(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990183 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.07.31

(22) Дата подачи заявки
2017.08.29

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 35/761 (2015.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C12N 15/861 (2006.01)

(54) АДЕНОВИРУС, ВООРУЖЕННЫЙ БИСПЕЦИФИЧНЫМ АКТИВАТОРОМ Т-КЛЕТОК (BITE)

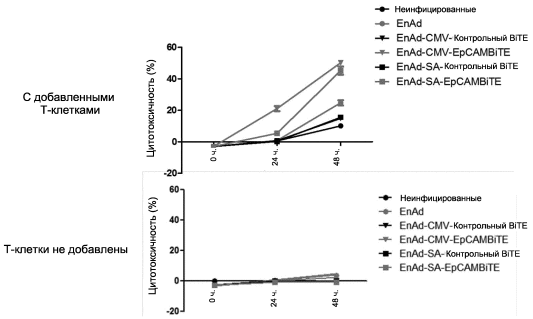
(31) **1614607.8; 1700663.6; 1706219.1; 1713765.4**
(32) **2016.08.29; 2017.01.13; 2017.04.19; 2017.08.28**
(33) **GB**
(86) **PCT/EP2017/071674**
(87) **WO 2018/041838 2018.03.08**

(71) Заявитель:
ПСАЙОКСУС ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Чемпион Брайан Роберт, Бромли Элис Клэр Ноэль, Фридман Джошуа Дэвид, Фишер Керри Дэвид, Сеймур Леонард Уильям (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Модифицированный аденовирус, в частности enadenotucirev (EnAd), вооруженный биспецифичным активатором Т-клеток (BiTE), содержащим по меньшей мере два связывающих домена, причем по меньшей мере один из доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес Т-клетке. Также предложена композиция, например фармацевтический состав, содержащий указанный вирус, применение указанного вируса и составов, содержащих указанный вирус, для лечения, например лечения рака. В настоящем изобретении предложены также способы получения указанного вируса.



201990183 A1

201990183 A1

АДЕНОВИРУС, ВООРУЖЕННЫЙ БИСПЕЦИФИЧНЫМ АКТИВАТОРОМ Т-КЛЕТОК (BITE)

В рамках настоящего изобретения предложен модифицированный аденовирус, в частности, Enadenotucirev (EnAd), вооруженный биспецифичным активатором Т-клеток (BiTE), содержащим по меньшей мере два связывающих домена, причем по меньшей мере один из указанных доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес Т-клетке. В настоящем изобретении также предложена композиция, например, фармацевтический состав, содержащей вирус, применение указанного вируса и содержащих вирус составов, в частности, при лечении, в особенности при лечении рака. Настоящее изобретение также распространяется на способы получения указанного вируса и ДНК, кодирующей указанный вирус.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак по-прежнему является огромным социальным бременем для общества с точки зрения трудностей и страданий пациентов и их близких, а также с точки зрения больших финансовых затрат на лечение, уход и поддержку пациентов.

Для лечения рака было разработано большое разнообразие способов лечения, включая химиотерапевтические средства, лучевую терапию и, в последнее время, биологические препараты, такие как антитела. За последние 15 лет была разработан подход к терапии рака, основанный на антителах, который в настоящее время является одной из наиболее успешных и важных стратегий лечения пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями и солидными опухолями. Примеры противораковых терапевтических препаратов на основе моноклональных антител, в настоящее время применяемых в клинической практике, включают ритуксимаб, который нацелен на CD20, бевацизумаб, который нацелен на VEGF, цетуксимаб, который нацелен на EGFR, и лабетузумаб, который нацелен на CEA.

Среди различных разработанных форматов антител очень многообещающими представляются биспецифичные активаторы Т-клеток (BiTE). Они представляют собой относительно простые биспецифичные молекулы, которые специфичны к субъединице CD3ε TCR-комплекса Т-клеток, а также являются мишенью для представляющего интерес антигена, такого как раковый антиген. Поскольку BiTE специфичны к комплексу TCR, это позволяет BiTE активировать резидентные Т-клетки для уничтожения клеток, экспрессирующих определенный антиген-мишень на их клеточной поверхности, например раковых клеток. Важным свойством BiTE является их способность нацеливать $CD4^+$ и неактивированные CD8+ Т-клетки на раковые клетки. Другими словами, Т-клетки, активированные BiTE, могут быть использованы для уничтожения клеток независимо от экспрессии MHC на поверхности указанных клеток. Это важно, поскольку некоторые

опухолевые клетки обеспечивают ингибирование MHC, что делает их устойчивыми к таким агентам, как клетки CAR-T и immTAC.

К сожалению, BiTE имеют плохие кинетические параметры в кровообращении по сравнению с полноразмерными антителами. Это означает, что при введении пациенту большая часть BiTE не достигает своих клеток-мишеней. Кроме того, использование высокоаффинного ScFv против CD3 в качестве части BiTE может привести к сильному связыванию с Т-клетками в крови, что также препятствует доставке к опухоли. В результате, BiTE не могут полностью реализовать свой потенциал в качестве противоракового терапевтического средства, потому что они не могут быть эффективно доставлены к клеткам опухоли.

Необходимость обеспечения эффективной доставки терапевтических агентов, таких как BiTE, к клеткам опухоли становится все более важной, поскольку становится все более очевидным, что солидные опухоли защищают себя in vivo несколькими способами, например, путем образования стромы вокруг опухоли. Прогрессирование до карциномы ассоциировано с пролиферацией эпителиальных клеток (митотических клеток) наряду с развитием активированной стромы опухоли. В этом случае компоненты внеклеточного матрикса (ECM), такие как пучки коллагена, распадаются из-за увеличения метаболизма. Количество воспалительных клеток увеличивается, и фибробласты дифференцируются в миофибробласты, что приводит к экспрессии ими факторов роста, компонентов матрицы и деградирующих протеаз. Ангиогенез сохраняется, что приводит к большому количеству сосудов с повышенной проницаемостью в опухоли. После активации стромы опухоли с персистирующим ангиогенезом начинается инвазия опухолевых клеток через разрушенную базальную мембрану, и кровеносные сосуды инфильтруют ткань опухоли.

Данная строма обеспечивает физическую защиту опухоли в том смысле, что она может выполнять функцию захвата иммунных клеток, направленных на борьбу с опухолью. Кроме того, строма экранирует гипоксическое микроокружение опухоли, которое обеспечивает пермиссивные и оптимизированные условия для роста опухоли. Существуют некоторые теории, о том, что клетки в строме представляют собой источник энергии для опухоли.

Значительным компонентом стромы опухоли являются фибробласты, функция которых была изменена опухолью в своих целях. Другими клетками, инфильтрующими строму, являются ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM), которые представляют собой макрофаги второго типа (M2), которые могут стимулировать рост опухоли, секретируя цитокины и хемокины, такие как IL-10, которые подавляют иммунные ответы.

Нацеливание на строму опухоли является особенно трудным, потому что клетки, которые создают ее окружающую среду, являются "нативными" иммунными клетками или клетками соединительной ткани, встречающимися по всему организму. Таким образом,

нацеливание на эти клетки терапевтических агентов может привести к серьезным побочным эффектам.

Исходя из этого, существует потребность в улучшенном способе доставки BiTE непосредственно к клеткам опухоли, где они могут обеспечить максимальный терапевтический эффект, в частности доставку к опухолевым клеткам, окруженным стромальными фибробластами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения полагают, что одним из наиболее эффективных способов доставки терапевтических агентов непосредственно в опухоль является использование онколитического аденовируса, сконструированного генно-инженерными способами для экспрессии агентов, которые, например, активируют Т-клетки и нацелены на антиген, например, на антиген стромы.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен аденовирус, содержащий последовательность формулы (**I**):

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR \quad (\mathbf{I})$$

где:

B_1 представляет собой связь или содержит: E1A, E1B или E1A-E1B;

B_A содержит -E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 представляет собой связь или содержит: E3;

B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_B содержит L5;

B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_3 представляет собой связь или содержит: E4;

причем указанный аденовирус кодирует биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE), содержащий по меньшей мере два связывающих домена, и при этом по меньшей мере один из указанных доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес иммунной клетке, например, представляющей интерес Т-клетке; и

при этом указанный аденовирус представляет собой EnAd или Ad11.

BiTE согласно настоящему изобретению не содержат трансмембранного домена и, следовательно, не экспрессируются на поверхности раковых клеток, а содержат

сигнальную последовательность, способствующую высвобождению молекулы BiTE из раковой клетки.

Следующие параграфы представляют собой краткое изложение настоящего изобретения:

1. Аденовирус, содержащий последовательность формулы **(I)**:

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR\ (I)$$

где:

B_1 представляет собой связь или содержит: E1A, E1B или E1A-E1B;

B_A содержит -E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 представляет собой связь или содержит: E3;

B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_B содержит L5;

B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_3 представляет собой связь или содержит: E4;

причем указанный аденовирус кодирует биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE), содержащий по меньшей мере два связывающих домена, и при этом по меньшей мере один из указанных доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес иммунной клетке, такой как представляющая интерес Т-клетка; и

при этом указанный аденовирус представляет собой EnAd или Ad11.

2. Аденовирус по параграфу 1, отличающийся тем, что указанный аденовирус представляет собой EnAd.
3. Аденовирус по параграфу 1 или 2, отличающийся тем, что поверхностный антиген представляет собой компонент комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), такой как CD3, TCR-α и TCR-β.
4. Аденовирус по параграфу 3, отличающийся тем, что поверхностный антиген представляет собой CD3, такой как CD3ε, CD3γ и CD3δ, в частности CD3ε.
5. Аденовирус по любому из параграфов 1-4, отличающийся тем, что один из связывающих доменов является специфичным к опухолевому антигену, такому как CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторы HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводные антигены Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерин, SPARC, ErbB2 и ErbB3.

6. Аденовирус по параграфу 5, отличающийся тем, что один из связывающих доменов является специфичным к EpCAM, например EpCAM, содержащему аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 28.
7. Аденовирус по любому из параграфов 1-4, отличающийся тем, что один из связывающих доменов является специфичным к опухолевому стромальному антигену, например, белку активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептора тромбоцитарного фактора роста -α (PDGFR-α), рецептору тромбоцитарного фактора роста -β (PDGFR-β) и виментину.
8. Аденовирус по параграфу 7, отличающийся тем, что один из связывающих доменов является специфичным к FAP, например FAP, содержащему аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 30.
9. Аденовирус по параграфу 7 или 8, отличающийся тем, что стромальный антиген представляет собой антиген, выбранный из антигена миелоидных клеток-супрессоров, ассоциированного с опухолью макрофага и их комбинаций.
10. Аденовирус по параграфу 9, отличающийся тем, что антиген выбран из CD163, CD206, CD68, CD11c, CD11b, CD14, рецептора CSF1, CD15, CD33, CD66b и комбинации двух или более из них.
11. Аденовирус по любому из параграфов 1-3 и 5-10, отличающийся тем, что один из связывающих доменов в BiTE специфичен к не-являющемуся TCR активирующему белку, такому как CD31, CD2 и CD277.
12. Аденовирус по любому из параграфов 1-11, отличающийся тем, что по меньшей мере один из $B\chi$ или $B\gamma$ не является связью.
13. Аденовирус по любому из параграфов 1-12, отличающийся тем, что указанный аденовирус является химерным.
14. Аденовирус по любому из параграфов 1-13, отличающийся тем, что указанный аденовирус является онколитическим.
15. Аденовирус по любому из параграфов 1-14, отличающийся тем, что указанный аденовирус способен к репликации.
16. Аденовирус по параграфу 13, отличающийся тем, что указанный аденовирус является компетентным по репликации.
17. Аденовирус по любому из параграфов 1-14, отличающийся тем, что указанный аденовирус является дефектным по репликации.
18. Аденовирус по любому из параграфов 1-17, отличающийся тем, что $B\chi$ содержит один или более трансгенов или трансгенную кассету.
19. Аденовирус по любому из параграфов 1-16, отличающийся тем, что $B\gamma$ содержит один или более трансгенов или трансгенную кассету.

20. Аденовирус по любому из параграфов 1-19, отличающийся тем, что один или более трансгенов или трансгенных кассет находятся под контролем эндогенного или экзогенного промотора, такого как эндогенный промотор.
21. Аденовирус по параграфу 20, отличающийся тем, что трансген или трансгенная кассета находится под контролем эндогенного промотора, выбранного из группы, состоящей из промотора E4 и главного позднего промотора, в частности - главного позднего промотора.
22. Аденовирус по параграфу 19, отличающийся тем, что трансген или трансгенная кассета находится под контролем экзогенного промотора, такого как CMV.
23. Аденовирус по любому из параграфов 1-22, отличающийся тем, что трансгенная кассета дополнительно содержит регуляторный элемент, независимо выбранный из:
    a. последовательности акцептора сплайсинга,
    b. последовательности внутреннего участка посадки рибосомы или пептида с высокой эффективностью саморасщепления A,
    c. последовательности Козака и
    d. их комбинации.
24. Аденовирус по параграфу 23, отличающийся тем, что трансгенная кассета содержит последовательность Козака, которая находится в начале кодирующей белок последовательности.
25. Аденовирус по любому из параграфов 1-24, отличающийся тем, что трансгенная кассета кодирует пептид A с высокой эффективностью саморасщепления.
26. Аденовирус по любому из параграфов 1-25, отличающийся тем, что трансгенная кассета дополнительно содержит последовательность полиаденилирования.
27. Аденовирус по любому из параграфов 1-26, отличающийся тем, что трансгенная кассета дополнительно содержит сайт рестрикции на 3'-конце последовательности ДНК и/или на 5'-конце последовательности ДНК.
28. Аденовирус по любому из параграфов 1-27, отличающийся тем, что по меньшей мере одна трансгенная кассета кодирует моноцистронную мРНК.
29. Аденовирус по любому из параграфов 1-28, отличающийся тем, что BiTE имеет короткое время полужизни, например 48 часов или менее.
30. Аденовирус по любому из параграфов 1-29, отличающийся тем, что BiTE кодируется в области, выбранной из E1, E3, B_X, B_Y и их комбинаций.
31. Аденовирус по параграфу 30, отличающийся тем, что BiTE кодируется, по меньшей мере, в положении B_X, например, под контролем главного позднего промотора.
32. Аденовирус по любому из параграфов 1-29, отличающийся тем, что аденовирус дополнительно кодирует второй BiTE.

33. Аденовирус по параграфу 32, отличающийся тем, что первая молекула BiTE является специфичной к антигену, например опухолевому антигену (например, указанному в настоящей заявке), а вторая молекула BiTE является специфичной к опухолевому стромальному антигену, например стромальному антигену (например, указанному в настоящей заявке).
34. Аденовирус по любому из параграфов 1-33, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно содержит цитокин или хемокин или иммуномодулятор (такой как цитокин или хемокин).
35. Аденовирус по параграфу 34, отличающийся тем, что цитокин или хемокин выбран из MIP1α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFNα, IFNβ, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA), Flt3L, GM-CSF, IL-8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, (например,IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFNα, IFNβ, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA), GM-CSF, IL-8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21), например, IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA), CCL3, CCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21.
36. Аденовирус по любому из параграфов 1-35, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно содержит иммуномодулятор, такой как антитело или фрагмент антитела, или белок или пептидный лиганд, специфичный к белку контрольной точки, такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например CTLA-4, PD-1, PD-L1 и PD-L2, или к костимулирующей молекуле, такой как CD28, CD80, CD86, CD83, ICOS, B7H2, TL1A и 4-1BB.
37. Аденовирус по любому из параграфов 1-36, отличающийся тем, что BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 8, 13 или 18, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.
38. Аденовирус по любому из параграфов 1-37, отличающийся тем, что BiTE содержит домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 9, 12 или 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.
39. Аденовирус по любому из параграфов 1-36, отличающийся тем, что BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID

NO: 7, 11 или 16, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.

40. Аденовирус по любому из параграфов 1-39, отличающийся тем, что BiTE содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2 или 4, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентичную ей, например, аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73 или 75.

41. Аденовирус по любому из параграфов 1-40, отличающийся тем, что аденовирус содержит последовательность ДНК, указанную в любой из SEQ ID NO: 34-37, или аминокислотную последовательность ДНК, по меньшей мере на 95% идентичную ей, например последовательность ДНК, представленную в любой из SEQ ID NO: 79-82.

42. Композиция, содержащая аденовирус по любому из параграфов 1-41 и разбавитель или носитель.

43. Способ лечения пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества аденовируса по любому из параграфов 1-41 или композиции по параграфу 42.

44. Способ по параграфу 43, для лечения рака, в частности солидной опухоли.

В одном варианте реализации аденовирус согласно настоящему изобретению кодирует по меньшей мере один дополнительный трансген, например 1, 2, 3 или 4 дополнительных трансгена.

В одном варианте реализации между каждым из генов кодируется другой пептид расщепления.

В одном варианте реализации все трансгены в вирусе находятся в одном положении, например, находятся в положении B_Y.

Авторы настоящего изобретения обнаружили преимущество, заключающееся в том, что вооружение аденовируса молекулой BiTE позволяет этой молекуле фрагмента би-специфичного антитела воспользоваться в своих целях способностью аденовируса избирательно инфицировать раковые клетки, тем самым обеспечивая целевую доставку BiTE к опухолевым клеткам.

Другим преимуществом является то, что BiTE являются небольшими и могут быть получены в клетках млекопитающих. Следовательно, после заражения аденовирусами по настоящему изобретению молекулы BiTE синтезируются опухолевыми клетками, секретируются и могут действовать локально, распространяясь за пределы непосредственной сферы присутствия вируса. Таким образом, это позволяет BiTE распространяться за пределы непосредственного участка инфекции, но в то же время ограничивает распространение вируса слишком далеко за пределами группы

инфицированных опухолевых клеток. Это сводит к минимуму риск нежелательных побочных эффектов.

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой EnAd. Было показано, что EnAd обладает повышенной онколитической активностью по сравнению с аденовирусами предшествующего уровня техники. Также было показано, что EnAd обладает высокой селективностью в отношении клеток карциномы, полученных из эпителия человека, таких как клетки рака толстой кишки, легких, мочевого пузыря и почек. Это делает его идеальным средством доставки молекул BiTE, потому что молекула BiTE может активировать Т-клетки для атаки на клетки-мишени, в то время как EnAd одновременно заражает и лизирует раковые клетки. Это приводит к двусторонней атаке на опухоль, обеспечивающей синергетический онколитический эффект.

В одном варианте реализации поверхностный антиген представляет собой компонент комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), такой как CD3, TCR-α и TCR-β.

В одном варианте реализации поверхностный антиген представляет собой CD3, такой как CD3ε, CD3γ и CD3δ, в особенности CD3ε.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к опухолевому антигену, такому как CEA, MUC-1, EpCAM, рецептор HER (такой как HER1, HER2, HER3, HER4), PEM, A33, G250, углеводные антигены Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерин, SPARC, ErbB2 и ErbB3, в особенности EpCAM.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к EpCAM, например, EpCAM, содержащему аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 28, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к антигену стромы опухоли, например, белку активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептору тромбоцитарного фактора роста -α (PDGFR-α), рецептору тромбоцитарного фактора роста -β (PDGFR-β) и виментину. Преимущество заключается в том, что стромальные клетки (нетрансформированные клетки), экспрессирующие эти антигены, не подвергаются такому же уровню процесса отбора по мутационной устойчивости, как трансформированные клетки. Таким образом, эти клетки легче нацелить на лечение рака, поскольку они не являются "движущейся мишенью". Кроме того, типы рецепторов, обнаруживаемых в стромальных клетках, часто встречаются у разных типов рака. Следовательно, нацеливание на один из вышеуказанных антигенов, вероятно, будет эффективным при множественных типах рака.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к FAP, например FAP, содержащему аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную

ей. Преимущество заключается в том, что FAP активирован на ассоциированных с опухолью фибробластах. Фибробласты являются жизненно важным компонентом твердых карцином, поддерживая их рост, инвазию и восстановление после вмешательств. Они обычно составляют 40-60% клеток в карциномах на поздней стадии. Преимущество заключается в том, что фибробласты являются генетически стабильными клетками, которым с меньшей вероятностью удается избегать терапии, чем раковым клеткам. Активированные фибробласты также относительно схожи между различными типами опухолей. Таким образом, активируя Т-клетки для нацеливания и уничтожения FAP-экспрессирующих опухоль-ассоциированных фибробластов, аденовирусы по настоящему изобретению способны помочь уменьшить спектр иммуносупрессорных путей, таких как пути, опосредованные IL-10, TGFβ и IDO.

Другие мишени стромы включают опухоль-ассоциированные макрофаги и антиген миелоидных клеток-супрессоров, например CD163, CD206, CD68, CD11c, CD11b, CD14, рецептор CSF1, CD15, CD33, CD66b и комбинации двух или более из них.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов в BiTE является специфичным к не являющемуся TCR активирующему белку, например CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес Т-клетке, например выбранному из CD3 (такому как CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), цепи TCR-α и цепи TCR-β, и один связывающий домен специфичен к опухолевому антигену.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к CD3, а другой связывающий домен является специфичным к опухолевому антигену, например, его выбирают из группы, состоящей из: CEA, MUC-1, EpCAM, HER-рецепторов HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводных антигенов Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерина, SPARC, ErbB2 и ErbB3.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов специфичен для CD3 (например, CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), а другой связывающий домен специфичен для EpCAM.

В одном варианте реализации один из доменов связывания специфичен для CD3ε, а другой связывающий домен специфичен для EpCAM.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес Т-клетке, например выбранному из CD3 (например CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), TCR-α и TCR-β, и другой связывающий домен специфичен к опухолевому стромальному антигену.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к CD3 (например, CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), а другой связывающий домен является специфичным к опухолевому стромальному антигену,

например, выбранного из группы, состоящей из: белка активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептора тромбоцитарного фактора роста α (PDGFR-α), рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR-β) и виментина.

В одном варианте реализации один из доменов связывания специфичен для CD3 (например CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), а другой домен связывания специфичен для FAP.

В одном варианте реализации один из доменов связывания специфичен для CD3ε, а другой домен связывания специфичен для FAP.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным для поверхностного антигена на представляющей интерес Т-клетке, такого как CD3, TCR-α и TCR-β, а другой связывающий домен является специфичным для не являющегося TCR активирующего белка.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов специфичен для CD3 (например, CD3-дельта, CD3-эпсилон или CD3-гамма), а другой связывающий домен специфичен для не являющегося TCR активирующего белка, выбранного из группы, состоящей из CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации один из связывающих доменов является специфичным к CD3ε, а другой связывающий домен является специфичным к не являющемуся TCR активирующему белку, выбранному из группы, состоящей из CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации по меньшей мере одно из B_X или B_Y не является связью.

В одном варианте реализации B_X не является связью.

В одном варианте реализации B_Y не является связью.

В одном варианте реализации и B_X, и B_Y не являются связями.

В одном варианте реализации аденовирус является химерным.

В одном варианте реализации аденовирус является онколитическим.

В одном варианте реализации аденовирус является химерным и онколитическим.

В одном варианте реализации аденовирус является способным к репликации.

В одном варианте реализации аденовирус является химерным, онколитическим и способным к репликации.

В одном варианте реализации аденовирус является компетентным по репликации.

В одном варианте реализации аденовирус является химерным, онколитическим и компетентным по репликации.

В одном варианте реализации аденовирус является дефектным по репликации, то есть является вектором.

В одном варианте реализации B_X содержит трансген или трансгенную кассету, в частности трансгенную кассету, кодирующую BiTE, согласно настоящему изобретению.

В одном варианте реализации B_Y содержит трансген или трансгенную кассету, в частности трансгенную кассету, кодирующую BiTE, согласно настоящему изобретению.

В одном варианте реализации B_Y содержит трансген или трансгенную кассету, в частности трансгенную кассету, кодирующую BiTE, согласно настоящему изобретению, а B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации и B_X, и B_Y содержат трансген или трансгенную кассету.

В одном варианте реализации один или более трансгенов или трансгенных кассет находятся под контролем эндогенного или экзогенного промотора, такого как эндогенный промотор. Преимущество заключается в том, что, находясь под контролем этих промоторов вирус остается компетентным по репликации и также способен экспрессировать BiTE и/или другой белок. Таким образом, выбранный BiTE будет экспрессироваться раковой клеткой. Использование экзогенного промотора может быть выгодным в некоторых вариантах реализации, поскольку это способствует сильной и конститутивной экспрессии антитела или фрагмента, что может быть особенно полезно в некоторых ситуациях, например, когда у пациента в рак, обладающий высокой способностью к распространению. Использование эндогенного промотора может быть выгодным, потому что он уменьшает размер трансгенной кассеты, которая должна быть включена для экспрессии BiTE, то есть кассета может быть меньше, потому что не требуется включения экзогенного промотора.

Соответственно, в одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета находится под контролем эндогенного промотора, выбранного из группы, состоящей из E4 и главного позднего промотора, в частности - главного позднего промотора. Использование эндогенного промотора в вирусе также может быть выгодным в терапевтическом контексте, поскольку трансген экспрессируется, только когда вирус реплицируется в раковой клетке, в отличие от конститутивного экзогенного промотора, который будет непрерывно транскрибировать трансген и может привести к неуместной концентрации антитела или фрагмента.

В одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета (например, кодирующая BiTE) находится под контролем экзогенного промотора, такого как CMV. Преимущество заключается в том, что использование конститутивного экзогенного промотора приводит к непрерывной транскрипции трансгена, что может быть желательно в некоторых случаях.

В одном варианте реализации один трансген или трансгенная кассета (например, кодирующие BiTE) находится под контролем эндогенного промотора, а другой трансген

или трансгенная кассета (например, кодирующие BiTE) находится под контролем экзогенного промотора.

В одном варианте реализации все трансгены или трансгенные кассеты (например, кодирующие BiTE) в вирусе находится/находятся под контролем эндогенного промотора.

В другом варианте реализации все трансгены или трансгенные кассеты (например, кодирующие BiTE) в вирусе находится/находятся под контролем экзогенного промотора.

В одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета дополнительно содержит регуляторный элемент, независимо выбранный из:

i) последовательности акцептора сплайсинга,

ii) последовательности внутреннего участка посадки рибосомы или пептида с высокой эффективностью саморасщепления A,

iii) последовательности Козака и

iv) их комбинации.

Таким образом, в одном варианте реализации трансгенная кассета содержит i) или ii) или iii) или iv).

В одном варианте реализации трансгенная кассета содержит i) и ii), или i) и iii), или i) и iv), или ii) и iii), или ii) и iv), или iii) и iv).

В одном варианте реализации трансгенная кассета содержит i) и ii) и iii), или i) и ii) и iv), или i) и iii) и iv), или ii) и iii) и iv).

В одном варианте реализации трансгенная кассета содержит i) и ii) и iii) и iv).

В одном варианте реализации трансгенная кассета содержит последовательность Козака в начале кодирующей последовательности белка (например, BiTE), которая способствует трансляции мРНК.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует пептид с высокой эффективностью саморасщепления 2A.

В одном варианте реализации трансгенная кассета дополнительно содержит последовательность полиаденилирования.

В одном варианте реализации трансгенная кассета дополнительно содержит сайт рестрикции на 3'-конце последовательности ДНК и/или на 5'-конце последовательности ДНК.

В одном варианте реализации по меньшей мере одна трансгенная кассета кодирует моноцистронную мРНК.

В одном варианте реализации молекула BiTE имеет короткий период полувыведения, например, 48 часов или менее.

В одном варианте реализации молекула BiTE кодируется в области, выбранной из E1, E3, B_{χ}, B_{γ} и их комбинации. Авторы настоящего изобретения установили преимущество,

заключающееся в том, что, что различные трансгены могут быть встроены в B_X и/или B_Y под контролем экзогенного или эндогенного промотора, без негативного влияния на жизненный цикл вируса или стабильность вектора.

В одном варианте реализации молекула BiTE кодируется, по меньшей мере, в положении B_X, например, под контролем главного позднего промотора. Преимущество заключается в том, что трансген или трансгенная кассета позволяет экспрессировать BiTE или любую дополнительную молекулу вместе с самим аденовирусом. Важно отметить, что авторы настоящего изобретения успешно продемонстрировали, что экспрессия BiTE не оказывает значительного влияния на способность EnAd реплицироваться и не оказывает негативного влияния на его онколитическую активность.

В одном варианте реализации молекула BiTE кодируется, по меньшей мере, в положении B_Y, например, под контролем главного позднего промотора. Преимущество состоит в том, что трансген или трансгенная кассета позволяет экспрессировать BiTE или любую дополнительную молекулу вместе с самим аденовирусом. Важно отметить, что авторы настоящего изобретения успешно продемонстрировали, что экспрессия BiTE не оказывает значительного влияния на способность EnAd реплицироваться и не оказывает негативного влияния на его онколитическую активность.

В одном варианте реализации аденовирус дополнительно кодирует второй BiTE.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE является специфичной к опухолевому антигену, например опухолевому антигену, как описано выше, а вторая молекула BiTE является специфичной к опухолевому стромальному антигену, например стромальному антигену, как описано выше.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE является специфичной к опухолевому антигену, выбранному из группы, состоящей из: CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторов HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводных антигенов Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерина, SPARC, ErbB2 и ErbB3, а вторая молекула BiTE специфична к опухолевому стромальному антигену, выбранному из группы, состоящей из: белка активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептора тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR-β) и виментина.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE специфична к EpCAM, а вторая молекула BiTE специфична к опухолевому стромальному антигену, выбранному из группы, состоящей из: белка активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептора тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR-β) и виментина.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE является специфичной к опухолевому антигену, выбранному из группы, состоящей из: CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторов HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводных антигенов Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерина, SPARC, ErbB2 и ErbB3, а вторая молекула BiTE специфична к FAP.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE специфична к EpCAM, а вторая молекула BiTE специфична к FAP.

В другом варианте первая молекула BiTE специфична к опухолевому антигену, а вторая молекула BiTE специфична к не являющемуся TCR активирующему белку.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE является специфичной к опухолевому антигену, выбранному из группы, состоящей из: CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторов HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводных антигенов Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерина, SPARC, ErbB2 и ErbB3.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE специфична к EpCAM, а вторая молекула BiTE специфична к не являющемуся TCR активирующему белку, выбранному из группы, состоящей из: CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE специфична к опухолевому стромальному антигену, а вторая молекула BiTE специфична к не являющемуся TCR активирующему белку.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE является специфичной к опухолевому стромальному антигену, выбранному из группы, состоящей из: белка активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептора тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептора тромбоцитарного фактора роста-β (PDGFR-β) и виментина, а вторая молекула BiTE специфичны к не являющемуся TCR активирующему белку, выбранному из группы, состоящей из: CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации первая молекула BiTE специфична к FAP, а вторая молекула BiTE специфична к не являющемуся TCR активирующему белку, выбранному из группы, состоящей из: CD31, CD2 и CD277.

В одном варианте реализации аденовируса содержит только один BiTE.

В другом варианте реализации аденовируса содержит два BiTE.

В другом варианте реализации аденовирус содержит три BiTE.

В дополнение к кодированию одного, двух или трех BiTE вирус может также кодировать 1, 2, 3 или 4 дополнительных трансгена.

В одном варианте реализации аденовирус дополнительно кодирует цитокин или хемокин.

В одном варианте реализации аденовирус дополнительно кодирует цитокин.

В одном варианте реализации аденовирус дополнительно кодирует хемокин.

В другом варианте реализации аденовирус дополнительно кодирует цитокин и хемокин.

В одном варианте реализации аденовирус содержит один BiTE и, по меньшей мере, один цитокин или хемокин, например, 1, 2 или 3 цитокина, 1, 2 или 3 хемокина или комбинацию из 2 или 3 генов, каждый из которых независимо кодирует цитокин или хемокин.

В другом варианте реализации аденовирус содержит два BiTE и, по меньшей мере, один цитокин или хемокин, например, 1 или 2 цитокина, 1 или 2 хемокина или комбинацию цитокина и хемокина.

В другом варианте реализации аденовирус содержит три BiTE и, по меньшей мере, один цитокин или хемокин.

В одном варианте реализации изобретения цитокин или хемокин выбирают из IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFNα, IFNβ, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA) и GM-CSF, IL-8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, например IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA), CCL3, CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21.

В одном варианте реализации кодируемый цитокин выбран из суперсемейства TNF-альфа (TNFRSF включает TNF-альфа, TNF-C, OX40L, CD154, FasL, LIGHT, TL1A, CD70, Siva, CD153, лиганд 4-1BB, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, BAFF, CAMLG, NGF, BDNF, NT-3, NT-4, GITR лиганд, EDA-A, EDA-A2), суперсемейства TGF- бета, семейства IL-1 (то есть IL-1 и IL-8), семейства IL-2, семейства IL-10, семейства IL-17, семейства интерферонов.

В одном варианте реализации хемокин выбран из группы, включающей MIP-1 альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21.

В одном варианте реализации аденовирус дополнительно содержит иммуномодулятор, такой как антитело или фрагмент антитела, или белок или пептидный лиганд, специфичный для белка контрольной точки или костимулирующей молекулы, или специфичные связывающие лиганды для таких молекул.

В одном варианте реализации указанный иммуномодулятор представляет собой антитело или фрагмент антитела, или белок или пептидный лиганд, специфичный к белку контрольной точки, такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например CTLA-4, PD-1, PD-L1 и PD-L2.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой ингибитор, например ингибитор контрольной точки.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой агонист.

В другом варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или фрагмент антитела, или белок или пептидный лиганд, специфичные к костимулирующей молекуле, такой как CD28, CD80, CD86, CD83, ICOS, B7H2, TL1A и 4-1BB.

В одном варианте реализации аденовирус содержит первое антитело, фрагмент антитела, белок или пептидный лиганд, специфичные к белку контрольной точки, и второе антитело, фрагмент антитела, белок или пептидный лиганд, специфичные к костимулирующей молекуле.

В одном варианте реализации BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 8, 13 или 18, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE содержит домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 9, 12 или 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 7, 11 или 16, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 8, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 9, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 13, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 12, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 18, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 17, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 8, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 9, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 13, или последовательностью,

по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 12, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 8, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 9, или последовательностью, идентичной, по меньшей мере, на 95%, и домен связывания с доменом VH с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 18, или последовательностью, идентичной, по меньшей мере, на 95%, и домен VL с последовательностью, показанной в SEQ ID NO: 17, или последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (то есть кодируемый аденовирусом), содержит последовательность, показанную в SEQ ID NO: 7, 11, 16, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную любой из них.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит последовательность, показанную в SEQ ID NO: 7, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит последовательность, показанную в SEQ ID NO: 11, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE, используемый в настоящем изобретении (т.е. кодируемый аденовирусом), содержит последовательность, показанную в SEQ ID NO: 16, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную ей.

В одном варианте реализации BiTE содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 4, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную ей, например аминокислоту, как указано в SEQ ID NO: 73, или 75.

В одном варианте реализации аденовирус по настоящему изобретению содержит последовательность ДНК, указанную в любой из SEQ ID NO: 34-37, или аминокислотную последовательность ДНК, которая гибридизуется с ней при строгих условиях.

В одном варианте реализации аденовирус по настоящему изобретению содержит последовательность ДНК, изложенную в любой из SEQ ID NO: 79-82.

В одном варианте реализации аденовирус согласно настоящему изобретению содержит последовательность ДНК, показанную в любой из SEQ ID NO: 34, 35, 36, 37, 79, 80, 82, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 120, 298, или последовательность, кодирующая тот же вирус, или последовательность, которая гибридизуется с любой из них при строгих условиях.

В одном варианте реализации аденовирус согласно настоящему изобретению содержит последовательность ДНК, показанную в любой из SEQ ID NO: 34, 35, 36, 37, 79, 80, 82, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 120 или 298.

Специалисту известно, что ДНК код является вырожденным, поэтому настоящее изобретение распространяется на End или Ad11, кодирующие BiTE с аминокислотой, раскрытой в настоящей заявке.

С-концевая аффинная дека-His метка (HHHHHHHHH SEQ ID NO: 24) полезна для очистки BiTE или аденовируса. Однако она необязательна и может быть исключена, например, в конечном продукте. Специалист также должен знать, что могут быть использованы другие аффинные метки, отличные от дека-His, и также могут быть исключены, не затрагивая биологическую функцию BiTE или аденовируса. Соответственно, в одном варианте реализации BiTE содержит аминокислотную последовательность, как указано в любой из SEQ ID NO: 2 или 4, но исключает аффинную дека-His метку на С-конце последовательности, например, как изложено в SEQ ID NO: 73 или 75. В другом варианте реализации аденовирус содержит последовательность ДНК, представленную в любой из SEQ ID NO: 34-37, но исключает аффинную дека-His метку, например последовательность ДНК, как указано в любой из SEQ ID NO: 79-82.

Исключение аффинной дека-His метки также распространяется на все другие раскрытые в настоящей заявке последовательности, включающие аффинную дека-His метку, то есть настоящее изобретение включает те же аминокислотные или ДНК-последовательности, в которых отсутствует С-концевая дека-His-метка (HHHHHHHHHH или CATCACCATCACCATCACCACCATCACCAT), например, как указано в любой из SEQ ID NO: 72-82.

В одном варианте реализации BiTE, кодируемый вирусом по настоящему изобретению, находится под контролем экзогенного промотора, например промотора CMV. Экзогенный промотор может быть помещен между MPL и кодированным трансгеном, когда трансген находится между областями L5 и E4.

Экзогенный промотор может быть помещен между закодированным трансгеном и L5, когда трансген находится между областями L5 и E3.

В одном аспекте предложена композиция, содержащая аденовирус, описанный в настоящей заявке, и разбавитель или носитель.

В одном аспекте предложен способ лечения пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества аденовируса или композиции, описанных в настоящей заявке.

В одном варианте реализации описанный способ предназначен для лечения рака, например рака эпителия, в частности солидной опухоли.

В одном варианте реализации предложен способ лечения, включающий введение вируса в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с ингибитором

контрольной точки (таким как ингибитор PD-1 или PDL1), в частности, когда ингибитор контрольной точки кодируется в вирусе.

В одном варианте реализации предлагается способ лечения, включающий введение вируса в соответствии с настоящим изобретением, который НЕ сочетается с ингибитором контрольной точки (например, как указано в другом месте в настоящей заявке, таким как ингибитор PD-1 или PDL1), в частности, когда ингибитор контрольной точки не кодируется в вирусе.

BiTE, кодируемые вирусом согласно настоящему изобретению, обладают способностью усиливать цитотоксичность вируса.

Неожиданно оказалось, что BiTE, кодируемые вирусом согласно настоящему изобретению, могут активировать клетки $CD4^+$ и/или клетки $CD8^+$, например, даже клетки в супрессивной среде опухоли, включая Т-клетки в жидкой среде опухоли, такой как асцит.

Преимуществом является то, что BiTE, кодируемые вирусом согласно настоящему изобретению, могут активировать цитотоксические Т-клетки, например, даже Т-клетки в супрессивной среде опухоли, включая Т-клетки в жидкой среде, такой как асцит, опухоли.

Еще более неожиданно оказалось, что BiTE, кодируемые вирусом согласно настоящему изобретению, способны стимулировать (активировать) пролиферацию Т-клеток.

Вирусы, кодирующие BiTE согласно настоящему изобретению, по-видимому, способны обходить, преодолевать или диаметрально изменять иммуносупрессивную микросреду опухоли.

В одном варианте реализации активация Т-клеток приводит к повышенной регуляции Т-клеточного маркера, например CD25.

В одном варианте реализации связывание BiTE в вирусе согласно настоящему изобретению является специфичным к неоантигену.

Изобретение также распространяется на новые последовательности, раскрытые в настоящей заявке.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Используемые в настоящей заявке термин "иммунная клетка" обозначает клетку с функциональной ролью в иммунной системе, включая (среди прочего) макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, NK-клетки, лимфоциты, такие как Т-лимфоциты (в частности, Т-клетки и NKT-клетки).

Используемый в настоящей заявке термин "антитело" относится к молекуле иммуноглобулина, способной специфично связываться с антигеном-мишенью, таким как углевод, полинуклеотид, липид, полипептид, пептид и т. д., по меньшей мере, через один сайт распознавания антигена (также называемый в настоящей заявке сайтом связывания),

расположенный в вариабельной области молекулы иммуноглобулина. Если в контексте не указано иное, тот термин распространяется на антитела полной длины и молекулы мультиспецифичных антител, содержащие антитела полной длины.

Используемый в настоящей заявке термин "молекула антитела" включает антитела и их связывающие фрагменты, а также мультиспецифичные форматы любого из них.

Используемый в настоящей заявке термин "антигенсвязывающий сайт" относится к части молекулы, которая содержит пару вариабельных областей, в частности когнатную пару, которые специфично взаимодействуют с антигеном-мишенью.

В частности, в настоящей заявке, указанный термин предназначен для обозначения сайта связывания, который распознает только антиген, к которому он специфичен, или сайт связывания, который имеет значительно более высокую аффинность связывания с антигеном, к которому он специфичен, по сравнению со сродством к антигенам, к которым он является неспецифичным, например, в 5, 6, 7, 8, 9, в 10 раз более высокую аффинность. связывания.

Используемые в настоящей заявке понятия связывающих фрагментов или антителосвязывающих фрагментов относятся к антителосвязывающим фрагментам и молекулам мультиспецифичных антител, содержащим антителосвязывающие фрагменты, включая, среди прочего, Fab, модифицированный Fab, Fab', модифицированный Fab', $F(ab')^2$, Fv, однодоменные антитела, scFv, двух-, трех- или тетра-валентные антитела, Bis-scFv, диатела, триатела, тетра-тела и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленного (см., например, Holliger and Hudson, 2005, Nature Biotech. 23(9):1126-1136; Adair and Lawson, 2005, Drug Design Reviews - Online 2(3), 209-217). Способы создания и изготовления этих фрагментов антител хорошо известны в данной области техники (см., например, Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216:165-181). Другие фрагменты антител для использования в настоящем изобретении включают фрагменты Fab и Fab', описанные в международных заявках на патент WO 05/003169, WO 05/003170 и WO 05/003171. Мультивалентные антитела могут иметь множество специфичностей, например, быть биспецифичными или моноспецифичными (см., например, WO92/22853 и WO05/113605).

В одном варианте реализации аденовирус содержит молекулу мультиспецифичного антитела.

Используемое в настоящей заявке понятие молекулы мультиспецифичного антитела относится к молекуле антитела, которая имеет два или более антигенсвязывающих домена, например два (биспецифичное) или три (триспецифичное) или четыре (тетраспецифичное) связывающих домена.

Молекулы мультиспецифичных антител по настоящему изобретению могут быть сконструированы из различных фрагментов антител, таких как описанные выше.

Например, диатело представляет собой молекулу биспецифичного антитела, состоящую из нековалентного димера ScFv-фрагментов, тогда как $F(ab')^2$ представляет собой молекулу биспецифичного антитела, состоящую из 2 Fab-фрагментов, связанных шарнирной областью. Таким образом, специалисту в данной области техники известно, что различные фрагменты антител могут быть расположены в различных комбинациях для получения молекулы би- или мультиспецифичного антитела.

Примеры форматов три-специфичных или тетра-специфичных антител включают, среди прочего, Fab3, триатело, тетратело, тритело, DVD-Ig, IgG-scFv, ScFv2-Fc, tandAbs и DNL-Fab3.

Используемое в настоящей заявке понятие молекулы биспецифичного антитела относится к молекуле с двумя антигенсвязывающими доменами, которые могут связывать одинаковые или разные антигены. BiTE является подклассом молекул биспецифичных антител.

Домены могут связывать разные антигены.

В альтернативном варианте, все домены могут связывать один и тот же антиген, включая связывание одного и того же эпитопа на антигене или связывание разных эпитопов на одном и том же антигене.

Примеры форматов биспецифичных антител включают, среди прочего, биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE), $F(ab')_2$, F(ab')-ScFv2, ди-scFv, диатело, минитело, scFv-Fc, DART, TandAb, ScDiabody, ScDiabody-CH3, Diabody-CH3, тройное тело, миниантитело, минитело, минибоди TriBi, ScFv-CH3 KIH ("выступы-во-впадины"), Fab-ScFv, SCFv-CH-CL-scFv, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, тетравалентное HCAb, scDiabody-Fc, Diabody-Fc, интратело, "dock and lock"-антитела, ImmTAC, HSAbody, ScDiabody-HAS, антител Humabody и Tandem ScFv-toxic (см., например Christoph Spiess et al, Molecular Immunology 67 (2015) p. 95-106).

Аденовирус по настоящему изобретению содержит BiTE, который специфичен по меньшей мере для поверхностного антигена на представляющей интерес Т-клетке. Примеры антигенов поверхности Т-клеток включают, среди прочего: CD3, CD2, VLA-1, CD8, CD4, CCR6, CXCR5, CD25, CD31, CD45RO, CD197, CD127, CD38, CD27, CD196, CD277 и CXCR3, в особенности - CD2, CD3, CD31 и CD277.

Используемый в настоящей заявке термин "биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE)" относится к классу искусственных биспецифичных моноклональных антител, включающих 2 scFv-фрагмента различных антител или аминокислотных последовательностей из 4 различных генов в одной пептидной цепи длиной приблизительно 55 кДа. Один из этих scFv является специфичным для иммунной клетки, такой как Т-клеточный антиген, например рецептор CD3, экспрессируемый на поверхности Т-клеток. Другой scFv обычно связывается с опухолевой клеткой через опухоль-специфичную молекулу. Соответственно, BiTE способны образовывать связь между Т-

клетками и опухолевыми клетками благодаря их специфичности в отношении антигена на Т-клетке и антигена на опухолевой клетке. Это приводит к активации Т-клеток и запускает проявление Т-клетками их цитотоксического действия на опухолевые клетки независимо от MHC I или костимулирующих молекул. Примеры основанных на BiTE препаратов, которые в настоящее время одобрены или проходят клинические испытания, включают, например, блинатумомаб (Блинцито®), который нацелен на CD19 и предназначен для лечения неходжкинской лимфомы и острого лимфобластного лейкоза, и солитомаб, который нацелен на EpCAM и предназначен для лечения рака желудочно-кишечного тракта и легких.

В одном варианте реализации активатор иммунных клеток (такой как активатор Т-клеток) скомпонован в формате VL1-линкер1-VH1-линкер2-VH2-линкер3-VL2, например, с использованием линкеров, например независимо выбранных из линкерных последовательностей, раскрытых в настоящей заявке.

В одном варианте реализации линкеры в BiTE в соответствии с настоящим изобретением независимо выбраны из SEQ ID NO: 10, 14, 23, 124-162 и 166-297.

В одном варианте реализации линкер 1 и линкер 3 имеют одинаковую последовательность, например последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 10, 14, 23, 124-162 и 166-296, в частности 10, 14 и 23.

В одном варианте реализации линкер 1 и линкер 3 имеют разные аминокислотные последовательности, например, независимо выбранные из SEQ ID NO: 10, 14, 23, от 124 до 162 и от 166 до 296, в частности от 10, 14 и 23.

В одном варианте реализации линкер1 представляет собой SEQ ID NO: 10.

В одном варианте реализации линкер1 представляет собой SEQ ID NO: 14.

В одном варианте реализации линкер3 представляет собой SEQ ID NO: 10.

В одном варианте реализации линкер3 представляет собой SEQ ID NO: 14.

В одном варианте реализации линкер1 и линкер3 представляют собой SEQ ID NO: 10.

В одном варианте реализации линкер1 и линкер3 представляют собой SEQ ID NO: 14.

В одном варианте реализации линкер 1 представляет собой SEQ ID NO: 10, а линкер 3 представляет собой SEQ ID NO: 14.

В одном варианте реализации линкер1 представляет собой SEQ ID NO: 14, а линкер3 представляет собой SEQ ID NO: 10.

В одном варианте реализации линкер2 отличается как от линкер 1, так и от линкер3.

В одном варианте реализации линкер 2 выбран из любой из SEQ ID NO: 10, 14, 23, 124-162 и 166-297, например SEQ ID NO: 297.

В одном варианте реализации длина линкера 1 составляет от 10 до 30 аминокислот, например 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В одном варианте реализации длина линкера 3 составляет от 10 до 30 аминокислот, например 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

В одном варианте реализации линкер 2 имеет длину от 2 до 10 аминокислот, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В одном варианте реализации VH1 и VL1 являются специфичными к антигену Т-клеток согласно настоящему изобретению, например CD3.

В одном варианте реализации VH2 и VL2 являются специфичными к антигену иммунных клеток, например антигену Т-клеток, согласно настоящему изобретению, например CD3.

В одном варианте реализации VH1 и VL1 являются специфичными к целевому антигену, например раковый антиген или стромальный антиген и т.д.

В одном варианте реализации VH2 и VL2 являются специфичными для целевого антигена, такого как раковый антиген или стромальный антиген и т.д.

Используемый в настоящей заявке термин "строма" или "стромальный антиген" относится к антигену-терапевтической мишени в строме, в том числе экспрессируемой в молекулярной структуре матрикса стромы, такой как молекулы соединительной ткани или молекулы, ассоциированные с этим матрицей, или антигены, ассоциированные с клеточными компонентами стромы, например, экспрессируемый на фибробластах, опухоль-ассоциированных макрофагах, дендритных клетках, NK-клетках и/или Т-клетках, которые проникли в строму. Примеры антигенов стромы включают, среди прочего, FAP, TGFβ, TREM1, IGFBP7, FSP-1, фибробласт-ассоциированный антиген, NG2, эндосиалин (CD248), рецептор тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептор тромбоцитарного фактора роста-β (PDGFR-β) и виментин.

На фибробласты можно воздействовать, используя антигенный белок активации фибробластов (FAP), в частности антитело, специфичное к FAP, которое не связывает CD26 (см. US2012/0258119, включенный в настоящий документ в качестве ссылки).

FAP был первоначально идентифицирован как сериновая протеаза на реактивных стромальных фибробластах. Последующее молекулярное клонирование выявило, что FAP идентичен сепразе, мембрана-ассоциированной желатиназе размером 170 кДа, которая экспрессируется клеточными линиями меланомы. Полноразмерная кДНК кодировала трансмембранную протеазу типа H из 760 аминокислот (ак), высоко гомологичную дипептидилпептидазе IV (DPPIV) с 52%-ной идентичностью по всей последовательности и почти 70%-ной идентичностью в каталитическом домене. В патенте США №5587299, включенном в настоящее описание в качестве ссылки, описаны молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие FAP, и их применения.

FAP и DPPIV имеют сходные размеры генов и хромосомно соседствуют друг с другом в 2q24, что указывает на событие дупликации генов (номер доступа в Genebank U09278).

Оба белка являются членами семейства пролилпептидаз. Указанный класс ферментов индуцибелен, активен на клеточной поверхности или во внеклеточных жидкостях и уникально способен отщеплять N-концевые дипептиды от полипептидов с пролином или аланином в предпоследнем положении. DPPIV, также называемый CD26, конститутивно экспрессируется несколькими типами клеток, включая фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, подгруппы лейкоцитов, такие как NK-клетки, Т-лимфоциты и макрофаги. Небольшая доля DPPIV циркулирует в крови как растворимый белок. В отличие от DPPIV, FAP, как правило, не экспрессируется в нормальной ткани взрослого человека, а его протеолитически активная растворимая форма называется ферментом расщепления 2-антиплазмина (APCE). Выраженная экспрессия FAP происходит в условиях, ассоциированных с активированной стромой, включая заживление ран, рак эпителия, остеоартрит, ревматоидный артрит, цирроз и фиброз легких.

Структура FAP расшифрована (PDB ID 1Z68) и очень похожа на структуру DPPIV. FAP закрепляется в плазматической мембране с помощью нерасщепленной сигнальной последовательности, состоящей приблизительно из 20 аминокислот, и имеет короткий аминоконцевой цитоплазматический домен из шести аминокислот. Главная часть этого белка, включая каталитический домен, подвергается воздействию внеклеточной среды. Гликопротеин FAP представляет собой гомодимер, состоящий из двух идентичных субъединиц по 97 кДа. Каждая субъединица FAP-мономера состоит из двух доменов: αβ-гидролазного домена (ак 27–53 и 493–760) и восьмилопастного β-пропеллерного домена (ак 54–492), которые охватывают большую полость. Небольшой карман внутри этой полости на границе обоих доменов содержит каталитическую триаду (Ser624, Asp702 и His734). FAP приобретает свою ферментативную активность при гомодимеризации субъединиц, и помимо своей дипептидилпептидазной активности, FAP также обладает коллагеновой I типа специфичной желатиназной и эндопептидазной активностью. β-пропеллер действует в качестве основы для межбелковых взаимодействий и определяет связывание субстрата и внеклеточного матрикса (ECM). Кроме того, β-пропеллер участвует в образовании надмолекулярных комплексов FAP с другими пролилпептидазами или с другими мембраносвязанными молекулами. Установлено, что образование гетеромерных или тетрамерных комплексов FAP и DPPIV ассоциировано с инвадоподиями мигрирующих клеток на коллагеновом субстрате. Коллаген типа I индуцирует тесную связь FAP с β1-интегринами, тем самым играя главную организационную роль в формировании и адгезии инвадоподий. Хотя вовлеченные механизмы не понятны в деталях, образование таких богатых протеиназой мембранных доменов на фронте клеточной инвазии способствует направленной перицеллюлярной деградации ECM. Это указывает на то, что взаимодействия FAP и ECM могут быть тесно связаны с инвазивным поведением клеток, влияя на клеточную адгезию, миграцию,

пролиферацию и апоптоз через пути интегрина, и подтверждает роль FAP в патогенезе и прогрессировании заболевания. Таким образом, FAP признан многофункциональным белком, который выполняет свои биологические функции клеточно-зависимым образом благодаря комбинации своей протеазной активности и способности образовывать комплексы с другими молекулами клеточной поверхности. Избыточная экспрессия FAP в эпителиальных и фибробластических клеточных линиях способствует злокачественному поведению, что указывает на клиническую ситуацию, когда уровни клеточной экспрессии FAP коррелируют с худшим клиническим исходом.

Посредством паракринных сигнальных молекул раковые клетки активируют стромальные фибробласты и индуцируют экспрессию FAP, что, в свою очередь, влияет на пролиферацию, инвазию и миграцию раковых клеток. Недавние исследования показали, что доминирующим фактором в стимулировании экспрессии белка FAP является TGF-β (Chen, H et al (2009) Exp and Molec Pathology, doi: 10.1016/j.yexmp. 2009.09.001). FAP обильно экспрессируется на реактивных стромальных фибробластах в 90% карцином эпителия человека, включая рак молочной железы, легких, толстой кишки и яичника (Garin-Chesa, P et al (1990) PNAS USA 87: 7236-7239). Chen *et al* недавно показали, что FAPα влияет на инвазию, пролиферацию и миграцию клеток рака яичника HO-8910PM (Chen, H *et al* (2009) Exp and Molec Pathology, doi: 10.1016/j.yexmp. 2009.09.001).

FAP может быть превращен в мишень связыванием указанного антигена и стерического блокирования его взаимодействия с биологически релевантными молекулами. В альтернативном варианте или дополнительно сшивание FAP молекулы с другой FAP молекулой или другой молекулой, например, антигеном на поверхности раковой клетки, может быть достигнуто с использованием молекулы мультиспецифичного, например биспецифичного антитела. Это перекрестное связывание повышало видимость клеток, несущих антигены, для иммунной системы, которая затем может быть активирована для нейтрализации или уничтожения этих клеток.

Предполагается, что опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) экспрессируют TREM1, CD204, CD68 (отдельно или в комбинации с CD163 или CD206). Эти маркеры могут использоваться для нацеливания на макрофаги TAM.

Аденовирус по настоящему изобретению обладает способностью инфицировать опухолевые клетки и, в частности, выбирается так, чтобы преимущественно инфицировать опухолевые клетки. Инфекция онколитического вируса вызывает гибель и лизис раковой клетки с выделением только что сгенерированных вирусных частиц. Инкорпорированные трансгены, кодирующие антитела, BiTE и другие "полезные заряды", вновь синтезируются и активно секретируются опухолевыми клетками до их гибели, а некоторые молекулы также высвобождаются при лизисе клеток.

Молекулы антител с коротким периодом полувыведения могут быть особенно подходящими для использования в настоящем изобретении, так как это сводит к минимуму побочные эффекты, поскольку организм быстро выводит молекулы, если они становятся системно доступными.

Клетки NKT обладают способностью нацеливаться и уничтожать опухоль-ассоциированные макрофаги. Однако их активность, по-видимому, ингибируется гипоксической средой опухоли. Эта активность может быть восстановлена путем обеспечения клеток NKT цитокинами IL-2 и/или IL-15, например, кодируемыми вирусом по настоящему изобретению.

Таким образом, в одном варианте реализации вирус по настоящему изобретению дополнительно кодирует цитокин для активации NKT-клеток, например, выбранный из IL-2, IL-15 и их комбинаций. Ген, кодирующий цитокин, может находиться в том же месте или в другом месте, чем ген, кодирующий молекулу антитела, например независимо выбран из E1, E3, E4, B_{χ} и B_{Υ}.

Таким образом, аденовирус по настоящему изобретению имеет по меньшей мере два или три механизма для атаки опухоли, включая косвенные механизмы, которые подрывают строму опухоли.

Используемый в настоящей заявке термин "трансген" относится к гену, который был вставлен в последовательность генома, который представляет собой ген, являющийся неестественным для этого вируса (экзогенным) или обычно не обнаруживается в этом конкретном месте в вирусе. Примеры трансгенов приведены ниже. Используемый в настоящей заявке термин "трансген" также включает функциональный фрагмент гена, который является частью гена, который при инсерции пригоден для выполнения функции или большей части функции гена полной длины.

Понятия "трансген" и "кодирующая последовательность" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо в контексте инсерции в вирусный геном, если в контексте не указано иное. Используемый в настоящей заявке термин "кодирующая последовательность" означает, например, последовательность ДНК, кодирующую функциональную РНК, пептид, полипептид или белок. Как правило, кодирующая последовательность представляет собой кДНК для трансгена, которая кодирует функциональную РНК, пептид, полипептид или целевой белок. Функциональные РНК, пептиды, полипептид и целевые белки описаны ниже.

Очевидно, что геном вируса содержит кодирующие последовательности ДНК. Эндогенные (гены естественного происхождения) в геномной последовательности вируса не считаются трансгенами в контексте настоящей заявки, если только они не были

модифицированы рекомбинантными методами так, что они находятся в не естественном положении или в не естественной окружающей среде.

В одном варианте реализации используемый в настоящей заявке термин трансген, относится к сегменту ДНК, содержащему ген или последовательность кДНК, которая была выделена из одного организма и введена в другой организм, т.е. вирус по настоящему изобретению. В одном варианте реализации указанный ненативный сегмент ДНК может сохранять способность продуцировать функциональную РНК, пептид, полипептид или белок.

Таким образом, в одном варианте реализации вставленный трансген кодирует человеческий или гуманизированный белок, полипептид или пептид.

В одном варианте реализации изобретения вставленный трансген кодирует молекулу не-человеческого белка, полипептида или пептида (такого как белок, полипептид или пептид млекопитающего, не являющегося человеком) или молекулу РНК, например, от мыши, крысы, кролика, верблюда, ламы или подобных животных. Преимущество заключается в том, что вирусы по настоящему изобретению позволяют транспортировать трансгены внутрь раковой клетки. Таким образом, ответы, генерируемые пациентом-человеком на последовательность не человека (например, белок), могут быть минимизированы этой внутриклеточной доставкой.

Последовательность ДНК может содержать более одного трансгена, например, 1, 2, 3 или 4 трансгена, например 1 или 2.

Трансгенная кассета может содержать более одного трансгена, например, 1, 2, 3 или 4 трансгена, например 1 или 2.

В одном или нескольких вариантах реализации кассета расположена так, как показано на одной или нескольких Фигурах или в примерах.

Используемый в настоящей заявке термин "трансгенная кассета" относится к последовательности ДНК, кодирующей один или более трансгенов в форме одной или нескольких кодирующих последовательностей и одного или нескольких регуляторных элементов.

Трансгенная кассета может кодировать одну или более моноцистронных и/или полицистронных последовательностей мРНК.

В одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета кодирует моноцистронную или полицистронную мРНК, и, например, такая кассета является подходящей для инсерции в аденовирусный геном в определенном положении под контролем эндогенного промотора или экзогенного промотора или их комбинации.

Используемый в настоящей заявке в настоящей заявке термин "моноцистронная мРНК" относится к молекуле мРНК, кодирующей одну функциональную РНК, пептид, полипептид или белок.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует моноцистронную мРНК.

В одном варианте реализации трансгенная кассета в контексте кассеты, кодирующей моноцистронную мРНК, означает сегмент ДНК, необязательно содержащий экзогенный промотор (представляющий собой регуляторную последовательность, которая будет определять, где и когда указанный трансген активен) или сайт сплайсинга (который представляет собой регуляторную последовательность, определяющую, когда молекула мРНК будет расщеплена сплайсосомой), кодирующую последовательность (то есть трансген), обычно получаемую из кДНК для целевого белка, необязательно содержащую сигнальную последовательность polyA, и терминаторную последовательность.

В одном варианте реализации трансгенная кассета может кодировать одну или более последовательностей полицистронных мРНК.

Термин "полицистронная мРНК" в контексте настоящей заявки относится к молекуле мРНК, кодирующей две или более функциональных РНК, пептидов или белков или их комбинацию. В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует полицистронную мРНК.

В одном варианте реализации трансгенная кассета в контексте кассеты, кодирующей полицистронную мРНК, включает сегмент ДНК, необязательно содержащий экзогенный промотор (представляющий собой регуляторную последовательность, которая будет определять, где и когда трансген активен) или сайт сплайсинга (который представляет собой регуляторную последовательность, определяющую, когда молекула мРНК будет расщеплена с помощью сплайсосомы), две или более кодирующих последовательностей (т.е. трансгенов), обычно получаемых из кДНК для целевого белка или пептида, например, когда каждая кодирующая последовательность отделена посредством либо IRES, либо пептида 2A. После последней кодирующей последовательности, которая должна быть транскрибирована, кассета может необязательно содержать последовательность polyA и терминаторную последовательность.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует моноцистронную мРНК, за которой следует полицистронная мРНК. В другом варианте реализации трансгенная кассета представляет собой полицистронную мРНК, за которой следует моноцистронная мРНК.

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой аденовирус человека. Используемые в настоящей заявке термины "аденовирус", "серотип" или "аденовирусный серотип" обозначают любой аденовирус, который может быть отнесен к любому из более чем 50 известных в настоящее время аденовирусных серотипов, классифицированных в подгруппы A-F, и далее распространяется на любые, пока не идентифицированные или

неклассифицированные аденовирусные серотипы. См. например, Strauss, "Adenovirus инфицированиеs in humans," в The Adenoviruses, Ginsberg, ea., Plenum Press, New York, NY, pp. 451-596 (1984) и Shenk, "Adenoviridae: The Viruses and Their Replication," в Fields Virology, Vol.2, Fourth Edition, Knipe, 35ea., Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2265-2267 (2001), как показано в Таблице 1.

Таблица 1

Подгруппа	Аденовирусный серотип
A	12,18,31
B	3,7,11,14,16,21,34,35,51
C	1,2,5,6
D	8-10,13,15,17,19,20,22-30,32,33,36-39,42-49,50
E	4
F	40,41

Аденовирусы по настоящему изобретению представляют собой вирусы подгруппы B, а именно Ad11, в частности Ad11p (штамм Slobitski) и их производные, такие как EnAd.

Аденовирусы классифицируют по их группам/серотипам на основании капсида, например гексона и/или фибера.

Аденовирус по настоящему изобретению не является вирусом группы A, C, D, E или F. Вирусы по настоящему изобретению не содержат аденовирусный белок смерти.

В одном варианте реализации аденовирус по настоящему изобретению является химерным. Когда аденовирус является химерным, тогда для определения серотипа будут использованы характеристики внешнего капсида. Используемый в настоящей заявке термин "химерный" относится к вирусу, который содержит ДНК по меньшей мере из двух различных вирусных серотипов, включая различные серотипы в пределах одной и той же группы.

В одном варианте реализации онколитический вирус имеет белки гексона, фибера и пентона одного и того же серотипа, например Ad11, в частности Ad11p, например, находящиеся в положениях 30812-31789, 18254-21100 и 13682-15367 геномной последовательности последнего, где положения нуклеотидов указаны относительно идентификатора генбанка ID 217307399 (номер доступа: GC689208).

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой enadenotucirev (также известный как EnAd и ранее - как EnAd). Используемый в настоящей заявке термин Enadenotucirev относится к химерному аденовирусу с SEQ ID NO: 38. Он является компетентным по репликации онколитическим химерным аденовирусом, который обладает улучшенными терапевтическими свойствами по сравнению с аденовирусами дикого типа (см. WO2005/118825). EnAd имеет химерную область E2B, которая содержит

ДНК из Ad11p и Ad3 и делеции в E3/E4. Эти структурные изменения в enadenotucirev приводят к тому, что геном приблизительно на 3,5 т.п.н. меньше, чем Ad11p, обеспечивая тем самым дополнительное "пространство" для инсерции трансгенов.

Enadenotucirev (EnAd) представляет собой химерный онколитический аденовирус, ранее известный как EnAd (WO2005/118825), с фибером, пентоном и гексоном из Ad11p, следовательно, это вирус подгруппы B. Он имеет химерную область E2B, которая включает ДНК из Ad11p и Ad3. В EnAd почти вся область E3 и часть области E4 удалены. Поэтому он имеет значительное пространство в геноме для размещения дополнительного генетического материала, оставаясь при этом жизнеспособным. Кроме того, поскольку EnAd является аденовирусом подгруппы B, ранее существовавший иммунитет у людей встречается реже, чем, например, для Ad5. Другие примеры химерных онколитических вирусов с фибером, пентоном и гексоном Ad11 включают OvAd1 и OvAd2 (см. WO2006/060314).

EnAd, по-видимому, преимущественно инфицирует опухолевые клетки, быстро размножается в этих клетках и вызывает их лизис. Это, в свою очередь, может генерировать воспалительные иммунные реакции, тем самым стимулируя организм также бороться с раком. Предполагается, что часть успеха EnAd связана с быстрой репликацией вируса in vivo.

Хотя EnAd избирательно лизирует опухолевые клетки, может оказаться возможным ввести дополнительные полезные свойства, например, повысить терапевтическую активность вируса или уменьшить побочные эффекты вируса, вооружив его трансгенами, такими как трансген, который кодирует белок, сигнальный белок или антитело или трансген, который кодирует объект, который стимулирует клеточный сигнальный белок (белки).

Полезной является возможность вооружить вирус снабдив его ДНК, кодирующей определенные белки, такие как BiTE, способные экспрессироваться внутри раковой клетки, чтобы использовать собственные защитные механизмы организма для более эффективной борьбы с опухолевыми клетками, например, делая эти клетки более видимыми для иммунной системы или путем доставки терапевтического гена/белка, предпочтительно, нацеленных на опухолевые клетки.

Кроме того, способность вставлять в геном трансгены, которые являются репортерами, может помочь в клинических или доклинических исследованиях.

Важно, чтобы экспрессия трансгенов не оказывала неблагоприятного влияния на репликацию или другие полезные свойства вируса. Таким образом, ген или гены должны быть вставлены в положение, которое не ставит под угрозу способность к репликации и другие полезные свойства вируса. Кроме того, геном аденовирусов плотно упакован, и

поэтому может быть трудно найти подходящее место для инсерции трансгенов. Это также ограничивает размер трансгенов, которые можно вместить.

OvAd1 и OvAd2 также являются химерными аденовирусами, сходными с enadenotucirev, которые также имеют дополнительное "пространство" в геноме (см. WO2008/080003). Таким образом, в одном варианте реализации аденовирус представляет собой OvAd1 или OvAd2.

В одном варианте реализации аденовирус является онколитическим. Используемый в настоящей заявке термин "онколитический аденовирус" означает аденовирус, который предпочтительно убивает раковые клетки по сравнению с нераковыми клетками.

В одном варианте реализации онколитический вирус является апоптотическим. То есть, он ускоряет запрограммированную гибель клеток.

В одном варианте реализации онколитический вирус является цитолитическим. Цитолитическая активность онколитических аденовирусов по настоящему изобретению может быть определена в репрезентативных линиях опухолевых клеток, и данные могут быть преобразованы в измерение активности, например, с использованием аденовируса, принадлежащего к подгруппе C, такого как Ad5, в качестве стандарта (т.е. присваивая ему активность = 1). Подходящим методом для определения цитолитической активности является MTS-анализ (см. Пример 4, Фиг. 2 из WO 2005/118825, включенный в настоящий документ в качестве ссылки).

В одном варианте реализации онколитический вирус является некролитическим. То есть, он вызывает или ускоряет некроз клеток или гибель иммуногенных клеток. В одном варианте реализации некролитическая гибель клеток является преимуществом, потому что она запускает, индуцирует иммунные ответы пациентов (хозяина).

Если в контексте не указано иное, аденовирус, используемый в настоящей заявке, относится к способному к репликации вирусу (например, компетентному по репликации вирусу), а также к вирусным векторам, дефектным по репликации.

Используемый в настоящей заявке термин "способный к репликации" относится к компетентному по репликации вирусу или вирусу, репликация которого зависит от некоего фактора в раковых клетках, например, активированного фактора, такого как p53 или подобного.

В одном варианте реализации вирус является компетентным по репликации. Термин "компетентный по репликации" в контексте настоящей заявки относится к вирусу, который обладает всеми необходимыми механизмами для репликации в клетках in vitro и in vivo, то есть без помощи пакующей клеточной линии. Вирусный вектор, например, удаленный в области E1, способный реплицироваться в комплементарной пакующей клеточной линии, не является в данном контексте компетентным по репликации вирусом.

Вирусные векторы являются дефектными по репликации и требуют пакующей клетки для обеспечения комплементарного гена, чтобы позволить репликацию.

Используемый в настоящей заявке термин "геном аденовируса" означает последовательность ДНК, кодирующую структурные белки и элементы, имеющие отношение к функции/жизненному циклу аденовируса.

Все исследованные на сегодняшний день человеческие геномы аденовируса имеют одинаковую общую организацию, то есть гены, кодирующие специфичные функции, расположены в одном и том же положении в вирусном геноме (называемом в настоящей заявке структурными элементами). Каждый конец вирусного генома имеет короткую последовательность, известную как инвертированный концевой повтор (или ITR), который необходим для репликации вируса. Вирусный геном содержит пять ранних единиц транскрипции (E1A, E1B, E2, E3 и E4), три отсроченно-ранних единицы (IX, IVa2 и E2 поздняя) и одну позднюю единицу (главная поздняя), которая обрабатывается для генерации пяти семейств поздних мРНК (L1-L5). Белки, кодируемые ранними генами, в первую очередь участвуют в репликации и модуляции ответа клетки-хозяина на инфекцию, тогда как поздние гены кодируют вирусные структурные белки. Ранние гены начинаются с префикса E, а поздние гены начинаются с префикса L.

Геном аденовирусов плотно упакован, то есть имеется лишь небольшая некодирующая последовательность, и поэтому может быть трудно найти подходящее место для инсерции трансгенов. Авторы настоящего изобретения выявили две области ДНК, где допускаются трансгены, в частности выявленные сайты подходят для размещения сложных трансгенов, таких как кодирующие антитела. Таким образом, трансген экспрессируется без ущерба для жизнеспособности, нативных свойств вируса, таких как онколитические свойства или репликация.

В одном варианте реализации онколитический или частично онколитический вирус согласно настоящему изобретению может быть результатом делеции в области E4 и/или E3, например, с делецией в части области E4 или полностью с делецией в области E3, или в альтернативном варианте с делецией в части области E4 (такой как E4orf4) и полностью с делецией в области E3, например, как показано в примерах, раскрытых в настоящей заявке.

В одном варианте реализации онколитический вирус по изобретению является химерным. Используемый в настоящей заявке термин "химерный" относится к вирусу, который содержит ДНК из двух или более различных серотипов и обладает свойствами онколитического вируса.

В одном варианте реализации онколитический вирус представляет собой EnAd или его активное производное, которое сохраняет основные полезные свойства вируса. EnAd раскрыт в WO 2005/118825 (включенной в настоящую заявку посредством ссылки), и

полная последовательность для вируса предоставлена в настоящей заявке как SEQ ID NO: 38. Химерная область E2B раскрыта в настоящей заявке как SEQ ID NO: 71.

Альтернативные онколитические вирусы включают OvAd1 и OvAd2, которые соответственно раскрыты как SEQ ID NO: 2 и 3 в WO2008/080003 и включены в настоящий документ посредством ссылки.

Преимуществом аденовирусов по настоящему изобретению является то, что они демонстрируют сходные профили вирусной активности, например репликации и/или инфекционности, по сравнению с EnAd после инфицирования различных клеточных линий рака толстой кишки in vitro.

СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ АДЕНОВИРУСОВ

Настоящее изобретение также относится к новым последовательностям вирусов или вирусных компонентов/конструкций, таких как плазмиды, раскрытым в настоящей заявке.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(I)**

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR \quad \textbf{(I)}$$

где: B_1 содержит E1A, E1B или E1A-E1B; B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_2 представляет собой связь или содержит E3; B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем экзогенного промотора) или и то, и другое; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV) или и то, и другое; B_3 представляет собой связь или содержит E4; причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое; и кодирует молекулу полиспецифичного антигена, содержащую, по меньшей мере, два связывающих домена и, по меньшей мере, один из указанных доменов, является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес Т-клетке. В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(I)**, где B_1 B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы (I), где: B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ia)**:

$$5'ITR\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR \qquad \textbf{(Ia)}$$

где: B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_2 представляет собой связь или содержит E3; B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем экзогенного промотора) или и то, и другое; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV) или и то, и другое; B_3 представляет собой связь или содержит E4; причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и, по меньшей мере, один содержит трансген или сайт рестрикции, такой как трансген.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ia)** где B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ia)** где B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ib)**:

$$5'ITR\text{-}B_A\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR \qquad \textbf{(Ib)}$$

где: B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем экзогенного промотора) или и то, и другое; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV) или и то, и другое; B_3 представляет собой связь или содержит E4;

причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое, например трансген.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ib)** где B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ib)** где B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ic)**:

$$5'ITR\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}3'ITR \qquad \textbf{(Ic)}$$

где: B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_2 is E3; B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем экзогенного промотора) или и то, и другое; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV) или и то, и другое; причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое, например трансген.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ic)** где B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ic)** где B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Id)**:

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR \qquad \textbf{(Id)}$$

где: B_1 содержит E1A, E1B или E1A-E1B; B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем экзогенного промотора) или и то, и другое; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем

экзогенного промотора, такого как промотор CMV) или и то, и другое; B_3 представляет собой связь или содержит E4; причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Id)** где B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Id)** где B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации аденовирус содержит геном, содержащий последовательность формулы **(Ie)**:

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}3'ITR \qquad \textbf{(Ie)}$$

где: B_1 содержит E1A, E1B или E1A-E1B; B_A содержит E2B-L1-L2-L3-E2A-L4; B_2 содержит E3; B_B содержит L5; B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов (в частности, трансген, кодирующий по меньшей мере один BiTE в соответствии с настоящим изобретением, например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV); причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) причем по меньшей мере один из B_X и B_Y не является связью и содержит трансген или сайт рестрикции или и то, и другое, например так, что B_X и B_Y оба представляют собой трансгены.

В одном варианте реализации формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) только B_X кодирует один или два BiTE, например один BiTE (и B_Y не кодирует BiTE), в частности, указанный BiTE или более BiTE находятся под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV. В одном варианте формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) только B_Y кодирует один или два BiTE, например один BiTE (и B_X не кодирует BiTE), в частности, указанный BiTE или более BiTE находятся под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV. В одном варианте формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) B_X кодирует BiTE (например, под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV) и B_Y кодирует BiTE (например, под контролем эндогенного промотора, такого как MPL, или под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV).

Термин "связь" относится к ковалентной связи, соединяющей одну ДНК последовательность с другой последовательностью ДНК, например, соединяющую один участок вирусного генома с другим. Таким образом, когда переменная в формуле (I) (Ia),

(Ib), (Ic), (Id) или (Ie) в настоящей заявке представляет собой связь, признак или элемент, представленный этой связью, отсутствует, т.е. удален.

Поскольку структура аденовирусов, в общем, аналогична, приведенные ниже элементы обсуждаются в терминах структурных элементов и обычно используемой номенклатуры, относящейся к ним, которые известны специалисту в данной области техники. Когда в настоящей заявке упоминается какой-то элемент, то мы имеем в виду последовательность ДНК, кодирующую элемент, или последовательность ДНК, кодирующую тот же структурный белок элемента в аденовирусе. Последнее применимо из-за избыточности кода ДНК. Возможно, для получения оптимальных результатов необходимо учитывать предпочтения вирусов к частоте использования кодона.

Любой структурный элемент из аденовируса, используемого в вирусах по настоящему изобретению, может содержать или состоять из природной последовательности или может иметь сходство с ней по заданной длине, по меньшей мере, на 95%, например на 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. Исходная последовательность может быть модифицирована, чтобы исключить 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% генетического материала. Специалисту известно, что при внесении изменений рамки считывания вируса не должны нарушаться так, что нарушается экспрессия структурных белков.

В одном варианте реализации рассматриваемый элемент представляет собой полноразмерную последовательность, то есть полноразмерный ген.

В одном варианте реализации рассматриваемый элемент меньше полной длины и сохраняет ту же или соответствующую функцию, что и полноразмерная последовательности.

В одном варианте реализации для рассматриваемого элемента, который является необязательным в конструкциях настоящего изобретения, последовательность ДНК может быть меньше полноразмерной и не иметь функциональности.

Структурные гены, кодирующие структурные или функциональные белки аденовируса, как правило, связаны некодирующими областями ДНК. Таким образом, существует некоторая гибкость в отношении того, где "разрезать" геномную последовательность целевого структурного элемента (особенно его некодирующих областей) с целью инсерции трансгена в вирусы по настоящему изобретению. Таким образом, для целей настоящей заявки элемент будет считаться эталонным структурным элементом в той степени, в которой он соответствует цели и не кодирует посторонний материал. Таким образом, при необходимости ген будет ассоциированным с подходящими некодирующими областями, например, как это встречается в природной структуре вируса.

Таким образом, в одном варианте реализации вставку, например когда ДНК, кодирующая сайт рестрикции и/или трансген, вставляют в некодирующую область

геномной ДНК вируса, такую как интрон или межгенная последовательность. При этом, некоторые некодирующие области аденовируса могут иметь какую-то функцию, например, в альтернативном сплайсинге, регуляции транскрипции или регуляции трансляции, и это может быть необходимо учитывать.

Указанные в настоящей заявке сайты, которые ассоциированы с областью L5 (например, между L5 и областью E4), являются подходящими для размещения множества последовательностей ДНК, кодирующих сложные объекты, такие как РНК-и, цитокины, одноцепочечные или мультимерные белки, такие как антитела, например BiTE.

Используемый в настоящей заявке термин "ген" относится к кодирующим и любым некодирующим последовательностям, ассоциированным с ним, например, интронам и ассоциированным экзонам. В одном варианте реализации ген содержит или состоит только из существенных структурных компонентов, например кодирующей области.

Далее следует обсуждение, касающееся конкретных структурных элементов аденовирусов.

Последовательности инвертированного концевого повтора (ITR) являются общими для всех известных аденовирусов, были названы так из-за их симметрии и являются источником репликации вирусных хромосом. Другим свойством этих последовательностей является их способность формировать шпильку.

Используемое в настоящей заявке обозначение 5'-ITR относится к части или всему ITR из 5'-конца аденовируса, который сохраняет функцию ITR при включении в аденовирус в соответствующем месте. В одном варианте реализации 5'ITR содержит или состоит из последовательности приблизительно из 1-138 п.н. SEQ ID NO: 38 или последовательности, идентичной им на 90, 95, 96, 97, 98 или 99% по всей длине, в частности последовательности состоящий из приблизительно 1-138 п.н. SEQ ID NO: 38.

Используемое в настоящей заявке обозначение 3'ITR относится к части или всему ITR из 3'-конца аденовируса, который сохраняет функцию ITR при включении в аденовирус в соответствующем месте. В одном варианте реализации 3'ITR содержит или состоит из последовательности приблизительно из 32189-32326 п.н. SEQ ID NO: 38 или последовательности, идентичной им на 90, 95, 96, 97, 98 или 99% по всей длине, в частности последовательности состоящий из приблизительно 32189 -32326 п.н. SEQ ID NO: 38.

Используемое в настоящей заявке обозначение B_1 относится к последовательности ДНК, кодирующей: часть или всю область E1A из аденовируса, часть или всю область E1B аденовируса и независимо часть или всю область E1A и E1B аденовируса.

Когда B_1 представляет собой связь, последовательности E1A и E1B будут исключены из вируса. В одном варианте реализации B_1 представляет собой связь, и, таким образом, вирус представляет собой вектор.

В одном варианте реализации B1 также содержит трансген. В данной области техники известно, что область E1 может вмещать трансген, который может быть дизруптивным образом введен в область E1 (то есть в "середину" последовательности), или часть или вся область E1 могут быть удалены для обеспечения большего пространства для размещения генетического материала.

Используемое в настоящей заявке обозначение E1A относится к кодирующей части последовательности ДНК или всей области E1A аденовируса. Последнее в данном случае относится к полипептиду/белку E1A. Он может быть мутирован так, что белок, кодируемый геном E1A, имеет консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, так что он имеет: ту же функцию, что и дикий тип (то есть соответствующий немутантный белок); повышенную функцию по сравнению с белком дикого типа; сниженную функцию, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или имеет новую функцию по сравнению с белком дикого типа, или их комбинацию в зависимости от ситуации.

Используемое в настоящей заявке обозначение E1B относится к части, кодирующей последовательность ДНК, или всей области E1B аденовируса (т.е. полипептиду или белку), она может быть мутирована так, что белок, кодируемый геном/областью E1B, имеет консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, такие как что он имеет: ту же функцию, что и дикий тип (то есть соответствующий немутантный белок); повышенная функция по сравнению с белком дикого типа; снижение функции, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или имеет новую функцию по сравнению с белком дикого типа или их комбинацией в зависимости от ситуации.

Таким образом, B_1 может быть модифицирован или не модифицирован относительно области E1 дикого типа, такой как E1A и/или E1B дикого типа. Специалист может легко определить, присутствуют ли E1A и/или E1B или (частично) удалены или мутированы.

Используемый в настоящей заявке термин "дикий тип" относится к известному аденовирусу. Известный аденовирус - это аденовирус, который был идентифицирован и поименован, независимо от того, доступна ли его последовательность.

В одном варианте реализации B_1 имеет последовательность от 139 до 3932 п.н. из SEQ ID NO: 38.

Используемое в настоящей заявке обозначение B_A относится к последовательности ДНК, кодирующей области E2B-L1-L2-L3-E2A-L4, включая любые некодирующие последовательности, в зависимости от ситуации. Обычно эта последовательность не содержит трансгена. В одном варианте реализации последовательность по существу сходна или идентична смежной последовательности из известного аденовируса, например

серотипа, показанного в Таблице 1, в частности вируса группы B, например Ad3, Ad7, Ad11, Ad14, Ad16, Ad21, Ad34. Ad35, Ad51 или их комбинации, например Ad3, Ad11 или их комбинации. В одном варианте реализации E2B-L1-L2-L3-E2A-L4 относится к включению этих элементов и других структурных элементов, ассоциированных с областью, например B_A обычно включает последовательность, кодирующую белок IV2a, например, следующим образом: IV2A IV2a-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4.

В одном варианте реализации область E2B является химерной. То есть содержит последовательности ДНК из двух или более различных аденовирусных серотипов, например, из Ad3 и Ad11, например Ad11p. В одном варианте реализации область E2B имеет последовательность от 5068 до 10355 п.н. SEQ ID NO: 38 или последовательность, идентичную ей на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по всей длине.

В одном варианте реализации E2B в компоненте B_A содержит последовательности, показанные в SEQ ID NO: 71 (которая соответствует SEQ ID NO: 3, раскрытой в WO2005/118825).

В одном варианте реализации B_A имеет последовательность от 3933 до 27184 п.н. SEQ ID NO: 38.

Используемое в настоящей заявке обозначение E3 относится к части, кодирующей последовательность ДНК, или всей области E3 аденовируса (т.е. белка/полипептида), она может быть мутирована так, что белок, кодируемый геном E3, имеет консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, так что он имеет такие же функции как дикий тип (соответствующий немутантный белок); повышенную функцию по сравнению с белком дикого типа; сниженную функцию, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или имеет новую функцию по сравнению с белком дикого типа, или их комбинацию в зависимости от ситуации.

В одном варианте реализации область E3 происходит от серотипа аденовируса, указанного в Таблице 1, или их комбинации, в частности серотипа группы B, например Ad3, Ad7, Ad11 (в частности Ad11p), Ad14, Ad16, Ad21, Ad34, Ad35, Ad51 или их комбинации, например Ad3, Ad11 (в частности, Ad11p) или их комбинации.

В одном варианте реализации область E3 частично удалена, например, удалена на 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35 %, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%.

В одном варианте реализации B_2 представляет собой связь, где ДНК, кодирующая область E3, отсутствует.

В одном варианте реализации ДНК, кодирующая область E3, может быть заменена или прервана трансгеном. Используемое в настоящей заявке понятие "область E3, замещенная трансгеном", включает часть или всю область E3, замененную трансгеном.

В одном варианте реализации область B_2 содержит последовательность от 27185 п.н. до 28165 п.н. из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации B_2 состоит из последовательности от 27185 п.н. до 28165 п.н. из SEQ ID NO: 38.

Используемое в настоящей заявке обозначение B_X относится к последовательности ДНК в окрестности 5'-конца гена L5 в B_B. Используемое в настоящей заявке понятие "вблизи от 5'-конца гена L5 или проксимально от него", означает: смежный (примыкающий) с 5'-концом гена L5 или некодирующей областью, по своей природе ассоциированной с ним, то есть примыкающий или смежный с 5'-концом гена L5 или некодирующей областью, по своей природе ассоциированной с ним. В альтернативном варианте, вблизи или проксимально может относиться к близости к гену L5, так что между областью B_X и 5'-концом гена L5 нет кодирующих последовательностей.

Таким образом, в одном варианте реализации B_X присоединяется непосредственно к основанию L5, которое представляет собой, например, начало кодирующей последовательности гена L5.

Таким образом, в одном варианте реализации B_X присоединяется непосредственно к основанию L5, которое представляет собой, например, начало некодирующей последовательности, или присоединяется непосредственно к некодирующей области, естественно ассоциированной с L5. Используемое в настоящей заявке понятие "некодирующая область, естественно ассоциированная с L5", относится к части всех некодирующих областей, которая является частью гена L5 или является смежной с ним, но не является частью другого гена.

В одном варианте реализации BX содержит последовательность SEQ ID NO: 39. Эта последовательность представляет собой искусственную некодирующую последовательность, в которую может быть вставлена последовательность ДНК, например, содержащая трансген (или трансгенную кассету), сайт рестрикции или их комбинацию. Эта последовательность является полезной, поскольку она действует как буфер в том смысле, что обеспечивает некоторую гибкость в отношении точного местоположения трансгена, в то же время сводя к минимуму разрушительное воздействие на стабильность и жизнеспособность вируса.

Вставка (-и) может (могут) происходить в любом месте в SEQ ID NO: 39 от 5'-конца, 3'-конца или в любой точке между 1 и 201 п.н., например, между парами оснований 1/2, 2/3, 3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34, 34/35, 35/36, 36/37, 37/38, 38/39, 39/40, 40/41, 41/42, 42/43, 43/44, 44/45, 45/46, 46/47, 47/48, 48/49, 49/50, 50/51, 51/52, 52/53, 53/54, 54/55, 55/56, 56/57,

57/58, 58/59, 59/60, 60/61, 61/62, 62/63, 63/64, 64/65, 65/66, 66/67, 67/68, 68/69, 69/70, 70/71, 71/72, 72/73, 73/74, 74/75, 75/76, 76/77, 77/78, 78/79, 79/80, 80/81, 81/82, 82/83, 83/84, 84/85, 85/86, 86/87, 87/88, 88/89, 89/90, 90/91, 91/92, 92/93, 93/94, 94/95, 95/96, 96/97, 97/98, 98/99, 99/100, 100/101, 101/102, 102/103, 103/104, 104/105, 105/106, 106/107, 107/108, 108/109, 109/110, 110/111, 111/112, 112/113, 113/114, 114/115, 115/116, 116/117, 117/118, 118/119, 119/120, 120/121, 121/122, 122/123, 123/124, 124/125, 125/126, 126/127, 127/128, 128/129, 129/130, 130/131, 131/132, 132/133, 133/134, 134/135, 135/136, 136/137, 137/138, 138/139, 139/140, 140/141, 141/142, 142/143, 143/144, 144/145, 145/146, 146/147, 147/148, 148/149, 150/151, 151/152, 152/153, 153/154, 154/155, 155/156, 156/157, 157/158, 158/159, 159/160, 160/161, 161/162, 162/163, 163/164, 164/165, 165/166, 166/167, 167/168, 168/169, 169/170, 170/171, 171/172, 172/173, 173/174, 174/175, 175/176, 176/177, 177/178, 178/179, 179/180, 180/181, 181/182, 182/183, 183/184, 184/185, 185/186, 186/187, 187/188, 189/190, 190/191, 191/192, 192/193, 193/194, 194/195, 195/196, 196/197, 197/198, 198/199, 199/200 или 200/201.

В одном варианте реализации B_X содержит SEQ ID NO: 39 с последовательностью ДНК, вставленной между 27 п.н. и 28 п.н., или в месте, соответствующем месту между положениями 28192 п.н. и 28193 п.н. из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации вставка представляет собой вставку сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 19 п.н., содержащую 2 сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 9 п.н., содержащую 1 сайт рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 19 п.н., содержащую 2 сайта рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 9 п.н., содержащую 1 сайт рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один, два или три трансгена, например один или два трансгена. В одном варианте реализации два сайта рестрикции вмещают в виде сэндвича один или более, например два трансгена (например, в трансгенной кассете). В одном варианте реализации, когда B_X содержит два сайта рестрикции, указанные сайты рестрикции отличаются друг от друга. В одном варианте реализации указанные один или более сайтов рестрикции в B_X не встречаются в природе в конкретном геноме аденовируса, в который они были вставлены. В одном варианте реализации указанные один или более сайтов рестрикции в B_X отличаются от других

сайтов рестрикции, расположенных в других местах генома аденовируса, например, отличаются от встречающихся в природе сайтов рестрикции и/или сайтов рестрикции, введенных в другие части генома, таких как сайт рестрикции, введенный в B_Y. Таким образом, в одном варианте реализации сайт или сайты рестрикции позволяют разрезать ДНК в сечении в конкретном месте.

Использование "уникальных" сайтов рестрикции дает преимущество, обеспечивая селективность и контроль того, где именно разрезается геном вируса, просто с помощью соответствующей рестриктазы.

"Разрезание в конкретном месте", в том смысле, в котором оно в настоящей заявке используется, относится к случаю, когда использование фермента, специфичного к сайтам рестрикции, разрезает вирус только в желаемом месте, обычно в одном месте, хотя иногда это может быть пара мест. Используемое в настоящей заявке понятие "пара мест" относится к двум сайтам рестрикции в близи друг от друга, которые предназначены для разрезания одним и тем же ферментом (то есть не могут быть различены между собой).

В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой SEQ ID NO: 50.

В одном варианте реализации B_X имеет последовательность от 28166 п.о. до 28366 п.о. SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации B_X представляет собой связь.

В одном варианте реализации BX содержит сайт рестрикции, например, 1, 2, 3 или 4 сайта рестрикции, например 1 или 2. В одном варианте реализации B_X содержит по меньшей мере один трансген, например 1 или 2 трансгена. В одном варианте реализации B_X содержит, по меньшей мере, один трансген, например, 1 или 2 трансгена и один или более сайтов рестрикции, например, 2 или 3 сайта рестрикции, в частности, когда сайты рестрикции вмещают в виде сэндвича ген или последовательность ДНК, содержащую гены, что позволяет ему/им быть вырезанными в конкретном месте из генома и/или замененными. В альтернативном варианте, сайты рестрикции могут вмещать в виде сэндвича каждый ген, например, когда есть два трансгена, необходимы три разных сайта рестрикции, чтобы гарантировать, что гены могут быть избирательно вырезаны и/или заменены. В одном варианте реализации один или более, например, все трансгены находятся в форме трансгенной кассеты. В одном варианте реализации B_X содержит SEQ ID NO: 39. В одном варианте реализации SEQ ID NO: 39 прерывается, например, трансгеном. В одном варианте реализации SEQ ID NO: 39 является непрерывной. В одном варианте реализации B_X не содержит сайт рестрикции. В одном варианте реализации B_X

представляет собой связь. В одном варианте реализации B_X содержит или состоит из одного или нескольких трансгенов.

В одном варианте реализации B_Y содержит сайт рестрикции, например 1, 2, 3 или 4 сайта рестрикции, например 1 или 2. В одном варианте реализации B_Y содержит, по меньшей мере, один трансген, например 1 или 2 трансгена. В одном варианте реализации B_Y содержит, по меньшей мере, один трансген, например, 1 или 2 трансгена и один или более сайтов рестрикции, например, 2 или 3 сайта рестрикции, в частности, когда сайты рестрикции вмещают в виде сэндвича ген или последовательность ДНК, содержащую гены, что позволяет ему/им быть вырезанными в конкретном месте из генома и/или замененными. В качестве альтернативы сайты рестрикции могут включать в себя в виде сэндвича каждый ген, например, когда имеется два трансгена, требуются три разных сайта рестрикции, чтобы гарантировать, что гены могут быть селективно вырезаны и/или заменены. В одном варианте реализации один или более, например, все, трансгены находятся в форме трансгенной кассеты. В одном варианте реализации B_Y содержит SEQ ID NO: 40. В одном варианте реализации SEQ ID NO: 40 прерывается, например, трансгеном. В варианте реализации SEQ ID NO: 40 является непрерывной. В одном варианте реализации B_Y не содержит сайт рестрикции. В одном варианте реализации B_Y представляет собой связь. В одном варианте реализации B_Y содержит или состоит из одного или нескольких трансгенов.

В одном варианте реализации B_X и B_Y каждый содержит сайт рестрикции, например, 1, 2, 3 или 4 сайта рестрикции, например 1 или 2. В одном варианте реализации B_X и B_Y каждый содержит по меньшей мере один трансген, например 1 или 2 трансгена. В одном варианте реализации B_X и B_Y каждый содержит, по меньшей мере, один трансген, например, 1 или 2 трансгена и один или более сайтов рестрикции, например, 2 или 3 сайта рестрикции, в частности, когда сайты рестрикции вмещают в виде сэндвича геном или последовательность ДНК, содержащую гены что позволяет ему или ей быть вырезанными из генома и/или замененными. В качестве альтернативы сайты рестрикции могут включать в виде сэндвича в себя каждый ген, например, когда имеется два трансгена, требуются три разных сайта рестрикции, чтобы гарантировать, что гены могут быть селективно вырезаны и/или заменены. В одном варианте реализации один или более, например, все, трансгены находятся в форме трансгенной кассеты. В одном варианте реализации B_X и B_Y содержат SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 40 соответственно. В одном варианте реализации B_X и B_Y не содержат сайт рестрикции. В одном варианте реализации

B_X представляет собой связь, а B_Y не является связью. В одном варианте реализации B_Y представляет собой связь, а B_X не является связью.

Используемый в настоящей заявке термин B_B означает последовательность ДНК, кодирующую область L5. В данном контексте "область L5" относится к последовательности ДНК, содержащей ген, кодирующий полипептид/белок фибера, в зависимости от ситуации. Ген/область фибера кодирует белок фибера, который является основным компонентом капсида аденовирусов. Фибер работает при распознавании рецепторов и способствует способности аденовируса избирательно связывать и инфицировать клетки.

В вирусах по настоящему изобретению фибер может быть из любого аденовирусного штамма серотипа 11, такого как Ad11p.

В одном варианте реализации B_B имеет последовательность от 28367 п.н. до 29344 п.н. из SEQ ID NO: 38.

Последовательность ДНК по отношению к B_Y в используемом в настоящей заявке значении относится к последовательности ДНК вблизи 3'-конца гена L5 из B_B. "Вблизи или проксимально от 3'- вблизи гена L5", в используемом в настоящей заявке значении, понимается: смежный (примыкающий) с 3'-концом гена L5 или некодирующей областью, по своей природе связанная с ним, то есть примыкающий к 3'-концу гена L5 или некодирующей области, по своей природе ассоциированной с ним (т.е. вся или часть некодирующей последовательности, эндогенной по отношению к L5). В альтернативном варианте, "вблизи или проксимально" может относиться к близости к гену L5, так что между областью B_Y и 3'-концом гена L5 нет кодирующих последовательностей.

Таким образом, в одном варианте реализации B_Y соединяется непосредственно с основанием L5, которое представляет собой "конец" кодирующей последовательности.

Таким образом, в одном варианте реализации B_Y соединяется непосредственно с основанием L5, которое представляет собой "конец" некодирующей последовательности, или соединяется непосредственно с некодирующей областью, естественно ассоциированной с L5.

Понятия "по своей природе" и "естественно" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо. В одном варианте реализации B_Y содержит последовательность SEQ ID NO: 40. Эта последовательность представляет собой некодирующую последовательность, в которую может быть вставлена последовательность ДНК, например, содержащая трансген (или трансгенную кассету), сайт рестрикции или их комбинацию. Эта последовательность является полезной, поскольку она действует как буфер, который обеспечивает некоторую гибкость в отношении точного местоположения трансгена, в то же время сводя к минимуму разрушительное воздействие на стабильность и жизнеспособность вируса.

