNSGGTNYAQKFGGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLRSDDT AVYYCAR	70
VH1-2*04	INPNSGGTNYAQKFGGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLRSDDT AVYYCAR	60
VH1-2*05	INPNSGGTNYAQKFGGRVTMTRDT SISTAYMELSRRLRSDDT AVYYCAR	50

FIG. 9

% DE IDENTIDAD		% DE SIMILITUD				
Alelo V_H1-2	V_H1-2^*01	V_H1-2^*02	V_H1-2^*03	V_H1-2^*04	V_H1-2^*05	
V_H1-2^*01	100	96,9	96,9	94,9	96,9	99,0
V_H1-2^*02	96,9	100	98,0	98,0	98,0	99,0
V_H1-2^*03	94,9	98,0	100	96,9	99,0	95,9
V_H1-2^*04	95,9	98,0	96,9	99,0	98,0	96,9
V_H1-2^*05	99,0	98,0	96,9	99,0	98,0	100

FIG. 10