Вставка (-и) может происходить в любом месте SEQ ID NO: 40 от 5'-конца, 3'-конца или в любой точке от 1 до 35 п.н., например, между парами оснований 1/2, 2/3, 3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34 или 34/35.

В одном варианте реализации B_Y содержит SEQ ID NO: 40 с последовательностью ДНК, вставленной между положениями 12 и 13 п.н. или местом, соответствующим 29356 п.н. и 29357 п.н. в SEQ ID NO: 38. В одном варианте реализации эта вставка представляет собой вставку сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 19 п.н., содержащую 2 сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 9 п.н., содержащую 1 сайт рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один или три трансгена, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 19 п.н., содержащую 2 сайта рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции 9 п.н., содержащую 1 сайт рестрикции и, по меньшей мере, один трансген, например, один или два трансгена, например один или два трансгена. В одном варианте реализации два сайта рестрикции вмещают в виде сэндвича один или более, например, два, трансгена (например, в трансгенной кассете). В одном варианте реализации, когда B_Y содержит два сайта рестрикции, указанные сайты рестрикции отличаются друг от друга. В одном варианте реализации указанные один или более сайтов рестрикции в B_Y не встречаются в природе (например, уникальны) в конкретном геноме аденовируса, в который они были вставлены. В одном варианте реализации указанные один или более сайтов рестрикции в B_X отличаются от других сайтов рестрикции, расположенных в других местах генома аденовируса, например, отличаются от встречающихся в природе сайтов рестрикции и/или сайтов рестрикции, введенных в другие части генома, например B_X. Таким образом, в одном варианте реализации сайт или сайты рестрикции позволяют разрезать ДНК в сечении в конкретном месте.

В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой SEQ ID NO: 51.

В одном варианте реализации B_Y имеет последовательность от 29345 п.н. до 29379 п.н. из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации B_Y представляет собой связь.

В одном варианте реализации вставка находится после 12 п.н. в SEQ ID NO: 40.

В одном варианте реализации вставка находится приблизительно в положении 29356 п.н. из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации вставка представляет собой трансгенную кассету, содержащую один или более трансгенов, например 1, 2 или 3, например 1 или 2 трансгена.

Используемое в настоящей заявке обозначение E4 относится к части, кодирующей последовательность ДНК, или всей области E4 аденовируса (т.е. области полипептида/белка), которая может быть мутирована так, что белок, кодируемый геном E4, имеет консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, так что он имеет: ту же функцию, что и дикий тип (то есть соответствующий немутантный белок); повышенную функцию по сравнению с белком дикого типа; сниженную функцию, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или имеет новую функцию по сравнению с белком дикого типа, или их комбинацию в зависимости от ситуации. В одном варианте реализации в области E4 выполнена делеция E4orf4.

В одном варианте реализации область E4 частично удалена, например, удалена на 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35 %, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%. В одном варианте реализации область E4 имеет последовательность от 32188 п.н. до 29380 п.н. из SEQ ID NO: 38.

В одном варианте реализации B_3 представляет собой связь, то есть в ней E4 отсутствует.

In одном варианте реализации B_3 имеет последовательность от 32188 до 29380 п.н. SEQ ID из NO: 38.

Используемые в настоящей заявке диапазоны чисел и номеров включают конечные точки.

Специалист поймет, что элементы в формулах в настоящей заявке, таких как формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), являются смежными и могут содержать некодирующие последовательности ДНК, а также гены и кодирующие последовательности ДНК (структурные признаки), упомянутые в настоящей заявке. В одном или нескольких вариантах реализации формулы настоящего изобретения пытаются описать встречающуюся в природе последовательность в геноме аденовируса. В этом контексте специалисту будет понятно, что формула относится к основным элементам, характеризующим соответствующий участок генома, и не предназначена для исчерпывающего описания геномного участка ДНК.

Используемые в настоящей заявке обозначения E1A, E1B, E3 и E4, каждое независимо, относятся к дикому типу и его эквивалентам, мутированным или частично

удаленным формам каждой области, согласно настоящему описанию, в частности последовательности дикого типа из известного аденовируса.

Используемый в настоящей заявке термин "вставка" относится к последовательности ДНК, которая включена либо на 5'-конце, на 3'-конце, либо в заданном эталонном сегменте последовательности ДНК, так что она прерывает эталонную последовательность. Последняя представляет собой эталонную последовательность, используемую в качестве контрольной точки, относительно которой расположена вставка. В контексте настоящего изобретения вставки обычно встречаются либо в SEQ ID NO: 10, либо в SEQ ID NO: 11. Вставка может быть либо вставкой сайта рестрикции, либо трансгенной кассеты, либо обоих. Когда последовательность прервана, вирус все равно будет содержать исходную последовательность, но, как правило, она будет состоять из двух фрагментов, вмещающих вставку как сэндвич.

В одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета не содержит несмещенного инсерционного транспозона, такого как транспозон TN7, или его части. Используемый в настоящей заявке термин "транспозон Tn7" относится к несмещенному инсерционному транспозону, как описано в WO2008/080003.

В одном варианте реализации один или более сайтов рестрикции в B_X и B_Y независимо выбраны из сайта рестрикции, специфичного к ферменту, описанному в настоящей заявке, например, *Not*I, *Fse*I, *AsiS*I, *Sgf*I и *Sbf*I, в частности, вставленные сайты рестрикции все разные, например сайты, специфичные к *Not*I и сайты, специфичные к *Fse*I, расположенные в B_X, и *Sgf*I и *Sbf*I, расположенные в B_Y.

Как обсуждалось выше, в одном варианте реализации область B_X и/или B_Y не содержат сайт рестрикции. Преимущество состоит в том, что вирусы и конструкции по настоящему изобретению могут быть получены без сайтов рестрикции, например, с использованием методов синтеза. Эти методики позволяют большую гибкость в создании вирусов и конструкций. Кроме того, авторы настоящего изобретения установили, что свойства вирусов и конструкций не снижаются, когда их получают синтетическими методами.

ПРОМОТОРЫ

Используемый в настоящей заявке термин "промотор" означает область ДНК, которая инициирует транскрипцию определенного гена или генов. Промоторы, как правило, располагаются проксимально к генам, которые они транскрибируют, на одной и той же цепи и "слева" (то есть в направлении 5' от него) на ДНК. "Проксимально" в этом контексте, означает достаточно близко, чтобы выполнять функции промотора. В одном варианте реализации промотор находится в пределах 100 п.н. от сайта начала

транскрипции. Таким образом, используемый в настоящей заявке термин "эндогенный промотор" относится к промотору, который встречается в природе (т.е. является нативным) для аденовируса (или конструкции), в который встраивается трансген. В одном или нескольких вариантах реализации используемый эндогенный промотор представляет собой встречающийся в природе промотор в вирусе в его исходном положении в геноме вируса, в частности, это главной или единственный промотор, используемый для экспрессии трансгена или трансгенов. В одном варианте реализации эндогенный промотор, используемый для стимуляции трансляции и, необязательно, транскрипции трансгена, является резидентным, то есть интегрированным в геном аденовируса, и не введенным ранее рекомбинантными методами.

Используемый в настоящей заявке термин "под контролем эндогенного промотора" означает, что трансген/трансгенная кассета вставлены в соответствующей ориентации, чтобы находиться под контролем указанного эндогенного промотора. То есть, когда промотор обычно находится на антисмысловой цепи, кассета вставлена, например, в антисмысловой ориентации.

С учетом вышесказанного, гены могут быть экспрессированы в одной из двух ориентаций. Однако, как правило, одна ориентация обеспечивает повышенные уровни экспрессии по сравнению с другой ориентацией для данного (конкретного) трансгена.

В одном варианте реализации кассета находится в смысловой ориентации. То есть она транскрибируется в направлении от 5’ к 3’. В одном варианте реализации кассета находится в антисмысловой ориентации. То есть она транскрибируется в ориентации от 3’ к 5’.

Эндогенные промоторы в вирусе могут быть применены, например, путем использования гена, кодирующего трансген и последовательность акцептора сплайсинга. Таким образом, в одном варианте реализации кассета будет содержать последовательность акцептора сплайсинга, когда находится под контролем эндогенного промотора. Таким образом, в одном варианте реализации кодирующая последовательность, например последовательность, кодирующая антитело или антитело-связывающий фрагмент, дополнительно содержит последовательность акцептора сплайсинга.

В одном варианте реализации трансген, трансгены или трансгенная кассета находятся под контролем промотора E4 или главного позднего промотора, такого как главный поздний промотор (ML-промотор).

"Под контролем" в настоящей заявке означает, что трансген активируется, то есть транскрибируется, когда это диктует конкретный промотор.

"Главный поздний промотор" (ML-промотор или MLP) в контексте настоящей заявки относится к аденовирусному промотору, который контролирует экспрессию "поздних экспрессируемых" генов, таких как ген L5. MLP является промотором "смысловой цепи". То есть промотор влияет на гены, которые находятся "справа" от промотора в направлении 5'-

3'. Термин "главный поздний промотор" в настоящей заявке относится к исходному главному позднему промотору, расположенному в геноме вируса.

Используемый в настоящей заявке термин "промотор E4" относится к аденовирусному промотору области E4. Область E4 является антисмысловой областью; следовательно, промотор является антисмысловым промотором. То есть, промотор находится "слева" от области E4 в направлении 3'-5'. Следовательно, любая трансгенная кассета под контролем промотора E4 должна быть ориентирована соответствующим образом. В одном варианте реализации кассета под контролем промотора E4 находится в антисмысловой ориентации. В одном варианте реализации кассета находится под контролем промотора E4 в смысловой ориентации. Используемый в настоящей заявке термин "промотор E4" относится к исходному промотору E4, расположенному в геноме вируса.

Таким образом, в одном варианте реализации обеспечивается компетентный по репликации онколитический аденовирусный серотипа 11 (такой как Ad11p) или его производное вируса, в котором фибер, гексон и капсид представляют собой серотип 11 (такой как Ad11p), в котором геном вируса содержит последовательность ДНК, кодирующую терапевтическое антитело или антитело-связывающий фрагмент (такой как BiTE), в котором указанная последовательность ДНК находится под контролем промотора, эндогенного по отношению к аденовирусу, выбранного из состоящего из E4 и главного позднего промотора (т.е. промотора E4 или главного позднего промотора), так что трансген не препятствует репликации вируса, например, ассоциирован с областью L5 (то есть до или после указанной области), например расположен после L5 в геноме вируса, в частности, расположен между L5 и областью E4.

В одном варианте реализации эндогенный промотор вводят в вирусный геном в желаемом месте рекомбинантными методами, например, вводят в трансгенную кассету. Тем не менее, в контексте настоящей заявки это расположение обычно будет обозначаться как экзогенный промотор.

В одном варианте реализации трансгенная кассета содержит экзогенный промотор. Используемый в настоящей заявке термин "экзогенный промотор" относится к промотору, который не встречается в природе в аденовирусе, в который вставлен трансген. Как правило, экзогенные промоторы происходят от других вирусов или являются промоторами млекопитающих. Используемый в настоящей заявке термин "экзогенный промотор" означает элемент ДНК, обычно расположенный "слева" от целевого гена, который регулирует транскрипцию гена.

В одном варианте регулятор экспрессии гена представляет собой экзогенный промотор, например, CMV (цитомегаловирусный промотор), CBA (куриный бета-актиновый промотор) или PGK (промотор фосфоглицераткиназы 1), такой как CMV-промотор.

В одном варианте реализации используемый экзогенный промотор CMV имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 52. В одном варианте реализации используемый экзогенный промотор PGK имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 53. В одном варианте реализации используемый экзогенный промотор CBA имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 54.

В одном варианте реализации предложен компетентный по репликации онколитический аденовирусный серотип 11 (такой как Ad11p) или его производное вируса, в котором фибер, гексон и капсид представляют собой серотип 11 (такой как Ad11p), в котором геном вируса содержит последовательность ДНК, кодирующую терапевтическое антитело или антитело-связывающий фрагмент (такой как BiTE согласно настоящему изобретению), расположенный в части генома вируса, которая экспрессируется в конце цикла репликации вируса и такая, что трансген не препятствует репликации вируса, причем указанная последовательность ДНК находится под контролем промотора, экзогенного по отношению к аденовирусу (например, промотор CMV). В одном варианте реализации последовательность ДНК, кодирующая антитело или фрагмент (такой как BiTE согласно настоящему изобретению), ассоциирована с областью L5, как описано в другом месте в настоящей заявке, в частности, расположена между областью L5 и E4.

В одном варианте реализации экзогенный промотор представляет собой антигенпрезентирующий клеточный промотор. Используемый в настоящей заявке термин "антигенпрезентирующий клеточный промотор" относится к промотору гена, который избирательно экспрессируется антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки или макрофаги. Такие гены включают, среди прочего: FLT-3, FLT-3 лиганд, TLR, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN-α2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, TSLP рецептор, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 или CD304; медиаторы процессинга и презентации антигена, такие как CTIIA или GILT. Таким образом, в одном варианте реализации экзогенный промотор подходит для селективной экспрессии трансгенов в указанных антигенпрезентирующих клетках.

Другие регуляторные последовательности

Используемый в настоящей заявке термин "регулятор экспрессии гена" (или регулятор/регуляторный элемент) относится к генетическому признаку, такому как промотор, энхансер или последовательность акцептора сплайсинга, которая играет роль в экспрессии гена, как правило, посредством инициирования или усиления транскрипции или трансляции.

Используемые в настоящей заявке термины “последовательность акцептора сплайсинга”, “акцептор сплайсинга” или “сайт сплайсинга” относятся к регуляторной

последовательности, определяющей, когда молекула мРНК будет распознаваться небольшими ядерными рибонуклеопротеинами комплекса сплайсосомы. После сборки сплайсосома катализирует сплайсинг между сайтом акцептора сплайсинга молекулы мРНК и "левым" сайтом донора сплайсинга, продуцируя зрелую молекулу мРНК, которая может транслироваться с получением единого полипептида или белка.

В настоящем изобретении могут быть использованы последовательности акцептора сплайсинга разного размера, и они могут быть описаны как короткий акцептор сплайсинга (маленький), акцептор сплайсинга (средний) и разветвленный акцептор сплайсинга (большой).

Используемый в настоящей заявке термин ”SSA” означает короткий акцептор сплайсинга, обычно содержащий только сайт сплайсинга, например 4 пары оснований. Используемый в настоящей заявке термин ”SA” означает акцептор сплайсинга, обычно включающий короткий акцептор сплайсинга и полипиримидиновый тракт, например, 16 п.н. Используемый в настоящей заявке термин bSA означает разветвленный акцептор сплайсинга, обычно содержащий короткий акцептор сплайсинга, полипиримидиновый тракт и точку разветвления, например, 26 пар оснований.

В одном варианте реализации акцептор сплайсинга, используемый в конструкциях по изобретению, приведен в SEQ ID NO: 55-57. В одном варианте реализации SSA имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 55. В одном варианте реализации SA имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 56. В одном варианте реализации bSA имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 57. В одном варианте реализации последовательность акцептора сплайсинга независимо выбрана из группы, содержащей: TGCTAATCTT CCTTTCTCTC TTCAGG (SEQ ID NO: 57), CCTTTCTCTCTT CAGG (SEQ ID NO: 56) и CAGG (SEQ ID NO: 55).

В одном варианте реализации сайт сплайсинга непосредственно обрабатывается (то есть за ней следует в направлении от 5' до 3') консенсусной последовательностью Козака, включающей CCACC. В одном варианте реализации сайт сплайсинга и последовательность Козака перемежаются вплоть до 100 или менее пар оснований. В одном варианте реализации последовательность Козака имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 58.

Как правило, будучи под контролем эндогенного или экзогенного промотора (такого как эндогенный промотор), кодирующей последовательности будет непосредственно предшествовать последовательность Козака. Начало кодирующей области обозначено инициирующим кодоном (AUG), например, в контексте последовательности (gcc)gccRccAUGg [SEQ ID NO: 59] начало "начала" кодирующих последовательностей обозначено основаниями, выделенными жирным шрифтом. Буквы в нижнем регистре обозначают общие основания в этом положении (которые, тем не менее,

могут варьироваться), а буквы в верхнем регистре указывают на высококонсервативные основания, то есть последовательность "AUGG" является постоянной или редко, если вообще, изменяется; "R" указывает, что в этом положении обычно наблюдается пурин (аденин или гуанин), а последовательность в скобках (gcc) имеет неопределенное значение. Таким образом, в одном варианте реализации кодон инициации AUG включен в последовательность Козака.

Используемый в настоящей заявке термин "последовательность ДНК внутренней посадки рибосомы" относится к последовательности ДНК, кодирующей участок внутренней посадки рибосомы (IRES). IRES обозначает в настоящей заявке нуклеотидную последовательность, которая позволяет инициировать трансляцию последовательности матричной РНК (мРНК), включая инициацию, начинающуюся в последовательности мРНК. Это особенно полезно, когда кассета кодирует полицистронную мРНК. Использование IRES приводит к получению полицистронной мРНК, которая транслируется в несколько отдельных белков или пептидов. В одном варианте реализации последовательность ДНК внутренней посадки рибосомы имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 60. В одном варианте реализации конкретный IRES используется в геноме только один раз. Это может иметь преимущества в отношении стабильности генома.

Используемый в настоящей заявке термин "2A-пептид с высокой эффективностью саморасщепления" или "2A-пептид" относится к пептиду, который эффективно расщепляется после трансляции. Подходящие 2A-пептиды включают P2A, F2A, E2A и T2A. Авторы настоящего изобретения заметили, что если определенная последовательность ДНК, кодирующая данный 2A-пептид, используется один раз, эта же конкретная последовательность ДНК не может использоваться во второй раз. Однако избыточность в коде ДНК может быть использована для генерации последовательности ДНК, которая транслируется в тот же 2A-пептид. Использование 2A-пептидов особенно полезно, когда кассета кодирует полицистронную мРНК. Использование 2A-пептидов приводит к трансляции одной полипептидной цепи, которая после трансляции модифицируется для генерации множества отдельных белков или пептидов.

В одном варианте реализации используемый кодированный пептид P2A имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61. В одном варианте реализации используемый кодированный пептид F2A имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В одном варианте реализации используемый кодированный пептид E2A имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В одном варианте реализации используемый кодированный пептид T2A имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64.

В одном варианте реализации мРНК или каждая мРНК, кодируемая трансгеном (-ами), содержат сигнальную последовательность полиаденилирования, например, обычно в

конце последовательности мРНК, например, как показано в SEQ ID NO: 65. Таким образом, в одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета содержат по меньшей мере одну последовательность, кодирующую последовательность сигнала полиаденилирования.

"PolyA", "сигнал полиаденилирования" или "последовательность полиаденилирования" в настоящей заявке означают последовательность ДНК, обычно содержащую сайт AATAAA, которая после транскрибирования может быть распознана мультипротеиновым комплексом, который расщепляет и полиаденилирует возникающую молекулу мРНК.

В одном варианте реализации последовательность полиаденилирования имеет нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 65.

В одном варианте реализации эта конструкция не включает последовательность полиаденилирования. В одном варианте реализации регулятор экспрессии гена представляет собой последовательность акцептора сплайсинга.

В одном варианте реализации последовательность, кодирующая белок/полипептид/пептид, такой как антитело или фрагмент антитела (такой как BiTE в соответствии с настоящим изобретением), дополнительно содержит сигнал полиаденилирования.

Молекулы, кодируемые трансгеном

Как описано в настоящей заявке, по меньшей мере, один трансген в вирусе кодирует BiTE, причем один связывающий домен является специфичным для антигена поверхности Т-клеток. Второй связывающий домен может быть нацелен на подходящий антиген, например патогенный антиген, раковый антиген, стромальный антиген.

Раковые антигены (также называемые опухолевыми антигенами) представляют собой одну категорию, представляющую особый интерес, и включают, например, выбранные из CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторы HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводные антигены Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерин, SPARC, ErbB2, ErbB3, WT1, MUC1, LMP2, идиотип, HPV E6&E7, EGFRvIII, HER-2/neu, MAGE A3, p53 не-мутантный, p53 мутантный, NY-ESO-1, GD2, PSMA, PCSA, PSA, MelanA/MART1, Ras мутантный, протеиназа3 (PR1), bcr-abl, ирозиназа, сурвивин, PSA, hTERT, в частности WT1, MUC1, HER-2/neu, NY-ESO-1, сурвивин и hTERT.

Стромальные антигены включают в себя антигены фибробластов, например, описанные в настоящей заявке, такие как FAP, антигены опухоль-ассоциированных макрофагов и антигены миелоидных супрессорных клеток, например, включают CD163, CD206, CD68, CD11c, CD11b, CD14, CSF1 рецептор, CD15, CD33 и CD66b.

Приведенный ниже список мишеней может, при необходимости, быть закодирован в BiTE в соответствии с настоящим изобретением или, в качестве альтернативы, может быть представлен в качестве дополнительного терапевтического трансгена, или и то, и другое.

В одном варианте реализации трансген или трансгены независимо кодируют белок, пептид, молекулу РНК, например молекулу РНК. Преимущество состоит в том, что трансген может быть доставлен внутриклеточно и впоследствии может быть транскрибирован и, если необходимо, транслирован. Примеры генетического материала, кодируемого трансгеном, включают, например, антитела или их связывающие фрагменты, хемокины, цитокины, иммуномодуляторы, ферменты (например, способные превращать пролекарство в активный агент) и молекулу РНК-и.

Используемый в настоящей заявке термин "пептид" относится к аминокислотной последовательности от 2 до 50 остатков, например от 5 до 20 остатков. Используемый в настоящей заявке термин "полипептид" относится к аминокислотной последовательности из более 50 остатков без третичной структуры, в частности без вторичной и третичной структуры. Термин "белок" относится к аминокислотной последовательности из более 50 остатков со вторичной и/или третичной структурой, в частности со второй и третичной структурой.

В одном варианте реализации кодирующая последовательность кодирует терапевтическую РНК, терапевтический пептид, терапевтический полипептид или терапевтический белок (т.е. представляет собой терапевтический ген).

Используемый в настоящей заявке термин "иммуномодуляторный ген или трансген" означает ген, который кодирует пептидную или белковую молекулу, которая может качественно или количественно модифицировать активность клеток иммунной системы.

Используемый в настоящей заявке термин "терапевтический ген" означает ген, кодирующий объект, который может быть полезен для лечения, облегчения или предотвращения заболевания, например, ген экспрессирует терапевтический белок, полипептид, пептид или РНК, которые, по меньшей мере, замедляют, останавливают или обращают вспять прогрессирование заболевания, такого как рак.

В одном варианте реализации объект, кодируемый трансгеном при транскрибировании или трансляции в клетке, такой как раковая клетка, увеличивает выработку клеткой сигналов опасности. Используемый в настоящей заявке термин "сигналы опасности" относится к множеству молекул, продуцируемых клетками, подвергающимися травмам, стрессу или неапоптотической смерти, которые действуют как сигналы тревоги, например, стимулируя клетки врожденной иммунной системы реагировать непосредственно, а также служат для усиления активация клеток адаптивной иммунной системы.

Известно, что микроокружение опухолей часто изменяется таким образом, что естественные иммунные реакции человека подавляются. Таким образом, способность повторно запускать иммунные ответы изнутри опухоли потенциально очень интересна при лечении рака.

В одном варианте реализации кодированный терапевтический пептид или белок предназначен для секретирования во внеклеточную среду. В одном варианте реализации функциональная РНК, пептид, полипептид или белок, такой как антитело, высвобождается во внешнее микроокружение клетки, например, в культуральный супернатант или in vivo: в ткань, строму, кровообращение, кровь и/или лимфатическую систему.

В одном варианте реализации пептид, полипептид или белок (включая BiTE согласно настоящему изобретению), кодируемый трансгеном, содержит сигнальную последовательность. Используемый в настоящей заявке термин "сигнальный пептид" относится к короткой пептидной последовательности из 13-36 остатков, расположенной на N-конце белков, которая способствует проникновению белка в секреторный путь для секреции или мембранной экспрессии. В одном варианте реализации лидерная последовательность (сигнальный пептид) имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или 67.

В другом варианте реализации кодированный терапевтический пептид или белок, такой как антитело, предназначен для экспрессии в виде закрепленной на мембране формы в поверхностной мембране клетки, например, путем включения кодирования трансмембранного домена в белке или сайта для присоединения якоря липидной мембраны. Как правило, BiTE по настоящему изобретению не экспессируются в формате якоря поверхности клетки.

В одном варианте реализации функциональная РНК, пептид, полипептид или белок, например антитело, высвобождается из клетки, инфицированной аденовирусом, например, посредством активной секреции или в результате лизиса клеток. Таким образом, в одном варианте реализации аденовирус лизирует клетку, при этом высвобождая, функциональную РНК, пептид, полипептид или белок, такой как антитело.

В другом варианте реализации кодируемый дополнительный терапевтический пептид или белок, такой как антитело, предназначен для удержания в интактной клетке.

Преимущество состоит в том, что функциональные РНК, пептид, полипептид или белок, например антитела, экспрессируемые аденовирусами по настоящему изобретению, могут быть обнаружены в ткани in vivo в виде как мРНК, так и белка антитела. Кроме того, экспрессированная функциональная РНК, пептид или белок, например антитело, может связывать свой лиганд в ИФА. Кроме того, функциональная РНК, пептид, полипептид или белок, например антитело, являются обнаружимыми на ранней стадии (например, в

течение 3 дней после заражения), и эта экспрессия сохраняется в течение нескольких недель.

В одном варианте реализации аденовирусы по настоящему изобретению экспрессируют функциональные РНК, пептид, полипептид или белок, например антитела, в течение приблизительно 3 дней или более после заражения, например, в течение приблизительно 36, 48, 60 или 72 часов или, например, 2, 3, 4, 5 или 6 дней.

В одном варианте реализации аденовирусы по настоящему изобретению экспрессируют функциональные РНК, пептид, полипептид или белок, например антитела, в течение нескольких недель, например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель. Например, в течение 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 или 42 дней.

Преимущество заключается в том, что экспрессия функциональной РНК, пептида или белка, например экспрессия антител, является достаточно высокой, чтобы можно было обнаружить эти функциональную РНК, пептид, полипептид или белок, например антитело, в крови.

В одном варианте реализации функциональные РНК, пептид или белок, например антитела, экспрессируемые аденовирусом по настоящему изобретению, попадают в кровоток и/или лимфатическую систему.

В одном варианте реализации аденовирус по настоящему изобретению представляет собой онколитический вирус, который имеет повышенный терапевтический индекс в отношении раковых клеток.

В одном варианте реализации кодирующая последовательность дополнительно кодирует функциональную РНК, например терапевтическую РНК.

Используемый в настоящей заявке термин "функциональная РНК" относится к РНК, которая выполняет функцию, отличную от кодирования белка или пептида, и включает в себя, например, РНК-конструкции, подходящие для ингибирования или снижения активности генов, включая РНК-и, такие как кшРНК и микроРНК. Используемый в настоящей заявке термин "кшРНК" относится к короткой шпилечной РНК, которая представляет собой последовательность РНК, которая делает крутой поворот шпильки, что можно использовать для сайленсинга экспрессии гена-мишени посредством РНК-интерференции (РНК-и). Термин "микроРНК" (микроРНК), используемый в настоящей заявке, относится к небольшой некодирующей молекуле РНК (содержащей приблизительно 22 нуклеотида), которая функционирует посредством спаривания оснований с комплементарными последовательностями в молекулах мРНК для регулирования экспрессии генов на уровне транскрипции или посттранскрипции. Цепи мРНК, связанные микроРНК, подвергаются сайленсингу, потому что они больше не могут

транслироваться в белки рибосомами, и такие комплексы часто активно разбираются клеткой.

В одном варианте реализации трансген кодирует белок. Используемый в настоящей заявке термин "белок" включает белковый лиганд, белковый рецептор или молекулу антитела.

Используемый в настоящей заявке термин "белковый лиганд" относится к мембране клеточной поверхности или ее секретируемым белкам, связывающим ее фрагменты, которые связываются с клеточными рецепторами или иным образом взаимодействуют с ними, влияя на функцию клетки, например, посредством стимуляции внутриклеточной передачи сигналов и модуляции транскрипции генов в клетке. В одном варианте реализации экспрессированный белок сконструирован так, чтобы экспрессироваться на поверхности клетки и/или секретироваться из клетки.

В одном варианте реализации кодируемый белок представляет собой би-специфичное антитело, такое как BiTE.

В одном варианте реализации трансген дополнительно кодирует фермент, например фермент, который помогает разрушать внеклеточный матрикс опухоли, например ДНКазу, коллагеназу, матриксную металлопротеиназу (такую как MMP2 или 14) или аналогичные.

Подходящие антитела и фрагменты антител могут быть агонистическими или антагонистическими и включать антитела с противораковой активностью и антитела, которые модифицируют ответы клеток-хозяев на рак, например: агонистическое или антагонистическое антитело или фрагмент антитела могут уменьшать васкуляризацию или нормализовать васкуляризацию опухоли. В одном варианте реализации агонистические антитела или другие кодируемые белки могут сделать клетку-хозяина более видимой для врожденных и адаптивных иммунных ответов хозяина, например, путем экспрессии антигенов, сигналов опасности, цитокинов или хемокинов, чтобы привлечь и активировать их, или путем связывания с молекулами ко-стимулирующего или контрольного пути для усиления адаптивных иммунных реакций.

Используемые в настоящей заявке термины "терапевтическое антитело" или "антитело-связывающий фрагмент" относятся к антителу или антитело-связывающему фрагменту, которые при введении в онколитический вирус оказывает полезное воздействие на патологию у пациента, например на рак, подвергаемый лечению.

Используемый в настоящей заявке термин "полезное воздействие" относится к желательному и/или полезному эффекту антитела, экспрессируемого in vivo.

Классы терапевтических антител и фрагментов, связывающих антитела, включают: анти-EGF-антитела, анти-VEGF-антитела, анти-PDGF-антитела, анти-CTLA-антитела, анти-PD1-антитела, анти-PDL1-антитела и анти-FGF-антитела.

Зарегистрированные терапевтические антитела, пригодные для включения в вирусы настоящего изобретения включают в себя: абциксимаб, адалимумаб, алемтузумаб, базиликсимаб, белимумаб, бевацизумаб, брентуксимаб ведотин, канакинумаб, цетуксимаб, цертолизумаб, даклизумаб, деносумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, голимумаб, ибритумомаб тиуксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, муромонаб-CD3, офатумумаб, паливизумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, тозитумомаб и трастузумаб.

В одном варианте реализации последовательности вариабельной области антитела для используемого антитела или фрагмента антитела на 95-100% аналогичны или идентичны вариабельной области бевацизумаба (также известного как Авастин®), например на 96, 97, 98 или 99% аналогичны или идентичны.

Также подходящими для включения в вирусы по настоящему изобретению являются кодирующие последовательности для тех антител и их связывающих фрагментов, которые одобрены для раковых показаний, например трастузумаб, тоситумомаб, ритуксимаб, панитумумаб, офатумумаб, ипилимумаб, ибритумомаб тиуксетан, гемтузумаб, деносумаб, цетуксимаб, брентуксимаб ведотин, авастин и адалимумаб.

В одном варианте реализации последовательности вариабельной области антитела для используемого антитела или фрагмента антитела на 95-100% аналогичны или идентичны вариабельным областям известного антитела или антитела, раскрытого в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин "молекула антитела" включает антитела и их связывающие фрагменты.

Используемый в настоящей заявке термин "антитело" обычно относится к полноразмерному антителу и биспецифичным или мультиспецифичным форматам, содержащим его.

Антитело-связывающие фрагменты включают фрагмент антитела, способный нацеливаться на антиген с такой же, сходной или лучшей специфичностью к исходному "антителу", из которого они были получены. Фрагменты антител включают в себя: Fab, модифицированный Fab, Fab ', модифицированный Fab', $F(ab')_2$, Fv, однодоменные антитела (например, VH или VL или VHH), scFv, би-, три- или тетравалентные антитела, бис-scFv, диатела, триатела, тетратела и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленного (см., например, Holliger and Hudson, 2005, Nature Biotech. 23 (9): 1126-1136; Adair and Lawson, 2005, Drug Design Reviews - Online 2 (3), 209-217). Способы создания и изготовления этих фрагментов антител хорошо известны в данной области техники (см., например, Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181). Другие фрагменты антител для использования в настоящем изобретении включают фрагменты

Fab и Fab', описанные в международных заявках на патент WO2005/003169, WO2005/003170 и WO2005/003171. Мультивалентные антитела могут иметь множество специфичностей, например, быть биспецифичными или моноспецифичными (см., например, WO 92/22853, WO05/113605, WO2009/040562 и WO2010/035012).

Термин "специфичный", используемый в настоящей заявке, предназначен для обозначения антитела или фрагмента, который распознает только антиген, к которому он специфичен, или к антителу или фрагменту, которые обладают значительно более высокой аффинностью связывания с антигеном, к которому он специфичен по сравнению со своей аффинностью связывания с антигенами, к которым он не специфичен, например аффинность связывания выше в 5, 6, 7, 8, 9, в 10 раз.

Известные антитела или антитело-связывающие фрагменты могут быть использованы для создания альтернативных форматов антител с теми же CDR или теми же вариабельными областями, например, полноразмерное антитело может быть легко преобразовано в Fab, Fab 'или scFv фрагмент.

В конструкциях по настоящему изобретению может быть использован широкий спектр различных форм антител, включая молекулы антител от животных, отличающихся от человека, молекулы антител человека, молекулы гуманизированных антител и молекулы химерных антител.

В одном варианте реализации антитело или связывающий фрагмент является моноклональным. Моноклональные антитела могут быть получены любым способом, известным в данной области техники, таким как методика гибридомы (Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256: 495-497), методика триомы, методика гибридомы B-клеток человека (Kozbor et al., 1983, Immunology Today, 4:72) и методика EBV-гибридомы (Cole *et al.,* Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, pp77-96, Alan R Liss, Inc., 1985).

В одном варианте реализации антитело или связывающий фрагмент не принадлежат человеку, то есть полностью нечеловеческого происхождения. Это возможно, поскольку антитела и фрагменты могут быть доставлены внутрь раковой клетки вирусом.

В одном варианте реализации антитело является химерным, например, имеет человеческую константную область (области) и вариабельные области, не относящиеся к человеку.

В одном варианте реализации антитело или связывающий фрагмент является человеческим, то есть полностью человеческого происхождения.

В одном варианте реализации антитело или связывающий фрагмент является гуманизированным. Гуманизированные антитела (которые включают в себя CDR-привитые антитела) представляют собой молекулы антител, имеющие одну или более областей, определяющих комплементарность (CDR), из видов животных, не являющихся человеком, и каркасную область из молекулы иммуноглобулина человека (см., например, US 5585909;

WO91/09967). Понятно, что может потребоваться перенести только определяющие специфичность остатки CDR, а не весь CDR (см., например, Kashmiri et al., 2005, Methods, 36, 25-34). Гуманизированные антитела могут необязательно содержать один или более каркасных остатков, полученных от видов животных, не относящихся к человеку, например, из которых были получены эти CDR.

В одном варианте реализации кодирующая последовательность кодирует тяжелую цепь антитела, легкую цепь антитела или фрагмент антитела. Термин "тяжелая цепь" (HC) в настоящей заявке относится к большой полипептидной субъединице антитела. Термин легкая цепь (LC) в настоящей заявке относится к небольшой полипептидной субъединице антитела. В одном варианте реализации легкая цепь антитела содержит CL-домен, либо каппа, либо лямбда.

Антитела для использования в настоящем изобретении могут быть получены с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники. Для получения антител, которые специфично распознают антиген можно использовать антигенный полипептид/белок, включая слитые белки, в том числе клетки (рекомбинантные или природные), экспрессирующие указанный полипептид (например, активированные Т-клетки). Указанный полипептид может представлять собой "зрелый" полипептид или его биологически активный фрагмент или производное.

Скрининг антител можно проводить с использованием анализов для измерения связывания с антигеном и/или анализов для измерения способности антагонизировать рецептор. Примером количественного анализа связывания является ИФА, в частности, с использованием слитого белка (необязательно содержащего репортер), который иммобилизован на планшетах, и с использованием конъюгированного вторичного антитела для выявления анти-антигенного антитела, связанного со слитым белком.

Домены константной области молекулы антитела по настоящему изобретению, если они присутствуют, могут быть выбраны с учетом предполагаемой функции молекулы антитела и, в частности, эффекторных функций, которые могут потребоваться. Например, домены константной области могут быть доменами IgA, IgD, IgE, IgG или IgM человека. В частности, можно использовать домены константной области IgG человека, особенно изотипов IgG1 и IgG3, когда молекула антитела предназначена для терапевтических целей, и требуются эффекторные функции антитела. В альтернативном варианте, могут быть использованы изотипы IgG2 и IgG4, когда молекула антитела предназначена для терапевтических целей и эффекторные функции антитела не требуются, например, для просто агонизирующей деятельности или для нейтрализации мишени. Понятно, что также могут быть использованы варианты последовательности этих доменов константной области. Например, можно использовать молекулы IgG4, в которых серин в положении 241 заменен на пролин, как описано в Angal et al., Molecular Immunology, 1993, 30 (1), 105-108.

Для определенных функций антитела, например, для доставки сигналов активации к клеткам, несущим молекулу-мишень антитела, таким как клетки иммунной системы, может быть выгодно использовать мембранно-закрепленные версии антитела, так что антитело будет экспрессироваться на поверхности экспрессирующей клетки. Такие экспрессированные на клеточной поверхности молекулы обеспечивают эффективное мультимерное взаимодействие между сигнальной молекулой-мишенью на поверхности другой клетки, что улучшает доставку сигналов активации от молекулы-мишени в клетку-реципиент.

Преимуществом аденовирусов по настоящему изобретению является способность экспрессировать антитела полной длины, фрагменты антител, такие как scFv, мультиспецифичные антитела, в частности биспецифичные антитела, такие как BiTE, как описано в настоящей заявке.

В одном варианте реализации последовательность, кодирующая антитело или фрагмент антитела (такой как BiTE согласно настоящему изобретению), содержит или дополнительно содержит участок внутренней посадки рибосомы. "Участок внутренней посадки рибосомы" (IRES) в контексте настоящей заявки означает нуклеотидную последовательность, которая обеспечивает инициацию трансляции в середине последовательности матричной РНК (мРНК).

В одном варианте реализации кодируемые терапевтические белки или пептиды представляют собой целевые специфичные белки, полипептиды или пептиды.

"Целевые специфичные белки или пептиды" в контексте настоящей заявки относятся либо к самим целевым белкам, либо к различным белкам или пептидам, которые непосредственно связываются (например, специфичны к мишени), или иным образом модифицируют уровни целевых белков или пептидов. Примером первого будет цитокин, тогда как примером второго будет антитело против этого цитокина.

Рассматриваемые "мишени", как правило, относятся к конкретным клеткам, клеточным продуктам, антигенам или сигнальным путям, ассоциированным с заболеванием, особенно с раком. "Мишень", в зависимости от контекста, также относится к мРНК или ее аналогу, транскрибируемому из гена, кодирующего белок или полипептид, который, например, можно ингибировать с помощью технологии типа РНК-и. Таким образом, в контексте РНК, например технологии РНК-и, мишенью является мРНК, которая кодируется геном мишени.

Примеры рассматриваемых мишеней включают, среди прочего, стимулирующие корецепторы Т-клеток и лиганды к ним, ингибирующие молекулы корецепторов Т-клеток и лиганды к ним, рецепторы и лиганды к ним, экспрессируемые регуляторными Т-клетками, миелоидные супрессорные клетки и иммуносупрессивные иммунные клетки, рецепторы дендритных клеток и антиген-презентирующих клеток и лиганды к ним,

медиаторы процессинга и презентации антигенов, цитокины и цитокиновые рецепторы, хемокины и хемокиновые рецепторы, факторы транскрипции и регуляторы транскрипции, молекулы внутриклеточного транспорта и регуляторы функции клеток, рецепторы и продукты микроокружения опухолевых клеток и опухолевых клеток, внутриклеточные ферменты опухолевых клеток, такие как IDO, антигены для распознавания иммунными клетками.

Таким образом, в одном варианте реализации используемый в настоящей заявке термин "мишень" относится к белку или полипептиду, который может, например, быть ингибирован, нейтрализован или активирован, например, антителом или его связывающим фрагментом, в зависимости от ситуации. "Мишень" в контексте цитокинов относится к самому цитокину или антителу или его связывающему фрагменту, специфичному к цитокину. Таким образом, вирус может кодировать и экспрессировать сам цитокин, поскольку его высвобождение может стимулировать иммунные ответы "хозяина". В контексте лигандов, мутированные формы лиганда могут кодироваться вирусом, который конкурирует с природным лигандом за связывание с рецептором. Мутированный лиганд может иметь повышенную аффинность связывания с рецептором, например, так, что он имеет низкую скорость диссоциации, тем самым занимая рецептор и увеличивая или уменьшая передачу сигналов от него. В альтернативном варианте, активность мутированного лиганда может быть снижена по сравнению с лигандом дикого типа, тем самым снижая связывание и общую активность через рецептор из природного лиганда.

В одном варианте реализации вирус или конструкция согласно настоящему изобретению кодирует пролекарство, иммуномодулятор и/или фермент.

Используемый в настоящей заявке термин "пролекарство" означает молекулу, которую вводят в виде неактивного (или менее чем полностью активного) производного, которое впоследствии превращается в активный фармакологический агент в организме, часто путем нормальных метаболических процессов. Пролекарство служит своего рода предшественником предполагаемого лекарства. Фермент, преобразующий пролекарство, служит в качестве фермента, который превращает пролекарство в его фармакологически активную форму.

Используемый в настоящей заявке термин "иммуномодулятор" означает модулятор иммунного ответа. Иммуномодуляторы функционируют при регулировании иммунного ответа до желаемого уровня, например при иммунопотенцировании, иммуносупрессии или индукции иммунологической толерантности.

Т-клеткам требуется два сигнала, чтобы стать полностью активированными. Первый сигнал, который является антигенспецифичным, подается через рецептор Т-клеток, который взаимодействует с молекулами пептида-MHC на мембране антигенпрезентирующих клеток (APC). Второй сигнал, костимулирующий сигнал, является

неспецифичным по антигену и обеспечивается взаимодействием между костимулирующими молекулами, экспрессируемыми на мембране APC и Т-клетки. Таким образом, "костимулирующая молекула" в контексте настоящей заявки означает молекулу, обеспечивающую дополнительный сигнал к антигенспецифичному сигналу, который требуется Т-клеткам для их активации, пролиферации и выживания. Примеры костимулирующих молекул включают, среди прочего, CD28, CD80, CD86, CD83 и 4-1BB.

Используемый в настоящей заявке термин "фермент" означает вещество, которое действует как катализатор в живых организмах, регулируя скорость, с которой протекают химические реакции, не изменяясь в ходе этого.

Ниже приведено неисчерпывающее обсуждение иллюстративных целевых пептидов/полипептидов и белков.

В одном варианте реализации мишенью является белок контрольной точки, такой как белок иммунной контрольной точки или белок контрольной точки клеточного цикла. Примеры контрольных белков включают, среди прочего: CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например CTLA-4, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В одном варианте реализации предложено антитело или его связывающий фрагмент, которые специфичны к одному из них. Таким образом, в одном варианте реализации трансген или трансгенная кассета кодирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к CTLA-4, PD-1, PD-L1 или PD-L2. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к CTLA-4, PD-1, PD-L1 или PD-L2.

В одном варианте реализации антитело представляет собой антитело-ингибитор контрольной точки, например анти-PD-L1. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует полноразмерное анти-PD-L1 антитело человека. В одном варианте реализации экспрессия полноразмерного антитела против PD-L1 человека находится под контролем эндогенного промотора, такого как главной поздний промотор (MLP), в частности, в положении Bγ. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует scFv-форму антитела против PD-L1 человека. В одном варианте реализации экспрессия scFv-формы антитела против PD-L1 человека находится под контролем эндогенного промотора, такого как главной поздний промотор, в частности, в положении Bγ.

В одном варианте реализации предоставлен вирус или конструкция согласно настоящему изобретению, кодирующая антитело или его связывающий фрагмент, для полноразмерного антитела или scFv, специфичного к CTLA-4, например, как показано в качестве примера в настоящей заявке.

В одном варианте реализации мишенью является один или более, независимо выбранных из группы, включающей CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44,

CD162, CD301a, CD301b и галектин-3. В одном варианте реализации предлагается антитело или его связывающий фрагмент, специфичный к ним, например полноразмерное антитело или scFv.

В одном варианте реализации мишенью, например, на которую может быть нацелено антитело или связывающий фрагмент, является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: лиганд FLT-3, лиганд FLT-3, TLR, лиганды TLR, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN-α2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, рецептор TSLP, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 и CD304.

В одном варианте реализации мишенью BiTE, используемого в настоящем изобретении, является антиген опухолевых клеток.

В одном варианте реализации мишенью является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторы HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводные антигены Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерин, SPARC, ErbB2, ErbB3.

В одном варианте реализации мишенью BiTE, используемого в настоящем изобретении, является антиген стромы опухоли.

В одном варианте реализации мишенью BiTE, используемого в настоящем изобретении, является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: FAP, TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептор тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептор тромбоцитарного фактора роста-β (PDGFR-β) и виментин.

В одном варианте реализации мишенью, например, на которую может быть нацелено антитело или связывающий фрагмент (например BiTE) является раковая мишень.

В одном варианте реализации мишенью является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: OX40, лиганд OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, лиганд CD40, TL1A, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS или лиганд ICOS, например CD40 и лиганд CD40.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует лиганд, содержащий CD40 или лиганд CD40, или антитело, фрагмент антитела или кшРНК, нацеленный на CD40 или лиганд CD40. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует лиганд, содержащий CD40 или лиганд CD40, или антитело, фрагмент антитела или кшРНК, нацеленный на (специфичный к) CD40 или лиганд CD40.

В одном варианте реализации мишенью является один или более цитокинов, независимо выбранных из группы, включающей: IL–1α, IL-1β, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35. Интерлейкин -2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFNα, IFNβ, IFN©, TNFα, TGFβ, лимфотоксин α (LTA) и GM-CSF.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFNα, IFN©, TNFα, TGFβ или лимфотоксину α (LTA). В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFNα, IFN©, TNFα, TGFβ or лимфотоксин α (LTA).

В одном варианте реализации аминокислотная последовательность IFNγ представляет собой SEQ ID NO: 68. In В одном варианте реализации аминокислотная последовательность IFNα представляет собой SEQ ID NO: 69. В одном варианте реализации аминокислотная последовательность TNFα представляет собой SEQ ID NO: 70.

В одном варианте реализации мишенью является хемокин, например один или более независимо выбранных из группы, включающей: IL-8, CCL3, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CRTH2.

В одном варианте реализации трансгенная кассета кодирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4 или CXCR4. В контексте хемокинов мишень включает в себя ситуации, когда вирусы кодируют и экспрессируют хемокин, например, чтобы индуцировать или усиливать иммунные ответы хозяина на рак.

В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4 или CXCR4.

В одном варианте реализации мишенью является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: STAT3, STAT1, STAT4, STAT6, CTIIA, MyD88 и члены семейства NFκB, например, белок является мишенью для ингибитора, например антитела или его связывающего фрагмента, или мРНК, транскрибированная с соответствующего гена, ингибируется механизмом, таким как РНК-и.

В одном варианте реализации, мишенью является HSp70 или регулятор выживаемости и гибели клеток, такой как сурвивин, например, на белок направлен ингибитор, например антитело или его связывающий фрагмент, или мРНК, транскрибированная с соответствующего гена, ингибируется механизмом, таким как РНК-и.

В одном варианте реализации мишенью является одно или более независимо выбранных из группы, включающей: амфирегулин, BTC, NRG1a, NRG1b, NRG3, TGFα, LRIG1, LRIG3, EGF, EGF-L6, эпиген, HB-EGF, EGFR, Her2, Her3 и Her4, например, белок является мишенью для ингибитора, например антитела или его связывающего фрагмента, или мРНК, транскрибированная с соответствующего гена, ингибируется механизмом, таким как РНК-и.

В одном варианте реализации мишенью является лиганд или рецептор для одного или нескольких независимо выбранных из группы, включающей: hedgehog, FGF, IGF, Wnt, VEGF, TNF, TGFβ, PDGF и Notch.

В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует антитело или фрагмент антитела, специфичные к VEGF. В одном варианте реализации антитело представляет собой анти-VEGF антитело. Например, такое как антитело, имеющее аминокислотную последовательность антитела бевацизумаб или его эквивалента. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует полноразмерное антитело против человеческого VEGF. В одном варианте реализации экспрессия полноразмерного антитела против VEGF человека находится под контролем эндогенного промотора, такого как главный поздний промотор (MLP), в частности, в положении Bγ. В одном варианте реализации аденовирус экспрессирует scFv форму антитела против VEGF человека. В одном варианте реализации экспрессия scFv-формы антитела против VEGF человека находится под контролем эндогенного промотора, такого как главный поздний промотор, в частности, в положении Bγ.

В одном варианте реализации целью мишенью является IDO.

В одном варианте реализации мишенью является антиген для распознавания иммунными клетками (такими как Т-клетки, активированные BiTE), один или более белков или пептидов, независимо выбранных из группы, включающей: иммуногенные белки из инфекционных организмов, таких как антигены цитомегаловируса, антигены гриппа, поверхностные и ядерные антигены гепатита В, анатоксин дифтерии, Crm197, анатоксин столбняка; пептиды, полученные из таких антигенов, которые представляют собой известные эпитопы Т-клеток или антител, или генно-инженерные композиты или мультимеры таких антигенов; полученные из опухоли белки в качестве антигенов; пептиды, полученные из таких антигенов, которые являются известными эпитопами Т-клеток или антител; и генно-инженерные композиты или мультимеры таких антигенов, например WT1, MUC1, LMP2, идиотип, HPV E6&E7, EGFRvIII, HER-2/neu, MAGE A3, не-мутантный p53, мутантный p53, NY-ESO-1, GD2, PSMA, PCSA, PSA, gp100, CEA, MelanA/MART1, мутантный Ras, протеиназа 3 (PR1), bcr-abl, тирозиназа, сурвивин, PSA, hTERT, в частности WT1, MUC1, HER-2/neu, NY-ESO-1, сурвивин или hTERT.

Специалист поймет, что существует множество возможностей для последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют данную аминокислотную последовательность из-за избыточности кодонов, что молчащие мутации пар оснований нуклеиновых кислот лишены иммуногенных свойств, и настоящим изобретением предусмотрены все последовательности нуклеиновых кислот, которые кодируют данную аминокислотную последовательность, определенную в любой из SEQ ID NO.

В одном варианте реализации пептид, полипептид или белок, кодируемый трансгеном, представляет собой мимотоп. Используемый в настоящей заявке термин "мимотоп" означает молекулу, часто пептид, которая имитирует структуру эпитопа. Последнее свойство вызывает ответ антитела, сходный с тем, который вызывается эпитопом. Антитело к данному эпитопному антигену распознает мимотоп, имитирующий указанный эпитоп. Мимотопы обычно получают из библиотек фагового дисплея посредством биопаннинга. Вакцины с использованием мимотопов находятся в стадии разработки. Таким образом, антитела с известной специфичностью могут быть использованы для скрининга библиотек (например, библиотек пептидов в фаговом дисплее - например, библиотек последовательностей Ab или библиотек пептидов, не являющихся антителами, особенно оптимизированных для получения пептидов с более стабильными трехмерными конформациями). Получение мимотопов хорошо описано в данной области техники (см. Tribbick G, Rodda S. Combinatorial methods for discovery of peptide ligands which bind to antibody-like molecules. J Mol Recognit. 2002 15(5):306-10; Masuko T, Ohno Y, Masuko K, Yagi H, Uejima S, Takechi M, Hashimoto Y. Towards therapeutic antibodies to membrane oncoproteins by a robust strategy using rats immunized with transfectants expressing target molecules fused to green fluorescent protein. Cancer Sci. 2011 102(1):25-35).

В одном варианте реализации мимотоп или другие разработанные вакцинные антигены кодируются трансгеном и экспрессируются для индукции ответа антител у пациента-реципиента, когда индуцированные антитела оказывают желаемый терапевтический эффект. В одном варианте реализации слитые белки GFP-пептид с пептидными последовательностями из желаемого человеческого лиганда используются для индукции ответов аутореактивных антител, например, пептидной области PD-L1, которая, как известно, важна для связывания с молекулой-мишенью. PD-1 может быть генетически связан с GFP или другими высокоиммуногенными чужеродными белками-носителями, так что ответ иммунного антитела на пептид включает антитела, которые перекрестно реагируют с природной молекулой PDL1 и, таким образом, служат для блокирования взаимодействий PD-L1:PD-1 так же, как и прямое кодирование анти-PDL1 антитела. Идеи для создания вакцин, индуцирующих ответы аутореактивных антител, хорошо описаны в данной области техники (см. Spohn G, Bachmann MF. Therapeutic vaccination to block receptor-ligand interactions. Expert Opin Biol Ther. 2003 3(3):469-76; Link A, Bachmann MF. Immunodrugs: breaking B- but not T-cell tolerance with therapeutic anticytokine vaccines. Immunotherapy 2010 2(4):561-74; Delavallée L, Assier E, Semerano L, Bessis N, Boissier MC. Emerging applications of anticytokine vaccines**.** Expert Rev Vaccines. 2008 7(10):1507-17).

В одном или нескольких вариантах реализации используемый трансген кодирует последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 7, 11 или 16.

В другом варианте реализации используемый трансген кодирует последовательность, которая исключает аффинную метку дека-His на С-конце, например, как показано в вирусе, указанном в любой из SEQ ID NO: 72-78.

Преимуществом аденовирусом по настоящему изобретению является их способность экспрессировать и высвобождать формы антител (таких как BiTE) и другие белки, такие как цитокины, кодируемые трансгеном в нем, в культуральный супернатант in vitro или в строму опухолевой ткани in vivo. Лидерные последовательности могут способствовать кодированию белков/полипептидов или пептидов, выходящих из раковой клетки. Следовательно, в одном варианте реализации кодированный "белок" содержит лидерную последовательность. Используемый в настоящей заявке термин "лидерная последовательность" относится к полинуклеотидной последовательности, расположенной между промоторной последовательностью и кодирующей областью, которая может регулировать экспрессию гена на уровне транскрипции или трансляции.

В одном варианте реализации кодирующая последовательность кодирует пептид. Используемый в настоящей заявке термин "пептид" относится к аминокислотной цепи, которая не является полнофункциональным белком. Как правило, это фрагмент, который сохраняет часть или всю функцию белка, фрагментом которого он является, или может распознаваться иммунной системой, например пептиды из 8 или более аминокислот, которые могут распознаваться Т-клетками.

В одном варианте реализации трансген представляет собой репортерный ген, кодирующий, например, агент визуализации, включающий агенты биолюминесцентной, флуоресцентной визуализации (включая активируемые агенты флуоресцентной визуализации), такие как люцифераза, GFP или eGFP или красный флуоресцентный белок.

Используемый в настоящей заявке термин "репортерный ген" или "репортерная последовательность" означает ген или последовательность ДНК, которая производит продукт, легко обнаруживаемый в эукариотических клетках, и может использоваться в качестве маркера для определения активности другого гена, с которым его ДНК была тесно связана или объединена. Репортерные гены придают клеткам или организмам, которые их экспрессируют, характеристики, которые легко выявить и измерить, или являются селектируемыми маркерами. Репортерные гены часто используются в качестве индикатора того, был ли определенный ген поглощен или экспрессирован популяцией клеток или организмов. Примеры распространенных репортерных генов включают, среди прочего, LacZ, люциферазу, GFP, eGFP, неомицин-фосфотрансферазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, натрий-йодид-симпортер (NIS), нитроредуктазу (например, NfsA, NfsB), внутриклеточные металлопротеины, HSV1-tk или рецептор эстрогена.

В одном варианте реализации генетический материал (в частности, трансген) не кодирует или не экспрессирует репортерный ген, такой как агент визуализации, люцифераза, GFP или eGFP.

Вирусы согласно настоящему изобретению могут быть исследованы на предмет их предпочтения в отношении определенного типа опухоли путем исследования его литического потенциала в панели опухолевых клеток, например, линии опухолевых клеток толстой кишки включают HT-29, DLD-1, LS174T, LS1034, SW403, HCT116, SW48 и Colo320DM. Любые доступные клеточные линии опухоли толстой кишки будут в равной степени полезны для такой оценки.

Клеточные линии предстательной железы включают клетки DU145 и PC-3. Клеточные линии поджелудочной железы включают клетки Panc-1. Клеточные линии опухоли молочной железы включают клеточную линию MDA231, а клеточные линии яичников включают клеточную линию OVCAR-3. Линии гемопоэтических клеток включают, среди прочего, В-лимфоидные клетки Раджи и Дауди, эритробластоидные клетки К562, миелоидные клетки U937 и Т-лимфоидные клетки HSB2. Другие доступные линии опухолевых клеток будут в равной степени полезны.

Настоящее изобретение также распространяется на новые последовательности, раскрытые в настоящей заявке. В одном варианте реализации вирус показан в любой из последовательностей, раскрытых в настоящей заявке, например, в любой из SEQ ID NO: 34-37 или последовательности, по меньшей мере, на 95% идентичной ей, например, как изложено в любой из SEQ ID NO: 79-82.

Составы

Настоящее изобретение также распространяется на фармацевтический состав, содержащий вирус, описанный в настоящей заявке.

В одном варианте реализации предложен жидкий парентеральный препарат, например, для инфузии или инъекции способного к репликации онколитика, в соответствии с настоящим изобретением, отличающийся тем, что данный состав обеспечивает дозу в диапазоне от 1×10^{10} до 1×10^{14} вирусных частиц на объем дозы.

"Парентеральный состав" означает состав, предназначенный для доставки через желудочно-кишечный тракт. Типичные пути парентеральной доставки включают инъекцию, имплантацию или инфузию. В одном варианте реализации состав предоставляют в форме для болюсной доставки.

В одном варианте реализации парентеральный состав находится в форме инъекции. Инъекция включает внутривенную, подкожную, внутриопухолевую или внутримышечную инъекцию. "Инъекция" в настоящей заявке означает введение жидкости в организм через

шприц. В одном варианте реализации способ по настоящему изобретению не включает внутриопухолевую инъекцию.

В одном варианте реализации парентеральный состав находится в форме инфузии.

"Инфузия" в настоящей заявке означает введение жидкостей с более медленной скоростью с помощью капельницы, инфузионного насоса, шприцевой помпы или эквивалентного устройства. В одном варианте реализации инфузию вводят в течение периода времени в диапазоне от 1,5 минут до 120 минут, например приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 15, 16, 17, 18, 19 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 65, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 или 115 минут.

В одном варианте реализации одна доза состава составляет менее 100 мл, например 30 мл, например, вводимых с помощью шприцевой помпы. В одном варианте реализации одна доза состава составляет менее 10 мл, например 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мл. В одном варианте реализации одна доза состава составляет менее 1 мл, например 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1 мл.

В одном варианте реализации инъекцию вводят в виде медленной инъекции, например, в течение от 1,5 до 30 минут.

В одном варианте реализации состав предназначен для внутривенного (в/в) введения. Этот путь особенно эффективен для доставки онколитического вируса, поскольку обеспечивает быстрый доступ к большинству органов и тканей и особенно полезен для лечения метастазов, например, укоренившихся метастазов, особенно тех, которые расположены в областях с высокой васкуляризацией, таких как печень и легкие.

Терапевтические составы обычно будут стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другого парентерального состава, подходящего для введения человеку, и может быть приготовлена в виде предварительно заполненного устройства, такого как шприц или флакон, особенно в виде однократной дозы.

Такой состав, как правило, содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, например, нетоксичный, изотонический носитель, который совместим с вирусом и в котором вирус стабилен в течение необходимого периода времени.

Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования диспергатора или поверхностно-активного вещества, такого как лецитин, или неионного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат 80 или 40. В дисперсиях поддержанию необходимого размера частиц может способствовать присутствие поверхностно-активного вещества. Примеры

изотонических агентов включают сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия в композиции.

В одном варианте реализации используемые парентеральные препараты могут содержать один или более из следующих буферов, например 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту, фосфатный буфер и/или трис-буфер, сахар, например, декстрозу, маннозу, сахарозу или подобное, соль, такую как хлорид натрия, хлорид магния или хлорид калия, детергент, такой как неионное поверхностно-активное вещество, такое как Brij, PS-80, PS-40 или подобное. Состав также может содержать консервант, такой как ЭДТА или этанол, или комбинацию ЭДТА и этанола, которые, как считается, предотвращают один или более путей возможной деградации.

В одном варианте реализации состав будет содержать очищенный онколитический вирус в соответствии с настоящим изобретением, например, от 1×10^{10} до 1×10^{14} вирусных частиц на дозу, например от 1×10^{10} до 1×10^{12} вирусных частиц на дозу. В одном варианте реализации концентрация вируса в составе находится в диапазоне 2×10^{8} до 2×10^{14} вирусных частиц/мл, например 2×10^{12} вирусных частиц/мл.

В одном варианте реализации парентеральный состав содержит глицерин.

В одном варианте реализации состав содержит онколитический аденовирус, как описано в настоящей заявке, HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N´-2-этансульфоновую кислоту), глицерин и буфер.

В одном варианте реализации парентеральный состав состоит из вируса по настоящему изобретению, HEPES, например, 5 мМ, глицерина, например, 5-20% (об./об.), соляную кислоту, например, для доведения pH до диапазона 7-8, и воду для инъекций.

В одном варианте реализации 0,7 мл вируса по изобретению в концентрации 2×10^{12} вирусных частиц/мл готовят в 5 мМ HEPES, 20% глицерине с конечным pH 7,8.

Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых носителей приведено в монографии Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991).

В одном варианте реализации состав предоставляется в виде состава для местного введения, включая ингаляцию.

Подходящие ингаляционные препараты включают ингаляционные порошки, дозирующие аэрозоли, содержащие газы-пропелленты, или ингаляционные растворы, не содержащие газы-пропелленты. Ингаляционные порошки в соответствии с настоящим изобретением обычно содержат вирус, описанный в настоящей заявке, с физиологически приемлемым наполнителем.

Эти ингаляционные порошки могут содержать моносахариды (например, глюкозу или арабинозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, мальтозу), олиго- и полисахариды (например, декстраны), полиспирты (например, сорбит, маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) или их смеси друг с другом.

Целесообразно использовать моно- или дисахариды, применяя лактозу или глюкозу, например, но не исключительно, в форме их гидратов.

Частицы для осаждения в легких требуют размера частиц менее 10 мкм, например, 1-9 мкм, например, от 0,1 до 5 мкм, в частности, от 1 до 5 мкм. Размер частиц, несущих вирус, имеет первостепенное значение, и, таким образом, в одном варианте реализации вирус согласно настоящему изобретению может быть адсорбирован или абсорбирован на частице, такой как частица лактозы заданного размера.

Газы-пропелленты, которые можно использовать для приготовления вдыхаемых аэрозолей, известны в данной области техники. Подходящие газы-пропелленты выбраны из углеводородов, таких как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галогенуглеводородов, таких как хлорированные и/или фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Вышеупомянутые газообразные пропелленты могут быть использованы сами по себе или в их смесях.

Особенно подходящими газами-пропеллентами являются галогенированные производные алканов, выбранные из TG 11, TG 12, TG 134a и TG227. Из вышеупомянутых галогенированных углеводородов особенно пригодны TG134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) и TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смеси.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, могут также содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, смазывающие вещества и средства для регулирования pH. Все эти ингредиенты известны в данной области техники.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, согласно изобретению могут содержать до 5 мас. % активного вещества. Аэрозоли согласно изобретению содержат, например, от 0,002 до 5 мас.%, от 0,01 до 3 мас.%, от 0,015 до 2 мас.%, от 0,1 до 2 мас.%, от 0,5 до 2 мас.% или от 0,5 до 1 мас.%. вес активного ингредиента.

В качестве альтернативы местное введение в легкие может также осуществляться путем введения состава в виде жидкого раствора или суспензии, например, с использованием устройства, такого как распылитель, например распылитель, соединенный с компрессором (например, распылитель Pari LC-Jet Plus®, подключенный к компрессору Pari Master® производства Pari Respiratory Equipment, Inc., Ричмонд, Вирджиния).

Вирус по изобретению может быть доставлен диспергированным в растворителе, например в форме раствора или суспензии, например, как уже описано выше для парентеральных составов. Он может быть суспендирован в подходящем физиологическом растворе, например, физиологическом растворе или другом фармакологически приемлемом растворителе или забуференном растворе. Забуференные растворы, известные в данной области техники, могут содержать от 0,05 до 0,15 мг динатрийэдетата, от 8,0 до 9,0 мг NaCl, от 0,15 до 0,25 мг полисорбата, от 0,25 до 0,30 мг безводной лимонной

кислоты и от 0,45 до 0,55 мг цитрата натрия на 1 мл. воды, для получения pH приблизительно 4,0-5,0.

Терапевтические суспензии или составы растворов также могут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества хорошо известны в данной области техники и включают буферы (например, цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер и бикарбонатный буфер), аминокислоты, мочевину, спирты, аскорбиновую кислоту, фосфолипиды, белки (например, сывороточный альбумин), EDTA, хлорид натрия, липосомы, маннит, сорбит и глицерин. Растворы или суспензии могут быть инкапсулированы в липосомы или биоразлагаемые микросферы. Состав, как правило, будет предоставляться в практически стерильной форме с использованием стерильных способов изготовления.

Это может включать получение и стерилизацию путем фильтрации забуференного растворителя/раствора, используемого для приготовления состава, асептического суспендирования антитела в стерильном забуференном растворителе/растворе и дозирования препарата в стерильные сосуды способами, известными специалистам в данной области техники.

Распыляемая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть предоставлена, например, в виде единичных стандартных доз (например, герметичных пластиковых контейнеров или флаконов), упакованных в фольгированные конверты. Каждый флакон содержит стандартную дозу в объеме, например, 2 мл растворителя/буферного раствора.

Лечение

В дополнительном аспекте настоящее изобретение распространяется на вирус или состав с ним, как описано в настоящей заявке, для применения при лечении, в частности, для лечения рака.

В одном варианте реализации данный способ лечения предназначен для применения при лечении опухоли, в частности солидной опухоли.

Под опухолью в контексте настоящей заявки подразумевается патологическая масса ткани, возникающая в результате неконтролируемого и прогрессирующего чрезмерного деления клеток, также называемая новообразованием. Опухоли могут быть доброкачественными (не злокачественными) или злокачественными. Понятие "опухоль" охватывает все формы рака и метастазы.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой солидную опухоль. Солидная опухоль может быть локализованной или метастазированной.

В одном варианте реализации опухоль имеет эпителиальное происхождение.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой злокачественное новообразование, такое как колоректальный рак, гепатома, рак простаты, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак щитовидной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи или рак легкого.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой колоректальное злокачественное образование.

"Злокачественная опухоль" в контексте настоящей заявки означает раковые клетки.

В одном варианте реализации онколитический аденовирус используют для лечения или профилактики метастазирования.

В одном варианте реализации способ или состав по настоящему изобретению используют для лечения лекарственно-устойчивых форм рака.

В одном варианте реализации вирус вводят в сочетании с введением дополнительного лечения или терапии рака.

В одном варианте реализации предложен вирус или состав в соответствии с настоящим изобретением для использования при получении лекарственного средства для лечения рака, например рака, описанного выше.

В другом аспекте предлагается способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества вируса или препарата в соответствии с настоящим изобретением пациенту, нуждающемуся в этом, например пациенту-человеку.

В одном варианте реализации онколитический вирус или состав по настоящему изобретению вводят в сочетании с другой терапией.

Термин "в сочетании" в настоящей заявке предназначен для охвата случаев, когда онколитический вирус вводят до, одновременно и/или после лечения или терапии рака.

Лечение рака включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, таргетную терапию и/или химиотерапию.

Используемый в настоящей заявке термин "лечение рака" относится к лечению терапевтическим соединением или биологическим агентом, например антителом, предназначенным для лечения рака и/или поддерживающей терапии.

В одном варианте реализации лечение рака выбирают из любой другой противораковой терапии, включая химиотерапевтическое средство, таргетное противораковое средство, лучевую терапию, радиоизотопную терапию или любую их комбинацию.

В одном варианте реализации вирус по настоящему изобретению, такой как онколитический аденовирус, можно использовать в качестве предварительного лечения до терапии, такой как операция (неоадъювантная терапия), для уменьшения опухоли, для лечения метастазирования и/или предотвращения метастазирования или дальнейшего метастазирования. Онколитический аденовирус может быть использован после терапии,

такой как операция (адъювантная терапия), для лечения метастазирования и/или предотвращения метастазирования или дальнейшего метастазирования.

Используемый в настоящей заявке термин "параллельно" относится к назначению дополнительного лечения рака одновременно или приблизительно в то же время, что и состав с онколитическим аденовирусом. Такое лечение может содержаться в том же составе или назначаться в виде отдельного состава.

В одном варианте реализации вирус вводят в сочетании с введением химиотерапевтического агента.

Используемый в настоящей заявке термин "химиотерапевтическое средство" предназначен для обозначения специфичных противоопухолевых химических агентов или лекарственных средств, которые избирательно разрушают злокачественные клетки и ткани. Например, алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы и другие противоопухолевые средства. Другие примеры химиотерапии включают доксорубицин, 5-фторурацил (5-FU), паклитаксел, капецитабин, иринотекан и платины, такие как цисплатин и оксалиплатин. Предпочтительная доза может быть выбрана практикующим врачом в зависимости от характера рака, подлежащего лечению.

В одном варианте реализации терапевтическое средство представляет собой ганцикловир, который может способствовать контролю иммунных реакций и/или васкуляризации опухоли.

В одном варианте реализации один или более видов лечения, применяемых в способе по настоящему изобретению, являются метрономными, то есть непрерывным или частым лечением низкими дозами противораковых лекарственных средств, часто назначаемыми одновременно с другими способами терапии.

Онколитические аденовирусы подгруппы B, в частности Ad11 и полученные из них, такие как EnAd, могут быть особенно синергетическими с химиотерапевтическими средствами, поскольку они, по-видимому, имеют механизм действия, который в значительной степени не зависит от апоптоза, убивая раковые клетки с помощью преимущественно некролитического механизма. Кроме того, иммуносупрессия, возникающая во время химиотерапии, может позволить онколитическому вирусу функционировать с большей эффективностью.

"Терапевтическая доза" в настоящей заявке относится к количеству вируса, такого как онколитический аденовирус, которое подходит для достижения желаемого терапевтического эффекта при использовании в подходящем режиме лечения, например, ослабляет симптомы заболевания или состояния. Доза может считаться терапевтической дозой при лечении рака или метастазов, когда количество вирусных частиц может быть достаточным для того, чтобы привести к следующему: рост опухоли или метастазирования

замедлен или остановлен, или обнаружено, что опухоль или метастаз уменьшаются в размере и/или продолжительность жизни пациента увеличивается. Подходящие терапевтические дозы, как правило, представляют собой баланс между терапевтическим эффектом и переносимой токсичностью, например, когда побочный эффект и токсичность являются переносимыми, учитывая полезный эффект, достигнутый этой терапией.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему изобретению (включая состав, содержащий их) вводят еженедельно, например, одну неделю 1 дозу вводят в день 1, 3, 5, а затем одну дозу каждую последующую неделю.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему изобретению (включая состав, содержащий их) вводят раз в две недели или три недели, например, вводят на неделе 1 в дни 1, 3 и 5 и на неделе 2 или 3 также вводят в дни 1, 3 и 5. Этот режим дозирования может повторяться столько раз, сколько необходимо.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему изобретению (включая состав, содержащий их) вводят ежемесячно.

В одном варианте реализации вирусы и конструкции по настоящему изобретению получают рекомбинантными способами. Специалист поймет, что геном вооруженного аденовируса может быть получен другими техническими средствами, включая полный синтез генома или плазмиды, включающей часть всего генома. Специалист поймет, что в случае синтеза генома область инсерции может не содержать нуклеотиды сайта рестрикции, поскольку последние являются артефактами после инсерции генов с использованием методов клонирования.

В одном варианте реализации геном вооруженного аденовируса полностью изготовлен синтетическим путем, например, согласно SEQ ID NO: 34-37.

Изобретение в настоящей заявке далее распространяется на аденовирус формулы (I) или ее подформулы, полученный или допускающий получение путем вставки трансгена или трансгенной кассеты.

"Является" в настоящей заявке означает "содержащий".

В контексте данного описания "содержащий" следует интерпретировать как "включающий".

Варианты реализации изобретения, содержащие определенные признаки/элементы, также подразумеваются как расширяемые до альтернативных вариантов реализации, "состоящих" или "состоящих по существу" из соответствующих элементов/признаков.

Там, где это технически целесообразно, варианты реализации изобретения могут быть объединены.

Технические ссылки, такие как патенты и заявки, включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Любые варианты реализации, конкретно и явно указанные в настоящей заявке, могут составлять основу отказа от ответственности либо по отдельности, либо в сочетании с одним или несколькими дополнительными вариантами реализации.

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно GB1614607.8, GB1700663.6, GB1706219.1 и GB1713765.4, включенным в настоящий документ посредством ссылки. Эти документы могут использоваться для исправления ошибок в настоящей спецификации, в частности ошибок в списке последовательностей.

Настоящее изобретение далее описано, только для иллюстрации, в следующих примерах, которые ссылаются на прилагаемые фигуры, на которых изображено следующее:

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 **(A)** Схематическое изображение антитела BiTE по настоящему изобретению, содержащего или не содержащего необязательную декагистидиновую аффинную метку. Ig SP: сигнальный пептид; 10His: декагистидиновая аффинная метка; L: GS линкер; VL: вариабельный легкий домен; VH вариабельный тяжелый домен. (B) плазмидная карта для pSF-CMV-EpCAMBiTE. (C) плазмидная карта для pSF-CMV-FAPBiTE. (D) плазмидная карта для pSF-CMV-ControlBiTE.

Фигура 2 **(A)** Дот-блоттинг, показывающий количественную оценку рекомбинантных BiTE. (B) график, показывающий результаты ИФА для FAP. (C) график, показывающий результаты ИФА для EpCAM.

Фигура 3 Уровни экспрессии CD69 (A) и CD25 (B) для Т-клеток, со-культивированных отдельно или с клетками NHDF в присутствии FAP BiTE и контрольного BiTE, измеренные с использованием проточной цитометрии.

Фигура 4 **(A)** уровни экспрессии IFN γ для Т-клеток, совместно культивированных отдельно или с клетками NHDF в присутствии FAP BiTE и контрольного BiTE, измеренные путем внутриклеточного окрашивания цитокинов. Графики (B) и (C) показывают уровни экспрессии CD69 и CD25 для Т-клеток, совместно культивированных отдельно или с клетками DLD в присутствии EpCAM BiTE и контрольного BiTE, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 5 **(A)** уровни экспрессии IFN-γ для Т-клеток, совместно культивированных с клетками DLD в присутствии EpCAM BiTE и контрольного BiTE, измеренные путем внутриклеточного окрашивания цитокинов. Графики (B) и (C), показывающие уровни CD69 и CD25 для МКПК, совместно культивированных с клетками DLD в присутствии EpCAM BiTE и контрольного BiTE, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 6 **(A)** результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток NHDF, совместно культивированных с Т-клетками и FAP BiTE или контрольным BiTE. (B) график результатов ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток BTC100, совместно культивированных с Т-клетками и FAP BiTE или контрольным BiTE. (C) Изображения клеток NHDF после совместного культивирования с Т-клетками и FAP BiTE по сравнению с контрольным BiTE.

Фигура 7 **(A)** точечные диаграммы, показывающие экспрессию FAP в различных клетках, полученных от пациентов. (B) график, показывающий % клеток, экспрессирующих EpCAM и FAP по различным клеткам и клеточным линиям.

Фигура 8 **(A)** дозозависимость NHDF для FAP BiTE с увеличением концентрации BiTE. (B) и (C) результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток DLD, совместно культивированных с Т-клетками и EpCAM BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 9 **(A)** результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток SKOV, совместно культивированных с Т-клетками и EpCAM BiTE или контрольным BiTE. (B) результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток MCF7, совместно культивированных с Т-клетками и EpCAM BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 10 Дозозависимость NHDF для EpCAM BiTE с увеличением концентрации BiTE.

Фигура 11 **(A)** экспрессия FAP в клетках CHO, определенная с помощью FAP или изотипного контрольного антитела и проанализированная методом проточной цитометрии. (B) результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток CHO или CHO-FAP, совместно культивированных с Т-клетками и FAP BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 12 Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) клетками CHO по сравнению с CHO-FAP, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 13 **(A)** графики экспрессии EpCAM линий родительских клеток в сравнении со стабильным трансфицированным вариантом, определенная окрашиванием EpCAM или с помощью изотипного контрольного антитела и проанализированная с помощью проточной цитометрии. (B) результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток CHO или CHO-EpCAM, совместно культивированных с Т-клетками и EpCAM BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 14 Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) клетками CHO по сравнению с CHO-EpCAM, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 15 **(A)** Способность FAP BiTE активировать CD4+ или CD8+ Т-клетки (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25), анализ методом проточной цитометрии. (B) график результатов ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток NHDF, совместно культивированных с CD4+ или CD8+ Т-клетками и FAP BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 16 **(A)** Активация CD4+ и CD8+ Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) клетками DLD в присутствии EpCAM или контрольного BiTE, анализ методом проточной цитометрии. (B) результаты ЛДГ-анализа, показывающего цитотоксичность клеток DLD, совместно культивированных с CD4+ или CD8+ Т-клетками и EpCAM BiTE или контрольным BiTE.

Фигура 17 **(A)** количество CD3+ Т-клеток из асцита, культивируемых с контролем или FAP BiTE. (B) уровни экспрессии CD25 Т-клеток из асцита, культивируемых с контролем или FAP BiTE. (C) количество FAP+ клеток из асцита, культивируемых с контролем или FAP BiTE.

Фигура 18 **(A)** Схематическое изображение генома аденовирусов по настоящему изобретению. (B) графики, сравнивающие кинетику экспрессии, управляемой промотором CMV и SA.

Фигура 19 **(A)** количественное определение количества обнаруженных вирусных геномов на клетку для NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd. **(B)** онколитическая активность NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 или EnAd, оценка путем инфицирования клеток A549.

Фигура 20 **(A)** Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами NG-601, NG-602, NG-605 и NG-606 при совместном культивировании с CHO-FAP, анализ методом проточной цитометрии. (B) активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами NG-601, NG-602, NG-605 и NG-606 при совместном культивировании с CHO-EpCAM, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 21 Результаты экспериментов по определению количества FAP BiTE, полученного из NG-605 и NG-606.

Фигура 22 Результаты экспериментов по определению количества EpCAMBiTE, полученного из NG-601 и NG-602.

Фигура 23 Микроскопические изображения клеток Ad293, инфицированных NG-607, NG-608, NG-609 и NG-610.

Фигура 24 **(A)** цитотоксичность клеток DLD, инфицированных EnAd, анализ с использованием XCELLigence. (B) цитотоксичность клеток SKOV, инфицированных EnAd, анализ с использованием XCELLigence. (C)

цитотоксичность клеток NHDF, инфицированных EnAd, анализ с использованием XCELLigence.

Фигура 25 **(A)** способность NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd убивать клетки NHDF, анализ с использованием XCELLigence. (B) способность NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd убивать клетки NHDF, по данным ЛДГ-анализа.

Фигура 26 Графики активации Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами NG-603, NG-604, NG-605, NG-606, совместно культивированных с клетками NHDF, SKOV и Т-клетками, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 27 **(A)** график активации Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами NG-603, NG-604, NG-605, NG-606, совместно культивированных с клетками NHDF и SKOV, в сравнении с одной только SKOV, анализ методом проточной цитометрии. (B) график цитотоксичности клеток NHDF, инфицированных NG-605 и NG-606, по данным ЛДГ-анализа.

Фигура 28 Неподвижные изображения из видеороликов в режиме таймлапс лизиса клеток NHDF рекомбинантными FAP BiTE, EnAd, NG-603 или NG-605.

Фигура 29 Неподвижные изображения из видеороликов в режиме таймлапс лизиса NHDF клеток вирусами NG-607, NG-608, NG-609 или NG-610.

Фигура 30 Цитотоксичность клеток DLD, инфицированных EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 в присутствии Т-клеток или в отсутствие Т-клеток, анализ с помощью XCELLigence.

Фигура 31 Цитотоксичность клеток DLD, инфицированных EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 в присутствии Т-клеток или в отсутствие Т-клеток, по данным ЛДГ-анализа.

Фигура 32 Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 33 Результаты экспериментов по определению способности NG-601 убивать опухолевые клетки DLD при различной множественности инфицирования (MOI) в присутствии или отсутствии $CD3^+$ Т-клеток, оценка с помощью xCELLigence.

Фигура 34 Способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать опухолевые клетки SKOV в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток, оценка с помощью xCELLigence.

Фигура 35 Способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать опухолевые клетки SKOV в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток, по данным ЛДГ-анализа.

Фигура 36 Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) с вирусами EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604, совместно культивированных с опухолевыми клетками SKOV, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 37 Активация Т-клеток (на основании уровней экспрессии CD69 и CD25) вирусами EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604, совместно культивированных с асцитными клетками, анализ методом проточной цитометрии.

Фигура 38 Неподвижные изображения из видео лизиса клеток NHDF вирусами EpCAM BiTE, EnAd, NG-601 или NG-603.

Фигура 39 Микроскопические изображения асцитных клеток, полученных от пациента, зараженного вирусами по настоящему изобретению, и окрашенных EnAd-CMV-GFP и EnAd-SA-GFP в качестве репортеров для определения инфицирования и поздней стадии экспрессии вирусных генов.

Фигура 40 (A) график, показывающий уровни экспрессии CD25 на $CD3^+$ Т-клетках в образцах асцита, которые были инфицированы вирусами по настоящему изобретению. (B) график, показывающий количество FAP+ клеток в образцах асцита, которые были инфицированы вирусами по настоящему изобретению.

Фигура 41 Микроскопические изображения асцитных клеток, полученных от больного раком, инфицированных вирусами по настоящему изобретению и окрашенных EnAd-CMV-GFP и EnAd-SA-GFP в качестве репортеров для определения инфицирования и поздней стадии экспрессии вирусных генов.

Фигура 42 Количество CD3+ Т-клеток в образцах асцита, полученных от больного раком, и инфицированных вирусами по настоящему изобретению.

Фигура 43 Уровни экспрессии CD25 на CD3+ Т-клетках в образцах асцита, полученных от больного раком, и инфицированных вирусами по настоящему изобретению.

Фигура 44 Количество FAP+ клеток в образцах асцита, полученных от больного раком, и инфицированных вирусами по настоящему изобретению.

Фигура 45 **Характеристика EpCAM BiTE и его влияние на полученные из МКПК Т-клетки**

(A) Схема структуры EpCAM-нацеленного BiTE и неспецифичного контрольного BiTE. Домены VL и VH связаны с гибкими пептидными линкерами (L), богатыми серином и глицином для гибкости и растворимости. Ig SP - сигнальный пептид иммуноглобулина легкой цепи; 10His - декагистидиновая аффинная метка. (B) Индукция маркеров активации CD69 и (C) CD25 на CD3-очищенных МКПК, культивированных отдельно или с клетками DLD (5:1) в присутствии BiTE-содержащих супернатантов. CD69 и

CD25 измеряли проточной цитометрией через 24 ч совместного культивирования. Значимость оценивали по сравнению с изотипом IgG. (D) Процент IFNγ-положительных Т-клеток через 6 ч в совместной культуре с клетками DLD (5:1) и BiTE-содержащими супернатантами. (E) Пролиферация, представленная индексом деления и процентом популяции родительских Т-клеток, участвующих в пролиферации, окрашенных CFSE Т-клеток в совместной культуре с клетками DLD (5:1) и BiTE-содержащими супернатантами. Флуоресценцию измеряли проточной цитометрией через 5 дней после совместного культивирования. Индекс деления был смоделирован с использованием программы для определения пролиферации FlowJo. (F) Дегрануляция Т-клеток, измеренная путем экстернализации CD107a, в совместной культуре с клетками DLD (5:1) и BiTE-содержащими супернатантами. Экстернализацию оценивали путем совместного культивирования со специфичным к CD107a антителом в течение 6 часов с последующим анализом проточной цитометрией. (G) Уровни цитокинов измеряли с помощью панели человеческих Th-цитокинов LEGENDplex с использованием супернатантов из ко-культур Т-клеток с клетками DLD (5:1) в присутствии BiTE-содержащих супернатантов в течение 48 часов. Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значение оценивали по сравнению с необработанными клетками, если не указано иное, с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.

Фигура 46 Характеристика рекомбинантного EpCAM BiTE

(A) Дот-блоттинг для оценки количества EpCAM BiTE, продуцируемого трансфицированными клетками HEK293A. (B) ИФА, измеряющий уровень связывания EpCAM контролями или рекомбинантным EpCAM или неспецифичным BiTE. Значимость оценивали путем сравнения с контрольным образцом пустого вектора с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, ***p<0,001.

Фигура 47 Оценка антигенспецифичности, опосредованной EpCAM BiTE цитотоксичности для Т-клеток

(A) Индукция маркера активации CD25 на CD3+ Т-клетках в совместной культуре с клетками CHO или CHO-EpCAM (5:1) и BiTE-содержащими супернатантами, по данным анализа FACS через 24 часа совместной культуры. (B) Цитотоксичность клеток CHO или CHO-EpCAM, культивируемых с BiTE-содержащими супернатантами, отдельно или в

сокультуре с Т-клетками. Цитотоксичность оценивали по высвобождению ЛДГ в культуральные супернатанты после 24 ч инкубации. (C) Цитотоксичность множественных EpCAM-положительных клеток карциномы через 24 ч в совместной культуре с Т-клетками (1:5) и BiTE-содержащими супернатантами. Жизнеспособность измеряли анализом MTS через 24 ч совместного культивирования. (D) Уровни экспрессии EpCAM (N=1), оцененные с помощью FACS-анализа EpCAM-положительных клеточных линий в (C), по сравнению с фоновой флуоресценцией, измеренной с использованием контрольного изотипического антитела. (AC) Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± CO. Значимость оценивали по сравнению с необработанными лунками или контрольными лунками только с Т-клетками, с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 48 Цитотоксичность EnAd-экспрессирующего EpCAM BiTE в клетках SKOV3

Клетки SKOV3 инкубировали с EnAd или рекомбинантными вирусами в отсутствие (A) или в присутствии (B) Т-клеток, и измеряли цитотоксичность по высвобождению ЛДГ в указанные моменты времени. Значимость оценивали путем сравнения с неинфицированными контрольными лунками с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, ***p<0,001

Фигура 49 Идентификация Т-клеток, ответственных за BiTE-опосредованную цитотоксичность

(A) BiTE-опосредованная активация CD4 и CD8 Т-клеток через 24 часа после совместного культивирования CD3 Т-клеток с клетками DLD (5:1) и BiTE-содержащим супернатантом. Активацию оценивали по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 и измеряли с помощью проточной цитометрии. (B) Пролиферативный ответ окрашенных CFSE CD4 и CD8 Т-клеток в совместной культуре с клетками DLD и инкубированных с BiTE-содержащими супернатантами. Флуоресценцию измеряли после 5 дней инкубации с помощью анализа FACS. (C) Дегрануляция CD4 и CD8 клеток после 6-часового совместного культивирования с клетками DLD и BiTE-содержащими супернатантами. Специфичное к CD107a антитело добавляли в культуральную среду на время совместного культивирования, и оценивали дегрануляцию с помощью проточной цитометрии. (D) Цитотоксичность субпопуляции CD4 или CD8 Т-клеток оценивали по высвобождению ЛДГ в супернатант после 24-часовой инкубации клеток DLD с CD4- или CD8-

очищенными Т4-клетками (1:5) и супернатантом, содержащим BiTE. Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Лечение EpCAM BiTE сравнивали с контрольным BiTE, если не указано иное, и оценивали значимость с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 50 **Цитотоксичность и активация Т-клеток EnAd-экспрессирующим EpCAM BiTE в клетках DLD**

Цитотоксичность для инфицированных клеток DLD в отсутствии (A) или присутствии Т-клеток (B). Клетки DLD инфицировали и совместно культивировали с Т-клетками, и измеряли цитотоксичность по высвобождению ЛДГ в указанные моменты времени. (C-D) Т-клетки из (B) собирали и окрашивали на маркеры активации CD69 (C) или CD25 (D) и анализировали с помощью проточной цитометрии. (E-F) Количественная оценка EpCAM BiTE, продуцируемого из клеток DLD, инфицированных рекомбинантными вирусами. Стандартная кривая высвобождения ЛДГ (Abs) из DLD в совместной культуре с CD3+ клетками и различными известными количествами рекомбинантного EpCAM BiTE (E). Параллельно инкубировали совместные культуры с разбавленными супернатантами (в 10 000 раз) 3-дневных инфицированных клеток DLD (F). Стандартная кривая позволила приблизительное определение EpCAM BiTE, произведенного в количестве 165 мкг и 50 мкг на миллион клеток DLD для EnAd-CMV-EpCAMBiTE и EnAd-SA-EpCAMBiTE соответственно. Значимость оценивали путем сравнения с неинфицированными контрольными скважинами с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, ***p<0,001

Фигура 51 **Характеристика онколитического вируса EnAd, экспрессирующего EpCAM BiTE с использованием клеточных линий и Т-клеток, полученных из МКПК**

(A) Клетки DLD инфицировали родительским EnAd или рекомбинантным вирусом (100 вч/клетку) и собирали из лунок через 24 или 72 часа. Репликацию оценивали путем измерения геномов с использованием кПЦР ч учетом вирусного гексона. (B) Цитотоксичность клеток DLD, инфицированных EnAd или рекомбинантным вирусом, при возрастающих концентрациях вируса. Цитотоксичность измеряли методом MTS через 5 дней после инфицирования. (C) Супернатанты из 3-дневных неинфицированных или неинфицированных вирусом клеток HEK293A

оценивали на экспрессию трансгена с помощью иммуноблот-анализа и зондировали анти-His антителом. (D) Индукция маркера активации CD25 CD3-положительных Т-клеток, культивируемых с CHO или CHO-EpCAM (E:T 5:1) и разведенными супернатантами HEK293A из (D). Активацию измеряли по поверхностной экспрессии CD25 с помощью проточной цитометрии. (E) Цитотоксичность клеток CHO или CHO-EpCAM, инкубированных с супернатантами HEK293A из (D) отдельно или в совместной культуре с CD3-очищенными МКПК (E:T 5:1). Супернатанты HEK293A разбавляли в 300 раз. Цитотоксичность оценивали по ЛДГ, высвобождаемому в супернатант после 24-часовой инкубации. Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значимость оценивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки при сравнении каждого экспериментального условия с необработанными клетками, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 52 Клеточный состав экссудата злокачественного новообразования

(A) Репрезентативное изображение (образец плеврального выпота, пациент 3 из Фиг. 57), демонстрирующее скрининг асцитных и экссудатных жидкостей по их клеточному составу оценка методом проточной цитометрии. (B) в Таблице указано абсолютное количество каждого типа клеток (в выборке 10000 клеток).

Фигура 53 Превосходящая активность EnAd, экспрессирующего EpCAM BiTE, в линии частично устойчивых к EnAd клеток

(A-B) Жизнеспособность клеток SKOV3 отслеживали в режиме реального времени в течение 160 часов с помощью анализа цитотоксичности на основе xCELLigence. Клетки SKOV3 высевали и инфицировали вирусами EnAd или EnAd, вооруженными BiTE, в момент 0 ч, причем неинфицированные клетки служили в качестве отрицательного контроля. В (B) CD3-очищенные МКПК (5:1) добавляли через 2 ч после инфицирования, и измеряли импеданс с 15-минутными интервалами. (C-D) CD3-очищенные МКПК культивировали с клетками SKOV3 (5:1), которые были инфицированы родительским EnAd или рекомбинантными вооруженными вирусами. В каждый момент времени Т-клетки собирали и анализировали на предмет поверхностной экспрессии CD69 (C) или CD25 (D) с помощью проточной цитометрии. (E) Последовательности изображений таймлапс, показывающих совместные культуры клеток карциномы SKOV3 (неокрашенные), фибробластов NHDF (красные) и CD3-очищенных МКПК (синие), инфицированных EnAd, EnAd-

CMVEpCAMBiTE или неинфицированных. Апоптоз визуализировали с использованием реагента CellEvent Caspase 3/7 (зеленый). Изображения были получены на инвертированном микроскопе Nikon TE 2000-E Eclipse с интервалами 15 минут, охватывающими период 96 часов. Репрезентативные изображения были записаны в указанные моменты времени; исходное увеличение × 10; масштабная линейка 100 мкм. (A-D) Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значимость оценивали сравнением с неинфицированными контролями с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 54 **Экспрессия PD1 и влияние антител PD1 на BiTE-опосредованную активацию Т-клеток**

(A) Экспрессию PD1 эндогенными Т-клетками после их первоначального выделения из плевральных выпотов оценивали с помощью проточной цитометрии. (B-D) Неочищенные суммарные клетки из плевральных выпотов (от трех разных пациентов) инкубировали в 100% жидкости из того же плеврального экссудата в присутствии свободного BiTE, EnAd или рекомбинантного вируса. Через 5 дней собирали общую популяцию клеток и определяли количество (B) CD3+ Т-клеток и клеток, которые были (C) CD25+. (D) Количество EpCAM+ клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. Значимость оценивали путем сравнения с необработанными контрольными лунками с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, ***p<0,001

Фигура 55 **EnAd, экспрессирующий EpCAM BiTE, может избирательно уничтожать первичные опухолевые клетки человека у пациентов, ранее прошедших химиотерапию**

(A) Цитотоксичность EpCAM+ клеток или (B) FAP+ фибробластов, сначала выделенных из асцита трех пациентов и размноженных ex vivo, затем инкубированных с рекомбинантным BiTE или инфицированных EnAd или рекомбинантным вирусом. Цитотоксичность измеряли проточной цитометрией через 5 дней. (C) Индукция маркера активации CD25 на CD3-положительных Т-клетках, культивируемых с асцитными EpCAM+ и FAP+ клетками из (A + B). Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значимость оценивали путем сравнения с необработанными лунками с

использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 56 **EpCAM BiTE может преодолеть иммуносупрессивные эффекты асцитной жидкости и активировать эндогенные Т-клетки**

(A-B) полученные из МКПК Т-клетки инкубировали с антителами против CD3 в культуральной среде RPMI или в присутствии 100% перитонеальной асцитной жидкости от пяти пациентов с раком яичников. (A) Через 24 часа индукции Т-клеток анализировали маркеры активации CD69 и CD25 и (B) измеряли дегрануляцию Т-клеток с помощью экстернализации CD107a, используя проточную цитометрию. (C) Жизнеспособность клеток MCF7 отслеживали в режиме реального времени в течение 60 часов с помощью анализа цитотоксичности на основе xCELLigence. Клетки MCF7 высевали и инкубировали с контролем или EpCAM BiTE через 25 часов в присутствии среды RPMI или 100% асцитной жидкости №1 или №2. Необработанные клетки служили отрицательным контролем. Одновременно добавляли CD3-очищенные МКПК (5:1) и измеряли импеданс с 15-минутными интервалами. (D) Эндогенные неочищенные суммарные клетки из перитонеального асцита инкубировали в 100% асцитной жидкости в присутствии свободного EpCAM или контрольного BiTE. Через 24 часа общую популяцию клеток собирали и измеряли количество CD3+/CD69+ и CD3+/CD25+ клеток с помощью проточной цитометрии. Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значимость оценивали путем сравнения с RPMI (A + B), необработанными образцами (D) или контрольным BiTE (E) с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 57 **EnAd, экспрессирующий EpCAM BiTE, может активировать эндогенные Т-клетки для уничтожения эндогенных опухолевых клеток в плевральных экссудатах злокачественных новообразований**

Неочищенные суммарные клетки из плевральных выпотов (от четырех разных пациентов) инкубировали в 100% жидкости из того же плеврального экссудата в присутствии свободного BiTE, EnAd или рекомбинантного вируса. Через 5 дней собирали общую популяцию клеток и определяли количество (A) CD3+ Т-клеток и клеток, которые были (B) $CD25^{+}$. (C) Количество EpCAM+ клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. (D) Репрезентативные изображения (увеличение × 10; масштабная шкала 100 мкм) и анализ проточной цитометрией клеток плеврального выпота пациента 3 (раковых

клеток и лимфоцитов) после обработки EnAd или EnAd-CMVEpCAM BiTE. (E) Через 5 дней измеряли уровни цитокинов с помощью панели человеческих цитокинов LEGENDplex с использованием культур плеврального выпота после инкубации со свободным рекомбинантным BiTE или инфицирования EnAd или рекомбинантным вирусом. Каждое экспериментальное условие измеряли в трех биологических повторностях, и данные представляли как среднее значение ± СО. Значимость оценивали путем сравнения с необработанными контрольными образцами с использованием однофакторного дисперсионного анализа с ретроспективным критерием Тьюки, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Фигура 58 Количество IL-10, измеренное в нормальной сыворотке (NS) или жидкости экссудата злокачественного новообразования пациента (A: перитонеальный асцит, P: плевральный выпот) с использованием набора IL-10 Human ELISA MAX (Biolegend, 430604).

Фигура 59 Опосредованная CD3/28 микросферами активация Т-клеток МКПК (на основании уровней CD69/CD25) в жидкостях пациента в сравнении с нормальной сывороткой, по данным проточной цитометрии. A: экссудатная жидкость пациента, P: плевральная жидкость.

Фигура 60 Опосредованная CD3/28 микросферами дегрануляция Т-клеток МКПК (на основании экспрессии CD107a) в жидкостях пациента. A: асцит, P: плевральная жидкость.

Фигура 61 Корреляция между уровнями IL-10 в жидкостях пациента и опосредованной CD3/CD28- микросферами дегрануляцией Т-клеток.

Фигура 62 Опосредованная EpCAM BiTE-микросферами активация Т-клеток МКПК (на основании экспрессии CD69/CD25) в жидкостях пациента. A: асцит, P: плевральная жидкость.

Фигура 63 Опосредованная EpCAM BiTE-микросферами дегрануляция Т-клеток МКПК (на основании экспрессии CD107a) в жидкостях пациента. A: асцит, P: плевральная жидкость.

Фигура 64 Цитотоксичность для SKOV3, опосредованная EpCAM BiTE-микросферами в жидкостях пациента. A: асцит, P: плевральная жидкость.

Фигура 65 Опосредованная EpCAM BiTE активация Т-клеток (на основании экспрессии CD25/CD69) в среде RPMI по сравнению с асцитной жидкостью.

Фигура 66 Способность EnAd-SA-EpCAMBiTE и EnAd-SA-ControlBiTE индуцировать опосредованный Т-клетками лизис клеток-мишеней в среде RPMI по сравнению с асцитной жидкостью. ((A) количество CD3+. (B) экспрессия CD25

Т-клетками. (C) количество EpCAM+клеток, определенное методом проточной цитометрии.

Фигура 67 Способность EnAd-SA-EpCAMBiTE и EnAd-SA-ControlBiTE индуцировать опосредованный Т-клетками лизис клеток-мишеней в асцитной жидкости (образцы 7 пациентов).

(A) количество CD3+. (B) экспрессия CD25 Т-клетками. (C) количество EpCAM+ клеток, определенное методом проточной цитометрии. См. обозначения Фиг. 67A.

Фигура 68 Сравнение активации выработки Т-клеточных цитокинов рекомбинантным белком FAP BiTE в присутствии человеческих фибробластов и поликлональной активацией с анти-CD3/CD28-микросферами. (A) Уровни IFNγ, измеренные ИФА. (B) Уровни цитокинов, измеренные с помощью набора цитокиновых микросфер.

Фигура 69 **FAP-нацеленный BiTE индуцирует дегрануляцию Т-клеток и специфичную цитотоксичность FAP+ клеток**

(A) Дегрануляция Т-клеток в культуре с клетками NHDF (5:1) и (B) BiTE-содержащими супернатантами. Дегрануляцию оценивали путем экстернализации CD107a после 6-часового культивирования со специфичным антителом к CD107a и измеряли проточной цитометрией. Микросферы CD3/CD28 Dynabeads использовали в качестве положительного контроля. (C) Цитотоксичность клеток NHDF через 24 ч при совместном культивировании с Т-клетками (1:5) и 10-кратном серийном разведении BiTE-содержащих супернатантов. Цитотоксичность оценивали по высвобождению ЛДГ в культуральные супернатанты. (D) Лизис NHDF по данным высвобождения ЛДГ (слева) и индукцию CD25 на Т-клетках (справа) оценивали после 24-часового совместного культивирования с Т-клетками, полученными из МКПК (1: 5), от шести здоровых доноров, и BiTE-содержащими супернатантами.

Фигура 70 **EnAd, экспрессирующий FAP BiTE, избирательно убивает FAP+ фибробласты и снижает TGFb в образцах перитонеального асцита**

(A, B) Количество FAP+ фибробластов (A) и EpCAM+ опухолевых клеток (B) после 72 ч культивирования с Т-клетками, полученными из МКПК, и EnAd или рекомбинантными вирусами. Асцитные клетки были впервые выделены у трех пациентов с асцитом и размножены ex vivo. Количество клеток измеряли через 72 ч после инфицирования методом проточной цитометрии. (C) Индукцию маркера активации CD25 на CD3 клетках, полученных из МКПК, из (A) измеряли через 72 ч после инфицирования. (D) Уровни TGFb измеряли с помощью ИФА с использованием супернатантов, собранных из (A).

Фигура 71 Активация эндогенных опухоль-ассоциированных Т-клеток и ассоциированная гибель FAP+ клеток в образцах биопсии асцита злокачественного новообразования пациента белком FAP BiTE и вирусами EnAd-FAPBiTE. (A) Активация Т-клеток, измеренная по экспрессии CD25. (B) остаточное количество FAP+ клеток, измеренное с помощью проточной цитометрии.

Фигура 72 **Влияние блокирующих PD-L1 антител на опосредованную BiTE активацию Т-клеток в образце пациента**

(A) Экспрессию PD1 эндогенными Т-клетками и PD-L1 на FAP + клетках после их первоначального выделения из перитонеального асцита оценивали с помощью проточной цитометрии. (B) Неочищенные суммарные клетки из перитонеального асцита инкубировали в 50% жидкости из того же экссудата в присутствии свободного BiTE, EnAd или рекомбинантного вируса с или без блокирующего анти-PD-L1 антитела. Через 2 дня общую популяцию клеток собирали, и количественно определяли количество CD25+ Т-клеток с помощью проточной цитометрии. (C) Количество гамма-интерферона в культуральных супернатантах из (B, D), измеренное с помощью ИФА. (D) Количество остаточных FAP+ клеток в (B) измеряли с помощью проточной цитометрии.

Фигура 73 **EnAd, экспрессирующие BiTE, активируют и перенаправляют Т-клетки из образцов биопсии пациента лизировать фибробласты NHDF**

(A) Экспрессия PD-1 эндогенными Т-клетками после выделения из здоровых доноров или образцов биопсии экссудата злокачественного новообразования. Экспрессию PD-1 измеряли проточной цитометрией. (B) Доля CD3+ клеток в неочищенной клеточной популяции МКПК и образцов раковой биопсии, измеренная с помощью проточной цитометрии. (C) Уровни гамма-интерферона, измеренные ИФА в культуральных супернатантах, собранных из (B) через 120 ч после обработки. (D) Жизнеспособность фибробластов NHDF контролировали в режиме реального времени в течение 130 ч с помощью анализа цитотоксичности xCELLigence в совместной культуре с МКПК или суммарными клетками биопсии рака (1:5) и BiTE-содержащим супернатантом.

Фигура 74 Влияние образцов иммуносупрессивной асцитной жидкости на активацию опосредованную FAP BiTE- и анти-CD3/CD28 микросферами Т-клеток МКПК. (A) Т-клетки МКПК, активированные анти-CD3/Cd28 Dynabeads. (B) Т-клетки МКПК, активированные контрольными или FAP BiTE в присутствии клеток NHDF. NS: нормальная сыворотка, A: перитонеальный асцит.

Фигура 75 **FAP BiTE-экспрессирующий EnAd поляризует CD11b+ макрофаги у пациентов с асцитом в направлении более воспалительного фенотипа**

(A) Неочищенные суммарные клетки из образца асцита инкубировали в 50% асцитной жидкости в присутствии свободного BiTE, или BiTE-экспрессирующего вируса. В качестве положительного контроля была использована обработка гамма-интерфероном. Через 3 дня собирали общую популяцию клеток и измеряли индукцию маркера активации CD25 на клетках CD3+ с помощью проточной цитометрии. (B) Уровни гамма-интерферона в культуральных супернатантах из (A) измеряли с помощью ИФА. (C) Через 3 дня измеряли уровни экспрессии CD68, CD86, CD206 и CD163 на клетках CD11b+ из (A) с помощью проточной цитометрии. Показаны репрезентативные спектры проточной цитометрии из трех повторностей, вместе с полным набором данных.

Фигура 76 **Характеристика структуры и клеточного состава солидной опухоли предстательной железы**

(A) Окрашивание EpCAM, (B) окрашивание CD8, (C) окрашивание FAP. (D) Репрезентативные иммуногистохимические изображения индукции CD25 в срезах опухоли предстательной железы после обработки вирусами, экспрессирующими BiTE. Биоптаты опухоли нарезали толщиной 300 мкм вибратомом Leica, культивировали и инфицировали во вставках и собирали после 7 дней обработки. (E) Уровни IFNg в культуральной среде срезов ткани, измеренные с помощью ИФА. Супернатанты собирали из срезов культур злокачественной и доброкачественной ткани в указанный момент времени. (F) Уровни IL-2 в культуральной среде злокачественной и доброкачественной ткани, измеренные ИФА.

Фигура 77A-C Схематическое представление трансгенных кассет, использованных в Примере 33.

Фигура 77D Количество вирусных геномов, обнаруженных на клетку в опухолевых клетках, обработанных NG-611, NG-612 и NG-617.

Фигура 78 Процент Т-клеток, экспрессирующих CD69 (a), CD25 (b) HLA-DR (c), CD40L (d) или CD107a клеточной поверхности (e) после совместного культивирования с EpCam, экспрессирующими клетки SKOV, и супернатантами, собранными из клеток A549 через 24, 48 или 72 часа после обработки вирусными частицами NG-611 по сравнению с NG-612, enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами.

Фигура 79 Процент Т-клеток, экспрессирующих CD69 (a), CD25 (b), HLA-DR (c), CD40L (d) или CD107a клеточной поверхности (e) после совместного культивирования с

FAP, экспрессирующими клетки MRC-5, и супернатантами, собранными из клеток A549 через 24, 48 или 72 часа после обработки вирусными частицами NG-612 по сравнению с NG-611, enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами.

Фигура 80 Процент клеток MRC-5, которые экспрессируют EpCAM и FAP

Фигура 81 Экспрессия IFNγ в супернатантах сокультур Т-клеток с клетками SKOV (A) или MRC-5 (B), инкубированными с супернатантами, собранными из клеток A549 через 24, 48 или 72 часа после обработки вирусными частицами NG-611, NG-612 или enadenotucirev, или необработанными контрольными супернатантами.

Фигура 82 Противоопухолевая эффективность и иммунная активация вирусов, экспрессирующих BiTE, in vivo. (a) объем опухоли у мышей, получавших физиологический раствор, enadenotucirev или NG-611. (b) соотношение CD8 к CD4 Т-клеткам в опухолях, обработанных NG-611, по сравнению с обработанными вирусом enadenotucirev или необработанными контрольными.

Фигура 83 Схематическое изображение трансгенных кассет. **(a)** NG-615, **(b)** NG-640, **(c)** NG-641.

Фигура 84 Количество вирусных геномов, обнаруженных на клетку в опухолевых клетках, обработанных NG-612 и NG-615

Фигура 85 Экспрессия IFNα, MIP1α и Flt3L в клеточном супернатанте NG-615 по сравнению с супернатантом обработанных вирусом enadenotucirev и необработанных контрольных опухолевых клеток.

Фигура 86 Количество Т-клеток, экспрессирующих CD69 (a), CD25 (b), HLA-DR (c), CD40L (d) или CD107a клеточной поверхности (e) после совместного культивирования с FAP-экспрессирующими клетками MRC-5 и супернатантом, собранными из клеток A549 через 24, 48 или 72 часа после обработки вирусными частицами NG-615 по сравнению с NG-612, enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами.

Фигура 87 Экспрессия IFNγ в супернатантах совместного культивирования Т-клеток с клетками MRC-5, инкубированными с супернатантами, собранными из клеток A549 через 24, 48 или 72 часа после обработки вирусными частицами NG-612, NG-615 или enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами.

Фигура 88 Схематическое изображение трансгенной кассеты NG-618

Фигура 89 Детектирование поверхностной экспрессии FAP на клетках MRC-5 (a) или экспрессии EpCam на клетках SKOV (b) после инкубации с супернатантами,

собранными из клеток A549, через 72 часа после обработки вирусными частицами NG-611, NG-612, NG-615 или enadenotucirev.

Фигура 90 Процент Т-клеток, экспрессирующих CD24 (a), CD40L (b) или CD107a клеточной поверхности (c) после совместного культивирования с FAP-экспрессирующими клетками MRC-5, и супернатантами, собранными из клеток A549 через 72 часа после обработки вирусными частицами NG-618 по сравнению с enadenotucirev или необработанными контролями.

Фигура 91 Процент Т-клеток, экспрессирующих CD24 (a), CD40L (b) или CD107a клеточной поверхности (c) после совместного культивирования с EpCam-экспрессирующими клетки SKOV, и супернатантами, собранными из клеток A549 через 72 часа после обработки вирусными частицами NG-618, по сравнению с enadenotucirev или необработанными контролями.

Фигура 92 Процент погибших клеток MRC-5 (a) или SKOV (b) после совместного культивирования с Т-клетками и супернатантами, собранными из клеток A549 в течение 72 часов после обработки вирусными частицами NG-618, по сравнению с enadenotucirev или необработанными контролями.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO: 1 Кодирующая последовательность ДНК анти-EpCAM BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 2 Последовательность белка анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 3 Кодирующая последовательность ДНК анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 4 Аминокислотная последовательность анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 5: Кодирующая последовательность ДНК контрольного (анти-FHA) BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 6: Аминокислотная последовательность контрольного (анти-FHA) BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 7: Аминокислотная последовательность анти-CD3 ScFv

SEQ ID NO: 8: VH анти-CD3

SEQ ID NO: 9: VL анти-CD3

SEQ ID NO: 10: Линкерная последовательность анти-CD3 ScFv

SEQ ID NO: 11: Анти-FAP ScFv

SEQ ID NO: 12: VL домен анти-FAP

SEQ ID NO: 13: VH домен анти-FAP

SEQ ID NO: 14: Линкерная последовательность анти-FAP и анти-EpCAM

SEQ ID NO: 15: Лидерная последовательность BiTE

SEQ ID NO: 16: Анти-EpCAM ScFv

SEQ ID NO: 17: VL анти-EpCAM

SEQ ID NO: 18: VH анти-EpCAM

SEQ ID NO: 19: Контрольный BiTE (анти-FHA)

SEQ ID NO: 20: Контрольный (анти-FHA) ScFv

SEQ ID NO: 21: Контрольный (анти-FHA) VL

SEQ ID NO: 22: Контрольный (анти-FHA) VH

SEQ ID NO: 23: Линкерная последовательность контрольного (анти-FHA) ScFv

SEQ ID NO: 24: Последовательность дека-His-метки

SEQ ID NO: 25: FAP BiTE-P2A-RFP (*КУРСИВ* = лидерная, **ЖИРНЫЙ** = сайт расщепления фурином, ПОДЧЕРКИВАНИЕ = последовательность P2A, нижний регистр = RFP)

SEQ ID NO: 26: Контрольный (анти-FHA) BiTE-P2A-RFP (*КУРСИВ* = лидерная, **ЖИРНЫЙ** = сайт расщепления фурином, ПОДЧЕРКИВАНИЕ = последовательность P2A, нижний регистр = RFP)

SEQ ID NO: 27: Кодирующая последовательность ДНК EpCAM человека

SEQ ID NO: 28: Аминокислотная последовательность EpCAM человека

SEQ ID NO: 29: Кодирующая последовательность ДНК FAP человека

SEQ ID NO: 30: Аминокислотная последовательность FAP человека

SEQ ID NO: 31: Последовательность промотора CMV

SEQ ID NO: 32: Поздняя последовательность полиаденилирования SV40

SEQ ID NO: 33: Нулевая последовательность

SEQ ID NO: 34: NG-601 (EnAd-CMV-EpCAMBiTE)

SEQ ID NO: 35: NG-602 (EnAd-SA-EpCAMBiTE)

SEQ ID NO: 36: NG-605 (EnAd-CMV-FAPBiTE)

SEQ ID NO: 37: NG-606 (EnAd-SA-FAPBiTE)

SEQ ID NO: 38 Геном EnAd

SEQ ID NO: 39 Последовательность ДНК B_X, соответствующая и включающая п.н. 28166-28366 генома EnAd

SEQ ID NO: 40	Последовательность ДНК Bγ, соответствующая и включающая п.н. 29345-29379 генома EnAd
SEQ ID NO: 41	HIS-метка
SEQ ID NO: 42	Последовательность акцептора сплайсинга.
SEQ ID NO: 43	Последовательность полиаденилирования SV40
SEQ ID NO: 44	Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE (OKT3)
SEQ ID NO: 45	Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (OKT3)
SEQ ID NO: 46	Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (aCD3)
SEQ ID NO: 47	Трансгенная кассета NG-611
SEQ ID NO: 48	Трансгенная кассета NG-612
SEQ ID NO: 49	Трансгенная кассета NG-613
SEQ ID NO: 50	Вставка сайта рестрикции (B_{X})
SEQ ID NO: 51	Вставка сайта рестрикции (B_{Y})
SEQ ID NO: 52	Последовательность промотора CMV
SEQ ID NO: 53	Последовательность промотора PGK
SEQ ID NO: 54	Последовательность промотора CBA
SEQ ID NO: 55	Короткая последовательность ДНК акцептора сплайсинга (SSA)
SEQ ID NO: 56	Последовательность ДНК акцептора сплайсинга (SA)
SEQ ID NO: 57	Разветвленная последовательность ДНК акцептора сплайсинга (bSA)
SEQ ID NO: 58	Последовательность Козака (Нулевая последовательность)
SEQ ID NO: 59	Пример стартового кодона
SEQ ID NO: 60	Участок внутренней посадки рибосомы (IRES)
SEQ ID NO: 61	Пептид P2A
SEQ ID NO: 62	Пептид F2A
SEQ ID NO: 63	Пептид E2A
SEQ ID NO: 64	Пептид T2A
SEQ ID NO: 65	Последовательность полиаденилирования (polyA)
SEQ ID NO: 66	Лидерная последовательность
SEQ ID NO: 67	Лидерная последовательность
SEQ ID NO: 68	Аминокислотная последовательность IFNГ
SEQ ID NO: 69	Аминокислотная последовательность IFNα
SEQ ID NO: 70	Аминокислотная последовательность TNFα
SEQ ID NO: 71	Последовательность ДНК, соответствующая области E2B генома EnAd (п.н. 10355-5068)

SEQ ID NO: 72: Кодирующая последовательность ДНК анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

SEQ ID NO: 73: Последовательность белка анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 74: Кодирующая последовательность ДНК анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 75: Аминокислотная последовательность анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 76: Кодирующая последовательность ДНК контрольного (анти-FHA) BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 77: Аминокислотная последовательность контрольного (анти-FHA) BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 78: Контрольный BiTE (анти-FHA) без С-концевой аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 79: NG-601 (EnAd-CMV-EpCAMBiTE) без аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 80: NG-602 (EnAd-SA-EpCAMBiTE) без аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 81: NG-605 (EnAd-CMV-FAPBiTE) без аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 82: NG-606 (EnAd-SA-FAPBiTE) без аффинной дека-His-метки

SEQ ID NO: 83: Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE (OKT3)

SEQ ID NO: 84: Нулевая последовательность

SEQ ID NO: 85: Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (OKT3)

SEQ ID NO: 86: Нулевая последовательность

SEQ ID NO: 87: Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (aCD3)

SEQ ID NO: 88: Трансгенная кассета NG-611

SEQ ID NO: 89: Трансгенная кассета NG-612

SEQ ID NO: 90: Трансгенная кассета NG-613

SEQ ID NO: 91: Трансгенная кассета NG-614

SEQ ID NO: 92: Трансгенная кассета NG-617

SEQ ID NO: 93: Аминокислотная последовательность EpCam BiTE (OKT3)

SEQ ID NO: 94: Аминокислотная последовательность FAP BiTE (OKT3)

SEQ ID NO: 95: Аминокислотная последовательность FAP BiTE (aCD3)

SEQ ID NO: 96: Геном NG-611

SEQ ID NO: 97: Геном NG-612

SEQ ID NO: 98: Геном NG-613

SEQ ID NO: 99: Геном NG-614

SEQ ID NO: 100: Геном NG-617

SEQ ID NO: 101: Геном NG-615

SEQ ID NO: 102: Геном NG-640

SEQ ID NO: 103: Геном NG-641

SEQ ID NO: 104: Нулевая последовательность

SEQ ID NO: 105: Нуклеотидная последовательность Flt3L

SEQ ID NO: 106: Нулевая последовательность

SEQ ID NO: 107: Нуклеотидная последовательность MIP1α

SEQ ID NO: 108: Последовательность гибкого линкера

SEQ ID NO: 109: Нуклеотидная последовательность IFNα

SEQ ID NO: 110: Нуклеотидная последовательность CXCL10

SEQ ID NO: 111: Нуклеотидная последовательность CXCL9

SEQ ID NO: 112: Трансгенная кассета NG-615

SEQ ID NO: 113: Трансгенная кассета NG-640

SEQ ID NO: 114: Трансгенная кассета NG-641

SEQ ID NO: 115: Аминокислотная последовательность FLT3L

SEQ ID NO: 116: Аминокислотная последовательность MIP1α

SEQ ID NO: 117: Аминокислотная последовательность IFNα

SEQ ID NO: 118: Аминокислотная последовательность CXCL9

SEQ ID NO: 119: Аминокислотная последовательность CXCL10

SEQ ID NO: 120: Геном NG-618

SEQ ID NO: 121: Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE NG-618

SEQ ID NO: 122: Нуклеотидная последовательность FAP BiTE NG-618

SEQ ID NO: 123: Трансгенная кассета NG-618

SEQ ID NO: 124-297 являются линкерными последовательностями

SEQ ID NO: 298 Геном NG-616

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Были сконструированы рекомбинантные BiTE и получены белки, как описано в этом примере.

Конструирование BiTE

BiTE создают путем объединения двух одноцепочечных фрагментов антител (ScFv) различной специфичности гибким линкером Gly4Ser. Фрагменты ScFv создают путем

объединения доменов VH и VL из родительских моноклональных антител с помощью линкера. Каждый BiTE был сконструирован с N-концевой сигнальной последовательностью для секреции клетками млекопитающих и С-концевой декагистидиновой аффинной меткой для обнаружения и очистки. BiTE были сконструированы стандартными методами клонирования ДНК и вставлены в векторы экспрессии белка (Фиг. 1). Анти-EpCAM BiTE относится к патенту WO 2005040220 (SEQ ID NO: 63) с добавлением сигнальной последовательности и аффинной метки. Анти-FAP BiTE был создан de novo с использованием анти-FAP ScFv из патента WO2010037835A2 и анти-CD3 ScFv из патента WO 2005040220 (SEQ ID 63 в нем) с добавлением сигнальной последовательности и аффинной метки. В качестве контрольного BiTE использовали анти-FHA (филаментный гемагглютинин из Bordetella pertussis) ScFv из работы Hussein et al, 2007 (Hussein AH et al (2007) "Construction and characterization of single-chain variable fragment antibodies directed against the Bordetella pertussis surface adhesins filamentous hemagglutinin and pertactin". Infect Immunity 75, 5476-5482) и анти-CD3 ScFv из патента WO 2005040220 (SEQ ID NO: 63 в нем) с добавлением сигнальной последовательности и аффинной метки. Кодирующие ДНК и аминокислотные последовательности для этих BiTE соответствуют SEQ ID NO: 1-6.

Получение рекомбинантного BiTE

Рекомбинантные белки BiTE были получены путем клонирования соответствующих последовательностей в вектор pSF-CMV с использованием промотора CMV (SEQ ID NO: 31) для управления экспрессией белка (Фиг.1). Концентрацию плазмидной ДНК для плазмид, pSF-CMV-EpCAMBiTE, pSF-CMV-FAPBiTE и pSF-CMV-ControlBiTE (Таблица 2), измеряли с помощью прибора NanoDrop. Пустой вектор pSF-CMV включен в качестве отрицательного контроля. По 54,7 мкг каждого разводили 4 мл OptiMEM. 109,2 мкг PEI (линейный, мол.вес 25000, Polysciences, США) разбавляли в 4 мл среды OptiMEM и смешивали с 4 мл разбавленной ДНК для получения комплексов ДНК-PEI (соотношение ДНК:PEI 1:2 (вес/вес)). После инкубации при комнатной температуре в течение 20 минут эту сложную смесь доливали до 18 мл средой OptiMEM, и эту смесь для трансфекции добавляли в колбу T175, содержащую клетки Ad293 при конфлюентности 90%. После инкубации клеток со смесью для трансфекции в течение 4 часов в условиях 37°C, 5% CO_2, к клеткам добавляли 30 мл клеточной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы с добавлением глютамина, без фенолового красного), и колбы инкубировали при 37°C, 5 % CO_2 в течение 48 часов. Другая колба клеток была трансфицирована параллельно смесью pSF-CMV-GFP для гарантии эффективной эффективности трансфекции. Для сбора секретируемого белка супернатант трансфицированных клеток собирали и центрифугировали при 350 g при 4°C в течение 5 минут для удаления клеточных компонентов (Allegra X-15R, Beckman Coulter). Супернатанты переносили в центробежные фильтрующие установки 10 k Amicon Ultra-15 MWCO (Millipore). После центрифугирования при 4750 об/мин и 4°C объем ретентата

регулировали с помощью проточной фильтрации до получения более высокой 50-кратной концентрации. Аликвоты концентрированного белка хранили при -80°C.

Таблица 2

Префикс “p” в обозначениях указывает на то, что конструкция является плазмидой.

ID плазмиды	**Кодирующая последовательность SEQ ID NO:**	**[плазмидная ДНК] нг/мл**
pSF-CMV-EpCAMBiTE	SEQ ID NO: 1	3717
pSF-CMV-FAPBiTE	SEQ ID NO: 3	6700
pSF-CMV-ControlBiTE	SEQ ID NO: 5	5300
pSF-Lenti-EpCAM	SEQ ID NO: 27	2529,3
pSF-Lenti-FAP	SEQ ID NO: 29	659,6

Детектирование рекомбинантного BiTE

Для детектирования BiTE, C-концевую дека-гистидиновую аффинную метку можно зондировать анти-His антителом, используя метод вестерн-блоттинга. Образцы белка доводили буфером для лизиса до конечного объема 15 мкл, включая 2,5 мкл 6x буфера для образца Laemmli SDS, содержащего β-меркаптоэтанол и SDS. Образцы инкубировали в течение 5 минут при 95°C для денатурирования белков и наносили на 15-луночные 10% заранее изготовленные полиакриламидные гели (Mini-PROTEAN TGX Precast Gels, BioRad, Великобритания). Гели анализировали при 180 В в течение 45 минут в 1-кратном подвижном буфере в системе Mini-PROTEAN Tetra System (BioRad, Великобритания). Белки из SDS гелей переносили на нитроцеллюлозные мембраны мокрым электроблоттингом при 300 мА и 4°C в течение 90 минут в 1-кратном буфере для переноса в ячейке Mini Trans-Blot Cell (BioRad, Великобритания). Перенос осуществляли в присутствии пакета со льдом для ограничения нагрева. Затем нитроцеллюлозную мембрану блокировали 5%-ным молоком в PBS-T на шейкере в течение 1 часа при комнатной температуре и зондировали анти-His антителом (C-концевым) (мышиный α-6xHis, клон 3D5, Invitrogen, Великобритания, № 46-0693), разбавленный 1:5000 в PBS/5% молока. После инкубации на шейкере в течение ночи при 4°C мембрану промывали и зондировали поликлональным вторичным α-мышиный иммуноглобулин-антителом, меченным HRP (1:10 000 в PBS/5% молока, Dako, № P0161) в течение 1 часа при комнатной температуре. Для визуализации применяли субстрат Super Dignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), следуя инструкциям производителя, с экспонированием рентгеновской пленки и проявкой в автоматическом процессоре пленки. Результаты продемонстрировали экспрессию и

секрецию белка BiTE из клеток Ad293, трансфицированных плазмидами экспрессии BiTE, но не родительским вектором.

Количественное определение рекомбинантного BiTE

Для измерения количества рекомбинантного белка BiTE использовали метод дот-блоттинга, для сравнения сигнала BiTE с His-меченным (C-концевой 10His) стандартом белка (10 x His-меченный человеческий катепсин D, Biolegend, № 556704). Готовили двукратные серийные разведения образцов BiTE и стандарта белка, и по 1,5 мкл каждого непосредственно наносили на нитроцеллюлозную мембрану и сушили на воздухе в течение 20 минут. Затем выполняли протокол блокирования и окрашивания, описанный выше для вестерн-блоттинга. Молярная концентрация стандарта белка была отрегулирована так, чтобы представлять концентрацию BiTE 250 мкг/мл. Результаты (Фиг.2A) продемонстрировали экспрессию и секрецию белка BiTE из клеток Ad293, трансфицированных плазмидами экспрессии BiTE.

ИФА-анализ связывания FAP

FAP-связывающую активность FAP BiTE и контрольного (анти-FHA) BiTE (SEQ ID NO: 4 и 6), секретируемых из клеток, трансфицированных pSF-CMV-FAPBiTE или pSF-CMV-ControlBiTE, оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Супернатанты пустого вектора pSF-CMV были включены в качестве отрицательного контроля. Планшеты для ИФА (96-луночный микропланшет Nunc Immuno MaxiSorp) готовили путем покрытия в течение ночи при 4°C человеческим FAP/сепразным белком (100 нг/лунку, Sino Biological Inc, № 10464-H07H-10) в буфере PBS. Между всеми последующими стадиями связывания планшеты промывали PBS 0,05% Твин 20. Планшеты блокировали в течение 1 часа при комнатной температуре 5% BSA в PBS 0,05% Твин 20. Аликвоты белка BiTE или белка, собранного из трансфицированных пустым вектором pSF-CMV лунок разбавляли в 10 раз в PBS/5% BSA/0,05% Твин 20. Все образцы добавляли в покрытые FAP планшеты и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Детектирующее антитело, анти-His (C-конец) антитело (мышиный анти-6xHis, клон 3D5, Invitrogen, Великобритания, № 46-0693), разводили 1:1000 и применяли в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем конъюгированный с HRP анти-мышиный Fc (1:1000 в PBS/5% молока, Dako) применяли в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего проводили определение HRP с помощью раствора субстрата HRP, 3.3.5.5'-тераметилэтилендиамина (TMB, Thermo-Fisher). Для прекращения реакции использовали стоп-раствор, а проявленный цвет измеряли при 450 нм на планшет-ридере. Поглощение при 450 нм наносили на график для FAP BiTE, контрольного BiTE и супернатантов пустого вектора, демонстрируя специфичное связывание FAP BiTE с белком FAP. Полученные результаты (Фигура 2B) показывают специфичное связывание FAP BiTE, но не контрольного BiTE с рекомбинантным белком FAP.

ИФА-анализ связывания EpCAM

EpCAM-связывающую активность EpCAM BiTE и контрольного BiTE (SEQ ID NO: 2 и 6), секретируемых из клеток, трансфицированных pSF-CMV-EpCAMBiTE или pSF-CMV-ControlBiTE, оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Супернатанты пустого вектора pSF-CMV были включены в качестве отрицательного контроля. Планшеты для ИФА (96-луночный микропланшет Nunc Immuno MaxiSorp) готовили путем покрытия в течение ночи при 4°C человеческим белком EpCAM/TROP-1 (50 нг/лунку, Sino Biological Inc, № 10694-H02H-50) в буфере PBS. Между всеми последующими стадиями связывания планшеты промывали PBS 0,05% Твин 20. Планшеты блокировали в течение 1 часа при комнатной температуре с 5% BSA в PBS 0,05% Твин 20. Аликвоты белка BiTE или белка, собранного из трансфицированных пустым вектором pSF-CMV лунок разводили в 10 раз в PBS/5% BSA/0,05% Твин 20. Все образцы добавляли в покрытые EpCAM планшеты и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Детектирующее антитело, анти-His (C-конец) антитело (мышиный анти-6xHis, клон 3D5, Invitrogen, Великобритания, № 46-0693), разводили 1: 5000 и применяли в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем конъюгированный с HRP анти-мышиный Fc (1:5000 в PBS/5% молока, Dako) применяли в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего проводили определение HRP с помощью раствора субстрата HRP, 3.3.5.5'-тераметилэтилендиамина (TMB, Thermo-Fisher). Для прекращения реакции использовали стоп-раствор, а проявленный цвет измеряли при 450 нм на планшет-ридере. Поглощение при 450 нм наносили на график для EpCAM BiTE, контрольного BiTE и супернатантов пустого вектора, демонстрируя специфичное связывание EpCAM BiTE с рекомбинантным EpCAM. Результаты (Фиг.2C) показывают специфичное связывание EpTEAM BiTE, но не контрольного BiTE с рекомбинантным белком EpCAM.

Пример 2

Функциональную активность рекомбинантных белков BiTE оценивали в ряде различных анализов до конструирования BiTE-трансгенсодержащих вирусов EnAd.

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови человека (МКПК)

МКПК человека выделяли центрифугированием в градиенте плотности либо из свежих образцов человеческой крови здоровых доноров, либо из концентратов лейкоцитов цельной крови, полученных из NHS Blood and Transplant UK в Оксфорде. В каждом случае образцы разбавляли 1:2 PBS и 25 мл этой смеси наслаивали на 13 мл фиколла (1,079 г/мл, Ficoll-Paque Plus, GE Healthcare) в пробирке Falcon на 50 мл. Образцы центрифугировали (Allegra X-15R, Beckman Coulter) при 1600 об/мин в течение 30 минут при 22°C с самой низкой установкой замедления для сохранения разделения фаз. После центрифугирования можно было наблюдать 4 слоя, которые включали слой плазмы в верхней части, за которым

следовала граница раздела, содержащий МКПК, слой фиколла и слой эритроцитов и гранулоцитов в нижней части. МКПК собирали с использованием пипетки Пастера и дважды промывали PBS (1200 об/мин в течение 10 минут при комнатной температуре) и ресуспендировали в среде RPMI с добавлением 10% FBS.

Выделение CD3-положительных Т-клеток

CD3-положительные ($CD3^+$) Т-клетки экстрагировали из МКПК путем деплеции не-CD3-клеток с использованием набора для выделения Т-клеток Pan T Cell Isolation Kit (Miltenyi Biotec, № 130-096-535) в соответствии с протоколом производителя.

Обработка первичных образцов асцита

Первичные образцы человеческого асцита были получены из онкологического отделения больницы Черчилля (больница Оксфордского университета) от пациентов с множественными показаниями, включая, среди прочего, рак яичников, поджелудочной железы, молочной железы и желудка. После получения клеточные и жидкие фракции разделяли, замораживали аликвоты жидкости при -20°C для хранения и последующего анализа. Клеточную фракцию обрабатывали буфером для лизиса эритроцитов (Roche, № 11814389001) для удаления эритроцитов, следуя инструкциям производителя. Типы клеток, присутствующие в каждом образце, определяли путем окрашивания на наличие EpCAM, EGFR, FAP, CD45, CD11b, CD56, CD3, CD4, CD8, PD1 и CTLA4 и анализировали проточной цитометрией. Затем клетки использовали свежими для экспериментов по активации Т-клеток ex vivo и экспериментов по лизису клеток-мишеней. В некоторых случаях клетки пассировали в DMEM с добавлением 10% FBS для использования в более поздних экспериментах.

Поддержание клеточной линии

Все клеточные линии поддерживали в среде DMEM (Sigma-Aldrich, Великобритания) или RPMI (Sigma-Aldrich, Великобритания), как указано в Таблице 3, с добавлением 10% (по объему) эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, GibcoTM) и 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина (10 мг/мл, Sigma-Aldrich, Великобритания) в увлажненном инкубаторе (MCO-17AIC, Sanyo) при 37°C и 5% CO_2, если не указано иное. Клетки разделяли каждые 2-3 дня до достижения конфлюентности путем ферментативной диссоциации с трипсином/ЭДТА (0,05% трипсина, 0,02% ЭДТА, Sigma-Aldrich, Великобритания). В этом процессе культуральную среду аспирировали и клетки промывали 15 мл PBS, а затем клетки обрабатывали 2 мл трипсина/ЭДТА в течение 2-10 минут при 37°C. Трипсин нейтрализовали 10 мл среды DMEM, содержащей 10% FBS, и часть клеток переносили в новые колбы, содержащие свежую среду. Для обычной клеточной культуры в среду добавляли 10% FBS, для инфицирования и трансфекций вирусной плазмиды добавляли 2% FBS и для трансфекций рекомбинантных плазмид BiTE FBS не добавляли.

Таблица 3

Клеточная линия	**Происхождение клеток**	**Культуральная среда**	**Источник**
Полученные из асцита клеточные линии	Первичный асцит человека	DMEM	NHS Blood & Transplant UK
BTC100	Первичные фибробласты, ассоциированные с раком легких человека (CAF)	DMEM	Оксфордский университет
CHO-K1	Клетки яичника китайского хомячка, адгезивные	RPMI	ATCC
Стабильные клеточные линии CHO-K1	Клетки яичника китайского хомячка, адгезивные	RPMI	-
DLD1	Колоректальная аденокарцинома человека	RPMI	ATCC
HEK 293A	Человеческие эмбриональные клетки почек, адгезивные	DMEM	ATCC
Стабильные клеточные линии HEK 293A	Человеческие эмбриональные клетки почек, адгезивные	DMEM	-
HEK 293T	Человеческие эмбриональные клетки почек, адгезивные	DMEM	ATCC
MCF-7	Человек, молочная железа, грудь, адгезивные	DMEM	ATCC
Нормальные кожные фибробласты человека (NHDF)	Нормальные первичные кожные фибробласты взрослого человека	DMEM	ATCC
SKOV3	Аденокарцинома яичника человека	DMEM	ATCC

Статистика

В случаях, когда сравнивались два условия, статистический анализ проводили с использованием t-критерия. Во всех остальных случаях статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

Характеристика активации Т-клеток человека рекомбинантным FAP BiTE

Сравнивали способность FAP BiTE индуцировать активацию Т-клеток в присутствии или отсутствии нормальных клеток дермальных фибробластов человека (NHDF). $CD3^+$ Т-клетки человека (70000 клеток на лунку в 96-луночных планшетах с U-образным дном) со-культивировали отдельно или с клетками NHDF (10: 1 Т: NHDF) в присутствии одной среды или 300 нг/мл FAP или контрольного BiTE. Клетки со-культивировали в течение 24 часов при 37°C и затем собирали с помощью безферментативного буфера для диссоциации клеток (Thermo, № 13151014). Уровни экспрессии CD69 (Фиг.3A) и CD25 (Фиг.3B) на $CD45^+$ Т-клетках затем анализировали окрашиванием антител и проточной цитометрией, и представляли данные в виде среднегеометрических значений флуоресценции (gMFI). В качестве положительного контроля для активации Т-клеток использовали иммобилизованное на чашках анти-CD3 антитело (7,5 мкг/мл). FAP BiTE селективно индуцировал экспрессию маркеров активации CD69 и CD25 на Т-клетках, указывая, что он способен активировать Т-клетки.

Во втором аналогичном эксперименте Т-клетки оценивали путем внутриклеточного окрашивания цитокинов через 6 часов после совместного культивирования с клетками NHDF (200 000 клеток $CD3^+$ плюс 40000 NHDF в лунках 96-луночного планшета) и 300 нг/мл FAP или контрольного BiTE. $CD45^+$ Т-клетки внутриклеточно окрашивали для определения экспрессии IFNγ с помощью брефельдина A, добавленного в культуральную среду за 5 часов до сбора. В качестве положительного контроля стимулировали Т-клетки растворимым PMA (10 нг/мл) и иономицином (1 мкг/мл). Результаты, показанные на Фиг.4A, показывают, что FAP BiTE в присутствии NHDF приводит к значительно большему количеству экспрессирующих IFNγ Т-клеток по сравнению с контрольным BiTE.

Пример 3

Был проведен ряд экспериментов, аналогичных экспериментам в Примере 2, для характеристики рекомбинантного белка EpCAM BiTE.

Характеристика активации Т-клеток человека рекомбинантным EpCAM BiTE

Сравнивали способность EpCAM BiTE индуцировать активацию Т-клеток в присутствии или отсутствии EpCAM-положительной клеточной линии DLD. CD3+ Т-клетки человека (70000 клеток на лунку в 96-луночных планшетах с U-образным дном) со-культивировали отдельно или с клетками DLD (10: 1 Т: DLD) в присутствии только среды или 600 нг/мл EpCAM или контрольного BiTE. Клетки со-культивировали в течение 24 часов при 37°C и затем собирали с помощью безферментативного буфера для диссоциации клеток. Уровни

экспрессии CD69 и CD25 на $CD45^+$ Т-клетках затем анализировали окрашиванием антител и проточной цитометрией, и данные представляли в виде среднегеометрических значений флуоресценции (gMFI). Иммобилизованное на чашках анти-CD3 антитело (7,5 мкг/мл) использовали в качестве положительного контроля для активации Т-клеток. EpCAM BiTE селективно индуцировал экспрессию маркеров активации CD69 и CD25 на Т-клетках, указывая на то, что он способен активировать Т-клетки (Фиг. 4B и C).

В аналогичном эксперименте Т-клетки оценивали путем внутриклеточного окрашивания цитокинов через 6 часов после сокультивирования с клетками DLD (200 000 $CD3^+$ Т-клеток плюс 40000 клеток DLD на лунку 96-луночного планшета) и 300 нг/мл EpCAM или контрольного BiTE. $CD45^+$ Т-клетки внутриклеточно окрашивали для определения экспрессии IFNγ с помощью брефельдина A, добавленного в культуральную среду за 5 часов до сбора. В качестве положительного контроля Т-клетки стимулировали растворимым PMA (10 нг/мл) и иономицином (1 мкг/мл). Результаты показали, что EpCAM BiTE в присутствии DLD приводил к значительно большему количеству Т-клеток, экспрессирующих IFNγ, по сравнению с контрольным BiTE (Фиг.5A).

В другом аналогичном эксперименте МКПК от 8 различных доноров крови использовали для оценки донор-зависимых изменений в опосредованной BiTE активации Т-клеток. DLD (7000 клеток) сокультивировали с 100000 МКПК в 96-луночном планшете с U-образным дном в присутствии только среды или 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE. Клетки со-культивировали в течение 24 часов при 37°C и затем собирали. Затем уровни экспрессии CD69 и CD25 на $CD45^+$ Т-клетках анализировали окрашиванием антител и проточной цитометрией, и данные представляли в виде среднегеометрических значений флуоресценции (gMFI). Результаты показали, что EpCAM BiTE индуцировал экспрессию маркеров активации CD69 и CD25 в $CD3^+$ Т-клетках от всех 8 доноров (Фиг.5B и C).

Пример 4

В этом примере оценивали способность рекомбинантных FAP BiTE-активированных Т-клеток индуцировать гибель клеток-мишеней фибробластов.

FAP BiTE индуцирует опосредованный Т-клетками лизис FAP-положительных клеточных линий и первичных клеток

NHDF (7000 клеток) сокультивировали с 70000 Т-клеток в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном в присутствии только среды или 300 нг/мл контроля или FAP BiTE. После 24 часов сокультивирования супернатанты собирали и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа, следуя инструкциям производителя. Результаты на Фигуре 6A показывают, что FAP BiTE значительно увеличивает лизис клеток NHDF.

В аналогичном эксперименте 7000 первичных клеток фибробластов легких (BTC100) сокультивировали с 70000 CD3+ Т-клеток с или без 300 нг/мл контроля или FAP BiTE. После

24 часов сокультивирования супернатанты собирали и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа. Результаты на Фигурах 6B и C показывают, что FAP BiTE значительно увеличивает лизис клеток первичных ассоциированных с раком фибробластов человека (CAF). Экспрессия FAP этими и другими клеточными линиями, полученными от пациентов, показана на Фиг.7.

Дозозависимость для лизиса клеток, опосредованного FAP BiTE, оценивали путем сокультивирования 8000 клеток NHDF с 40000 Т-клеток и концентрациями BiTE в диапазоне от 2×10^{3} до 2×10^{-2} нг/мл. После сокультивирования в течение 24 часов при 37°C проводили ЛДГ-анализ на супернатантах для определения цитотоксичности клеток-мишеней. Кривые дозозависимости аппроксимировали с использованием четырехпараметрической модели нелинейной аппроксимации, интегрированной в GraphPad Prism, получая значение EC50 для FAP BiTE 3,2 нг/мл. Результаты (Фигура 8A) показывают дозозависимость между концентрацией FAP BiTE и цитотоксичностью, измеренной с помощью ЛДГ-анализа (показана как Abs_{490}).

Пример 5

Исследования, аналогичные приведенным в Примере 4, были использованы для демонстрации способности рекомбинантных EpCAM BiTE-активированных Т-клеток индуцировать гибель опухолевых клеток-мишеней.

EpCAM BiTE индуцирует опосредованный Т-клетками лизис EpCAM-положительных клеточных линий

Опухолевые клетки DLD (7000 клеток) совместно культивировали с 70000 Т-клеток в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном в присутствии только среды или 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE. После 24 часов совместного культивирования супернатанты собирали и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа. Результаты на Фигуре 8B показывают, что EpCAM BiTE значительно увеличивает лизис клеток DLD (экспрессия EpCAM на клетках DLD показана на Фигуре 8C).

В аналогичном эксперименте 4000 клеток SKOV совместно культивировали с 40000 $CD3^{+}$ Т-клеток с или без 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE. После 24 часов совместного культивирования супернатанты собирали и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа. Результаты на Фигуре 9A показывают, что EpCAM BiTE значительно увеличивает лизис клеток SKOV.

В другом подобном эксперименте 5000 клеток MCF7 совместно культивировали с 50000 $CD3^{+}$ Т-клеток с или без 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE. После 24 часов совместного культивирования супернатанты собирали и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа. Результаты на Фигуре 9B показывают, что EpCAM BiTE также значительно увеличивает лизис клеток MCF7.

Дозозависимость для EpCAM BiTE-опосредованного лизиса клеток оценивали путем совместного культивирования 8000 DLD с 40000 Т-клеток и концентрациями EpCAM или контрольного BiTE в диапазоне от 2 × 10^3 до 2 × 10^{-2} нг/мл. После совместного культивирования в течение 24 часов при 37°C на супернатантах проводили ЛДГ-анализ для определения цитотоксичности клеток-мишеней. Кривые дозозависимости аппроксимировали с использованием четырехпараметрической модели нелинейной аппроксимации, интегрированной в GraphPad Prism, генерируя значение EC50 для FAP BiTE 7,4 нг/мл. Результаты на Фигуре 10 показывают дозозависимость между концентрацией EpCAM BiTE и цитотоксичностью.

В заключение, результаты этого примера демонстрируют, что EpCAM BiTE способен индуцировать опосредованный Т-клетками лизис нескольких EpCAM-положительных опухолевых клеточных линий.

Пример 6

Стабильные экспрессирующие FAP клеточные линии CHO и Ad293 были изготовлены в качестве средства для демонстрации специфичности FAP BiTE к антигену FAP путем сравнения с родительскими нетрансфицированными клетками.

Получение FAP-экспрессирующих стабильно трансфицированных клеточных линий

Белковая последовательность гена FAP была получена из базы данных NCBI (SEQ ID 30), и подвергнута обратной транскрипции для генерации кодирующей последовательности ДНК, которая была синтезирована Oxford Genetics Ltd (Оксфорд, Великобритания). Ген FAP клонировали в вектор pSF-Lenti стандартными методами клонирования, получая вектор pSF-Lenti-FAP. Клетки HEK293T трансфицировали лентивирусным вектором экспрессии FAP наряду с pSF-CMV-HIV-Gag-Pol, pSF-CMV-VSV-G, pSF-CMV-HIV-Rev. Липофектамин 2000 использовали в качестве реагента для трансфекции и добавляли к ДНК вектора при соотношении ДНК:липофектамин 1:2 и инкубировали с клетками при 37°C. Супернатант, содержащий лентивирус, собирали через 48 часов и смешивали с полибреном (конечная концентрация, 8 мкг/мл). Смесь лентивирус/полибрен добавляли к посеянным клеткам Ad293 или CHO и инкубировали при 37°C. На четвертый день супернатант заменяли средой, содержащей пуромицин (2 мкг/мл для Ad293 и 7,5 мкг/мл для CHO). Затем клонально отбирали стабильные варианты и определяли экспрессию FAP родительских клеточных линий или стабильно трансфицированного варианта окрашиванием FAP или изотипическим контрольным антителом и анализировали проточной цитометрией (Фиг. 11A).

FAP BiTE-опосредованный лизис клеток-мишеней специфичен в отношении FAP-экспрессирующих клеток

Клетки CHO или CHO-FAP (7000 клеток) совместно культивировали отдельно или с Т-клетками человека (70000) в присутствии только среды или 2 мкг/мл контроля или FAP BiTE в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном. После 24-часовой инкубации супернатанты собирали и измеряли цитотоксичность клеток-мишеней с помощью ЛДГ-анализа цитотоксичности, как описано в Примере 4 (Фиг. 11B). Активацию Т-клеток также определяли путем анализа уровней экспрессии CD69 и CD25 проточной цитометрией (Фигура 12). Цитотоксичность наблюдалась только при культивировании клеток CHO-FAP с Т-клетками и FAP BiTE. Это указывает на то, что опосредованная FAP BiTE активация Т-клеток и лизис клеток-мишеней являются высокоспецифичными и ограничиваются клетками, экспрессирующими FAP, но не FAP-негативной родительской клеточной линией.

Пример 7

Стабильные EpCAM-экспрессирующие клеточные линии CHO и Ad293 были изготовлены в качестве средства для демонстрации специфичности EpTEAM BiTE к антигену EpCAM путем сравнения с родительскими нетрансфицированными клетками.

Получение EpCAM-экспрессирующих стабильно трансфицированных клеточных линий

Белковая последовательность гена EpCAM была получена из базы данных NCBI (SEQ ID 28), и подвергнута обратной транскрипции для генерации кодирующей последовательности ДНК, которая была синтезирована Oxford Genetics Ltd (Оксфорд, Великобритания). Ген EpCAM клонировали в вектор pSF-Lenti стандартными методами клонирования, получая вектор pSF-Lenti-EpCAM. Клетки HEK293T трансфицировали лентивирусным вектором экспрессии EpCAM наряду с pSF-CMV-HIV-Gag-Pol, pSF-CMV-VSV-G, pSF-CMV-HIV-Rev. Липофектамин 2000 использовали в качестве реагента для трансфекции и добавляли к ДНК вектора при соотношении ДНК:липофектамин 1:2 и инкубировали с клетками при 37°C. Супернатант, содержащий лентивирус, собирали через 48 часов и смешивали с полибреном (конечная концентрация, 8 мкг/мл). Смесь лентивирус/полибрен добавляли к посеянным клеткам Ad293 или CHO и инкубировали при 37°C. На четвертый день супернатант заменяли средой, содержащей пуромицин (2 мкг/мл для Ad293 и 7,5 мкг/мл для CHO). Затем клонально отбирали стабильные варианты и определяли экспрессию EpCAM родительских клеточных линий или стабильно трансфицированного варианта окрашиванием EpCAM или изотопическим контрольным антителом и анализировали проточной цитометрией (Фиг. 13A).

EpCAM BiTE-опосредованный лизис клеток-мишеней специфичен в отношении EpCAM-экспрессирующих клеток

Клетки CHO или EpCAM (7000 клеток) совместно культивировали отдельно или с Т-клетками человека (70000) в присутствии только среды или 2 мкг/мл контроля или EpCAM BiTE в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном. После 24-часовой инкубации

супернатанты собирали и измеряли цитотоксичность клеток-мишеней с помощью ЛДГ-анализа цитотоксичности (Фиг. 13B). Активацию Т-клеток также определяли путем анализа уровней экспрессии CD69 и CD25 проточной цитометрией (Фиг.14). Цитотоксичность наблюдалась только при культивировании клеток CHO-EpCAM с Т-клетками и EpCAM BiTE. Это указывает на то, что опосредованная EpCAM BiTE активация Т-клеток и лизис клеток-мишеней являются высокоспецифичными и ограничиваются клетками, экспрессирующими EpCAM, но не EpCAM-отрицательной родительской клеточной линией.

Пример 8

В следующем эксперименте оценивали способность рекомбинантного белка FAP BiTE активировать CD4 или CD8 Т-клетки и способность каждой из этих субпопуляций Т-клеток лизировать клетки NHDF. $CD3^+$ Т-клетки (35000) совместно культивировали с 7000 NHDF-клеток в присутствии 300 нг/мл контроля или FAP BiTE в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. Клетки собирали и окрашивали антителами к CD4 или CD8 и CD69 и CD25 и анализировали проточной цитометрией. Результаты (Фигура 15A) продемонстрировали, что FAP BiTE индуцировал увеличение маркеров активации CD69 и CD25 как в $CD4^+$, так и в $CD8^+$ Т-клетках.

В аналогичном эксперименте оценивали способность каждой субпопуляции Т-клеток (CD4 и CD8) убивать клетки-мишени. $CD4^+$ Т-клетки экстрагировали из очищенных от CD3 клеток путем положительной селекции с использованием набора для выделения CD4 Т-клеток CD4 T Cell Isolation Kit (Miltenyi Biotec, № 130-045-101), в соответствии с протоколом производителя, с клетками CD8 в неизолированном отфильтрованном потоке. В лунках 96-луночного планшета с U-образным дном совместно культивировали 7000 NHDF с 35000 Т-клеток $CD4^+$ или $CD8^+$ вместе с 300 нг/мл контроля или FAP BiTE и инкубировали при 37°C. Через 24 часа супернатанты собирали и измеряли цитотоксичность клеток-мишеней с помощью ЛДГ-анализа цитотоксичности. Результаты (Фиг. 15B) показывают, что FAP BiTE индуцировал как $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-клетки убивать NHDF-клетки.

Пример 9

Была оценена способность EpCAM BiTE активировать $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-клетки и способность каждой субпопуляции лизировать опухолевые клетки DLD. $CD3^+$ Т-клетки (35000) культивировали совместно с 7000 клеток DLD в присутствии 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE в лунках 96-луночного планшета с U-образным дном и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. Клетки собирали и окрашивали антителами к CD4 или CD8 и CD69 и CD25 и анализировали проточной цитометрией. Полученные результаты (Фигура 16A) продемонстрировали, что EpCAM BiTE индуцирует повышение маркеров активации CD69 и CD25 как в $CD4^+$, так и в $CD8^+$ Т-клетках.

В аналогичном эксперименте оценивали способность каждой субпопуляции Т-клеток (CD4 и CD8) убивать клетки-мишени. $CD4^+$ Т-клетки экстрагировали из CD3-очищенных клеток путем положительной селекции с использованием набора для выделения CD4 Т-клеток в соответствии с протоколом производителя, при этом клетки CD8 находились в невыбранном отфильтрованном потоке. В лунках 96-луночного планшета с U-образным дном совместно культивировали 7000 DLD с 35000 Т-клеток $CD4^+$ или $CD8^+$ с 300 нг/мл контроля или EpCAM BiTE и инкубировали при 37°C. Через 24 часа супернатанты собирали и измеряли цитотоксичность клеток-мишеней с помощью анализа цитотоксичности ЛДГ (Фиг. 16B). Результаты показывают, что EpCAM BiTE индуцирует как $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-клетки убивать клетки DLD.

Пример 10

Характеристика FAP BiTE-опосредованной активации аутологичных опухоль-ассоциированных лимфоцитов из первичного асцита злокачественного новообразования

Для оценки активности белков BiTE с использованием клеток, полученных от онкологических больных, для тестирования собирали образцы первичных асцитических жидкостей злокачественных новообразований, содержащих как $CD3^+$ Т-клетки, так и FAP^+ клетки. Неочищенные асцитные клетки (то есть, без изменений после получения) высевали с плотностью 250 000 клеток на лунку 96-луночного планшета с U-образным дном либо в 100% асцитную жидкость, либо в среду с добавлением 1% человеческой сыворотки в присутствии контроля 500 нг/мл или FAP BiTE. Необработанные лунки служили отрицательным контролем. После инкубации при 37°C в течение 5 дней собирали общую популяцию клеток и определяли количество $CD3^+$ Т-клеток (Фигура 17A) и уровни экспрессии CD25 на $CD3^+$ Т-клетках (Фигура 17B). Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы Precision counting beads. Полученные результаты демонстрируют, что FAP BiTE приводит к значительному увеличению активации Т-клеток опухоль-ассоциированными Т-клеток у больных раком.

В качестве продолжения эксперимента, описанного выше, собирали клетки из одинаковых лунок и определяли количество FAP^+ клеток с помощью проточной цитометрии (Фигура 17C). Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы Precision counting beads. Полученные результаты показывают, что FAP BiTE приводит к значительному снижению количества аутологичных FAP-экспрессирующих клеток в образце асцита.

Пример 11

Рекомбинантные BiTE-экспрессирующие вирусы EnAd были сконструированы, произведены и очищены с использованием способов, описанных ниже.

Получение BiTE-экспрессирующего Enadenotucirev

EnAd представляет собой компетентный по репликации химерный аденовирус группы B, который содержит частые негомологичные нуклеотидные замены Ad3 на Ad11p в области E2B, почти полную делецию E3 и меньшую делецию E4, локализованную с E4orf4 (Kuhn et al., Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer, PLoS One, 2008 Jun 18; 3(6): e2409). Схематическое представление генома аденовирусов, использованных в этом исследовании, показано на Фиг. 18A.

Плазмиду pEnAd2.4 использовали для создания плазмид pEnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-SA-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-CMV-FAPBiTE, pEnAd2.4-SA-FAPBiTE, pEnAd2.4-CMV-ControlBi, pEnAd2.4-SA-ControlBiTE (Таблица 4) путем прямой вставки кассеты, кодирующей EpCAM BiTE (SEQ ID NO: 1), FAP BiTE (SEQ ID NO: 3) или контрольного BiTE (SEQ ID NO: 5). Трансгенная кассета содержала короткую акцепторную сплайсинговую 5'-последовательность (SEQ ID NO: 33) или экзогенный промотор CMV (SEQ ID NO: 31), последовательность кДНК EpCAM, FAP или контрольного BiTE и 3'-последовательность полиаденилирования (SEQ ID NO: 32) Конструирование плазмиды подтверждали секвенированием ДНК. Экзогенный промотор CMV является конститутивно активным и, таким образом, приводит к ранней экспрессии трансгенов. Последовательность акцептора сплайсинга управляет экспрессией под контролем вирусного главного позднего промотора и приводит к более поздней экспрессии трансгена после инициации репликации вирусного генома. Кинетику этой промоторно-управляемой экспрессии можно наблюдать на Фигуре 18B, где в качестве трансгена использовали GFP.

Таблица 4

ID плазмиды	**[плазмидная ДНК] нг/мл**
pEnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE	205,3
pEnAd2.4-SA-EpCAMBiTE	325,2
pEnAd2.4-CMV-FAPBiTE	1322,8
pEnAd2.4-SA-FAPBiTE	3918,3
pEnAd2.4-CMV-ControlBiTE	189,1
pEnAd2.4-SA-ControlBiTE	236,2
pEnAd2.4-CMV-FAPBiTE-RFP	1599
pEnAd2.4-SA-FAPBiTE-RFP	1872
pEnAd2.4-CMV-ControlBiTE-RFP	1294
pEnAd2.4-SA-ControlBiTE-RFP	2082

Получение и характеристика вирусов

Плазмиды EnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-SA-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-CMV-FAPBiTE, pEnAd2.4-SA-FAPBiTE, pEnAd2.4-CMV-ControlBiTE, pEnAd2.4-SA-ControlBiTE были линеаризованы рестрикционным расщеплением ферментом AscI для получения линейного генома вируса. Расщепленную ДНК очищали экстракцией изопропанолом и осаждали в течение 16 часов, при -20°C в 300 мкл >95% этанола с чистотой для молекулярной биологии и 10 мкл 3 М ацетата натрия. Осажденную ДНК осаждали центрифугированием при 14000 об/мин 5 минут и промывали в 500 мкл 70% этанола перед повторным центрифугированием при 14000 об/мин, в течение 5 минут. Гранулы чистой ДНК высушивали на воздухе и ресуспендировали в 100 мкл воды. Затем 6,25 мкг ДНК смешивали с 15,6 мкл реагента для трансфекции, липофектамина в OptiMEM, и инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем трансфекционную смесь добавляли в колбу T-25, содержащую клетки Ad293, выращенные до конфлюэнтности 80%. После инкубации клеток с трансфекционной смесью в течение 4 часов при 37°C, 5% CO_2 к клеткам добавляли 4 мл клеточной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы и глютамином с добавлением 10% FBS) и колбы инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Трансфицированные клетки Ad293 контролировали каждые 24 часа и дополняли дополнительными средами каждые 48-72 часа. Выработку вируса контролировали по наблюдению значительного цитопатического эффекта (CPE) в клеточном монослое. Как только наблюдался интенсивный CPE, вирус собирали из клеток Ad293 с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Отдельные вирусные клоны отбирали путем серийного разбавления собранного лизата и повторного инфицирования клеток Ad293 и сбора из лунок, содержащих отдельные бляшки. Серийные инфицирования клеток Ad293 проводили после того, как инфицирование достигало полного CPE, чтобы амплифицировать вирусный материал. Выработку хизнеспособного вируса во время амплификации подтверждали наблюдением значительного CPE в клеточном монослое.

Очистка вирусов

После амплификации активного вирусного материла, вирусы очищали центрифугированием с двойным градиентом плотности хлорида цезия (бэндинг) для получения вирусного материла NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605 и NG-606. Эти материлы титровали с помощью анализа micoBCA (Life Technologies), следуя инструкциям производителя (Таблица 5).

Таблица 5

ID EnAd	NG ID №:	SEQ ID вирусного генома	вч/мл	TCID50/мл
EnAd-CMV-EpCAMBiTE	NG-601	SEQ ID NO: 34	$2,2494x10^{12}$	$1,26x10^{11}$
EnAd-SA-EpCAMBiTE	NG-602	SEQ ID NO: 35	$4,21746x10^{12}$	$1,58x10^{11}$
EnAd-CMV-ControlBiTE	NG-603		$1,42607x10^{12}$	$5,01x10^{10}$
EnAd-SA-ControlBiTE	NG-604		$3,31073x10^{12}$	$2,00x10^{11}$
EnAd-CMV-FAPBiTE	NG-605	SEQ ID NO: 36	$1,64653x10^{12}$	$1,58x10^{11}$
EnAd-SA-FAPBiTE	NG-606	SEQ ID NO: 37	$1,28148x10^{12}$	$3,98x10^{10}$
EnAd-CMV-ControlBiTE-P2A-RFP	NG-607		$5,963x10^{12}$	$1,26x10^{9}$
EnAd-SA-ControlBiTE-P2A-RFP	NG-608		$1,51848x10^{12}$	$6,31x10^{9}$
EnAd-CMV-FAPBiTE-P2A-RFP	NG-609		$1,57517x10^{12}$	$7,94x10^{9}$
EnAd-SA-FAPBiTE-P2A-RFP	NG-610		$7,74881x10^{11}$	$5,01x10^{10}$

Пример 12

Активность вирусов NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605 и NG-606 была охарактеризована с использованием способов, описанных ниже.

Характеристика активности EnAd, кодирующих BiTE, по сравнению с EnAd в клеточных линиях карциномы

Способность NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 или EnAd к репликации анализировали путем инфицирования клеток карциномы легкого A549 и оценивали с помощью кПЦР. Клетки A549 высевали в лунки 24-луночного планшета при плотности клеток 2×10^5 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, при 37°C, 5% CO_2, затем клетки либо инфицировали 100 вирусными частицами на клетку (ppc), либо оставляли неинфицированными. Содержимое лунок собирали через 24, 48 или 72 часа после инфицирования и очищали ДНК с использованием мини-набора определения геномной ДНК PureLink (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Общее содержание вирусных геномов количественно определяли с помощью кПЦР для каждого экстрагированного образца или стандарта с использованием набора праймеров-специфичных для гена EnAd гена в реакционной смеси, подробно описанной в Таблице 6. кПЦР выполняли согласно программе в Таблице 7.

Таблица 6

Реагент	Объем/лунку (мкл)

2 × qPCRBIO, смесь зондов (PCRBiosystems)	10
EnAd, прямой праймер	0,08
EnAd, обратный праймер	0,08
EnAd, зонд	0,8
NFW	4,04
Образец	5
Объем лунки	20

Таблица 7

Число циклов	**Температура (^{0}C)**	**Продолжительность (сек)**
1	95	120
40	95 60-65	5 20-30

Количественное определение обнаруженных вирусных геномов на клетку продемонстрировало, что репликация вирусов NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd была сопоставимой в клеточной линии A549 (Фиг. 19A).

Онколитическую активность NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 или EnAd оценивали по инфицированию A549 (Фиг. 19B). Клетки A549 высевали в 96-луночный планшет при плотности клеток 1,5 × 10^4 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем инфицировали клетки нарастающим числом ppc вируса (5-кратное серийное разведение, от 4,1x10^{-7} до 5000 ppc вируса) или оставляли неинфицированными. Цитотоксичность A549 измеряли в день 5 с помощью анализа клеточной пролиферации CellTiter 96® AQueous One Solution (MTS) (Promega, № G3582). Кривые дозозависимости аппроксимировали с использованием четырехпараметрической модели нелинейной аппроксимации, интегрированной в GraphPad Prism. Значения IC50, полученные для каждого вируса, продемонстрировали, что онколитическая активность NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd была сопоставимой для каждого вируса.

Подтверждение экспрессии функционального трансгена BiTE из NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606

Чтобы определить, продуцируют ли вирусы NG-601, NG-602, NG-605, NG-606 функциональные BiTE, были проведены анализы активации Т-клеток с использованием клеточных линий CHO, CHO-EpCAM и CHO-FAP в качестве клеток-мишеней. 10000 клеток-мишеней совместно культивировали с 50000 $CD3^+$ Т-клеток в лунках 96-луночного

планшета с U-образным дном и вирусными супернатантами Ad293, разведенными в 100 раз в культуральной среде, и инкубировали в течение 24 часов, при 37°C, 5% CO_2. Т-клетки собирали и окрашивали антителами, специфичными к CD25 и CD69, и анализировали проточной цитометрией. Результаты (Фиг. 20A и 20B) показали, что вирусы NG-601 и NG-602 экспрессировали функциональный трансген BiTE, который активировал Т-клетки при совместной культивировании с клетками CHO-EpCAM, а NG-605 и NG-606 экспрессировали функциональный трансген BiTE, который активировал Т-клетки при совместном культивировании с клетками CHO-ФАП, но не при совместном культивировании с клетками CHO.

Количественное определение экспрессии BiTE в клеточной линии карциномы толстой кишки

Оценивали количество экспрессии BiTE инфицированием вирусами NG-601, NG-602, NG-605, NG-606 линии клеток карциномы толстой кишки человека. Клетки DLD высевали в 6-луночные культуральные планшеты с плотностью $1,2 \times 10^6$ клеток на лунку. Через 18 часов после посева клетки DLD инфицировали EnAd, NG-601, NG-602, NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 с плотностью 100 ppc. Клетки культивировали в течение 72 часов, затем супернатанты собирали из лунок и центрифугировали в течение 5 минут при 1200 об/мин для удаления клеточного дебриса. Осветленные супернатанты затем использовали для киллинг-анализа, и сравнивали цитотоксичность со стандартной кривой, полученной м рекомбинантным BiTE известной концентрации, позволяющей определить количество BiTE в вирусных супернатантах.

Для определения количества FAP BiTE, производимого из NG-605 и NG-606, был проведен анализ цитотоксичности, в котором 8000 NHDF совместно культивировали с 40000 $CD3^+$ Т-клеток и вирусными супернатантами DLD, разведенными 1 в 10^3, 1 в 10^4 и 1 в 10^5. Стандартную кривую получали путем инкубации Т-клеток NHDF и $CD3^+$ с FAP или контрольным BiTE при 10-кратных серийных разведениях от 3333 до $3,33 \times 10^{-4}$ нг/мкл. Супернатанты собирали через 24 часа после обработки, и измеряли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа. Количество экспрессированного BiTE определяли путем сравнения цитотоксичности вирусных супернатантов с таковой на стандартной кривой рекомбинантного BiTE. Полученные результаты (Фиг. 21) показали, что вирусы NG-605 и NG-606 производят 9,8 и 49,2 мкг FAP BiTE на миллион клеток DLD соответственно.

Чтобы определить количество EpCAM BiTE, производимого из NG-601 и NG-602, был проведен анализ цитотоксичности, в котором 8000 клеток DLD совместно культивировали с 40000 $CD3^+$ Т-клеток и вирусными супернатантами DLD, разведенными 1 в 10^3, 1 в 10^4 и 1 в 10^5. Стандартную кривую получали путем инкубации Т-клеток DLD и $CD3^+$ с EpCAM или контрольным BiTE при 10-кратных серийных разведениях от 3333 до $3,33 \times 10^{-4}$ нг/мкл. Супернатанты собирали через 24 часа после обработки, и измеряли цитотоксичность с

помощью ЛДГ-анализа (Фигура 22). Количество экспрессированного BiTE определяли путем сравнения цитотоксичности вирусных супернатантов с таковой на стандартной кривой рекомбинантного BiTE. Результаты показали, что вирусы NG-601 и NG-602 производят 165 и 50,3 мкг EpCAM BiTE на миллион клеток DLD соответственно.

Пример 13

В дополнение к кодированию FAP или контрольного BiTE вирусы NG-607, NG-608, NG-609, NG-610 также несут трансген красного флуоресцентного белка (RFP) для визуализации инфицированных клеток с использованием методов флуоресцентной микроскопии (SEQ ID NO: 25 и 26, Таблица 4). Функциональные активности этих вирусов были охарактеризованы с использованием способов, описанных ниже.

Подтверждение экспрессии трансгена из NG-607, NG-608, NG-609, NG-610

Способность вирусов NG-607, NG-608, NG-609 и NG-610 вырабатывать их трансген BiTE оценивали путем инфицирования клеток Ad293. Клетки Ad293 высевали в 6-луночный планшет с плотностью 1 × 10^6 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 24 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами с плотностью 100 ppc или оставляли неинфицированными. Через 48 часов после инфицирования бляшки облучали флуоресцентной ртутной лампой и фотографировали (Фиг. 23). Результаты показали, что вирусы NG-607, NG-608, NG-609 и NG-610 экспрессируют трансген RFP.

Пример 14

В следующей серии экспериментов оценивали способность EnAd и FAP BiTE-экспрессирующих или контрольных BiTE вирусов NG-603, NG-604, NG-605, NG-606, NG-607, NG-608, NG-609, NG-610 убивать клетки-мишени, включая опухолевые клетки и фибробласты.

В первом исследовании оценивали способность EnAd убивать клетки DLD с использованием технологии xCELLigence. Клетки DLD высевали в 48-луночный E-планшет с плотностью 1,2 × 10^4 клеток/лунку и инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами EnAd с плотностью 100 ppc или оставляли неинфицированными. Для измерения цитотоксичности для клеток-мишеней использовали XCELLigence каждые 15 минут в течение 8-дневного периода инкубации. Результаты (Фиг. 24A) показывают, что EnAd мог эффективно убивать клетки DLD в течение этого периода времени.

В аналогичном эксперименте оценивали способность EnAd убивать клетки SKOV с использованием технологии xCELLigence. Клетки SKOV высевали в 48-луночный E-планшет

с плотностью 1 × 10^4 клеток/лунку и инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами EnAd с плотностью 100 ppc или оставляли неинфицированными. Для измерения цитотоксичности для клеток-мишеней использовали XCELLigence каждые 15 минут в течение 8-дневного периода инкубации. Результаты (Фиг. 24B) показывают, что клетки SKOV устойчивы к EnAd-опосредованной цитотоксичности в течение этого периода времени.

В аналогичном эксперименте способность EnAd убивать клетки NHDF также оценивалась с использованием технологии xCELLigence. Клетки NHDF высевали в 48-луночный E-планшет с плотностью 4 × 10^3 клеток/лунку и инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки либо инфицировали EnAd 100 ppc, либо оставляли неинфицированными. Для измерения цитотоксичности в отношении клеток-мишеней использовали XCELLigence каждые 15 минут в течение того же периода времени, что и для клеток A549 и SKOV. Результаты (Фиг. 24C) показывают, что EnAd не способен убивать клетки NHDF в течение времени наблюдения.

В аналогичном эксперименте оценивали способность NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd убивать клетки NHDF в совместной культуре с опухолевыми клетками SKOV и $CD3^+$ T-клетками с использованием xCELLigence. Клетки NHDF и клетки SKOV высевали в 48-луночный E-планшет с плотностью 4x10^3 и 1x10^3 клеток/лунку соответственно. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки либо инфицировали 100 ppc EnAd, NG-603, NG-604, NG-605 или NG-606, либо оставляли неинфицированными. После 2-часовой инкубации в каждую лунку добавляли 37 500 $CD3^+$ T-клеток. Для измерения цитотоксичности в отношении клеток-мишеней использовали xCELLigence каждые 15 минут. Результаты (Фигура 25A) демонстрируют, что FAP BiTE-экспрессирующие вирусы NG-605 и NG606, но не EnAd или контрольные BiTE-экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, были способны индуцировать лизис клеток NHDF, причем кинетика зависела от промотора, используемого для экспрессии BiTE (быстрее с промотором CMV).

В аналогичном эксперименте оценивали способность NG-603, NG-604, NG-605, NG-606 и EnAd убивать клетки NHDF в совместной культуре с SKOV и $CD3^+$ T-клетками с использованием ЛДГ-анализа цитотоксичности. Клетки NHDF и клетки SKOV высевали в 96-луночный планшет с U-образным дном с плотностью 8x10^3 и 2x10^3 клеток/лунку, соответственно, и либо инфицировали 100 ppc EnAd, NG-603, NG-604, NG-605 или NG-606, либо оставляли неинфицированными. После 2-часовой инкубации в каждую лунку добавляли 75000 $CD3^+$ T-клеток и планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Супернатанты собирали через 0, 24, 48 и 96 часов после обработки, и измеряли цитотоксичность ЛДГ-анализом цитотоксичности. Результаты (Фигура 25B) демонстрируют, что FAP BiTE-экспрессирующие вирусы NG-605 и NG606, но не EnAd или контрольные BiTE-

экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, были способны индуцировать лизис клеток NHDF, причем кинетика зависела от промотора, используемого для экспрессии BiTE.

В качестве продолжения вышеописанного эксперимента с ЛДГ-анализом клетки также собирали через 0, 24, 48 и 96 часов после обработки, окрашивали антителами к CD45, CD69 и CD25 и анализировали проточной цитометрией. Результаты (Фиг. 26) демонстрируют, что FAP BiTE-экспрессирующие вирусы NG-605 и NG-606, но не EnAd или контрольные BiTE-экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, были способны индуцировать активацию Т-клеток с кинетикой, зависящей от промотора, используемого для экспрессии BiTE.

В аналогичном эксперименте оценивали зависимость от FAP для способности индуцировать FAP BiTE-опосредованную активацию Т-клеток. В 96-луночном планшете с U-образным дном клетки SKOV высевали в количестве 2 × 10^3 клеток/лунку отдельно или в комбинации с клетками NHDF в количестве 8 × 10^3 клеток/лунку. Вирусные частицы добавляли в каждую лунку в количестве 100 ppc, и планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Через два часа добавляли 75000 $CD3^+$ Т-клеток, и инкубировали планшеты дополнительно. Через 96 часов после инфицирования клетки собирали и окрашивали на наличие CD45 и CD25 и анализировали проточной цитометрией (Фигура 27A). Результаты демонстрируют, что FAP BiTE-экспрессирующие вирусы NG-605 и NG-606 индуцировали активацию Т-клеток только в присутствии FAP-положительных клеток NHDF.

В аналогичном эксперименте была исследована специфичность управляемой промотором (CMV или вирусом MLP/SA) экспрессии BiTE в NG-605 и NG-606. В 96-луночном планшете с U-образным дном высевали клетки NHDF в количестве 4 × 10^3 клеток/лунку. В каждую лунку добавляли 100 вирусных частиц на клетку, и планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO_2. Через два часа добавляли 40000 клеток CD3, и планшеты инкубировали дополнительно. Через 72 часа после инфицирования собирали супернатанты и измеряли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа цитотоксичности. Результаты (Фиг. 27B) демонстрируют, что вирус NG-605, управляемый CMV, но не NG-606, управляемый SA, был способен опосредовать уничтожение клеток NHDF при инфицировании только клеток NHDF.

Эти результаты показывают, что как NG-605, так и NG-606 способны вызывать активацию Т-клеток и лизис клеток-мишеней, хотя кинетический профиль немного отличается в зависимости от используемого промотора.

Были получены видео в режиме таймлапс для наблюдения лизиса клеток-мишеней, опосредованного вирусами или Т-клетками, рекомбинантными FAP BiTE, EnAd, NG-603 или NG-605. Клетки NHDF окрашивали красителем CellTracker Orange CMTMR (Life Tech, № C2927), а Т-клетки $CD3^+$ окрашивали набором для определения пролиферации клеток CellTrace Violet Cell Proliferation (Life Tech, № C34557) в соответствии с протоколами производителя. Окрашенные NHDF высевали в 24-луночный планшет в количестве 7,5 × 10^3

клеток/лунку в совместной культуре с опухолевыми клетками DLD или SKOV 1,35 × 10^4. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2. Затем клетки обрабатывали 300 нг/мл FAP BiTE или инфицировали 100 ppc EnAd, NG-603 и NG-605 или оставляли необработанными. После двухчасовой инкубации в необходимые лунки добавляли 100000 окрашенных $CD3^+$ Т-клеток в дополнение к 1,5 мкМ реагента CellEvent Caspase 3-7 (Life Tech, № C10423). Видео было получено на инвертированном микроскопе Nikon TE 2000-E Eclipse, при этом изображения получали каждые 15 минут в течение 96 часов. Кадры из видео показаны на Фиг. 28. Результаты показывают, что рекомбинантные FAP BiTE и NG-605, но не EnAd или NG-603, способны индуцировать быстрый лизис клеток NHDF.

В аналогичном эксперименте клетки NHDF окрашивали красителем CellTracker Green CMFDA (Life Tech, № C2925), а Т-клетки $CD3^+$ окрашивали набором для определения пролиферации клеток CellTrace Violet Cell Proliferation Kit (Life Tech, № C34557) в соответствии с протоколами производителя. Окрашенные NHDF высевали в 24-луночный планшет в количестве 7,5 × 10^3 клеток/лунку в совместной культуре с опухолевыми клетками DLD или SKOV 1,35 × 10^4. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2. Затем клетки инфицировали 100 ppc NG-607, NG-608, NG-609 или NG-610 или оставляли неинфицированными. После двухчасовой инкубации в необходимые лунки добавляли 100000 окрашенных $CD3^+$ Т-клеток. Видео было получено на инвертированном микроскопе Nikon TE 2000-E Eclipse, при этом изображения получали каждые 15 минут в течение 96 часов. Кадры из видео показаны на Фиг. 29. Результаты показывают, что все вирусы приводят к инфицированию опухолевых клеток (RFP, красная флуоресценция, положительные), но только NG-609 и NG-610 были способны индуцировать быстрый лизис совместно культивированных клеток NHDF.

Пример 15

В этой серии экспериментов оценивали способность EnAd и EpCAM или контрольных BiTE вирусов NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать клетки-мишени, включая опухолевые клетки и фибробласты.

Характеристика активации человеческих Т-клеток и лизиса EPCAM-положительных клеток-мишеней с помощью EnAd, NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604

Способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать опухолевые клетки DLD в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток оценивали с использованием технологии xCELLigence. Клетки DLD высевали в 48-луночный E-планшет в количестве 1,2 × 10^4 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO^2, затем клетки либо инфицировали EnAd в количестве 100 ppc, либо оставляли неинфицированными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 75 000 $CD3^+$ Т-клеток. Для измерения цитотоксичности в отношении клеток-мишеней использовали XCELLigence

каждые 15 минут. Результаты (Фиг. 30) демонстрируют, что NG-601 и NG-602 приводят к значительно более быстрой цитотоксичности в отношении DLD зависимым от Т-клеток образом.

В аналогичном эксперименте оценивали способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать опухолевые клетки DLD в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток с использованием ЛДГ-анализа цитотоксичности. Клетки DLD высевали в 96-луночный планшет с U-образным дном в количестве 2×10^4 клеток/лунку и либо инфицировали EnAd в количестве 100 ppc, либо оставляли неинфицированными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 150 000 $CD3^+$ Т-клеток. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO^2, собирали супернатант и анализировали с использованием ЛДГ-анализа цитотоксичности через 0, 24, 48 и 72 часа после инфицирования. Результаты (Фиг. 31) демонстрируют, что NG-601 и NG-602 приводят к более быстрой цитотоксичности в отношении DLD зависимым от Т-клеток образом.

В качестве продолжения вышеописанного эксперимента с ЛДГ-анализом клетки также собирали через 0, 24, 48 и 96 часов после обработки, окрашивали антителами к CD45, CD69 и CD25 и анализировали проточной цитометрией для определения статуса активации $CD3^+$ Т-клеток. Результаты (Фиг. 32) демонстрируют, что EpCAM BiTE-экспрессирующие вирусы NG-601 и NG-602, но не EnAd или контрольные BiTE-экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, были способны индуцировать активацию Т-клеток с кинетикой, зависящей от промотора, используемого для экспрессии BiTE.

В другом эксперименте оценивали способность NG-601 убивать опухолевые клетки DLD при различной множественности инфицирования (MOI) в присутствии или отсутствии $CD3^+$ Т-клеток с использованием технологии xCELLigence. Клетки DLD высевали в 48-луночный E-планшет в количестве 2×10^4 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки либо инфицировали NG-601 при MOI (ppc) в диапазоне от 0,001 до 10, либо оставляли неинфицированными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 150 000 $CD3^+$ Т-клеток. Для измерения цитотоксичности клеток-мишеней использовали xCELLigence каждые 15 минут. Результаты (Фиг. 33) демонстрируют, что NG-601 приводит к более быстрой цитотоксичности DLD зависимым от Т-клеток образом при MOI всего 0,001.

В аналогичном эксперименте оценивали способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать опухолевые клетки SKOV в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток с использованием технологии xCELLigence. Клетки SKOV высевали в 48-луночный E-планшет в количестве 1×10^4 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO^2, затем клетки инфицировали EnAd (100 ppc), либо оставляли неинфицированными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 50000 $CD3^+$ Т-клеток. Для измерения цитотоксичности клеток-мишеней использовали xCELLigence каждые 15

минут. Результаты (Фиг. 34) свидетельствуют о том, что клетки SKOV устойчивы к EnAd-опосредованной цитотоксичности в течение периода этого исследования, однако NG-601 и NG-602 были способны индуцировать быстрый лизис клеток SKOV в присутствии $CD3^+$ Т-клеток.

В аналогичном эксперименте оценивали способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 убивать клетки SKOV в присутствии или в отсутствие $CD3^+$ Т-клеток с использованием ЛДГ-анализа цитотоксичности. Клетки SKOV высевали в 96-луночные планшеты с U-образным дном в количестве $2x10^4$ клеток/лунку и либо инфицировали EnAd (100 ppc), либо оставляли неинфицированными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 150 000 $CD3^+$ Т-клеток. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO2, собирали супернатант и анализировали с использованием ЛДГ-анализа цитотоксичности через 0, 24, 48 и 72 часа после инфицирования. Результаты (Фиг. 35) согласуются с предыдущими данными и позволяют предположить, что клетки SKOV устойчивы к EnAd-опосредованной цитотоксичности в течение этого периода времени, однако NG-601 и NG-602 способны индуцировать быстрый лизис клеток SKOV в присутствии $CD3^+$ Т-клеток.

В качестве продолжения вышеописанного эксперимента с ЛДГ-анализом клетки также собирали через 0, 24, 48 и 96 часов после обработки, окрашивали антителами к CD45, CD69 и CD25 и анализировали проточной цитометрией для определения статуса активации $CD3^+$ Т-клеток (Фиг. 36). Результаты показывают, что EpCAM BiTE-экспрессирующие вирусы NG-601 и NG-602, но не EnAd или контрольные BiTE-экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, были способны индуцировать активацию Т-клеток с кинетикой, зависящей от промотора, используемого для экспрессии BiTE.

В аналогичном эксперименте оценивали способность EnAd и NG-601, NG-602, NG-603 и NG-604 активировать $CD3^+$ Т-клетки, полученные от онкологических больных, из образца $CD3^+$ EpCAM-негативного первичного асцита. EpCAM-положительные клетки DLD высевали в количестве 1×10^4 клеток на лунку в 96-луночный U-образный планшет и совместно культивировали с 100000 асцитных клеток (без изменений после получения). Клетки инфицирования вирусными частицами в количестве 100 ppc, либо оставляли неинфицированными. После инкубации при 37°C в течение 48 часов собирали общую популяцию клеток и определяли уровень экспрессии CD25 на $CD3^+$ Т-клетках методом проточной цитометрии. Результаты (Фиг. 37) демонстрируют, что EpCAM BiTE-экспрессирующие вирусы NG-601 и NG-602, но не EnAd или контрольные BiTE-экспрессирующие вирусы NG-603 и NG-604, способны индуцировать активацию Т-клеток у полученных от пациентов $CD3^+$ Т-клеток.

Результаты показывают, что оба EpCAM BiTE вируса, NG-601 и NG-602, были способны индуцировать активацию Т-клеток и лизис клеток-мишеней, хотя кинетический профиль немного отличался в зависимости от используемого промотора.

Были получены видео в режиме таймлапс для наблюдения лизиса клеток-мишеней, опосредованного вирусами или Т-клетками, рекомбинантными EpCAM BiTE, EnAd, NG-603 или NG-605. Клетки NHDF окрашивали красителем CellTracker Orange CMTMR (Life Tech, № C2927), а Т-клетки $CD3^+$ окрашивали набором набор для определения пролиферации клеток CellTrace Violet Cell Proliferation (Life Tech, № C34557) в соответствии с протоколами производителя. Окрашенные NHDF высевали в 24-луночный планшет в количестве $7,5 \times 10^3$ клеток/лунку в совместной культуре с опухолевыми клетками DLD или SKOV в количестве $1,35 \times 10^4$. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2. Затем клетки обрабатывали 300 нг/мл EpCAM BiTE или инфицировали 100 ppc EnAd, NG-603 и NG-605 или оставляли необработанными. После двухчасовой инкубации в необходимые лунки добавляли 100000 окрашенных $CD3^+$ Т-клеток в дополнение к 1,5 мкМ реагента CellEvent Caspase 3-7 (Life Tech, № C10423). Видеоролики были получены на инвертированном микроскопе Nikon TE 2000-E Eclipse, при этом изображения получали каждые 15 минут в течение 96 часов. Кадры из видео показаны на Фиг. 28. Результаты показывают, что рекомбинантные EpCAM BiTE и NG-605 приводят к быстрому лизису клеток-мишеней как DLD, так и SKOV, но NHDF оставались незатронутыми.

Пример 16

В этом примере оценивали активацию аутологичных опухоль-ассоциированных лимфоцитов из FAP^+ первичного злокачественного асцита от больных раком вирусами EnAd, NG-603, NG-604, NG-605 и NG-606. Образцами пациентов, которые считались пригодными для дальнейшего анализа, были содержавшие $CD3^+$ Т-клетки и FAP^+ клетки.

В первом эксперименте неочищенные (то есть не измененные с момента получения) асцитные клетки от пациента высевали в количестве 250 000 клеток на лунку 96-луночного планшета с U-образным дном в 100% асцитной жидкости. Клетки инфицировали вирусами в количестве 100 ppc, а необработанные лунки служили отрицательным контролем. EnAd-CMV-GFP и EnAd-SA-GFP также были включены в эксперимент в качестве репортера для определения инфицирования и поздней стадии экспрессии вирусного гена, соответственно, и полученные микрофотографии показаны на Фиг.39. После инкубации при 37°C в течение 5 дней общую популяцию клеток собирали и определяли уровень экспрессии CD25 на $CD3^+$ Т-клетках (Фигура 40A). Общее количество клеток на лунку определяли используя микросферы Precision counting beads. Результаты показывают, что вирусы FAP BiTE NG-605 и NG-606 приводят к значительному увеличению активации Т-клеток опухоль-ассоциированными лимфоцитами.

В качестве продолжения эксперимента, описанного выше, собирали клетки из лунок-дубликатов и определяли количество эндогенных FAP^+ клеток методом проточной цитометрии. Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы

Precision counting beads. Результаты (Фиг. 40B) показывают, что NG-605 и NG-606 приводили к значительному уменьшению количества аутологичных FAP-экспрессирующих клеток в образцах асцита, что позволяет предположить, что некоторые FAP^+ клетки были убиты активированными Т-клетками.

Во втором эксперименте неочищенные (то есть не измененные после получения) асцитные клетки от больного раком высевали в количестве 250000 клеток на лунку 96-луночного планшета с U-образным дном либо в 100% асцитную жидкость, либо в среду с добавлением 1% человеческой сыворотки. Клетки инфицировали вирусами в количестве 100 ppc, а необработанные лунки служили отрицательным контролем. EnAd-CMV-GFP и EnAd-SA-GFP также были включены в качестве репортера для определения инфицирования и экспрессии вирусных генов на поздней стадии, соответственно, и полученные микрофотографии показаны на Фиг. 41. После инкубации при 37°C в течение 5 дней собирали общую популяцию клеток и определяли количество $CD3^+$ Т-клеток (Фигура 42) и уровень экспрессии CD25 на $CD3^+$ Т-клетках (Фигура 43). Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы Precision counting beads. Результаты показывают, что для этого пациента рекомбинантные FAP BiTE и NG-605, но не NG-606, приводили к значительному увеличению активации Т-клеток опухоль-ассоциированными лимфоцитами в средах. Ни один из вирусов не привел к активации в асцитной жидкости.

В качестве продолжения эксперимента, описанного выше, собирали клетки из лунок-дубликатов и определяли количество FAP^+ клеток методом проточной цитометрии (Фигура 44). Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы Precision counting beads. Результаты показывают, что рекомбинантные FAP BiTE и NG-605, но не NG-606, приводят к значительному снижению числа аутологичных FAP-экспрессирующих клеток в средах. Ни один из вирусов не привел к снижению количества FAP^+ клеток в асцитной жидкости.

Пример 17 - Материалы и методы

Клеточные линии

Клетки HEK293A, DLD, SKOV3, MCF7, A431, A549 и PC3 (ATCC) культивировали в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM, Sigma-Aldrich, Великобритания), а клетки CHO (ATCC) в среде Мемориального института Розуэлл-Парка (RPMI-1640, Sigma, Олдрич, Великобритания). В питательную среду добавляли 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, Великобритания) и 1% (об./об.) пенициллинп/стрептомицинп (10 мг/мл, Sigma-Aldrich), и клетки содержали в увлажненной атмосфере при 37°C и 5% CO_2. Для вирусного инфицирования и трансфекции вирусных плазмид клетки содержали в DMEM с добавлением 2% FBS. Для трансфекции

рекомбинантных плазмид BiTE клетки содержали в DMEM без FBS. Экспрессию EpCAM в линиях клеток-мишеней определяли проточной цитометрией.

Получение стабильных EpCAM-экспрессирующих клеточных линий

Белковая последовательность гена EpCAM была получена из базы данных NCBI (SEQ ID 28), и подвергнута обратной транскрипции для генерации кодирующей последовательности ДНК, которая была синтезирована Oxford Genetics Ltd (Оксфорд, Великобритания). Ген EpCAM клонировали в вектор pSF-Lenti стандартными методами клонирования, получая вектор pSF-Lenti-EpCAM. Клетки HEK293T трансфицировали с использованием Липофектамина 2000 лентивирусным вектором экспрессии EpCAM наряду с pSF-CMV-HIV-Gag-Pol, pSF-CMV-VSV-G, pSF-CMV-HIV-Rev (Oxford Genetics Ltd). Супернатанты, содержащие лентивирус, собирали через 48 часов и смешивали с полибреном (8 мкг/мл). Смесь лентивирус/полибрен добавляли к клеткам CHO и инкубировали при 37°C. На четвертый день супернатант заменяли средой, содержащей 7,5 мкг/мл пуромицина. Затем клонально отбирали стабильные варианты и определяли экспрессию EpCAM родительских клеточных линий или стабильно трансфицированного варианта окрашиванием EpCAM или изотопическим контрольным антителом и анализировали проточной цитометрией. Положительные клоны размножали и использовали в дальнейших экспериментах.

Получение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и выделение Т-клеток

МКПК выделяли центрифугированием в градиенте плотности (Boyum, 1968) из концентратов лейкоцитов цельной крови, полученных из NHS Blood and Transplant UK (Оксфорд, Великобритания). Кровь разбавляли 1:2 PBS и наслаивали на фиколл (1079 г/мл, Ficoll-Paque Plus, GE Healthcare) перед центрифугированием при 400 g в течение 30 минут при 22°C с длительным замедлением. После центрифугирования МКПК собирали и дважды промывали PBS (300 г в течение 10 минут при комнатной температуре) и ресуспендировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% FBS. CD3-положительные Т-клетки экстрагировали из МКПК путем деплеции не-CD3-клеток с использованием набора для выделения Т-клеток Pan T Cell Isolation Kit (Miltenyi Biotec, № 130-096-55) в соответствии с протоколом производителя. Для дальнейшей изоляции CD4- и CD8-положительных Т-клеток CD3-Т-клетки прошли еще один цикл очистки с использованием микросфер $CD4^+$ (Miltenyi Biotec, №130-045-101).

Обработка первичного асцита и плеврального выпота

Образцы первичного асцита злокачественного новообразования и плеврального выпота человека были получены из больницы Черчилля, больницы Оксфордского университета (Оксфорд, Великобритания) после информированного согласия пациентов с множественными признаками прогрессирующей карциномы, в том числе яичников, поджелудочной железы, молочной железы и легких. Эта работа была одобрена комитетом

по этике исследований Оксфордского центра исследований по гистопатологии. После получения клеточные и жидкие фракции были разделены, и жидкость использовали немедленно, или аликвоты хранили при -20°C для последующего анализа. Клеточную фракцию обрабатывали буфером для лизиса эритроцитов (Roche, Великобритания) в соответствии с инструкциями производителя. Количество и жизнеспособность клеток определяли окраской трипановым синим. Типы клеток, присутствующие в каждом образце, определяли окрашиванием антителами на EpCAM, EGFR, FAP, CD45, CD11b, CD56, CD3, CD4, CD8, PD1 и CTLA4 и анализировали проточной цитометрией. Для экспериментов по активации Т-клеток ex vivo и лизиса клеток-мишеней использовали свежие клетки и жидкость. В некоторых случаях адгезивные клетки пассировали в DMEM с добавлением 10% FBS и размножали для последующего использования.

Конструирование и получение BiTE

BiTE были получены путем объединения двух scFv различной специфичности гибким GS-линкером. Каждый scFv создавали путем объединения доменов VH и VL из родительских моноклональных антител с помощью линкера. Каждый BiTE обладал N-концевой сигнальной последовательностью легкой цепи иммуноглобулина (Ig) для секреции клетками млекопитающих и С-терминальной декагистидиновой аффинной меткой для детектирования и очистки. BiTE были сконструированы стандартными методами клонирования ДНК и вставлены в вектор экспрессии белка (pSFCMV-Amp) для экспрессии и секреции конститутивного белка, управляемой промотором цитомегаловируса (CMV). Плазмидную ДНК pSF-CMV-EpCAMBiTE или pSF-CMV-ControlBiTE трансфицировали в клетки HEK293A с использованием полиэтиленимина (PEI, линейный, MW 25000, Polysciences, США) при следующих условиях, к клеткам добавляли 55 мкг плазмидной ДНК:110 мкг PEI (соотношение ДНК:PEI 1:2 (мас./мас.), инкубировали при 37°C в течение 4 ч, затем заменяли свежей бессывороточной средой DMEM и дополнительно инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение 48 ч. Клетки трансфицировали параллельно pSF-CMV-GFP для гарантии эффективности трансфекции. Для сбора секретируемого белка супернатант трансфицированных клеток собирали и центрифугировали при 350 g, 4°C в течение 5 минут для удаления клеточных компонентов. Супернатанты были перенесены в Центробежный фильтр 10000 MWCO Amicon Ultra-15 (Millipore). После центрифугирования при 4750 g и 4°C объем ретентата регулировали проточной фильтрацией, чтобы получить в 50 раз более высокую концентрацию. Аликвоты концентрированного белка хранили при -80°C.

Получение BiTE-экспрессирующих EnAdenotucirev

Плазмиды pEnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-SA-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-CMV-ControlBiTE, pEnAd2.4-SA-ControlBiTE были получены путем прямой инсерции трансгенной кассеты, кодирующей EpCAM BiTE или контрольный BiTE в базовую плазмиду EnAd pEnAd2.4 с использованием технологии сборки Gibson. Трансгенная кассета содержала короткую

акцепторную сплайсинговую 5'-последовательность или экзогенный промотор CMV, за которым "справа" следовала последовательность кДНК EpCAM или контрольной BiTE и 3'-последовательность полиаденилирования. Схема вставленной трансгенной кассеты показана на Фиг. 18. Правильное конструирование плазмиды было подтверждено секвенированием ДНК. Плазмиды EnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-SA-EpCAMBiTE, pEnAd2.4-CMV-ControlBiTE и pEnAd2.4-SA-ControlBiTE были линеаризованы рестрикционным расщеплением ферментом AscI перед трансфекцией в клетках HEK293. Выработку вируса контролировали по наблюдению значительного цитопатического эффекта (CPE) в клеточном монослое. Как только наблюдался интенсивный CPE, вирус собирали из клеток HEK293A с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Отдельные вирусные клоны отбирали путем серийного разбавления собранного лизата и повторного инфицирования клеток HEK293A и сбора из лунок, содержащих отдельные бляшки. Серийные инфицирования клеток HEK293A проводили после того, как инфицирование достигало полного CPE, чтобы амплифицировать вирусный материал. После амплификации активного вирусного материла, вирусы очищали центрифугированием с двойным градиентом плотности хлорида цезия (бэндинг) для получения вирусного материла EnAd-CMVEpCAMBiTE, EnAd-SA-EpCAMBiTE, EnAd-CMV-ControlBiTE, EnAd-SA-ControlBiTE. Эти материлы титровали по TCID50 и с помощью анализа PicoGreen (Life Technologies), следуя инструкциям производителя.

Приготовление супернатантов

Чтобы оценить опосредованное BiTE высвобождение цитокинов, клетки DLD (20 000) высевали с 100 000 $CD3^+$ Т-клеток в 96-луночный планшет с плоским дном отдельно или с 2 нг/мкл EpCAM или контрольного BiTE. После 48 ч инкубации при 37°C и 5% CO_2 супернатанты собирали, компоненты клеток удаляли центрифугированием, и аликвоты хранили при -20°C. Для оценки экспрессии трансгена BiTE из рекомбинантных вирусов клетки HEK293A ($1x10^6$) или DLD ($1,2 x 10^6$) инфицировали EnAd-CMV-EpCAMBiTE, EnAd-SA-EpCAMBiTE, EnAd-CMVControlBiTE, EnAd-SA-ControlBiTE или EnAd в количестве 100 вч/клетку. Клетки культивировали в течение 72 часов, после чего цитопатический эффект (CPE) усиливался. Супернатанты собирали и центрифугировали в течение 5 мин, 300 г для удаления клеточного дебриса и хранили при -20°C для последующего анализа.

Иммуноблоттинг

Для измерения концентрации рекомбинантного BiTE, полученного в результате трансфекций плазмиды использовали дот-блоттинг. Готовили двукратные серийные разведения каждого BiTE и стандарта белка (10 x His-меченого (C-конец) катепсина D человека, Biolegend, № 556704). Молярная концентрация стандарта белка была отрегулирована так, чтобы представлять концентрацию BiTE 100 мкг/мл. Два мкл каждого образца и стандарта белка наносили непосредственно на нитроцеллюлозную мембрану.

Мембрану высушивали на воздухе, блокировали и зондировали антителом α-6xHis (C-конец) (1: 5000, клон 3D5, Invitrogen, Великобритания, № 46-0693) для обнаружения белков, с меткой His на C-конце, с последующим промыванием и инкубацией с вторичным анти-мышиным антителом (1:10000, Dako, № P0161) и детектированием с помощью субстрата SuperSignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Fisher, № 34075) в соответствии с инструкциями производителя. Супернатанты инфицированных вирусом клеток HEK293A анализировали вестерн-блоттингом на экспрессию BiTE. Супернатанты фракционировали с помощью SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозную мембрану в соответствии с протоколами производителя (Bio-Rad). Далее мембраны обрабатывали идентично протоколу дот-блоттинга, описанному выше.

Твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА)

Для оценки связывания EpCAM готовили планшеты для ИФА путем покрытия в течение ночи при 4°C человеческим белком EpCAM/TROP-1 (50 нг/лунку, Sino Biological Inc, № 10694-H02H-50). Планшеты блокировали в течение 1 часа при температуре окружающей среды 5% BSA с последующей инкубацией с разбавленными супернатантами HEK293A, трансфицированных EpCAM BiTE, Control BiTE и пустым pSF-CMV вектором (2 часа, комнатная температура). Планшеты трижды промывали PBS-T и затем после каждого последующего этапа связывания. Планшеты инкубировали с анти-His антителом (C-конец) (1:5000, клон 3D5, № 46-0693, Invitrogen, Великобритания) в течение 1 часа, при комнатной температуре, а затем с HRP-конъюгированным анти-мышиным-Fc (1:1000 в PBS/5% молока, Dako) в течение 1 ч при комнатной температуре. Детектирование HRP проводили с использованием 3.3.5.5'-тераметилэтилендиамина (TMB, Thermo-Fisher), а для прекращения реакции использовали стоп-раствор. Поглощение на 450 нм измеряли на планшет-ридере Wallac 1420 (Perkin Elmer).

Проточная цитометрия

Анализ проточной цитометрией проводили на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences), и обрабатывали данные с помощью программного обеспечения FlowJo v10.0.7r2 (TreeStar Inc., США). Для классификации различных клеточных популяций использовали антитела, специфичные к CD45 (HI30, Biolegend), CD11b (ICRF44, Biolegend), EpCAM (9C4, Biolegend) и FAP (427819, R&D Systems). Для анализа популяций Т-клеток использовались следующие клоны антител, связанные с различными флуорофорами: CD69 (FN50, Biolegend), CD25 (BC96, Biolegend), IFNγ (4S.B3, Biolegend), антитело αCD107a (H4A3, Biolegend), CD3 (HIT3a, Biolegend), CD4 (OKT4, Biolegend), CD8a (HIT8a, Biolegend), PD1 (H4A3, Biolegend). В каждом случае использовали соответствующее изотипическое контрольное антитело.

Характеристика активации Т-клеток человека

Уровни экспрессии CD69 и CD25

Способность рекомбинантных EpCAM BiTE вирусов или EpCAM BiTE вирусов индуцировать активацию Т-клеток оценивали по поверхностной экспрессии CD69 и CD25. CD3 клетки человека (75000 клеток/лунку в 96-луночных планшетах с плоским дном) из образцов МКПК или асцита культивировали отдельно или с клетками-мишенями DLD, SKOV, CHO, CHOEpCAM или из асцита (15000) в присутствии только среды, EpCAM или контрольного BiTE белка (2 нг/мкл) или рекомбинантного вируса (100 вч/клетку). В некоторых случаях добавляли анти-PD1 антитело (Invivogen, № hpd1ni-mab7) в конечной концентрации 2,5 мкг/мл. Клетки CD3 инкубировали с микросферами CD3/CD28 Dynabeads (Thermo Fisher, № 11131D) в качестве положительного контроля для активации Т-клеток. Клетки культивировали в течение 24 ч при 37°C, если не указано иное, и затем собирали с помощью ферментативного буфера для диссоциации клеток (Gibco, № 13151014). Все клетки окрашивали антителами на поверхностную экспрессию CD69, CD25, CD3, CD4 или CD8 и анализировали проточной цитометрией. Влияние асцитной жидкости на активацию Т-клеток (CD69, CD25) исследовали поликлональной активацией CD3-очищенных МКПК (100000) путем инкубации с иммобилизованным на чашке анти-CD3 антителом (7,5 мкг/мл, HIT3a, Biolegend, № 300313) в RPMI-1640 или жидкостях, выделенных из образцов асцита злокачественного новообразования.

Экспрессия IFNγ

Способность EpCAM BiTE индуцировать активность Т-клеток оценивали по экспрессии IFNγ, с помощью совместного культивирования Т-клеток в течение 6 часов с клетками DLD (200 000 CD3 клеток/лунку, 40000 DLD клеток/лунку 96- луночного планшета с плоским дном) и 2 нг/мкл рекомбинантного EpCAM или контрольного BiTE. В качестве положительного контроля Т-клетки стимулировали растворимым коктейлем для активации клеток PMA/иономицин (Biolegend, № 423301). Брефельдин А (GolgiPlug, BD Biosciences) добавляли в культуральную среду за 5 ч до сбора урожая, после чего $CD3^+$ Т-клетки собирали и внутриклеточно окрашивали на экспрессию IFNγ и анализировали с помощью проточной цитометрии.

Пролиферация Т-клеток

Для изучения пролиферации Т-клеток 100 000 меченных CFSE (набор CellTrace CFSE, Invitrogen, № C34554) $CD3^+$ Т-клеток инкубировали с 20000 клеток DLD в 96-луночном планшете, с 2 нг/мкл EpCAM или контрольного BiTE. Через пять дней после совместного культивирования клетки окрашивали на CD3, CD4 или CD8, и измеряли CFSE-флуоресценцию жизнеспособных $CD3^+$ Т-клеток с помощью проточной цитометрии, с нормализованным общим количеством клеток, с использованием микросфер Precision counting beads (5000/лунку, Biolegend, № 424902). Данные по флуоресценции анализировали и строили модель с помощью функции аппроксимации пролиферации

программного обеспечения FlowJo v7.6.5. Данные представлены в виде процента исходных клеток, которые вошли в цикл пролиферации (% разделившихся) или среднего числа делений клеток, которые претерпела клетка в исходной популяции (индекс деления).

Дегрануляция CD107a

Клетки DLD (15 000 клеток/лунку) совместно культивировали с 75 000 Т-клеток $CD3^+$ в 96-луночном планшете с плоским дном в присутствии одной среды или 2 нг/мкл контрольного BiTE или EpCAM BiTE. αCD107a или изотипические контрольные антитела добавляли непосредственно в культуральную среду. Монензин (GolgiStop, BD Biosciences) добавляли через 1 час инкубации при 37°C и 5% CO_2, а затем выполняли дальнейшую инкубацию в течение 5 часов. Затем клетки собирали, окрашивали на наличие CD3, CD4 или CD8 и анализировали проточной цитометрией.

Высвобождение цитокинов

Количество цитокинов в супернатантах, собранных из культур DLD/МКПК или клеток плеврального выпота, определяли с использованием панели LEGENDplex Human T Helper Cytokine (Biolegend, № 740001) и проточной цитометрии, следуя инструкциям производителя. Цитокины, включенные в анализ: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IFNγ и TNFα.

Анализ цитотоксичности в отношении клеток-мишеней in vitro

Цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, опосредованную рекомбинантным BiTE или вирусами, оценивали с помощью высвобождения ЛДГ или анализа MTS. Клетки-мишени (DLD, SKOV, HT-29, A431, A549, PC3, CHO, CHO-EpCAM) совместно культивировали с Т-клетками CD3, CD4 или CD8 (E:T 5:1) в 96-луночном планшете с плоским дном в присутствии только среды, разбавленных супернатантов или вируса (100 вч/клетку). После 24 ч совместного культивирования (если не указано иное) собирали супернатанты и клетки и определяли цитотоксичность с помощью ЛДГ-анализа (CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay, Promega, № G1780) или анализа жизнеспособности MTS (CellTiter 96, Cell Proliferation Assay, Promega, № G3580) согласно инструкциям производителя. Количество BiTE, продуцируемого из инфицированных вирусом DLD клеток, определяли путем сравнения цитотоксичности, индуцированной разбавленными вирусными супернатантами, с цитотоксичностью стандартной кривой, полученной с использованием рекомбинантного BiTE.

Для оценки онколитической активности вирусов клетки DLD высевали в 96-луночный планшет (25000 клеток/лунку) в течение 18 часов при 37°C и 5% CO2, затем инфицировали нарастающим числом вч/клетку (5-кратное серийное разведение, от 100 до $5{,}12x10^{-5}$ вч/клетку) или оставляли неинфицированными. Цитотоксичность DLD измеряли на 5 день с помощью MTS анализа жизнеспособности. Строили кривые дозозависимости и определяли IC50 с использованием четырехпараметрической нелинейной модели

аппроксимации, интегрированной в программное обеспечение Prism 7 (GraphPad Software). Жизнеспособность клеток контролировали в режиме реального времени с использованием технологии xCELLigence RTCA DP (Acea Biosciences). Клетки DLD, SKOV3 или MCF7 высевали в 48-луночный E-планшет в количестве 12000 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 18 ч, 37°C, 5% CO_2, затем клетки обрабатывали BiTE (2 нг/мкл) или инфицировали вирусом (100 вч/клетку) или оставляли необработанными. Через два часа после инфицирования в необходимые лунки добавляли 75 000 клеток $CD3^+$. Импеданс клеток измеряли каждые 15 минут в течение периода до 160 часов. Для анализов цитотоксичности ex vivo неочищенные клетки из образцов асцита или плеврального выпота ресуспендировали в асцитной жидкости и высевали (1,5 x10^5/лунку) в 96-луночные планшеты с плоским дном. После инкубации в течение указанной продолжительности при 37°C, 5% CO_2, супернатанты анализировали с помощью ЛДГ-анализа, или все клетки собирали с помощью буфера для диссоциации клеток, окрашивали на наличие CD3, CD25 и EpCAM и анализировали с помощью проточной цитометрии. Для экспериментов по блокированию PD1 было включено анти-PD1 антитело (2,5 мкг/мл, Invivogen, № hpd1ni-mab7).

Репликация вирусного генома и кПЦР

Способность EnAd-CMV-EpCAMBiTE, EnAd-SA-EpCAMBiTE, EnAd-CMV-ControlBiTE, EnAd-SAControlBiTE или EnAd к репликации их геномов анализировали с помощью посева клеток DLD в 24-луночный планшет (150 000 клеток/лунку) в течение 18 часов, 37°C, 5% CO_2, перед инфицированием вирусом в количестве 100 вч/клетку. Клетки из лунок собирали через 24 и 72 ч после инфицирования и очищали ДНК с помощью мини-набора для выделения геномной ДНК PureLink (Invitrogen, № K182001) в соответствии с протоколом производителя. Общее содержание вирусных геномов определяли количественно с помощью кПЦР против гексона EnAd с использованием наборов специфичных праймеров-зондов (праймеры: TACATGCACATCGCCGGA/CGGGCGAACTGCACCA, зонд: CCGGACTCAGGTACTCCGAAGCATCCT).

Микроскопия

Изображения по методу светлого поля и в флуоресцентном свете получали на микроскопе Zeiss Axiovert 25. Были сняты видеоролики в режиме таймлапс для наблюдения лизиса клеток-мишеней, опосредованного вирусами или Т-клетками, с помощью EnAd или EnAd-CMVEpCAMBiTE. Неинфицированные клетками были использованы в качестве отрицательного контроля. Клетки NHDF окрашивали красителем CellTracker Orange CMTMR (Life Technologies, № C2927), а клетки $CD3^+$ окрашивали набором CellTrace Violet Cell Proliferation (Life Technologies, № C34557) в соответствии с протоколами производителя. Окрашенные NHDF высевали в 24-луночный планшет в количестве 7500 клеток/лунку в сокультуре со SKOV3 в количестве 13 500 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение

18 ч, 37°C, 5% CO_2. Затем клетки обрабатывали 300 нг/мл EpCAM BiTE или инфицировали 100 вч/клетку EnAd или EnAd2.4-CMV-EpCAMBiTE или оставляли необработанными. После 2 ч инкубации в необходимые лунки добавляли 100000 окрашенных $CD3^+$ в дополнение к 1,5 мкМ реагента CellEvent Caspase 3-7 (Life Technologies, № C10423). Изображения были получены на инвертированном микроскопе Nikon TE 2000-E Eclipse (10-кратный оптический объектив) с интервалами 15 минут, охватывающими период 96 часов. Видеоролики в режиме таймлапс (12 кадров в секунду) были созданы с использованием программного обеспечения ImageJ.

Статистика

Во всех случаях, когда сравнивались более двух экспериментальных условий, статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа на основе ретроспективного критерия Тьюки. Все данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение. Используемые уровни значимости составляли P = 0,01-0,05 (*), 0,001-0,01 (**), 0,0001-0,001 (***). Все эксперименты in vitro проводили в трех повторностях, если не указано иное.

Пример 18 - Получение и производство BiTE, нацеленного на EpCAM

BiTE, нацеленный на EpCAM, был сконструирован путем соединения двух scFv, специфичных в отношении CD3ε и EpCAM, с гибким глицин-сериновым (GS) линкером. Также был произведен контрольный BiTE, распознающий CD3ε и нерелевантный антиген (филаментный гемагглютинин адгезин (FHA) Bordetella pertussis). Оба BiTE были сконструированы так, чтобы содержать N-концевую сигнальную последовательность для секреции млекопитающими и C-концевую декагистидиновую аффинную метку для обнаружения и очистки (Фиг. 45A). Чтобы охарактеризовать функциональность рекомбинантных BiTE, их клонировали в векторы экспрессии под контролем транскрипции немедленно-раннего промотора CMV (pSF-CMV-EpCAMBiTE и pSF-CMV-ControlBiTE, соответственно).

Адгезивные клетки HEK293 (HEK293A) трансфицировали векторами экспрессии, а супернатанты собирали и концентрировали в 50 раз для дальнейшего анализа. Для оценки количества произведенного BiTE образцы серийно разводили и оценивали, используя анти-His, в анализе дот-блоттинга, используя меченый декагистидином катепсин D в качестве стандарта. Таким образом можно было оценить, что уровень BiTE, продуцируемых в супернатанте, составляет приблизительно 20 мкг/мл через 48 ч после трансфекции ($1,8x10^7$ клеток HEK293A) (Фигура 46A). Специфичное связывание EpCAM BiTE, но не контрольного BiTE, с рекомбинантным белком EpCAM было продемонстрировано с помощью ИФА (Фигура 46B).

Пример 19 - Характеристика активации Т-клеток человека рекомбинантным EpCAM BiTE

Способность рекомбинантного белка EpCAM BiTE активировать Т-клетки, полученные из МКПК, оценивали путем добавления нестимулированных первичных $CD3^+$ клеток человека в культуру клеток колоректальной карциномы DLD человека, которые, как известно, экспрессируют EpCAM на своей поверхности (Karlsson et al, 2008). Добавление 2,5 нг/мл EpCAM BiTE (в качестве супернатанта из трансдуцированных клеток HEK293A) привело к значительному повышению маркеров активации Т-клеток CD69 и CD25 (Фиг. 45B и C), тогда как контрольный BiTE не оказывал эффекта.

Воздействие EpCAM BiTE на CD3 клетки в отсутствие опухолевых клеток дало очень умеренное повышение CD69 и CD25, и это показывает, что опосредованная антителами кластеризация CD3 необходима для полной активации этим связыванием анти-CD3. Т-клетки, стимулированные EpCAM BiTE в присутствии опухолевых клеток, также показали значительное повышение выработки гамма-интерферона (Фиг. 45D) и пролиферации клеток (Фиг. 45E), тогда как контрольный BiTE не оказывал эффекта. Цель активации Т-клеток заключается в том, чтобы вызвать опосредованную дегрануляцией цитотоксичность, и экспрессия поверхностного CD107a/LAMP1 (указывающая на дегрануляцию, Aktas et al.) была сильно повышена воздействием EpCAM BiTE, но не контроля (Фиг. 45F).

Высвобождение цитокинов после EpCAM BiTE-опосредованной активации Т-клеток, полученных из МКПК, в присутствии клеток DLD было охарактеризовано с помощью проточной цитометрии с использованием набора микросфер для определения цитокинов. Как и прежде, контрольный BiTE проявлял небольшую активность, хотя EpCAM BiTE вызывал высвобождение нескольких цитокинов, включая высокие уровни IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, гамма-интерферона и TNF (Фиг. 45G). Выработка IL-2, гамма-интерферона и TNF обычно ассоциирована с Th1-ответом, тогда как IL-6 и IL-10 чаще связаны с Th2-ответом (Mosmann & Sad, 1996).

Пример 20 - Специфичность рекомбинантных EpCAM BiTE

Большинство эпителиальных клеток человека экспрессируют EpCAM, поэтому для оценки того, является ли эффект EpCAM BiTE антиген-специфичным, были сконструированы клетки яичника китайского хомяка (клетки CHO) с использованием лентивирусного вектора для экспрессии человеческого EpCAM на их поверхности. В присутствии EpCAM BiTE и CHO-EpCAM клеток экзогенно добавленные Т-клетки, полученные из МКПК, показали сильную активацию (оцениваемую по экспрессии CD25, см. Фигуру 47A) и ассоциированную цитотоксичность (Фигура 47B), которая не наблюдалась у родительских

контрольных клеток CHO или контрольных BiTE. Это указывает на то, что цитотоксичность EpCAM BiTE является антигенспецифичной.

Затем мы оценили, может ли EpCAM BiTE убивать ряд опухолевых клеток и зависит ли уровень наблюдаемой цитотоксичности, опосредованной EpCAM BiTE, от плотности экспрессии EpCAM. Цитотоксичность Т-клеток в присутствии EpCAM BiTE измеряли в шести различных клеточных линиях карциномы, причем наибольшая цитотоксичность наблюдалась в DLD и A431, а наименьшая в A549 и PC3 (Фигура 47C). Это показало слабую ассоциацию с поверхностными уровнями EpCAM (определенными с помощью проточной цитометрии), причем клетки A549 и PC3 показали самые низкие уровни, а DLD - самые высокие (Фиг. 47D). Это говорит о том, что наличие и уровень экспрессии EpCAM действительно влияют на степень цитотоксичности, хотя другие факторы (возможно, внутренняя устойчивость клеток к гранзим-опосредованному апоптозу) также играют роль в определении общего уровня уничтожения клеток.

Пример 21 - BiTE-опосредованная активация субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток

Чтобы определить, какие типы Т-клеток активируются EpCAM BiTE, полученные из МКПК Т-клетки инкубировали с клетками DLD и активировали с использованием BiTE, а затем выполняли анализ проточной цитометрией. Как $CD4^+$, так и $CD8^+$ клетки демонстрировали высокие уровни экспрессии CD69 и CD25 (Фигура 49A), хотя процент активированных CD4 клеток, как правило, был немного выше. Опосредованную EpCAM BiTE пролиферацию Т-клеток оценивали с использованием окрашивания CFSE (Фигура 49B) и дегрануляции по экспрессии CD197a/LAMP1 (Фигура 49C), и как и в предыдущем примере наблюдали сходные уровни активации как для $CD4^+$, так и для $CD8^+$ клеток. Наконец, уровни цитотоксичности в отношении опухолевых клеток сравнивали с использованием EpCAM BiTE для активации очищенных субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$. Все препараты Т-клеток показали одинаковую цитотоксичность (Фиг. 49D), показывая, что как $CD4^+$, так и $CD8^+$ клетки могут вносить вклад в наблюдаемую BiTE-опосредованную цитотоксичность.

Пример 22 - Экспрессия EpCAM BiTE из онколитического аденовируса, EnAdenotucirev

EnAdenotucirev (EnAd) представляет собой онколитический аденовирус, химеру аденовируса группы B типа 11 и типа 3 с мозаичной областью E2B, почти полной делецией E3 и меньшей делецией E4, локализованной на E4orf4 (Kuhn 2008). В настоящее время этот вирус проходит несколько клинических испытаний ранних фаз для лечения рака, сочетая в себе хорошую системную фармакокинетику и многообещающую клиническую активность с возможностью кодировать и экспрессировать трансгены (Calvo 2014, Boni 2014). EpCAM BiTE был закодирован в EnAd непосредственно "справа" от гена фибера, с помощью челночного вектора, вставленного в основную цепь вируса сборкой методом Гибсона (Фиг.

18). BiTE был помещен либо под транскрипционным контролем немедленно-раннего промотора CMV (EnAd-CMV-EpCAM BiTE), либо был помещен "справа" от сайта акцептора сплайсинга для главного позднего промотора аденовируса (MLP; EnAd-SA-EpCAM BiTE). В первой конфигурации BiTE должен быть экспрессирован всякий раз, когда вирус успешно заражает клетку, тогда как экспрессия с сайта акцептор сплайсинга MLP будет происходить только тогда, когда MLP активируется в клетках, которые являются пермиссивными для репликации вируса. Также был введен контрольный BiTE (распознающий CD3 и FHA) для создания двух соответствующих контрольных вирусов.

Вирусы были клонированы, восстановлены в клетках HEK293A, после чего большую партию каждого из них готовили в сосуде HYPERFlask и дважды очищали с помощью бэндинга хлоридом цезия. Инфицирование DLD родительским EnAd и рекомбинантными вирусами BiTE дало одинаковые количества вирусных геномов (по данным измерения с помощью кПЦР) во всех протестированных временных точках, что указывает на то, что трансген BiTE не влияет на кинетику репликации вируса (Фиг. 51A). Затем мы исследовали репликационные и онколитические свойства вирусов в отсутствие Т-клеток человека. Клетки DLD инфицировали партиями вируса с нарастающими количествами вирусных частиц (вч)/клетку, и цитотоксичность измеряли MTS анализом на 5-й день. Все рекомбинантные вирусы, включая вирусы с EpCAM и контрольными BiTE, регулируемые промотором CMV или акцептором сплайсинга, показали цитотоксическую активность, неотличимую от родительского вируса, показывая, что генетическая модификация не изменила внутреннюю онколитическую активность вируса (Фиг. 51B).

Чтобы оценить экспрессию и секрецию BiTE, использовали экспрессирующие BiTE вирусы EnAd для заражения клеток HEK293A, а супернатанты через 72 часов исследовали вестерн-блоттингом с использованием анти-His антитела. Как показано на Фигуре 51C, все четыре вируса (два экспрессирующих контрольный BiTE и два экспрессирующих EpCAM BiTE) демонстрировали одинаковые уровни BiTE, секретируемого в супернатант.

Пример 23 - Избирательное уничтожение EpCAM-положительных клеток с помощью продуцируемого вирусом EpCAM BiTE

Супернатанты из EnAd-EpCAM BiTE-инфицированных клеток HEK293A добавляли в культуры клеток CHO и CHO-EpCAM либо с Т-клетками, полученными из МКПК, либо без них; активацию Т-клеток и цитотоксичность в отношении клеток CHO/CHO-EpCAM измеряли через 24 часа. В случае клеток CHO не наблюдалось ни увеличения экспрессии CD25 в Т-клетках (Фигура 51D), ни какой-либо цитотоксичности при любой обработке (Фигура 51E). Однако Т-клетки, инкубированные с клетками CHO-EpCAM, показали значительное увеличение экспрессии CD25 при использовании супернатантов из клеток HEK293A, которые были инфицированы вирусами EnAd-CMV-EpCAM BiTE или EnAd-SA-

EpCAM BiTE (Фиг. 51D). Как и ожидалось, это трансформировалось в избирательную цитотоксичность в отношении клеток CHO-EpCAM, только когда Т-клетки были добавлены в присутствии супернатанта из клеток 293A, которые были инфицированы вирусами EnAd-CMV-EpCAM BiTE или EnAd-SA-EpCAM BiTE (Фиг. 51E). Важно отметить, что цитотоксичность отсутствовала в отсутствие Т-клеток или при использовании супернатантов из HEK293A, когда клетки были инфицированы EnAd, экспрессирующим контрольный BiTE.

Пример 24 - Превосходная цитотоксичность EnAd, экспрессирующего EpCAM BiTE

EnAd быстро убивает большинство клеток карциномы непосредственным онколизом (Kuhn 2008), хотя некоторые клетки, в частности клетки карциномы яичника SKOV3, частично устойчивы и убиваются медленнее. Поэтому мы пришли к выводу, что последствия вооружения вируса End для секреции EpCAM BiTE, ведущего к цитотоксической активации Т-клеток, могут быть особенно очевидны в клетках SKOV3. Поэтому клетки были подвергнуты воздействию вируса (100 вч/клетку) через 24 часа после посева, и гибель клеток контролировали системой xCELLigence. Полученные из МКПК Т-клетки добавляли (или не добавляли) к культуре клеток SKOV3 через 2 часа. В отсутствие Т-клеток опухолевые клетки росли в течение приблизительно 72 часов (что проявляется в увеличении сигнала клеточного индекса на Фиг. 53A), но затем рост клеток достигал плато и оставался стабильным, независимо от инфицирования вирусом, вплоть до истечения, по меньшей мере, 160 часов). Все протестированные вирусы, включая родительский EnAd, не вызывали заметной цитотоксичности в отношении клеток-мишеней в течение времени измерений. Однако при совместном культивировании с Т-клетками, полученными из МКПК, вирусы, вооруженные как CMV, так и SA-EpCAM BiTE, индуцировали быстрый лизис SKOV3, причем CMV индуцировал лизис в течение 16 часов, а SA - в течение 44 часов после добавления Т-клеток (Фиг. 53B). Важно, что родительский EnAd или неспецифичные контрольные вирусы BiTE не продемонстрировали лизиса клеток-мишеней за этот период времени даже с добавлением Т-клеток. Этот результат был подтвержден ЛДГ-анализом, в котором были созданы со-культуры, идентичные вышеуказанным, с измерением цитотоксичности через 24, 48 и 96 ч после инфицирования (Фиг. 48). Эти результаты подтверждаются аналогичными результатами в клетках DLD, в которых вирусы, экспрессирующие EpCAM BiTE, индуцировали цитотоксичность значительно быстрее, чем контрольные BiTE вирусы (Фиг. 50A+B).

Чтобы подтвердить, что цитотоксичность клеток-мишеней опосредуется активацией Т-клеток, CD3 клетки собирали в каждый момент времени и определяли статус активации по экспрессии CD69 и CD25, демонстрируя кинетику экспрессии, сходную с наблюдаемой для цитотоксичности (Фиг. 53C и D, Фиг. 50C и D). Приблизительное количество EpCAM BiTE, вырабатываемого из инфицированных клеток DLD, определяли путем сравнения

цитотоксичности (Abs490), индуцированной супернатантами инфицированных DLD, с цитотоксичностью, индуцированной известными количествами рекомбинантного BiTE (то есть создавая стандартную кривую (Abs490)). DLD в сокультуре с CD3-очищенными МКПК (1:5) инкубировали с рекомбинантным BiTE (Фигура 50E) или инфицированным супернатантом DLD (Фигура 50F), и измеряли высвобождение ЛДГ через 24 ч. Это позволило нам определить, что EpCAM BiTE вырабатывался в количестве 165 мкг и 50 мкг на миллион DLD для EnAd-CMV-EpCAMBiTE и EnAd-SAEpCAMBiTE, соответственно. EC50 для EpCAM BiTE составляет 7,4 нг/мл (Фиг. 50E и F), и поэтому EpCAM BiTE вырабатывается рекомбинантным вирусом на уровнях, которые могут достигать терапевтических доз.

Цитотоксичность EnAd, экспрессирующего EpCAM BiTE, визуализировали с помощью видеомикроскопии в режиме тайм-лапс. Опухолевые клетки SKOV3 (без метки) совместно инкубировали с нормальными человеческими фибробластами (EpCAM-негативными, помеченными красным, служащими нецелевыми контрольными клетками) и производными от МКПК Т-клетками (помеченными синим) в присутствии окрашивания каспазой (реагент CellEvent Caspase 3-7 образует зеленое пятно при активации каспаз). Как и в предыдущем примере, комбинация EnAd, экспрессирующего EpCAM BiTE, в сочетании с экзогенными Т-клетками дала исключительно высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток SKOV3, которые демонстрировали сильную индукцию апоптоза при инфицировании EnAd-CMV-EpCAMBiTE, но не родительским EnAd. Важно, что EpCAM-отрицательные NHDF в совместной культуре оставались жизнеспособными на протяжении всего процесса. Репрезентативные флуоресцентные изображения в разные моменты времени из видео с клетками SKOV3 показаны на Фиг. 53E. Также приведены видео в режиме тайм-лапс, показывающие клетки DLD (которые по своей природе более чувствительны к вирусу), сокультивируемые с NHDF.

Пример 25 - EpCAM BiTE может преодолевать иммуносупрессию, активировать эндогенные Т-клетки и убивать эндогенные опухолевые клетки в перитонеальном асците злокачественного новообразования

Три клинических образца перитонеального асцита злокачественного новообразования, содержащие EpCAM-положительные опухолевые клетки и первичные фибробласты (в качестве контроля, не экспрессирующие EpCAM клетки), размножали ex vivo, и смешанные популяции первичных клеток инкубировали с Т-клетками, полученными из МКПК, а затем обрабатывали свободными BiTE или 100 вч/клетку EnAd-EpCAMBiTE в культуральной среде. Через 72 часа уровень EpCAM-положительных клеток-мишеней (Фигура 55A) или нецелевых FAP-положительных фибробластов (Фигура 55B) измеряли с помощью проточной цитометрии. Активацию Т-клеток анализировали путем измерения экспрессии CD25 (Фигура 55C). Свободные EpCAM BiTE и EpCAM BiTE-экспрессирующие вирусы

индуцировали активацию Т-клеток, что приводило к деплеции EpCAM-положительных опухолевых клеток, при этом первичные FAP-положительные (EpCAM-негативные) фибробласты не демонстрировали изменений в количестве. Это наблюдалось во всех образцах пациентов, и ни один из других препаратов не показал каких-либо существенных эффектов. Это показывает, что EpCAM BiTE (или кодирующий его онколитический вирус) может опосредовать активацию и селективную цитотоксичность Т-клеток, полученных из МКПК, в отношении опухолевых клеток асцита яичников человека.

Экссудаты злокачественных новообразований, вероятно, представляют собой среду потенциальной иммунной толерантности с подавленными иммунными реакциями, обычно наблюдаемыми у пациентов с поздней стадией метастатического рака. Чтобы проверить эту гипотезу, мы поликлонально стимулировали полученные из МКПК Т-клетки анти-CD3-антителами в культуральных средах или в присутствии 100% асцитной жидкости у пяти пациентов со злокачественными новообразованиями брюшной полости. В то время как в среде RPMI анти-CD3-антитело давало приблизительно 50% Т-клеток, положительных как по CD25, так и по CD69, присутствие асцитной жидкости, по-видимому, ослабляло активацию Т-клеток, что проявлялось снижением опосредованного антителами повышения экспрессии CD69/CD25, и это было особенно заметно для жидкости пациента № 2 (Фиг. 56A). Это подтверждает наше мнение о том, что компоненты асцитной жидкости могут оказывать иммуносупрессивное или вызывающее толерантность воздействие. Однако это ослабление в увеличении маркеров активации не коррелировало с подавлением дегрануляции Т-клеток, при экстернализации CD107a в асцитической жидкости, сходной с таковой в культуральной среде (Фиг. 56B). Отсюда следует, что BiTE могут быть способны обойти ассоциированные с опухолевым микроокружением механизмы иммуносупрессии Т-клеток (Nakamura & Smyth, 2016).

Поэтому мы исследовали способность производных из МКПК Т-клеток и EpCAM BiTE опосредовать цитотоксичность клеток-мишеней в присутствии иммунодепрессивной асцитной жидкости. Т-клетки, инкубированные с асцитной жидкостью 1 и 2, индуцировали лизис линии клеток MCF7 аденокарциномы молочной железы человека, сходный с лизисом в культуральной среде RPMI (измерено с использованием xCELLigence), хотя цитотоксичность показала задержку приблизительно 8 ч в присутствии асцитной жидкости пациента № 2 (Фиг. 56C). В дополнение к наличию иммуносупрессивной жидкости и опухолевых клеток асцит содержит опухоль-ассоциированные лимфоциты и поддерживающие клетки опухолевой стромы, что дает уникальную опухолеподобную модельную систему для тестирования BiTE-опосредованной активации эндогенных Т-клеток, полученных от пациента. После 24-часовой инкубации всех эндогенных клеток и асцитной жидкости со свободным рекомбинантным BiTE оценивали активацию Т-клеток пациента (Фиг. 56D). В этой важной с клинической точки зрения обстановке EpCAM BiTE

(но не контрольный аналог) индуцировал экспрессию CD69 и CD25, хотя CD25 - на более низких уровнях, когда эксперимент проводили в 100% асцитной жидкости, в не в простой среде. Эти данные свидетельствуют, что EpCAM BiTE способен преодолеть, по меньшей мере, некоторые из иммуносупрессивных эффектов перитонеальной асцитной жидкости для активации эндогенных Т-клеток. Цитотоксичность оценивали путем измерения высвобождения ЛДГ, и BiTE вызывал значительный рост как при проведении эксперимента в среде, как и в 100% асцитной жидкости. Это указывает на то, что некоторые из асцитных клеток были убиты опосредованной BiTE цитотоксичностью, хотя, учитывая множественные типы клеток, присутствующие в первичном асците, невозможно определить, какая часть опухолевых клеток погибает.

Пример 26 - EnAd, экспрессирующий EpCAM BiTE, может активировать эндогенные Т-клетки для уничтожения эндогенных опухолевых клеток в плевральных экссудатах злокачественных новообразований

Чтобы изучить влияние EpCAM BiTE-экспрессирующих вирусов в другой с клинической точки зрения обстановке, мы получили несколько образцов плевральных экссудатов от пациентов с различными злокачественными новообразованиями. При первоначальном скрининге (пример показан на Фиг. 52) подходящими для дальнейшего анализа образцами были сочтены образцы, содержащие CD3 и EpCAM-положительные клетки. Мы также оценили экспрессию PD1 эндогенными Т-клетками после их первоначального выделения, и хотя только 10% Т-клеток, полученных из МКПК, экспрессируют PD1, все Т-клетки образцов выпота злокачественного новообразования были по меньшей мере на 40% положительными в отношении PD1, и иногда этот процент достигал 100% (Фиг. 54). Неочищенные клетки в массе (выделенные центрифугированием и ресуспендированные) инкубировали при фиксированных концентрациях в 100% жидкости плеврального экссудата в присутствии 500 нг/мл свободного EpCAM BiTE или 100 вч/клетку вируса, кодирующего BiTE. Через 5 дней собирали общую популяцию клеток и измеряли общее количество $CD3^+$ клеток (Фигура 57A).

По сравнению с необработанными контролями пролиферация Т-клеток проявлялась только в образцах, получавших свободный EpCAM BiTE или EnAd, кодирующий EpCAM BiTE. Это подтверждает, что EpCAM BiTE связывался с мишенью EpCAM и перекрёстно связывался с CD3 стимулируя эндогенные Т-клетки. Также определяли уровень экспрессии CD25 на CD3 клетках (Фигура 57B). Свободный EpCAM BiTE индуцировал значительную активацию Т-клеток опухоль-ассоциированных лимфоцитов (по оценке экспрессии CD25) во всех образцах пациентов, даже в вероятной иммуно-аллергической среде плевральной экссудатной жидкости. Добавление анти-PD1-блокирующего антитела не оказывало влияния на опосредованную EpCAM BiTE активацию Т-клеток в этой ситуации (Фиг. 54B и

C). Между пациентами наблюдались заметные вариации (хотя между образцами одного и того же пациента они были незначительными), при этом активация варьировалась от 50% до 90% в зависимости от донора. Точно так же образцы, обработанные EnAd, экспрессирующими EpCAM BiTE, показали высокую активацию у некоторых пациентов (от 10-20% до 80%, как для EnAd-CMV-EpCAM BiTE, так и для EnAd-SA-EpCAM BiTE).

Интересно, что у пациента, продемонстрировавшего самую низкую активацию, опосредованную BiTE, также был отмечен самый низкий уровень фоновой активации Т-клеток. Родительские EnAd, или EnAd, экспрессирующие контрольные BiTE, или свободные контрольные BiTE не вызывали стимуляции выше фона.

Мы оценили способность BiTE-экспрессирующих вирусов опосредовать нацеленную на EpCAM цитотоксичность путем измерения остаточных уровней EpCAM-положительных клеток с помощью проточной цитометрии в конце пятидневной инкубации (Фиг. 57C). Свободный EpCAM BiTE и два вируса, кодирующих EpCAM BiTE, вызывали заметную деплецию аутологичных EpCAM-экспрессирующих клеток в каждом случае, тогда как другие виды обработки оказывали незначительное влияние или вообще не влияли на уровень EpCAM-положительных клеток. В случае образца № 1 жизнеспособность всех вирусов, основанных на EnAd, была несколько ниже по сравнению с необработанным контролем, и это, вероятно, отражает последствия прямого вирусного онколиза. В связи с отсутствием влияния PD1-блокирующего антитела на активацию Т-клеток, оно не оказывало воздействия на уничтожение клеток-мишеней, опосредованное EpCAM BiTE, при почти полной цитотоксичности клеток EpCAM+ (пациенты 2, 3 и 4) в отсутствие PD1-блокатора (Фиг. 54D).

Различные эффекты родительского EnAd и EnAd-CMV-EpCAM BiTE показаны с помощью микроскопии на Фиг. 57D, где экспрессия BiTE уменьшает присутствие опухолевых клеток и расширяет популяцию Т-клеток. Соответствующие графики проточной цитометрии подтверждают существенное расширение и активацию Т-клеток после обработки EpCAM BiTE-экспрессирующим вирусом.

Наконец, были охарактеризованы эффекты различных обработок путем измерения уровней ключевых продуцируемых цитокинов, с использованием набора белков LEGENDplex (Фиг. 57E). С большим отрывом, наибольшее увеличение было в экспрессии гамма-интерферона, выросшей почти в 1000 раз после обработки свободным EpCAM BiTE или EnAd, кодирующим EpCAM BiTE. Эти два вида обработки также вызывали приблизительно 10-кратное увеличение экспрессии IL-5, IL-13, фактора некроза опухоли (TNF), IL17A и IL17F, характерных для активированных Т-клеток. Один EnAd (или экспрессирующий контрольный BiTE) также вызывал 10-кратное увеличение гамма-интерферона, но в остальном ни одна обработка не вызывала каких-либо заметных изменений в экспрессии цитокинов.

Пример 27 - Обсуждение

Онколитические вирусы предлагают новую интригующую стратегию, объединяющую несколько терапевтических методов в одном таргетном, самоусиливающемся агенте (Keller & Bell, 2016; Seymour & Fisher, 2016). Поскольку они избирательно реплицируются в раковых клетках и распространяются от клетки к клетке, считается, что некоторые онколитические вирусы опосредуют гибель клеток неапоптическими путями смерти (Ingemarsdotter et al, 2010; Li et al, 2013), в рамках процесса, позволяющего вирусным частицам ускользать из умирающих клеток. В частности, EnAd убивает клетки с помощью провоспалительного процесса, известного как онкоз или ишемическая гибель клеток (Dyer, 2017). Этот неапоптотический механизм смерти вызывает высвобождение нескольких провоспалительных клеточных компонентов, таких как АТФ, HMGB1 и воздействие кальретикулина (известных как молекулярные структуры, ассоциированные с повреждениями, DAMP) (Weerasinghe & Buja, 2012), и, вероятно, имеет решающее значение для способности вируса способствовать эффективному противораковому иммунному ответу. Однако в дополнение к последствиям прямого лизиса, вирусы дают возможность кодировать и экспрессировать другие противоопухолевые биопрепараты, устраняя проблемы с доставкой и гарантируя, что биопрепарат достигает своей самой высокой концентрации в микроокружении опухоли. Imlygic кодирует GM-CSF, однако потенциал для вооружения вирусов практически безграничен и предоставляет много интересных возможностей для разработки мультимодальных терапевтических стратегий с аддитивным или синергетическим противораковым эффектом (de Gruijl et al, 2015; Hermiston & Kuhn, 2002).

Кодирование BiTE в онколитических вирусах обеспечивает мощное средство для активации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, чтобы они превращались в цитотоксические и лизирующие антиген-положительные клетки-мишени, обеспечивая полностью отдельную терапевтическую модальность в отличие от эффектов прямого вирусного лизиса. В этом исследовании мы показали, что BiTE-нацеленная цитотоксичность полностью антиген-специфична, может быть опосредована как CD4, так и CD8 Т-клетками (Brischwein et al, 2006) и может быть включена в онколитический аденовирус и экспрессироваться только в клетках, которые допускают репликацию вируса. Кроме того, настоящее исследование впервые показывает, что эндогенные Т-клетки в биоптатах жидкого рака могут быть активированы BiTE и вирус-кодированными BiTE и могут убивать эндогенные опухолевые клетки без какой-либо дополнительной стимуляции или обращения вспять подавления иммунитета. Важно отметить, что это может происходить даже в первичных жидкостях, которые включают микроокружение перитонеального асцита или плевральных выпотов в качестве суррогатов иммуносупрессивного микроокружения солидных опухолей.

Вооружение онколитических вирусов с целью экспрессии BiTE объединяет два совершенно разных терапевтических механизма: первый обеспечивает литическую гибель опухолевых клеток, которые являются пермиссивными для вирусного инфицирования, а второй направлен на цитотоксичность Т-клеток через определенный, выбранный антиген. Это обеспечивает значительную гибкость в разработке терапевтического подхода, возможно, с использованием BiTE для доставки цитотоксичности к опухоль-ассоциированным клеткам, которые относительно устойчивы к непосредственному уничтожению вирусом. Например, хотя мы привели в настоящей заявке пример использования технологии BiTE, которая распознает ассоциированный с карциномой антиген (EpCAM), подход BiTE также можно использовать для нацеливания цитотоксичности на ассоциированные с опухолью фибробласты или другие стромальные клетки. Действительно, даже когда мишени для распознавания BiTE не ограничиваются экспрессией в микроокружении опухоли, связь выработки BiTE с репликацией вируса позволяет пространственно ограничивать экспрессию BiTE в опухоли, сводя к минимуму системную токсичность. Это важно, так как BiTE, вводимые внутривенно, показывают относительно короткую кинетику циркуляции (Klinger et al, 2012) и часто ассоциированы со значительной нецелевой токсичностью вне опухоли (Teachey et al, 2013).

Возможность кодирования BiTE в онколитических вирусах ранее уже была изучена с использованием онколитического вируса осповакцины с Ephrin A2-нацеленным BiTE. Этот агент показал, что Ephrin BiTE может опосредовать активацию МКПК и антигенно-направленное уничтожение опухолевых клеток как in vitro, так и in vivo. Интересно, что хотя BiTE мог активировать Т-клетки, он не приводил к пролиферации Т-клеток без добавления экзогенного IL-2, тогда как BiTE, использованный в настоящем исследовании, приводил к обширной пролиферации как МКПК in vitro, так и опухоль-ассоциированных лимфоцитов с использованием клинических образцов биопсии ex vivo.

Мы полагаем, что наблюдаемые различия могут отражать различный дизайн BiTE, различные используемые онколитические вирусы или, возможно, зависят от плотности антигена, дающей достаточное перекрестное сшивание CD3 на Т-клетках.

Одной из основных целей терапии онколитическими вирусами является создание противоопухолевого Т-клеточного ответа, который распознает специфичные для пациента неоантигены, а также "общие" опухоль-ассоциированные антигены. Литические вирусы могут делать это путем стимуляции улучшенной презентации антигена путем лизиса опухолевых клеток в контексте DAMP наряду со связанными с вирусом патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP). Иммуногистохимическое окрашивание резецированных опухолей толстой кишки после внутривенной доставки EnAd показывает, что вирус способствует сильному притоку $CD8^+$ Т-клеток в опухолевую ткань (Garcia-Carbonero, 2017). Однако, хотя это потенциально очень мощный подход,

адаптивные Т-клеточные ответы в конечном итоге зависят от экспрессии опухолевыми клетками антигенов MHC класса I, что позволяет таргетное уничтожение клеток. Утрата экспрессии MHC является хорошо документированной стратегией иммунного уклонения для опухолей (Garrido et al, 2016).

Следует отметить, что обе цитотоксические стратегии, которые непосредственно применяются вооруженными BiTE онколитическими вирусами, действуют независимо от экспрессии MHC класса I опухолевыми клетками и, следовательно, могут применяться для уничтожения раковых клеток, даже когда опухолевые клетки утратили экспрессию MHC.

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует, что кодирование BiTE в EnAd обеспечивает особенно многообещающую стратегию для достижения целевой экспрессии в диссеминированных опухолях, используя известную стабильность в крови и системную биодоступность вируса, которая уже изучалась в нескольких ранних фазах клинических испытаний. Примечательно, что в исследовании, где вирус вводили внутривенно за несколько дней до резекции первичного рака толстой кишки, последующая иммуногистологическая оценка срезов опухоли показала, что вирус достиг областей через опухоли и дал сильные внутриядерные гексоновые сигналы, что указывает на успешное инфицирование и репликацию вируса избирательно в опухолевых клетках. Это подтверждает доклинические данные (Di et al, 2014; Illingworth, 2017), свидетельствующие о том, что этот вирус стабилен в 100% крови человека и должен быть способен к направленному на опухоль инфицированию диссеминированных и метастатических злокачественных новообразований у пациентов-людей.

BiTE могут быть закодированы EnAd без потери онколитической вирулентности (Фиг. 51B), что отражает значительную способность вируса к упаковке трансгена. Присутствие трансгена не будет влиять на физико-химические свойства вирусных частиц, поэтому модифицированные вирусы должны демонстрировать точно такую же клиническую фармакокинетику, что и родительский агент, и должны быть способны экспрессировать закодированный BiTE избирательно в опухолях по всему организму. Это обеспечивает захватывающий и потенциально очень эффективный новый подход к системной таргетной иммунотерапии рака, который теперь должен быть приоритетным для клинической оценки.

Пример 28

Иммуносупрессия активации Т-клеток человека и цитотоксичности клеток-мишеней экссудатными жидкостями злокачественного новообразования пациента

Экссудаты злокачественных новообразований представляют собой среду потенциальной иммунной толерантности с подавленными иммунными реакциями, что обычно наблюдается у пациентов с метастатическим раком поздней стадии. Количество IL-10,

считающегося противовоспалительным цитокином, измеряли в нормальной сыворотке или экссудатных жидкостях злокачественных новообразований пациента (A, перитонеальный асцит; P, плевральный выпот) с использованием набора Human IL-10 ИФА MAX (Biolegend, 430604). Уровни IL-10 в экссудатах (88,1-633,4 пг/мл) значительно превышали уровни, измеренные в нормальной сыворотке (7,2-10 пг/мл). См. Фиг. 58.

Была исследована способность CD3/CD28-микросфер (Gibco, 11161D) активировать Т-клетки МКПК в присутствии нормальной сыворотки, асцита или плевральной жидкости. Т-клетки МКПК человека (100000 клеток на лунку в 96-луночном планшете) обрабатывали CD3/CD28 микросферами (следуя инструкциям производителя) в нормальной сыворотке или экссудате пациента (50%). В качестве отрицательного контроля Т-клетки оставляли необработанными в каждой жидкости. После 24 часов культивирования клетки собирали и затем анализировали уровни экспрессии CD69 и CD25 на $CD3^+$ Т-клетках окрашиванием антителами и проточной цитометрией, представляя в виде процента от дважды положительных клеток ($CD69^+$ $CD25^+$) (Фигура 59). В нормальной сыворотке анти-CD3/CD28 микросферы давали приблизительно 60% Т-клеток дважды положительных как по CD25, так и по CD69, тогда как присутствие асцитной жидкости ослабляло активацию Т-клеток в 6/12 жидкостей.

В аналогичном эксперименте 100000 Т-клеток обрабатывали CD3/CD28 микросферами в присутствии нормальной сыворотки, асцита или плевральной жидкости (50%). Анти-CD107a или изотипическое контрольное антитело добавляли непосредственно в культуральную среду. Через 1 час добавляли монензин (BD Golgistop, BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя. Еще через 5 часов клетки собирали и анализировали проточной цитометрией для определения дегрануляции (Фигура 60). В нормальной сыворотке анти-CD3/CD28 микросферы давали приблизительно 22,5% дегранулированных Т-клеток, тогда как присутствие асцитной жидкости ослабляло активацию Т-клеток в 10/12 жидкостей. Уровень дегрануляции значительно коррелировал (коэффициент Пирсона, $r = -0{,}7645$; $p = 0{,}0038$) с количеством IL-10 в каждой жидкости (Фиг. 61).

В аналогичном эксперименте 75000 Т-клеток совместно культивировали с 15000 SKOV3 и EpCAM в присутствии нормальной сыворотки, асцита или плевральной жидкости (50%). Т-клетки обрабатывали контрольным BiTE в каждой жидкости в качестве отрицательного контроля. После 24 часов культивирования клетки собирали, и затем анализировали уровни экспрессии CD69 и CD25 на $CD3^+$ Т-клетках окрашиванием антителами и проточной цитометрией, представляя в виде процента от дважды положительных клеток ($CD69^+$ $CD25^+$) (Фигура 62). В нормальной сыворотке EpCAM BiTE обеспечивал приблизительно 67,6% Т-клеток, дважды положительных как по CD25, так и по CD69, тогда как присутствие

асцитной жидкости ослабляло активацию Т-клеток в 0/12 жидкостей и слегка индуцировало активацию в 4/10 жидкостей.

В аналогичном эксперименте 75000 Т-клеток совместно культивировали с 15000 SKOV3 и EpCAM в присутствии нормальной сыворотки, асцита или плевральной жидкости (50%). Т-клетки обрабатывали контрольным BiTE в каждой жидкости в качестве отрицательного контроля. Анти-CD107a или изотипическое контрольное антитело добавляли непосредственно в культуральную среду. Через 1 час добавляли монензин (BD Golgistop, BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя. Еще через 5 часов клетки собирали и анализировали проточной цитометрией для определения дегрануляции (Фигура 63). В нормальной сыворотке EpCAM BiTE микросферы давали приблизительно 41,4% дегранулированных Т-клеток, тогда как присутствие асцитной жидкости ослабляло активацию Т-клеток в 2/12 жидкостей.

Способность EnAd-SA-EpCAMBiTE и EnAd-SA-ControlBiTE индуцировать Т-клеточный лизис клеток-мишеней в жидкостях экссудата злокачественного новообразования оценивали с использованием технологии xCELLigence. Клетки SKOV высевали в 48-луночный E-планшет в количестве 10^4 клеток/лунку соответственно. Планшеты инкубировали в течение 18 часов, 37°C, 5% CO2, прежде чем клетки были либо инфицированы 100 вирусными частицами на клетку (ppc), либо были оставлены неинфицированными. Через два часа добавляли Т-клетки МКПК (5:1) в нормальной сыворотке или экссудатной жидкости пациента (конечная концентрация, 50%). xCELLigence использовали для измерения цитотоксичности клеток-мишеней каждые 10 минут (Фигура 64). Результаты показывают, что BiTE-опосредованный лизис SKOV3 Т-клетками не зависит от используемой жидкости.

Неочищенные асцитные клетки (следовательно, без изменений после получения) высевали в количестве 100 000 клеток на лунку 96-луночного планшета с плоским дном в среде RPMI или асцитной жидкости. Клетки обрабатывали EpCAM или контрольным BiTE, причем необработанные лунки служили отрицательным контролем. После инкубации при 37°C в течение 24 часов клетки собирали и определяли уровень экспрессии CD25 и CD69 в клетках CD3 (Фигура 65). Результаты демонстрируют, что EpCAM BiTE приводил к значительному увеличению активации Т-клеток (CD69/CD25 дважды положительных) ассоциированных с опухолью лимфоцитов, при незначительном увеличении асцитной жидкостью.

В аналогичном эксперименте неочищенные асцитные клетки (следовательно, без изменений после получения) высевали в количестве 100000 клеток на лунку 96-луночного планшета с плоским дном в среде RPMI или асцитной жидкости. Клетки обрабатывали EpCAM, контрольными вирусами BiTE или рекомбинантными вирусами BiTE (100 вч/клетку), причем необработанные лунки служили отрицательным контролем (Фигура 66). После инкубации при 37°C в течение 5 дней собирали общую популяцию клеток и определяли количество $CD3^+$ клеток (Фигура 66A) и уровень экспрессии CD25 в CD3 клетках

(Фигура 66B), а также количество эндогенных EpCaM+ клеток, определяемое проточной цитометрией (Фиг. 66C). Общее количество клеток на лунку определяли, используя микросферы Precision counting beads. Результаты показывают, что EpCAM BiTE и EnAd, экспрессирующие EpCAM BiTE, приводят к значительному увеличению активации Т-клеток (число CD3, CD25) опухоль-ассоциированных лимфоцитов и цитотоксичности EpCAM+ клеток как в среде RPMI, так и в асцитной жидкости.

В качестве продолжения эксперимента, приведенного выше, еще шесть образцов экссудата пациента (итого - 7) обрабатывали идентично в асцитической жидкости (Фигура 67), и определяли количестве CD3+ (Фигура 67A), экспрессию CD25 Т-клеток (Фигура 67B) и количество EpCAM+ клеток (Фигура 67C) методом проточной цитометрии. Результаты показывают, что EpCAM BiTE и EnAd, экспрессирующие EpCAM BiTE, воспроизводимым образом приводят к значительному увеличению активации Т-клеток (число CD3, CD25) опухоль-ассоциированных лимфоцитов и цитотоксичности клеток EpCAM+ в ряде образцов биопсии экссудатов.

Пример 29

FAP BiTE опосредует активацию Т-клеток и уничтожение FAP+ клеток различными донорными Т-клетками

В других экспериментах методы, описанные в Примере 2, использовались для дальнейшей оценки Т-клеточно-активирующих свойств рекомбинантного белка FAP BiTE, протестированного в сокультурах NHDF и Т-клеток, по сравнению с контрольным BiTE и активацией поликлональных Т-клеток с использованием анти-CD3/CD28 микросфер Dynabeads.

Супернатанты, взятые после 24 часов культивирования, тестировали с помощью ИФА на наличие IFNγ (Фиг. 68A) и с помощью набора микросфер цитокинов (панель цитокинов Т-хелперов человека LEGENDplex, BioLegend № 74001) для панели цитокинов (Фиг. 68B). Контрольный BiTE не вызывал значительного изменения какого-либо цитокина, однако FAP-BiTE приводил к сильному повышению гамма-интерферона, IL-2, TNFα, IL-17 и IL-10, что согласуется с различными субпопуляциями стимулируемых Т-клеток, и выработка IFNγ была намного выше, чем вызванная анти-CD3/CD28.

Стимуляция FAP BiTE, но не контрольным BiTE, в присутствии клеток NHDF также индуцировала быструю дегрануляцию (в течение 6 часов) Т-клеток субпопуляций как CD4+, так и CD8+, что было определено по экстернализации CD107a/LAMP1 на поверхности Т-клеток (по данным проточной цитометрии), что сильно коррелирует с их способностью убивать клетки-мишени (Фиг. 69A и B). Это индуцирование дегрануляции с помощью FAP BiTE транслировалась в мощный лизис фибробластов (Фиг. 69C), что было измерено по

высвобождению ЛДГ через 24 ч совместного культивирования с Т-клетками МКПК (EC50 ~ 2,5 нг/мл) при индуцированной активации Т-клеток и цитотоксичности, наблюдаемой при использовании 6/6 донорских Т-клеток (Фигура 69D). Контрольным BiTE не индуцировал никакой цитотоксичности, в соответствии с тем, что Т-клетки оставались в инактивированном состоянии.

Пример 30

Влияние FAP BiTE и EnAd-FAP BiTE вирусов на клетки первичных образцов асцита злокачественного новообразования от разных пациентов

В качестве продолжения исследований, описанных в Примере 16, получали свежий первичный перитонеальный асцит злокачественного новообразования от других больных раком для изучения активности EnAd FAP BiTE вируса. Три образца пациентов, содержащие как опухолевые клетки EpCAM+, так и фибробласты FAP+, размножали ex vivo, и смешанные (адгезивные) клеточные популяции культивировали с Т-клетками, полученными из МКПК, и немодифицированными или BiTE-экспрессирующими вирусами EnAd. Через 72 часа собирали общее количество клеток и определяли количество клеток FAP+ (Фигура 70A) и EpCAM+ (Фигура 70B) с помощью проточной цитометрии. Кроме того, измеряли статус активации Т-клеток (по экспрессии CD25) (Фигура 70C). Инфицирование как EnAd-CMV-FAPBiTE, так и EnAd-SA-FAPBiTE индуцировало активацию Т-клеток и деплецию FAP+ клеток во всех образцах пациентов, без значительного изменения уровней EpCAM+ опухолевых клеток. Родительские EnAd или контрольные вирусы не вызывали наблюдаемой активации Т-клеток, при этом количества FAP+ клеток оставались сходными с неинфицированным контролем.

Важно, что эта деплеция в FAP+ фибробластах последовательно приводила к сильному снижению уровней иммуносупрессивного цитокина TGFβ, обнаруженного в супернатантах (Фиг. 70D).

Во второй серии экспериментов были оценены суммарные (и неочищенные) клетки из пяти образцов биопсии пациентов для оценки активности эндогенных опухоль-ассоциированных Т-клеток в образцах. Клетки высевали в 50% асцитную жидкость и обрабатывали рекомбинантным контролем или FAP BiTE белками или вирусами EnAd или EnAd-BiTE 100 вч/клетку. После 5 дней инкубации измеряли активацию Т-клеток (по экспрессии CD25) и остаточное количество клеток FAP+ с помощью проточной цитометрии (Фиг. 71A и B). Во всех 3 образцах пациентов рекомбинантные FAP-BiTE и EnAd-CMV-FAP BiTE индуцировали сильную активацию Т-клеток, при этом активировалось до ~80% Т-клеток, полученных от пациентов, что вызывало заметную деплецию фибробластов FAP+. Интересно, что EnAd-SA-FAP-BiTE индуцировал экспрессию CD25 в 2/3 образцов без видимой активации или деплеции FAP+ клеток у пациента 1. Это, вероятно, обусловлено

недостаточным присутствием опухолевых клеток для инфицирования вирусом и выработки белка BiTE (опухолевые EpCAM+ клетки не были обнаружены в этом образце с помощью проточной цитометрии), что соответствует требованию наличия опухолевых клеток для экспрессии трансгена, управляемого MLP (SA) (это, вероятно, также объясняет отсутствие активации Т-клеток и деплеции FAP+ клеток вирусом EnAd-SA-FAP-BiTE в образце асцита пациента, показанном на Фиг. 42-44). В совокупности эти данные показывают, что EnAd, экспрессирующий FAP-BiTE, может, после инфицирования опухолевых клеток, воспроизводимо приводить к активации опухоль-ассоциированных Т-клеток для уничтожения эндогенных фибробластов.

В другом эксперименте было исследовано, можно ли повысить активность FAP-BiTE путем блокирования контрольной точки PD-1, используя образец биопсии пациента, в котором Т-клетки были на 73,6% PD-1-положительными, а FAP+ клетки были на 62,9% PDL1-положительными (Фиг. 72A). Совместные культуры, аналогичные описанным выше, проводили в присутствии или в отсутствие очищенного блокирующего мышиного антитела IgG2b к PDL1 человека (BioLegend, клон 29E.2A3) в конечной концентрации 2,5 мкг/мл. Через 2 дня культивирования собирали все клетки и измеряли остаточные FAP+ клетки и активацию Т-клеток. Включение блокирующего анти-PDL1-антитела приводило к умеренному увеличению индукции CD25 (Фиг. 72B) и двукратному увеличению выработки IFNγ (Фиг. 72C) без изменения деплеции FAP+ клеток (Фиг. 72D) с почти полным лизисом к дню 2 в любой ситуации.

Сообщалось, что опухоль-ассоциированные лимфоциты (TAL), выделенные из асцита пациента с раком яичника, имеют повышенную экспрессию PD-1 и нарушенные эффекторные функции, включая цитотоксичность и выработку IFNg. В соответствии с этим, экспрессия PD-1 была в 2 раза выше на клетках $CD3^+$ от шести асцитных биоптатов больных раком, чем на мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) от трех здоровых доноров (Фиг. 73A). Чтобы оценить функциональность Т-клеток в этих образцах биоптатов рака, клетки NHDF и неочищенные клетки МКПК или асцита (% $CD3^+$ клеток для каждого из образцов показаны на Фиг. 73B) совместно культивировали с контролем или FAP BiTE-содержащими супернатантами, собирали супернатанты через 5 дней и тестировали на IFNγ с помощью ИФА (Фигура 73C). Контрольный BiTE не индуцировал IFNγ. Три образца асцитных клеток продуцировали IFNγ на уровне, аналогичном уровню образцов МКПК, в то время как три других показали ослабленный ответ на FAP BiTE. Далее мы исследовали способность этих Т-клеток индуцировать BiTE-опосредованный лизис NHDF клеток. NHDF высевали, добавляли МКПК или асцитные клетки вместе с BiTE-содержащими супернатантами и отслеживали жизнеспособность клеток в культуре в режиме реального времени с использованием системы анализа цитотоксичности xCELLigence. Несмотря на вариабельность в выработке IFNγ, все образцы асцита индуцировали полную

цитотоксичность клеток NHDF при добавлении с FAP BiTE, причем общая скорость лизиса, опосредованного BiTE NHDF, была аналогична скорости, наблюдаемой при воздействии МКПК (Фиг. 73D).

Чтобы исследовать, может ли FAP BiTE опосредовать активацию Т-клеток в образцах экссудата злокачественного новообразования пациента (все в количестве 50%), Т-клетки МКПК активировали контрольными BiTE или FEP-BiTE в присутствии клеток NHDF или активировали анти-CD3/CD28 микросферами Dynabeads, либо в 50% нормальной сыворотке человека (NS), либо в других (бесклеточных) образцах экссудата злокачественного новообразования. В то время как в нормальной сыворотке 74% Т-клеток были активированы (дважды положительные как по CD25, так и по CD69) через 24 ч после стимуляции анти-CD3/CD28 микросферами, 3/5 тестируемых образцов асцитной жидкости значительно ослабляли активацию Т-клеток по сравнению с ответом в NS (нормальной сыворотке) (Фиг. 74A). Однако, когда МКПК культивировали с NHDF и стимулировали с помощью FAP BiTE, заметного подавления активации Т-клеток в присутствии любой экссудатной жидкости не наблюдалось (Фиг. 74B), демонстрируя, что FAP BiTE может преодолевать иммуносупрессивные механизмы, чтобы активировать Т-клетки.

Пример 31

EnAd-FAPBiTE-опосредованный онколиз и стимуляция Т-клеток поляризуют CD11b+ ТАМ у пациентов с асцитом в направлении более активированного фенотипа

Чтобы изучить, ассоциированы ли выработка цитокинов Th1, включая IFNγ, TNFα и IL-2, FAP-опосредованной BiTE активацией Т-клеток, и последующее удаление фибробластов FAP+ (и ассоциированное снижение TGFβ1) с другими сдвигами в микроокружении опухоли от иммуносупрессивного и проонкогенного действия в направлении противоопухолевой активности, оценивали влияние на опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ) в неразделенном образце асцитных клеток. Общую массу неочищенных асцитных клеток пациента высевали в 50% асцитной жидкости и обрабатывали свободным контролем или FAP BiTE или инфицировали EnAd-SA-контрольным BiTE или EnAd-SA-FAPBiTE вирусом (100 вч/клетку). Параллельно некоторые клетки обрабатывали IFNγ, чтобы индуцировать активированный фенотип миелоидных клеток CD11b. После 3 дней инкубации сначала определяли статус активации Т-клеток; измеряли $CD25^+$ клетки с помощью проточной цитометрии и секрецию IFNγ - с помощью ИФА.

Обработка FAP BiTE и EnAd-SA-FAPBiTE привела к превращению приблизительно 60% $CD3^+$ Т-клеток в $CD25^+$ (Фигура 75A) и большим количествам IFNγ в супернатантах культуры (Фигура 75B). Никакого увеличения по сравнению с фоном для контрольного BiTE или контрольного вируса в отношении экспрессии CD25 или IFNγ не наблюдалось. Чтобы оценить поляризацию ТАМ, уровни экспрессии CD64 и CD86 (M1 или "активированные"

маркеры макрофагов) и CD206 и CD163 (маркеры M2 или TAM) измеряли на клетках CD11b+ методом проточной цитометрии (Фиг. 75C). Обработка свободным FAP BiTE или EnAd, экспрессирующим FAP BiTE, индуцирует более активированный фенотип, что проявляется значительным увеличением экспрессии CD64 и сильным снижением CD206 и CD163 - аналогично тому, что наблюдается, когда IFNγ вводится в отмеренном количестве в культуры.

В то время как в этом эксперименте обработка свободным FAP BiTE или контрольным вирусом не вызывала явного изменения CD86 выше фонового уровня, EnAd, экспрессирующий FAP BiTE, индуцировал значительное увеличение экспрессии CD86, указывая на то, что инфицирование вирусом EnAd и активность FAP BiTE могут синергически активировать первичные миелоидные клетки в супрессивной опухолевой микросреде, такой как образцы асцетической жидкости злокачественных новообразований, протестированные в настоящей заявке. В этом исследовании обработка IFNγ индуцировала умеренное снижение CD86, что указывает на то, что сильное повышение CD86, наблюдаемое EnAd-SA-FAPBiTE, может происходить через IFNγ-независимый механизм.

Пример 32

EnAd-FAPBiTE активирует инфильтрирующие опухоль лимфоциты и индуцирует цитотоксичность в биоптатах солидных опухолей предстательной железы ex vivo

Культуры срезов тканей представляют собой одну из наиболее реалистичных доклинических моделей различных тканей, органов и опухолей. Чтобы оценить активность вирусов, экспрессирующих FAP BiTE, в этой высоко клинически значимой ситуации, были изучены несколько парных пункционных биоптатов злокачественной и доброкачественной ткани простаты из резецированных простат человека. При первоначальном скрининге было воспроизводимо показано, что ткань предстательной железы имеет кольцевые кольца опухолевых EpCAM+клеток (Фиг. 76A) в промежутках между большими областями стромы, содержащими рассеянные CD8 T-клетки (Фиг. 76B). Окрашивание FAP было обнаружено на фибробластах, прилегающих к областям опухоли (Фиг. 76C).

Сердцевины органов нарезали вибратомом до толщины 300 мкм, и готовили культуры срезов в присутствии вируса ($1,5x10^9$ вч/срез) или оставляли неинфицированными. Через 7 дней препараты фиксировали, заключали в парафин, делали срезы и оценивали состояние активации T-клеток иммуногистохимическим методом (IHC) путем окрашивания на экспрессию CD25 (Фиг. 76D). Только образцы, получавшие EnAd-CMV-FAPBiTE или EnAd-SA-FAPBiTE, показали активацию инфильтрирующих опухоль T-клеток, проявляющуюся сильным окрашиванием CD25. Ни необработанные, ни обработанные контрольным вирусом образцы не имели детектируемых CD25-положительных клеток. Супернатанты из

этих культур срезов, взятые через 4 и 7 дней после инфицирования, тестировали на IFNγ и IL-2 с помощью ИФА, причем повышение IFNγ обнаруживали у злокачественных, но не доброкачественных культур срезов простаты, инфицированных вирусом FAP BiTE (Фиг. 76E), а повышение IL-2 обнаруживали в культурах с вирусом EnAd-SA-FAPBiTE (Фигура 76F). EnAd-SA-FAPBiTE индуцировал более высокие количества IFNγ, которые становились обнаружимыми раньше, чем CMV-управляемый FAPBiTE вирус.

Пример 33 - Вирусы EnAd, экспрессирующие EpCAM или FAP BiTE

Было создано пять вирусов (NG-611, NG-612, NG-613, NG-614, NG-617), которые кодируют единственный BiTE (Таблица 8).

Таблица 8

ID вируса	**Трансгенная кассета**
NG-611 (SEQ ID NO: 96)	SSA[1]-EpCamBiTE[2]-His[3]-PA[4]
NG-612 (SEQ ID NO: 97)	SSA[1]-FAPBiTE[5]-His[3]-PA[4]
NG-613 (SEQ ID NO: 98)	SA[6]-FAPBiTE[5]-His[3]-PA[4]
NG-614 (SEQ ID NO: 99)	SA[6]-FAPBiTE[7]-His[3]-PA[4]
NG-617 (SEQ ID NO: 100)	SSA[1]-FAPBiTE[5]-PA[4]

[1]SEQ ID NO. 55; [2]SEQ ID NO. 83; [3]SEQ ID NO. 84; [4]SEQ ID NO. 65; [5]SEQ ID NO. 85; [6]SEQ ID NO. 86; [7]SEQ ID NO. 87;

В каждой трансгенной кассете кДНК, кодирующая BiTE, была фланкирована на 5'-конце либо короткой последовательностью акцептора сплайсинга (SSA, SEQ ID NO: 55), либо более длинной последовательностью акцептора сплайсинга (SA, SEQ ID NO: 86). На 3'-конце BiTE последовательность позднего поли(A) SV40 (PA, SEQ ID NO: 65) была закодирована с предшествующей либо гистидиновой меткой (HIS, SEQ ID NO. 41), либо с отсутствующей меткой. В вирусах NG-611, NG-612, NG-613 и NG-617 в анти-CD3 части молекулы BiTE был использован одноцепочечный вариант мышиного моноклонального анти-человеческого CD3ε антитела OKT3.

Получение вируса

Использовали плазмиду pEnAd2.4 для получения плазмид pNG-611, pNG-612, pNG-613, pNG-614 и pNG-617 путем прямой инсерции синтезированных трансгенных кассет (SEQ ID NO: 88-92 соответственно). Трансгенная кассета pNG-611 кодирует EpTam-нацеленный BiTE (SEQ ID NO. 93), трансгенные кассеты pNG-612, pNG-613 и pNG-617 кодируют FAP-нацеленный BiTE (SEQ ID NO. 94), и трансгенная кассета pNG-614 кодирует FAP-нацеленный BiTE с SEQ ID NO. 95. Схемы трансгенных кассет показаны на Фигурах 77A-C. Конструирование плазмидной ДНК было подтверждено рестрикционным анализом и секвенированием ДНК.

Плазмиды pNG-611, pNG-612, pNG-613, pNG-614 и pNG-617 были линеаризованы рестрикционным расщеплением с помощью фермента AscI для получения геномов вируса. Вирусы были амплифицированы и очищены в соответствии с методами, приведенными ниже.

Расщепленную ДНК очищали экстракцией фенолом/хлороформом и осаждали в течение 16 часов, при -20°C в 300 мкл этанола > 95% с чистотой для молекулярной биологии и 10 мкл 3 М ацетата натрия. Осажденную ДНК осаждали центрифугированием при 14000 об/мин, в течение 5 минут и промывали в 500 мкл 70% этанола перед повторным центрифугированием, 14000 об/мин, 5 минут. Осадок чистой ДНК сушили на воздухе, ресуспендировали в 500 мкл OptiMEM, содержащей 15 мкл реагента для трансфекции липофектамина, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем смесь для трансфекции добавляли по каплям в колбу T-25, содержащую клетки 293, выращенные до конфлюентности 70%. После инкубации клеток со смесью для трансфекции в течение 2 часов при 37°C, 5% CO_2, в клетки добавляли 4 мл клеточной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы с глютамином, дополненным 2% FBS) и колбы инкубировали при 37°C, 5% CO_2.

Трансфицированные клетки 293 контролировали каждые 24 часа и добавляли дополнительно среды каждые 48-72 часа. Получение вируса контролировали путем наблюдения значительного цитопатического эффекта (CPE) в клеточном монослое. Как только наблюдался интенсивный CPE, вирус собирали из клеток 293 с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Собранные вирусы использовали для повторного заражения клеток 293 с целью амплификации вирусного материала. Получение жизнеспособного вируса во время амплификации подтверждали наблюдением значительного CPE в клеточном монослое. После наблюдения CPE вирус собирали из клеток 293 с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Амплифицированный вирусный материал использовали для дальнейшей амплификации, затем вирусы очищали двойным бэндингом с хлоридом цезия для получения очищенного вирусного материала.

Активность вируса, оцененная с помощью кПЦР

Клетки A549, либо инфицированные в течение 72 часов вирусами 1ppc NG-611, NG-612, NG-617, enadenotucirev, либо оставленные неинфицированными, использовали для количественного определения вирусной ДНК с помощью кПЦР. Супернатанты клеток собирали и осветляли центрифугированием в течение 5 минут при 1200 об/мин. ДНК экстрагировали из 45 мкл супернатанта с использованием набора Qiagen DNeasy в соответствии с протоколом производителя. Для стандартной кривой использовали частицы вируса enadenotucirev ($2,5x10^{10}$-$2,5x10^{5}$ вч), также полученные и экстрагированные с помощью набора DNeasy. Каждый экстрагированный образец или стандарт

анализировали с помощью кПЦР с использованием специфичного для данного вирусного гена праймера-зонда для раннего гена E3.

Количественное определение количества обнаруженных вирусных геномов на клетку продемонстрировало, что NG-611, NG-612 и NG-617 показали значительную репликацию генома в клеточных линиях A549 (Фигура 77D). Этот результат был сходным для всех протестированных вирусов, включая родительский вирус enadenotucirev, указывая на то, что включение трансгена BiTE не влияет на репликативную активность вируса. В неинфицированных клетках вирусных геномов обнаружено не было (данные не показаны).

Активация и дегрануляция Т-клеток, опосредованная вирусами, экспрессирующими BiTE.

Инфицирование клеток карциномы

Клетки A549 высевали в 24-луночные планшеты при плотности 2,5x10^5 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами 1ppc NG-611, NG-612, enadenotucirev или оставляли неинфицированными. Через 24, 48 или 72 часа после инфицирования супернатанты собирали из клеток, очищали центрифугированием в течение 5 минут при 1200 об/мин и быстро замораживали.

Анализ Т- клеток

FAP-экспрессирующие клеточные линии фибробластов легкого MRC-5 или EpCam-экспрессирующие клетки карциномы яичника SKOV3 высевали в 48-луночные планшеты при плотностях 5,7x10^4 клеток/лунку и 1,2 x10^5 клеток/лунку соответственно. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем среду заменяли 150 мкл/лунку оттаявшего супернатанта, собранного с планшетов A549. Затем очищенные CD3 Т-клетки, выделенные из донорских МКПК человека, также добавляли в планшеты, чтобы получить соотношение Т-клеток к MRC-5 или SKOV3 2 к 1. Совместные культуры инкубировали в течение 16 часов, 37°C, 5% CO_2, затем собирали клеточные супернатанты для анализа ИФА и собирали Т-клетки для анализа проточной цитометрией. Культуральные среды, содержащие неадгезивные клетки, удаляли из лунок для совместного культивирования и центрифугировали (300 × g). Супернатант осторожно удаляли, разводили 1 в 2 с помощью PBS 5% BSA и хранили для анализа ИФА. Монослои адгезивных клеток промывали один раз PBS и затем отделяли с помощью трипсина. Трипсин инактивировали с помощью среды RPMI с 10% FBS, и клетки добавляли к клеточным осадкам, которые ранее были собраны из культуральных супернатантов. Клетки центрифугировали (300 × g), супернатант отбрасывали и осадок клеток промывали в 200 мкл PBS. Клетки снова центрифугировали, затем ресуспендировали в 50 мкл PBS-содержащей Live/Dead Aqua (Life tech) в течение 15 минут при комнатной температуре. Клетки промывали один раз в буфере FACs перед окрашиванием панелями непосредственно конъюгированных антител: анти-CD3, конъюгированное с AF700; анти-CD25, конъюгированное с BV421; анти-HLA-DR,

конъюгированное с PE/CY5; анти-CD40L, конъюгированное с BV605; анти-CD69, конъюгированное с PE, и анти-CD107a, конъюгированное с FITC. Образец клеток из каждой ситуации совместного культивирования также окрашивали соответствующими изотипическими контрольными антителами. Все окрашивание проводили в буфере FACs в общем объеме 50 мкл/лунку в течение 15 минут, 4°C. Затем клетки дважды промывали буфером FACs (200 мкл), затем ресуспендировали в 200 мкл буфера FACs и анализировали проточной цитометрией (Attune).

Повышенная экспрессия маркеров активации Т-клеток

Анализ проточной цитометрией активации Т-клеток оценивали по экспрессии маркеров активации Т-клеток CD25, CD69, HLA-DR и CD40L или маркера дегрануляции Т-клеток, CD107a на живых одиночных клетках. Эти данные показали, что при совместном культивировании с EpCam+ клетками SKOV3 количество Т-клеток, экспрессирующих CD25, CD69, HLA-DR, CD40L или CD107a клеточной поверхности, значительно повышалось при добавлении в клетки супернатантов NG-611 по сравнению с NG-612, enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами (Фиг. 78). Для всех этих маркеров через 24 часа супернатанты из инфицированных клеток A549 стимулировали небольшую активацию Т-клеток, однако через 48 часов после инфицирования супернатанты стимулировали значительную активацию Т-клеток по всем маркерам. Это также имело место через 72 часа после инфицирования.

При совместном культивировании с клетками FAP^+ MRC-5 количество Т-клеток, экспрессирующих CD25, CD69, HLA-DR, CD40L или CD107a клеточной поверхности, значительно увеличивалось при добавлении супернатантов NG-612 в клетки по сравнению с супернатантами NG-611, enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами (Фиг. 79). Некоторую активацию Т-клеток можно также было наблюдать с вирусом NG-611, что, вероятно, связано с низкой, но обнаружимой экспрессией EpCam (~5%) на клеточных линиях MRC-5, захватывающих EpCam BiTE, экспрессируемый вирусом NG-611 (Фиг. 80). Для всех этих маркеров небольшая активация Т-клеток стимулировалась супернатантами из клеток A549, инфицированных в течение 24 часов, однако, через 48 часов после инфицирования супернатанты стимулировали значительную активацию Т-клеток уже по всем маркерам. Маркеры CD25 и CD69 были также активированы после инкубации с супернатантами, собранными через 72 часа после инфицирования, однако маркеры активации, HLA-DR, CD40L и CD107a были обнаружены на более низких уровнях с супернатантами, собранными через 72 часа после инфицирования, чем через 48 часов после инфицирования. Это может быть связано с высоким уровнем BiTE, присутствующим на этой более поздней стадии инфицирования, ведущей к быстрой и мощной активации Т-клеток, что означает, что эффекторные функции необходимо измерять в моменты времени ранее, чем через 16 часов после инкубации с супернатантами.

Для выявления экспрессии IFNγ супернатанты совместного культивирования разводили в буфере для анализа 5% BSA/PBS (в диапазоне от 1:10 до 1:1000) и выполняли ИФА с использованием набора Human IFN gamma Quantikine ИФА (R&D systems) согласно протоколу производителя. Концентрацию секретируемого IFNγ определяли интерполяцией по стандартной кривой. Экспрессия IFNγ может быть обнаружена только в супернатантах совместных культур с использованием NG-611 на клетках SKOV3 (Фиг. 81A) или NG-611, NG-612 на клетках MRC-5 (Фиг. 81B).

Пример 34: Иммунная активация и противоопухолевая эффективность вирусов, экспрессирующих BiTE in vivo

Гуманизированные гематопоэтические стволовые клетки $CD34^+$ NSG-мышей (Jackson Labs) имплантировали с опухолевыми клетками HCT116 подкожно на обоих боках животных через 18 недель после приживления. Как только опухоли достигли 80-400 $мм^3$, мышей сгруппировали так, чтобы у каждой группы лечения было эквивалентное распределение объемов опухолей, по 7 мышей на группу. Мышам внутривенно вводили физиологический раствор, enadenotucirev или NG-611 по 5×10^9 частиц на инъекцию, 2 инъекции на опухоль. Обработаны были опухоли на обоих боках. Измерения объема опухоли 3-4 раза в неделю показали, что обработка NG-611 приводила к значительному противоопухолевому ответу вплоть до 20 дней после введения дозы по сравнению с enadenotucirev или необработанным контролем (Фиг. 82a). Через 20 дней после введения дозы по одной опухоли от 4 мышей в каждой группе обрабатывали для анализа проточной цитометрией, а оставшиеся опухоли замораживали на сухом льду.

Проточная цитометрия

Образцы опухоли механически дезагрегировали сразу после резекции в небольшом объеме среды RPMI. Затем дезагрегированные опухоли пропускали через клеточный фильтр 70 мкм и центрифугировали при 300 g в течение 10 минут. Клеточные осадки ресуспендировали в 100 мкл PBS-содержащей Live/Dead Aqua (Life tech), в течение 15 минут на льду. Клетки промывали один раз в буфере для FACs (5% BSA PBS) перед окрашиванием панелью антител с непосредственным конъюгированием: анти-CD8 (RPA-T8, AF700); анти-CD4 (RPA-T4, PE); анти-CD45 (2D1, APC-Fire 750); анти-CD3 (OKT3, PerCP-Cy5.5); анти-CD25 (M-A251, PE-Dazzle 594); анти-CD69 (FN50, APC); анти-HLA-DR (L243, BV605); анти-CD107a (H4A3, FITC). Пул суспензий опухолевых клеток также окрашивали соответствующими контрольными изотипическими антителами. Все окрашивание проводили в буфере FACs в общем объеме 50 мкл/лунку в течение 20 минут при 4°C. Клетки трижды промывали буфером FACs (200 мкл) перед ресуспендированием в 200 мкл буфера FACs и анализом проточной цитометрией (Attune). Анализ FACs показал, что соотношение Т-клеток CD8 к CD4 в опухоли было значительно увеличено в опухолях, обработанных NG-611, по

сравнению с контрольными, обработанными или не обработанными вирусом enadenotucirev (Фиг. 82b).

Пример 35 – Вирусы EnAd, коэкспрессирующие FAP BiTE, и иммуномодулирующие цитокины и хемокины

Было создано три вируса (NG-615, NG-640 и NG-641), которые кодировали FAP BiTE и иммуномодулирующие белки (Таблица 9).

Таблица 9

ID вируса	Трансгенная кассета
NG-615 (SEQ ID NO: 101)	SSA[1]-FAPBiTE[2]-E2A[3]-Flt3L[4]-P2A[5]-MIP1α[6]-T2A[7]-IFNα[8]-PA[9]
NG-640 (SEQ ID NO: 102)	SSA[1]-FAPBiTE[2]-P2A[5]-CXCL10[10]-T2A[7]-CXCL9[11]-PA[6]
NG-641 (SEQ ID NO: 103)	SSA[1]-FAPBiTE[5]-P2A[5]-CXCL10[10]-T2A[7]-CXCL9[11]-E2A[3]-IFNα[8]-PA[6]
NG-615 (SEQ ID NO: 298)	SA[12]-FAPBiTE[2]-E2A[3]-Flt3L[4]-P2A[5]-MIP1α[6]-T2A[7]-IFNα[8]-PA[9]

[1]SEQ ID NO. 55; [2]SEQ ID NO. 87; [3]SEQ ID NO. 63; [4]SEQ ID NO. 105; [5]SEQ ID NO. 61; [6]SEQ ID NO. 107; [7]SEQ ID NO. 64; [8]SEQ ID NO. 109; [9]SEQ ID NO. 65; [10]SEQ ID NO. 110; [11]SEQ ID NO. 111; [12]SEQ ID NO. 86

Получение вируса

Использовали плазмиду pEnAd2.4 для получения плазмид pNG-615, pNG-616, pNG-640 и pNG-641 путем прямой инсерции синтезированных трансгенных кассет (SEQ ID NO: 112-114, соответственно). NG-615 и NG-616 содержат четыре трансгена, кодирующих FIT-нацеленный BiTE (SEQ ID NO: 94), Flt3L (SEQ ID NO. 115), MIP1α SEQ ID NO. 116) и IFNα (SEQ ID NO: 117). NG-640 и NG-641 кодируют FAP, нацеленный на BiTE (SEQ ID NO. 94), CXCL9 (SEQ ID NO. 118) и CXCL10 (SEQ ID NO. 119), NG-641 также содержит четвертый трансген, кодирующий IFNα (SEQ ID NO: 117). Схемы трансгенных кассет показаны на Фиг. 83A-C. Конструкция плазмидной ДНК была подтверждена рестрикционным анализом и секвенированием ДНК.

Плазмиды pNG-615, pNG-616, pNG-640 и pNG-641 были линеаризованы рестрикционным расщеплением ферментом AscI для получения геномов вируса. Вирусы амплифицировали и очищали в соответствии со способами, подробно описанными в Примере 33.

Активность вируса, оцененная с помощью кПЦР и трансгенного ИФА

Инфицирование клеток карциномы

Клетки A549, инфицированные в течение 72 часов в количестве 1 ppc вирусами NG-615, enadenotucirev или оставленные неинфицированными, использовали для количественного определения вирусной ДНК с помощью кПЦР и анализа экспрессии трансгена с помощью ИФА. Супернатанты клеток собирали и осветляли центрифугированием в течение 5 минут

при 1200 об/мин. Затем 45 мкл супернатанта использовали для анализа ДНК, а оставшийся супернатант использовали для ИФА.

кПЦР

ДНК экстрагировали из образца супернатанта с использованием набора Qiagen DNeasy в соответствии с протоколом производителя. Для стандартной кривой использовали частицы вируса enadenotucirev ($2,5x10^{10}$-$2,5x10^{5}$ вч), также полученные и экстрагированные с помощью набора DNeasy. Каждый экстрагированный образец или стандарт анализировали с помощью кПЦР с использованием специфичного для данного вирусного гена праймера-зонда для раннего гена E3. Количественное определение количества обнаруженных вирусных геномов на клетку продемонстрировало, что NG-615 демонстрирует значительную репликацию генома в клеточных линиях A549 на уровне, сходном с уровнем родительского вируса enadenotucirev (Фиг. 84). Эти данные указывают на то, что включение BiTE и трех иммуномодулирующих трансгенов не оказывает значительного влияния на репликативную активность вируса. В неинфицированных клетках вирусных геномов обнаружено не было.

ИФА

ИФА для IFNα проводили с использованием набора Verikine Human IFNα (Pbl assay science), ИФА для MIP1α проводили с использованием набора Human CCL3 Quantikine ИФА (R & D systems), и ИФА для Flt3L проводили с использованием набора Flt3L human ИФА (Abcam). Все анализы проводили в соответствии с протоколом производителя.

Концентрации секретируемых IFNα, MIPα или FLt3L определяли путем интерполяции по стандартным кривым. Экспрессию IFNα, MIP1α и Flt3L можно было обнаружить в клеточном супернатанте NG-615, но не enadenotucirev или необработанных контрольных клеток (Фиг. 85).

Активация и дегрануляция Т-клеток, опосредованная вирусами, экспрессирующими BiTE.

Инфицирование клеток карциномы

Клетки A549 высевали в 24-луночные планшеты при плотности $2,5x10^{5}$ клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами 1ppc NG-612, NG-615, enadenotucirev или оставляли неинфицированными. Через 24, 48 или 72 часа после инфицирования супернатанты собирали из клеток, очищали центрифугированием в течение 5 минут при 1200 об/мин и быстро замораживали.

Анализ Т- клеток

FAP-экспрессирующие клеточные линии фибробластов легкого MRC-5 высевали в 48-луночные планшеты при плотностях $5,7x10^{4}$ клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем среду заменяли 150 мкл/лунку размороженного супернатанта, собранного с планшетов A549. Затем очищенные CD3 Т-клетки, выделенные

из доноров МКПК человека, также добавляли в планшеты, чтобы получить соотношение Т-клеток к MRC-5 2 к 1. Совместные культуры инкубировали в течение 16 часов, 37°C, 5% CO_2, затем собирали клеточные супернатанты для анализа ИФА и собирали Т-клетки для анализа проточной цитометрией в соответствии со способами, описанными в Примере 29.

Повышенная экспрессия маркеров активации Т-клеток

Анализ проточной цитометрией активации Т-клеток оценивали по экспрессии маркеров активации Т-клеток CD25, CD69, HLA-DR и CD40L или маркера дегрануляции Т-клеток, CD107a на живых, $CD3^+$, одиночных клетках. Эти данные показали, что при совместном культивировании с FAP^+ клетками MRC-5 количество Т-клеток, экспрессирующих CD25, CD69, HLA-DR, CD40L или CD107a значительно повышалось при добавлении в клетки супернатантов NG-615 или 612 по сравнению с enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами (Фиг. 86).

Секреция стимулирующего цитокина IFNγ

Для выявления экспрессии IFNγ супернатанты совместного культивирования разбавляли в буфере для анализа 5%BSA/PBS (в диапазоне от 1:10 до 1:1000) и проводили ИФА с использованием набора Human IFN gamma Quantikine (RandD Systems) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию секретируемого IFNγ определяли интерполяцией по стандартной кривой. Экспрессию IFNγ можно было обнаружить только в супернатантах совместных культур с использованием супернатантов A549, инфицированных NG-612 или NG-615 (Фиг. 87).

Пример 36 – Вирус EnAd, совместно экспрессирующий BiTE, нацеленный на FAP, и BiTE, нацеленный на EpCam

Был создан вирус NG-618, который кодировал две молекулы BiTE, одну нацеленную на EpCam (EpCam BiTE) и одну - нацеленную на FAP (FAP BiTE) (Таблица 10).

Таблица 10

ID вируса	**Трансгенная кассета**
NG-618 (SEQ ID NO: 120)	SSA[1]-EpCAMBiTE[2]-P2A[3]-FAPBiTE[4]-PA[5]

[1]SEQ ID NO. 55; [2]SEQ ID NO. 121; [3]SEQ ID NO. 106; [4]SEQ ID NO. 122; [5]SEQ ID NO. 65;

Получение вируса

Использовали плазмиду pEnAd2.4 для получения плазмиды pNG-618 путем прямой инсерции синтезированных трансгенных кассет (SEQ ID NO. 123). Вирус NG-618 содержит два трансгена, кодирующих BiTE, нацеленный на EpTam (SEQ ID NO. 93), и BiTE, нацеленный на FAP (SEQ ID NO. 95). Схема трансгенной кассеты показана на Фиг. 88. Конструирование плазмидной ДНК было подтверждено рестрикционным анализом и секвенированием ДНК.

Плазмида pNG-618 была линеаризована рестрикционным расщеплением ферментом AscI для получения геномов вируса. Вирусы амплифицировали и очищали в соответствии со способами, подробно описанными в Примере 33.

Активация и дегрануляция Т-клеток, опосредованная вирусами, экспрессирующими BiTE.

Инфицирование клеток карциномы

Клетки A549 высевали в 24-луночные планшеты при плотности 1,2x10^6 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клетки инфицировали вирусами NG-611, NG-612, NG-618, enadenotucirev или оставляли неинфицированными. Через 72 часа после инфицирования супернатанты собирали из клеток, очищали центрифугированием в течение 5 минут при 1200 об/мин.

Анализ Т- клеток

FAP-экспрессирующие клеточные линии легких фибробластов MRC-5 и EpCam-экспрессирующие клетки A549 высевали в 24-луночные планшеты с плотностью 1,5 x10^5 клеток/лунку. Клетки MRC-5 и A549 также смешивали в соотношении 1:1 и высевали в 24-луночные планшеты с общей плотностью 1,5 x10^5 клеток/лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO_2, затем среду заменяли 300 мкл/лунку размороженного супернатанта, собранного с планшетов A549. Затем в планшеты также добавляли очищенные CD3 Т-клетки, выделенные из донорских МКПК человека, чтобы получить соотношение Т-клеток к клеткам MRC-5 или SKOV3 2 к 1. Совместные культуры инкубировали в течение 16 часов, 37°C, 5% CO_2, затем клеточные супернатанты собирали для анализа ИФА, а Т-клетки, MRC-5 и A549 собирали для анализа проточной цитометрией.

Детектирование FAP и EpCam на клетках MRC-5 или SKOV

Анализ проточной цитометрией обнаружимых FAP или EpCam на поверхности клеток MRC-5 или SKOV, соответственно, оценивали путем однократной промывки клеток в буфере FACs перед окрашиванием панелями антител с прямым конъюгированием: анти-FAP, конъюгированное с AF647; анти-EpCam конъюгированное с PE. Анализ показал, что экспрессия FAP больше не выявлялась на клетках MRC-5, которые были инкубированы с супернатантом из клеток, инфицированных вирусом, экспрессирующим FAP-BiTE, NG-618, но была обнаружена на > 80% клеток, инкубированных с супернатантами, от клеток, обработанных EnAd, или необработанных клеток (Фиг. 89A). Эти данные указывают на то, что FAP-BiTE, продуцируемый вирусами NG-618, связывается с его мишенью FAP на клетках MRC-5, препятствуя связыванию анти-FAP антитела. Живые, большие, одиночные клетки SKOV были оценены на обнаружимость экспрессии EpCam. Экспрессия EpCam была обнаружимой лишь на низких уровнях в клетках SKOV, которые были инкубированы с супернатантами из клеток, инфицированных EpCam-BiTE-экспрессирующим вирусом, NG-618 (17% клеток), но была обнаружена на > 40% клеток, инкубированных с

супернатантами. из клеток, обработанных EnAd или необработанных клеток (Фиг. 89B). В совокупности эти данные показывают, что NG-618 продуцирует молекулы BiTE, которые связываются с белками-мишенями EpCam и FAP.

Повышенная экспрессия маркеров активации Т-клеток

Анализ методом проточной цитометрией активации Т-клеток оценивали по экспрессии маркеров активации Т-клеток CD25, CD69, HLA-DR и CD40L или маркера дегрануляции Т-клеток CD107a, на живых, $CD3^+$, одиночных клетках. Эти данные показали, что при совместном культивировании с FAP+ клетками MRC-5 количество Т-клеток, экспрессирующих CD25, CD40L или CD107a, значительно увеличивалось, когда в клетки добавляли супернатанты NG-618, по сравнению с enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами (Фиг. 90). Количество Т-клеток, экспрессирующих CD25, CD40L или CD107a, также было значительно увеличено, когда супернатанты NG-618 были добавлены к EpCam+ клеткам SKOV3 по сравнению с enadenotucirev или необработанными контрольными супернатантами (Фиг. 91). Эти данные показывают, что обе молекулы BiTE, экспрессируемые вирусом NG-618, являются функциональными с точки зрения индукции активации Т-клеток.

Анализ опосредованного Т-клетками таргетного уничтожения клеток (MRC-5 и SKOV

При анализе проточной цитометрией жизнеспособность клеток MRC-5 и SKOV оценивали путем окрашивания клеток в 50 мкл PBS, содержащего Live/Dead Aqua (Life tech), в течение 15 минут при комнатной температуре. Клетки промывали один раз в буфере FACs перед окрашиванием панелями непосредственно конъюгированных антител: анти-FAP, конъюгированных с AF647; анти-EpCam, конъюгированных с PE. Жизнеспособность клеток MRC-5 и SKOV была значительно снижена после инкубации с образцами супернатанта NG-618, тогда в супернатантах enadenotucirev или необработанных контрольных супернатантах значительной гибели клеток обнаружено не было, Фиг. 92. Эти данные демонстрируют функциональную способность NG-618 ко-экспрессированных FAP и EpCam, нацеленных на BiTE, индуцировать опосредованное Т-клетками уничтожение клеток-мишеней.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO: 25: FAP BiTE-P2A-RFP (*КУРСИВ* = лидерная, **ЖИРНЫЙ** = сайт расщепления фурином, ПОДЧЕРКИВАНИЕ = последовательность P2A, нижний регистр = RFP)

*MGWSCIILFLVATATGVHS*DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQPPKLL
IFWASTRESGVPDRFSGSGFGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYFSYPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGG
GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSRYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWIGGINPNNGIPNYNQKFKGRV
TITVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSDVQLVQSGAE
VKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTITTDKSTSTAY
MELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVLTQSPATLSLSP
GERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTINSLEAEDAATYY
CQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHHHHHHH**RRKRGSG**ATNFSLLKQAGDVEENPGPmselikenmhmkly
megtvnnhhfkctsegegkpyegtqtmkikvveggplpfafdilatsfmygskafinhtqgipdffkqsfpegftwerittyedggvltat
qdtsfqngciiynvkingvnfpsngpvmqkktrgweantemlypadgglrghsqmalklvgggylhcsfkttyrskkpaknlkmpgf
hfvdhrlerikeadketyveqhemavakycdlpsklghr

SEQ ID NO: 26: Контроль (анти-FHA) BiTE-P2A-RFP (*КУРСИВ* = лидерная, **ЖИРНЫЙ** = сайт расщепления фурином, ПОДЧЕРКИВАНИЕ = последовательность P2A, нижний регистр = RFP)

*MGWSCIILFLVATATGVHS*ELDIVMTQAPASLAVSLGQRATISCRASKSVSSSGYNYLHWYQQKPGQPPKLLI
YLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREFPLTFGAGTKLEIKSSGGGGSGGGGGGS
SRSSLEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTGYTMHWVRQSHGKSLEWIGGINPKNGGIIYNQKFQGK
ATLTVDKSSSTASMELRSLTSDDSAVYYCARRVYDDYPYYYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVTSGGGGS
DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSRGYTNYADSVKGRFTI
TTDKSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTVTVSSGEGTSTGSGGSGGSGGADDIVL
TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPARFSGSGSGTDYSLTIN
SLEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIKHHHHHHHHHHH**RRKRGSG**ATNFSLLKQAGDVEENPGPm
selikenmhmklymegtvnnhhfkctsegegkpyegtqtmkikvveggplpfafdilatsfmygskafinhtqgipdffkqsfpegftw
erittyedggvltatqdtsfqngciiynvkingvnfpsngpvmqkktrgweantemlypadgglrghsqmalklvgggylhcsfkttyrs
kkpaknlkmpgfhfvdhrlerikeadketyveqhemavakycdlpsklghr

SEQ ID NO: 33: последовательность акцептора сплайсинга

CAGG

SEQ ID NO: 55 короткая последовательность ДНК акцептора сплайсинга (SSA) (нулевая последовательность)

CAGG

SEQ ID NO: 58 последовательность Козака (нулевая последовательность)

CCACC

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> PsiOxus Therapeutics Limited

<120> Аденовирус, вооруженный биспецифичным активатором Т-клеток (BiTE)

<130> P000192_WO

<150> GB1614607.8
<151> 2016-08-29

<160> 298

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 1578
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК анти-EpCAM BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 1
atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt gcatagcgaa 60

ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa ggtcaccatg 120

tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta cctcacgtgg 180

tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag cacccgcgag 240

tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac cctaaccatc 300

agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta ctcgtaccct 360

ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag cggcgggga 420

ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc cgaactggtc 480

cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt taccaattac 540

tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg cgacatcttc 600

ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac tctgactgcc 660

gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga agacagcgcg 720

gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg gggacaagga 780

actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagcgatg tgcaactcgt gcagtccggt 840

gcggaagtga aaaagccggg cgcgagcgtc aaagtgtcat gcaaggcgtc aggatatacg 900

tttactagat acactatgca ctgggtgcgc caggcacctg gtcagggcct tgaatggatc 960

ggctacatca atccgtcgag aggctacact aattacgcgg actcagtcaa agggcgcttc 1020

acgattacga ccgacaagtc cacctcgact gcatacatgg aactgtcctc gctgagaagc 1080

gaggacaccg ctacttacta ctgcgctaga tactacgatg atcactactg cctcgattac 1140

tggggccagg gaaccactgt cacggtgtca tcgggagagg gcacctcaac cggatcaggg 1200

ggatcgggag gctcgggcgg cgcagacgac atcgtcctga cccagtcgcc cgccaccttg 1260

tcgctgtccc caggagaaag agcgaccctg tcatgccggg cgtcgcaaag cgtgagctat 1320

atgaattggt atcagcagaa gccaggaaag gcgccgaaga gatggatcta cgacacctcc 1380

aaggtcgctt caggtgtccc ggctagattc tcaggatcgg gatcaggaac ggactactcc 1440

ctgaccatca attcactgga agcagaagat gcggccacct actactgtca gcagtggtcc 1500

tccaacccgc tgactttcgg aggcggaact aaggtcgaga tcaagcatca ccatcaccat 1560

caccaccatc accattag 1578

<210> 2
<211> 525
<212> БЕЛОК (БЕЛОК)
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность белка анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val
20 25 30

Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val

```
145                 150                 155                 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
                165                 170                 175

Phe Thr Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr
        195                 200                 205

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
        275                 280                 285

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
    290                 295                 300

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
                325                 330                 335

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
            340                 345                 350

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
        355                 360                 365

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
```

405 410 415

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
420 425 430

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
435 440 445

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
450 455 460

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
465 470 475 480

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
485 490 495

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
500 505 510

Glu Ile Lys His His His His His His His His His His
515 520 525

<210> 3
<211> 1590
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 3
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaga tgtgcaactc 840

gtgcagtccg gtgcggaagt gaaaaagccg ggcgcgagcg tcaaagtgtc atgcaaggcg 900

tcaggatata cgtttactag atacactatg cactgggtgc gccaggcacc tggtcagggc 960

cttgaatgga tcggctacat caatccgtcg agaggctaca ctaattacgc ggactcagtc 1020

aaagggcgct tcacgattac gaccgacaag tccacctcga ctgcatacat ggaactgtcc 1080

tcgctgagaa gcgaggacac cgctacttac tactgcgcta gatactacga tgatcactac 1140

tgcctcgatt actggggcca gggaaccact gtcacggtgt catcgggaga gggcacctca 1200

accggatcag ggggatcggg aggctcgggc ggcgcagacg acatcgtcct gacccagtcg 1260

cccgccacct tgtcgctgtc cccaggagaa agagcgaccc tgtcatgccg ggcgtcgcaa 1320

agcgtgagct atatgaattg gtatcagcag aagccaggaa aggcgccgaa gagatggatc 1380

tacgacacct ccaaggtcgc ttcaggtgtc ccggctagat tctcaggatc gggatcagga 1440

acggactact ccctgaccat caattcactg gaagcagaag atgcggccac ctactactgt 1500

cagcagtggt cctccaaccc gctgactttc ggaggcggaa ctaaggtcga gatcaagcat 1560

caccatcacc atcaccacca tcaccattag 1590

<210> 4
<211> 529
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 4

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe

```
                85                  90                  95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe
                165                 170                 175

Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
    210                 215                 220

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His
                245                 250                 255

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        275                 280                 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    290                 295                 300

Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
305                 310                 315                 320

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
                325                 330                 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr
```

```
            340                 345                 350

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        355                 360                 365

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
    370                 375                 380

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser
385                 390                 395                 400

Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val
                405                 410                 415

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
            420                 425                 430

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
        435                 440                 445

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
    450                 455                 460

Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465                 470                 475                 480

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
                485                 490                 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His His His His
        515                 520                 525

His
```

<210> 5
<211> 1629
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК контрольного (анти-FHA) BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и С-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 5
atgggttggt catgcatcat cctgtttctc gtcgcaactg cgaccggcgt gcattcggaa 60

ctggacatcg tgatgaccca ggcacctgca tcactggcag tgagcctggg acagagagcc 120

accatttcat gccgggccag caagagcgtg tcgtcatccg gatacaatta tctgcactgg 180

tatcagcaga aaccaggaca acctccaaag ctactcatct acctggcgtc gaacctcgaa 240

tcgggcgtcc cagctagatt ctcagggagc ggttcgggaa ccgatttcac cctgaacatc 300

caccctgtgg aggaggaaga cgcggcaacg tactattgcc agcattcccg cgagttccct 360

ctcactttcg gtgcgggaac taagctggag atcaagtcca gcggcggcgg aggtagcggt 420

ggaggtggcg gaggaagctc ccggtcgtcg ctggaggtgc agctgcaaca atccggcccg 480

gaactggtca agccaggcgc atccgtcaag atttcatgca agacctcggg gtacaccttc 540

accgggtaca cgatgcattg ggtcaggcag agccacggca agtccctgga atggatcgga 600

ggaatcaacc ccaaaaacgg cggcatcatc tacaaccaaa agttccaggg aaaagccact 660

ctgaccgtgg acaagtcgtc gagcacggcc agcatggagc tgcggtccct cacttccgac 720

gactcagccg tgtattactg cgcgagacgg gtctacgatg actacccata ctactacgct 780

atggactact ggggacaagg aaccagcgtg accgtctcat cggcgaaaac tactccgccg 840

tcggtgacgt cgggaggtgg tggaagcgac gtgcagctcg tccagtcggg tgccgaggtg 900

aagaagccag gagcctccgt gaaggtctcg tgcaaagcca gcggctacac ttttactagg 960

tacactatgc actgggtgcg gcaagcgccg ggacaaggtc tggagtggat cggatacatc 1020

aatccgtcgc ggggatacac taattacgcg gactccgtca agggacggtt tactatcact 1080

acggataagt ccactagcac cgcctacatg gaactgtcct cgctgcggtc ggaagacact 1140

gcgacctact actgcgctag atattacgat gaccactact gcctcgacta ttgggggcag 1200

ggcactacgg tcaccgtctc gtcgggagaa ggaacctcaa ctggatcggg cggatcggga 1260

ggctccggag gagccgacga catcgtgctt acccagtcgc ctgcgaccct gtccctgtcc 1320

ccaggagaga gagcgactct ttcatgcagg gcttcccaat cagtctccta catgaattgg 1380

tatcaacaaa aacccggcaa ggccccgaaa cgctggatct acgatacttc aaaggtggcc 1440

agcggtgtgc ctgcccgctt ctccgggtcg gggtccggca ccgattactc gttgactatc 1500

aatagcctgg aggccgagga cgctgcaact tactactgcc agcagtggtc ctccaaccct 1560

ctcaccttcg gaggcgggac caaggtggaa atcaaacatc accatcacca tcaccaccat 1620

caccattag 1629

<210> 6
<211> 542
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность контрольного (анти-FHA) BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 6

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Val Ser Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
145                 150                 155                 160

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His
            180                 185                 190

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly
        195                 200                 205

Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp
    210                 215                 220

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp
225                 230                 235                 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro
                245                 250                 255
```

```
Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            260                 265                 270

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
                325                 330                 335

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
            340                 345                 350

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
        355                 360                 365

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
    370                 375                 380

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
385                 390                 395                 400

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser
                405                 410                 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln
            420                 425                 430

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
        435                 440                 445

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
    450                 455                 460

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala
465                 470                 475                 480

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
                485                 490                 495

Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            500                 505                 510
```

```
Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        515                 520                 525

Val Glu Ile Lys His His His His His His His His His His
    530                 535                 540
```

<210> 7
<211> 243
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность анти-CD3 ScFv

<400> 7

```
Asp 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 Arg Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
```

```
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys
```

<210> 8
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VH анти-CD3

<400> 8

```
Asp 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 Arg Tyr
            20                  25                  30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 9
<211> 106
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VL анти-CD3

<400> 9

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 10
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность анти-CD3 ScFv

<400> 10

Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Ala Asp

<210> 11
<211> 252
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Анти-FAP ScFv

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
145 150 155 160

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
165 170 175

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 12

<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VL домен анти-FAP

<400> 12

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 13
<211> 124
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VH домен анти-FAP

<400> 13

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 Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala 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 Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность анти-FAP и анти-EpCAM

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 15
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Лидерная последовательность BiTE

<400> 15

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 16
<211> 248
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Анти-EpCAM ScFv

<400> 16

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

```
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly
    130                 135                 140

Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp
                165                 170                 175

Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr Asn Glu Lys
            180                 185                 190

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
        195                 200                 205

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                245
```

<210> 17
<211> 113
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VL анти-EpCAM

<400> 17

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 18
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> VH анти-EpCAM

<400> 18

Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn
20 25 30

Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr Asn Glu Lys
50 55 60

```
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
65                  70                  75                  80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 19
<211> 542
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный BiTE (анти-FHA)

<400> 19

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Val Ser Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
```

```
145                 150                 155                 160

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His
            180                 185                 190

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly
        195                 200                 205

Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp
    210                 215                 220

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp
225                 230                 235                 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro
                245                 250                 255

Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            260                 265                 270

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
                325                 330                 335

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
            340                 345                 350

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
        355                 360                 365

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
    370                 375                 380

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
385                 390                 395                 400

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser
```

405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
435 440 445

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
450 455 460

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala
465 470 475 480

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
485 490 495

Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
500 505 510

Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
515 520 525

Val Glu Ile Lys His His His His His His His His His His
530 535 540

<210> 20
<211> 265
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный (анти-FHA) ScFv

<400> 20

Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15

Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser
20 25 30

Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn
65 70 75 80

```
Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His
                85                  90                  95

Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val
    130                 135                 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr
145                 150                 155                 160

Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr
            180                 185                 190

Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
                245                 250                 255

Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser
            260                 265
```

<210> 21
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный (анти-FHA) VL

<400> 21

```
Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser
1               5                   10                  15

Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser
```

20 25 30

Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn
65 70 75 80

Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His
85 90 95

Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 22
<211> 133
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный (анти-FHA) VH

<400> 22

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
        115   120   125

Pro Ser Val Thr Ser
    130

<210> 23
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность контрольного (анти-FHA) ScFv

<400> 23

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ser Arg
1   5   10   15

Ser Ser Leu

<210> 24
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность дека-His-метки

<400> 24

His His His His His His His His His His
1   5   10

<210> 25
<211> 786
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> FAP BiTE-P2A-RFP

<400> 25

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1   5   10   15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
            20   25   30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
        35   40   45

Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

```
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe
                165                 170                 175

Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
    210                 215                 220

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His
                245                 250                 255

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        275                 280                 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    290                 295                 300

Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
```

305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr
340 345 350

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser
385 390 395 400

Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val
405 410 415

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
420 425 430

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
450 455 460

Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly
500 505 510

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His His His His
515 520 525

His Arg Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
530 535 540

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Glu Leu Ile
545 550 555 560

Lys Glu Asn Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly Thr Val Asn Asn

565 570 575

His His Phe Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly
580 585 590

Thr Gln Thr Met Lys Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe
595 600 605

Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr Ser Phe Met Tyr Gly Ser Lys Ala Phe
610 615 620

Ile Asn His Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro
625 630 635 640

Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg Ile Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val
645 650 655

Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Phe Gln Asn Gly Cys Ile Ile Tyr
660 665 670

Asn Val Lys Ile Asn Gly Val Asn Phe Pro Ser Asn Gly Pro Val Met
675 680 685

Gln Lys Lys Thr Arg Gly Trp Glu Ala Asn Thr Glu Met Leu Tyr Pro
690 695 700

Ala Asp Gly Gly Leu Arg Gly His Ser Gln Met Ala Leu Lys Leu Val
705 710 715 720

Gly Gly Gly Tyr Leu His Cys Ser Phe Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys
725 730 735

Lys Pro Ala Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Phe His Phe Val Asp His
740 745 750

Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asp Lys Glu Thr Tyr Val Glu Gln
755 760 765

His Glu Met Ala Val Ala Lys Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly
770 775 780

His Arg
785

<210> 26
<211> 799
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный (анти-FHA) BiTE-P2A-RFP

<400> 26

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Val Ser Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
145 150 155 160

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
165 170 175

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His
180 185 190

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly
195 200 205

Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp
210 215 220

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp
225 230 235 240

```
Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro
                245                 250                 255

Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            260                 265                 270

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
                325                 330                 335

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
            340                 345                 350

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
        355                 360                 365

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
    370                 375                 380

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
385                 390                 395                 400

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser
                405                 410                 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln
            420                 425                 430

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
        435                 440                 445

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
    450                 455                 460

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala
465                 470                 475                 480

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
                485                 490                 495
```

```
Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            500                 505                 510

Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        515                 520                 525

Val Glu Ile Lys His His His His His His His His His His Arg Arg
    530                 535                 540

Lys Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
545                 550                 555                 560

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Glu Leu Ile Lys Glu Asn
                565                 570                 575

Met His Met Lys Leu Tyr Met Glu Gly Thr Val Asn Asn His His Phe
            580                 585                 590

Lys Cys Thr Ser Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr
        595                 600                 605

Met Lys Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp
    610                 615                 620

Ile Leu Ala Thr Ser Phe Met Tyr Gly Ser Lys Ala Phe Ile Asn His
625                 630                 635                 640

Thr Gln Gly Ile Pro Asp Phe Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe
                645                 650                 655

Thr Trp Glu Arg Ile Thr Thr Tyr Glu Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala
            660                 665                 670

Thr Gln Asp Thr Ser Phe Gln Asn Gly Cys Ile Ile Tyr Asn Val Lys
        675                 680                 685

Ile Asn Gly Val Asn Phe Pro Ser Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys
    690                 695                 700

Thr Arg Gly Trp Glu Ala Asn Thr Glu Met Leu Tyr Pro Ala Asp Gly
705                 710                 715                 720

Gly Leu Arg Gly His Ser Gln Met Ala Leu Lys Leu Val Gly Gly Gly
                725                 730                 735

Tyr Leu His Cys Ser Phe Lys Thr Thr Tyr Arg Ser Lys Lys Pro Ala
            740                 745                 750
```

Lys Asn Leu Lys Met Pro Gly Phe His Phe Val Asp His Arg Leu Glu
755 760 765

Arg Ile Lys Glu Ala Asp Lys Glu Thr Tyr Val Glu Gln His Glu Met
770 775 780

Ala Val Ala Lys Tyr Cys Asp Leu Pro Ser Lys Leu Gly His Arg
785 790 795

<210> 27
<211> 945
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК EpCAM человека

<400> 27
atggctccgc cgcaagtgct cgcctttgga ctgctcctgg ccgctgctac tgccaccttt 60

gctgccgctc aggaagaatg cgtgtgcgaa aactacaaac tggcagtgaa ctgcttcgtg 120

aacaataacc gccaatgcca gtgcaccagc gtgggcgcgc agaacactgt catctgcagc 180

aagctggccg caaaatgcct ggtcatgaaa gcggagatga acggatcgaa gctgggtcgg 240

cgcgctaagc cggaaggagc gctacaaaat aacgacgggc tgtacgatcc ggattgcgac 300

gaaagcggtc tgtttaaggc aaagcagtgt aatgggacca gcatgtgttg gtgcgtgaac 360

actgccggag tgcgccgcac tgacaaggat accgaaatta cgtgctcgga gcgcgtgaga 420

acgtattgga tcatcatcga gttgaagcat aaagctagag agaagccgta cgatagcaag 480

tccctgcgca ccgctctcca aaaagaaatt accactagat accaactcga cccgaaattc 540

atcacttcaa tcctgtacga aaacaacgtg attacgatcg acctggtgca gaactccagc 600

caaaagacgc agaacgacgt ggacattgca gacgtggctt actactttga aaaggacgtg 660

aaggggaat cactatttca ttccaagaaa atggacctga ccgtcaacgg agagcagctc 720

gacctggacc caggtcagac tctgatctac tacgtggacg agaaggcacc ggagttttcg 780

atgcagggcc tgaaagccgg agtcatcgcc gtgatcgtgg tggtggtgat tgccgtcgtc 840

gccgggatcg tggtgctcgt gattagccgc aaaaagagaa tggctaagta tgaaaaggca 900

gagatcaagg aaatgggaga aatgcaccgc gaactcaacg catag 945

<210> 28
<211> 314
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность EpCAM человека

<400> 28

```
Met Ala Pro Pro Gln Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1               5                  10                  15

Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Cys Val Cys Glu Asn Tyr
            20                  25                  30

Lys Leu Ala Val Asn Cys Phe Val Asn Asn Asn Arg Gln Cys Gln Cys
        35                  40                  45

Thr Ser Val Gly Ala Gln Asn Thr Val Ile Cys Ser Lys Leu Ala Ala
    50                  55                  60

Lys Cys Leu Val Met Lys Ala Glu Met Asn Gly Ser Lys Leu Gly Arg
65                  70                  75                  80

Arg Ala Lys Pro Glu Gly Ala Leu Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Asp
                85                  90                  95

Pro Asp Cys Asp Glu Ser Gly Leu Phe Lys Ala Lys Gln Cys Asn Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Met Cys Trp Cys Val Asn Thr Ala Gly Val Arg Arg Thr Asp
        115                 120                 125

Lys Asp Thr Glu Ile Thr Cys Ser Glu Arg Val Arg Thr Tyr Trp Ile
    130                 135                 140

Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu Lys Pro Tyr Asp Ser Lys
145                 150                 155                 160

Ser Leu Arg Thr Ala Leu Gln Lys Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Gln Leu
                165                 170                 175

Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu Asn Asn Val Ile Thr
            180                 185                 190

Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Ser Gln Lys Thr Gln Asn Asp Val Asp
        195                 200                 205

Ile Ala Asp Val Ala Tyr Tyr Phe Glu Lys Asp Val Lys Gly Glu Ser
    210                 215                 220

Leu Phe His Ser Lys Lys Met Asp Leu Thr Val Asn Gly Glu Gln Leu
225                 230                 235                 240

Asp Leu Asp Pro Gly Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val Ile
            260                 265                 270

Val Val Val Val Ile Ala Val Val Ala Gly Ile Val Val Leu Val Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Lys Lys Arg Met Ala Lys Tyr Glu Lys Ala Glu Ile Lys Glu
    290                 295                 300

Met Gly Glu Met His Arg Glu Leu Asn Ala
305                 310
```

<210> 29
<211> 2283
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК FAP человека

<400> 29

```
atgaagacct gggtgaaaat cgtgtttgga gtcgcaacca gcgccgtgct ggccctgttg       60

gtgatgtgca tcgtgctgcg cccgtcacgc gtgcataaca gcgaagaaaa caccatgaga      120

gctctgacgc taaaggacat cctgaatggc acttttcct ataagacttt cttcccgaat       180

tggattagcg ggcaggagta cctgcaccaa tcggcggata acaatatcgt gctctacaac      240

atcgaaactg gccagagcta caccatcctg tcgaatagaa ctatgaaatc ggtgaatgcg      300

tcgaactacg gacttagccc ggaccgccag ttcgtgtacc tagaatcgga ctacagcaag      360

ctgtggcggt acagctacac tgctacgtac tacatctacg acctgtcgaa tggcgagttc      420

gtgagaggaa acgaactccc ccgcccgatc caatacctgt gctggagccc tgtgggaagc      480

aagctggcgt acgtgtatca gaacaacatc tacctcaagc agaggccggg cgacccacct      540

ttccagatca cttttaacgg tcgggagaac aagattttca atggaatccc ggattgggtg      600

tacgaagaag agatgctggc gaccaaatat gcgctctggt ggtcgccaaa cggaaaattt      660

ctagcatacg ccgagttcaa tgacaccgac atccccgtca tcgcctacag ctactacgga      720

gatgagcaat acccacgcac tattaatatc ccgtacccga aagccggcgc taaaaatccg      780

gtcgtgcgga tcttcatcat cgacactacc tatccagctt acgtgggacc gcaagaggtc      840

cctgtgccag ccatgatcgc cagcagcgat tactacttct cctggctgac ttgggtcact      900

gacgagaggg tgtgcctcca atggctcaag cgcgtgcaga acgtgagcgt gctgtccatc      960

tgcgacttca gagaagattg gcaaacgtgg gactgtccga aaactcaaga gcatatcgag     1020

gagagcagaa ccggatgggc agggggttc ttcgtgtcca ccccggtgtt cagctacgat      1080

gcgatctcgt actacaagat tttctccgat aaggacgggt acaaacatat ccactacatc     1140
```

aaggacaccg tggagaatgc gatccaaatc actagcggaa aatgggaagc gattaacatt 1200

ttccgggtga cgcaagactc attgttctat tcatccaatg aatttgaaga gtaccctggc 1260

cggaggaaca tctaccgcat ctccatcgga tcatacccac catcaaagaa gtgcgtgacc 1320

tgccatctcc gcaaggagcg ctgccaatac tacaccgcgt ccttctccga ttacgcgaag 1380

tactacgccc tggtgtgcta cggcccggga atcccaatct cgaccctaca tgatgggcgc 1440

accgaccagg agatcaaaat cctggaggaa aacaaggagc tcgaaaatgc tctgaaaaat 1500

attcaactac cgaaggagga aatcaagaag ctggaggtgg atgaaattac tctgtggtac 1560

aaaatgatcc tgccgccaca gttcgaccgc tccaagaagt acccgctgct gatccaggtg 1620

tacggaggac cctgctcaca gtcggtgcgc tcagtgtttg ctgtgaattg gatcagctac 1680

ctcgcatcaa aggaggggat ggtcatcgcg cttgtggacg gaagaggtac tgcattccag 1740

ggggacaaac tgctctacgc ggtgtaccgc aagctgggcg tctacgaggt ggaggaccaa 1800

atcacggcgg tcagaaagtt catcgagatg ggtttcatcg acgagaagag gatcgccatc 1860

tggggctggt cgtacggagg ttacgtgtcg tcactcgctc tggcgagcgg gactggattg 1920

ttcaaatgcg gtatcgcagt cgcccccgtg tcgtcatggg aatactacgc ctcggtgtat 1980

accgaacgct ttatgggact ccctactaaa gacgataacc tagagcacta caaaaactcg 2040

acggtgatgg cacgcgcaga gtactttcgc aatgtggatt acctcctgat ccacggaacc 2100

gccgatgata atgtccactt ccagaactca gcccaaatcg cgaaagccct ggtgaacgct 2160

caagtggact ttcaagcaat gtggtattca gaccagaacc acggactatc cggcctatcg 2220

actaatcacc tgtacaccca tatgacccat ttccttaaac agtgtttcag cctgtccgat 2280

tag 2283

<210> 30
<211> 760
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность FAP человека

<400> 30

Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val
1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His
20 25 30

Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly

```
    50                  55                  60

Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys
                85                  90                  95

Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser Pro Asp Arg Gln Phe Val
            100                 105                 110

Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala
        115                 120                 125

Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly Glu Phe Val Arg Gly Asn
    130                 135                 140

Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser
145                 150                 155                 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro
                165                 170                 175

Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile
            180                 185                 190

Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Ala Thr
        195                 200                 205

Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala
    210                 215                 220

Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly
225                 230                 235                 240

Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly
                245                 250                 255

Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro
            260                 265                 270

Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser
        275                 280                 285

Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val
    290                 295                 300

Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile
```

```
305                 310                 315                 320

Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln
                325                 330                 335

Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val
            340                 345                 350

Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe
        355                 360                 365

Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val
    370                 375                 380

Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile
385                 390                 395                 400

Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu
                405                 410                 415

Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr
            420                 425                 430

Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys
        435                 440                 445

Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu
    450                 455                 460

Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg
465                 470                 475                 480

Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn
                485                 490                 495

Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu
            500                 505                 510

Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe
        515                 520                 525

Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro
    530                 535                 540

Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr
545                 550                 555                 560

Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly
```

565 570 575

Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu
580 585 590

Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile
595 600 605

Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser
610 615 620

Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu
625 630 635 640

Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr
645 650 655

Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp
660 665 670

Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr
675 680 685

Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His Gly Thr Ala Asp Asp Asn
690 695 700

Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala
705 710 715 720

Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu
725 730 735

Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu
740 745 750

Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp
755 760

<210> 31
<211> 571
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность промотора CMV

<400> 31
agtaatcaat tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac 60

ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa 120

tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt 180

atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc 240

ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat 300

gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgctgatgc 360

ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc 420

tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa 480

aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg 540

tctatataag cagagctggt ttagtgaacc g 571

<210> 32
<211> 192
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Поздняя последовательность полиаденилирования SV40

<400> 32
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 60

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 120

ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt 180

gggaggtttt tt 192

<210> 33

<400> 33
000

<210> 34
<211> 34883
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-601 (EnAd-CMV-EpCAMBiTE)

<400> 34
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccccctcccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccagggg ctcccgccag atctagtaat caattacggg 29400

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 29460

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 29520

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 29580

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga 29640

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg 29700

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatgctg atgcggtttt ggcagtacat 29760

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 29820

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaacaactc 29880

cgccccattg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 29940

tggtttagtg aaccgtcaga tcagatcttt gtcgatccta ccatccactc gacacacccg 30000

ccagcggccg ctgccaagct tccgagctct cgaattcaaa ggaggtaccc accatgggat 30060

ggagctgcat catcctattc ctcgtggcga cggccactgg agtgcatagc gaactggtga 30120

tgactcagtc cccgtcatcc ctgacggtga ccgccggcga gaaggtcacc atgtcgtgca 30180

agtcctcgca aagcctgctt aacagcggca accagaaaaa ctacctcacg tggtatcagc 30240

aaaagccagg tcaacccccа aaactgctca tctactgggc gagcacccgc gagtcggggg 30300

tgccagaccg gttcaccggc tccgggtcag gaactgattt caccctaacc atcagctcgg 30360

tgcaagcgga ggacctggcc gtgtactact gccaaaatga ttactcgtac cctctgacct 30420

ttggagcggg caccaagctc gaaatcaagg gcggtggagg aagcggcggg ggaggctcag 30480

gtgggggagg atcagaagtc caactgctgg agcagtcagg agccgaactg gtccgcccgg 30540

gaacctccgt caagatttcc tgtaaggctt ccggctacgc ttttaccaat tactggctgg 30600

gctgggtcaa gcaaagaccg gggcatggcc tggagtggat cggcgacatc ttcccaggga 30660

gcggcaacat ccactacaac gagaagttca aggggaaagc gactctgact gccgacaaat 30720

catccagcac cgcctacatg cagctgtcgt cgctcacttt cgaagacagc gcggtgtact 30780

tttgtgctcg gctccggaac tgggatgaac caatggacta ctggggacaa ggaactaccg 30840

tgaccgtctc ctccggcggc ggtggaagcg atgtgcaact cgtgcagtcc ggtgcggaag 30900

tgaaaaagcc gggcgcgagc gtcaaagtgt catgcaaggc gtcaggatat acgtttacta 30960

gatacactat gcactgggtg cgccaggcac ctggtcaggg ccttgaatgg atcggctaca 31020

tcaatccgtc gagaggctac actaattacg cggactcagt caaagggcgc ttcacgatta 31080

cgaccgacaa gtccacctcg actgcataca tggaactgtc ctcgctgaga agcgaggaca 31140

ccgctactta ctactgcgct agatactacg atgatcacta ctgcctcgat tactggggcc 31200

agggaaccac tgtcacggtg tcatcgggag agggcacctc aaccggatca gggggatcgg 31260

gaggctcggg cggcgcagac gacatcgtcc tgacccagtc gcccgccacc ttgtcgctgt 31320

ccccaggaga aagagcgacc ctgtcatgcc gggcgtcgca aagcgtgagc tatatgaatt 31380

ggtatcagca gaagccagga aaggcgccga agagatggat ctacgacacc tccaaggtcg 31440

cttcaggtgt cccggctaga ttctcaggat cgggatcagg aacggactac tccctgacca 31500

tcaattcact ggaagcagaa gatgcggcca cctactactg tcagcagtgg tcctccaacc 31560

cgctgacttt cggaggcgga actaaggtcg agatcaagca tcaccatcac catcaccacc 31620

atcaccatta ggctagcttg actgactgag atacagcgta ccttcagctc acagacatga 31680

taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta 31740

tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag 31800

ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt ttcaggttca gggggaggtg tgggaggttt 31860

tttaaagcaa gtaaaacctc tacaaatgtg gtagtcgtca gctatcctgc aggaacttgt 31920

ttatttgaaa atcaattcac aaaatccgag tagttatttt gcctcccccc tcccatttaa 31980

cagaatacac caatctctcc ccacgcacag ctttaaacat ttggatacca ttagatatag 32040

acatggtttt agattccaca ttccaaacag tttcagagcg agccaatctg gggtcagtga 32100

tagataaaaa tccatcggga tagtctttta aagcgctttc acagtccaac tgctgcggat 32160

gcgactccgg agtctggatc acggtcatct ggaagaagaa cgatgggaat cataatccga 32220

aaacggtatc ggacgattgt gtctcatcaa acccacaagc agccgctgtc tgcgtcgctc 32280

cgtgcgactg ctgtttatgg gatcagggtc cacagtgtcc tgaagcatga ttttaatagc 32340

ccttaacatc aactttctgg tgcgatgcgc gcagcaacgc attctgattt cactcaaatc 32400

tttgcagtag gtacaacaca ttattacaat attgtttaat aaaccataat taaaagcgct 32460

ccagccaaaa ctcatatctg atataatcgc ccctgcatga ccatcatacc aaagtttaat 32520

ataaattaaa tgacgttccc tcaaaaacac actacccaca tacatgatct cttttggcat 32580

gtgcatatta acaatctgtc tgtaccatgg acaacgttgg ttaatcatgc aacccaatat 32640

aaccttccgg aaccacactg ccaacaccgc tcccccagcc atgcattgaa gtgaaccctg 32700

ctgattacaa tgacaatgaa gaacccaatt ctctcgaccg tgaatcactt gagaatgaaa 32760

aatatctata gtggcacaac atagacataa atgcatgcat cttctcataa tttttaactc 32820

ctcaggattt agaaacatat cccagggaat aggaagctct tgcagaacag taaagctggc 32880

agaacaagga agaccacgaa cacaacttac actatgcata gtcatagtat cacaatctgg 32940

caacagcggg tggtcttcag tcatagaagc tcgggtttca ttttcctcac aacgtggtaa 33000

ctgggctctg gtgtaagggt gatgtctggc gcatgatgtc gagcgtgcgc gcaaccttgt 33060

cataatggag ttgcttcctg acattctcgt attttgtata gcaaaacgcg gccctggcag 33120

aacacactct tcttcgcctt ctatcctgcc gcttagcgtg ttccgtgtga tagttcaagt 33180

acaaccacac tcttaagttg gtcaaaagaa tgctggcttc agttgtaatc aaaactccat 33240

cgcatctaat cgttctgagg aaatcatcca agcaatgcaa ctggattgtg tttcaagcag 33300

gagaggagag ggaagagacg gaagaaccat gttaattttt attccaaacg atctcgcagt 33360

acttcaaatt gtagatcgcg cagatggcat ctctcgcccc cactgtgttg gtgaaaaagc 33420

acagctagat caaaagaaat gcgattttca aggtgctcaa cggtggcttc cagcaaagcc 33480

tccacgcgca catccaagaa caaaagaata ccaaaagaag gagcattttc taactcctca 33540

atcatcatat tacattcctg caccattccc agataatttt cagctttcca gccttgaatt 33600

attcgtgtca gttcttgtgg taaatccaat ccacacatta caaacaggtc ccggagggcg 33660

ccctccacca ccattcttaa acacaccctc ataatgacaa aatatcttgc tcctgtgtca 33720

cctgtagcga attgagaatg gcaacatcaa ttgacatgcc cttggctcta agttcttctt 33780

taagttctag ttgtaaaaac tctctcatat tatcaccaaa ctgcttagcc agaagccccc 33840

cgggaacaag agcaggggac gctacagtgc agtacaagcg cagacctccc caattggctc 33900

cagcaaaaac aagattggaa taagcatatt gggaaccgcc agtaatatca tcgaagttgc 33960

tggaaatata atcaggcaga gtttcttgta aaaattgaat aaaagaaaaa tttgccaaaa 34020

aaacattcaa aacctctggg atgcaaatgc aataggttac cgcgctgcgc tccaacattg 34080

ttagttttga attagtctgc aaaaataaaa aaaaaaacaa gcgtcatatc atagtagcct 34140

gacgaacaga tggataaatc agtctttcca tcacaagaca agccacaggg tctccagctc 34200

gaccctcgta aaacctgtca tcatgattaa acaacagcac cgaaagttcc tcgcggtgac 34260

cagcatgaat aattcttgat gaagcataca atccagacat gttagcatca gttaacgaga 34320

aaaaacagcc aacatagcct ttgggtataa ttatgcttaa tcgtaagtat agcaaagcca 34380

cccctcgcgg atacaaagta aaaggcacag gagaataaaa aatataatta tttctctgct 34440

gctgttcagg caacgtcgcc cccggtccct ctaaatacac atacaaagcc tcatcagcca 34500

tggcttacca gacaaagtac agcgggcaca caaagcacaa gctctaaagt gactctccaa 34560

cctctccaca atatatatat acacaagccc taaactgacg taatgggagt aaagtgtaaa 34620

aaatcccgcc aaacccaaca cacaccccga aactgcgtca ccagggaaaa gtacagtttc 34680

acttccgcaa tcccaacagg cgtaacttcc tctttctcac ggtacgtgat atcccactaa 34740

cttgcaacgt cattttccca cggtcgcacc gccccttta gccgttaacc ccacagccaa 34800

tcaccacacg atccacactt tttaaaatca cctcatttac atattggcac cattccatct 34860

ataaggtata ttatatagat aga 34883

<210> 35
<211> 34204

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-602 (EnAd-SA-EpCAMBiTE)

<400> 35
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgca tcatcctatt 29400

cctcgtggcg acggccactg gagtgcatag cgaactggtg atgactcagt ccccgtcatc 29460

cctgacggtg accgccggcg agaaggtcac catgtcgtgc aagtcctcgc aaagcctgct 29520

taacagcggc aaccagaaaa actacctcac gtggtatcag caaaagccag gtcaaccccc 29580

aaaactgctc atctactggg cgagcacccg cgagtcgggg gtgccagacc ggttcaccgg 29640

ctccgggtca ggaactgatt tcaccctaac catcagctcg gtgcaagcgg aggacctggc 29700

cgtgtactac tgccaaaatg attactcgta ccctctgacc tttggagcgg gcaccaagct 29760

cgaaatcaag ggcggtggag gaagcggcgg gggaggctca ggtgggggag gatcagaagt 29820

ccaactgctg gagcagtcag gagccgaact ggtccgcccg ggaacctccg tcaagatttc 29880

ctgtaaggct tccggctacg cttttaccaa ttactggctg ggctgggtca agcaaagacc 29940

ggggcatggc ctggagtgga tcggcgacat cttcccaggg agcggcaaca tccactacaa 30000

cgagaagttc aaggggaaag cgactctgac tgccgacaaa tcatccagca ccgcctacat 30060

gcagctgtcg tcgctcactt tcgaagacag cgcggtgtac ttttgtgctc ggctccggaa 30120

ctgggatgaa ccaatggact actggggaca aggaactacc gtgaccgtct cctccggcgg 30180

cggtggaagc gatgtgcaac tcgtgcagtc cggtgcggaa gtgaaaaagc cgggcgcgag 30240

cgtcaaagtg tcatgcaagg cgtcaggata tacgtttact agatacacta tgcactgggt 30300

gcgccaggca cctggtcagg gccttgaatg gatcggctac atcaatccgt cgagaggcta 30360

cactaattac gcggactcag tcaaagggcg cttcacgatt acgaccgaca agtccacctc 30420

gactgcatac atggaactgt cctcgctgag aagcgaggac accgctactt actactgcgc 30480

tagatactac gatgatcact actgcctcga ttactggggc cagggaacca ctgtcacggt 30540

gtcatcggga gagggcacct caaccggatc agggggatcg ggaggctcgg gcggcgcaga 30600

cgacatcgtc ctgacccagt cgcccgccac cttgtcgctg tccccaggag aaagagcgac 30660

cctgtcatgc cgggcgtcgc aaagcgtgag ctatatgaat tggtatcagc agaagccagg 30720

aaaggcgccg aagagatgga tctacgacac ctccaaggtc gcttcaggtg tcccggctag 30780

attctcagga tcgggatcag gaacggacta ctccctgacc atcaattcac tggaagcaga 30840

agatgcggcc acctactact gtcagcagtg gtcctccaac ccgctgactt tcggaggcgg 30900

aactaaggtc gagatcaagc atcaccatca ccatcaccac catcaccatt aggctagctt 30960

gactgactga gatacagcgt accttcagct cacagacatg ataagataca ttgatgagtt 31020

tggacaaacc acaactagaa tgcagtgaaa aaaatgcttt atttgtgaaa tttgtgatgc 31080

tattgcttta tttgtaacca ttataagctg caataaacaa gttaacaaca acaattgcat 31140

tcattttatg tttcaggttc agggggaggt gtgggaggtt ttttaaagca agtaaaacct 31200

ctacaaatgt ggtagtcgtc agctatcctg caggaacttg tttatttgaa aatcaattca 31260

caaaatccga gtagttattt tgcctccccc ttcccattta acagaataca ccaatctctc 31320

cccacgcaca gctttaaaca tttggatacc attagatata gacatggttt tagattccac 31380

attccaaaca gtttcagagc gagccaatct ggggtcagtg atagataaaa atccatcggg 31440

atagtctttt aaagcgcttt cacagtccaa ctgctgcgga tgcgactccg gagtctggat 31500

cacggtcatc tggaagaaga acgatgggaa tcataatccg aaaacggtat cggacgattg 31560

tgtctcatca aacccacaag cagccgctgt ctgcgtcgct ccgtgcgact gctgtttatg 31620

ggatcagggt ccacagtgtc ctgaagcatg attttaatag cccttaacat caactttctg 31680

gtgcgatgcg cgcagcaacg cattctgatt tcactcaaat ctttgcagta ggtacaacac 31740

attattacaa tattgtttaa taaaccataa ttaaaagcgc tccagccaaa actcatatct 31800

gatataatcg cccctgcatg accatcatac caaagtttaa tataaattaa atgacgttcc 31860

ctcaaaaaca cactacccac atacatgatc tcttttggca tgtgcatatt aacaatctgt 31920

ctgtaccatg gacaacgttg gttaatcatg caacccaata taaccttccg gaaccacact 31980

gccaacaccg ctccccccagc catgcattga agtgaaccct gctgattaca atgacaatga 32040

agaacccaat tctctcgacc gtgaatcact tgagaatgaa aaatatctat agtggcacaa 32100

catagacata aatgcatgca tcttctcata atttttaact cctcaggatt tagaaacata 32160

tcccagggaa taggaagctc ttgcagaaca gtaaagctgg cagaacaagg aagaccacga 32220

acacaactta cactatgcat agtcatagta tcacaatctg gcaacagcgg gtggtcttca 32280

gtcatagaag ctcgggtttc attttcctca caacgtggta actgggctct ggtgtaaggg 32340

tgatgtctgg cgcatgatgt cgagcgtgcg cgcaaccttg tcataatgga gttgcttcct 32400

gacattctcg tattttgtat agcaaaacgc ggccctggca gaacacactc ttcttcgcct 32460

tctatcctgc cgcttagcgt gttccgtgtg atagttcaag tacaaccaca ctcttaagtt 32520

ggtcaaaaga atgctggctt cagttgtaat caaaactcca tcgcatctaa tcgttctgag 32580

gaaatcatcc aagcaatgca actggattgt gtttcaagca ggagaggaga gggaagagac 32640

ggaagaacca tgttaatttt tattccaaac gatctcgcag tacttcaaat tgtagatcgc 32700

gcagatggca tctctcgccc ccactgtgtt ggtgaaaaag cacagctaga tcaaaagaaa 32760

tgcgattttc aaggtgctca acggtggctt ccagcaaagc ctccacgcgc acatccaaga 32820

acaaaagaat accaaaagaa ggagcatttt ctaactcctc aatcatcata ttacattcct 32880

gcaccattcc cagataattt tcagctttcc agccttgaat tattcgtgtc agttcttgtg 32940

gtaaatccaa tccacacatt acaaacaggt cccggagggc gccctccacc accattctta 33000

aacacaccct cataatgaca aaatatcttg ctcctgtgtc acctgtagcg aattgagaat 33060

ggcaacatca attgacatgc ccttggctct aagttcttct ttaagttcta gttgtaaaaa 33120

ctctctcata ttatcaccaa actgcttagc cagaagcccc ccgggaacaa gagcagggga 33180

cgctacagtg cagtacaagc gcagacctcc ccaattggct ccagcaaaaa caagattgga 33240

ataagcatat tgggaaccgc cagtaatatc atcgaagttg ctggaaatat aatcaggcag 33300

agtttcttgt aaaaattgaa taaaagaaaa atttgccaaa aaaacattca aaacctctgg 33360

gatgcaaatg caataggtta ccgcgctgcg ctccaacatt gttagttttg aattagtctg 33420

caaaaataaa aaaaaaaaca agcgtcatat catagtagcc tgacgaacag atggataaat 33480

cagtctttcc atcacaagac aagccacagg gtctccagct cgaccctcgt aaaacctgtc 33540

atcatgatta aacaacagca ccgaaagttc ctcgcggtga ccagcatgaa taattcttga 33600

tgaagcatac aatccagaca tgttagcatc agttaacgag aaaaaacagc caacatagcc 33660

tttgggtata attatgctta atcgtaagta tagcaaagcc acccctcgcg gatacaaagt 33720

aaaaggcaca ggagaataaa aaatataatt atttctctgc tgctgttcag gcaacgtcgc 33780

ccccggtccc tctaaataca catacaaagc ctcatcagcc atggcttacc agacaaagta 33840

cagcgggcac acaaagcaca agctctaaag tgactctcca acctctccac aatatatata 33900

tacacaagcc ctaaactgac gtaatgggag taaagtgtaa aaaatcccgc caaacccaac 33960

acacaccccg aaactgcgtc accagggaaa agtacagttt cacttccgca atcccaacag 34020

gcgtaacttc ctctttctca cggtacgtga tatcccacta acttgcaacg tcattttccc 34080

acggtcgcac cgcccctttt agccgttaac cccacagcca atcaccacac gatccacact 34140

ttttaaaatc acctcattta catattggca ccattccatc tataaggtat attatataga 34200

taga 34204

<210> 36
<211> 34895

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-605 (EnAd-CMV-FAPBiTE)

<400> 36
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccagggg ctcccgccag atctagtaat caattacggg 29400

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 29460

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 29520

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 29580

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga 29640

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg 29700

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatgctg atgcggtttt ggcagtacat 29760

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 29820

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaacaactc 29880

cgccccattg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 29940

tggtttagtg aaccgtcaga tcagatcttt gtcgatccta ccatccactc gacacacccg 30000

ccagcggccg ctgccaagct tccgagctct cgaattcaaa ggaggtaccc accatgggct 30060

ggagctgcat catcttgttc ctggtcgcaa ctgctaccgg agtccattcg gacatcgtca 30120

tgacccaaag ccctgactcg ctcgctgtgt cactgggaga gcgggcgact atcaactgca 30180

aatcatccca gagcctgctg tattcacgca atcagaaaaa ctacctggcc tggtatcagc 30240

agaagccggg ccagcctccc aagctgctga tcttctgggc ctccacccgc gaaagcggcg 30300

tgccggaccg cttcagcgga agcggattcg gaactgactt tactctgacc attagctcct 30360

tgcaggcgga ggacgtggcc gtctactact gccagcagta tttctcctat ccgctcacct 30420

ttgggcaagg caccaaggtg gagattaagg gaggggggcgg cagcggggga ggcggcagcg 30480

gcggcggggg atcgcaggtc cagctcgtcc aatccggagc cgaagtcaag aagccgggag 30540

cgtcggtcaa ggtcagctgc aaaacttcgc gctacacctt cactgagtac acgatccact 30600

gggtccgcca ggcgcccggc cagcggctgg agtggatcgg cgggatcaac ccaaacaacg 30660

gaatcccaaa ttacaatcag aaatttaaag ggcgggtgac tatcaccgtg gatacctcgg 30720

cctccacggc gtacatggag ctctcatcac tcagatcgga ggacaccgcg gtctattact 30780

gcgcccgccg ccggatcgct tatggatacg atgaaggaca tgcgatggat tactggggcc 30840

agggcaccct cgtcacggtg tcgtcaggag gcggcggttc agatgtgcaa ctcgtgcagt 30900

ccggtgcgga agtgaaaaag ccgggcgcga gcgtcaaagt gtcatgcaag gcgtcaggat 30960

atacgtttac tagatacact atgcactggg tgcgccaggc acctggtcag ggccttgaat 31020

ggatcggcta catcaatccg tcgagaggct acactaatta cgcggactca gtcaaagggc 31080

gcttcacgat tacgaccgac aagtccacct cgactgcata catggaactg tcctcgctga 31140

gaagcgagga caccgctact tactactgcg ctagatacta cgatgatcac tactgcctcg 31200

attactgggg ccagggaacc actgtcacgg tgtcatcggg agagggcacc tcaaccggat 31260

caggggggatc gggaggctcg ggcggcgcag acgacatcgt cctgacccag tcgcccgcca 31320

ccttgtcgct gtccccagga gaaagagcga ccctgtcatg ccgggcgtcg caaagcgtga 31380

gctatatgaa ttggtatcag cagaagccag gaaaggcgcc gaagagatgg atctacgaca 31440

cctccaaggt cgcttcaggt gtcccggcta gattctcagg atcgggatca ggaacggact 31500

actccctgac catcaattca ctggaagcag aagatgcggc cacctactac tgtcagcagt 31560

ggtcctccaa cccgctgact ttcggaggcg gaactaaggt cgagatcaag catcaccatc 31620

accatcacca ccatcaccat taggctagct tgactgactg agatacagcg taccttcagc 31680

tcacagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac cacaactaga atgcagtgaa 31740

aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttgtaacc attataagct 31800

gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat gtttcaggtt caggggggagg 31860

tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg tggtagtcgt cagctatcct 31920

gcaggaactt gtttatttga aaatcaattc acaaaatccg agtagttatt ttgcctcccc 31980

cttcccattt aacagaatac accaatctct ccccacgcac agctttaaac atttggatac 32040

cattagatat agacatggtt ttagattcca cattccaaac agtttcagag cgagccaatc 32100

tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg gatagtcttt taaagcgctt tcacagtcca 32160

actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga tcacggtcat ctggaagaag aacgatggga 32220

atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt gtgtctcatc aaacccacaa gcagccgctg 32280

tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat gggatcaggg tccacagtgt cctgaagcat 32340

gattttaata gcccttaaca tcaactttct ggtgcgatgc gcgcagcaac gcattctgat 32400

ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca cattattaca atattgttta ataaaccata 32460

attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc tgatataatc gcccctgcat gaccatcata 32520

ccaaagttta atataaatta aatgacgttc cctcaaaaac acactaccca catacatgat 32580

ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg tctgtaccat ggacaacgtt ggttaatcat 32640

gcaacccaat ataaccttcc ggaaccacac tgccaacacc gctcccccag ccatgcattg 32700

aagtgaaccc tgctgattac aatgacaatg aagaacccaa ttctctcgac cgtgaatcac 32760

ttgagaatga aaaatatcta tagtggcaca acatagacat aaatgcatgc atcttctcat 32820

aatttttaac tcctcaggat ttagaaacat atcccaggga ataggaagct cttgcagaac 32880

agtaaagctg gcagaacaag gaagaccacg aacacaactt acactatgca tagtcatagt 32940

atcacaatct ggcaacagcg ggtggtcttc agtcatagaa gctcgggttt cattttcctc 33000

acaacgtggt aactgggctc tggtgtaagg gtgatgtctg gcgcatgatg tcgagcgtgc 33060

gcgcaacctt gtcataatgg agttgcttcc tgacattctc gtattttgta tagcaaaacg 33120

cggccctggc agaacacact cttcttcgcc ttctatcctg ccgcttagcg tgttccgtgt 33180

gatagttcaa gtacaaccac actcttaagt tggtcaaaag aatgctggct tcagttgtaa 33240

tcaaaactcc atcgcatcta atcgttctga ggaaatcatc caagcaatgc aactggattg 33300

tgtttcaagc aggagaggag agggaagaga cggaagaacc atgttaattt ttattccaaa 33360

cgatctcgca gtacttcaaa ttgtagatcg cgcagatggc atctctcgcc cccactgtgt 33420

tggtgaaaaa gcacagctag atcaaaagaa atgcgatttt caaggtgctc aacggtggct 33480

tccagcaaag cctccacgcg cacatccaag aacaaaagaa taccaaaaga aggagcattt 33540

tctaactcct caatcatcat attacattcc tgcaccattc ccagataatt ttcagctttc 33600

cagccttgaa ttattcgtgt cagttcttgt ggtaaatcca atccacacat tacaaacagg 33660

tcccggaggg cgccctccac caccattctt aaacacaccc tcataatgac aaaatatctt 33720

gctcctgtgt cacctgtagc gaattgagaa tggcaacatc aattgacatg cccttggctc 33780

taagttcttc tttaagttct agttgtaaaa actctctcat attatcacca aactgcttag 33840

ccagaagccc cccgggaaca agagcagggg acgctacagt gcagtacaag cgcagacctc 33900

cccaattggc tccagcaaaa acaagattgg aataagcata ttgggaaccg ccagtaatat 33960

catcgaagtt gctggaaata taatcaggca gagtttcttg taaaaattga ataaaagaaa 34020

aatttgccaa aaaaacattc aaaacctctg ggatgcaaat gcaataggtt accgcgctgc 34080

gctccaacat tgttagtttt gaattagtct gcaaaaataa aaaaaaaaac aagcgtcata 34140

tcatagtagc ctgacgaaca gatggataaa tcagtctttc catcacaaga caagccacag 34200

ggtctccagc tcgaccctcg taaaacctgt catcatgatt aaacaacagc accgaaagtt 34260

cctcgcggtg accagcatga ataattcttg atgaagcata caatccagac atgttagcat 34320

cagttaacga gaaaaaacag ccaacatagc ctttgggtat aattatgctt aatcgtaagt 34380

atagcaaagc cacccctcgc ggatacaaag taaaaggcac aggagaataa aaaatataat 34440

tatttctctg ctgctgttca ggcaacgtcg cccccggtcc ctctaaatac acatacaaag 34500

cctcatcagc catggcttac cagacaaagt acagcgggca cacaaagcac aagctctaaa 34560

gtgactctcc aacctctcca caatatatat atacacaagc cctaaactga cgtaatggga 34620

gtaaagtgta aaaaatcccg ccaaacccaa cacacacccc gaaactgcgt caccagggaa 34680

aagtacagtt tcacttccgc aatcccaaca ggcgtaactt cctctttctc acggtacgtg 34740

atatcccact aacttgcaac gtcattttcc cacggtcgca ccgccccttt tagccgttaa 34800

ccccacagcc aatcaccaca cgatccacac tttttaaaat cacctcattt acatattggc 34860

accattccat ctataaggta tattatatag ataga 34895

<210> 37
<211> 34216
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-606 (EnAd-SA-FAPBiTE)

<400> 37
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac agtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cagatgtgca actcgtgcag tccggtgcgg aagtgaaaaa 30240

gccgggcgcg agcgtcaaag tgtcatgcaa ggcgtcagga tatacgttta ctagatacac 30300

tatgcactgg gtgcgccagg cacctggtca gggccttgaa tggatcggct acatcaatcc 30360

gtcgagaggc tacactaatt acgcggactc agtcaaaggg cgcttcacga ttacgaccga 30420

caagtccacc tcgactgcat acatggaact gtcctcgctg agaagcgagg acaccgctac 30480

ttactactgc gctagatact acgatgatca ctactgcctc gattactggg gccagggaac 30540

cactgtcacg gtgtcatcgg gagagggcac ctcaaccgga tcaggggat cgggaggctc 30600

gggcggcgca gacgacatcg tcctgaccca gtcgcccgcc accttgtcgc tgtccccagg 30660

agaaagagcg accctgtcat gccgggcgtc gcaaagcgtg agctatatga attggtatca 30720

gcagaagcca ggaaaggcgc cgaagagatg gatctacgac acctccaagg tcgcttcagg 30780

tgtcccggct agattctcag gatcgggatc aggaacggac tactccctga ccatcaattc 30840

actggaagca gaagatgcgg ccacctacta ctgtcagcag tggtcctcca acccgctgac 30900

tttcggaggc ggaactaagg tcgagatcaa gcatcaccat caccatcacc accatcacca 30960

ttaggctagc ttgactgact gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata 31020

cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga 31080

aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa 31140

caacaattgc attcatttta tgtttcaggt tcaggggga gtgtgggagg ttttttaaag 31200

caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg tcagctatcc tgcaggaact tgtttatttg 31260

aaaatcaatt cacaaaatcc gagtagttat tttgcctccc ccttcccatt taacagaata 31320

caccaatctc tccccacgca cagctttaaa catttggata ccattagata tagacatggt 31380

tttagattcc acattccaaa cagtttcaga gcgagccaat ctggggtcag tgatagataa 31440

aaatccatcg ggatagtctt ttaaagcgct ttcacagtcc aactgctgcg gatgcgactc 31500

cggagtctgg atcacggtca tctggaagaa gaacgatggg aatcataatc cgaaaacggt 31560

atcggacgat tgtgtctcat caaacccaca agcagccgct gtctgcgtcg ctccgtgcga 31620

ctgctgttta tgggatcagg gtccacagtg tcctgaagca tgattttaat agcccttaac 31680

atcaactttc tggtgcgatg cgcgcagcaa cgcattctga tttcactcaa atctttgcag 31740

taggtacaac acattattac aatattgttt aataaaccat aattaaaagc gctccagcca 31800

aaactcatat ctgatataat cgcccctgca tgaccatcat accaaagttt aatataaatt 31860

aaatgacgtt ccctcaaaaa cacactaccc acatacatga tctcttttgg catgtgcata 31920

ttaacaatct gtctgtacca tggacaacgt tggttaatca tgcaacccaa tataaccttc 31980

cggaaccaca ctgccaacac cgctccccca gccatgcatt gaagtgaacc ctgctgatta 32040

caatgacaat gaagaaccca attctctcga ccgtgaatca cttgagaatg aaaaatatct 32100

atagtggcac aacatagaca taaatgcatg catcttctca taatttttaa ctcctcagga 32160

tttagaaaca tatcccaggg aataggaagc tcttgcagaa cagtaaagct ggcagaacaa 32220

ggaagaccac gaacacaact tacactatgc atagtcatag tatcacaatc tggcaacagc 32280

gggtggtctt cagtcataga agctcgggtt tcattttcct cacaacgtgg taactgggct 32340

ctggtgtaag ggtgatgtct ggcgcatgat gtcgagcgtg cgcgcaacct tgtcataatg 32400

gagttgcttc ctgacattct cgtattttgt atagcaaaac gcggccctgg cagaacacac 32460

tcttcttcgc cttctatcct gccgcttagc gtgttccgtg tgatagttca agtacaacca 32520

cactcttaag ttggtcaaaa gaatgctggc ttcagttgta atcaaaactc catcgcatct 32580

aatcgttctg aggaaatcat ccaagcaatg caactggatt gtgtttcaag caggagagga 32640

gagggaagag acggaagaac catgttaatt tttattccaa acgatctcgc agtacttcaa 32700

attgtagatc gcgcagatgg catctctcgc ccccactgtg ttggtgaaaa agcacagcta 32760

gatcaaaaga aatgcgattt tcaaggtgct caacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc 32820

gcacatccaa gaacaaaaga ataccaaaag aaggagcatt ttctaactcc tcaatcatca 32880

tattacattc ctgcaccatt cccagataat tttcagcttt ccagccttga attattcgtg 32940

tcagttcttg tggtaaatcc aatccacaca ttacaaacag gtcccggagg gcgccctcca 33000

ccaccattct taaacacacc ctcataatga caaaatatct tgctcctgtg tcacctgtag 33060

cgaattgaga atggcaacat caattgacat gcccttggct ctaagttctt ctttaagttc 33120

tagttgtaaa aactctctca tattatcacc aaactgctta gccagaagcc ccccgggaac 33180

aagagcaggg gacgctacag tgcagtacaa gcgcagacct ccccaattgg ctccagcaaa 33240

aacaagattg gaataagcat attgggaacc gccagtaata tcatcgaagt tgctggaaat 33300

ataatcaggc agagtttctt gtaaaaattg aataaaagaa aaatttgcca aaaaaacatt 33360

caaaacctct gggatgcaaa tgcaataggt taccgcgctg cgctccaaca ttgttagttt 33420

tgaattagtc tgcaaaaata aaaaaaaaaa caagcgtcat atcatagtag cctgacgaac 33480

agatggataa atcagtcttt ccatcacaag acaagccaca gggtctccag ctcgaccctc 33540

gtaaaacctg tcatcatgat taaacaacag caccgaaagt tcctcgcggt gaccagcatg 33600

aataattctt gatgaagcat acaatccaga catgttagca tcagttaacg agaaaaaaca 33660

gccaacatag cctttgggta taattatgct taatcgtaag tatagcaaag ccacccctcg 33720

cggatacaaa gtaaaaggca caggagaata aaaaatataa ttatttctct gctgctgttc 33780

aggcaacgtc gcccccggtc cctctaaata cacatacaaa gcctcatcag ccatggctta 33840

ccagacaaag tacagcgggc acacaaagca caagctctaa agtgactctc caacctctcc 33900

acaatatata tatacacaag ccctaaactg acgtaatggg agtaaagtgt aaaaaatccc 33960

gccaaaccca acacacaccc cgaaactgcg tcaccaggga aaagtacagt ttcacttccg 34020

caatcccaac aggcgtaact tcctctttct cacggtacgt gatatcccac taacttgcaa 34080

cgtcattttc ccacggtcgc accgcccctt ttagccgtta accccacagc caatcaccac 34140

acgatccaca ctttttaaaa tcacctcatt tacatattgg caccattcca tctataaggt 34200

atattatata gataga 34216

<210> 38
<211> 32326
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном EnAd

<400> 38
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac agtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttaact tgtttatttg aaaatcaatt cacaaaatcc gagtagttat 29400

tttgcctccc ccttcccatt taacagaata caccaatctc tccccacgca cagctttaaa 29460

catttggata ccattagata tagacatggt tttagattcc acattccaaa cagtttcaga 29520

gcgagccaat ctggggtcag tgatagataa aaatccatcg ggatagtctt ttaaagcgct 29580

ttcacagtcc aactgctgcg gatgcgactc cggagtctgg atcacggtca tctggaagaa 29640

gaacgatggg aatcataatc cgaaaacggt atcggacgat tgtgtctcat caaacccaca 29700

agcagccgct gtctgcgtcg ctccgtgcga ctgctgttta tgggatcagg gtccacagtg 29760

tcctgaagca tgattttaat agcccttaac atcaactttc tggtgcgatg cgcgcagcaa 29820

cgcattctga tttcactcaa atctttgcag taggtacaac acattattac aatattgttt 29880

aataaaccat aattaaaagc gctccagcca aaactcatat ctgatataat cgcccctgca 29940

tgaccatcat accaaagttt aatataaatt aaatgacgtt ccctcaaaaa cacactaccc 30000

acatacatga tctcttttgg catgtgcata ttaacaatct gtctgtacca tggacaacgt 30060

tggttaatca tgcaacccaa tataaccttc cggaaccaca ctgccaacac cgctccccca 30120

gccatgcatt gaagtgaacc ctgctgatta caatgacaat gaagaaccca attctctcga 30180

ccgtgaatca cttgagaatg aaaaatatct atagtggcac aacatagaca taaatgcatg 30240

catcttctca taatttttaa ctcctcagga tttagaaaca tatcccaggg aataggaagc 30300

tcttgcagaa cagtaaagct ggcagaacaa ggaagaccac gaacacaact tacactatgc 30360

atagtcatag tatcacaatc tggcaacagc gggtggtctt cagtcataga agctcgggtt 30420

tcattttcct cacaacgtgg taactgggct ctggtgtaag ggtgatgtct ggcgcatgat 30480

gtcgagcgtg cgcgcaacct tgtcataatg gagttgcttc ctgacattct cgtattttgt 30540

atagcaaaac gcggccctgg cagaacacac tcttcttcgc cttctatcct gccgcttagc 30600

gtgttccgtg tgatagttca agtacaacca cactcttaag ttggtcaaaa gaatgctggc 30660

ttcagttgta atcaaaactc catcgcatct aatcgttctg aggaaatcat ccaagcaatg 30720

caactggatt gtgtttcaag caggagagga gagggaagag acggaagaac catgttaatt 30780

tttattccaa acgatctcgc agtacttcaa attgtagatc gcgcagatgg catctctcgc 30840

ccccactgtg ttggtgaaaa agcacagcta gatcaaaaga aatgcgattt tcaaggtgct 30900

caacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc gcacatccaa gaacaaaaga ataccaaaag 30960

aaggagcatt ttctaactcc tcaatcatca tattacattc ctgcaccatt cccagataat 31020

tttcagcttt ccagccttga attattcgtg tcagttcttg tggtaaatcc aatccacaca 31080

ttacaaacag gtcccggagg gcgccctcca ccaccattct taaacacacc ctcataatga 31140

caaaatatct tgctcctgtg tcacctgtag cgaattgaga atggcaacat caattgacat 31200

gcccttggct ctaagttctt ctttaagttc tagttgtaaa aactctctca tattatcacc 31260

aaactgctta gccagaagcc ccccgggaac aagagcaggg gacgctacag tgcagtacaa 31320

gcgcagacct ccccaattgg ctccagcaaa aacaagattg gaataagcat attgggaacc 31380

gccagtaata tcatcgaagt tgctggaaat ataatcaggc agagtttctt gtaaaaattg 31440

aataaaagaa aaatttgcca aaaaaacatt caaaacctct gggatgcaaa tgcaataggt 31500

taccgcgctg cgctccaaca ttgttagttt tgaattagtc tgcaaaaata aaaaaaaaaa 31560

caagcgtcat atcatagtag cctgacgaac agatggataa atcagtcttt ccatcacaag 31620

acaagccaca gggtctccag ctcgaccctc gtaaaacctg tcatcatgat taaacaacag 31680

caccgaaagt tcctcgcggt gaccagcatg aataattctt gatgaagcat acaatccaga 31740

catgttagca tcagttaacg agaaaaaaca gccaacatag cctttgggta taattatgct 31800

taatcgtaag tatagcaaag ccacccctcg cggatacaaa gtaaaaggca caggagaata 31860

aaaaatataa ttatttctct gctgctgttc aggcaacgtc gcccccggtc cctctaaata 31920

cacatacaaa gcctcatcag ccatggctta ccagacaaag tacagcgggc acacaaagca 31980

caagctctaa agtgactctc caacctctcc acaatatata tatacacaag ccctaaactg 32040

acgtaatggg agtaaagtgt aaaaaatccc gccaaaccca acacacaccc cgaaactgcg 32100

tcaccaggga aaagtacagt ttcacttccg caatcccaac aggcgtaact tcctctttct 32160

cacggtacgt gatatcccac taacttgcaa cgtcattttc ccacggtcgc accgcccctt 32220

ttagccgtta accccacagc caatcaccac acgatccaca ctttttaaaa tcacctcatt 32280

tacatattgg caccattcca tctataaggt atattatata gataga 32326

<210> 39
<211> 201
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность ДНК BX, соответствующая и включающая п.н. 28166-28366 генома EnAd

<400> 39
aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt 60

ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg 120

catactttct ccatacttta aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa 180

tcttcatgtc tttcttccca g 201

<210> 40
<211> 35
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность ДНК BY, соответствующая и включающая п.н. 29345-29379 генома EnAd

<400> 40
caaataaagt ttaacttgtt tatttgaaaa tcaat 35

<210> 41
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> His-метка

<400> 41

His His His His His His
1 5

<210> 42
<211> 14
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Акцептор сплайсинга

<400> 42
tttctctctt cagg 14

<210> 43
<211> 192
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность полиаденилирования SV40

<400> 43
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 60

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 120

ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt 180

gggaggtttt tt 192

<210> 44
<211> 1539
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE (OKT3)

<400> 44
atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt gcatagcgaa 60

ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa ggtcaccatg 120

tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta cctcacgtgg 180

tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag cacccgcgag 240

tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac cctaaccatc 300

agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta ctcgtaccct 360

ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag cggcgggga 420

ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc cgaactggtc 480

cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt taccaattac 540

tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg cgacatcttc 600

ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac tctgactgcc 660

gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga agacagcgcg 720

gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg gggacaagga 780

actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagccagg tgcagctgca gcagtctggg 840

gctgaactgg caagacctgg ggcctcagtg aagatgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactaggt acacgatgca ctgggtaaaa cagaggcctg gacagggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagccg tggttatact aattacaatc agaagttcaa ggacaaggcc 1020

acattgacta cagacaaatc ctccagcaca gcctacatgc aactgagcag cctgacatct 1080

gaggactctg cagtctatta ctgtgcaaga tattatgatg atcattactg ccttgactac 1140

tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcaggtggcg gtggctcggg cggtggtgga 1200

tctggtggcg gcggatctga tatcgtgctc actcagtctc cagcaatcat gtctgcatct 1260

ccaggggaga aggtcaccat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg 1320

taccagcaga agtcaggcac ctcccccaaa agatggattt atgacacatc caaactggct 1380

tctggagtcc ctgctcactt caggggcagt gggtctggga cctcttactc tctcacaatc 1440

agcggcatgg aggctgaaga tgctgccact tattactgcc agcagtggag tagtaaccca 1500

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaccgg 1539

<210> 45
<211> 1551
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (OKT3)

<400> 45
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca ggtgcagctg 840

cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc ctgcaaggct 900

tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc tggacagggt 960

ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa tcagaagttc 1020

aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat gcaactgagc 1080

agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga tgatcattac 1140

tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg cggtggctcg 1200

ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc tccagcaatc 1260

atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320

tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat ttatgacaca 1380

tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg gacctcttac 1440

tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg 1500

agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg g 1551

<210> 46
<211> 1557
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (aCD3)

<400> 46
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaga tgtgcaactc 840

gtgcagtccg gtgcggaagt gaaaaagccg ggcgcgagcg tcaaagtgtc atgcaaggcg 900

tcaggatata cgtttactag atacactatg cactgggtgc gccaggcacc tggtcagggc 960

cttgaatgga tcggctacat caatccgtcg agaggctaca ctaattacgc ggactcagtc 1020

aaagggcgct tcacgattac gaccgacaag tccacctcga ctgcatacat ggaactgtcc 1080

tcgctgagaa gcgaggacac cgctacttac tactgcgcta gatactacga tgatcactac 1140

tgcctcgatt actggggcca gggaaccact gtcacggtgt catcgggaga gggcacctca 1200

accggatcag ggggatcggg aggctcgggc ggcgcagacg acatcgtcct gacccagtcg 1260

cccgccacct tgtcgctgtc cccaggagaa agagcgaccc tgtcatgccg ggcgtcgcaa 1320

agcgtgagct atatgaattg gtatcagcag aagccaggaa aggcgccgaa gagatggatc 1380

tacgacacct ccaaggtcgc ttcaggtgtc ccggctagat tctcaggatc gggatcagga 1440

acggactact ccctgaccat caattcactg gaagcagaag atgcggccac ctactactgt 1500

cagcagtggt cctccaaccc gctgactttc ggaggcggaa ctaaggtcga gatcaag 1557

<210> 47
<211> 1856
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-611

<400> 47
caggcccacc atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt 60

gcatagcgaa ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa 120

ggtcaccatg tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta 180

cctcacgtgg tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag 240

cacccgcgag tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac 300

cctaaccatc agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta 360

ctcgtaccct ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag 420

cggcgggga ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc 480

cgaactggtc cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt 540

taccaattac tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg 600

cgacatcttc ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac 660

tctgactgcc gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga 720

agacagcgcg gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg 780

gggacaagga actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagccagg tgcagctgca 840

gcagtctggg gctgaactgg caagacctgg ggcctcagtg aagatgtcct gcaaggcttc 900

tggctacacc tttactaggt acacgatgca ctgggtaaaa cagaggcctg gacagggtct 960

ggaatggatt ggatacatta atcctagccg tggttatact aattacaatc agaagttcaa 1020

ggacaaggcc acattgacta cagacaaatc ctccagcaca gcctacatgc aactgagcag 1080

cctgacatct gaggactctg cagtctatta ctgtgcaaga tattatgatg atcattactg 1140

ccttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcaggtggcg gtggctcggg 1200

cggtggtgga tctggtggcg gcggatctga tatcgtgctc actcagtctc cagcaatcat 1260

gtctgcatct ccaggggaga aggtcaccat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta 1320

catgaactgg taccagcaga agtcaggcac ctcccccaaa agatggattt atgacacatc 1380

caaactggct tctggagtcc ctgctcactt caggggcagt gggtctggga cctcttactc 1440

tctcacaatc agcggcatgg aggctgaaga tgctgccact tattactgcc agcagtggag 1500

tagtaaccca ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaccggc atcaccatca 1560

ccatcaccac catcaccatt aggctagctt gactgactga gatacagcgt accttcagct 1620

cacagacatg ataagataca ttgatgagtt tggacaaacc acaactagaa tgcagtgaaa 1680

aaaatgcttt atttgtgaaa tttgtgatgc tattgcttta tttgtaacca ttataagctg 1740

caataaacaa gttaacaaca acaattgcat tcattttatg tttcaggttc agggggaggt 1800

gtgggaggtt ttttaaagca agtaaaacct ctacaaatgt ggtagtcgtc agctat 1856

<210> 48
<211> 1868
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-612

<400> 48
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gcatcaccat caccatcacc accatcacca ttaggctagc ttgactgact gagatacagc 1620

gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag 1680

aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac 1740

cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt 1800

tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg 1860

tcagctat 1868

<210> 49
<211> 1878
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-613

<400> 49
tttctctctt caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg 60

ctaccggagt ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac 120

tgggagagcg ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc 180

agaaaaacta cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct 240

tctgggcctc cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa 300

ctgactttac tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc 360

agcagtattt ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag 420

ggggcggcag cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat 480

ccggagccga agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct 540

acaccttcac tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt 600

ggatcggcgg gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc 660

gggtgactat caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca 720

gatcggagga caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg 780

aaggacatgc gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg 840

gcggttcaca ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag 900

tgaagatgtc ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa 960

aacagaggcc tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata 1020

ctaattacaa tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca 1080

cagcctacat gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa 1140

gatattatga tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct 1200

cctcaggtgg cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc 1260

tcactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca 1320

gtgccagctc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca 1380

aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca 1440

gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca 1500

cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg 1560

aaataaaccg gcatcaccat caccatcacc accatcacca ttaggctagc ttgactgact 1620

gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa 1680

ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 1740

tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta 1800

tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat 1860

gtggtagtcg tcagctat 1878

<210> 50
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вставка сайта рестрикции Bx)

<400> 50
gcggccgcta tggccggcc 19

<210> 51
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Вставка сайта рестрикции By)

<400> 51
gcgatcgcta ccctgcagg 19

<210> 52
<211> 572
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность промотора CMV

<400> 52
agtaatcaat tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac 60

ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa 120

tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt 180

atttacggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc 240

ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat 300

gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgctgatgc 360

ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc 420

tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa 480

aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg 540

tctatataag cagagctggt ttagtgaacc gt 572

<210> 53
<211> 505
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность промотора PGK

<400> 53
ctaccgggta ggggaggcgc ttttcccaag gcagtctgga gcatgcgctt tagcagcccc 60

gctgggcact tggcgctaca caagtggcct ctggcctcgc acacattcca catccaccgg 120

taggcgccaa ccggctccgt tctttggtgg ccccttcgcg ccaccttcta cccctcccct 180

agtcaggaag ttcccccccg ccccgcagct cgcgtcatgc aggacgtgac aaatggaagt 240

agcacgtctc actagtctcg tgcaaatgga cagcaccgct gagcaatgga agcgggtagg 300

cccttggggc agcggccaat agcagctttg ctccttcgct ttctgggctc agaggctggg 360

aaggggtggg tccgggggcg ggctcagggg cgggctcagg ggcggggcgg gcgcccgaag 420

gtcctccgga ggcccggcat tccgcacgct tcaaaagcgc acgtctgccg cgctgttctc 480

ttcttcctca tctccgggcc tttcg 505

<210> 54
<211> 367
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность промотора CBA

<400> 54
gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct ccccccccctc cccaccccca 60

attttgtatt tatttatttt ttaattattt tatgcagcga tgggggcggg gggggggggg 120

gcgcgcgcca ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc ggagaggtgc 180

ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga ggcggcggcg 240

gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcggga gtcgctgcgt tgccttcgcc 300

ccgtgccccg ctccgcgccg cctcgcgccg cccgccccgg ctctgactga ccgcgttact 360

cccacag 367

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56
<211> 16
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность ДНК акцептора сплайсинга (SA)

<400> 56
cctttctctc ttcagg 16

<210> 57
<211> 23
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Разветвленная последовательность ДНК акцептора сплайсинга (bSA)

<400> 57
tgctaatcct ttctctcttc agg 23

<210> 58

<400> 58

000

<210> 59
<211> 13
<212> RNA
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Пример стартового кодона

<220>
<221> прочий_признак
<222> (11)..(11)
<223> R является аденином или гуанином

<400> 59
gccgccrcca ugg 13

<210> 60
<211> 551
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Участок внутренней посадки рибосомы (IRES)

<400> 60
cgttactggc cgaagccgct tggaataagg ccggtgtgcg tttgtctata tgttattttc 60

caccatattg ccgtcttttg gcaatgtgag ggcccggaaa cctggccctg tcttcttgac 120

gagcattcct aggggtcttt ccccctctcgc caaaggaatg caaggtctgt tgaatgtcgt 180

gaaggaagca gttcctctgg aagcttcttg aagacaaaca acgtctgtag cgacccttg 240

caggcagcgg aaccccccac ctggcgacag gtgcctctgc ggccaaaagc cacgtgtata 300

agatacacct gcaaaggcgg cacaacccca gtgccacgtt gtgagttgga tagttgtgga 360

aagagtcaaa tggctccct caagcgtatt caacaagggg ctgaaggatg cccagaaggt 420

accccattgt atgggatctg atctggggcc tcggtgcaca tgcttttcat gtgtttagtc 480

gaggttaaaa aacgtctagg ccccccgaac cacggggacg tggttttcct ttgaaaaaca 540

cgatgataat a 551

<210> 61
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Пептид P2A

<400> 61

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
            20

<210> 62
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Пептид F2A

<400> 62

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1   5   10   15

Glu Asn Pro Gly Pro
            20

<210> 63
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Пептид E2A

<400> 63

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1   5   10   15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20

<210> 64
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Пептид T2A

<400> 64

Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1   5   10   15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20   25

<210> 65
<211> 192
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность полиаденилирования (polyA)

<400> 65
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 60

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 120

ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt 180

gggaggtttt tt 192

<210> 66
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Лидерная последовательность

<400> 66

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 67
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Лидерная последовательность

<400> 67

Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 68
<211> 166
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность IFN гамма

<400> 68

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu
1 5 10 15

Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu
20 25 30

```
Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
    50                  55                  60

Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
65                  70                  75                  80

Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
            100                 105                 110

Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
        115                 120                 125

Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg
145                 150                 155                 160

Gly Arg Arg Ala Ser Gln
                165
```

<210> 69
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность IFN альфа

<400> 69

```
Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1               5                   10                  15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
        35                  40                  45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
    50                  55                  60
```

```
Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65                  70                  75                  80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
                85                  90                  95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
        115                 120                 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
    130                 135                 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
            180                 185
```

<210> 70
<211> 233
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность TNF альфа

<400> 70

```
Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala
1               5                   10                  15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe
            20                  25                  30

Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe
        35                  40                  45

Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro
    50                  55                  60

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser
65                  70                  75                  80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
                85                  90                  95
```

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
100 105 110

Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
115 120 125

Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
130 135 140

Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
145 150 155 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
165 170 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
180 185 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
195 200 205

Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
210 215 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225 230

<210> 71
<211> 5288
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность ДНК, соответствующая области E2B генома EnAd (п.н. 10355-5068)

<400> 71
ctatggcatc tcgatccagc agacctcctc gtttcgcggg tttggacggc tcctggaata 60

gggtatgaga cgatgggcgt ccagcgctgc cagggttcgg tccttccagg gtctcagtgt 120

tcgagtcagg gttgtttccg tcacagtgaa ggggtgtgcg cctgcttggg cgcttgccag 180

ggtgcgcttc agactcatcc tgctggtcga aaacttctgt cgcttggcgc cctgtatgtc 240

ggccaagtag cagtttacca tgagttcgta gttgagcgcc tcggctgcgt ggcctttggc 300

gcggagctta cctttggaag ttttcttgca taccgggcag tataggcatt tcagcgcata 360

caacttgggc gcaaggaaaa cggattctgg ggagtatgca tctgcgccgc aggaggcgca 420

aacagtttca cattccacca gccaggttaa atccggttca ttggggtcaa aaacaagttt 480

tccgccatat tttttgatgc gtttcttacc tttggtctcc atgagttcgt gtcctcgttg 540

agtgacaaac aggctgtccg tgtccccgta gactgatttt acaggcctct tctccagtgg 600

agtgcctcgg tcttcttcgt acaggaactc tgaccactct gatacaaagg cgcgcgtcca 660

ggccagcaca aaggaggcta tgtgggaggg gtagcgatcg ttgtcaacca gggggtccac 720

cttttccaaa gtatgcaaac acatgtcacc ctcttcaaca tccaggaatg tgattggctt 780

gtaggtgtat ttcacgtgac ctggggtccc cgctgggggg gtataaaagg gggcggttct 840

ttgctcttcc tcactgtctt ccggatcgct gtccaggaac gtcagctgtt ggggtaggta 900

ttccctctcg aaggcgggca tgacctctgc actcaggttg tcagtttcta agaacgagga 960

ggatttgata ttgacagtgc cggttgagat gcctttcatg aggttttcgt ccatctggtc 1020

agaaaacaca atttttttat tgtcaagttt ggtggcaaat gatccataca gggcgttgga 1080

taaaagtttg gcaatggatc gcatggtttg gttcttttcc ttgtccgcgc gctctttggc 1140

ggcgatgttg agttggacat actcgcgtgc caggcacttc cattcgggga agatagttgt 1200

taattcatct ggcacgattc tcacttgcca ccctcgatta tgcaaggtaa ttaaatccac 1260

actggtggcc acctcgcctc gaaggggttc attggtccaa cagagcctac ctcctttcct 1320

agaacagaaa gggggaagtg ggtctagcat aagttcatcg ggagggtctg catccatggt 1380

aaagattccc ggaagtaaat ccttatcaaa atagctgatg ggagtggggt catctaaggc 1440

catttgccat tctcgagctg ccagtgcgcg ctcatatggg ttaaggggac tgccccatgg 1500

catgggatgg gtgagtgcag aggcatacat gccacagatg tcatagacgt agatgggatc 1560

ctcaaagatg cctatgtagg ttggatagca tcgccccccct ctgatacttg ctcgcacata 1620

gtcatatagt tcatgtgatg gcgctagcag ccccggaccc aagttggtgc gattgggttt 1680

ttctgttctg tagacgatct ggcgaaagat ggcgtgagaa ttggaagaga tggtgggtct 1740

ttgaaaaatg ttgaaatggg catgaggtag acctacagag tctctgacaa agtgggcata 1800

agattcttga agcttggtta ccagttcggc ggtgacaagt acgtctaggg cgcagtagtc 1860

aagtgtttct tgaatgatgt cataacctgg ttggtttttc ttttcccaca gttcgcggtt 1920

gagaaggtat tcttcgcgat ccttccagta ctcttctagc ggaaacccgt ctttgtctgc 1980

acggtaagat cctagcatgt agaactgatt aactgccttg taagggcagc agcccttctc 2040

tacgggtaga gagtatgctt gagcagcttt tcgtagcgaa gcgtgagtaa gggcaaaggt 2100

gtctctgacc atgactttga ggaattggta tttgaagtcg atgtcgtcac aggctccctg 2160

ttcccagagt tggaagtcta cccgtttctt gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac 2220

atcattgaag agaatcttgc cggccctggg catgaaattg cgagtgatgc gaaaaggctg 2280

tggtacttcc gctcggttat tgataacctg ggcagctagg acgatctcgt cgaaaccgtt 2340

gatgttgtgt cctacgatgt ataattctat gaaacgcggc gtgcctctga cgtgaggtag 2400

cttactgagc tcatcaaagg ttaggtctgt ggggtcagat aaggcgtagt gttcgagagc 2460

ccattcgtgc aggtgaggat tcgctttaag gaaggaggac cagaggtcca ctgccagtgc 2520

tgtttgtaac tggtcccggt actgacgaaa atgccgtccg actgccattt tttctggggt 2580

gacgcaatag aaggtttggg ggtcctgccg ccagcgatcc cacttgagtt ttatggcgag 2640

gtcataggcg atgttgacga gccgctggtc tccagagagt ttcatgacca gcatgaaggg 2700

gattagctgc ttgccaaagg accccatcca ggtgtaggtt tccacatcgt aggtgagaaa 2760

gagcctttct gtgcgaggat gagagccaat cgggaagaac tggatctcct gccaccagtt 2820

ggaggaatgg ctgttgatgt gatggaagta gaactccctg cgacgcgccg agcattcatg 2880

cttgtgcttg tacagacggc cgcagtagtc gcagcgttgc acgggttgta tctcgtgaat 2940

gagttgtacc tggcttccct tgacgagaaa tttcagtggg aagccgaggc ctggcgattg 3000

tatctcgtgc tttactatgt tgtctgcatc ggcctgttca tcttctgtct cgatggtggt 3060

catgctgacg agccctcgcg ggaggcaagt ccagacctcg gcgcggcagg ggcggagctc 3120

gaggacgaga gcgcgcaggc tggagctgtc cagggtcctg agacgctgcg gactcaggtt 3180

agtaggcagt gtcaggagat taacttgcat gatcttttgg agggcgtgcg ggaggttcag 3240

atagtacttg atctcaacgg gtccgttggt ggagatgtcg atggcttgca gggttccgtg 3300

tcccttgggc gctaccaccg tgcccttgtt tttcattttg gacggcggtg gctctgttgc 3360

ttcttgcatg tttagaagcg gtgtcgaggg cgcgcaccgg gcggcagggg cggctcggga 3420

cccggcggca tggctggcag tggtacgtcg gcgccgcgcg cgggtaggtt ctggtactgc 3480

gccctgagaa gactcgcatg cgcgacgacg cggcggttga catcctggat ctgacgcctc 3540

tgggtgaaag ctaccggccc cgtgagcttg aacctgaaag agagttcaac agaatcaatc 3600

tcggtatcgt tgacggcggc ttgcctaagg atttcttgca cgtcaccaga gttgtcctgg 3660

taggcgatct ccgccatgaa ctgctcgatc tcttcctctt gaagatctcc gcggcccgct 3720

ctctcgacgg tggccgcgag gtcgttggag atgcgcccaa tgagttgaga gaatgcattc 3780

atgcccgcct cgttccagac gcggctgtag accacggccc ccacgggatc tctcgcgcgc 3840

atgaccacct gggcgaggtt gagctccacg tggcgggtga agaccgcata gttgcatagg 3900

cgctggaaaa ggtagttgag tgtggtggcg atgtgctcgg tgacgaagaa atacatgatc 3960

catcgtctca gcggcatctc gctgacatcg cccagagctt ccaagcgctc catggcctcg 4020

tagaagtcca cggcaaaatt aaaaaactgg gagtttcgcg cggacacggt caactcctct 4080

tccagaagac ggataagttc ggcgatggtg gtgcgcacct cgcgctcgaa agcccctggg 4140

atttcttcct caatctcttc ttcttccact aacatctctt cctcttcagg tggggctgca 4200

ggaggagggg gaacgcggcg acgccggcgg cgcacgggca gacggtcgat gaatctttca 4260

atgacctctc cgcggcggcg gcgcatggtt tcagtgacgg cgcggccgtt ctcgcgcggt 4320

cgcagagtaa aaacaccgcc gcgcatctcc ttaaagtggt gactgggagg ttctccgttt 4380

gggagggaga gggcgctgat tatacatttt attaattggc ccgtagggac tgcacgcaga 4440

gatctgatcg tgtcaagatc cacgggatct gaaaaccttt cgacgaaagc gtctaaccag 4500

tcacagtcac aaggtaggct gagtacggct tcttgtgggc gggggtggtt atgtgttcgg 4560

tctgggtctt ctgtttcttc ttcatctcgg gaaggtgaga cgatgctgct ggtgatgaaa 4620

ttaaagtagg cagttctaag acggcggatg gtggcgagga gcaccaggtc tttgggtccg 4680

gcttgctgga tacgcaggcg attggccatt ccccaagcat tatcctgaca tctagcaaga 4740

tctttgtagt agtcttgcat gagccgttct acgggcactt cttcctcacc cgttctgcca 4800

tgcatacgtg tgagtccaaa tccgcgcatt ggttgtacca gtgccaagtc agctacgact 4860

ctttcggcga ggatggcttg ctgtacttgg gtaagggtgg cttgaaagtc atcaaaatcc 4920

acaaagcggt ggtaagctcc tgtattaatg gtgtaagcac agttggccat gactgaccag 4980

ttaactgtct ggtgaccagg gcgcacgagc tcggtgtatt taaggcgcga ataggcgcgg 5040

gtgtcaaaga tgtaatcgtt gcaggtgcgc accagatact ggtaccctat aagaaaatgc 5100

ggcggtggtt ggcggtagag aggccatcgt tctgtagctg gagcgccagg ggcgaggtct 5160

tccaacataa ggcggtgata gccgtagatg tacctggaca tccaggtgat tcctgcggcg 5220

gtagtagaag cccgaggaaa ctcgcgtacg cggttccaaa tgttgcgtag cggcatgaag 5280

tagttcat 5288

<210> 72
<211> 1548
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью и C-концевой аффинной дека-His-меткой

<400> 72
atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt gcatagcgaa 60

ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa ggtcaccatg 120

tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta cctcacgtgg 180

tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag cacccgcgag 240

tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac cctaaccatc 300

agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta ctcgtaccct 360

ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag cggcgggga 420

ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc cgaactggtc 480

cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt taccaattac 540

tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg cgacatcttc 600

ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac tctgactgcc 660

gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga agacagcgcg 720

gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg gggacaagga 780

actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagcgatg tgcaactcgt gcagtccggt 840

gcggaagtga aaaagccggg cgcgagcgtc aaagtgtcat gcaaggcgtc aggatatacg 900

tttactagat acactatgca ctgggtgcgc caggcacctg gtcagggcct tgaatggatc 960

ggctacatca atccgtcgag aggctacact aattacgcgg actcagtcaa agggcgcttc 1020

acgattacga ccgacaagtc cacctcgact gcatacatgg aactgtcctc gctgagaagc 1080

gaggacaccg ctacttacta ctgcgctaga tactacgatg atcactactg cctcgattac 1140

tggggccagg gaaccactgt cacggtgtca tcgggagagg gcacctcaac cggatcaggg 1200

ggatcgggag gctcgggcgg cgcagacgac atcgtcctga cccagtcgcc cgccaccttg 1260

tcgctgtccc caggagaaag agcgaccctg tcatgccggg cgtcgcaaag cgtgagctat 1320

atgaattggt atcagcagaa gccaggaaag gcgccgaaga gatggatcta cgacacctcc 1380

aaggtcgctt caggtgtccc ggctagattc tcaggatcgg gatcaggaac ggactactcc 1440

ctgaccatca attcactgga agcagaagat gcggccacct actactgtca gcagtggtcc 1500

tccaacccgc tgactttcgg aggcggaact aaggtcgaga tcaagtag 1548

<210> 73
<211> 515
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность белка анти-EpCAM BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 73

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val
20 25 30

Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

```
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val
145                 150                 155                 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
                165                 170                 175

Phe Thr Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly
            180                 185                 190

Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr
        195                 200                 205

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala
225                 230                 235                 240

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
        275                 280                 285

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
    290                 295                 300

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
                325                 330                 335
```

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
            340                 345                 350

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
        355                 360                 365

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
                405                 410                 415

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
            420                 425                 430

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
        435                 440                 445

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
    450                 455                 460

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
465                 470                 475                 480

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
                485                 490                 495

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
            500                 505                 510

Glu Ile Lys
        515
```

<210> 74
<211> 1560
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без C-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 74
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaga tgtgcaactc 840

gtgcagtccg gtgcggaagt gaaaaagccg ggcgcgagcg tcaaagtgtc atgcaaggcg 900

tcaggatata cgtttactag atacactatg cactgggtgc gccaggcacc tggtcagggc 960

cttgaatgga tcggctacat caatccgtcg agaggctaca ctaattacgc ggactcagtc 1020

aaagggcgct tcacgattac gaccgacaag tccacctcga ctgcatacat ggaactgtcc 1080

tcgctgagaa gcgaggacac cgctacttac tactgcgcta gatactacga tgatcactac 1140

tgcctcgatt actggggcca gggaaccact gtcacggtgt catcgggaga gggcacctca 1200

accggatcag ggggatcggg aggctcgggc ggcgcagacg acatcgtcct gacccagtcg 1260

cccgccacct tgtcgctgtc cccaggagaa agagcgaccc tgtcatgccg ggcgtcgcaa 1320

agcgtgagct atatgaattg gtatcagcag aagccaggaa aggcgccgaa gagatggatc 1380

tacgacacct ccaaggtcgc ttcaggtgtc ccggctagat tctcaggatc gggatcagga 1440

acggactact ccctgaccat caattcactg gaagcagaag atgcggccac ctactactgt 1500

cagcagtggt cctccaaccc gctgactttc ggaggcggaa ctaaggtcga gatcaagtag 1560

<210> 75
<211> 519
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность анти-FAP BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 75

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val

```
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
        35                  40                  45

Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe
                165                 170                 175

Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
    210                 215                 220

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His
                245                 250                 255

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
```

275 280 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
290 295 300

Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
325 330 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr
340 345 350

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
355 360 365

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser
385 390 395 400

Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val
405 410 415

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
420 425 430

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
450 455 460

Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly
500 505 510

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515

<210> 76

<211> 1599
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодирующая последовательность ДНК контрольного (анти-FHA) BiTE, с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 76
atgggttggt catgcatcat cctgtttctc gtcgcaactg cgaccggcgt gcattcggaa 60

ctggacatcg tgatgaccca ggcacctgca tcactggcag tgagcctggg acagagagcc 120

accatttcat gccgggccag caagagcgtg tcgtcatccg gatacaatta tctgcactgg 180

tatcagcaga aaccaggaca acctccaaag ctactcatct acctggcgtc gaacctcgaa 240

tcgggcgtcc cagctagatt ctcagggagc ggttcgggaa ccgatttcac cctgaacatc 300

caccctgtgg aggaggaaga cgcggcaacg tactattgcc agcattcccg cgagttccct 360

ctcactttcg gtgcgggaac taagctggag atcaagtcca gcggcggcgg aggtagcggt 420

ggaggtggcg gaggaagctc ccggtcgtcg ctggaggtgc agctgcaaca atccggcccg 480

gaactggtca agccaggcgc atccgtcaag atttcatgca agacctcggg gtacaccttc 540

accgggtaca cgatgcattg ggtcaggcag agccacggca agtccctgga atggatcgga 600

ggaatcaacc ccaaaaacgg cggcatcatc tacaaccaaa agttccaggg aaaagccact 660

ctgaccgtgg acaagtcgtc gagcacggcc agcatggagc tgcggtccct cacttccgac 720

gactcagccg tgtattactg cgcgagacgg gtctacgatg actacccata ctactacgct 780

atggactact ggggacaagg aaccagcgtg accgtctcat cggcgaaaac tactccgccg 840

tcggtgacgt cgggaggtgg tggaagcgac gtgcagctcg tccagtcggg tgccgaggtg 900

aagaagccag gagcctccgt gaaggtctcg tgcaaagcca gcggctacac ttttactagg 960

tacactatgc actgggtgcg gcaagcgccg ggacaaggtc tggagtggat cggatacatc 1020

aatccgtcgc ggggatacac taattacgcg gactccgtca agggacggtt tactatcact 1080

acggataagt ccactagcac cgcctacatg gaactgtcct cgctgcggtc ggaagacact 1140

gcgacctact actgcgctag atattacgat gaccactact gcctcgacta ttgggggcag 1200

ggcactacgg tcaccgtctc gtcgggagaa ggaacctcaa ctggatcggg cggatcggga 1260

ggctccggag gagccgacga catcgtgctt acccagtcgc ctgcgaccct gtccctgtcc 1320

ccaggagaga gagcgactct ttcatgcagg gcttcccaat cagtctccta catgaattgg 1380

tatcaacaaa aacccggcaa ggccccgaaa cgctggatct acgatacttc aaaggtggcc 1440

agcggtgtgc ctgcccgctt ctccgggtcg gggtccggca ccgattactc gttgactatc 1500

aatagcctgg aggccgagga cgctgcaact tactactgcc agcagtggtc ctccaaccct 1560

ctcaccttcg gaggcgggac caaggtggaa atcaaatag 1599

<210> 77
<211> 532
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность контрольного (анти-FHA) BiTE с N-концевой сигнальной последовательностью без С-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 77

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu
20 25 30

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys
35 40 45

Ser Val Ser Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
145 150 155 160

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
165 170 175

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His
180 185 190

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly
195 200 205

Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp

```
    210                 215                 220

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp
225                 230                 235                 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro
                245                 250                 255

Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            260                 265                 270

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
                325                 330                 335

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
            340                 345                 350

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
        355                 360                 365

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
    370                 375                 380

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
385                 390                 395                 400

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser
                405                 410                 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln
            420                 425                 430

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
        435                 440                 445

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
    450                 455                 460

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala
```

```
465                 470                 475                 480

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
                485                 490                 495

Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            500                 505                 510

Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        515                 520                 525

Val Glu Ile Lys
    530
```

<210> 78
<211> 532
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Контрольный BiTE (анти-FHA) без С-концевой аффинной дека-His-метки

<400> 78

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser Glu Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Pro Ala Ser Leu
            20                  25                  30

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys
        35                  40                  45

Ser Val Ser Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140
```

```
Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
145                 150                 155                 160

Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His
            180                 185                 190

Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Lys Asn Gly Gly
        195                 200                 205

Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp
    210                 215                 220

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp
225                 230                 235                 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Tyr Asp Asp Tyr Pro
                245                 250                 255

Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            260                 265                 270

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Gly Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
                325                 330                 335

Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser
            340                 345                 350

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
        355                 360                 365

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
    370                 375                 380

Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
385                 390                 395                 400
```

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser Thr Gly Ser
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln
420 425 430

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
435 440 445

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
450 455 460

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala
465 470 475 480

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
485 490 495

Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
500 505 510

Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
515 520 525

Val Glu Ile Lys
530

<210> 79
<211> 34853
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-601 (EnAd-CMV-EpCAMBiTE) без аффинной дека-His-метки

<400> 79
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccagggg ctcccgccag atctagtaat caattacggg 29400

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 29460

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 29520

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 29580

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga 29640

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg 29700

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatgctg atgcggtttt ggcagtacat 29760

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 29820

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaacaactc 29880

cgccccattg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 29940

tggtttagtg aaccgtcaga tcagatcttt gtcgatccta ccatccactc gacacacccg 30000

ccagcggccg ctgccaagct tccgagctct cgaattcaaa ggaggtaccc accatgggat 30060

ggagctgcat catcctattc ctcgtggcga cggccactgg agtgcatagc gaactggtga 30120

tgactcagtc cccgtcatcc ctgacggtga ccgccggcga gaaggtcacc atgtcgtgca 30180

agtcctcgca aagcctgctt aacagcggca accagaaaaa ctacctcacg tggtatcagc 30240

aaaagccagg tcaacccccа aaactgctca tctactgggc gagcacccgc gagtcggggg 30300

tgccagaccg gttcaccggc tccgggtcag gaactgattt caccctaacc atcagctcgg 30360

tgcaagcgga ggacctggcc gtgtactact gccaaaatga ttactcgtac cctctgacct 30420

ttggagcggg caccaagctc gaaatcaagg gcggtggagg aagcggcggg ggaggctcag 30480

gtgggggagg atcagaagtc caactgctgg agcagtcagg agccgaactg gtccgcccgg 30540

gaacctccgt caagatttcc tgtaaggctt ccggctacgc ttttaccaat tactggctgg 30600

gctgggtcaa gcaaagaccg gggcatggcc tggagtggat cggcgacatc ttcccaggga 30660

gcggcaacat ccactacaac gagaagttca aggggaaagc gactctgact gccgacaaat 30720

catccagcac cgcctacatg cagctgtcgt cgctcacttt cgaagacagc gcggtgtact 30780

tttgtgctcg gctccggaac tgggatgaac caatggacta ctggggacaa ggaactaccg 30840

tgaccgtctc ctccggcggc ggtggaagcg atgtgcaact cgtgcagtcc ggtgcggaag 30900

tgaaaaagcc gggcgcgagc gtcaaagtgt catgcaaggc gtcaggatat acgtttacta 30960

gatacactat gcactgggtg cgccaggcac ctggtcaggg ccttgaatgg atcggctaca 31020

tcaatccgtc gagaggctac actaattacg cggactcagt caaagggcgc ttcacgatta 31080

cgaccgacaa gtccacctcg actgcataca tggaactgtc ctcgctgaga agcgaggaca 31140

ccgctactta ctactgcgct agatactacg atgatcacta ctgcctcgat tactggggcc 31200

agggaaccac tgtcacggtg tcatcgggag agggcacctc aaccggatca gggggatcgg 31260

gaggctcggg cggcgcagac gacatcgtcc tgacccagtc gcccgccacc ttgtcgctgt 31320

ccccaggaga aagagcgacc ctgtcatgcc gggcgtcgca aagcgtgagc tatatgaatt 31380

ggtatcagca gaagccagga aaggcgccga agagatggat ctacgacacc tccaaggtcg 31440

cttcaggtgt cccggctaga ttctcaggat cgggatcagg aacggactac tccctgacca 31500

tcaattcact ggaagcagaa gatgcggcca cctactactg tcagcagtgg tcctccaacc 31560

cgctgacttt cggaggcgga actaaggtcg agatcaagta ggctagcttg actgactgag 31620

atacagcgta ccttcagctc acagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 31680

caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 31740

ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt 31800

ttcaggttca gggggaggtg tgggaggttt tttaaagcaa gtaaaacctc tacaaatgtg 31860

gtagtcgtca gctatcctgc aggaacttgt ttatttgaaa atcaattcac aaaatccgag 31920

tagttatttt gcctcccccc tcccatttaa cagaatacac caatctctcc ccacgcacag 31980

ctttaaacat ttggatacca ttagatatag acatggtttt agattccaca ttccaaacag 32040

tttcagagcg agccaatctg gggtcagtga tagataaaaa tccatcggga tagtctttta 32100

aagcgctttc acagtccaac tgctgcggat gcgactccgg agtctggatc acggtcatct 32160

ggaagaagaa cgatgggaat cataatccga aaacggtatc ggacgattgt gtctcatcaa 32220

acccacaagc agccgctgtc tgcgtcgctc cgtgcgactg ctgtttatgg gatcagggtc 32280

cacagtgtcc tgaagcatga ttttaatagc ccttaacatc aactttctgg tgcgatgcgc 32340

gcagcaacgc attctgattt cactcaaatc tttgcagtag gtacaacaca ttattacaat 32400

attgtttaat aaaccataat taaaagcgct ccagccaaaa ctcatatctg atataatcgc 32460

ccctgcatga ccatcatacc aaagtttaat ataaattaaa tgacgttccc tcaaaaacac 32520

actacccaca tacatgatct cttttggcat gtgcatatta acaatctgtc tgtaccatgg 32580

acaacgttgg ttaatcatgc aacccaatat aaccttccgg aaccacactg ccaacaccgc 32640

tccccccagcc atgcattgaa gtgaaccctg ctgattacaa tgacaatgaa gaacccaatt 32700

ctctcgaccg tgaatcactt gagaatgaaa aatatctata gtggcacaac atagacataa 32760

atgcatgcat cttctcataa tttttaactc ctcaggattt agaaacatat cccagggaat 32820

aggaagctct tgcagaacag taaagctggc agaacaagga agaccacgaa cacaacttac 32880

actatgcata gtcatagtat cacaatctgg caacagcggg tggtcttcag tcatagaagc 32940

tcgggtttca ttttcctcac aacgtggtaa ctgggctctg gtgtaagggt gatgtctggc 33000

gcatgatgtc gagcgtgcgc gcaaccttgt cataatggag ttgcttcctg acattctcgt 33060

attttgtata gcaaaacgcg gccctggcag aacacactct tcttcgcctt ctatcctgcc 33120

gcttagcgtg ttccgtgtga tagttcaagt acaaccacac tcttaagttg gtcaaaagaa 33180

tgctggcttc agttgtaatc aaaactccat cgcatctaat cgttctgagg aaatcatcca 33240

agcaatgcaa ctggattgtg tttcaagcag gagaggagag ggaagagacg gaagaaccat 33300

gttaattttt attccaaacg atctcgcagt acttcaaatt gtagatcgcg cagatggcat 33360

ctctcgcccc cactgtgttg gtgaaaaagc acagctagat caaaagaaat gcgattttca 33420

aggtgctcaa cggtggcttc cagcaaagcc tccacgcgca catccaagaa caaaagaata 33480

ccaaaagaag gagcattttc taactcctca atcatcatat tacattcctg caccattccc 33540

agataatttt cagctttcca gccttgaatt attcgtgtca gttcttgtgg taaatccaat 33600

ccacacatta caaacaggtc ccggagggcg ccctccacca ccattcttaa acacaccctc 33660

ataatgacaa aatatcttgc tcctgtgtca cctgtagcga attgagaatg gcaacatcaa 33720

ttgacatgcc cttggctcta agttcttctt taagttctag ttgtaaaaac tctctcatat 33780

tatcaccaaa ctgcttagcc agaagccccc cgggaacaag agcaggggac gctacagtgc 33840

agtacaagcg cagacctccc caattggctc cagcaaaaac aagattggaa taagcatatt 33900

gggaaccgcc agtaatatca tcgaagttgc tggaaatata atcaggcaga gtttcttgta 33960

aaaattgaat aaaagaaaaa tttgccaaaa aaacattcaa aacctctggg atgcaaatgc 34020

aataggttac cgcgctgcgc tccaacattg ttagttttga attagtctgc aaaaataaaa 34080

aaaaaaacaa gcgtcatatc atagtagcct gacgaacaga tggataaatc agtctttcca 34140

tcacaagaca agccacaggg tctccagctc gaccctcgta aaacctgtca tcatgattaa 34200

acaacagcac cgaaagttcc tcgcggtgac cagcatgaat aattcttgat gaagcataca 34260

atccagacat gttagcatca gttaacgaga aaaaacagcc aacatagcct ttgggtataa 34320

ttatgcttaa tcgtaagtat agcaaagcca cccctcgcgg atacaaagta aaaggcacag 34380

gagaataaaa aatataatta tttctctgct gctgttcagg caacgtcgcc cccggtccct 34440

ctaaatacac atacaaagcc tcatcagcca tggcttacca gacaaagtac agcgggcaca 34500

caaagcacaa gctctaaagt gactctccaa cctctccaca atatatatat acacaagccc 34560

taaactgacg taatgggagt aaagtgtaaa aaatcccgcc aaacccaaca cacaccccga 34620

aactgcgtca ccagggaaaa gtacagtttc acttccgcaa tcccaacagg cgtaacttcc 34680

tctttctcac ggtacgtgat atcccactaa cttgcaacgt cattttccca cggtcgcacc 34740

gcccctttta gccgttaacc ccacagccaa tcaccacacg atccacactt tttaaaatca 34800

cctcatttac atattggcac cattccatct ataaggtata ttatatagat aga 34853

<210> 80
<211> 34174
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-602 (EnAd-SA-EpCAMBiTE) без аффинной дека-His-метки

<400> 80
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgca tcatcctatt 29400

cctcgtggcg acggccactg gagtgcatag cgaactggtg atgactcagt ccccgtcatc 29460

cctgacggtg accgccggcg agaaggtcac catgtcgtgc aagtcctcgc aaagcctgct 29520

taacagcggc aaccagaaaa actacctcac gtggtatcag caaaagccag gtcaaccccc 29580

aaaactgctc atctactggg cgagcacccg cgagtcgggg gtgccagacc ggttcaccgg 29640

ctccgggtca ggaactgatt tcaccctaac catcagctcg gtgcaagcgg aggacctggc 29700

cgtgtactac tgccaaaatg attactcgta ccctctgacc tttggagcgg gcaccaagct 29760

cgaaatcaag ggcggtggag gaagcggcgg gggaggctca ggtgggggag gatcagaagt 29820

ccaactgctg gagcagtcag gagccgaact ggtccgcccg ggaacctccg tcaagatttc 29880

ctgtaaggct tccggctacg cttttaccaa ttactggctg ggctgggtca agcaaagacc 29940

ggggcatggc ctggagtgga tcggcgacat cttcccaggg agcggcaaca tccactacaa 30000

cgagaagttc aaggggaaag cgactctgac tgccgacaaa tcatccagca ccgcctacat 30060

gcagctgtcg tcgctcactt tcgaagacag cgcggtgtac ttttgtgctc ggctccggaa 30120

ctgggatgaa ccaatggact actggggaca aggaactacc gtgaccgtct cctccggcgg 30180

cggtggaagc gatgtgcaac tcgtgcagtc cggtgcggaa gtgaaaaagc cgggcgcgag 30240

cgtcaaagtg tcatgcaagg cgtcaggata tacgtttact agatacacta tgcactgggt 30300

gcgccaggca cctggtcagg gccttgaatg gatcggctac atcaatccgt cgagaggcta 30360

cactaattac gcggactcag tcaaagggcg cttcacgatt acgaccgaca agtccacctc 30420

gactgcatac atggaactgt cctcgctgag aagcgaggac accgctactt actactgcgc 30480

tagatactac gatgatcact actgcctcga ttactggggc cagggaacca ctgtcacggt 30540

gtcatcggga gagggcacct caaccggatc aggggggatcg ggaggctcgg gcggcgcaga 30600

cgacatcgtc ctgacccagt cgcccgccac cttgtcgctg tccccaggag aaagagcgac 30660

cctgtcatgc cgggcgtcgc aaagcgtgag ctatatgaat tggtatcagc agaagccagg 30720

aaaggcgccg aagagatgga tctacgacac ctccaaggtc gcttcaggtg tcccggctag 30780

attctcagga tcgggatcag gaacggacta ctccctgacc atcaattcac tggaagcaga 30840

agatgcggcc acctactact gtcagcagtg gtcctccaac ccgctgactt tcggaggcgg 30900

aactaaggtc gagatcaagt aggctagctt gactgactga gatacagcgt accttcagct 30960

cacagacatg ataagataca ttgatgagtt tggacaaacc acaactagaa tgcagtgaaa 31020

aaaatgcttt atttgtgaaa tttgtgatgc tattgcttta tttgtaacca ttataagctg 31080

caataaacaa gttaacaaca acaattgcat tcattttatg tttcaggttc agggggaggt 31140

gtgggaggtt ttttaaagca agtaaaacct ctacaaatgt ggtagtcgtc agctatcctg 31200

caggaacttg tttatttgaa aatcaattca caaaatccga gtagttattt tgcctccccc 31260

ttcccattta acagaataca ccaatctctc cccacgcaca gctttaaaca tttggatacc 31320

attagatata gacatggttt tagattccac attccaaaca gtttcagagc gagccaatct 31380

ggggtcagtg atagataaaa atccatcggg atagtctttt aaagcgcttt cacagtccaa 31440

ctgctgcgga tgcgactccg gagtctggat cacggtcatc tggaagaaga acgatgggaa 31500

tcataatccg aaaacggtat cggacgattg tgtctcatca aacccacaag cagccgctgt 31560

ctgcgtcgct ccgtgcgact gctgtttatg ggatcagggt ccacagtgtc ctgaagcatg 31620

attttaatag cccttaacat caactttctg gtgcgatgcg cgcagcaacg cattctgatt 31680

tcactcaaat ctttgcagta ggtacaacac attattacaa tattgtttaa taaaccataa 31740

ttaaaagcgc tccagccaaa actcatatct gatataatcg cccctgcatg accatcatac 31800

caaagtttaa tataaattaa atgacgttcc ctcaaaaaca cactacccac atacatgatc 31860

tcttttggca tgtgcatatt aacaatctgt ctgtaccatg gacaacgttg gttaatcatg 31920

caacccaata taaccttccg gaaccacact gccaacaccg ctcccccagc catgcattga 31980

agtgaaccct gctgattaca atgacaatga agaacccaat tctctcgacc gtgaatcact 32040

tgagaatgaa aaatatctat agtggcacaa catagacata aatgcatgca tcttctcata 32100

atttttaact cctcaggatt tagaaacata tcccagggaa taggaagctc ttgcagaaca 32160

gtaaagctgg cagaacaagg aagaccacga acacaactta cactatgcat agtcatagta 32220

tcacaatctg gcaacagcgg gtggtcttca gtcatagaag ctcgggtttc attttcctca 32280

caacgtggta actgggctct ggtgtaaggg tgatgtctgg cgcatgatgt cgagcgtgcg 32340

cgcaaccttg tcataatgga gttgcttcct gacattctcg tattttgtat agcaaaacgc 32400

ggccctggca gaacacactc ttcttcgcct tctatcctgc cgcttagcgt gttccgtgtg 32460

atagttcaag tacaaccaca ctcttaagtt ggtcaaaaga atgctggctt cagttgtaat 32520

caaaactcca tcgcatctaa tcgttctgag gaaatcatcc aagcaatgca actggattgt 32580

gtttcaagca ggagaggaga gggaagagac ggaagaacca tgttaatttt tattccaaac 32640

gatctcgcag tacttcaaat tgtagatcgc gcagatggca tctctcgccc ccactgtgtt 32700

ggtgaaaaag cacagctaga tcaaaagaaa tgcgattttc aaggtgctca acggtggctt 32760

ccagcaaagc ctccacgcgc acatccaaga acaaaagaat accaaaagaa ggagcatttt 32820

ctaactcctc aatcatcata ttacattcct gcaccattcc cagataattt tcagctttcc 32880

agccttgaat tattcgtgtc agttcttgtg gtaaatccaa tccacacatt acaaacaggt 32940

cccggagggc gccctccacc accattctta aacacaccct cataatgaca aaatatcttg 33000

ctcctgtgtc acctgtagcg aattgagaat ggcaacatca attgacatgc ccttggctct 33060

aagttcttct ttaagttcta gttgtaaaaa ctctctcata ttatcaccaa actgcttagc 33120

cagaagcccc ccgggaacaa gagcagggga cgctacagtg cagtacaagc gcagacctcc 33180

ccaattggct ccagcaaaaa caagattgga ataagcatat tgggaaccgc cagtaatatc 33240

atcgaagttg ctggaaatat aatcaggcag agtttcttgt aaaaattgaa taaaagaaaa 33300

atttgccaaa aaaacattca aaacctctgg gatgcaaatg caataggtta ccgcgctgcg 33360

ctccaacatt gttagttttg aattagtctg caaaaataaa aaaaaaaaca agcgtcatat 33420

catagtagcc tgacgaacag atggataaat cagtctttcc atcacaagac aagccacagg 33480

gtctccagct cgaccctcgt aaaacctgtc atcatgatta aacaacagca ccgaaagttc 33540

ctcgcggtga ccagcatgaa taattcttga tgaagcatac aatccagaca tgttagcatc 33600

agttaacgag aaaaaacagc caacatagcc tttgggtata attatgctta atcgtaagta 33660

tagcaaagcc acccctcgcg gatacaaagt aaaaggcaca ggagaataaa aaatataatt 33720

atttctctgc tgctgttcag gcaacgtcgc ccccggtccc tctaaataca catacaaagc 33780

ctcatcagcc atggcttacc agacaaagta cagcgggcac acaaagcaca agctctaaag 33840

tgactctcca acctctccac aatatatata tacacaagcc ctaaactgac gtaatgggag 33900

taaagtgtaa aaaatcccgc caaacccaac acacaccccg aaactgcgtc accagggaaa 33960

agtacagttt cacttccgca atcccaacag gcgtaacttc ctctttctca cggtacgtga 34020

tatcccacta acttgcaacg tcattttccc acggtcgcac cgccccttt agccgttaac 34080

cccacagcca atcaccacac gatccacact ttttaaaatc acctcattta catattggca 34140

ccattccatc tataaggtat attatataga taga 34174

<210> 81
<211> 34865
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-605 (EnAd-CMV-FAPBiTE) без аффинной дека-His-метки

<400> 81

tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg atagggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggcccccа cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agttttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccagggg ctcccgccag atctagtaat caattacggg 29400

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 29460

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 29520

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 29580

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga 29640

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg 29700

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatgctg atgcggtttt ggcagtacat 29760

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 29820

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaacaactc 29880

cgccccattg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 29940

tggtttagtg aaccgtcaga tcagatcttt gtcgatccta ccatccactc gacacacccg 30000

ccagcggccg ctgccaagct tccgagctct cgaattcaaa ggaggtaccc accatgggct 30060

ggagctgcat catcttgttc ctggtcgcaa ctgctaccgg agtccattcg gacatcgtca 30120

tgacccaaag ccctgactcg ctcgctgtgt cactgggaga gcgggcgact atcaactgca 30180

aatcatccca gagcctgctg tattcacgca atcagaaaaa ctacctggcc tggtatcagc 30240

agaagccggg ccagcctccc aagctgctga tcttctgggc ctccacccgc gaaagcggcg 30300

tgccggaccg cttcagcgga agcggattcg gaactgactt tactctgacc attagctcct 30360

tgcaggcgga ggacgtggcc gtctactact gccagcagta tttctcctat ccgctcacct 30420

ttgggcaagg caccaaggtg gagattaagg gaggggggcgg cagcggggga ggcggcagcg 30480

gcggcggggg atcgcaggtc cagctcgtcc aatccggagc cgaagtcaag aagccgggag 30540

cgtcggtcaa ggtcagctgc aaaacttcgc gctacacctt cactgagtac acgatccact 30600

gggtccgcca ggcgcccggc cagcggctgg agtggatcgg cgggatcaac ccaaacaacg 30660

gaatcccaaa ttacaatcag aaatttaaag ggcgggtgac tatcaccgtg gatacctcgg 30720

cctccacggc gtacatggag ctctcatcac tcagatcgga ggacaccgcg gtctattact 30780

gcgcccgccg ccggatcgct tatggatacg atgaaggaca tgcgatggat tactggggcc 30840

agggcaccct cgtcacggtg tcgtcaggag gcggcggttc agatgtgcaa ctcgtgcagt 30900

ccggtgcgga agtgaaaaag ccgggcgcga gcgtcaaagt gtcatgcaag gcgtcaggat 30960

atacgtttac tagatacact atgcactggg tgcgccaggc acctggtcag ggccttgaat 31020

ggatcggcta catcaatccg tcgagaggct acactaatta cgcggactca gtcaaagggc 31080

gcttcacgat tacgaccgac aagtccacct cgactgcata catggaactg tcctcgctga 31140

gaagcgagga caccgctact tactactgcg ctagatacta cgatgatcac tactgcctcg 31200

attactgggg ccagggaacc actgtcacgg tgtcatcggg agagggcacc tcaaccggat 31260

caggggatc gggaggctcg ggcggcgcag acgacatcgt cctgacccag tcgcccgcca 31320

ccttgtcgct gtccccagga gaaagagcga ccctgtcatg ccgggcgtcg caaagcgtga 31380

gctatatgaa ttggtatcag cagaagccag gaaaggcgcc gaagagatgg atctacgaca 31440

cctccaaggt cgcttcaggt gtcccggcta gattctcagg atcgggatca ggaacggact 31500

actccctgac catcaattca ctggaagcag aagatgcggc cacctactac tgtcagcagt 31560

ggtcctccaa cccgctgact ttcggaggcg gaactaaggt cgagatcaag taggctagct 31620

tgactgactg agatacagcg taccttcagc tcacagacat gataagatac attgatgagt 31680

ttggacaaac cacaactaga atgcagtgaa aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg 31740

ctattgcttt atttgtaacc attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca 31800

ttcattttat gtttcaggtt caggggggagg tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc 31860

tctacaaatg tggtagtcgt cagctatcct gcaggaactt gtttatttga aaatcaattc 31920

acaaaatccg agtagttatt ttgcctcccc cttcccattt aacagaatac accaatctct 31980

ccccacgcac agctttaaac atttggatac cattagatat agacatggtt ttagattcca 32040

cattccaaac agtttcagag cgagccaatc tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg 32100

gatagtcttt taaagcgctt tcacagtcca actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga 32160

tcacggtcat ctggaagaag aacgatggga atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt 32220

gtgtctcatc aaacccacaa gcagccgctg tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat 32280

gggatcaggg tccacagtgt cctgaagcat gattttaata gcccttaaca tcaactttct 32340

ggtgcgatgc gcgcagcaac gcattctgat ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca 32400

cattattaca atattgttta ataaaccata attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc 32460

tgatataatc gcccctgcat gaccatcata ccaaagttta atataaatta aatgacgttc 32520

cctcaaaaac acactaccca catacatgat ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg 32580

tctgtaccat ggacaacgtt ggttaatcat gcaacccaat ataaccttcc ggaaccacac 32640

tgccaacacc gctcccccag ccatgcattg aagtgaaccc tgctgattac aatgacaatg 32700

aagaacccaa ttctctcgac cgtgaatcac ttgagaatga aaaatatcta tagtggcaca 32760

acatagacat aaatgcatgc atcttctcat aatttttaac tcctcaggat ttagaaacat 32820

atcccaggga ataggaagct cttgcagaac agtaaagctg gcagaacaag gaagaccacg 32880

aacacaactt acactatgca tagtcatagt atcacaatct ggcaacagcg ggtggtcttc 32940

agtcatagaa gctcgggttt cattttcctc acaacgtggt aactgggctc tggtgtaagg 33000

gtgatgtctg gcgcatgatg tcgagcgtgc gcgcaacctt gtcataatgg agttgcttcc 33060

tgacattctc gtattttgta tagcaaaacg cggccctggc agaacacact cttcttcgcc 33120

ttctatcctg ccgcttagcg tgttccgtgt gatagttcaa gtacaaccac actcttaagt 33180

tggtcaaaag aatgctggct tcagttgtaa tcaaaactcc atcgcatcta atcgttctga 33240

ggaaatcatc caagcaatgc aactggattg tgtttcaagc aggagaggag agggaagaga 33300

cggaagaacc atgttaattt ttattccaaa cgatctcgca gtacttcaaa ttgtagatcg 33360

cgcagatggc atctctcgcc cccactgtgt tggtgaaaaa gcacagctag atcaaaagaa 33420

atgcgatttt caaggtgctc aacggtggct tccagcaaag cctccacgcg cacatccaag 33480

aacaaaagaa taccaaaaga aggagcattt tctaactcct caatcatcat attacattcc 33540

tgcaccattc ccagataatt ttcagctttc cagccttgaa ttattcgtgt cagttcttgt 33600

ggtaaatcca atccacacat tacaaacagg tcccggaggg cgccctccac caccattctt 33660

aaacacaccc tcataatgac aaaatatctt gctcctgtgt cacctgtagc gaattgagaa 33720

tggcaacatc aattgacatg cccttggctc taagttcttc tttaagttct agttgtaaaa 33780

actctctcat attatcacca aactgcttag ccagaagccc cccgggaaca agagcagggg 33840

acgctacagt gcagtacaag cgcagacctc cccaattggc tccagcaaaa acaagattgg 33900

aataagcata ttgggaaccg ccagtaatat catcgaagtt gctggaaata taatcaggca 33960

gagtttcttg taaaaattga ataaaagaaa aatttgccaa aaaaacattc aaaacctctg 34020

ggatgcaaat gcaataggtt accgcgctgc gctccaacat tgttagtttt gaattagtct 34080

gcaaaaataa aaaaaaaaac aagcgtcata tcatagtagc ctgacgaaca gatggataaa 34140

tcagtctttc catcacaaga caagccacag ggtctccagc tcgaccctcg taaaacctgt 34200

catcatgatt aaacaacagc accgaaagtt cctcgcggtg accagcatga ataattcttg 34260

atgaagcata caatccagac atgttagcat cagttaacga gaaaaaacag ccaacatagc 34320

ctttgggtat aattatgctt aatcgtaagt atagcaaagc cacccctcgc ggatacaaag 34380

taaaaggcac aggagaataa aaaatataat tatttctctg ctgctgttca ggcaacgtcg 34440

cccccggtcc ctctaaatac acatacaaag cctcatcagc catggcttac cagacaaagt 34500

acagcgggca cacaaagcac aagctctaaa gtgactctcc aacctctcca caatatatat 34560

atacacaagc cctaaactga cgtaatggga gtaaagtgta aaaaatcccg ccaaacccaa 34620

cacacacccc gaaactgcgt caccagggaa aagtacagtt tcacttccgc aatcccaaca 34680

ggcgtaactt cctctttctc acggtacgtg atatcccact aacttgcaac gtcattttcc 34740

cacggtcgca ccgccccttt tagccgttaa ccccacagcc aatcaccaca cgatccacac 34800

tttttaaaat cacctcattt acatattggc accattccat ctataaggta tattatatag 34860

ataga 34865

<210> 82
<211> 34186
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> NG-606 (EnAd-SA-FAPBiTE) без дека-His-метки

<400> 82
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cagatgtgca actcgtgcag tccggtgcgg aagtgaaaaa 30240

gccgggcgcg agcgtcaaag tgtcatgcaa ggcgtcagga tatacgttta ctagatacac 30300

tatgcactgg gtgcgccagg cacctggtca gggccttgaa tggatcggct acatcaatcc 30360

gtcgagaggc tacactaatt acgcggactc agtcaaaggg cgcttcacga ttacgaccga 30420

caagtccacc tcgactgcat acatggaact gtcctcgctg agaagcgagg acaccgctac 30480

ttactactgc gctagatact acgatgatca ctactgcctc gattactggg gccagggaac 30540

cactgtcacg gtgtcatcgg gagagggcac ctcaaccgga tcaggggggat cgggaggctc 30600

gggcggcgca gacgacatcg tcctgaccca gtcgcccgcc accttgtcgc tgtccccagg 30660

agaaagagcg accctgtcat gccgggcgtc gcaaagcgtg agctatatga attggtatca 30720

gcagaagcca ggaaaggcgc cgaagagatg gatctacgac acctccaagg tcgcttcagg 30780

tgtcccggct agattctcag gatcgggatc aggaacggac tactccctga ccatcaattc 30840

actggaagca gaagatgcgg ccacctacta ctgtcagcag tggtcctcca acccgctgac 30900

tttcggaggc ggaactaagg tcgagatcaa gtaggctagc ttgactgact gagatacagc 30960

gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag 31020

aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac 31080

cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt 31140

tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg 31200

tcagctatcc tgcaggaact tgtttatttg aaaatcaatt cacaaaatcc gagtagttat 31260

tttgcctccc ccttcccatt taacagaata caccaatctc tccccacgca cagctttaaa 31320

catttggata ccattagata tagacatggt tttagattcc acattccaaa cagtttcaga 31380

gcgagccaat ctggggtcag tgatagataa aaatccatcg ggatagtctt ttaaagcgct 31440

ttcacagtcc aactgctgcg gatgcgactc cggagtctgg atcacggtca tctggaagaa 31500

gaacgatggg aatcataatc cgaaaacggt atcggacgat tgtgtctcat caaacccaca 31560

agcagccgct gtctgcgtcg ctccgtgcga ctgctgttta tgggatcagg gtccacagtg 31620

tcctgaagca tgattttaat agcccttaac atcaactttc tggtgcgatg cgcgcagcaa 31680

cgcattctga tttcactcaa atctttgcag taggtacaac acattattac aatattgttt 31740

aataaaccat aattaaaagc gctccagcca aaactcatat ctgatataat cgcccctgca 31800

tgaccatcat accaaagttt aatataaatt aaatgacgtt ccctcaaaaa cacactaccc 31860

acatacatga tctcttttgg catgtgcata ttaacaatct gtctgtacca tggacaacgt 31920

tggttaatca tgcaacccaa tataaccttc cggaaccaca ctgccaacac cgctccccca 31980

gccatgcatt gaagtgaacc ctgctgatta caatgacaat gaagaaccca attctctcga 32040

ccgtgaatca cttgagaatg aaaaatatct atagtggcac aacatagaca taaatgcatg 32100

catcttctca taatttttaa ctcctcagga tttagaaaca tatcccaggg aataggaagc 32160

tcttgcagaa cagtaaagct ggcagaacaa ggaagaccac gaacacaact tacactatgc 32220

atagtcatag tatcacaatc tggcaacagc gggtggtctt cagtcataga agctcgggtt 32280

tcattttcct cacaacgtgg taactgggct ctggtgtaag ggtgatgtct ggcgcatgat 32340

gtcgagcgtg cgcgcaacct tgtcataatg gagttgcttc ctgacattct cgtattttgt 32400

atagcaaaac gcggccctgg cagaacacac tcttcttcgc cttctatcct gccgcttagc 32460

gtgttccgtg tgatagttca agtacaacca cactcttaag ttggtcaaaa gaatgctggc 32520

ttcagttgta atcaaaactc catcgcatct aatcgttctg aggaaatcat ccaagcaatg 32580

caactggatt gtgtttcaag caggagagga gagggaagag acggaagaac catgttaatt 32640

tttattccaa acgatctcgc agtacttcaa attgtagatc gcgcagatgg catctctcgc 32700

ccccactgtg ttggtgaaaa agcacagcta gatcaaaaga aatgcgattt tcaaggtgct 32760

caacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc gcacatccaa gaacaaaaga ataccaaaag 32820

aaggagcatt ttctaactcc tcaatcatca tattacattc ctgcaccatt cccagataat 32880

tttcagcttt ccagccttga attattcgtg tcagttcttg tggtaaatcc aatccacaca 32940

ttacaaacag gtcccggagg gcgccctcca ccaccattct taaacacacc ctcataatga 33000

caaaatatct tgctcctgtg tcacctgtag cgaattgaga atggcaacat caattgacat 33060

gcccttggct ctaagttctt ctttaagttc tagttgtaaa aactctctca tattatcacc 33120

aaactgctta gccagaagcc ccccgggaac aagagcaggg gacgctacag tgcagtacaa 33180

gcgcagacct ccccaattgg ctccagcaaa aacaagattg gaataagcat attgggaacc 33240

gccagtaata tcatcgaagt tgctggaaat ataatcaggc agagtttctt gtaaaaattg 33300

aataaaagaa aaatttgcca aaaaaacatt caaaacctct gggatgcaaa tgcaataggt 33360

taccgcgctg cgctccaaca ttgttagttt tgaattagtc tgcaaaaata aaaaaaaaaa 33420

caagcgtcat atcatagtag cctgacgaac agatggataa atcagtcttt ccatcacaag 33480

acaagccaca gggtctccag ctcgaccctc gtaaaacctg tcatcatgat taaacaacag 33540

caccgaaagt tcctcgcggt gaccagcatg aataattctt gatgaagcat acaatccaga 33600

catgttagca tcagttaacg agaaaaaaca gccaacatag cctttgggta taattatgct 33660

taatcgtaag tatagcaaag ccacccctcg cggatacaaa gtaaaaggca caggagaata 33720

aaaaatataa ttatttctct gctgctgttc aggcaacgtc gcccccggtc cctctaaata 33780

cacatacaaa gcctcatcag ccatggctta ccagacaaag tacagcgggc acacaaagca 33840

caagctctaa agtgactctc caacctctcc acaatatata tatacacaag ccctaaactg 33900

acgtaatggg agtaaagtgt aaaaaatccc gccaaaccca acacacaccc cgaaactgcg 33960

tcaccaggga aaagtacagt ttcacttccg caatcccaac aggcgtaact tcctctttct 34020

cacggtacgt gatatcccac taacttgcaa cgtcattttc ccacggtcgc accgcccctt 34080

ttagccgtta accccacagc caatcaccac acgatccaca ctttttaaaa tcacctcatt 34140

tacatattgg caccattcca tctataaggt atattatata gataga 34186

<210> 83
<211> 1539
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE (OKT3)

<400> 83
atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt gcatagcgaa 60

ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa ggtcaccatg 120

tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta cctcacgtgg 180

tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag cacccgcgag 240

tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac cctaaccatc 300

agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta ctcgtaccct 360

ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag cggcgggga 420

ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc cgaactggtc 480

cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt taccaattac 540

tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg cgacatcttc 600

ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac tctgactgcc 660

gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga agacagcgcg 720

gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg gggacaagga 780

actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagccagg tgcagctgca gcagtctggg 840

gctgaactgg caagacctgg ggcctcagtg aagatgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactaggt acacgatgca ctgggtaaaa cagaggcctg gacagggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagccg tggttatact aattacaatc agaagttcaa ggacaaggcc 1020

acattgacta cagacaaatc ctccagcaca gcctacatgc aactgagcag cctgacatct 1080

gaggactctg cagtctatta ctgtgcaaga tattatgatg atcattactg ccttgactac 1140

tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcaggtggcg gtggctcggg cggtggtgga 1200

tctggtggcg gcggatctga tatcgtgctc actcagtctc cagcaatcat gtctgcatct 1260

ccaggggaga aggtcaccat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg 1320

taccagcaga agtcaggcac ctcccccaaa agatggattt atgacacatc caaactggct 1380

tctggagtcc ctgctcactt caggggcagt gggtctggga cctcttactc tctcacaatc 1440

agcggcatgg aggctgaaga tgctgccact tattactgcc agcagtggag tagtaaccca 1500

ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaccgg 1539

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85
<211> 1551
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (OKT3)

<400> 85
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca ggtgcagctg 840

cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc ctgcaaggct 900

tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc tggacagggt 960

ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa tcagaagttc 1020

aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat gcaactgagc 1080

agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga tgatcattac 1140

tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg cggtggctcg 1200

ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc tccagcaatc 1260

atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320

tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat ttatgacaca 1380

tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg gacctcttac 1440

tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg 1500

agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg g 1551

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87
<211> 1557
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность FAP BiTE (aCD3)

<400> 87
atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt ccattcggac 60

atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg ggcgactatc 120

aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta cctggcctgg 180

tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc cacccgcgaa 240

agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac tctgaccatt 300

agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt ctcctatccg 360

ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag cgggggaggc 420

ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga agtcaagaag 480

ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac tgagtacacg 540

atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg gatcaaccca 600

aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat caccgtggat 660

acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga caccgcggtc 720

tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc gatggattac 780

tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaga tgtgcaactc 840

gtgcagtccg gtgcggaagt gaaaaagccg ggcgcgagcg tcaaagtgtc atgcaaggcg 900

tcaggatata cgtttactag atacactatg cactgggtgc gccaggcacc tggtcagggc 960

cttgaatgga tcggctacat caatccgtcg agaggctaca ctaattacgc ggactcagtc 1020

aaagggcgct tcacgattac gaccgacaag tccacctcga ctgcatacat ggaactgtcc 1080

tcgctgagaa gcgaggacac cgctacttac tactgcgcta gatactacga tgatcactac 1140

tgcctcgatt actggggcca gggaaccact gtcacggtgt catcgggaga gggcacctca 1200

accggatcag ggggatcggg aggctcgggc ggcgcagacg acatcgtcct gacccagtcg 1260

cccgccacct tgtcgctgtc cccaggagaa agagcgaccc tgtcatgccg ggcgtcgcaa 1320

agcgtgagct atatgaattg gtatcagcag aagccaggaa aggcgccgaa gagatggatc 1380

tacgacacct ccaaggtcgc ttcaggtgtc ccggctagat tctcaggatc gggatcagga 1440

acggactact ccctgaccat caattcactg gaagcagaag atgcggccac ctactactgt 1500

cagcagtggt cctccaaccc gctgactttc ggaggcggaa ctaaggtcga gatcaag 1557

<210> 88
<211> 1856
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-611

<400> 88
caggcccacc atgggatgga gctgcatcat cctattcctc gtggcgacgg ccactggagt 60

gcatagcgaa ctggtgatga ctcagtcccc gtcatccctg acggtgaccg ccggcgagaa 120

ggtcaccatg tcgtgcaagt cctcgcaaag cctgcttaac agcggcaacc agaaaaacta 180

cctcacgtgg tatcagcaaa agccaggtca acccccaaaa ctgctcatct actgggcgag 240

cacccgcgag tcgggggtgc cagaccggtt caccggctcc gggtcaggaa ctgatttcac 300

cctaaccatc agctcggtgc aagcggagga cctggccgtg tactactgcc aaaatgatta 360

ctcgtaccct ctgacctttg gagcgggcac caagctcgaa atcaagggcg gtggaggaag 420

cggcgggga ggctcaggtg ggggaggatc agaagtccaa ctgctggagc agtcaggagc 480

cgaactggtc cgcccgggaa cctccgtcaa gatttcctgt aaggcttccg gctacgcttt 540

taccaattac tggctgggct gggtcaagca aagaccgggg catggcctgg agtggatcgg 600

cgacatcttc ccagggagcg gcaacatcca ctacaacgag aagttcaagg ggaaagcgac 660

tctgactgcc gacaaatcat ccagcaccgc ctacatgcag ctgtcgtcgc tcactttcga 720

agacagcgcg gtgtactttt gtgctcggct ccggaactgg gatgaaccaa tggactactg 780

gggacaagga actaccgtga ccgtctcctc cggcggcggt ggaagccagg tgcagctgca 840

gcagtctggg gctgaactgg caagacctgg ggcctcagtg aagatgtcct gcaaggcttc 900

tggctacacc tttactaggt acacgatgca ctgggtaaaa cagaggcctg gacagggtct 960

ggaatggatt ggatacatta atcctagccg tggttatact aattacaatc agaagttcaa 1020

ggacaaggcc acattgacta cagacaaatc ctccagcaca gcctacatgc aactgagcag 1080

cctgacatct gaggactctg cagtctatta ctgtgcaaga tattatgatg atcattactg 1140

ccttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tcaggtggcg gtggctcggg 1200

cggtggtgga tctggtggcg gcggatctga tatcgtgctc actcagtctc cagcaatcat 1260

gtctgcatct ccaggggaga aggtcaccat gacctgcagt gccagctcaa gtgtaagtta 1320

catgaactgg taccagcaga agtcaggcac ctcccccaaa agatggattt atgacacatc 1380

caaactggct tctggagtcc ctgctcactt caggggcagt gggtctggga cctcttactc 1440

tctcacaatc agcggcatgg aggctgaaga tgctgccact tattactgcc agcagtggag 1500

tagtaaccca ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaccggc atcaccatca 1560

ccatcaccac catcaccatt aggctagctt gactgactga gatacagcgt accttcagct 1620

cacagacatg ataagataca ttgatgagtt tggacaaacc acaactagaa tgcagtgaaa 1680

aaaatgcttt atttgtgaaa tttgtgatgc tattgcttta tttgtaacca ttataagctg 1740

caataaacaa gttaacaaca acaattgcat tcattttatg tttcaggttc agggggaggt 1800

gtgggaggtt ttttaaagca agtaaaacct ctacaaatgt ggtagtcgtc agctat 1856

<210> 89
<211> 1868
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-612

<400> 89
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gcatcaccat caccatcacc accatcacca ttaggctagc ttgactgact gagatacagc 1620

gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag 1680

aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac 1740

cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt 1800

tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg 1860

tcagctat 1868

<210> 90
<211> 1878
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-613

<400> 90
tttctctctt caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg 60

ctaccggagt ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac 120

tgggagagcg ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc 180

agaaaaacta cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct 240

tctgggcctc cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa 300

ctgactttac tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc 360

agcagtattt ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag 420

ggggcggcag cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat 480

ccggagccga agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct 540

acaccttcac tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt 600

ggatcggcgg gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc 660

gggtgactat caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca 720

gatcggagga caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg 780

aaggacatgc gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg 840

gcggttcaca ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag 900

tgaagatgtc ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa 960

aacagaggcc tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata 1020

ctaattacaa tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca 1080

cagcctacat gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa 1140

gatattatga tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct 1200

cctcaggtgg cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc 1260

tcactcagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca 1320

gtgccagctc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca 1380

aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca 1440

gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca 1500

cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg 1560

aaataaaccg gcatcaccat caccatcacc accatcacca ttaggctagc ttgactgact 1620

gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa 1680

ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 1740

tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta 1800

tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat 1860

gtggtagtcg tcagctat 1878

<210> 91
<211> 1884
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-614

<400> 91
tttctctctt caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg 60

ctaccggagt ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac 120

tgggagagcg ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc 180

agaaaaacta cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct 240

tctgggcctc cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa 300

ctgactttac tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc 360

agcagtattt ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag 420

ggggcggcag cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat 480

ccggagccga agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct 540

acaccttcac tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt 600

ggatcggcgg gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc 660

gggtgactat caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca 720

gatcggagga caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg 780

aaggacatgc gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg 840

gcggttcaga tgtgcaactc gtgcagtccg gtgcggaagt gaaaaagccg ggcgcgagcg 900

tcaaagtgtc atgcaaggcg tcaggatata cgtttactag atacactatg cactgggtgc 960

gccaggcacc tggtcagggc cttgaatgga tcggctacat caatccgtcg agaggctaca 1020

ctaattacgc ggactcagtc aaagggcgct tcacgattac gaccgacaag tccacctcga 1080

ctgcatacat ggaactgtcc tcgctgagaa gcgaggacac cgctacttac tactgcgcta 1140

gatactacga tgatcactac tgcctcgatt actggggcca gggaaccact gtcacggtgt 1200

catcgggaga gggcacctca accggatcag ggggatcggg aggctcgggc ggcgcagacg 1260

acatcgtcct gacccagtcg cccgccacct tgtcgctgtc cccaggagaa agagcgaccc 1320

tgtcatgccg ggcgtcgcaa agcgtgagct atatgaattg gtatcagcag aagccaggaa 1380

aggcgccgaa gagatggatc tacgacacct ccaaggtcgc ttcaggtgtc ccggctagat 1440

tctcaggatc gggatcagga acggactact ccctgaccat caattcactg gaagcagaag 1500

atgcggccac ctactactgt cagcagtggt cctccaaccc gctgactttc ggaggcggaa 1560

ctaaggtcga gatcaagcat caccatcacc atcaccacca tcaccattag gctagcttga 1620

ctgactgaga tacagcgtac cttcagctca cagacatgat aagatacatt gatgagtttg 1680

gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta 1740

ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac aattgcattc 1800

attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt ttaaagcaag taaaacctct 1860

acaaatgtgg tagtcgtcag ctat 1884

<210> 92
<211> 1838
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-617

<400> 92
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctcccccа aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gtaggctagc ttgactgact gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata 1620

cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga 1680

aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa 1740

caacaattgc attcatttta tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag 1800

caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg tcagctat 1838

<210> 93
<211> 513
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность EpCam BiTE (OKT3)

<400> 93

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val
20 25 30

Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val
145 150 155 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
165 170 175

Phe Thr Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr
195 200 205

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
210 215 220

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala

```
225                 230                 235                 240

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr
                245                 250                 255

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
        275                 280                 285

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
    290                 295                 300

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
                325                 330                 335

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
            340                 345                 350

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
        355                 360                 365

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
                405                 410                 415

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
            420                 425                 430

Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
        435                 440                 445

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
    450                 455                 460

Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
465                 470                 475                 480

Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
```

485 490 495

Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
500 505 510

Arg

<210> 94
<211> 517
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность FAP BiTE (OKT3)

<400> 94

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
115 120 125

Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145 150 155 160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe
165 170 175

```
Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
    210                 215                 220

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His
                245                 250                 255

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala
        275                 280                 285

Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    290                 295                 300

Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly
305                 310                 315                 320

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
                325                 330                 335

Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser
            340                 345                 350

Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
        355                 360                 365

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
    370                 375                 380

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln
                405                 410                 415

Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
            420                 425                 430
```

```
Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
        435                 440                 445

Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
    450                 455                 460

Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
                485                 490                 495

Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
            500                 505                 510

Leu Glu Ile Asn Arg
        515
```

<210> 95
<211> 519
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность FAP BiTE (aCD3)

<400> 95

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
            20                  25                  30

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu
        35                  40                  45

Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe
                85                  90                  95

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
```

```
        115                 120                 125

Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe
                165                 170                 175

Thr Glu Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
    210                 215                 220

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
225                 230                 235                 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His
                245                 250                 255

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
        275                 280                 285

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
    290                 295                 300

Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
305                 310                 315                 320

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr
                325                 330                 335

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr
            340                 345                 350

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
        355                 360                 365

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
```

370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Thr Ser
385 390 395 400

Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Asp Ile Val
405 410 415

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
420 425 430

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
435 440 445

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
450 455 460

Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
465 470 475 480

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala
485 490 495

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly
500 505 510

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
515

<210> 96
<211> 34198
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-611

<400> 96
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agttttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgca tcatcctatt 29400

cctcgtggcg acggccactg gagtgcatag cgaactggtg atgactcagt ccccgtcatc 29460

cctgacggtg accgccggcg agaaggtcac catgtcgtgc aagtcctcgc aaagcctgct 29520

taacagcggc aaccagaaaa actacctcac gtggtatcag caaaagccag gtcaaccccc 29580

aaaactgctc atctactggg cgagcacccg cgagtcgggg gtgccagacc ggttcaccgg 29640

ctccgggtca ggaactgatt tcaccctaac catcagctcg gtgcaagcgg aggacctggc 29700

cgtgtactac tgccaaaatg attactcgta ccctctgacc tttggagcgg gcaccaagct 29760

cgaaatcaag ggcggtggag gaagcggcgg gggaggctca ggtgggggag gatcagaagt 29820

ccaactgctg gagcagtcag gagccgaact ggtccgcccg ggaacctccg tcaagatttc 29880

ctgtaaggct tccggctacg cttttaccaa ttactggctg ggctgggtca agcaaagacc 29940

ggggcatggc ctggagtgga tcggcgacat cttcccaggg agcggcaaca tccactacaa 30000

cgagaagttc aaggggaaag cgactctgac tgccgacaaa tcatccagca ccgcctacat 30060

gcagctgtcg tcgctcactt tcgaagacag cgcggtgtac ttttgtgctc ggctccggaa 30120

ctgggatgaa ccaatggact actggggaca aggaactacc gtgaccgtct cctccggcgg 30180

cggtggaagc caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc 30240

agtgaagatg tcctgcaagg cttctggcta caccttttact aggtacacga tgcactgggt 30300

aaaacagagg cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggtta 30360

tactaattac aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag 30420

cacagcctac atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc 30480

aagatattat gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt 30540

ctcctcaggt ggcggtggct cgggcggtgg tggatctggt ggcggcggat ctgatatcgt 30600

gctcactcag tctccagcaa tcatgtctgc atctccaggg gagaaggtca ccatgacctg 30660

cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag cagaagtcag gcacctcccc 30720

caaaagatgg atttatgaca catccaaact ggcttctgga gtccctgctc acttcagggg 30780

cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcggc atggaggctg aagatgctgc 30840

cacttattac tgccagcagt ggagtagtaa cccattcacg ttcggctcgg ggacaaagtt 30900

ggaaataaac cggcatcacc atcaccatca ccaccatcac cattaggcta gcttgactga 30960

ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga catgataaga tacattgatg agtttggaca 31020

aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg ctttatttgt gaaatttgtg atgctattgc 31080

tttatttgta accattataa gctgcaataa acaagttaac aacaacaatt gcattcattt 31140

tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggtttttaa agcaagtaaa acctctacaa 31200

atgtggtagt cgtcagctat cctgcaggaa cttgtttatt tgaaaatcaa ttcacaaaat 31260

ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca tttaacagaa tacaccaatc tctccccacg 31320

cacagcttta aacatttgga taccattaga tatagacatg gttttagatt ccacattcca 31380

aacagtttca gagcgagcca atctggggtc agtgatagat aaaaatccat cgggatagtc 31440

ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg cggatgcgac tccggagtct ggatcacggt 31500

catctggaag aagaacgatg ggaatcataa tccgaaaacg gtatcggacg attgtgtctc 31560

atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt cgctccgtgc gactgctgtt tatgggatca 31620

gggtccacag tgtcctgaag catgatttta atagccctta acatcaactt tctggtgcga 31680

tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc aaatctttgc agtaggtaca acacattatt 31740

acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa gcgctccagc caaaactcat atctgatata 31800

atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt ttaatataaa ttaaatgacg ttccctcaaa 31860

aacacactac ccacatacat gatctctttt ggcatgtgca tattaacaat ctgtctgtac 31920

catggacaac gttggttaat catgcaaccc aatataacct tccggaacca cactgccaac 31980

accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa ccctgctgat tacaatgaca atgaagaacc 32040

caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa tgaaaaatat ctatagtggc acaacataga 32100

cataaatgca tgcatcttct cataattttt aactcctcag gatttagaaa catatcccag 32160

ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag ctggcagaac aaggaagacc acgaacacaa 32220

cttacactat gcatagtcat agtatcacaa tctggcaaca gcgggtggtc ttcagtcata 32280

gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt ggtaactggg ctctggtgta agggtgatgt 32340

ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac cttgtcataa tggagttgct tcctgacatt 32400

ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct ggcagaacac actcttcttc gccttctatc 32460

ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt caagtacaac cacactctta agttggtcaa 32520

aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac tccatcgcat ctaatcgttc tgaggaaatc 32580

atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca agcaggagag gagagggaag agacggaaga 32640

accatgttaa tttttattcc aaacgatctc gcagtacttc aaattgtaga tcgcgcagat 32700

ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa aaagcacagc tagatcaaaa gaaatgcgat 32760

tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca aagcctccac gcgcacatcc aagaacaaaa 32820

gaataccaaa agaaggagca ttttctaact cctcaatcat catattacat tcctgcacca 32880

ttcccagata attttcagct ttccagcctt gaattattcg tgtcagttct tgtggtaaat 32940

ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga gggcgccctc caccaccatt cttaaacaca 33000

ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg tgtcacctgt agcgaattga gaatggcaac 33060

atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc ttctttaagt tctagttgta aaaactctct 33120

catattatca ccaaactgct tagccagaag ccccccggga acaagagcag gggacgctac 33180

agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt ggctccagca aaaacaagat tggaataagc 33240

atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa gttgctggaa atataatcag gcagagtttc 33300

ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc caaaaaaaca ttcaaaacct ctgggatgca 33360

aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa cattgttagt tttgaattag tctgcaaaaa 33420

taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt agcctgacga acagatggat aaatcagtct 33480

ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc agctcgaccc tcgtaaaacc tgtcatcatg 33540

attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg gtgaccagca tgaataattc ttgatgaagc 33600

atacaatcca gacatgttag catcagttaa cgagaaaaaa cagccaacat agcctttggg 33660

tataattatg cttaatcgta agtatagcaa agccacccct cgcggataca aagtaaaagg 33720

cacaggagaa taaaaaatat aattatttct ctgctgctgt tcaggcaacg tcgcccccgg 33780

tccctctaaa tacacataca aagcctcatc agccatggct taccagacaa agtacagcgg 33840

gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc tccaacctct ccacaatata tatatacaca 33900

agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt gtaaaaaatc ccgccaaacc caacacacac 33960

cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca gtttcacttc cgcaatccca acaggcgtaa 34020

cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc actaacttgc aacgtcattt tcccacggtc 34080

gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca gccaatcacc acacgatcca cacttttaa 34140

aatcacctca tttacatatt ggcaccattc catctataag gtatattata tagataga 34198

<210> 97
<211> 34210
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-612

<400> 97
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg aactggcaag 30240

acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctaggtacac 30300

gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat acattaatcc 30360

tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat tgactacaga 30420

caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg actctgcagt 30480

ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg gccaaggcac 30540

cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg gtggcggcgg 30600

atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag gggagaaggt 30660

caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagtc 30720

aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc 30780

tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg gcatggaggc 30840

tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca cgttcggctc 30900

ggggacaaag ttggaaataa accggcatca ccatcaccat caccaccatc accattaggc 30960

tagcttgact gactgagata cagcgtacct tcagctcaca gacatgataa gatacattga 31020

tgagtttgga caaaccacaa ctagaatgca gtgaaaaaaa tgctttattt gtgaaatttg 31080

tgatgctatt gctttatttg taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa 31140

ttgcattcat tttatgtttc aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaagcaagta 31200

aaacctctac aaatgtggta gtcgtcagct atcctgcagg aacttgttta tttgaaaatc 31260

aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc tccccccttcc catttaacag aatacaccaa 31320

tctctcccca cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca tggttttaga 31380

ttccacattc caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag ataaaaatcc 31440

atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg actccggagt 31500

ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa cggtatcgga 31560

cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt gcgactgctg 31620

tttatgggat cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct taacatcaac 31680

tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt gcagtaggta 31740

caacacatta ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca gccaaaactc 31800

atatctgata taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata aattaaatga 31860

cgttccctca aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg catattaaca 31920

atctgtctgt accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac cttccggaac 31980

cacactgcca acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg attacaatga 32040

caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat atctatagtg 32100

gcacaacata gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc aggatttaga 32160

aacatatccc agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga acaaggaaga 32220

ccacgaacac aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa cagcgggtgg 32280

tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg ggctctggtg 32340

taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat aatggagttg 32400

cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac acactcttct 32460

tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca accacactct 32520

taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc atctaatcgt 32580

tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag aggagaggga 32640

agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact tcaaattgta 32700

gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca gctagatcaa 32760

aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc acgcgcacat 32820

ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc atcatattac 32880

attcctgcac cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt cgtgtcagtt 32940

cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc tccaccacca 33000

ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct gtagcgaatt 33060

gagaatggca acatcaattg acatgccctt ggctctaagt tcttctttaa gttctagttg 33120

taaaaactct ctcatattat caccaaactg cttagccaga agccccccgg gaacaagagc 33180

aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag caaaaacaag 33240

attggaataa gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg aaatataatc 33300

aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa cattcaaaac 33360

ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta gttttgaatt 33420

agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac gaacagatgg 33480

ataaatcagt ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac cctcgtaaaa 33540

cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag catgaataat 33600

tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa aacagccaac 33660

atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc ctcgcggata 33720

caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct gttcaggcaa 33780

cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg cttaccagac 33840

aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct ctccacaata 33900

tatatataca caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa tcccgccaaa 33960

cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact tccgcaatcc 34020

caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt gcaacgtcat 34080

tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca ccacacgatc 34140

cacacttttt aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata aggtatatta 34200

tatagataga 34210

<210> 98
<211> 34220
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-613

<400> 98
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgctttctc tcttcaggcc caccatgggc tggagctgca 29400

tcatcttgtt cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa 29460

gccctgactc gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc 29520

agagcctgct gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg 29580

gccagcctcc caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc 29640

gcttcagcgg aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg 29700

aggacgtggc cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag 29760

gcaccaaggt ggagattaag ggaggggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg 29820

gatcgcaggt ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca 29880

aggtcagctg caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc 29940

aggcgcccgg ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa 30000

attacaatca gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg 30060

cgtacatgga gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc 30120

gccggatcgc ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc 30180

tcgtcacggt gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg 30240

aactggcaag acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta 30300

ctaggtacac gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat 30360

acattaatcc tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat 30420

tgactacaga caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg 30480

actctgcagt ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg 30540

gccaaggcac cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg 30600

gtggcggcgg atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag 30660

gggagaaggt caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc 30720

agcagaagtc aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg 30780

gagtccctgc tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg 30840

gcatggaggc tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca 30900

cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa accggcatca ccatcaccat caccaccatc 30960

accattaggc tagcttgact gactgagata cagcgtacct tcagctcaca gacatgataa 31020

gatacattga tgagtttgga caaaccacaa ctagaatgca gtgaaaaaaa tgctttattt 31080

gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg taaccattat aagctgcaat aaacaagtta 31140

acaacaacaa ttgcattcat tttatgtttc aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt 31200

aaagcaagta aaacctctac aaatgtggta gtcgtcagct atcctgcagg aacttgttta 31260

tttgaaaatc aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc tccccccttcc catttaacag 31320

aatacaccaa tctctcccca cgcacagctt taaacatttg gataccatta gatatagaca 31380

tggttttaga ttccacattc caaacagttt cagagcgagc caatctgggg tcagtgatag 31440

ataaaaatcc atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca gtccaactgc tgcggatgcg 31500

actccggagt ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga tgggaatcat aatccgaaaa 31560

cggtatcgga cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc cgctgtctgc gtcgctccgt 31620

gcgactgctg tttatgggat cagggtccac agtgtcctga agcatgattt taatagccct 31680

taacatcaac tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt ctgatttcac tcaaatcttt 31740

gcagtaggta caacacatta ttacaatatt gtttaataaa ccataattaa aagcgctcca 31800

gccaaaactc atatctgata taatcgcccc tgcatgacca tcataccaaa gtttaatata 31860

aattaaatga cgttccctca aaaacacact acccacatac atgatctctt ttggcatgtg 31920

catattaaca atctgtctgt accatggaca acgttggtta atcatgcaac ccaatataac 31980

cttccggaac cacactgcca acaccgctcc cccagccatg cattgaagtg aaccctgctg 32040

attacaatga caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga atcacttgag aatgaaaaat 32100

atctatagtg gcacaacata gacataaatg catgcatctt ctcataattt ttaactcctc 32160

aggatttaga aacatatccc agggaatagg aagctcttgc agaacagtaa agctggcaga 32220

acaaggaaga ccacgaacac aacttacact atgcatagtc atagtatcac aatctggcaa 32280

cagcgggtgg tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt tcctcacaac gtggtaactg 32340

ggctctggtg taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag cgtgcgcgca accttgtcat 32400

aatggagttg cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca aaacgcggcc ctggcagaac 32460

acactcttct tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc cgtgtgatag ttcaagtaca 32520

accacactct taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt tgtaatcaaa actccatcgc 32580

atctaatcgt tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg gattgtgttt caagcaggag 32640

aggagaggga agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt ccaaacgatc tcgcagtact 32700

tcaaattgta gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac tgtgttggtg aaaaagcaca 32760

gctagatcaa aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg tggcttccag caaagcctcc 32820

acgcgcacat ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag cattttctaa ctcctcaatc 32880

atcatattac attcctgcac cattcccaga taattttcag ctttccagcc ttgaattatt 32940

cgtgtcagtt cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa acaggtcccg gagggcgccc 33000

tccaccacca ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat atcttgctcc tgtgtcacct 33060

gtagcgaatt gagaatggca acatcaattg acatgccctt ggctctaagt tcttctttaa 33120

gttctagttg taaaaactct ctcatattat caccaaactg cttagccaga agccccccgg 33180

gaacaagagc aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag acctccccaa ttggctccag 33240

caaaaacaag attggaataa gcatattggg aaccgccagt aatatcatcg aagttgctgg 33300

aaatataatc aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa agaaaaattt gccaaaaaaa 33360

cattcaaaac ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc gctgcgctcc aacattgtta 33420

gttttgaatt agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg tcatatcata gtagcctgac 33480

gaacagatgg ataaatcagt ctttccatca caagacaagc cacagggtct ccagctcgac 33540

cctcgtaaaa cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga aagttcctcg cggtgaccag 33600

catgaataat tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt agcatcagtt aacgagaaaa 33660

aacagccaac atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg taagtatagc aaagccaccc 33720

ctcgcggata caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat ataattattt ctctgctgct 33780

gttcaggcaa cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata caaagcctca tcagccatgg 33840

cttaccagac aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct ctaaagtgac tctccaacct 33900

ctccacaata tatatataca caagccctaa actgacgtaa tgggagtaaa gtgtaaaaaa 33960

tcccgccaaa cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca gggaaaagta cagtttcact 34020

tccgcaatcc caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt acgtgatatc ccactaactt 34080

gcaacgtcat tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc gttaacccca cagccaatca 34140

ccacacgatc cacacttttt aaaatcacct catttacata ttggcaccat tccatctata 34200

aggtatatta tatagataga 34220

<210> 99
<211> 34226
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-614

<400> 99
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgctttctc tcttcaggcc caccatgggc tggagctgca 29400

tcatcttgtt cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa 29460

gccctgactc gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc 29520

agagcctgct gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg 29580

gccagcctcc caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc 29640

gcttcagcgg aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg 29700

aggacgtggc cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag 29760

gcaccaaggt ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg 29820

gatcgcaggt ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca 29880

aggtcagctg caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc 29940

aggcgcccgg ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa 30000

attacaatca gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg 30060

cgtacatgga gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc 30120

gccggatcgc ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc 30180

tcgtcacggt gtcgtcagga ggcggcggtt cagatgtgca actcgtgcag tccggtgcgg 30240

aagtgaaaaa gccgggcgcg agcgtcaaag tgtcatgcaa ggcgtcagga tatacgttta 30300

ctagatacac tatgcactgg gtgcgccagg cacctggtca gggccttgaa tggatcggct 30360

acatcaatcc gtcgagaggc tacactaatt acgcggactc agtcaaaggg cgcttcacga 30420

ttacgaccga caagtccacc tcgactgcat acatggaact gtcctcgctg agaagcgagg 30480

acaccgctac ttactactgc gctagatact acgatgatca ctactgcctc gattactggg 30540

gccagggaac cactgtcacg gtgtcatcgg gagagggcac ctcaaccgga tcaggggat 30600

cgggaggctc gggcggcgca gacgacatcg tcctgaccca gtcgcccgcc accttgtcgc 30660

tgtccccagg agaaagagcg accctgtcat gccgggcgtc gcaaagcgtg agctatatga 30720

attggtatca gcagaagcca ggaaaggcgc cgaagagatg gatctacgac acctccaagg 30780

tcgcttcagg tgtcccggct agattctcag gatcgggatc aggaacggac tactccctga 30840

ccatcaattc actggaagca gaagatgcgg ccacctacta ctgtcagcag tggtcctcca 30900

acccgctgac tttcggaggc ggaactaagg tcgagatcaa gcatcaccat caccatcacc 30960

accatcacca ttaggctagc ttgactgact gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca 31020

tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct 31080

ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac 31140

aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg 31200

ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtagtcg tcagctatcc tgcaggaact 31260

tgtttatttg aaaatcaatt cacaaaatcc gagtagttat tttgcctccc ccttcccatt 31320

taacagaata caccaatctc tccccacgca cagctttaaa catttggata ccattagata 31380

tagacatggt tttagattcc acattccaaa cagtttcaga gcgagccaat ctggggtcag 31440

tgatagataa aaatccatcg ggatagtctt ttaaagcgct ttcacagtcc aactgctgcg 31500

gatgcgactc cggagtctgg atcacggtca tctggaagaa gaacgatggg aatcataatc 31560

cgaaaacggt atcggacgat tgtgtctcat caaacccaca agcagccgct gtctgcgtcg 31620

ctccgtgcga ctgctgttta tgggatcagg gtccacagtg tcctgaagca tgattttaat 31680

agcccttaac atcaactttc tggtgcgatg cgcgcagcaa cgcattctga tttcactcaa 31740

atctttgcag taggtacaac acattattac aatattgttt aataaaccat aattaaaagc 31800

gctccagcca aaactcatat ctgatataat cgcccctgca tgaccatcat accaaagttt 31860

aatataaatt aaatgacgtt ccctcaaaaa cacactaccc acatacatga tctcttttgg 31920

catgtgcata ttaacaatct gtctgtacca tggacaacgt tggttaatca tgcaacccaa 31980

tataaccttc cggaaccaca ctgccaacac cgctccccca gccatgcatt gaagtgaacc 32040

ctgctgatta caatgacaat gaagaaccca attctctcga ccgtgaatca cttgagaatg 32100

aaaaatatct atagtggcac aacatagaca taaatgcatg catcttctca taatttttaa 32160

ctcctcagga tttagaaaca tatcccaggg aataggaagc tcttgcagaa cagtaaagct 32220

ggcagaacaa ggaagaccac gaacacaact tacactatgc atagtcatag tatcacaatc 32280

tggcaacagc gggtggtctt cagtcataga agctcgggtt tcattttcct cacaacgtgg 32340

taactgggct ctggtgtaag ggtgatgtct ggcgcatgat gtcgagcgtg cgcgcaacct 32400

tgtcataatg gagttgcttc ctgacattct cgtattttgt atagcaaaac gcggccctgg 32460

cagaacacac tcttcttcgc cttctatcct gccgcttagc gtgttccgtg tgatagttca 32520

agtacaacca cactcttaag ttggtcaaaa gaatgctggc ttcagttgta atcaaaactc 32580

catcgcatct aatcgttctg aggaaatcat ccaagcaatg caactggatt gtgtttcaag 32640

caggagagga gagggaagag acggaagaac catgttaatt tttattccaa acgatctcgc 32700

agtacttcaa attgtagatc gcgcagatgg catctctcgc ccccactgtg ttggtgaaaa 32760

agcacagcta gatcaaaaga aatgcgattt tcaaggtgct caacggtggc ttccagcaaa 32820

gcctccacgc gcacatccaa gaacaaaaga ataccaaaag aaggagcatt ttctaactcc 32880

tcaatcatca tattacattc ctgcaccatt cccagataat tttcagcttt ccagccttga 32940

attattcgtg tcagttcttg tggtaaatcc aatccacaca ttacaaacag gtcccggagg 33000

gcgccctcca ccaccattct taaacacacc ctcataatga caaaatatct tgctcctgtg 33060

tcacctgtag cgaattgaga atggcaacat caattgacat gcccttggct ctaagttctt 33120

ctttaagttc tagttgtaaa aactctctca tattatcacc aaactgctta gccagaagcc 33180

ccccgggaac aagagcaggg gacgctacag tgcagtacaa gcgcagacct ccccaattgg 33240

ctccagcaaa aacaagattg gaataagcat attgggaacc gccagtaata tcatcgaagt 33300

tgctggaaat ataatcaggc agagtttctt gtaaaaattg aataaaagaa aaatttgcca 33360

aaaaaacatt caaaacctct gggatgcaaa tgcaataggt taccgcgctg cgctccaaca 33420

ttgttagttt tgaattagtc tgcaaaaata aaaaaaaaaa caagcgtcat atcatagtag 33480

cctgacgaac agatggataa atcagtcttt ccatcacaag acaagccaca gggtctccag 33540

ctcgaccctc gtaaaacctg tcatcatgat taaacaacag caccgaaagt tcctcgcggt 33600

gaccagcatg aataattctt gatgaagcat acaatccaga catgttagca tcagttaacg 33660

agaaaaaaca gccaacatag cctttgggta taattatgct taatcgtaag tatagcaaag 33720

ccacccctcg cggatacaaa gtaaaaggca caggagaata aaaaatataa ttatttctct 33780

gctgctgttc aggcaacgtc gcccccggtc cctctaaata cacatacaaa gcctcatcag 33840

ccatggctta ccagacaaag tacagcgggc acacaaagca caagctctaa agtgactctc 33900

caacctctcc acaatatata tatacacaag ccctaaactg acgtaatggg agtaaagtgt 33960

aaaaaatccc gccaaaccca acacacaccc cgaaactgcg tcaccaggga aaagtacagt 34020

ttcacttccg caatcccaac aggcgtaact tcctctttct cacggtacgt gatatcccac 34080

taacttgcaa cgtcattttc ccacggtcgc accgcccctt ttagccgtta accccacagc 34140

caatcaccac acgatccaca ctttttaaaa tcacctcatt tacatattgg caccattcca 34200

tctataaggt atattatata gataga 34226

<210> 100
<211> 34180
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-617

<400> 100
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg aactggcaag 30240

acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctaggtacac 30300

gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat acattaatcc 30360

tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat tgactacaga 30420

caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg actctgcagt 30480

ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg gccaaggcac 30540

cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg gtggcggcgg 30600

atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag gggagaaggt 30660

caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagtc 30720

aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc 30780

tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg gcatggaggc 30840

tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca cgttcggctc 30900

ggggacaaag ttggaaataa accggtaggc tagcttgact gactgagata cagcgtacct 30960

tcagctcaca gacatgataa gatacattga tgagtttgga caaaccacaa ctagaatgca 31020

gtgaaaaaaa tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg taaccattat 31080

aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattcat tttatgtttc aggttcaggg 31140

ggaggtgtgg gaggtttttt aaagcaagta aaacctctac aaatgtggta gtcgtcagct 31200

atcctgcagg aacttgttta tttgaaaatc aattcacaaa atccgagtag ttattttgcc 31260

tccccccttcc catttaacag aatacaccaa tctctcccca cgcacagctt taaacatttg 31320

gataccatta gatatagaca tggttttaga ttccacattc caaacagttt cagagcgagc 31380

caatctgggg tcagtgatag ataaaaatcc atcgggatag tcttttaaag cgctttcaca 31440

gtccaactgc tgcggatgcg actccggagt ctggatcacg gtcatctgga agaagaacga 31500

tgggaatcat aatccgaaaa cggtatcgga cgattgtgtc tcatcaaacc cacaagcagc 31560

cgctgtctgc gtcgctccgt gcgactgctg tttatgggat cagggtccac agtgtcctga 31620

agcatgattt taatagccct taacatcaac tttctggtgc gatgcgcgca gcaacgcatt 31680

ctgatttcac tcaaatcttt gcagtaggta caacacatta ttacaatatt gtttaataaa 31740

ccataattaa aagcgctcca gccaaaactc atatctgata taatcgcccc tgcatgacca 31800

tcataccaaa gtttaatata aattaaatga cgttccctca aaaacacact acccacatac 31860

atgatctctt ttggcatgtg catattaaca atctgtctgt accatggaca acgttggtta 31920

atcatgcaac ccaatataac cttccggaac cacactgcca acaccgctcc cccagccatg 31980

cattgaagtg aaccctgctg attacaatga caatgaagaa cccaattctc tcgaccgtga 32040

atcacttgag aatgaaaaat atctatagtg gcacaacata gacataaatg catgcatctt 32100

ctcataattt ttaactcctc aggatttaga aacatatccc agggaatagg aagctcttgc 32160

agaacagtaa agctggcaga acaaggaaga ccacgaacac aacttacact atgcatagtc 32220

atagtatcac aatctggcaa cagcgggtgg tcttcagtca tagaagctcg ggtttcattt 32280

tcctcacaac gtggtaactg ggctctggtg taagggtgat gtctggcgca tgatgtcgag 32340

cgtgcgcgca accttgtcat aatggagttg cttcctgaca ttctcgtatt ttgtatagca 32400

aaacgcggcc ctggcagaac acactcttct tcgccttcta tcctgccgct tagcgtgttc 32460

cgtgtgatag ttcaagtaca accacactct taagttggtc aaaagaatgc tggcttcagt 32520

tgtaatcaaa actccatcgc atctaatcgt tctgaggaaa tcatccaagc aatgcaactg 32580

gattgtgttt caagcaggag aggagaggga agagacggaa gaaccatgtt aatttttatt 32640

ccaaacgatc tcgcagtact tcaaattgta gatcgcgcag atggcatctc tcgcccccac 32700

tgtgttggtg aaaaagcaca gctagatcaa aagaaatgcg attttcaagg tgctcaacgg 32760

tggcttccag caaagcctcc acgcgcacat ccaagaacaa aagaatacca aaagaaggag 32820

cattttctaa ctcctcaatc atcatattac attcctgcac cattcccaga taattttcag 32880

ctttccagcc ttgaattatt cgtgtcagtt cttgtggtaa atccaatcca cacattacaa 32940

acaggtcccg gagggcgccc tccaccacca ttcttaaaca caccctcata atgacaaaat 33000

atcttgctcc tgtgtcacct gtagcgaatt gagaatggca acatcaattg acatgccctt 33060

ggctctaagt tcttctttaa gttctagttg taaaaactct ctcatattat caccaaactg 33120

cttagccaga agccccccgg gaacaagagc aggggacgct acagtgcagt acaagcgcag 33180

acctccccaa ttggctccag caaaaacaag attggaataa gcatattggg aaccgccagt 33240

aatatcatcg aagttgctgg aaatataatc aggcagagtt tcttgtaaaa attgaataaa 33300

agaaaaattt gccaaaaaaa cattcaaaac ctctgggatg caaatgcaat aggttaccgc 33360

gctgcgctcc aacattgtta gttttgaatt agtctgcaaa aataaaaaaa aaaacaagcg 33420

tcatatcata gtagcctgac gaacagatgg ataaatcagt ctttccatca caagacaagc 33480

cacagggtct ccagctcgac cctcgtaaaa cctgtcatca tgattaaaca acagcaccga 33540

aagttcctcg cggtgaccag catgaataat tcttgatgaa gcatacaatc cagacatgtt 33600

agcatcagtt aacgagaaaa aacagccaac atagcctttg ggtataatta tgcttaatcg 33660

taagtatagc aaagccaccc ctcgcggata caaagtaaaa ggcacaggag aataaaaaat 33720

ataattattt ctctgctgct gttcaggcaa cgtcgccccc ggtccctcta aatacacata 33780

caaagcctca tcagccatgg cttaccagac aaagtacagc gggcacacaa agcacaagct 33840

ctaaagtgac tctccaacct ctccacaata tatatataca caagccctaa actgacgtaa 33900

tgggagtaaa gtgtaaaaaa tcccgccaaa cccaacacac accccgaaac tgcgtcacca 33960

gggaaaagta cagtttcact tccgcaatcc caacaggcgt aacttcctct ttctcacggt 34020

acgtgatatc ccactaactt gcaacgtcat tttcccacgg tcgcaccgcc ccttttagcc 34080

gttaacccca cagccaatca ccacacgatc cacacttttt aaaatcacct catttacata 34140

ttggcaccat tccatctata aggtatatta tatagataga 34180

<210> 101
<211> 35749
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-615

<400> 101
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

ctttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccccteeeee tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgcccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg aactggcaag 30240

acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctaggtacac 30300

gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat acattaatcc 30360

tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat tgactacaga 30420

caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg actctgcagt 30480

ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg gccaaggcac 30540

cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg gtggcggcgg 30600

atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag gggagaaggt 30660

caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagtc 30720

aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc 30780

tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg gcatggaggc 30840

tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca cgttcggctc 30900

ggggacaaag ttggaaataa accggggaag cggacagtgt actaattatg ctctcttgaa 30960

attggctgga gatgttgaga gcaaccctgg acctacagtg ctggcgccag cctggagccc 31020

aacaacctat ctcctcctgc tgctgctgct gagctcggga ctcagtggga cccaggactg 31080

ctccttccaa cacagcccca tctcctccga cttcgctgtc aaaatccgtg agctgtctga 31140

ctacctgctt caagattacc cagtcaccgt ggcctccaac ctccaggacg aggagctctg 31200

cgggggcctc tggcggctgg tcctggcaca gcgctggatg gagcggctca agactgtcgc 31260

tgggtccaag atgcaaggct tgctggagcg cgtgaacacg gagatacact ttgtcaccaa 31320

atgtgccttt cagccccccc ccagctgtct tcgcttcgtc cagaccaaca tctcccgcct 31380

cctacaggag acctccgagc agctggtggc gctgaagccc tggatcactc gccagaactt 31440

ctcccggtgc ctggagctgc agtgtcagcc cgactcctca accctgccac ccccatggag 31500

tccccggccc ctggaggcca cagccccggg aagcggagct actaacttca gcctgctgaa 31560

gcaggctgga gacgtggagg agaaccctgg acctcaggtc tccactgctg cccttgccgt 31620

cctcctctgc accatggctc tctgcaacca ggtcctctct gcaccacttg ctgctgacac 31680

gccgaccgcc tgctgcttca gctacacctc ccgacagatt ccacagaatt tcatagctga 31740

ctactttgag acgagcagcc agtgctccaa gcccagtgtc atcttcctaa ccaagagagg 31800

ccggcaggtc tgtgctgacc ccagtgagga gtgggtccag aaatacgtca gtgacctgga 31860

gctgagtgcc ggaagcggag agggcagagg aagtctgcta acatgcggtg acgtcgagga 31920

gaatcctgga cctgccttga cctttgcttt actggtggcc ctcctggtgc tcagctgcaa 31980

gtcaagctgc tctgtgggct gtgatctgcc tcaaacccac agcctgggta gcaggaggac 32040

cttgatgctc ctggcacaga tgaggagaat ctctcttttc tcctgcttga aggacagaca 32100

tgactttgga tttccccagg aggagtttgg caaccagttc caaaaggctg aaaccatccc 32160

tgtcctccat gagatgatcc agcagatctt caatctcttc agcacaaagg actcatctgc 32220

tgcttgggat gagaccctcc tagacaaatt ctacactgaa ctctaccagc agctgaatga 32280

cctggaagcc tgtgtgatac agggggtggg ggtgacagag actcccctga tgaaggagga 32340

ctccattctg gctgtgagga aatacttcca aagaatcact ctctatctga aagagaagaa 32400

atacagccct tgtgcctggg aggttgtcag agcagaaatc atgagatctt tttctttgtc 32460

aacaaacttg caagaaagtt taagaagtaa ggaataagct agcttgactg actgagatac 32520

agcgtacctt cagctcacag acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac 32580

tagaatgcag tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt 32640

aaccattata agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattcatt ttatgtttca 32700

ggttcagggg gaggtgtggg aggtttttta aagcaagtaa aacctctaca aatgtggtag 32760

tcgtcagcta tcctgcagga acttgtttat ttgaaaatca attcacaaaa tccgagtagt 32820

tattttgcct ccccccttccc atttaacaga atacaccaat ctctccccac gcacagcttt 32880

aaacatttgg ataccattag atatagacat ggttttagat tccacattcc aaacagtttc 32940

agagcgagcc aatctggggt cagtgataga taaaaatcca tcgggatagt cttttaaagc 33000

gctttcacag tccaactgct gcggatgcga ctccggagtc tggatcacgg tcatctggaa 33060

gaagaacgat gggaatcata atccgaaaac ggtatcggac gattgtgtct catcaaaccc 33120

acaagcagcc gctgtctgcg tcgctccgtg cgactgctgt ttatgggatc agggtccaca 33180

gtgtcctgaa gcatgatttt aatagccctt aacatcaact ttctggtgcg atgcgcgcag 33240

caacgcattc tgatttcact caaatctttg cagtaggtac aacacattat tacaatattg 33300

tttaataaac cataattaaa agcgctccag ccaaaactca tatctgatat aatcgcccct 33360

gcatgaccat cataccaaag tttaatataa attaaatgac gttccctcaa aaacacacta 33420

cccacataca tgatctcttt tggcatgtgc atattaacaa tctgtctgta ccatggacaa 33480

cgttggttaa tcatgcaacc caatataacc ttccggaacc acactgccaa caccgctccc 33540

ccagccatgc attgaagtga accctgctga ttacaatgac aatgaagaac ccaattctct 33600

cgaccgtgaa tcacttgaga atgaaaaata tctatagtgg cacaacatag acataaatgc 33660

atgcatcttc tcataatttt taactcctca ggatttagaa acatatccca gggaatagga 33720

agctcttgca gaacagtaaa gctggcagaa caaggaagac cacgaacaca acttacacta 33780

tgcatagtca tagtatcaca atctggcaac agcgggtggt cttcagtcat agaagctcgg 33840

gtttcatttt cctcacaacg tggtaactgg gctctggtgt aagggtgatg tctggcgcat 33900

gatgtcgagc gtgcgcgcaa ccttgtcata atggagttgc ttcctgacat tctcgtattt 33960

tgtatagcaa aacgcggccc tggcagaaca cactcttctt cgccttctat cctgccgctt 34020

agcgtgttcc gtgtgatagt tcaagtacaa ccacactctt aagttggtca aaagaatgct 34080

ggcttcagtt gtaatcaaaa ctccatcgca tctaatcgtt ctgaggaaat catccaagca 34140

atgcaactgg attgtgtttc aagcaggaga ggagagggaa gagacggaag aaccatgtta 34200

atttttattc caaacgatct cgcagtactt caaattgtag atcgcgcaga tggcatctct 34260

cgcccccact gtgttggtga aaaagcacag ctagatcaaa agaaatgcga ttttcaaggt 34320

gctcaacggt ggcttccagc aaagcctcca cgcgcacatc caagaacaaa agaataccaa 34380

aagaaggagc attttctaac tcctcaatca tcatattaca ttcctgcacc attcccagat 34440

aattttcagc tttccagcct tgaattattc gtgtcagttc ttgtggtaaa tccaatccac 34500

acattacaaa caggtcccgg agggcgccct ccaccaccat tcttaaacac accctcataa 34560

tgacaaaata tcttgctcct gtgtcacctg tagcgaattg agaatggcaa catcaattga 34620

catgcccttg gctctaagtt cttctttaag ttctagttgt aaaaactctc tcatattatc 34680

accaaactgc ttagccagaa gccccccggg aacaagagca ggggacgcta cagtgcagta 34740

caagcgcaga cctccccaat tggctccagc aaaaacaaga ttggaataag catattggga 34800

accgccagta atatcatcga agttgctgga aatataatca ggcagagttt cttgtaaaaa 34860

ttgaataaaa gaaaaatttg ccaaaaaaac attcaaaacc tctgggatgc aaatgcaata 34920

ggttaccgcg ctgcgctcca acattgttag ttttgaatta gtctgcaaaa ataaaaaaaa 34980

aaacaagcgt catatcatag tagcctgacg aacagatgga taaatcagtc tttccatcac 35040

aagacaagcc acagggtctc cagctcgacc ctcgtaaaac ctgtcatcat gattaaacaa 35100

cagcaccgaa agttcctcgc ggtgaccagc atgaataatt cttgatgaag catacaatcc 35160

agacatgtta gcatcagtta acgagaaaaa acagccaaca tagcctttgg gtataattat 35220

gcttaatcgt aagtatagca aagccacccc tcgcggatac aaagtaaaag gcacaggaga 35280

ataaaaaata taattatttc tctgctgctg ttcaggcaac gtcgcccccg gtccctctaa 35340

atacacatac aaagcctcat cagccatggc ttaccagaca aagtacagcg ggcacacaaa 35400

gcacaagctc taaagtgact ctccaacctc tccacaatat atatatacac aagccctaaa 35460

ctgacgtaat gggagtaaag tgtaaaaaat cccgccaaac ccaacacaca ccccgaaact 35520

gcgtcaccag ggaaaagtac agtttcactt ccgcaatccc aacaggcgta acttcctctt 35580

tctcacggta cgtgatatcc cactaacttg caacgtcatt ttcccacggt cgcaccgccc 35640

cttttagccg ttaaccccac agccaatcac cacacgatcc acacttttta aaatcacctc 35700

atttacatat tggcaccatt ccatctataa ggtatattat atagataga 35749

<210> 102
<211> 34972
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-640

<400> 102
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg aactggcaag 30240

acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctaggtacac 30300

gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat acattaatcc 30360

tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat tgactacaga 30420

caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg actctgcagt 30480

ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg gccaaggcac 30540

cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg gtggcggcgg 30600

atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag gggagaaggt 30660

caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagtc 30720

aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc 30780

tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg gcatggaggc 30840

tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca cgttcggctc 30900

ggggacaaag ttggaaataa accggggaag cggagctact aacttcagcc tgctgaagca 30960

ggctggagac gtggaggaga accctggacc taatcaaact gccattctga tttgctgcct 31020

tatctttctg actctaagtg gcattcaagg agtacctctc tctagaactg tacgctgtac 31080

ctgcatcagc attagtaatc aacctgttaa tccaaggtct ttagaaaaac ttgaaattat 31140

tcctgcaagc caattttgtc cacgtgttga gatcattgct acaatgaaaa agaagggtga 31200

gaagagatgt ctgaatccag aatcgaaggc catcaagaat ttactgaaag cagttagcaa 31260

ggaaaggtct aaaagatctc ctggaagcgg agagggcaga ggaagtctgc taacatgcgg 31320

tgacgtcgag gagaatcctg gacctaagaa aagtggtgtt cttttcctct tgggcatcat 31380

cttgctggtt ctgattggag tgcaaggaac cccagtagtg agaaagggtc gctgttcctg 31440

catcagcacc aaccaaggga ctatccacct acaatccttg aaagacctta aacaatttgc 31500

cccaagccct tcctgcgaga aaattgaaat cattgctaca ctgaagaatg gagttcaaac 31560

atgtctaaac ccagattcag cagatgtgaa ggaactgatt aaaaagtggg agaaacaggt 31620

cagccaaaag aaaaagcaaa agaatgggaa aaaacatcaa aaaaagaaag ttctgaaagt 31680

tcgaaaatct caacgttctc gtcaaaagaa gactacataa gctagcttga ctgactgaga 31740

tacagcgtac cttcagctca cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac 31800

aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt 31860

tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt 31920

tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg 31980

tagtcgtcag ctatcctgca ggaacttgtt tatttgaaaa tcaattcaca aaatccgagt 32040

agttattttg cctccccctt cccatttaac agaatacacc aatctctccc cacgcacagc 32100

tttaaacatt tggataccat tagatataga catggtttta gattccacat tccaaacagt 32160

ttcagagcga gccaatctgg ggtcagtgat agataaaaat ccatcgggat agtcttttaa 32220

agcgctttca cagtccaact gctgcggatg cgactccgga gtctggatca cggtcatctg 32280

gaagaagaac gatgggaatc ataatccgaa aacggtatcg gacgattgtg tctcatcaaa 32340

cccacaagca gccgctgtct gcgtcgctcc gtgcgactgc tgtttatggg atcagggtcc 32400

acagtgtcct gaagcatgat tttaatagcc cttaacatca actttctggt gcgatgcgcg 32460

cagcaacgca ttctgatttc actcaaatct ttgcagtagg tacaacacat tattacaata 32520

ttgtttaata aaccataatt aaaagcgctc cagccaaaac tcatatctga tataatcgcc 32580

cctgcatgac catcatacca aagtttaata taaattaaat gacgttccct caaaaacaca 32640

ctacccacat acatgatctc ttttggcatg tgcatattaa caatctgtct gtaccatgga 32700

caacgttggt taatcatgca acccaatata accttccgga accacactgc caacaccgct 32760

cccccagcca tgcattgaag tgaaccctgc tgattacaat gacaatgaag aacccaattc 32820

tctcgaccgt gaatcacttg agaatgaaaa atatctatag tggcacaaca tagacataaa 32880

tgcatgcatc ttctcataat ttttaactcc tcaggattta gaaacatatc ccagggaata 32940

ggaagctctt gcagaacagt aaagctggca gaacaaggaa gaccacgaac acaacttaca 33000

ctatgcatag tcatagtatc acaatctggc aacagcgggt ggtcttcagt catagaagct 33060

cgggtttcat tttcctcaca acgtggtaac tgggctctgg tgtaagggtg atgtctggcg 33120

catgatgtcg agcgtgcgcg caaccttgtc ataatggagt tgcttcctga cattctcgta 33180

ttttgtatag caaaacgcgg ccctggcaga acacactctt cttcgccttc tatcctgccg 33240

cttagcgtgt tccgtgtgat agttcaagta caaccacact cttaagttgg tcaaaagaat 33300

gctggcttca gttgtaatca aaactccatc gcatctaatc gttctgagga aatcatccaa 33360

gcaatgcaac tggattgtgt ttcaagcagg agaggagagg gaagagacgg aagaaccatg 33420

ttaattttta ttccaaacga tctcgcagta cttcaaattg tagatcgcgc agatggcatc 33480

tctcgccccc actgtgttgg tgaaaaagca cagctagatc aaaagaaatg cgattttcaa 33540

ggtgctcaac ggtggcttcc agcaaagcct ccacgcgcac atccaagaac aaaagaatac 33600

caaaagaagg agcattttct aactcctcaa tcatcatatt acattcctgc accattccca 33660

gataattttc agctttccag ccttgaatta ttcgtgtcag ttcttgtggt aaatccaatc 33720

cacacattac aaacaggtcc cggagggcgc cctccaccac cattcttaaa cacaccctca 33780

taatgacaaa atatcttgct cctgtgtcac ctgtagcgaa ttgagaatgg caacatcaat 33840

tgacatgccc ttggctctaa gttcttcttt aagttctagt tgtaaaaact ctctcatatt 33900

atcaccaaac tgcttagcca gaagcccccc gggaacaaga gcaggggacg ctacagtgca 33960

gtacaagcgc agacctcccc aattggctcc agcaaaaaca agattggaat aagcatattg 34020

ggaaccgcca gtaatatcat cgaagttgct ggaaatataa tcaggcagag tttcttgtaa 34080

aaattgaata aaagaaaaat ttgccaaaaa aacattcaaa acctctggga tgcaaatgca 34140

ataggttacc gcgctgcgct ccaacattgt tagttttgaa ttagtctgca aaaataaaaa 34200

aaaaaacaag cgtcatatca tagtagcctg acgaacagat ggataaatca gtctttccat 34260

cacaagacaa gccacagggt ctccagctcg accctcgtaa aacctgtcat catgattaaa 34320

caacagcacc gaaagttcct cgcggtgacc agcatgaata attcttgatg aagcatacaa 34380

tccagacatg ttagcatcag ttaacgagaa aaaacagcca acatagcctt tgggtataat 34440

tatgcttaat cgtaagtata gcaaagccac ccctcgcgga tacaaagtaa aaggcacagg 34500

agaataaaaa atataattat ttctctgctg ctgttcaggc aacgtcgccc ccggtccctc 34560

taaatacaca tacaaagcct catcagccat ggcttaccag acaaagtaca gcgggcacac 34620

aaagcacaag ctctaaagtg actctccaac ctctccacaa tatatatata cacaagccct 34680

aaactgacgt aatgggagta aagtgtaaaa aatcccgcca aacccaacac acaccccgaa 34740

actgcgtcac cagggaaaag tacagtttca cttccgcaat cccaacaggc gtaacttcct 34800

ctttctcacg gtacgtgata tcccactaac ttgcaacgtc attttcccac ggtcgcaccg 34860

ccccttttag ccgttaaccc cacagccaat caccacacga tccacacttt ttaaaatcac 34920

ctcatttaca tattggcacc attccatcta taaggtatat tatatagata ga 34972

<210> 103
<211> 35602
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-641

<400> 103
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt cattttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agttttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac caccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc tggagctgca tcatcttgtt 29400

cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa gccctgactc 29460

gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc agagcctgct 29520

gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg gccagcctcc 29580

caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc gcttcagcgg 29640

aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg aggacgtggc 29700

cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag gcaccaaggt 29760

ggagattaag ggaggggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg gatcgcaggt 29820

ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca aggtcagctg 29880

caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc aggcgcccgg 29940

ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa attacaatca 30000

gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg cgtacatgga 30060

gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc gccggatcgc 30120

ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc tcgtcacggt 30180

gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg aactggcaag 30240

acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta ctaggtacac 30300

gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat acattaatcc 30360

tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat tgactacaga 30420

caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg actctgcagt 30480

ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg gccaaggcac 30540

cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg gtggcggcgg 30600

atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag gggagaaggt 30660

caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagtc 30720

aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg gagtccctgc 30780

tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg gcatggaggc 30840

tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca cgttcggctc 30900

ggggacaaag ttggaaataa accggggaag cggagctact aacttcagcc tgctgaagca 30960

ggctggagac gtggaggaga accctggacc taatcaaact gccattctga tttgctgcct 31020

tatctttctg actctaagtg gcattcaagg agtacctctc tctagaactg tacgctgtac 31080

ctgcatcagc attagtaatc aacctgttaa tccaaggtct ttagaaaaac ttgaaattat 31140

tcctgcaagc caattttgtc cacgtgttga gatcattgct acaatgaaaa agaagggtga 31200

gaagagatgt ctgaatccag aatcgaaggc catcaagaat ttactgaaag cagttagcaa 31260

ggaaaggtct aaaagatctc ctggaagcgg agagggcaga ggaagtctgc taacatgcgg 31320

tgacgtcgag gagaatcctg gacctaagaa aagtggtgtt cttttcctct tgggcatcat 31380

cttgctggtt ctgattggag tgcaaggaac cccagtagtg agaaagggtc gctgttcctg 31440

catcagcacc aaccaaggga ctatccacct acaatccttg aaagacctta aacaatttgc 31500

cccaagccct tcctgcgaga aaattgaaat cattgctaca ctgaagaatg gagttcaaac 31560

atgtctaaac ccagattcag cagatgtgaa ggaactgatt aaaaagtggg agaaacaggt 31620

cagccaaaag aaaaagcaaa agaatgggaa aaaacatcaa aaaaagaaag ttctgaaagt 31680

tcgaaaatct caacgttctc gtcaaaagaa gactacagga agcggacagt gtactaatta 31740

tgctctcttg aaattggctg gagatgttga gagcaaccct ggacctgcct tgacctttgc 31800

tttactggtg gccctcctgg tgctcagctg caagtcaagc tgctctgtgg gctgtgatct 31860

gcctcaaacc cacagcctgg gtagcaggag gaccttgatg ctcctggcac agatgaggag 31920

aatctctctt ttctcctgct tgaaggacag acatgacttt ggatttcccc aggaggagtt 31980

tggcaaccag ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat 32040

cttcaatctc ttcagcacaa aggactcatc tgctgcttgg gatgagaccc tcctagacaa 32100

attctacact gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacaggggt 32160

gggggtgaca gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt 32220

ccaaagaatc actctctatc tgaaagagaa gaaatacagc ccttgtgcct gggaggttgt 32280

cagagcagaa atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaagaaa gtttaagaag 32340

taaggaataa gctagcttga ctgactgaga tacagcgtac cttcagctca cagacatgat 32400

aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat 32460

ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt 32520

taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt 32580

ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg tagtcgtcag ctatcctgca ggaacttgtt 32640

tatttgaaaa tcaattcaca aaatccgagt agttattttg cctccccctt cccatttaac 32700

agaatacacc aatctctccc cacgcacagc tttaaacatt tggataccat tagatataga 32760

catggtttta gattccacat tccaaacagt ttcagagcga gccaatctgg ggtcagtgat 32820

agataaaaat ccatcgggat agtcttttaa agcgctttca cagtccaact gctgcggatg 32880

cgactccgga gtctggatca cggtcatctg gaagaagaac gatgggaatc ataatccgaa 32940

aacggtatcg gacgattgtg tctcatcaaa cccacaagca gccgctgtct gcgtcgctcc 33000

gtgcgactgc tgtttatggg atcagggtcc acagtgtcct gaagcatgat tttaatagcc 33060

cttaacatca actttctggt gcgatgcgcg cagcaacgca ttctgatttc actcaaatct 33120

ttgcagtagg tacaacacat tattacaata ttgtttaata aaccataatt aaaagcgctc 33180

cagccaaaac tcatatctga tataatcgcc cctgcatgac catcatacca aagtttaata 33240

taaattaaat gacgttccct caaaaacaca ctacccacat acatgatctc ttttggcatg 33300

tgcatattaa caatctgtct gtaccatgga caacgttggt taatcatgca acccaatata 33360

accttccgga accacactgc caacaccgct cccccagcca tgcattgaag tgaaccctgc 33420

tgattacaat gacaatgaag aacccaattc tctcgaccgt gaatcacttg agaatgaaaa 33480

atatctatag tggcacaaca tagacataaa tgcatgcatc ttctcataat ttttaactcc 33540

tcaggattta gaaacatatc ccagggaata ggaagctctt gcagaacagt aaagctggca 33600

gaacaaggaa gaccacgaac acaacttaca ctatgcatag tcatagtatc acaatctggc 33660

aacagcgggt ggtcttcagt catagaagct cgggtttcat tttcctcaca acgtggtaac 33720

tgggctctgg tgtaagggtg atgtctggcg catgatgtcg agcgtgcgcg caaccttgtc 33780

ataatggagt tgcttcctga cattctcgta ttttgtatag caaaacgcgg ccctggcaga 33840

acacactctt cttcgccttc tatcctgccg cttagcgtgt tccgtgtgat agttcaagta 33900

caaccacact cttaagttgg tcaaaagaat gctggcttca gttgtaatca aaactccatc 33960

gcatctaatc gttctgagga aatcatccaa gcaatgcaac tggattgtgt ttcaagcagg 34020

agaggagagg gaagagacgg aagaaccatg ttaattttta ttccaaacga tctcgcagta 34080

cttcaaattg tagatcgcgc agatggcatc tctcgccccc actgtgttgg tgaaaaagca 34140

cagctagatc aaaagaaatg cgattttcaa ggtgctcaac ggtggcttcc agcaaagcct 34200

ccacgcgcac atccaagaac aaaagaatac caaaagaagg agcattttct aactcctcaa 34260

tcatcatatt acattcctgc accattccca gataattttc agctttccag ccttgaatta 34320

ttcgtgtcag ttcttgtggt aaatccaatc cacacattac aaacaggtcc cggagggcgc 34380

cctccaccac cattcttaaa cacaccctca taatgacaaa atatcttgct cctgtgtcac 34440

ctgtagcgaa ttgagaatgg caacatcaat tgacatgccc ttggctctaa gttcttcttt 34500

aagttctagt tgtaaaaact ctctcatatt atcaccaaac tgcttagcca gaagcccccc 34560

gggaacaaga gcaggggacg ctacagtgca gtacaagcgc agacctcccc aattggctcc 34620

agcaaaaaca agattggaat aagcatattg ggaaccgcca gtaatatcat cgaagttgct 34680

ggaaatataa tcaggcagag tttcttgtaa aaattgaata aaagaaaaat ttgccaaaaa 34740

aacattcaaa acctctggga tgcaaatgca ataggttacc gcgctgcgct ccaacattgt 34800

tagttttgaa ttagtctgca aaaataaaaa aaaaaacaag cgtcatatca tagtagcctg 34860

acgaacagat ggataaatca gtctttccat cacaagacaa gccacagggt ctccagctcg 34920

accctcgtaa aacctgtcat catgattaaa caacagcacc gaaagttcct cgcggtgacc 34980

agcatgaata attcttgatg aagcatacaa tccagacatg ttagcatcag ttaacgagaa 35040

aaaacagcca acatagcctt tgggtataat tatgcttaat cgtaagtata gcaaagccac 35100

ccctcgcgga tacaaagtaa aaggcacagg agaataaaaa atataattat ttctctgctg 35160

ctgttcaggc aacgtcgccc ccggtccctc taaatacaca tacaaagcct catcagccat 35220

ggcttaccag acaaagtaca gcgggcacac aaagcacaag ctctaaagtg actctccaac 35280

ctctccacaa tatatatata cacaagccct aaactgacgt aatgggagta aagtgtaaaa 35340

aatcccgcca aacccaacac acaccccgaa actgcgtcac cagggaaaag tacagtttca 35400

cttccgcaat cccaacaggc gtaacttcct ctttctcacg gtacgtgata tcccactaac 35460

ttgcaacgtc attttcccac ggtcgcaccg ccccttttag ccgttaaccc cacagccaat 35520

caccacacga tccacacttt ttaaaatcac ctcatttaca tattggcacc attccatcta 35580

taaggtatat tatatagata ga 35602

<210> 104

<400> 104
000

<210> 105
<211> 537
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность Flt3L

<400> 105
atgacagtgc tggcgccagc ctggagccca acaacctatc tcctcctgct gctgctgctg 60

agctcgggac tcagtgggac ccaggactgc tccttccaac acagccccat ctcctccgac 120

ttcgctgtca aaatccgtga gctgtctgac tacctgcttc aagattaccc agtcaccgtg 180

gcctccaacc tccaggacga ggagctctgc gggggcctct ggcggctggt cctggcacag 240

cgctggatgg agcggctcaa gactgtcgct gggtccaaga tgcaaggctt gctggagcgc 300

gtgaacacgg agatacactt tgtcaccaaa tgtgcctttc agcccccccc cagctgtctt 360

cgcttcgtcc agaccaacat ctcccgcctc ctacaggaga cctccgagca gctggtggcg 420

ctgaagccct ggatcactcg ccagaacttc tcccggtgcc tggagctgca gtgtcagccc 480

gactcctcaa ccctgccacc cccatggagt ccccggcccc tggaggccac agccccg 537

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107
<211> 279
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность MIP1 альфа

<400> 107
atgcaggtct ccactgctgc ccttgccgtc ctcctctgca ccatggctct ctgcaaccag 60

gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 120

cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 180

cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgaccc cagtgaggag 240

tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgcc 279

<210> 108
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 108

Ser Pro Gln Tyr Pro Ser Pro Leu Thr Leu Thr Leu Pro Pro His Pro
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 109
<211> 564
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность IFN альфа

<400> 109
atggccttga cctttgcttt actggtggcc ctcctggtgc tcagctgcaa gtcaagctgc 60

tctgtgggct gtgatctgcc tcaaacccac agcctgggta gcaggaggac cttgatgctc 120

ctggcacaga tgaggagaat ctctcttttc tcctgcttga aggacagaca tgactttgga 180

tttccccagg aggagtttgg caaccagttc caaaaggctg aaaccatccc tgtcctccat 240

gagatgatcc agcagatctt caatctcttc agcacaaagg actcatctgc tgcttgggat 300

gagaccctcc tagacaaatt ctacactgaa ctctaccagc agctgaatga cctggaagcc 360

tgtgtgatac agggggtggg ggtgacagag actcccctga tgaaggagga ctccattctg 420

gctgtgagga aatacttcca aagaatcact ctctatctga aagagaagaa atacagccct 480

tgtgcctggg aggttgtcag agcagaaatc atgagatctt tttctttgtc aacaaacttg 540

caagaaagtt taagaagtaa ggaa 564

<210> 110
<211> 294
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность CXCL10

<400> 110
atgaatcaaa ctgccattct gatttgctgc cttatctttc tgactctaag tggcattcaa 60

ggagtacctc tctctagaac tgtacgctgt acctgcatca gcattagtaa tcaacctgtt 120

aatccaaggt ctttagaaaa acttgaaatt attcctgcaa gccaattttg tccacgtgtt 180

gagatcattg ctacaatgaa aaagaagggt gagaagagat gtctgaatcc agaatcgaag 240

gccatcaaga atttactgaa agcagttagc aaggaaaggt ctaaaagatc tcct 294

<210> 111
<211> 372
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность CXCL9

<400> 111
aagaaaagtg gtgttctttt cctcttgggc atcatcttgc tggttctgat tggagtgcaa 60

ggaaccccag tagtgagaaa gggtcgctgt tcctgcatca gcaccaacca agggactatc 120

cacctacaat ccttgaaaga ccttaaacaa tttgccccaa gcccttcctg cgagaaaatt 180

gaaatcattg ctacactgaa gaatggagtt caaacatgtc taaacccaga ttcagcagat 240

gtgaaggaac tgattaaaaa gtgggagaaa caggtcagcc aaaagaaaaa gcaaaagaat 300

gggaaaaaac atcaaaaaaa gaaagttctg aaagttcgaa aatctcaacg ttctcgtcaa 360

aagaagacta ca 372

<210> 112
<211> 3407
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-615

<400> 112
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gggaagcgga cagtgtacta attatgctct cttgaaattg gctggagatg ttgagagcaa 1620

ccctggacct acagtgctgg cgccagcctg gagcccaaca acctatctcc tcctgctgct 1680

gctgctgagc tcgggactca gtgggaccca ggactgctcc ttccaacaca gccccatctc 1740

ctccgacttc gctgtcaaaa tccgtgagct gtctgactac ctgcttcaag attacccagt 1800

caccgtggcc tccaacctcc aggacgagga gctctgcggg ggcctctggc ggctggtcct 1860

ggcacagcgc tggatggagc ggctcaagac tgtcgctggg tccaagatgc aaggcttgct 1920

ggagcgcgtg aacacggaga tacactttgt caccaaatgt gcctttcagc ccccccccag 1980

ctgtcttcgc ttcgtccaga ccaacatctc ccgcctccta caggagacct ccgagcagct 2040

ggtggcgctg aagccctgga tcactcgcca gaacttctcc cggtgcctgg agctgcagtg 2100

tcagcccgac tcctcaaccc tgccaccccc atggagtccc cggcccctgg aggccacagc 2160

cccgggaagc ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa 2220

ccctggacct caggtctcca ctgctgccct tgccgtcctc ctctgcacca tggctctctg 2280

caaccaggtc ctctctgcac cacttgctgc tgacacgccg accgcctgct gcttcagcta 2340

cacctcccga cagattccac agaatttcat agctgactac tttgagacga gcagccagtg 2400

ctccaagccc agtgtcatct tcctaaccaa gagaggccgg caggtctgtg ctgaccccag 2460

tgaggagtgg gtccagaaat acgtcagtga cctggagctg agtgccggaa gcggagaggg 2520

cagaggaagt ctgctaacat gcggtgacgt cgaggagaat cctggacctg ccttgacctt 2580

tgctttactg gtggccctcc tggtgctcag ctgcaagtca agctgctctg tgggctgtga 2640

tctgcctcaa acccacagcc tgggtagcag gaggaccttg atgctcctgg cacagatgag 2700

gagaatctct cttttctcct gcttgaagga cagacatgac tttggatttc cccaggagga 2760

gtttggcaac cagttccaaa aggctgaaac catccctgtc ctccatgaga tgatccagca 2820

gatcttcaat ctcttcagca caaaggactc atctgctgct tgggatgaga ccctcctaga 2880

caaattctac actgaactct accagcagct gaatgacctg gaagcctgtg tgatacaggg 2940

ggtgggggtg acagagactc ccctgatgaa ggaggactcc attctggctg tgaggaaata 3000

cttccaaaga atcactctct atctgaaaga gaagaaatac agcccttgtg cctgggaggt 3060

tgtcagagca gaaatcatga gatcttttc tttgtcaaca aacttgcaag aaagtttaag 3120

aagtaaggaa taagctagct tgactgactg agatacagcg taccttcagc tcacagacat 3180

gataagatac attgatgagt ttggacaaac cacaactaga atgcagtgaa aaaaatgctt 3240

tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttgtaacc attataagct gcaataaaca 3300

agttaacaac aacaattgca ttcattttat gtttcaggtt caggggggagg tgtgggaggt 3360

tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg tggtagtcgt cagctat 3407

<210> 113
<211> 2630
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-640

<400> 113
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gggaagcgga gctactaact tcagcctgct gaagcaggct ggagacgtgg aggagaaccc 1620

tggacctaat caaactgcca ttctgatttg ctgccttatc tttctgactc taagtggcat 1680

tcaaggagta cctctctcta gaactgtacg ctgtacctgc atcagcatta gtaatcaacc 1740

tgttaatcca aggtctttag aaaaacttga aattattcct gcaagccaat tttgtccacg 1800

tgttgagatc attgctacaa tgaaaaagaa gggtgagaag agatgtctga atccagaatc 1860

gaaggccatc aagaatttac tgaaagcagt tagcaaggaa aggtctaaaa gatctcctgg 1920

aagcggagag ggcagaggaa gtctgctaac atgcggtgac gtcgaggaga atcctggacc 1980

taagaaaagt ggtgttcttt tcctcttggg catcatcttg ctggttctga ttggagtgca 2040

aggaacccca gtagtgagaa agggtcgctg ttcctgcatc agcaccaacc aagggactat 2100

ccacctacaa tccttgaaag accttaaaca atttgcccca agcccttcct gcgagaaaat 2160

tgaaatcatt gctacactga agaatggagt tcaaacatgt ctaaacccag attcagcaga 2220

tgtgaaggaa ctgattaaaa agtgggagaa acaggtcagc caaaagaaaa agcaaaagaa 2280

tgggaaaaaa catcaaaaaa agaaagttct gaaagttcga aaatctcaac gttctcgtca 2340

aaagaagact acataagcta gcttgactga ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga 2400

catgataaga tacattgatg agtttggaca aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg 2460

ctttatttgt gaaatttgtg atgctattgc tttatttgta accattataa gctgcaataa 2520

acaagttaac aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga 2580

ggttttttaa agcaagtaaa acctctacaa atgtggtagt cgtcagctat 2630

<210> 114
<211> 3260
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-641

<400> 114
caggcccacc atgggctgga gctgcatcat cttgttcctg gtcgcaactg ctaccggagt 60

ccattcggac atcgtcatga cccaaagccc tgactcgctc gctgtgtcac tgggagagcg 120

ggcgactatc aactgcaaat catcccagag cctgctgtat tcacgcaatc agaaaaacta 180

cctggcctgg tatcagcaga agccgggcca gcctcccaag ctgctgatct tctgggcctc 240

cacccgcgaa agcggcgtgc cggaccgctt cagcggaagc ggattcggaa ctgactttac 300

tctgaccatt agctccttgc aggcggagga cgtggccgtc tactactgcc agcagtattt 360

ctcctatccg ctcacctttg ggcaaggcac caaggtggag attaagggag ggggcggcag 420

cgggggaggc ggcagcggcg gcgggggatc gcaggtccag ctcgtccaat ccggagccga 480

agtcaagaag ccgggagcgt cggtcaaggt cagctgcaaa acttcgcgct acaccttcac 540

tgagtacacg atccactggg tccgccaggc gcccggccag cggctggagt ggatcggcgg 600

gatcaaccca aacaacggaa tcccaaatta caatcagaaa tttaaagggc gggtgactat 660

caccgtggat acctcggcct ccacggcgta catggagctc tcatcactca gatcggagga 720

caccgcggtc tattactgcg cccgccgccg gatcgcttat ggatacgatg aaggacatgc 780

gatggattac tggggccagg gcaccctcgt cacggtgtcg tcaggaggcg gcggttcaca 840

ggtgcagctg cagcagtctg gggctgaact ggcaagacct ggggcctcag tgaagatgtc 900

ctgcaaggct tctggctaca cctttactag gtacacgatg cactgggtaa aacagaggcc 960

tggacagggt ctggaatgga ttggatacat taatcctagc cgtggttata ctaattacaa 1020

tcagaagttc aaggacaagg ccacattgac tacagacaaa tcctccagca cagcctacat 1080

gcaactgagc agcctgacat ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gatattatga 1140

tgatcattac tgccttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcaggtgg 1200

cggtggctcg ggcggtggtg gatctggtgg cggcggatct gatatcgtgc tcactcagtc 1260

tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gtgccagctc 1320

aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat 1380

ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcac ttcaggggca gtgggtctgg 1440

gacctcttac tctctcacaa tcagcggcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg 1500

ccagcagtgg agtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg acaaagttgg aaataaaccg 1560

gggaagcgga gctactaact tcagcctgct gaagcaggct ggagacgtgg aggagaaccc 1620

tggacctaat caaactgcca ttctgatttg ctgccttatc tttctgactc taagtggcat 1680

tcaaggagta cctctctcta gaactgtacg ctgtacctgc atcagcatta gtaatcaacc 1740

tgttaatcca aggtctttag aaaaacttga aattattcct gcaagccaat tttgtccacg 1800

tgttgagatc attgctacaa tgaaaaagaa gggtgagaag agatgtctga atccagaatc 1860

gaaggccatc aagaatttac tgaaagcagt tagcaaggaa aggtctaaaa gatctcctgg 1920

aagcggagag ggcagaggaa gtctgctaac atgcggtgac gtcgaggaga atcctggacc 1980

taagaaaagt ggtgttcttt tcctcttggg catcatcttg ctggttctga ttggagtgca 2040

aggaacccca gtagtgagaa agggtcgctg ttcctgcatc agcaccaacc aagggactat 2100

ccacctacaa tccttgaaag accttaaaca atttgcccca agcccttcct gcgagaaaat 2160

tgaaatcatt gctacactga agaatggagt tcaaacatgt ctaaacccag attcagcaga 2220

tgtgaaggaa ctgattaaaa agtgggagaa acaggtcagc caaaagaaaa agcaaaagaa 2280

tgggaaaaaa catcaaaaaa agaaagttct gaaagttcga aaatctcaac gttctcgtca 2340

aaagaagact acaggaagcg gacagtgtac taattatgct ctcttgaaat tggctggaga 2400

tgttgagagc aaccctggac ctgccttgac ctttgcttta ctggtggccc tcctggtgct 2460

cagctgcaag tcaagctgct ctgtgggctg tgatctgcct caaacccaca gcctgggtag 2520

caggaggacc ttgatgctcc tggcacagat gaggagaatc tctcttttct cctgcttgaa 2580

ggacagacat gactttggat ttccccagga ggagtttggc aaccagttcc aaaaggctga 2640

aaccatccct gtcctccatg agatgatcca gcagatcttc aatctcttca gcacaaagga 2700

ctcatctgct gcttgggatg agaccctcct agacaaattc tacactgaac tctaccagca 2760

gctgaatgac ctggaagcct gtgtgataca gggggtgggg gtgacagaga ctcccctgat 2820

gaaggaggac tccattctgg ctgtgaggaa atacttccaa agaatcactc tctatctgaa 2880

agagaagaaa tacagccctt gtgcctggga ggttgtcaga gcagaaatca tgagatcttt 2940

ttctttgtca acaaacttgc aagaaagttt aagaagtaag gaataagcta gcttgactga 3000

ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga catgataaga tacattgatg agtttggaca 3060

aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg ctttatttgt gaaatttgtg atgctattgc 3120

tttatttgta accattataa gctgcaataa acaagttaac aacaacaatt gcattcattt 3180

tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggtttttttaa agcaagtaaa acctctacaa 3240

atgtggtagt cgtcagctat 3260

<210> 115
<211> 154
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность FLT3L

<400> 115

Met Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe
1 5 10 15

Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro
20 25 30

Val Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu
35 40 45

Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val
50 55 60

Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile
65 70 75 80

His Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg
85 90 95

Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln
100 105 110

Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys
115 120 125

Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp
130 135 140

Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro
145 150

<210> 116
<211> 93
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность MIP1 альфа

<400> 116

Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
1 5 10 15

Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
20 25 30

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
35 40 45

Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
50 55 60

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
65 70 75 80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala
85 90

<210> 117
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность IFN альфа

<400> 117

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

```
Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
        115                 120                 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
    130                 135                 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
            180                 185
```

<210> 118
<211> 125
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность CXCL9

<400> 118

```
Met Lys Lys Ser Gly Val Leu Phe Leu Leu Gly Ile Ile Leu Leu Val
1               5                   10                  15

Leu Ile Gly Val Gln Gly Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser
            20                  25                  30

Cys Ile Ser Thr Asn Gln Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp
        35                  40                  45

Leu Lys Gln Phe Ala Pro Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Lys Asn Gly Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala
65                  70                  75                  80

Asp Val Lys Glu Leu Ile Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys
                85                  90                  95

Lys Lys Gln Lys Asn Gly Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys
            100                 105                 110

Val Arg Lys Ser Gln Arg Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr
        115                 120                 125
```

<210> 119

<211> 98
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Аминокислотная последовательность CXCL10

<400> 119

Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu
1 5 10 15

Ser Gly Ile Gln Gly Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys
20 25 30

Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
35 40 45

Glu Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
50 55 60

Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
65 70 75 80

Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
85 90 95

Ser Pro

<210> 120
<211> 35788
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-618

<400> 120
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggt tggagctgta ttattctctt 29400

cctcgtcgcc accgcgaccg gagtgcattc cgagctcgtg atgacccagt caccatcatc 29460

cttgaccgtg actgcgggcg agaaggtcac gatgtcatgc aagtcgtcac aaagcctgct 29520

gaactccggc aatcagaaga attacctgac ctggtaccag cagaaaccgg gtcagccgcc 29580

aaaactgctg atctactggg catccacccg ggaaagcggg gtccctgacc ggttcactgg 29640

atcaggatca ggaaccgact ttaccctcac gatctcaagc gtccaagccg aggacttggc 29700

tgtgtactac tgccaaaatg actactcgta ccccctgact ttcggagctg ggaccaagct 29760

ggagatcaaa ggcggcggag ggtccggagg agggggggtcg ggaggggggg gaagcgaggt 29820

gcagctgctg gaacagagcg gagccgagct ggtgagacca ggcaccagcg tgaaaatctc 29880

gtgcaaggcc tcggggtacg ctttcacgaa ctactggttg ggttgggtga agcagcggcc 29940

gggtcatgga ctggagtgga tcggagacat ctttcccgga agcggaaata tccattacaa 30000

cgaaaagttt aaaggcaagg ccacccttac tgcggataag tcaagctcca ccgcttacat 30060

gcaactgtcc tcactgactt ttgaagacag cgctgtgtat ttctgcgctc gcctgcgcaa 30120

ttgggatgaa cctatggact actggggcca aggaaccacc gtgactgtgt cgtcgggagg 30180

gggaggctca caagtgcagc tgcagcagtc aggtgcagaa ttggccaggc cgggagccag 30240

cgtgaagatg tcgtgcaaag cctccggcta caccttcact cgctacacta tgcattgggt 30300

gaaacagcgg ccgggacaag ggctggagtg gatcggatac atcaatccat caagaggtta 30360

caccaactac aatcagaagt tcaaggacaa ggctaccctg acgactgata agagctcgtc 30420

aactgcatac atgcagctgt cgagcctgac cagcgaggat tccgccgtgt actactgcgc 30480

gagatactat gatgaccact actgcttgga ttactggggc caagggacca ctctgaccgt 30540

gtcctccggc ggaggggggct cgggcggcgg gggctcgggg ggcggcggca gcgacatcgt 30600

gctgacgcag agccccgcaa tcatgtcagc ctcccctggc gaaaaagtga cgatgacctg 30660

ctccgcttcc tcatcagtct cctacatgaa ctggtatcaa cagaagagcg gaacctcgcc 30720

gaagcgctgg atctacgata cctccaaact ggccagcgga gtgccggcgc attttcgggg 30780

atcgggcagc ggtacctcct actcgctcac catctcagga atggaagccg aagacgccgc 30840

cacctactac tgccagcagt ggtcctcaaa cccattcacc ttcggatccg gcactaagct 30900

ggaaatcaac cgcgggagcg gagcgactaa cttcagcttg ctcaagcaag ccggagatgt 30960

cgaggagaac ccgggacctg gttggtcgtg catcatccta ttccttgtcg cgaccgcaac 31020

tggcgtccat tccgacatcg tcatgaccca atccccagat tcgctggcgg tgtcgcttgg 31080

ggaacgggca accatcaact gcaagagctc gcagtcactg ctatacagcc ggaatcagaa 31140

aaactacctg gcgtggtacc agcaaaagcc gggtcagcct ccgaagctgc tgattttctg 31200

ggcctcaacc cgggaatccg gagtccctga cagattcagc gggtccggat tcgggaccga 31260

cttcactctg actatttcga gcctgcaagc agaagatgtg gcagtgtact attgccaaca 31320

gtatttttca tacccgctga ccttcggcca gggtacgaag gtggagatca agggtggagg 31380

gggtagcggc gggggaggca gcggcggggg gggaagccag gtgcagctgg tccaatcagg 31440

cgccgaggtc aagaaacctg gagcgtcggt caaggtctcc tgcaagacta gccgctacac 31500

ttttaccgaa tacaccatcc actgggtcag acaggcgccc ggtcagcgcc tggagtggat 31560

cggcgggatc aacccgaata atggaatccc gaactacaat caaaaattca aaggccgcgt 31620

gactatcacc gtggatactt cagcctcaac tgcttacatg gaactgtcat cgctgagatc 31680

agaggacact gcggtctact actgtgcgcg cagaagaatc gcttacggat acgacgaggg 31740

gcacgcaatg gactactggg gacagggaac cctggtgacc gtgtcgtcag gcggaggagg 31800

atcggatgtg cagttggtgc agtcgggcgc cgaagtgaaa aaaccggggg cctcagtgaa 31860

agtgtcctgc aaggcctccg gatacacctt cacccgctac actatgcact gggtcaggca 31920

ggcgcccggg cagggcctgg agtggatcgg gtatatcaac ccgtcaaggg gatacactaa 31980

ctacgccgac tccgtgaagg gaagattcac tatcaccact gacaaatcaa cttcgacggc 32040

gtatatggaa ctgtcatcct tgagatcgga agataccgcg acctactact gtgcgcgcta 32100

ctacgatgac cattactgcc tcgattactg gggacagggc accacggtga ccgtctcatc 32160

aggagaagga acttcaactg gttccggagg ctccggcggc tcaggcggcg ctgacgacat 32220

tgtgctgacc cagagcccgg cgaccctgtc actctcgccg ggggaaaggg ctactctgtc 32280

atgcagagcg tcacaatcgg tctcatacat gaactggtac cagcagaaac cgggcaaggc 32340

tccaaagcgg tggatctacg atacttcgaa ggtggcttca ggagtgccgg ctcgcttcag 32400

cggatccggc tcgggaaccg attacagctt gaccattaac tcgctggagg cggaggatgc 32460

agcgacctac tactgtcaac aatggtcctc gaacccactc acttttgggg gcgggaccaa 32520

ggtggagatt aagtaggcta gcttgactga ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga 32580

catgataaga tacattgatg agtttggaca aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg 32640

ctttatttgt gaaatttgtg atgctattgc tttatttgta accattataa gctgcaataa 32700

acaagttaac aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga 32760

ggttttttaa agcaagtaaa acctctacaa atgtggtagt cgtcagctat cctgcaggaa 32820

cttgtttatt tgaaaatcaa ttcacaaaat ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca 32880

tttaacagaa tacaccaatc tctccccacg cacagcttta aacatttgga taccattaga 32940

tatagacatg gttttagatt ccacattcca aacagtttca gagcgagcca atctggggtc 33000

agtgatagat aaaaatccat cgggatagtc ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg 33060

cggatgcgac tccggagtct ggatcacggt catctggaag aagaacgatg ggaatcataa 33120

tccgaaaacg gtatcggacg attgtgtctc atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt 33180

cgctccgtgc gactgctgtt tatgggatca gggtccacag tgtcctgaag catgatttta 33240

atagccctta acatcaactt tctggtgcga tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc 33300

aaatctttgc agtaggtaca acacattatt acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa 33360

gcgctccagc caaaactcat atctgatata atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt 33420

ttaatataaa ttaaatgacg ttcccctcaaa aacacactac ccacatacat gatctctttt 33480

ggcatgtgca tattaacaat ctgtctgtac catggacaac gttggttaat catgcaaccc 33540

aatataacct tccggaacca cactgccaac accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa 33600

ccctgctgat tacaatgaca atgaagaacc caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa 33660

tgaaaaatat ctatagtggc acaacataga cataaatgca tgcatcttct cataattttt 33720

aactcctcag gatttagaaa catatcccag ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag 33780

ctggcagaac aaggaagacc acgaacacaa cttacactat gcatagtcat agtatcacaa 33840

tctggcaaca gcgggtggtc ttcagtcata gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt 33900

ggtaactggg ctctggtgta agggtgatgt ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac 33960

cttgtcataa tggagttgct tcctgacatt ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct 34020

ggcagaacac actcttcttc gccttctatc ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt 34080

caagtacaac cacactctta agttggtcaa aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac 34140

tccatcgcat ctaatcgttc tgaggaaatc atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca 34200

agcaggagag gagagggaag agacggaaga accatgttaa tttttattcc aaacgatctc 34260

gcagtacttc aaattgtaga tcgcgcagat ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa 34320

aaagcacagc tagatcaaaa gaaatgcgat tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca 34380

aagcctccac gcgcacatcc aagaacaaaa gaataccaaa agaaggagca ttttctaact 34440

cctcaatcat catattacat tcctgcacca ttcccagata attttcagct ttccagcctt 34500

gaattattcg tgtcagttct tgtggtaaat ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga 34560

gggcgccctc caccaccatt cttaaacaca ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg 34620

tgtcacctgt agcgaattga gaatggcaac atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc 34680

ttctttaagt tctagttgta aaaactctct catattatca ccaaactgct tagccagaag 34740

ccccccggga acaagagcag gggacgctac agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt 34800

ggctccagca aaaacaagat tggaataagc atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa 34860

gttgctggaa atataatcag gcagagtttc ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc 34920

caaaaaaaca ttcaaaacct ctgggatgca aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa 34980

cattgttagt tttgaattag tctgcaaaaa taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt 35040

agcctgacga acagatggat aaatcagtct ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc 35100

agctcgaccc tcgtaaaacc tgtcatcatg attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg 35160

gtgaccagca tgaataattc ttgatgaagc atacaatcca gacatgttag catcagttaa 35220

cgagaaaaaa cagccaacat agcctttggg tataattatg cttaatcgta agtatagcaa 35280

agccaccccct cgcggataca aagtaaaagg cacaggagaa taaaaaatat aattatttct 35340

ctgctgctgt tcaggcaacg tcgcccccgg tccctctaaa tacacataca aagcctcatc 35400

agccatggct taccagacaa agtacagcgg gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc 35460

tccaacctct ccacaatata tatatacaca agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt 35520

gtaaaaaatc ccgccaaacc caacacacac cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca 35580

gtttcacttc cgcaatccca acaggcgtaa cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc 35640

actaacttgc aacgtcattt tcccacggtc gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca 35700

gccaatcacc acacgatcca cacttttaa aatcacctca tttacatatt ggcaccattc 35760

catctataag gtatattata tagataga 35788

<210> 121
<211> 1540
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность EpCam BiTE NG-618

<400> 121
atgggttgga gctgtattat tctcttcctc gtcgccaccg cgaccggagt gcattccgag 60

ctcgtgatga cccagtcacc atcatccttg accgtgactg cgggcgagaa ggtcacgatg 120

tcatgcaagt cgtcacaaag cctgctgaac tccggcaatc agaagaatta cctgacctgg 180

taccagcaga aaccgggtca gccgccaaaa ctgctgatct actgggcatc cacccgggaa 240

agcggggtcc ctgaccggtt cactggatca ggatcaggaa ccgactttac cctcacgatc 300

tcaagcgtcc aagccgagga cttggctgtg tactactgcc aaaatgacta ctcgtacccc 360

ctgactttcg gagctgggac caagctggag atcaaaggcg gcggagggtc cggaggaggg 420

gggtcgggag gggggggaag cgaggtgcag ctgctggaac agagcggagc cgagctggtg 480

agaccaggca ccagcgtgaa aatctcgtgc aaggcctcgg ggtacgcttt cacgaactac 540

tggttgggtt gggtgaagca gcggccgggt catggactgg agtggatcgg agacatcttt 600

cccggaagcg gaaatatcca ttacaacgaa aagtttaaag gcaaggccac ccttactgcg 660

gataagtcaa gctccaccgc ttacatgcaa ctgtcctcac tgacttttga agacagcgct 720

gtgtatttct gcgctcgcct gcgcaattgg gatgaaccta tggactactg gggccaagga 780

accaccgtga ctgtgtcgtc gggaggggga ggctcacaag tgcagctgca gcagtcaggt 840

gcagaattgg ccaggccggg agccagcgtg aagatgtcgt gcaaagcctc cggctacacc 900

ttcactcgct acactatgca ttgggtgaaa cagcggccgg gacaagggct ggagtggatc 960

ggatacatca atccatcaag aggttacacc aactacaatc agaagttcaa ggacaaggct 1020

accctgacga ctgataagag ctcgtcaact gcatacatgc agctgtcgag cctgaccagc 1080

gaggattccg ccgtgtacta ctgcgcgaga tactatgatg accactactg cttggattac 1140

tggggccaag ggaccactct gaccgtgtcc tccggcggag ggggctcggg cggcgggggc 1200

tcgggggggcg gcggcagcga catcgtgctg acgcagagcc ccgcaatcat gtcagcctcc 1260

cctggcgaaa aagtgacgat gacctgctcc gcttcctcat cagtctccta catgaactgg 1320

tatcaacaga agagcggaac ctcgccgaag cgctggatct acgatacctc caaactggcc 1380

agcggagtgc cggcgcattt tcggggatcg ggcagcggta cctcctactc gctcaccatc 1440

tcaggaatgg aagccgaaga cgccgccacc tactactgcc agcagtggtc ctcaaaccca 1500

ttcaccttcg gatccggcac taagctggaa atcaaccgcg 1540

<210> 122
<211> 1557
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Нуклеотидная последовательность FAP BiTE NG-618

<400> 122
atgggttggt cgtgcatcat cctattcctt gtcgcgaccg caactggcgt ccattccgac 60

atcgtcatga cccaatcccc agattcgctg gcggtgtcgc ttggggaacg ggcaaccatc 120

aactgcaaga gctcgcagtc actgctatac agccggaatc agaaaaacta cctggcgtgg 180

taccagcaaa agccgggtca gcctccgaag ctgctgattt tctgggcctc aacccgggaa 240

tccggagtcc ctgacagatt cagcgggtcc ggattcggga ccgacttcac tctgactatt 300

tcgagcctgc aagcagaaga tgtggcagtg tactattgcc aacagtattt ttcatacccg 360

ctgaccttcg gccagggtac gaaggtggag atcaagggtg gaggggggtag cggcgggggga 420

ggcagcggcg gggggggaag ccaggtgcag ctggtccaat caggcgccga ggtcaagaaa 480

cctggagcgt cggtcaaggt ctcctgcaag actagccgct acacttttac cgaatacacc 540

atccactggg tcagacaggc gcccggtcag cgcctggagt ggatcggcgg gatcaacccg 600

aataatggaa tcccgaacta caatcaaaaa ttcaaaggcc gcgtgactat caccgtggat 660

acttcagcct caactgctta catggaactg tcatcgctga gatcagagga cactgcggtc 720

tactactgtg cgcgcagaag aatcgcttac ggatacgacg aggggcacgc aatggactac 780

tggggacagg gaaccctggt gaccgtgtcg tcaggcggag gaggatcgga tgtgcagttg 840

gtgcagtcgg gcgccgaagt gaaaaaaccg ggggcctcag tgaaagtgtc ctgcaaggcc 900

tccggataca ccttcacccg ctacactatg cactgggtca ggcaggcgcc cgggcagggc 960

ctggagtgga tcgggtatat caacccgtca aggggataca ctaactacgc cgactccgtg 1020

aagggaagat tcactatcac cactgacaaa tcaacttcga cggcgtatat ggaactgtca 1080

tccttgagat cggaagatac cgcgacctac tactgtgcgc gctactacga tgaccattac 1140

tgcctcgatt actggggaca gggcaccacg gtgaccgtct catcaggaga aggaacttca 1200

actggttccg gaggctccgg cggctcaggc ggcgctgacg acattgtgct gacccagagc 1260

ccggcgaccc tgtcactctc gccgggggaa agggctactc tgtcatgcag agcgtcacaa 1320

tcggtctcat acatgaactg gtaccagcag aaaccgggca aggctccaaa gcggtggatc 1380

tacgatactt cgaaggtggc ttcaggagtg ccggctcgct tcagcggatc cggctcggga 1440

accgattaca gcttgaccat taactcgctg gaggcggagg atgcagcgac ctactactgt 1500

caacaatggt cctcgaaccc actcactttt gggggcggga ccaaggtgga gattaag 1557

<210> 123
<211> 3169
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Трансгенная кассета NG-618

<400> 123
caggcccacc atgggttgga gctgtattat tctcttcctc gtcgccaccg cgaccggagt 60

gcattccgag ctcgtgatga cccagtcacc atcatccttg accgtgactg cgggcgagaa 120

ggtcacgatg tcatgcaagt cgtcacaaag cctgctgaac tccggcaatc agaagaatta 180

cctgacctgg taccagcaga aaccgggtca gccgccaaaa ctgctgatct actgggcatc 240

cacccgggaa agcggggtcc ctgaccggtt cactggatca ggatcaggaa ccgactttac 300

cctcacgatc tcaagcgtcc aagccgagga cttggctgtg tactactgcc aaaatgacta 360

ctcgtacccc ctgactttcg gagctgggac caagctggag atcaaaggcg gcggagggtc 420

cggaggaggg gggtcgggag gggggggaag cgaggtgcag ctgctggaac agagcggagc 480

cgagctggtg agaccaggca ccagcgtgaa aatctcgtgc aaggcctcgg ggtacgcttt 540

cacgaactac tggttgggtt gggtgaagca gcggccgggt catggactgg agtggatcgg 600

agacatcttt cccggaagcg gaaatatcca ttacaacgaa aagtttaaag gcaaggccac 660

ccttactgcg gataagtcaa gctccaccgc ttacatgcaa ctgtcctcac tgacttttga 720

agacagcgct gtgtatttct gcgctcgcct gcgcaattgg gatgaaccta tggactactg 780

gggccaagga accaccgtga ctgtgtcgtc gggaggggga ggctcacaag tgcagctgca 840

gcagtcaggt gcagaattgg ccaggccggg agccagcgtg aagatgtcgt gcaaagcctc 900

cggctacacc ttcactcgct acactatgca ttgggtgaaa cagcggccgg gacaagggct 960

ggagtggatc ggatacatca atccatcaag aggttacacc aactacaatc agaagttcaa 1020

ggacaaggct accctgacga ctgataagag ctcgtcaact gcatacatgc agctgtcgag 1080

cctgaccagc gaggattccg ccgtgtacta ctgcgcgaga tactatgatg accactactg 1140

cttggattac tggggccaag ggaccactct gaccgtgtcc tccggcggag ggggctcggg 1200

cggcgggggc tcgggggggcg gcggcagcga catcgtgctg acgcagagcc ccgcaatcat 1260

gtcagcctcc cctggcgaaa aagtgacgat gacctgctcc gcttcctcat cagtctccta 1320

catgaactgg tatcaacaga agagcggaac ctcgccgaag cgctggatct acgatacctc 1380

caaactggcc agcggagtgc cggcgcattt tcggggatcg ggcagcggta cctcctactc 1440

gctcaccatc tcaggaatgg aagccgaaga cgccgccacc tactactgcc agcagtggtc 1500

ctcaaaccca ttcaccttcg gatccggcac taagctggaa atcaaccgcg ggagcggagc 1560

gactaacttc agcttgctca agcaagccgg agatgtcgag gagaacccgg gacctggttg 1620

gtcgtgcatc atcctattcc ttgtcgcgac cgcaactggc gtccattccg acatcgtcat 1680

gacccaatcc ccagattcgc tggcggtgtc gcttggggaa cgggcaacca tcaactgcaa 1740

gagctcgcag tcactgctat acagccggaa tcagaaaaac tacctggcgt ggtaccagca 1800

aaagccgggt cagcctccga agctgctgat tttctgggcc tcaacccggg aatccggagt 1860

ccctgacaga ttcagcgggt ccggattcgg gaccgacttc actctgacta tttcgagcct 1920

gcaagcagaa gatgtggcag tgtactattg ccaacagtat ttttcatacc cgctgacctt 1980

cggccagggt acgaaggtgg agatcaaggg tggagggggt agcggcgggg gaggcagcgg 2040

cgggggggga agccaggtgc agctggtcca atcaggcgcc gaggtcaaga aacctggagc 2100

gtcggtcaag gtctcctgca agactagccg ctacactttt accgaataca ccatccactg 2160

ggtcagacag gcgcccggtc agcgcctgga gtggatcggc gggatcaacc cgaataatgg 2220

aatcccgaac tacaatcaaa aattcaaagg ccgcgtgact atcaccgtgg atacttcagc 2280

ctcaactgct tacatggaac tgtcatcgct gagatcagag gacactgcgg tctactactg 2340

tgcgcgcaga agaatcgctt acggatacga cgaggggcac gcaatggact actggggaca 2400

gggaaccctg gtgaccgtgt cgtcaggcgg aggaggatcg gatgtgcagt tggtgcagtc 2460

gggcgccgaa gtgaaaaaac cgggggcctc agtgaaagtg tcctgcaagg cctccggata 2520

caccttcacc cgctacacta tgcactgggt caggcaggcg cccgggcagg gcctggagtg 2580

gatcgggtat atcaacccgt caaggggata cactaactac gccgactccg tgaagggaag 2640

attcactatc accactgaca aatcaacttc gacggcgtat atggaactgt catccttgag 2700

atcggaagat accgcgacct actactgtgc gcgctactac gatgaccatt actgcctcga 2760

ttactgggga cagggcacca cggtgaccgt ctcatcagga gaaggaactt caactggttc 2820

cggaggctcc ggcggctcag gcggcgctga cgacattgtg ctgacccaga gcccggcgac 2880

cctgtcactc tcgccggggg aaagggctac tctgtcatgc agagcgtcac aatcggtctc 2940

atacatgaac tggtaccagc agaaaccggg caaggctcca aagcggtgga tctacgatac 3000

ttcgaaggtg gcttcaggag tgccggctcg cttcagcgga tccggctcgg gaaccgatta 3060

cagcttgacc attaactcgc tggaggcgga ggatgcagcg acctactact gtcaacaatg 3120

gtcctcgaac ccactcactt ttgggggcgg gaccaaggtg gagattaag 3169

<210> 124
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 124

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
1 5

<210> 125
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 125

Asp Lys Thr His Thr Ser
1 5

<210> 126
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (1)..(1)
<223> Ser является не обязательным

<400> 126

Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 127
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (1)..(1)
<223> Ser является не обязательным

<400> 127

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (1)..(1)
<223> Ser является не обязательным

<400> 128

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 129
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (1)..(1)
<223> Ser является не обязательным

<400> 129

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 130
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (1)..(1)
<223> Ser является не обязательным

<400> 130

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 131
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 131

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Gly Ala Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 132
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 132

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
1 5 10 15

<210> 133
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (12)..(12)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 133

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ala Ser Ala Ser
20

<210> 134
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (12)..(12)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (17)..(17)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 134

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
20 25

<210> 135
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (12)..(12)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (17)..(17)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (22)..(22)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 135

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
20 25 30

<210> 136
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 136

Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Ser Gly Ala Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 137
<211> 28
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 137

Pro Gly Gly Asn Arg Gly Thr Thr Thr Thr Arg Arg Pro Ala Thr Thr
1 5 10 15

Thr Gly Ser Ser Pro Gly Pro Thr Gln Ser His Tyr
20 25

<210> 138

<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 138

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Ser Pro Gly Pro Thr
1 5 10

<210> 139
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 139

Ala Thr Thr Thr Gly Ser
1 5

<210> 140
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 140

Met Pro Ser Leu Ser Gly Val Leu Gln Val Arg Tyr Leu Ser Pro Pro
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 141
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 141

Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Ser Pro Pro Ser Lys Glu
1 5 10 15

Ser His Lys Ser Pro
20

<210> 142

<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 142

Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
1 5 10 15

<210> 143
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ile Ala Pro Ser Met Val Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 144
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 144

Gly Gly Gly Gly Lys Val Glu Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 145
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Ser His Asp Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 146
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 146

Gly Gly Gly Gly Asn Leu Ile Thr Ile Val Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 147
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 147

Gly Gly Gly Gly Val Val Pro Ser Leu Pro Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 148
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 148

Gly Gly Glu Lys Ser Ile Pro Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 149
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 149

Arg Pro Leu Ser Tyr Arg Pro Pro Phe Pro Phe Gly Phe Pro Ser Val
1 5 10 15

Arg Pro

<210> 150
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 150

Tyr Pro Arg Ser Ile Tyr Ile Arg Arg Arg His Pro Ser Pro Ser Leu
1 5 10 15

Thr Thr

<210> 151
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 151

Thr Pro Ser His Leu Ser His Ile Leu Pro Ser Phe Gly Leu Pro Thr
1 5 10 15

Phe Asn

<210> 152
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 152

Arg Pro Val Ser Pro Phe Thr Phe Pro Arg Leu Ser Asn Ser Trp Leu
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 153
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 153

Ser Pro Ala Ala His Phe Pro Arg Ser Ile Pro Arg Pro Gly Pro Ile
1 5 10 15

Arg Thr

<210> 154
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 154

Ala Pro Gly Pro Ser Ala Pro Ser His Arg Ser Leu Pro Ser Arg Ala
1 5 10 15

Phe Gly

<210> 155
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 155

Pro Arg Asn Ser Ile His Phe Leu His Pro Leu Leu Val Ala Pro Leu
1 5 10 15

Gly Ala

<210> 156
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 156

Asn Pro Ser Leu Asn Pro Pro Ser Tyr Leu His Arg Ala Pro Ser Arg
1 5 10 15

Ile Ser

<210> 157
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 157

Leu Pro Trp Arg Thr Ser Leu Leu Pro Ser Leu Pro Leu Arg Arg Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 158
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 158

Pro Pro Leu Phe Ala Lys Gly Pro Val Gly Leu Leu Ser Arg Ser Phe
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 159
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 159

Val Pro Pro Ala Pro Val Val Ser Leu Arg Ser Ala His Ala Arg Pro
1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 160
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 160

Leu Arg Pro Thr Pro Pro Arg Val Arg Ser Tyr Thr Cys Cys Pro Thr
1 5 10 15

Pro

<210> 161
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 161

Pro Asn Val Ala His Val Leu Pro Leu Leu Thr Val Pro Trp Asp Asn
1 5 10 15

Leu Arg

<210> 162
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Последовательность гибкого линкера

<400> 162

Cys Asn Pro Leu Leu Pro Leu Cys Ala Arg Ser Pro Ala Val Arg Thr
1 5 10 15

Phe Pro

<210> 163
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> rigid linker

<400> 163

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10

<210> 164
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> rigid linker

<400> 164

Pro Pro Pro Pro
1

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166
<211> 8

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (8)..(8)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 166

Asp Lys Thr His Thr Cys Xaa Xaa
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 167

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 168
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 168

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 169
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 169

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 170
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерные последовательности

<400> 170

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 171
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 171

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 172
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 172

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 173
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 173

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 174
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 174

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 175
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<220>
<221> прочий_признак
<222> (7)..(7)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<220>
<221> прочий_признак
<222> (8)..(8)
<223> Xaa может быть любой природной аминокислотой

<400> 175

Asp Lys Thr His Thr Ser Xaa Xaa
1 5

<210> 176
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 176

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10

<210> 177
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 177

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 178

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 179

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 180
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 180

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 181
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 181

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 182
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 182

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 183
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 183

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 184
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 184

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 185
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 185

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 186
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 186

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 187
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 187

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 188
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 188

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 189
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 189

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 190
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 190

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 191
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 191

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 192
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 192

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 193
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 193

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 194
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 194

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 195
<211> 25

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 195

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 196
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 196

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 197
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 197

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 198
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 198

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 199
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 199

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1   5   10   15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 200
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 200

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1   5   10   15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
            20   25

<210> 201
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 201

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1   5   10   15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
            20   25

<210> 202
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 202

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 203
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 203

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 204
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 204

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 205
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 205

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 206
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 206

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1   5   10   15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 207
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 207

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1   5   10   15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 208
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 208

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1   5   10   15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
            20   25

<210> 209
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерная последовательность

<400> 209

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 210
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 210

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 211
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 211

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 212
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 212

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 213
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 213

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 214
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 214

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 215
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 215

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 216
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 216

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 217
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 217

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 218
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 218

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 219
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 219

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 220
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 221
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 221

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 222
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 222

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 223
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 223

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 224
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 224

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 225
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 225

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 226
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 226

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 227
<211> 25

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 227

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 228
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 228

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 229
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 229

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 230
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 230

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 231
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 231

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 232
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 232

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 233
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 233

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 234
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 234

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 235
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 235

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 236
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 236

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 237
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 237

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 238
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 238

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 239
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 239

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 240
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 240

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 241
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерная последовательность

<400> 241

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 242
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 242

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 243
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 243

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ala Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
20 25

<210> 244
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 244

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 245
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 245

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 246
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 246

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 247
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 247

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 248
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 248

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 249
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 249

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 250
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 250

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 251
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 251

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 252
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 252

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 253
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 253

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 254
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 254

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 255
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 255

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 256
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 256

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 257
<211> 31
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 257

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Ser Tyr
20 25 30

<210> 258
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 258

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерная последовательность

<400> 259

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Ser Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 260
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 260

Asp Lys Thr His Thr Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 261
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 261

Asp Lys Thr His Thr Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 262

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 263
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 263

Asp Lys Thr His Thr Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 264
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 264

Asp Lys Thr His Thr Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 265
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 265

Asp Lys Thr His Thr Cys Ser Val Glu Ser Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 266
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 266

Asp Lys Thr His Thr Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 267
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 267

Asp Lys Thr His Thr Cys Ser Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 268
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 268

Asp Lys Thr His Thr Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 269
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 269

Asp Lys Thr His Thr Ser Ser Val Glu Ser Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 270

Asp Lys Thr His Thr Ser Ser Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala
1 5 10 15

<210> 271
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 271

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 272
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 272

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 273
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 273

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 274
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 274

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 275
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 275

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 276
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 276

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 277
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 277

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 278
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 278

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 279
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 279

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
            20   25

<210> 280
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 280

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1   5   10   15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
            20   25

<210> 281
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 281

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1   5   10   15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
            20   25

<210> 282
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 282

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1   5   10   15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
            20   25

<210> 283
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Линкерная последовательность

<400> 283

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 284
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 284

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 285
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 285

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 286
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 286

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 287
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 287

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 288
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 288

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25

<210> 289
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 289

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 290
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 290

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 291
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 291

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 292
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 292

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 293
<211> 26
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 293

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Ser Pro Arg Ser Pro Ala
20 25

<210> 294
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 294

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Ser Pro Ala
1 5 10

<210> 295
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 295

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 296
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 296

Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Ser Ser Pro Ala
1 5 10

<210> 297
<211> 4
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Линкерная последовательность

<400> 297

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 298
<211> 35759
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Геном NG-616

<400> 298
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttccccc cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggcccccа cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc ccctcccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac caccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgctttctc tcttcaggcc caccatgggc tggagctgca 29400

tcatcttgtt cctggtcgca actgctaccg gagtccattc ggacatcgtc atgacccaaa 29460

gccctgactc gctcgctgtg tcactgggag agcgggcgac tatcaactgc aaatcatccc 29520

agagcctgct gtattcacgc aatcagaaaa actacctggc ctggtatcag cagaagccgg 29580

gccagcctcc caagctgctg atcttctggg cctccacccg cgaaagcggc gtgccggacc 29640

gcttcagcgg aagcggattc ggaactgact ttactctgac cattagctcc ttgcaggcgg 29700

aggacgtggc cgtctactac tgccagcagt atttctccta tccgctcacc tttgggcaag 29760

gcaccaaggt ggagattaag ggaggggcg gcagcggggg aggcggcagc ggcggcgggg 29820

gatcgcaggt ccagctcgtc caatccggag ccgaagtcaa gaagccggga gcgtcggtca 29880

aggtcagctg caaaacttcg cgctacacct tcactgagta cacgatccac tgggtccgcc 29940

aggcgcccgg ccagcggctg gagtggatcg gcgggatcaa cccaaacaac ggaatcccaa 30000

attacaatca gaaatttaaa gggcgggtga ctatcaccgt ggatacctcg gcctccacgg 30060

cgtacatgga gctctcatca ctcagatcgg aggacaccgc ggtctattac tgcgcccgcc 30120

gccggatcgc ttatggatac gatgaaggac atgcgatgga ttactggggc cagggcaccc 30180

tcgtcacggt gtcgtcagga ggcggcggtt cacaggtgca gctgcagcag tctggggctg 30240

aactggcaag acctggggcc tcagtgaaga tgtcctgcaa ggcttctggc tacaccttta 30300

ctaggtacac gatgcactgg gtaaaacaga ggcctggaca gggtctggaa tggattggat 30360

acattaatcc tagccgtggt tatactaatt acaatcagaa gttcaaggac aaggccacat 30420

tgactacaga caaatcctcc agcacagcct acatgcaact gagcagcctg acatctgagg 30480

actctgcagt ctattactgt gcaagatatt atgatgatca ttactgcctt gactactggg 30540

gccaaggcac cactctcaca gtctcctcag gtggcggtgg ctcgggcggt ggtggatctg 30600

gtggcggcgg atctgatatc gtgctcactc agtctccagc aatcatgtct gcatctccag 30660

gggagaaggt caccatgacc tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc 30720

agcagaagtc aggcacctcc cccaaaagat ggatttatga cacatccaaa ctggcttctg 30780

gagtccctgc tcacttcagg ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc acaatcagcg 30840

gcatggaggc tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt aacccattca 30900

cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa accggggaag cggacagtgt actaattatg 30960

ctctcttgaa attggctgga gatgttgaga gcaaccctgg acctacagtg ctggcgccag 31020

cctggagccc aacaacctat ctcctcctgc tgctgctgct gagctcggga ctcagtggga 31080

cccaggactg ctccttccaa cacagcccca tctcctccga cttcgctgtc aaaatccgtg 31140

agctgtctga ctacctgctt caagattacc cagtcaccgt ggcctccaac ctccaggacg 31200

aggagctctg cgggggcctc tggcggctgg tcctggcaca gcgctggatg gagcggctca 31260

agactgtcgc tgggtccaag atgcaaggct tgctggagcg cgtgaacacg gagatacact 31320

ttgtcaccaa atgtgccttt cagccccccc ccagctgtct tcgcttcgtc cagaccaaca 31380

tctcccgcct cctacaggag acctccgagc agctggtggc gctgaagccc tggatcactc 31440

gccagaactt ctcccggtgc ctggagctgc agtgtcagcc cgactcctca accctgccac 31500

ccccatggag tccccggccc ctggaggcca cagccccggg aagcggagct actaacttca 31560

gcctgctgaa gcaggctgga gacgtggagg agaaccctgg acctcaggtc tccactgctg 31620

cccttgccgt cctcctctgc accatggctc tctgcaacca ggtcctctct gcaccacttg 31680

ctgctgacac gccgaccgcc tgctgcttca gctacacctc ccgacagatt ccacagaatt 31740

tcatagctga ctactttgag acgagcagcc agtgctccaa gcccagtgtc atcttcctaa 31800

ccaagagagg ccggcaggtc tgtgctgacc ccagtgagga gtgggtccag aaatacgtca 31860

gtgacctgga gctgagtgcc ggaagcggag agggcagagg aagtctgcta acatgcggtg 31920

acgtcgagga gaatcctgga cctgccttga cctttgcttt actggtggcc ctcctggtgc 31980

tcagctgcaa gtcaagctgc tctgtgggct gtgatctgcc tcaaacccac agcctgggta 32040

gcaggaggac cttgatgctc ctggcacaga tgaggagaat ctctcttttc tcctgcttga 32100

aggacagaca tgactttgga tttccccagg aggagtttgg caaccagttc caaaaggctg 32160

aaaccatccc tgtcctccat gagatgatcc agcagatctt caatctcttc agcacaaagg 32220

actcatctgc tgcttgggat gagaccctcc tagacaaatt ctacactgaa ctctaccagc 32280

agctgaatga cctggaagcc tgtgtgatac agggggtggg ggtgacagag actcccctga 32340

tgaaggagga ctccattctg gctgtgagga aatacttcca aagaatcact ctctatctga 32400

aagagaagaa atacagccct tgtgcctggg aggttgtcag agcagaaatc atgagatctt 32460

tttctttgtc aacaaacttg caagaaagtt taagaagtaa ggaataagct agcttgactg 32520

actgagatac agcgtacctt cagctcacag acatgataag atacattgat gagtttggac 32580

aaaccacaac tagaatgcag tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg 32640

ctttatttgt aaccattata agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattcatt 32700

ttatgtttca ggttcagggg gaggtgtggg aggtttttta aagcaagtaa aacctctaca 32760

aatgtggtag tcgtcagcta tcctgcagga acttgtttat ttgaaaatca attcacaaaa 32820

tccgagtagt tattttgcct ccccccttccc atttaacaga atacaccaat ctctccccac 32880

gcacagcttt aaacatttgg ataccattag atatagacat ggttttagat tccacattcc 32940

aaacagtttc agagcgagcc aatctggggt cagtgataga taaaaatcca tcgggatagt 33000

cttttaaagc gctttcacag tccaactgct gcggatgcga ctccggagtc tggatcacgg 33060

tcatctggaa gaagaacgat gggaatcata atccgaaaac ggtatcggac gattgtgtct 33120

catcaaaccc acaagcagcc gctgtctgcg tcgctccgtg cgactgctgt ttatgggatc 33180

agggtccaca gtgtcctgaa gcatgatttt aatagccctt aacatcaact ttctggtgcg 33240

atgcgcgcag caacgcattc tgatttcact caaatctttg cagtaggtac aacacattat 33300

tacaatattg tttaataaac cataattaaa agcgctccag ccaaaactca tatctgatat 33360

aatcgcccct gcatgaccat cataccaaag tttaatataa attaaatgac gttccctcaa 33420

aaacacacta cccacataca tgatctcttt tggcatgtgc atattaacaa tctgtctgta 33480

ccatggacaa cgttggttaa tcatgcaacc caatataacc ttccggaacc acactgccaa 33540

caccgctccc ccagccatgc attgaagtga accctgctga ttacaatgac aatgaagaac 33600

ccaattctct cgaccgtgaa tcacttgaga atgaaaaata tctatagtgg cacaacatag 33660

acataaatgc atgcatcttc tcataatttt taactcctca ggatttagaa acatatccca 33720

gggaatagga agctcttgca gaacagtaaa gctggcagaa caaggaagac cacgaacaca 33780

acttacacta tgcatagtca tagtatcaca atctggcaac agcgggtggt cttcagtcat 33840

agaagctcgg gtttcatttt cctcacaacg tggtaactgg gctctggtgt aagggtgatg 33900

tctggcgcat gatgtcgagc gtgcgcgcaa ccttgtcata atggagttgc ttcctgacat 33960

tctcgtattt tgtatagcaa aacgcggccc tggcagaaca cactcttctt cgccttctat 34020

cctgccgctt agcgtgttcc gtgtgatagt tcaagtacaa ccacactctt aagttggtca 34080

aaagaatgct ggcttcagtt gtaatcaaaa ctccatcgca tctaatcgtt ctgaggaaat 34140

catccaagca atgcaactgg attgtgtttc aagcaggaga ggagagggaa gagacggaag 34200

aaccatgtta atttttattc caaacgatct cgcagtactt caaattgtag atcgcgcaga 34260

tggcatctct cgcccccact gtgttggtga aaaagcacag ctagatcaaa agaaatgcga 34320

ttttcaaggt gctcaacggt ggcttccagc aaagcctcca cgcgcacatc caagaacaaa 34380

agaataccaa aagaaggagc attttctaac tcctcaatca tcatattaca ttcctgcacc 34440

attcccagat aattttcagc tttccagcct tgaattattc gtgtcagttc ttgtggtaaa 34500

tccaatccac acattacaaa caggtcccgg agggcgccct ccaccaccat tcttaaacac 34560

accctcataa tgacaaaata tcttgctcct gtgtcacctg tagcgaattg agaatggcaa 34620

catcaattga catgcccttg gctctaagtt cttctttaag ttctagttgt aaaaactctc 34680

tcatattatc accaaactgc ttagccagaa gccccccggg aacaagagca ggggacgcta 34740

cagtgcagta caagcgcaga cctccccaat tggctccagc aaaaacaaga ttggaataag 34800

catattggga accgccagta atatcatcga agttgctgga aatataatca ggcagagttt 34860

cttgtaaaaa ttgaataaaa gaaaaatttg ccaaaaaaac attcaaaacc tctgggatgc 34920

aaatgcaata ggttaccgcg ctgcgctcca acattgttag ttttgaatta gtctgcaaaa 34980

ataaaaaaaa aaacaagcgt catatcatag tagcctgacg aacagatgga taaatcagtc 35040

tttccatcac aagacaagcc acagggtctc cagctcgacc ctcgtaaaac ctgtcatcat 35100

gattaaacaa cagcaccgaa agttcctcgc ggtgaccagc atgaataatt cttgatgaag 35160

catacaatcc agacatgtta gcatcagtta acgagaaaaa acagccaaca tagcctttgg 35220

gtataattat gcttaatcgt aagtatagca aagccacccc tcgcggatac aaagtaaaag 35280

gcacaggaga ataaaaaata taattatttc tctgctgctg ttcaggcaac gtcgcccccg 35340

gtccctctaa atacacatac aaagcctcat cagccatggc ttaccagaca aagtacagcg 35400

ggcacacaaa gcacaagctc taaagtgact ctccaacctc tccacaatat atatatacac 35460

aagccctaaa ctgacgtaat gggagtaaag tgtaaaaaat cccgccaaac ccaacacaca 35520

ccccgaaact gcgtcaccag ggaaaagtac agtttcactt ccgcaatccc aacaggcgta 35580

acttcctctt tctcacggta cgtgatatcc cactaacttg caacgtcatt ttcccacggt 35640

cgcaccgccc cttttagccg ttaaccccac agccaatcac cacacgatcc acacttttta 35700

aaatcacctc atttacatat tggcaccatt ccatctataa ggtatattat atagataga 35759

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аденовирус, содержащий последовательность формулы **(I)**:

$$5'ITR\text{-}B_1\text{-}B_A\text{-}B_2\text{-}B_X\text{-}B_B\text{-}B_Y\text{-}B_3\text{-}3'ITR\ (I)$$

где:

B_1 представляет собой связь или содержит: E1A, E1B или E1A-E1B;

B_A содержит -E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 представляет собой связь или содержит: E3;

B_X представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_B содержит L5;

B_Y представляет собой связь или последовательность ДНК, содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_3 представляет собой связь или содержит: E4;

причем указанный аденовирус кодирует биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE), содержащий по меньшей мере два связывающих домена, при этом по меньшей мере один из указанных доменов является специфичным к поверхностному антигену на представляющей интерес иммунной клетке, такой как представляющая интерес Т-клетка; и

при этом указанный аденовирус представляет собой EnAd или Ad11.

2. Аденовирус по п.1, отличающийся тем, что указанный аденовирус представляет собой EnAd.
3. Аденовирус по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный поверхностный антиген представляет собой компонент комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), например, выбранный из CD3, TCR-α и TCR-β.
4. Аденовирус по п.3, отличающийся тем, что указанный поверхностный антиген представляет собой CD3, например CD3ε, CD3γ и CD3δ, в частности CD3ε.
5. Аденовирус по п.1 или 2, отличающийся тем, что один из указанных связывающих доменов в BiTE является специфичным к не являющемуся TCR активирующему белку, например CD31, CD2 и CD277.
6. Аденовирус по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что один из указанных связывающих доменов является специфичным к опухолевому антигену, такому как CEA, MUC-1, EpCAM, HER рецепторы HER1, HER2, HER3, HER4, PEM, A33, G250, углеводные антигены Le^y, Le^x, Le^b, PSMA, TAG-72, STEAP1, CD166, CD24, CD44, E-кадгерин, SPARC, ErbB2 и ErbB3.

7. Аденовирус по п.6, отличающийся тем, что один из указанных связывающих доменов является специфичным к EpCAM.
8. Аденовирус по любому из пп.1-7 отличающийся тем, что один из указанных связывающих доменов является специфичным к опухолевому стромальному антигену, например, белку активации фибробластов (FAP), TREM1, IGFBP7, FSP-1, рецептору тромбоцитарного фактора роста-α (PDGFR-α), рецептору тромбоцитарного фактора роста-β (PDGFR-β) и виментину.
9. Аденовирус по п. 8, отличающийся тем, что один из указанных связывающих доменов является специфичным к FAP.
10. Аденовирус по п.8 или 9, отличающийся тем, что указанный стромальный антиген представляет собой антиген, выбранный из антигена миелоидных клеток-супрессоров, ассоциированного с опухолью макрофага и их комбинаций.
11. Аденовирус по п. 10, отличающийся тем, что указанный антиген выбран из CD163, CD206, CD68, CD11c, CD11b, CD14, рецептора CSF1, CD15, CD33, CD66b и комбинации двух или более из указанных.
12. Аденовирус по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что по меньшей мере один из Bχ или Bγ не является связью.
13. Аденовирус по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что указанный аденовирус является химерным.
14. Аденовирус по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что указанный аденовирус является онколитическим.
15. Аденовирус по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что указанный аденовирус способен к репликации.
16. Аденовирус по п. 15, отличающийся тем, что указанный аденовирус является компетентным в отношении репликации.
17. Аденовирус по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что указанный аденовирус является дефектным по репликации.
18. Аденовирус по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что Bχ содержит один или более трансгенов или трансгенную кассету.
19. Аденовирус по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что Bγ содержит один или более трансгенов или трансгенную кассету.
20. Аденовирус по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что один или более трансгенов или трансгенных кассет находятся под контролем эндогенного или экзогенного промотора, например, эндогенного промотора.
21. Аденовирус по п. 20, отличающийся тем, что указанный трансген или указанная трансгенная кассета находятся под контролем эндогенного промотора, выбранного

из группы, состоящей из промотора E4 и главного позднего промотора, в частности, главного позднего промотора.

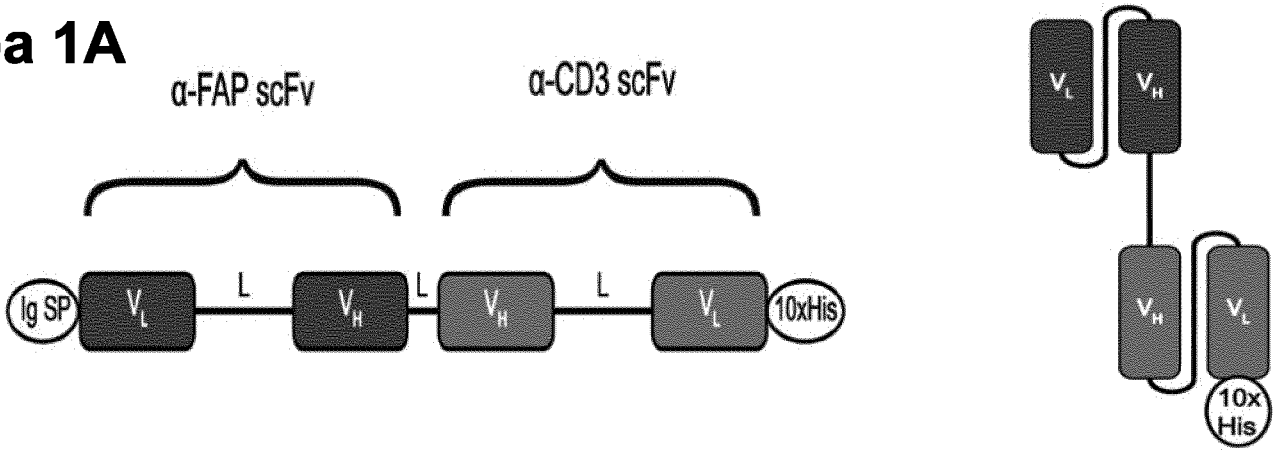
22. Аденовирус по п. 20 или 21, отличающийся тем, что трансген или трансгенная кассета находятся под контролем экзогенного промотора, например CMV.
23. Аденовирус по любому из пп.1-22, отличающийся тем, что BiTE имеет короткий период полувыведения, например 48 часов или менее.
24. Аденовирус по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что BiTE кодирован в области, выбранной из E1, E3, B_{χ}, B_{γ} и их комбинаций.
25. Аденовирус по п. 24, отличающийся тем, что BiTE кодирован, по меньшей мере, в положении B_{χ}, например, под контролем экзогенного промотора.
26. Аденовирус по п. 24 или 25, отличающийся тем, что BiTE кодирован, по меньшей мере, в положении B_{γ}, например, под контролем указанного главного позднего промотора.
27. Аденовирус по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно кодирует второй BiTE, например, где оба BiTE кодированы в положении B_{γ}.
28. Аденовирус по п. 27, отличающийся тем, что указанная первая молекула BiTE специфична к опухолевому антигену, например опухолевому антигену, и указанная вторая молекула BiTE специфична к опухолевому стромальному антигену, например стромальному антигену на фибробласте или опухоль-ассоциированном макрофаге или клетках-супрессорах миелоидного происхождения.
29. Аденовирус по любому из пп.1-28, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную указанной последовательности, и VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.
30. Аденовирус по п. 29, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.
31. Аденовирус по любому из пп.1-30, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную указанной последовательности, и VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.

32. Аденовирус по п. 31, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.
33. Аденовирус по любому из пп.1-32, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную указанной последовательности, и VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.
34. Аденовирус по п. 33, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, 74, 75 или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную любой из указанных последовательностей.
35. Аденовирус по любому из пп.1-34, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную указанной последовательности, и VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную указанной последовательности.
36. Аденовирус по п. 35, отличающийся тем, что указанный кодированный BiTE содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 72, 73, или последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную любой из указанных последовательностей.
37. Аденовирус по п. 1, 33 или 24, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит последовательность SEQ ID NO: 36, 37, 81, 82, 97, 98, 99 или 100.
38. Аденовирус по п. 1, 35 или 36, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит последовательность SEQ ID NO: 34, 35, 79, 80 или 96.
39. Аденовирус по любому из пп.1-38, отличающийся тем, что указанный аденовирус кодирует по меньшей мере один дополнительный трансген, например 1, 2, 3 или 4 дополнительных трансгена.
40. Аденовирус по п. 39, отличающийся тем, что указанный дополнительный трансген (ы) кодирует цитокин, хемокин и/или иммуномодулятор, например, кодированный в положении Bγ.
41. Аденовирус по п.39 или 40, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный трансген кодирует цитокин, например, выбранный из MIP1α, IL-1α,

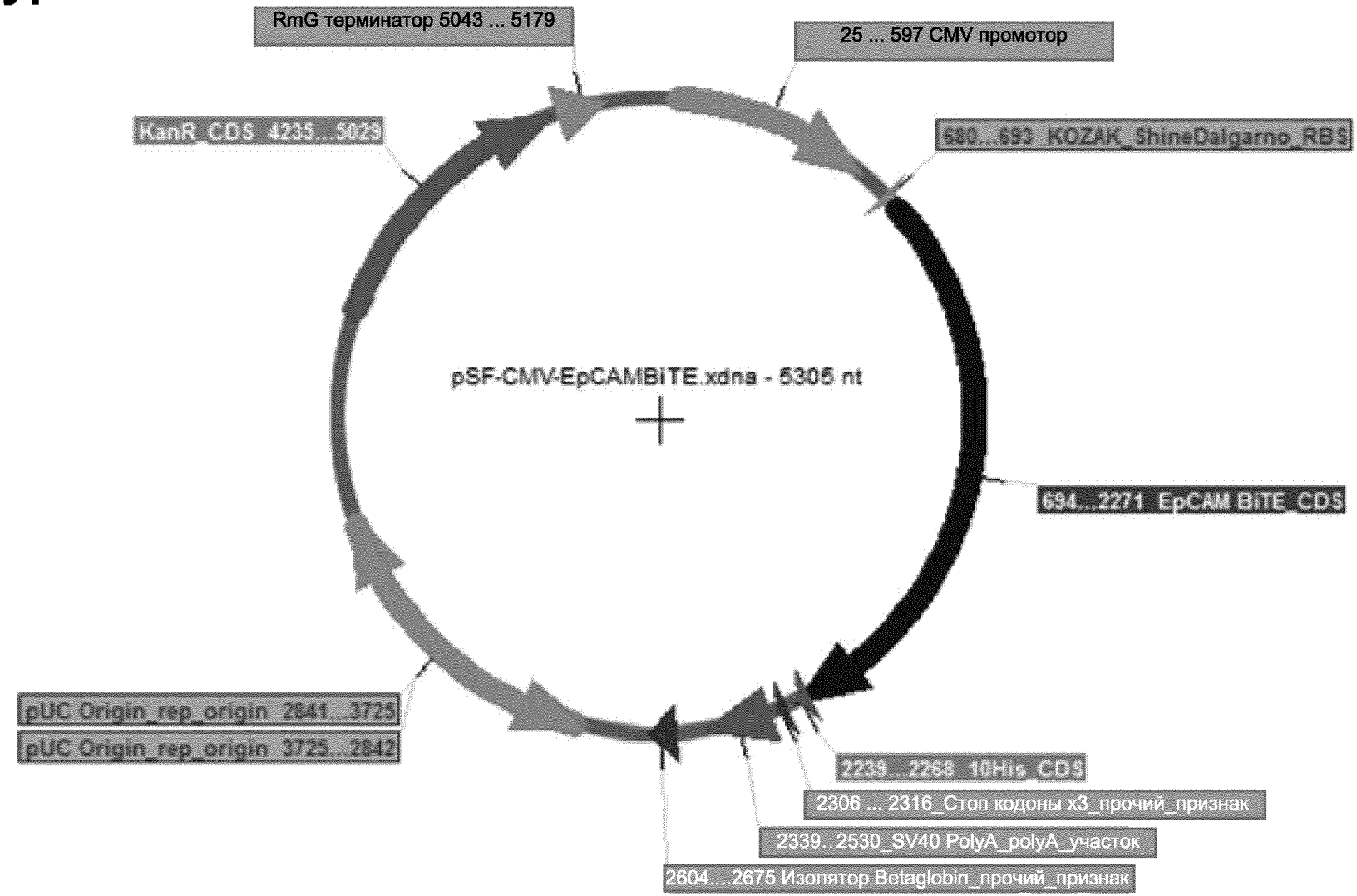
IL-1β, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFNα, IFNβ, IFNγ, TNFα, лимфотоксина α (LTA), Flt3L, GM-CSF и IL-8.

42. Аденовирус по любому из пп.39-41, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный трансген кодирует хемокин, например, выбранный из CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21.
43. Аденовирус по любому из пп.40-42, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит последовательность SEQ ID NO: 101, 102, 103 или 298.
44. Композиция, содержащая аденовирус по любому из пп.1-43 и разбавитель или носитель.
45. Композиция по п.44, отличающаяся тем, что состав содержит второй онколитический вирус, например Ad11, или его производное, например EnAd, в частности, когда указанный дополнительный вирус представляет собой вирус в соответствии с настоящим изобретением.
46. Способ лечения пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества аденовируса по любому из пп.1-43 или композиции по п. 44 или 45.
47. Способ по п.46, для лечения рака, в частности солидной опухоли.

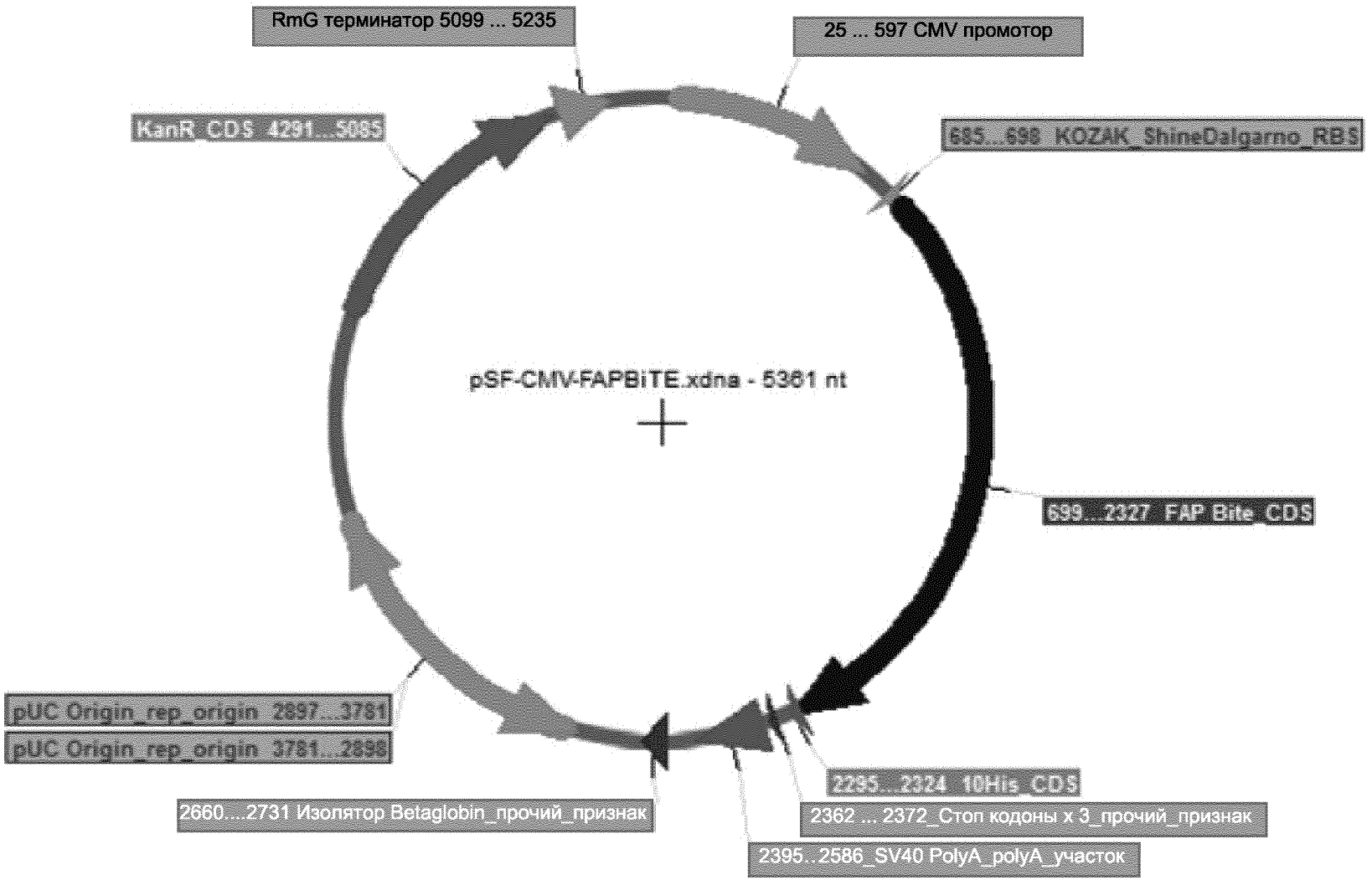
Фигура 1A


α-FAP scFv
α-CD3 scFv
Ig SP
L
L
L
10xHis
α-FAP scFv
α-CD3 scFv
Ig SP
L
L
L

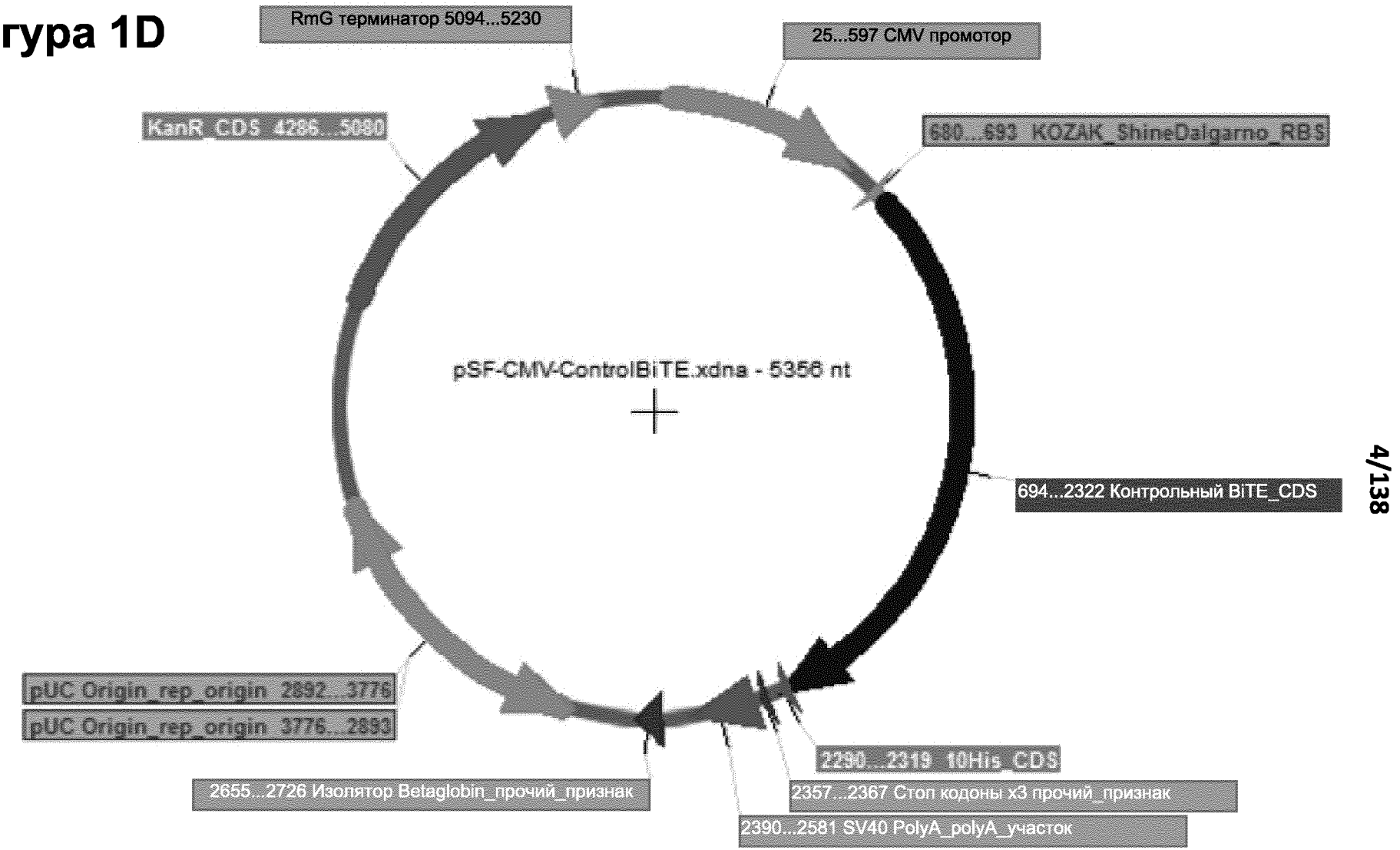
Фигура 1B


RmG терминатор 5043 ... 5179
25 ... 597 CMV промотор
KanR_CDS 4235...5029
680...693 KOZAK_ShineDalgarno_RBS
pSF-CMV-EpCAMBiTE.xdna - 5305 nt
694...2271 EpCAM BiTE_CDS
pUC Origin_rep_origin 2841...3725
pUC Origin_rep_origin 3725...2842
2239...2268 10His_CDS
2306 ... 2316_Стоп кодоны x3_прочий_признак
2339..2530_SV40 PolyA_polyA_участок
2604...2675 Изолятор Betaglobin_прочий_признак

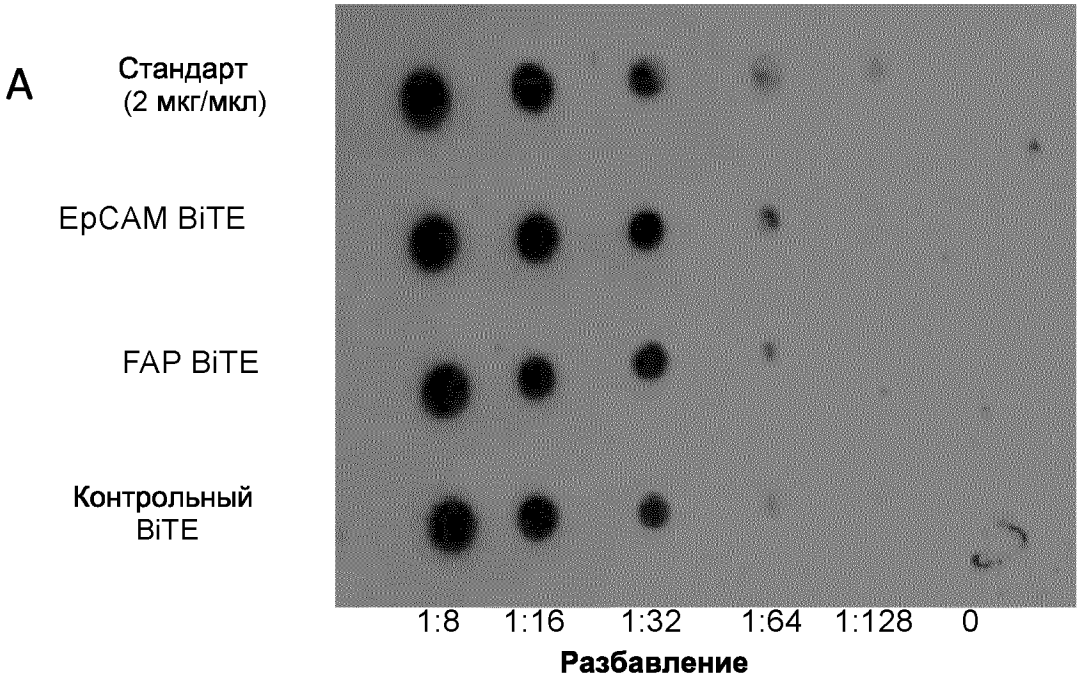
Фигура 1C

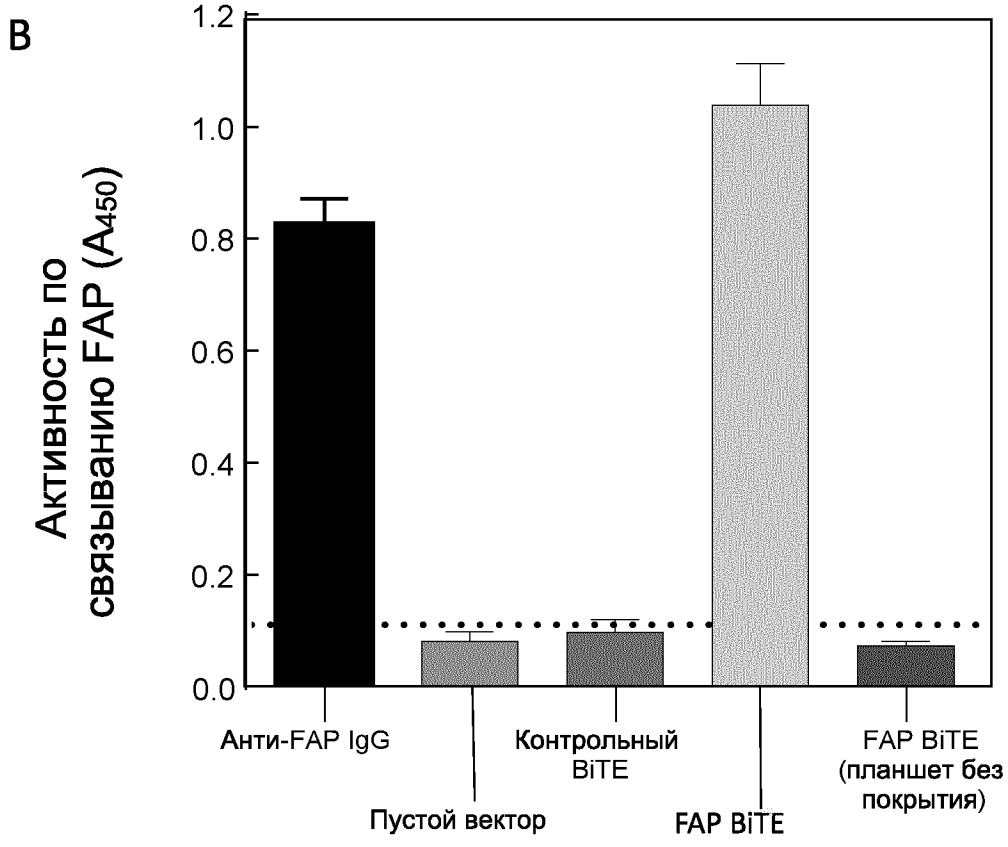

RmG терминатор 5099 ... 5235
25 ... 597 CMV промотор
KanR_CDS 4291...5085
685...698 KOZAK_ShineDalgarno_RBS
pSF-CMV-FAPBiTE.xdna - 5361 nt
699...2327 FAP Bite_CDS
pUC Origin_rep_origin 2897...3781
pUC Origin_rep_origin 3781...2897
2235...2324 10His_CDS
2660...2731 Изолятор Betaglobin_прочий_признак
2362 ... 2372_Стоп кодоны x 3_прочий_признак
2395..2586_SV40 PolyA_polyA_участок

Фигура 1D

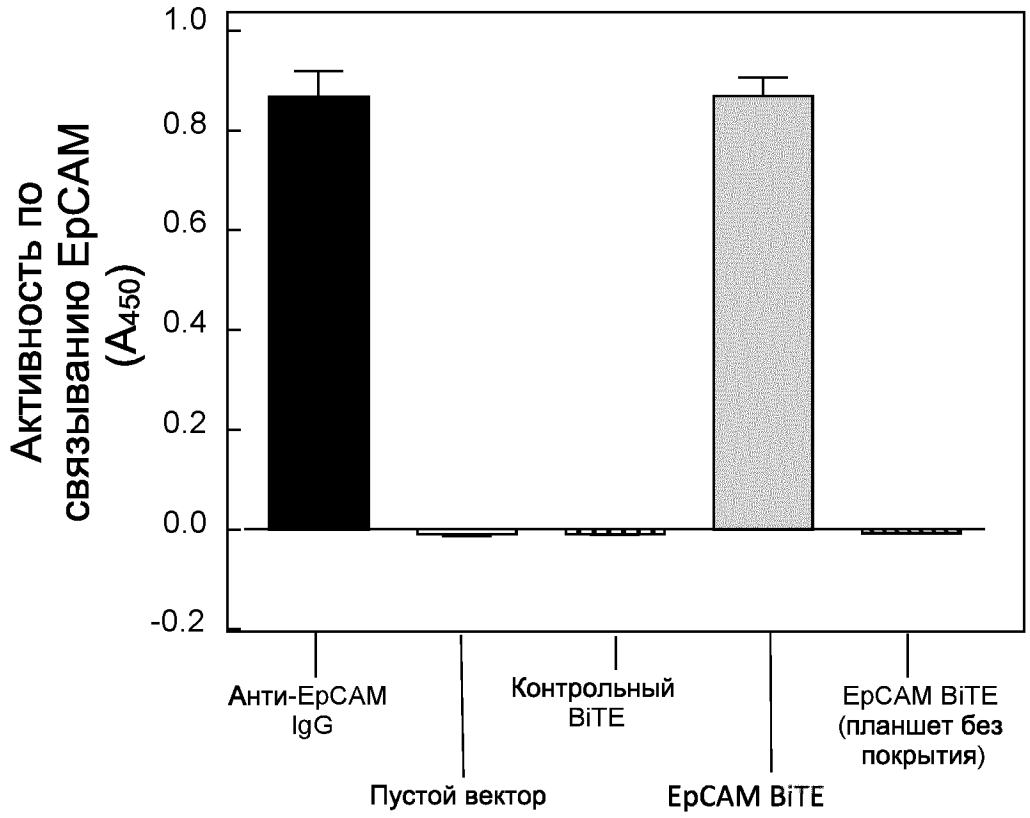

RmG терминатор 5094...5230
25...597 CMV промотор
KanR_CDS 4285...5080
680...693 KOZAK_ShineDalgarno_RBS
pSF-CMV-ControlBiTE.xdna - 5356 nt
694...2322 Контрольный BiTE_CDS
pUC Origin_rep_origin 2892...3776
pUC Origin_rep_origin 3776...2893
2290...2319 10His_CDS
2655...2726 Изолятор Betaglobin_прочий_признак
2357...2367 Стоп кодоны x3 прочий_признак
2390...2581 SV40 PolyA_polyA_участок

Фигура 2

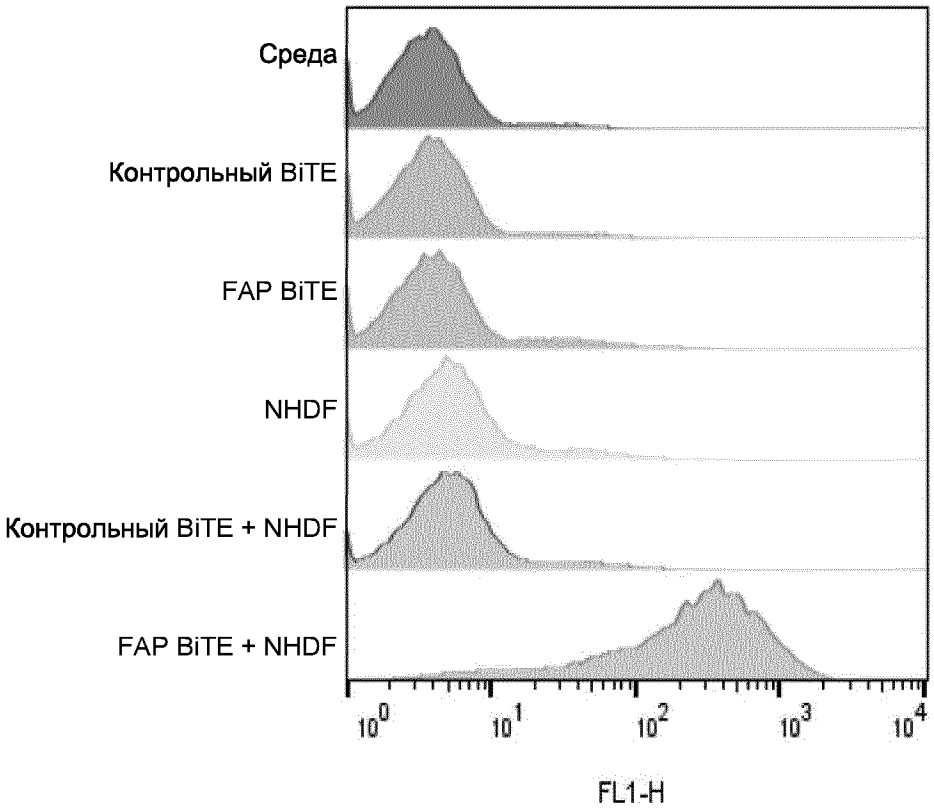

A
Стандарт
(2 мкг/мкл)
EpCAM BiTE
FAP BiTE
Контрольный
BiTE
1:8
1:16
1:32
1:64
1:128
0
Разбавление

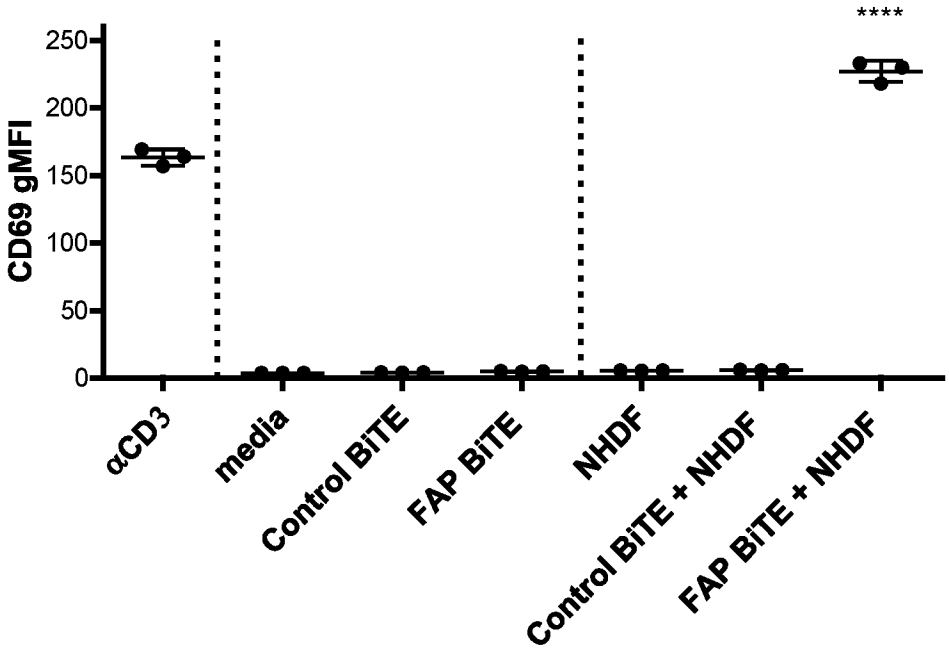

B
Активность по
связыванию FAP (A450)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Анти-FAP IgG
Пустой вектор
Контрольный
BiTE
FAP BiTE
FAP BiTE
(планшет без
покрытия)

Фигура 2C

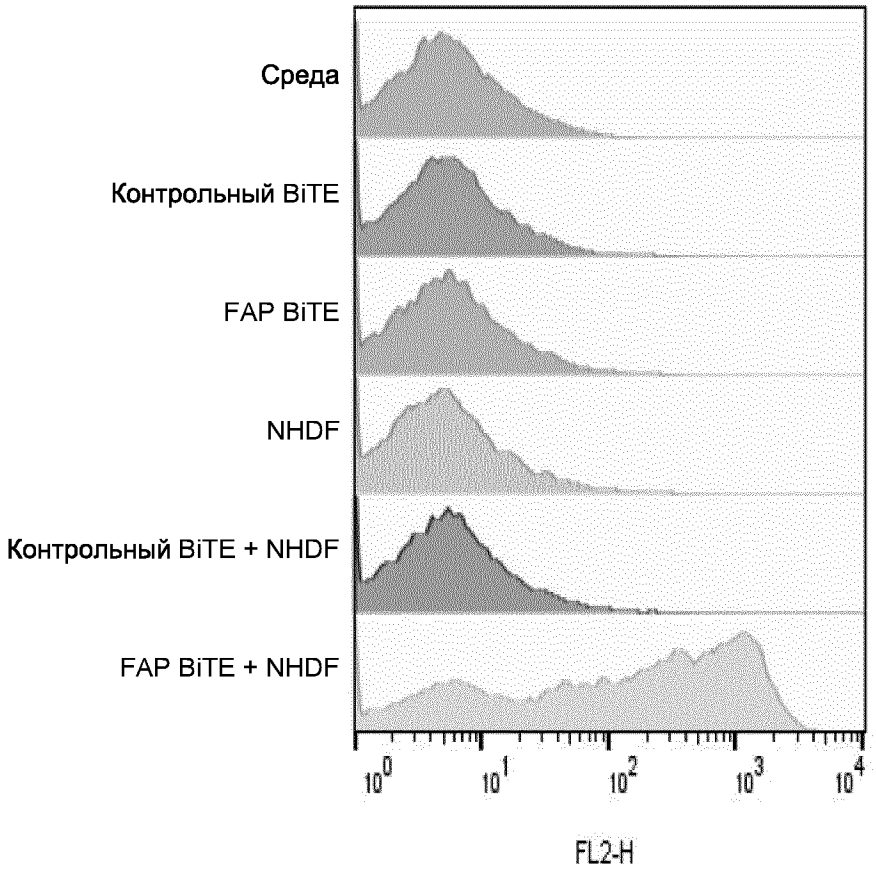

Активность по связыванию EpCAM (A_{450})
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
Анти-EpCAM IgG
Пустой вектор
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EpCAM BiTE (планшет без покрытия)

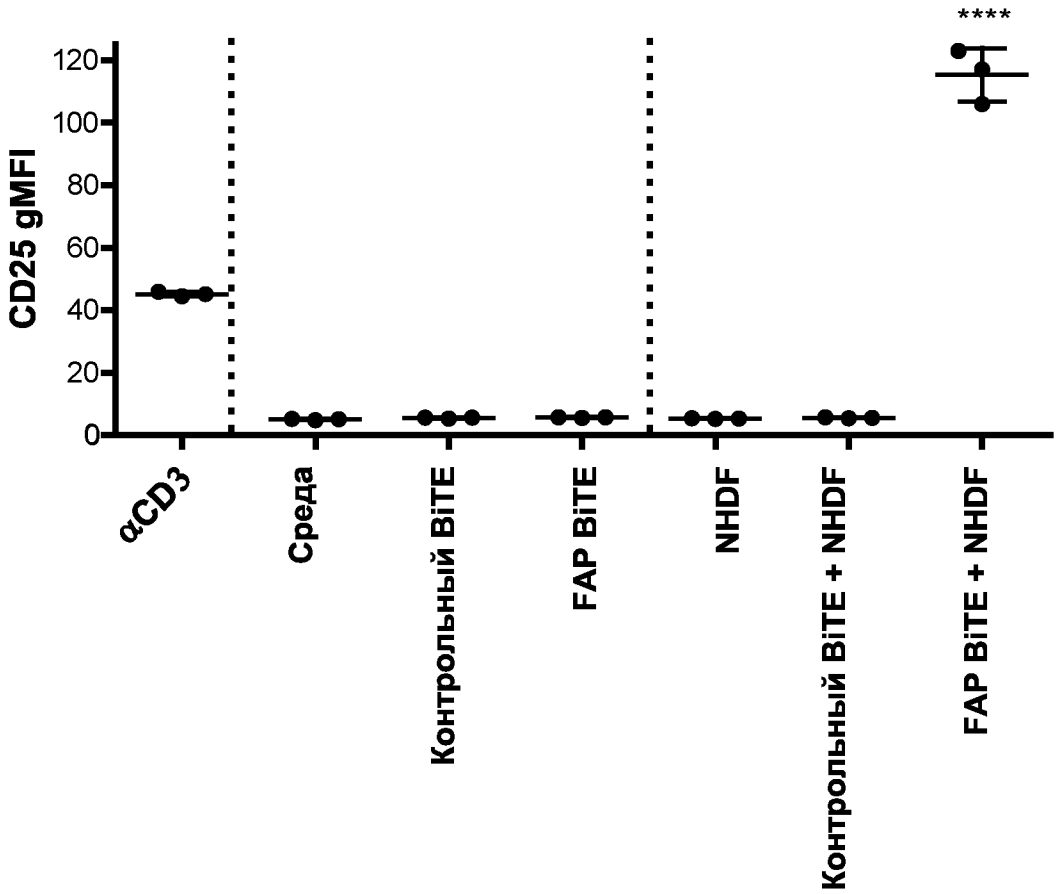
Фигура 3A


Среда
Контрольный BiTE
FAP BiTE
NHDF
Контрольный BiTE + NHDF
FAP BiTE + NHDF
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
FL1-H

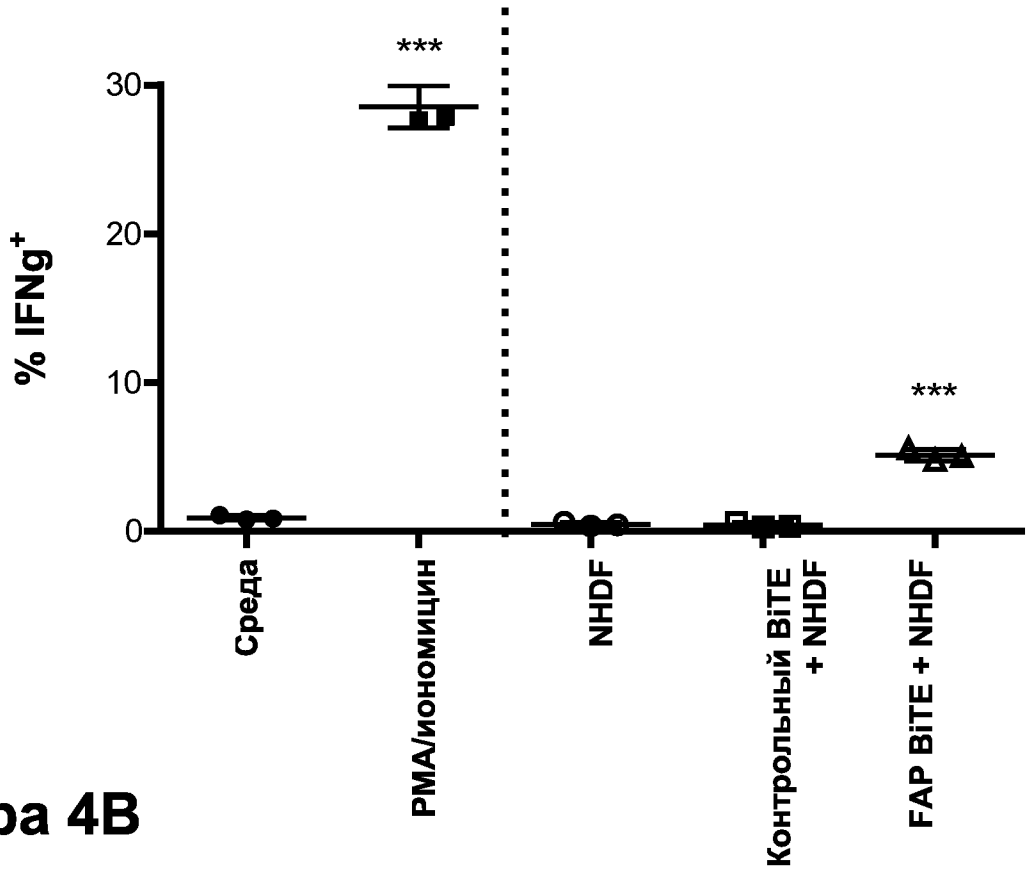

****
250
200
150
100
50
0
CD69 gMFI
αCD3
media
Control BiTE
FAP BiTE
NHDF
Control BiTE + NHDF
FAP BiTE + NHDF

Фигура 3B

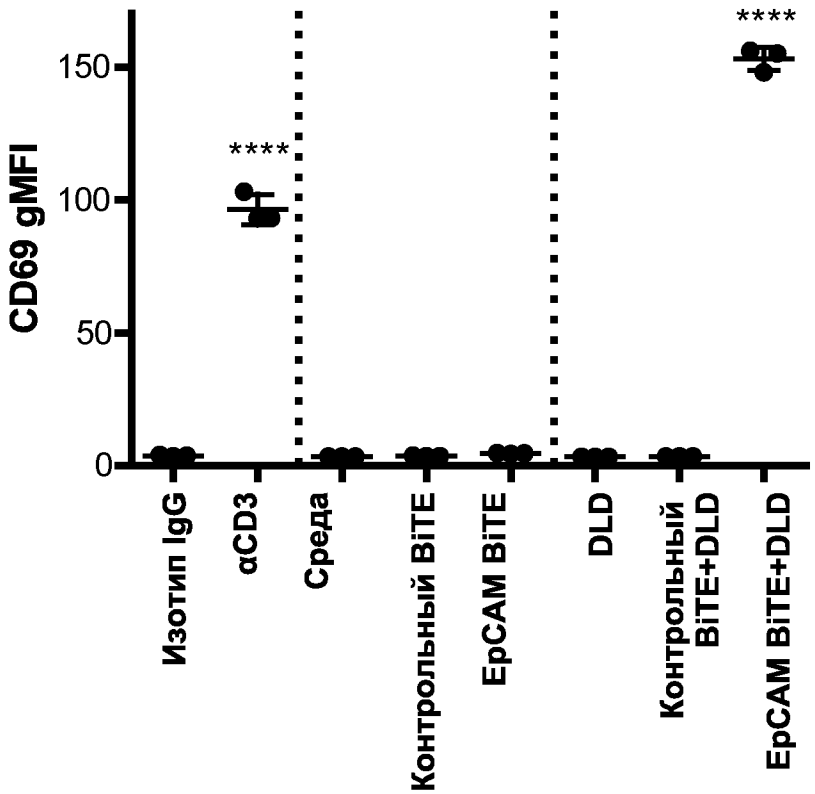

Среда
Контрольный BiTE
FAP BiTE
NHDF
Контрольный BiTE + NHDF
FAP BiTE + NHDF
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
FL2-H


****
CD25 gMFI
120
100
80
60
40
20
0
αCD3
Среда
Контрольный BiTE
FAP BiTE
NHDF
Контрольный BiTE + NHDF
FAP BiTE + NHDF

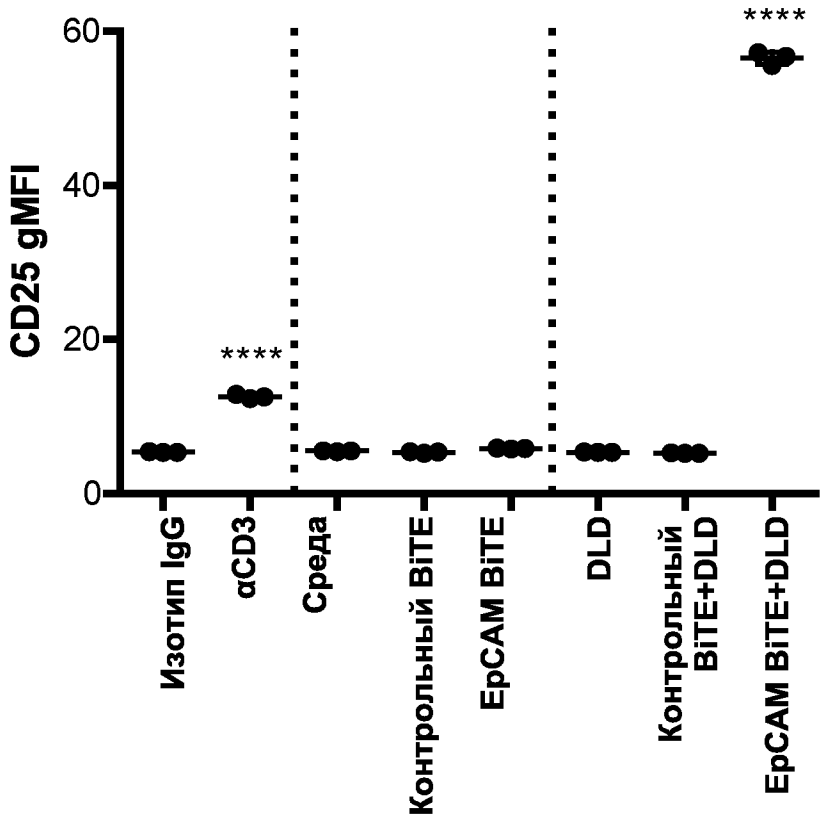
Фигура 4A



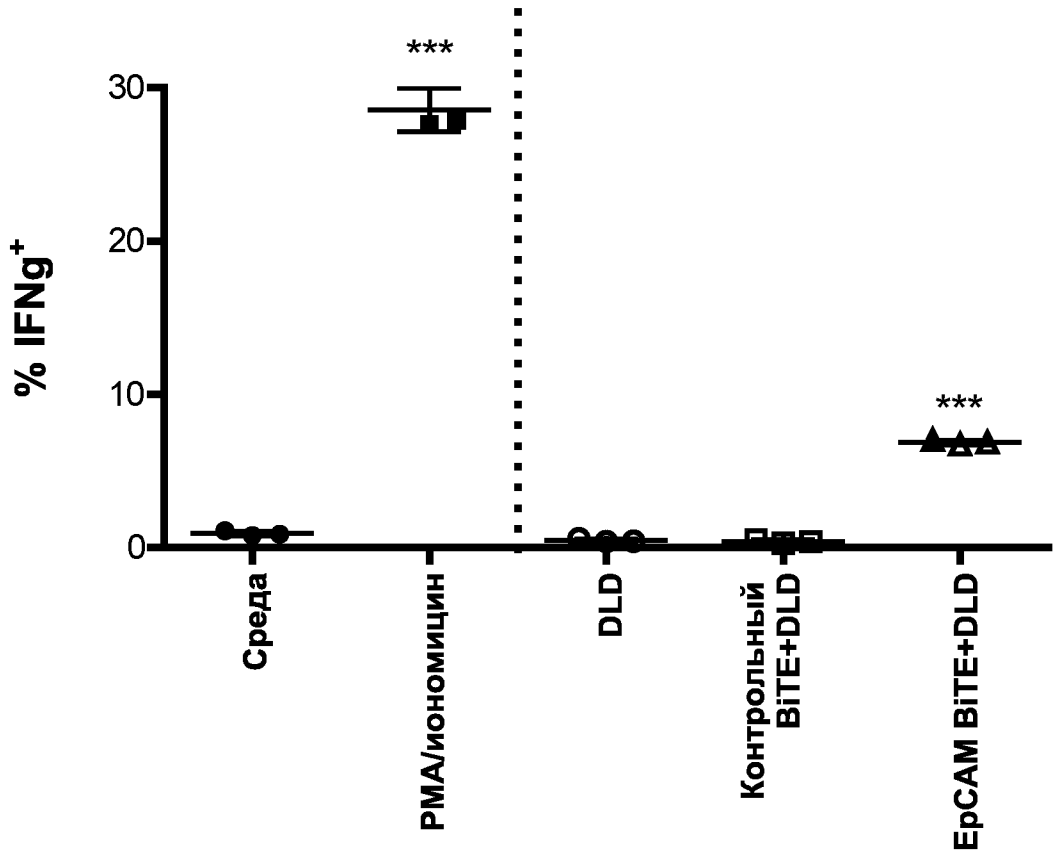
Фигура 4B



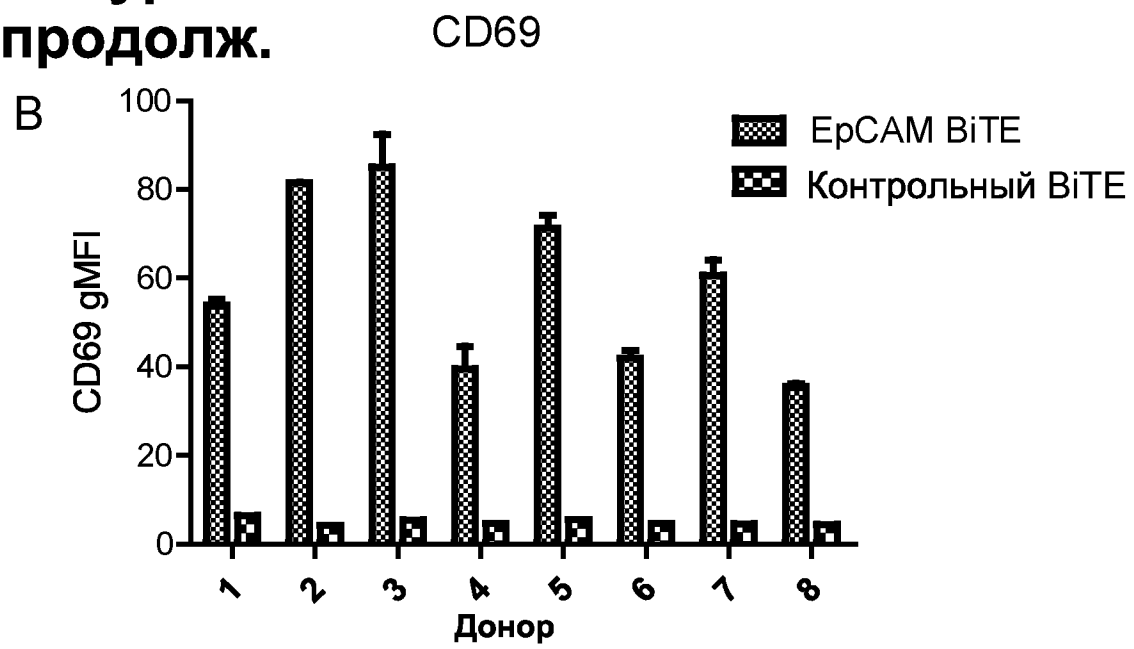
Фигура 4C

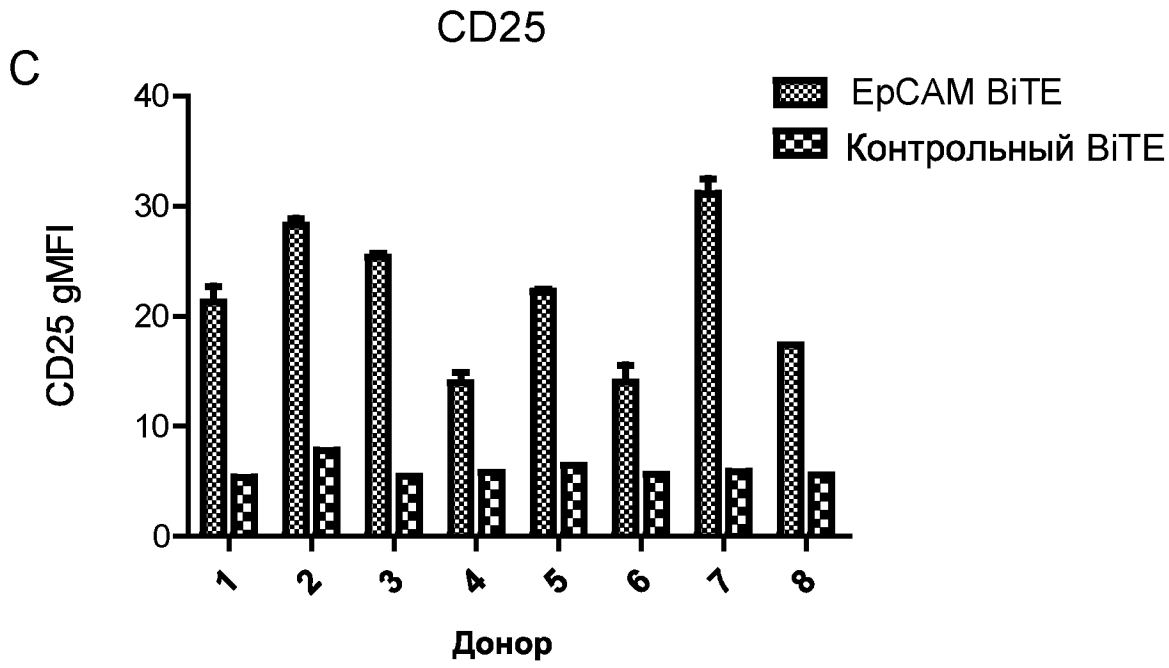


Фигура 5A

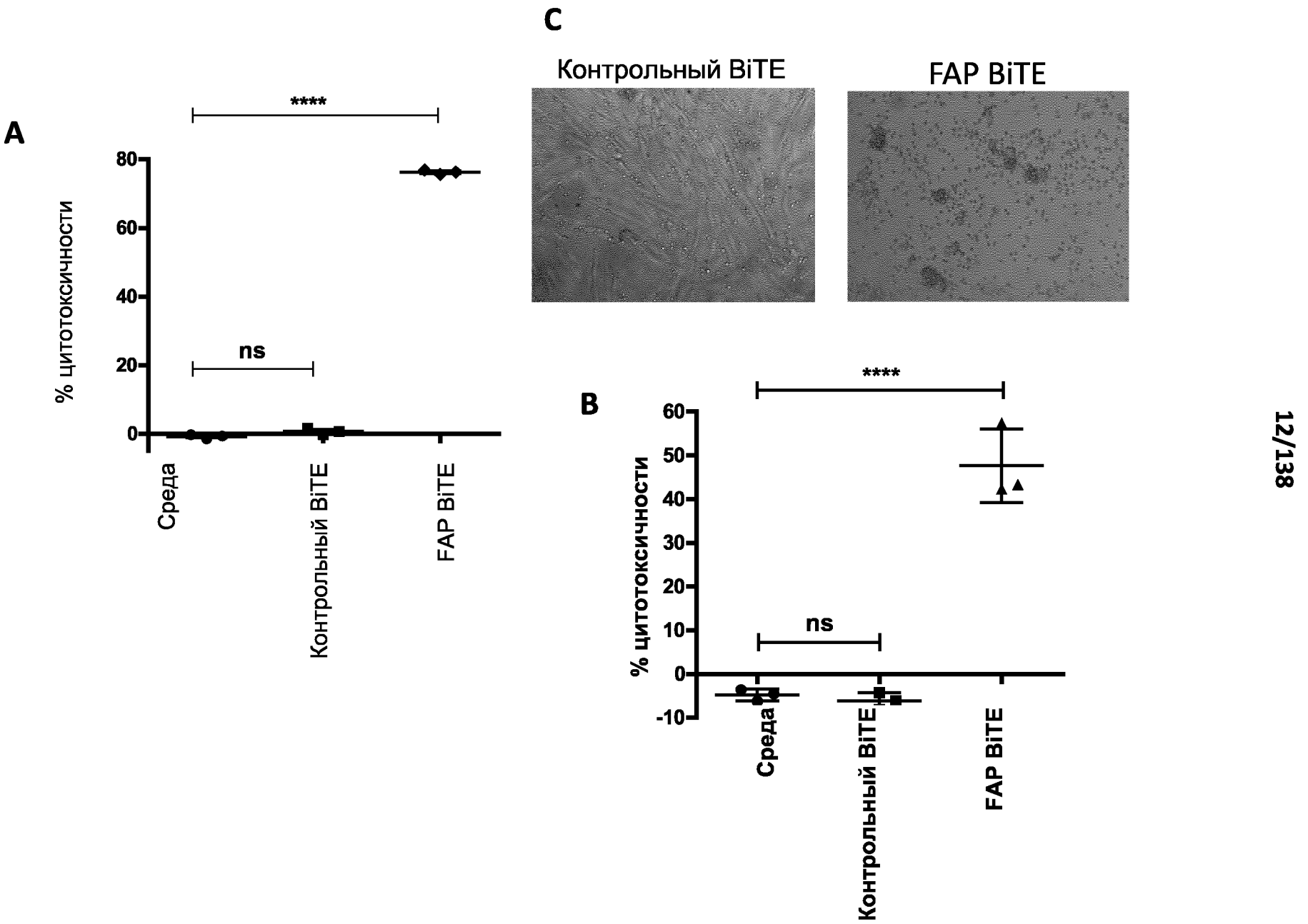


Фигура 5 продолж.

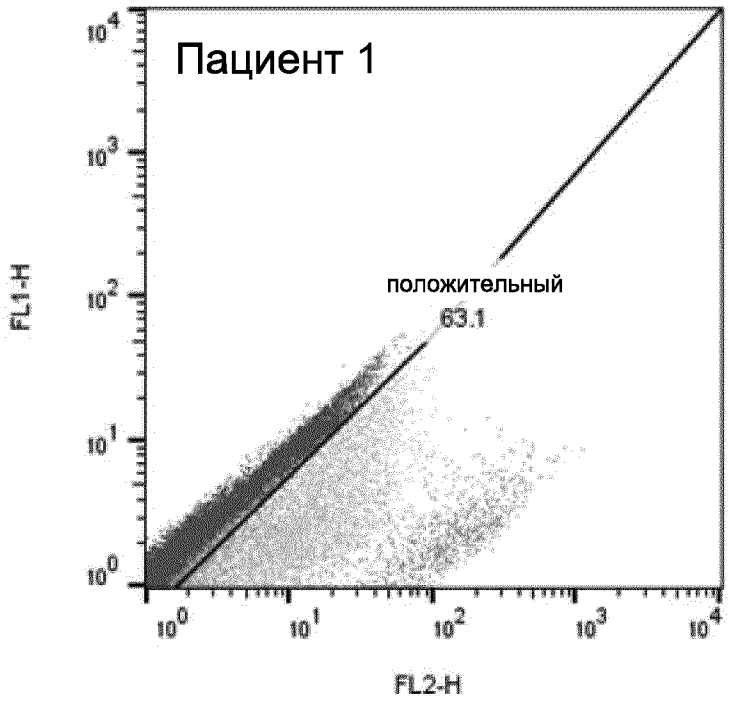




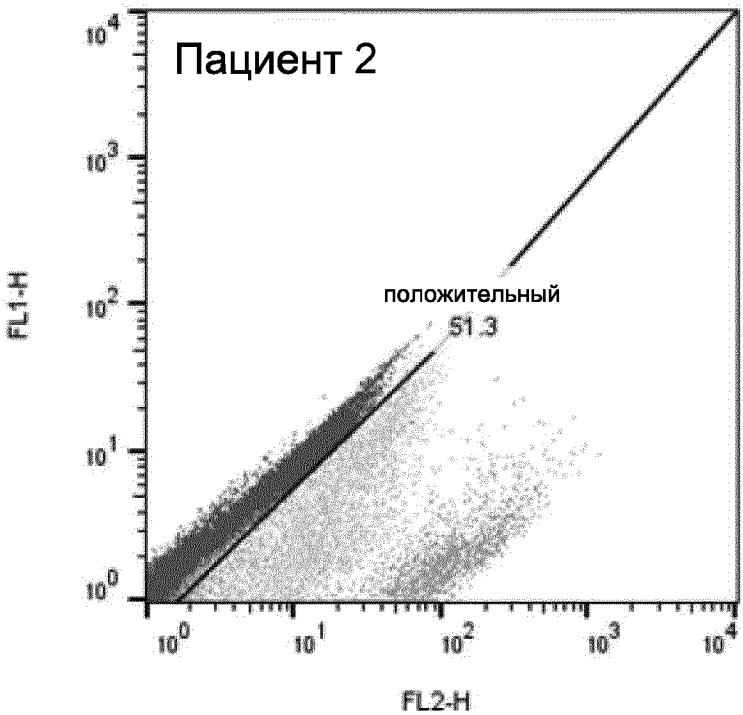
Фигура 6


A
****
ns
% цитотоксичности
80
60
40
20
0
Среда
Контрольный BiTE
FAP BiTE
C
Контрольный BiTE
FAP BiTE
B
****
ns
% цитотоксичности
60
50
40
30
20
10
0
-10
Среда
Контрольный BiTE
FAP BiTE

Фигура 7A

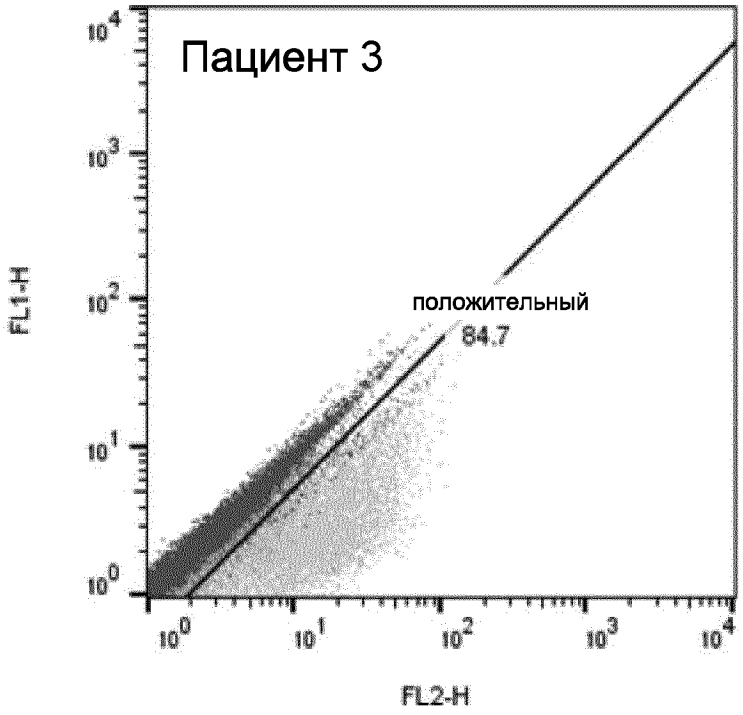


Название образца	Полож.: % от родит.
Неокрашенные	0.19
Изотип C	0.41
EpCAM BiTE	15.7
FAP BiTE	63.1

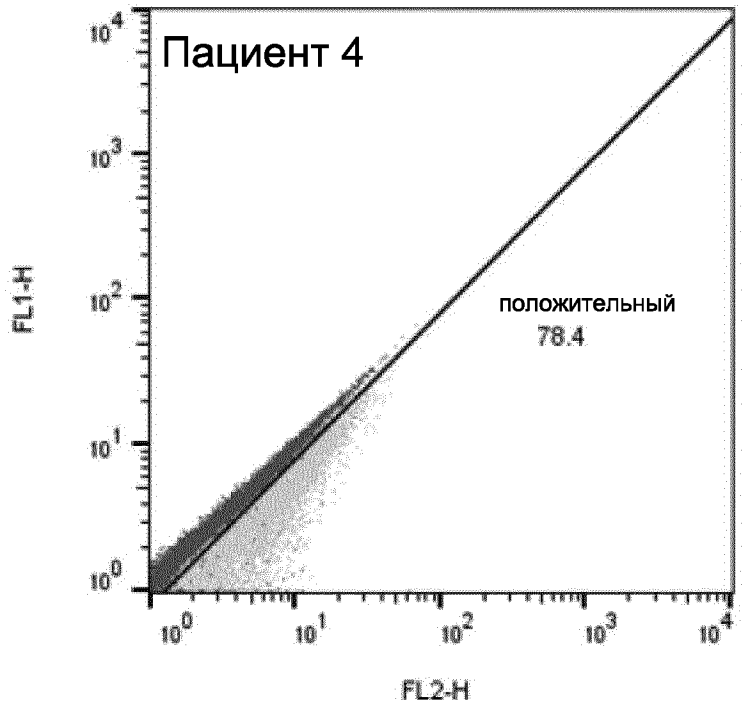


Название образца	Полож.: % от родит.
Неокрашенные	0.45
Изотип C	0.56
EpCAM BiTE	23.9
FAP BiTE	51.3

Фигура 7A продолж.

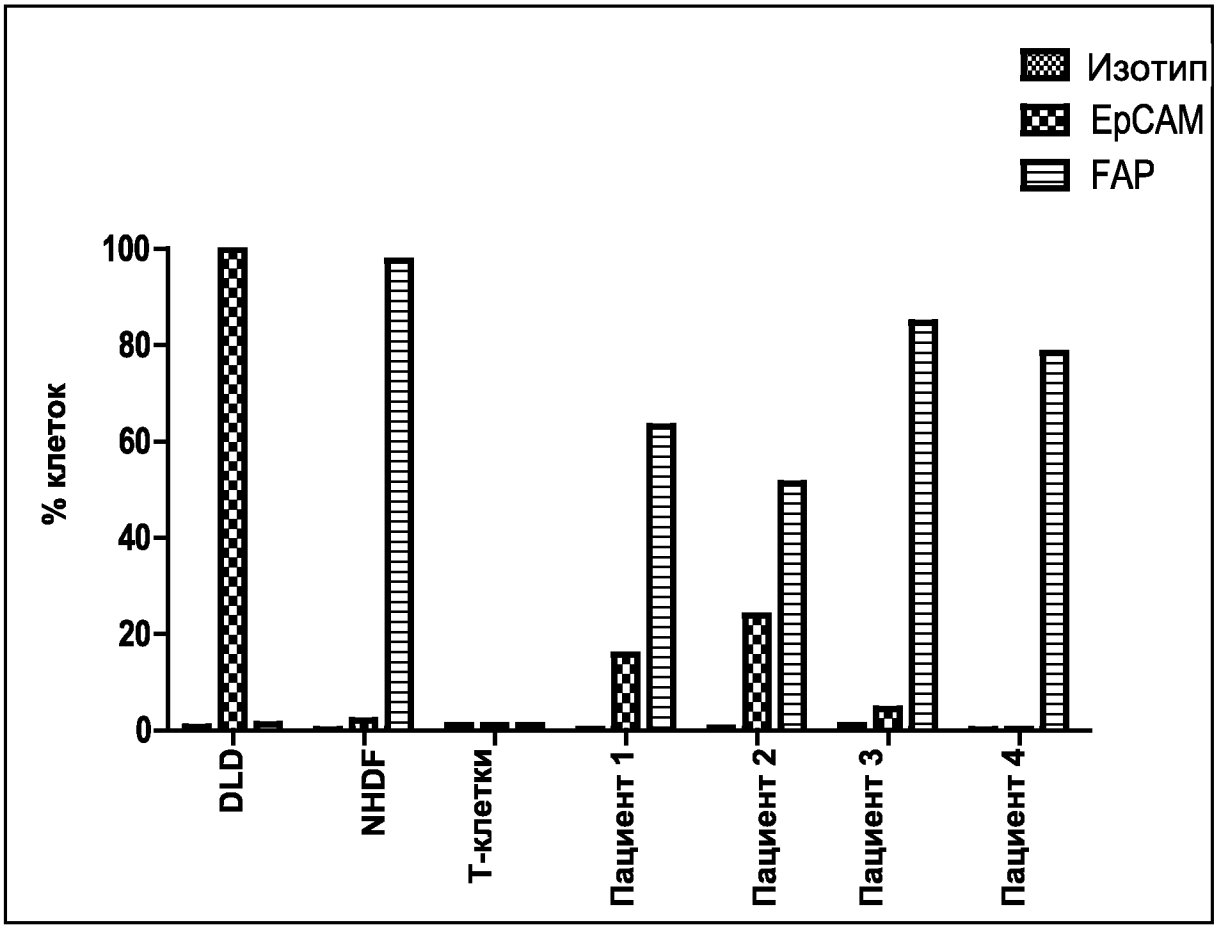


Название образца	Полож.: % от родит.
Неокрашенные	1.06
Изотип C	1.12
EpCAM BiTE	4.48
FAP BiTE	84.7

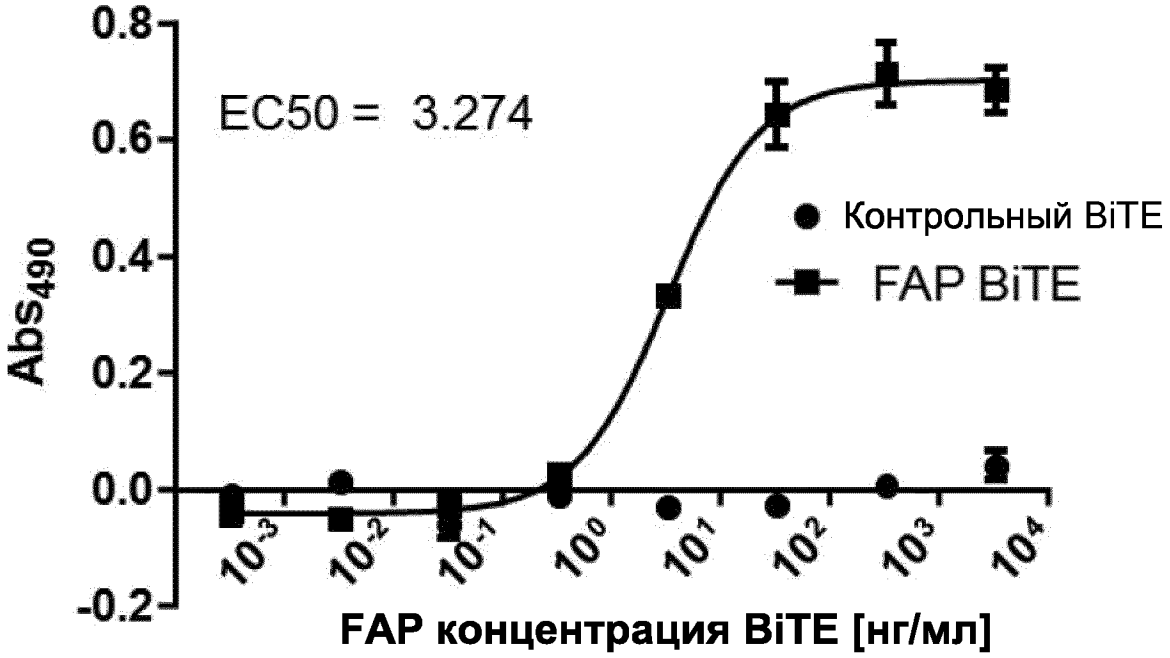


Название образца	Полож.: % от родит.
Неокрашенные	0.78
Изотип C	0.22
EpCAM BiTE	0.37
FAP BiTE	78.4

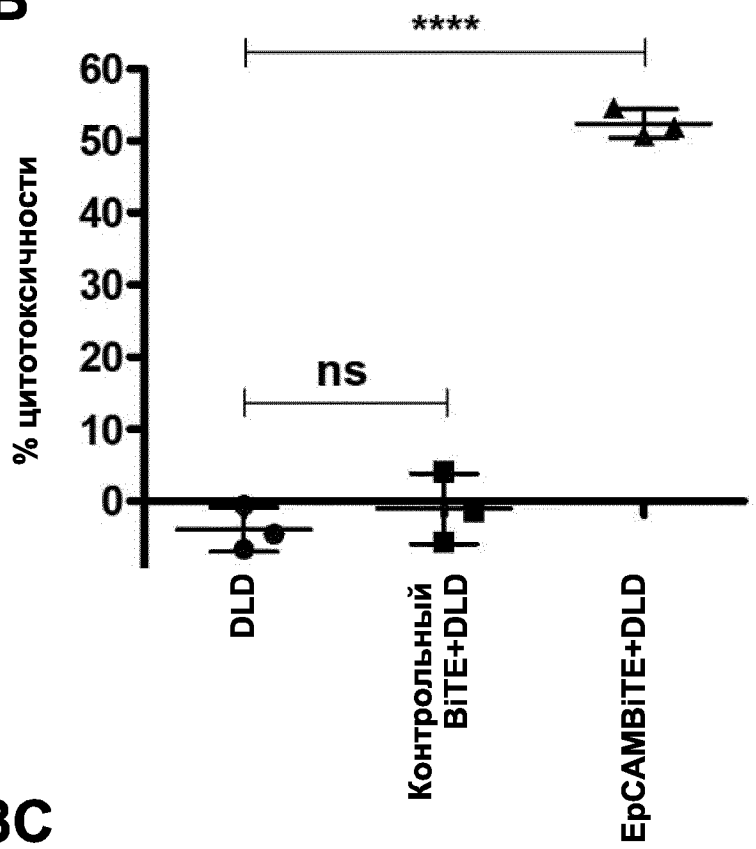
Фигура 7B



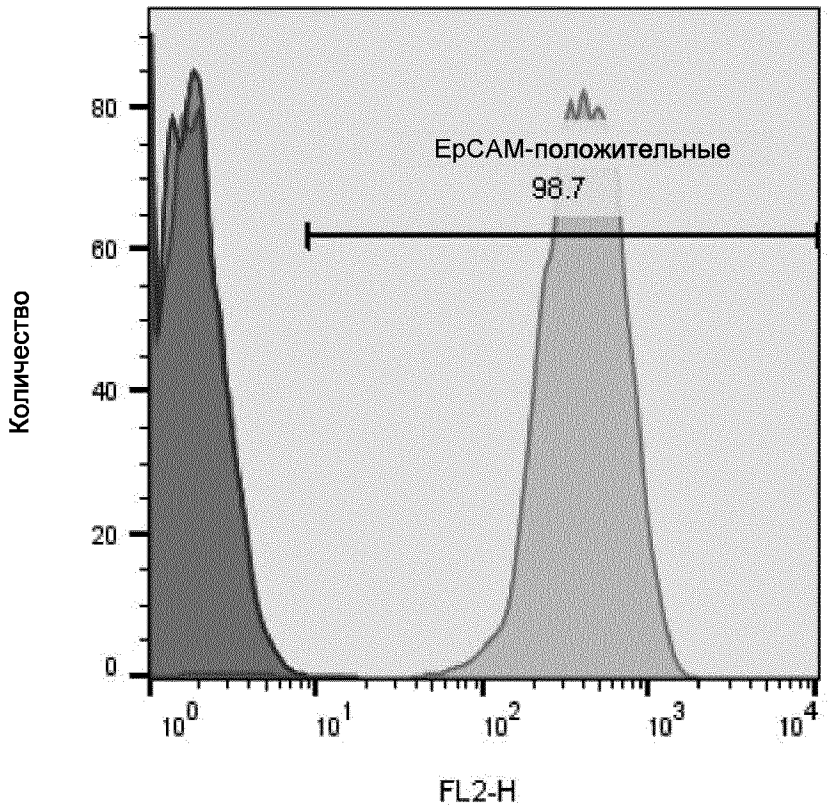
Фигура 8A



Фигура 8B

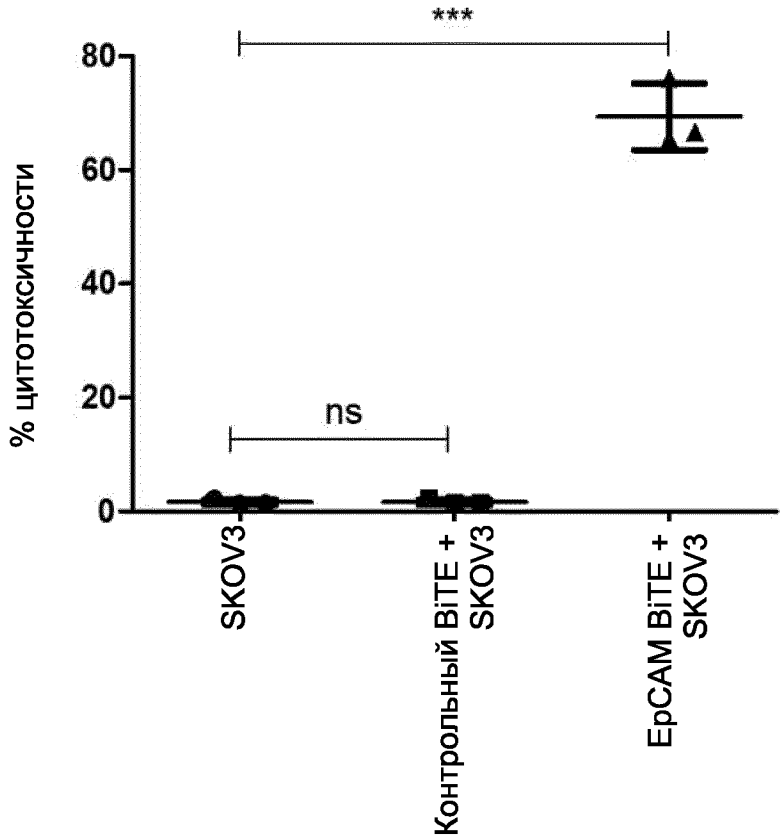


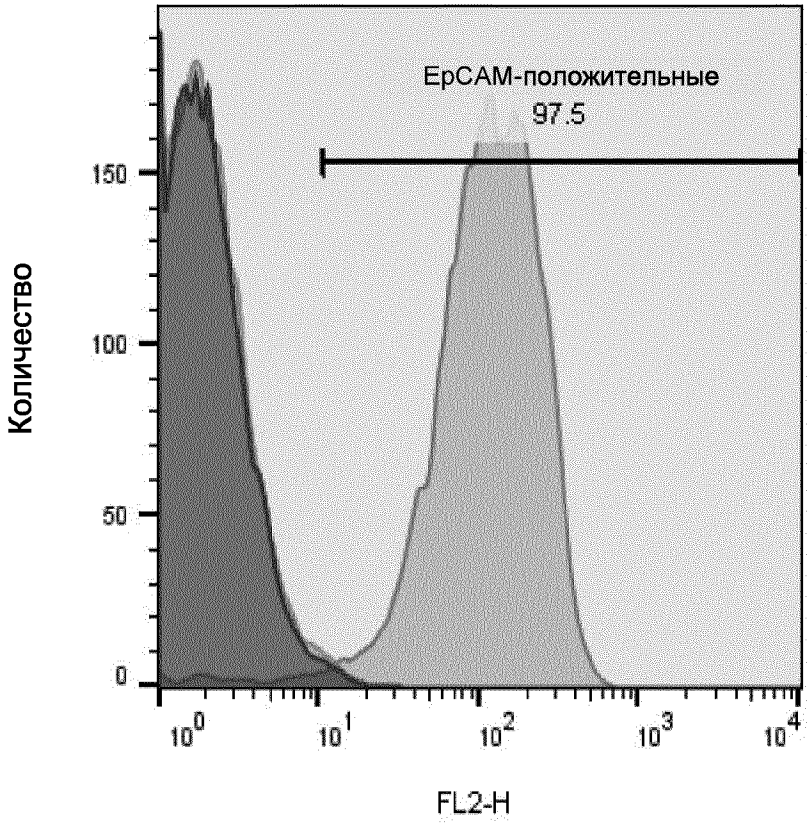
Фигура 8C



	Название образца	EpCAM-положит.: % от родит.	Среднее геометрическое: FL2-H
	[DLD неокраш. 021]	0.40	1.77
	[DLD iso.022]	0.36	1.81
	[DLD ep.023]	98.7	361

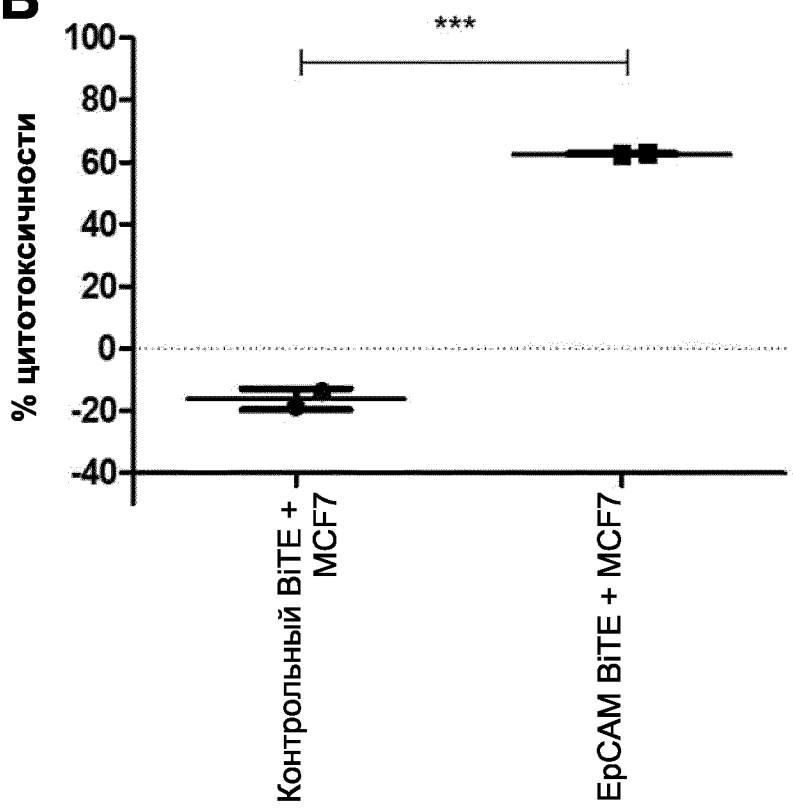
Фигура 9A

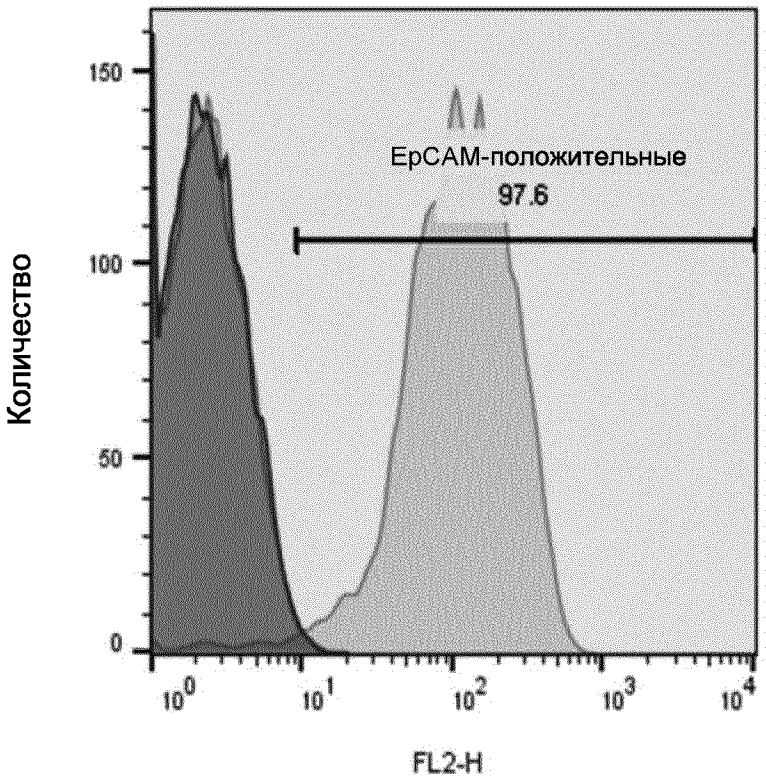




	Название образца	EpCAM-положит.: % от родит.	Средн. геометр.: FL2-H
	[Skov неокрашен.024]	1.48	1.99
	[Skov iso.025]	1.53	2.00
	[Skov ep.026]	97.5	103

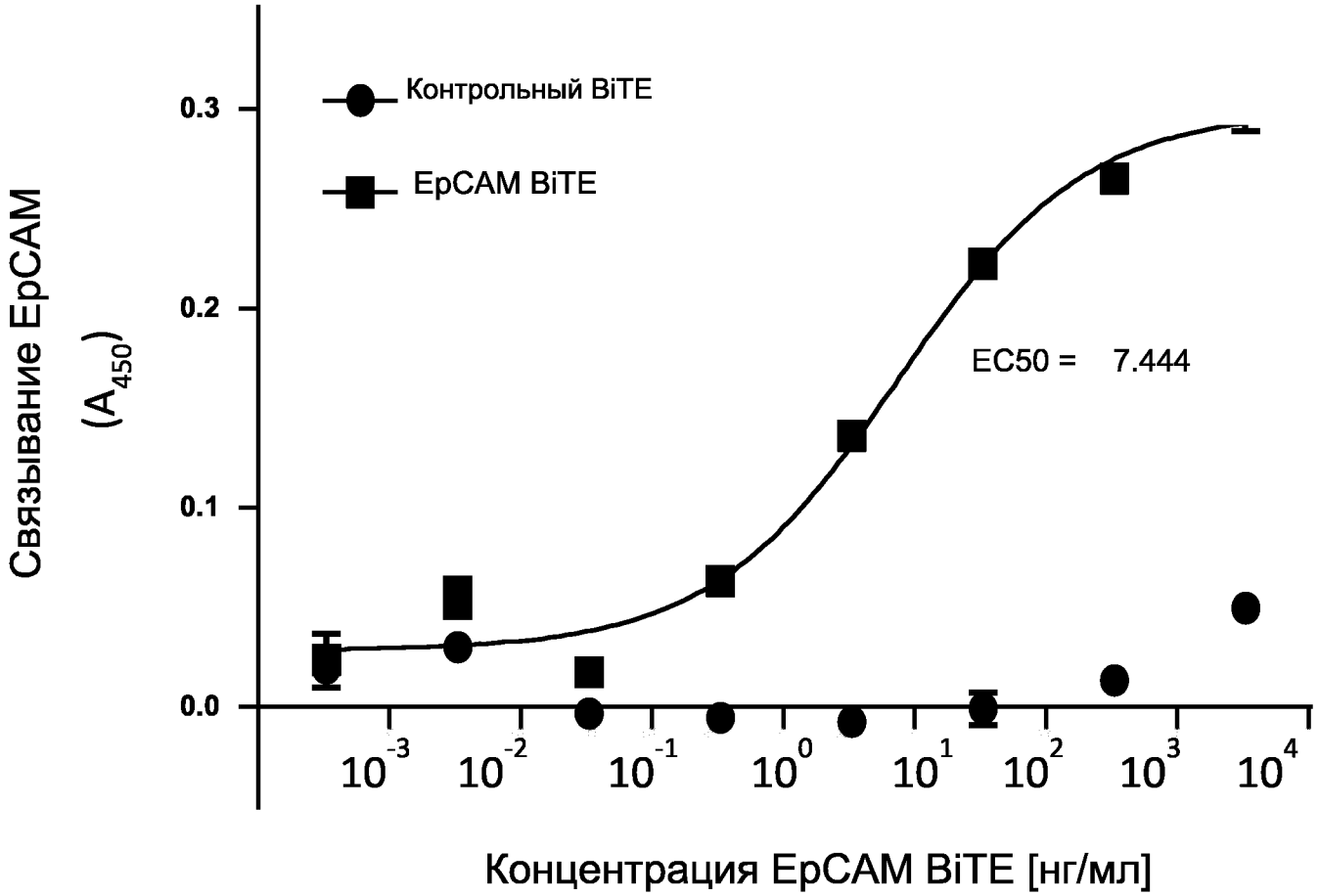
Фигура 9B



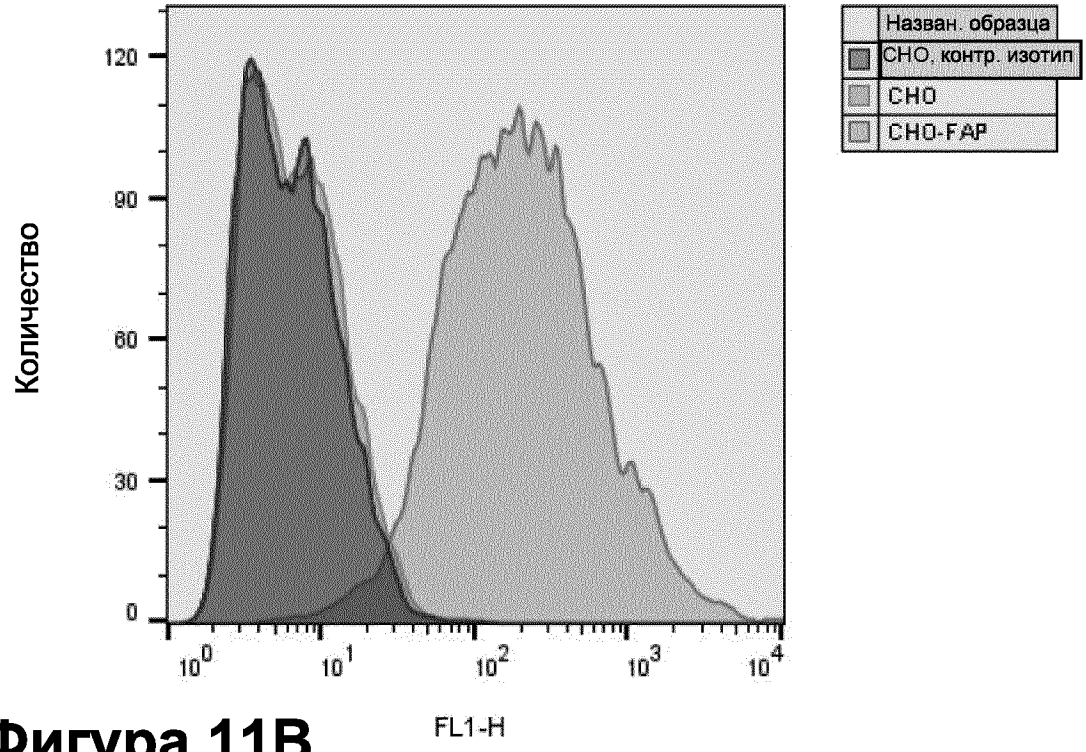


	Название образца	EpCAM-положит.: % от родит.	Средн. геом.: FL2-H
	[MCF7 неокрашен.018]	0.84	2.24
	[MCF7 iso.019]	0.86	2.21
	[MCF7 ep.020]	97.6	101

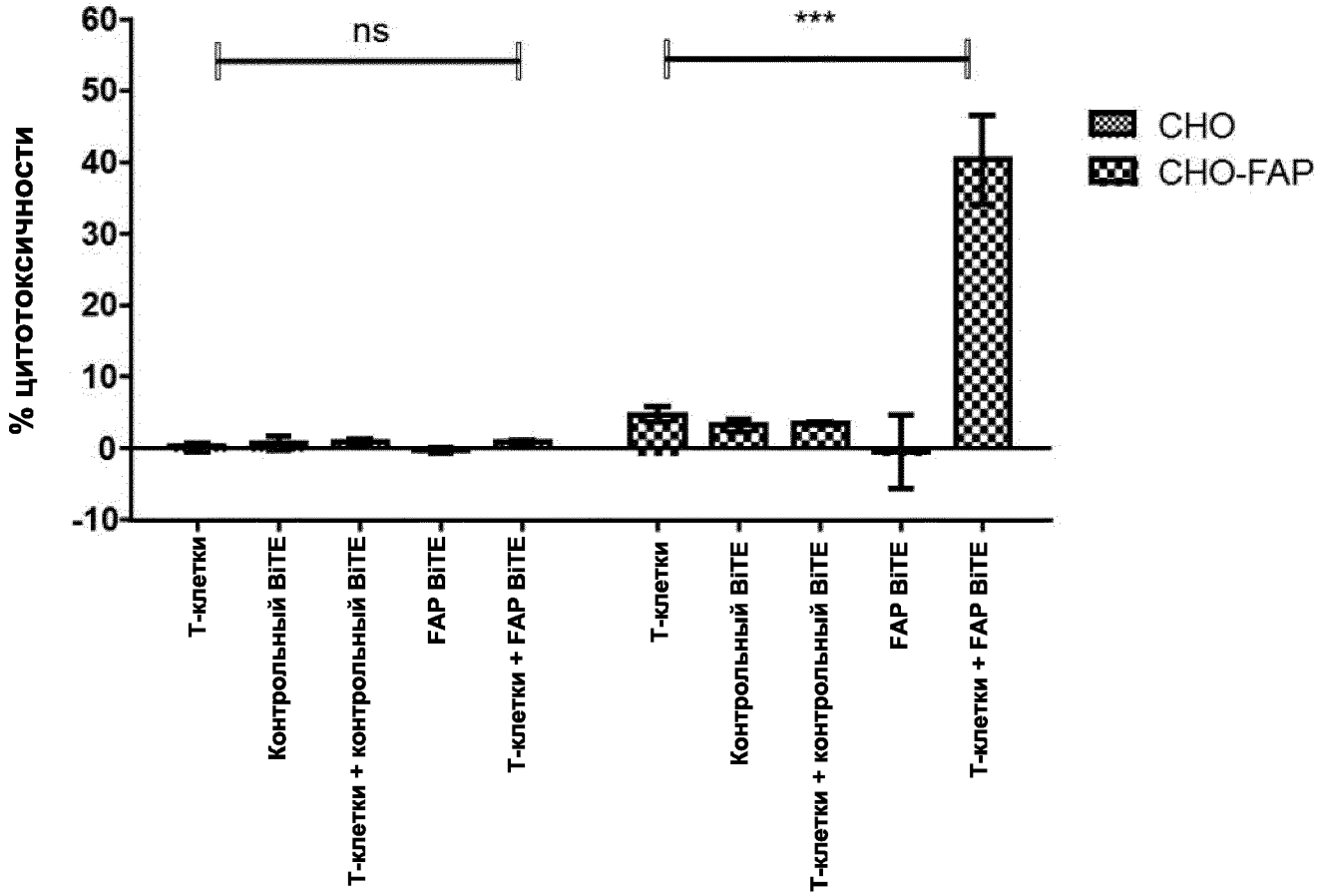
Фигура 10


Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EC50 = 7.444
Связывание EpCAM
(A_{450})
0.3
0.2
0.1
0.0
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
Концентрация EpCAM BiTE [нг/мл]

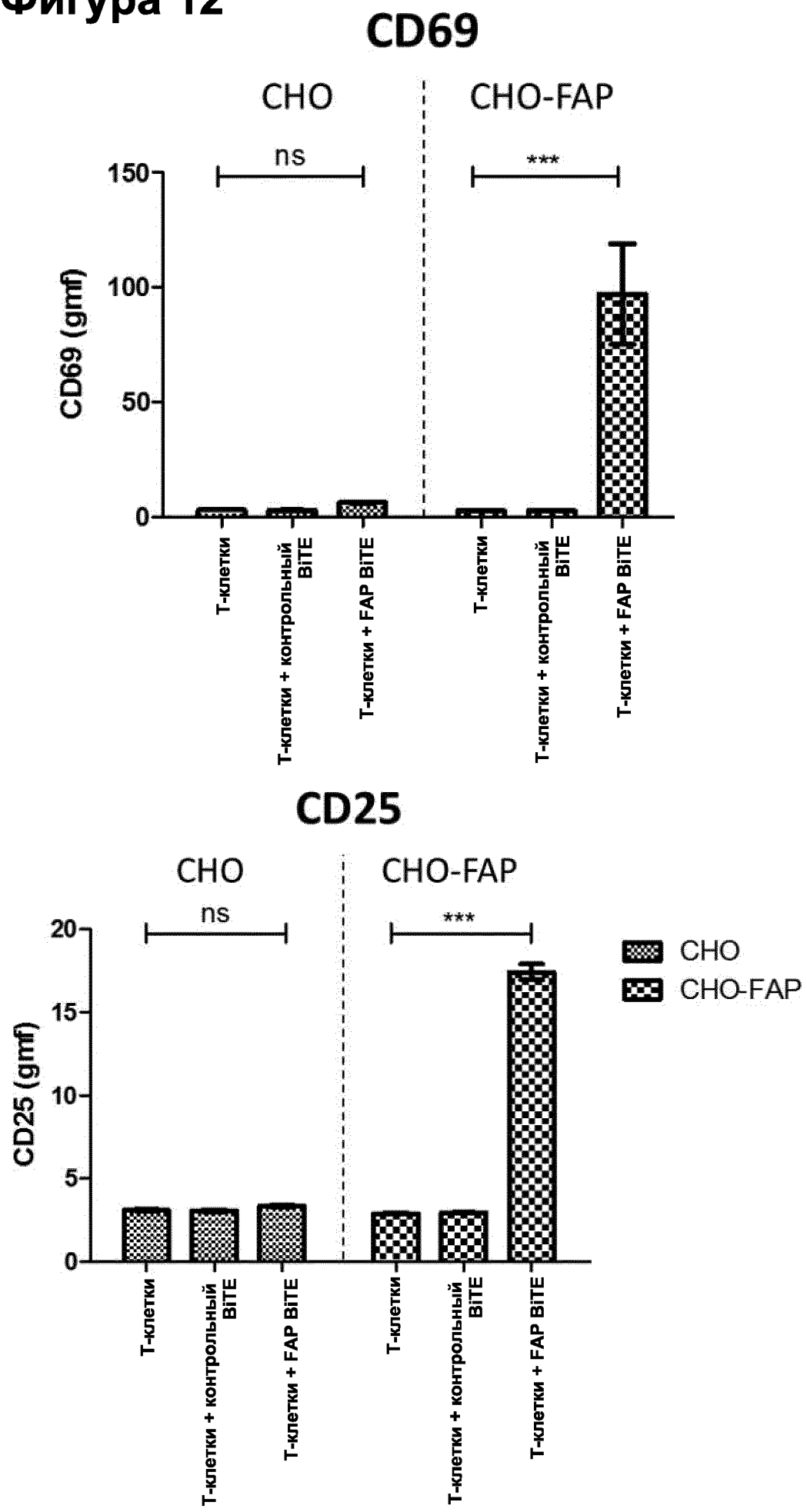
Фигура 11A



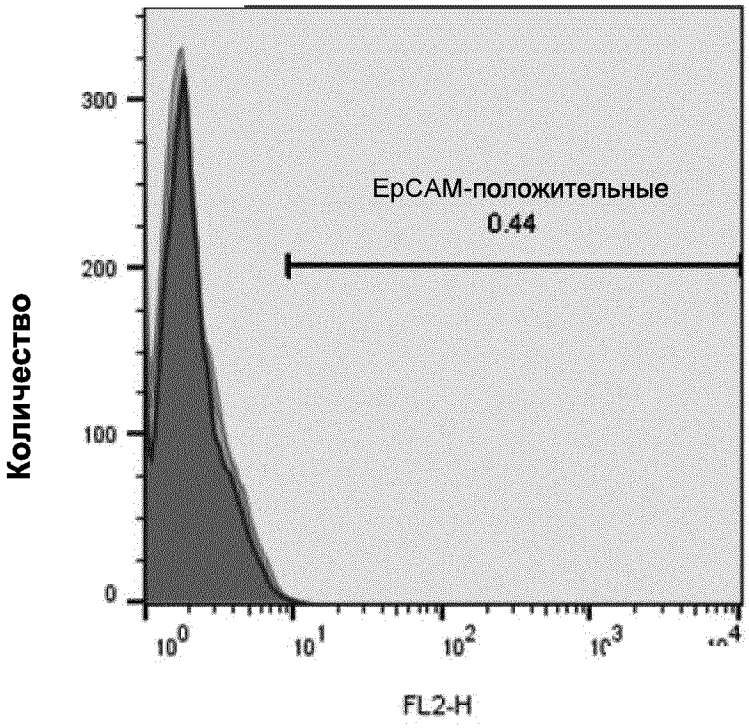
Фигура 11B



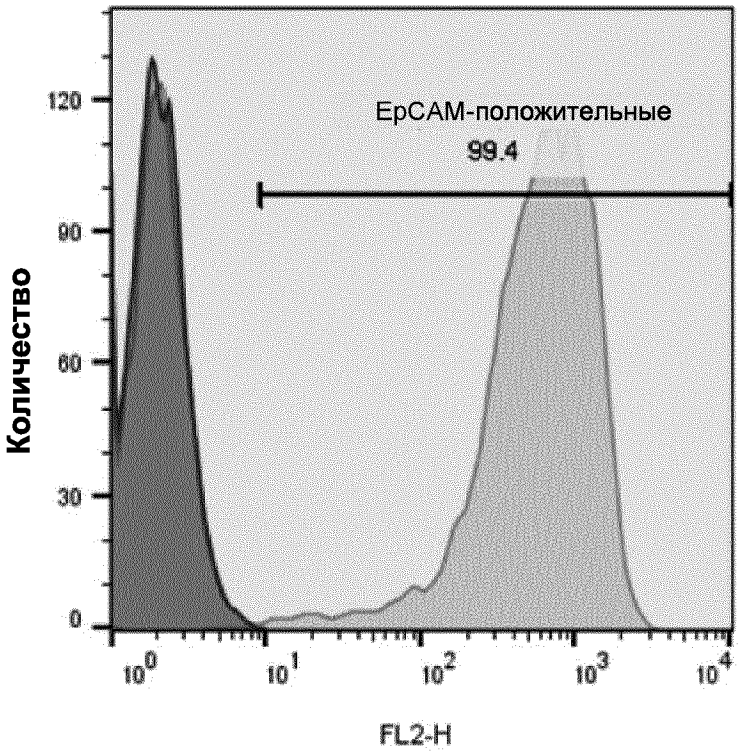
Фигура 12


CD69
CHO
CHO-FAP
ns
***
CD69 (gmf)
150
100
50
0
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + FAP BiTE
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + FAP BiTE
CD25
CHO
CHO-FAP
ns
***
CD25 (gmf)
20
15
10
5
0
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + FAP BiTE
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + FAP BiTE
CHO
CHO-FAP

Фигура 13A

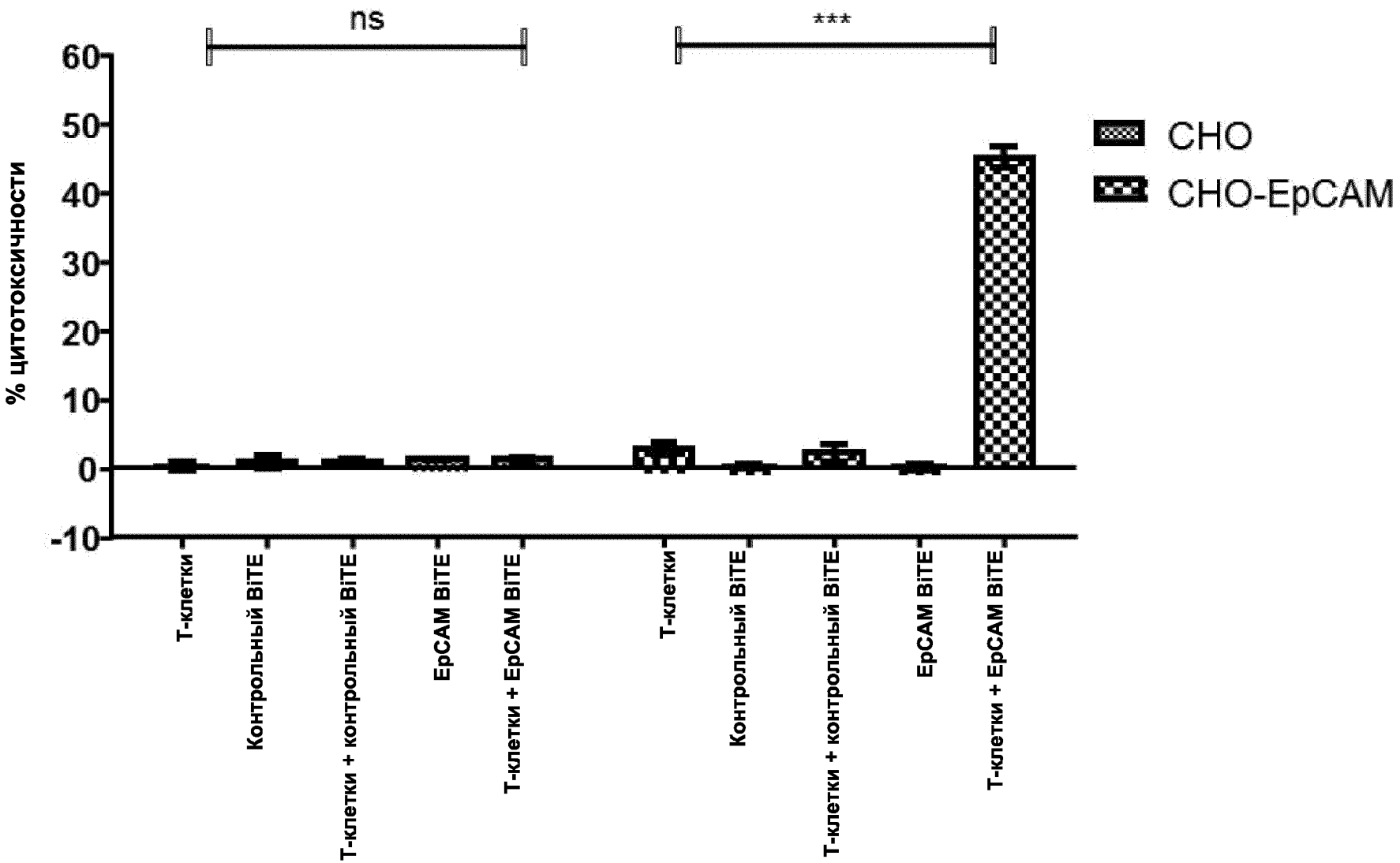


	Название образца	EpCAM-положит.: % от родит.	Средн. геометр.: FL2-H
☐	[CHO неокраш. 036]	0.38	2.06
☐	[CHO iso.037]	0.42	2.08
☐	[CHO ep.038]	0.44	2.02

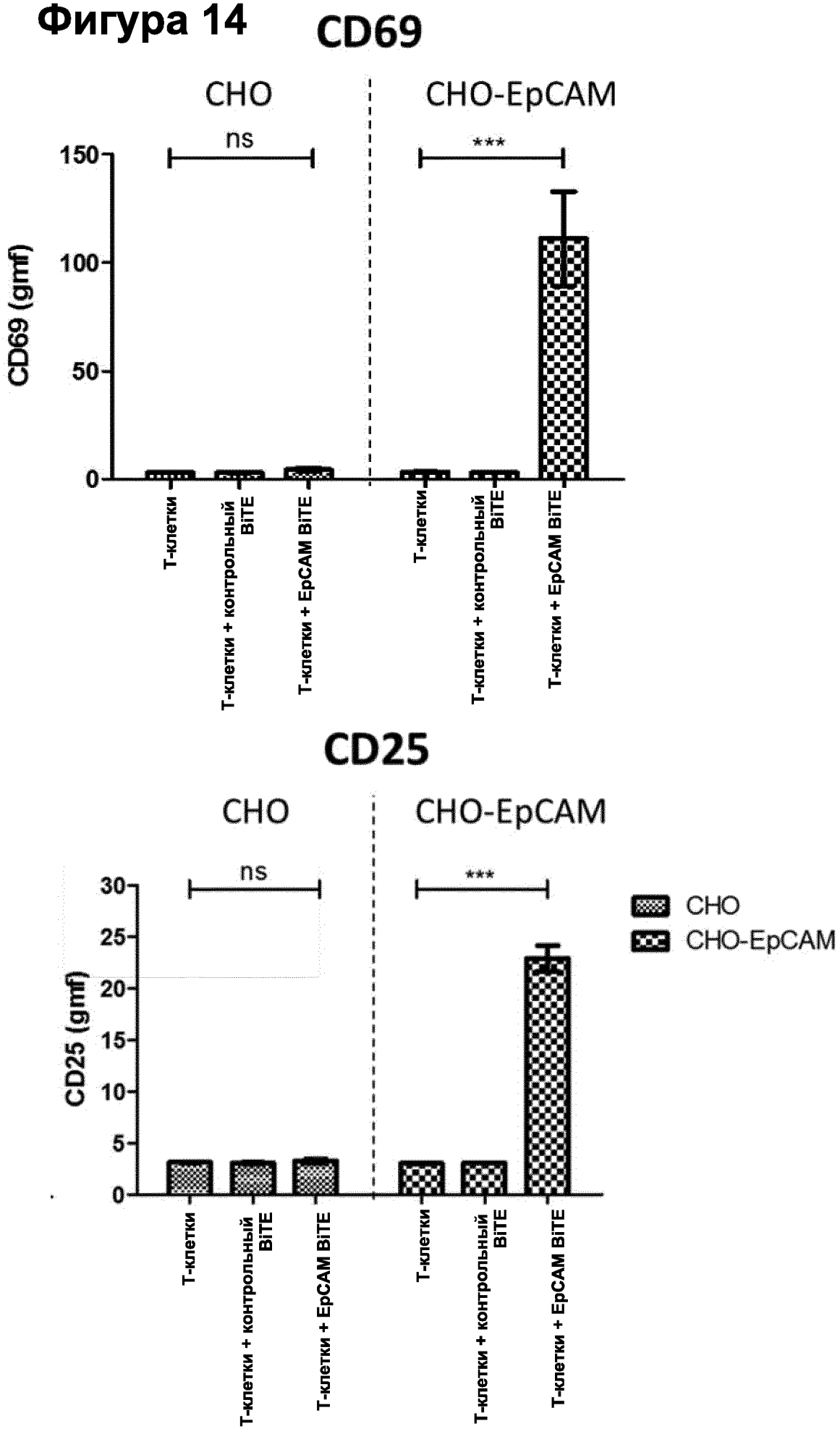


	Название образца	EpCAM-положит.: % от родит.	Среднее геометрич.: FL2-H
☐	[CHO неокрашенные 039]	0.093	2.03
☐	[CHO-epcam iso.040]	0.15	2.05
☐	[CHO-epcam ep.041]	99.4	513

Фигура 13B

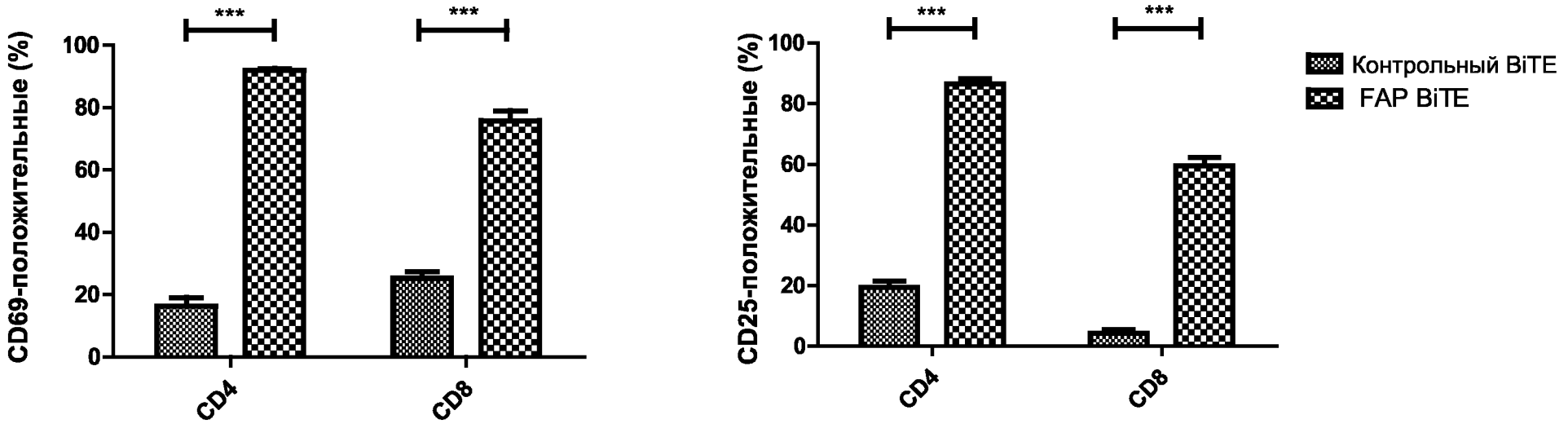

ns
***
% цитотоксичности
60
50
40
30
20
10
0
-10
CHO
CHO-EpCAM
Т-клетки
Контрольный BiTE
Т-клетки + контрольный BiTE
EpCAM BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE
Т-клетки
Контрольный BiTE
Т-клетки + контрольный BiTE
EpCAM BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE

Фигура 14

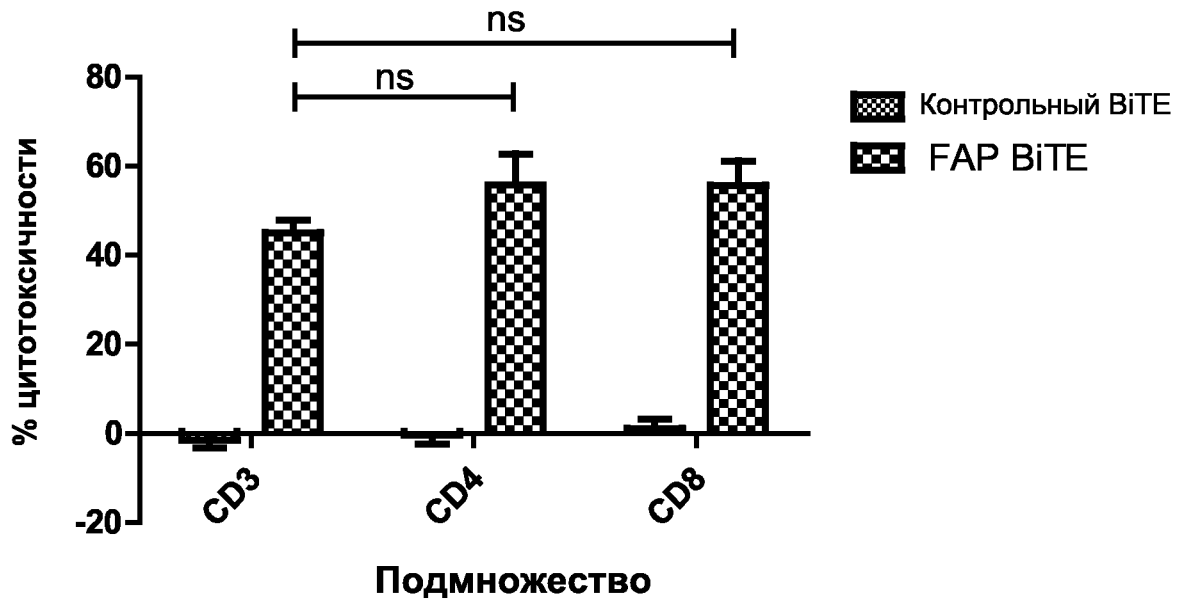

CD69
CHO
CHO-EpCAM
ns
***
150
100
50
0
CD69 (gmf)
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE
CD25
CHO
CHO-EpCAM
ns
***
30
25
20
15
10
5
0
CD25 (gmf)
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE
Т-клетки
Т-клетки + контрольный BiTE
Т-клетки + EpCAM BiTE
CHO
CHO-EpCAM

Фигура 15

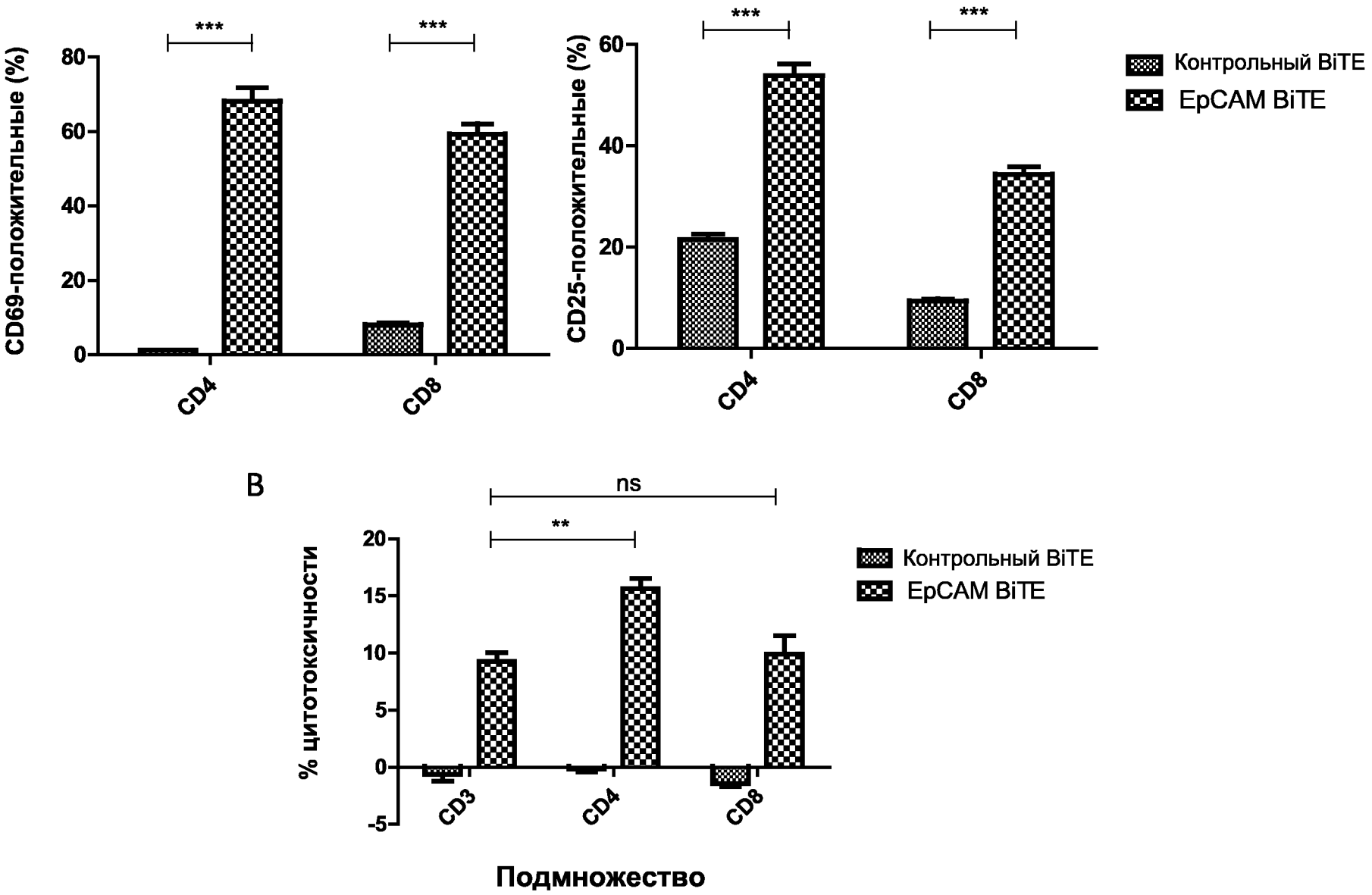
A


***
***
CD69-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
CD4
CD8
***
***
CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
CD4
CD8
Контрольный BiTE
FAP BiTE

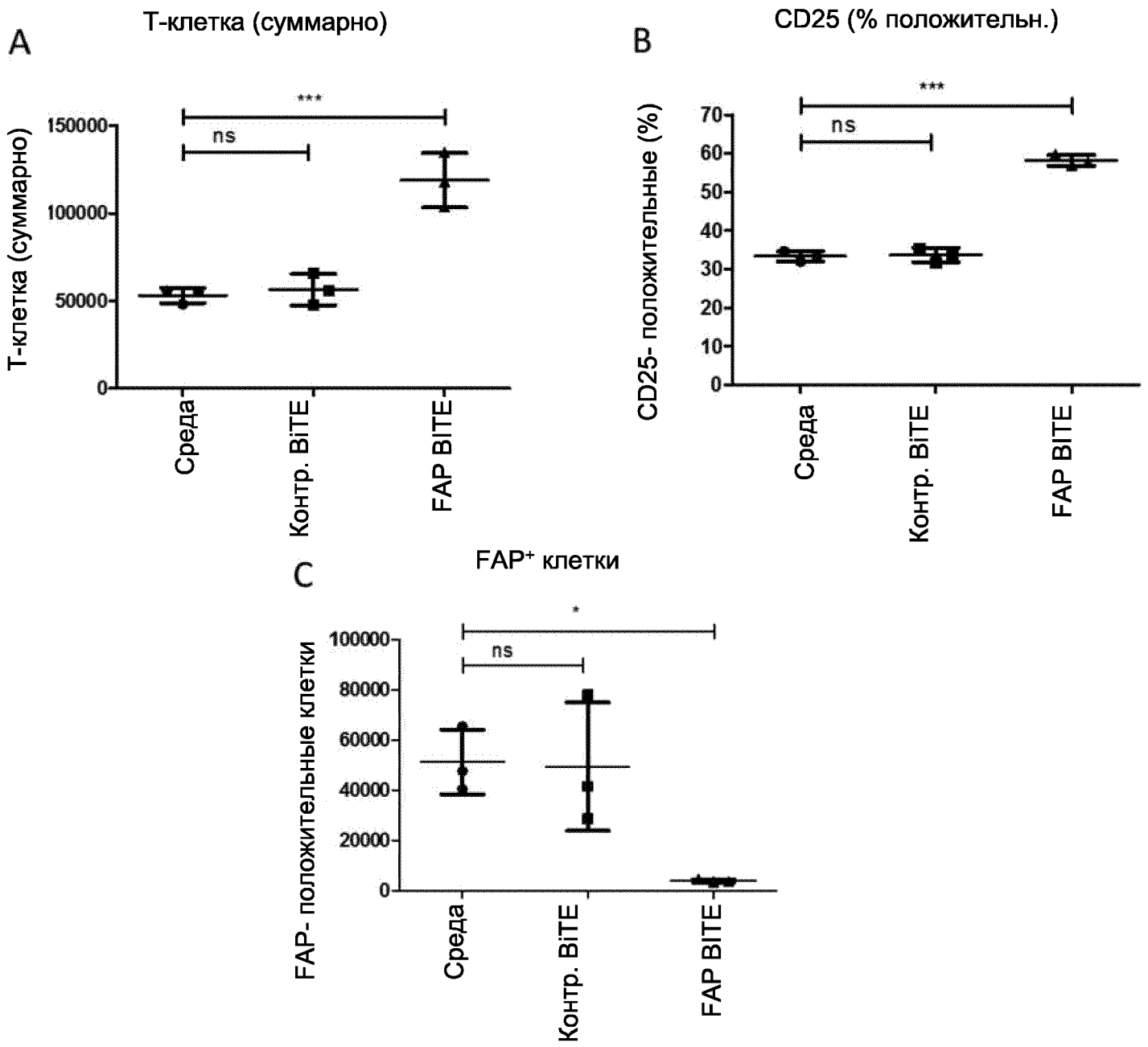
B


ns
ns
% цитотоксичности
80
60
40
20
0
-20
CD3
CD4
CD8
Подмножество
Контрольный BiTE
FAP BiTE

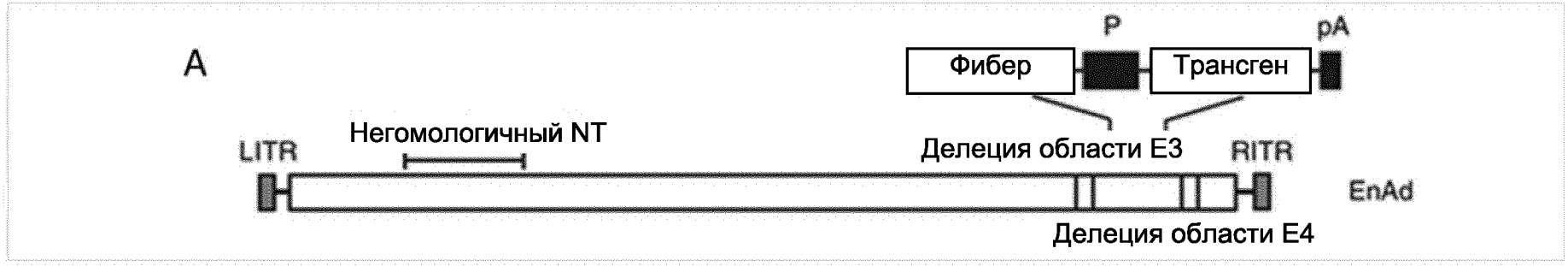
Фигура 16

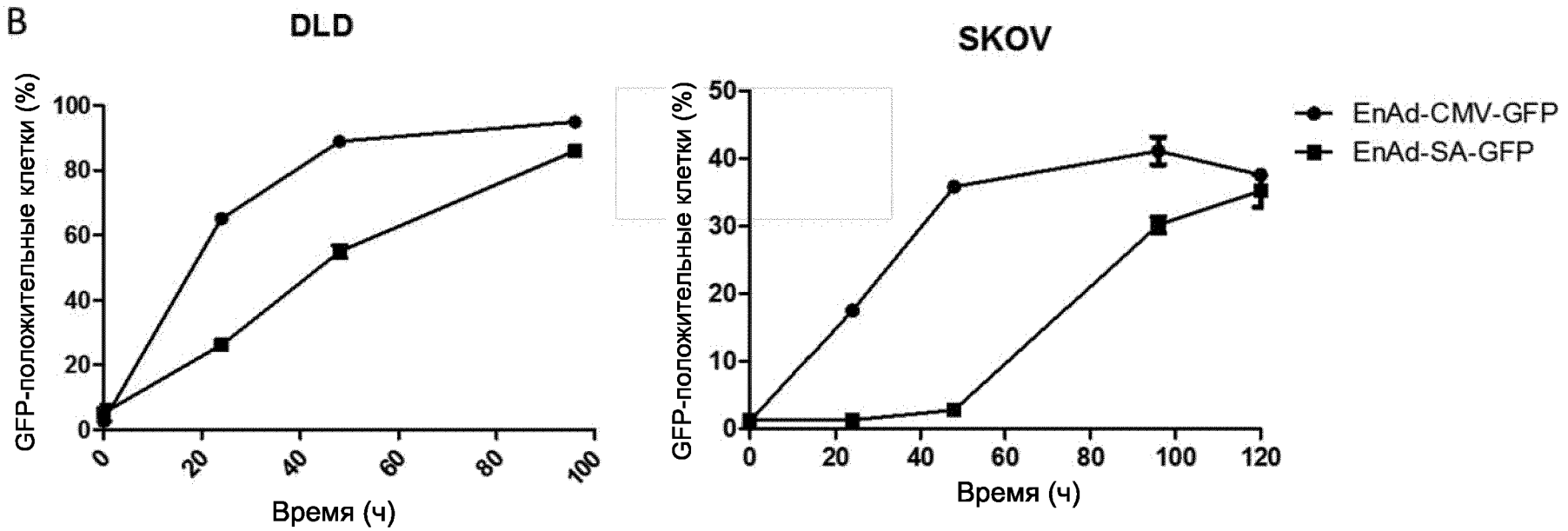

A
CD69-положительные (%)
80
60
40
20
0
***
***
CD4
CD8
CD25-положительные (%)
60
40
20
0
***
***
CD4
CD8
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
B
% цитотоксичности
20
15
10
5
0
-5
ns
**
CD3
CD4
CD8
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
Подмножество

Фигура 17

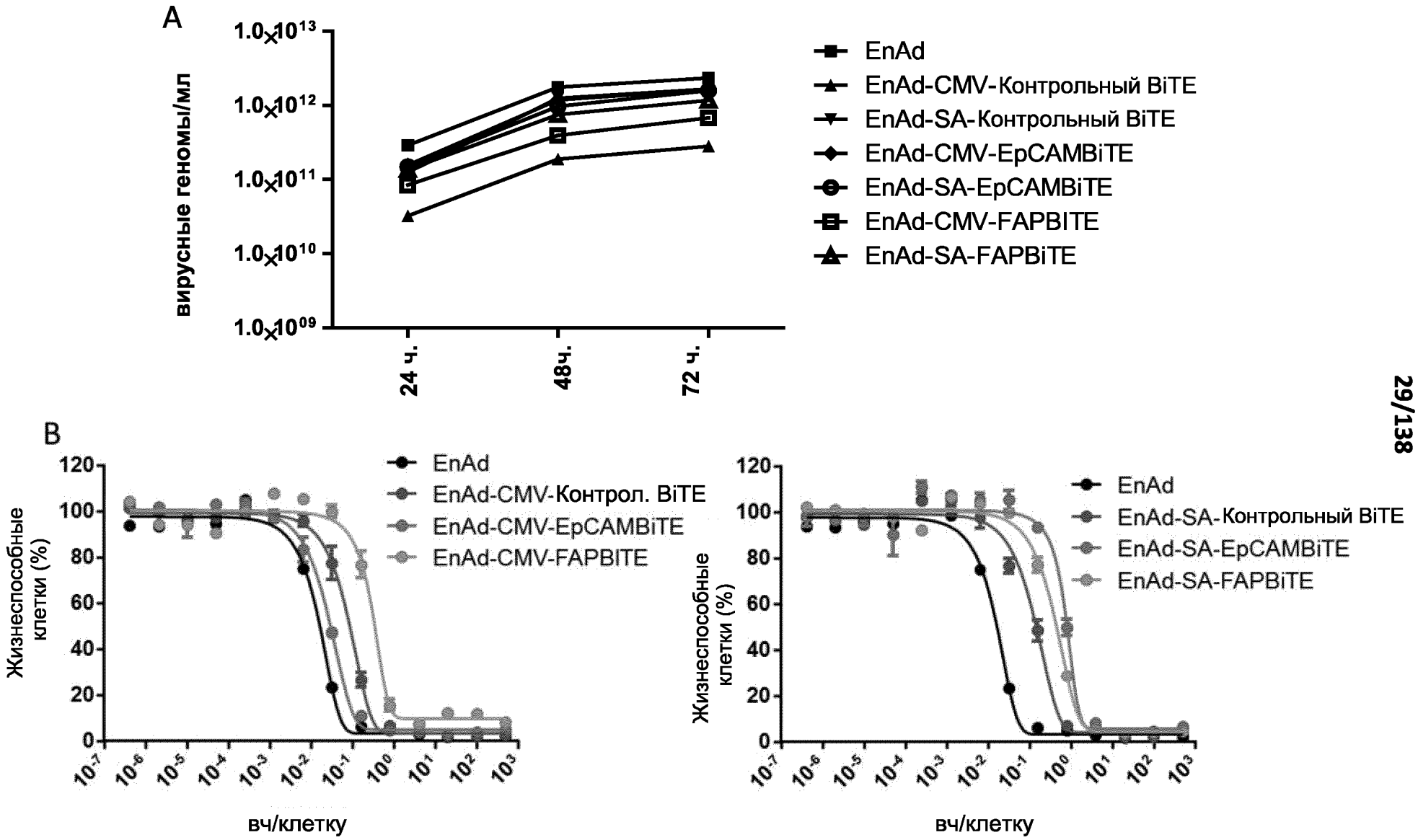

A
Т-клетка (суммарно)
Т-клетка (суммарно)
150000
100000
50000
0
***
ns
Среда
Контр. BiTE
FAP BITE
B
CD25 (% положительн.)
CD25- положительные (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
***
ns
Среда
Контр. BiTE
FAP BITE
C
FAP+ клетки
FAP- положительные клетки
100000
80000
60000
40000
20000
0
*
ns
Среда
Контр. BiTE
FAP BITE

Фигура 18

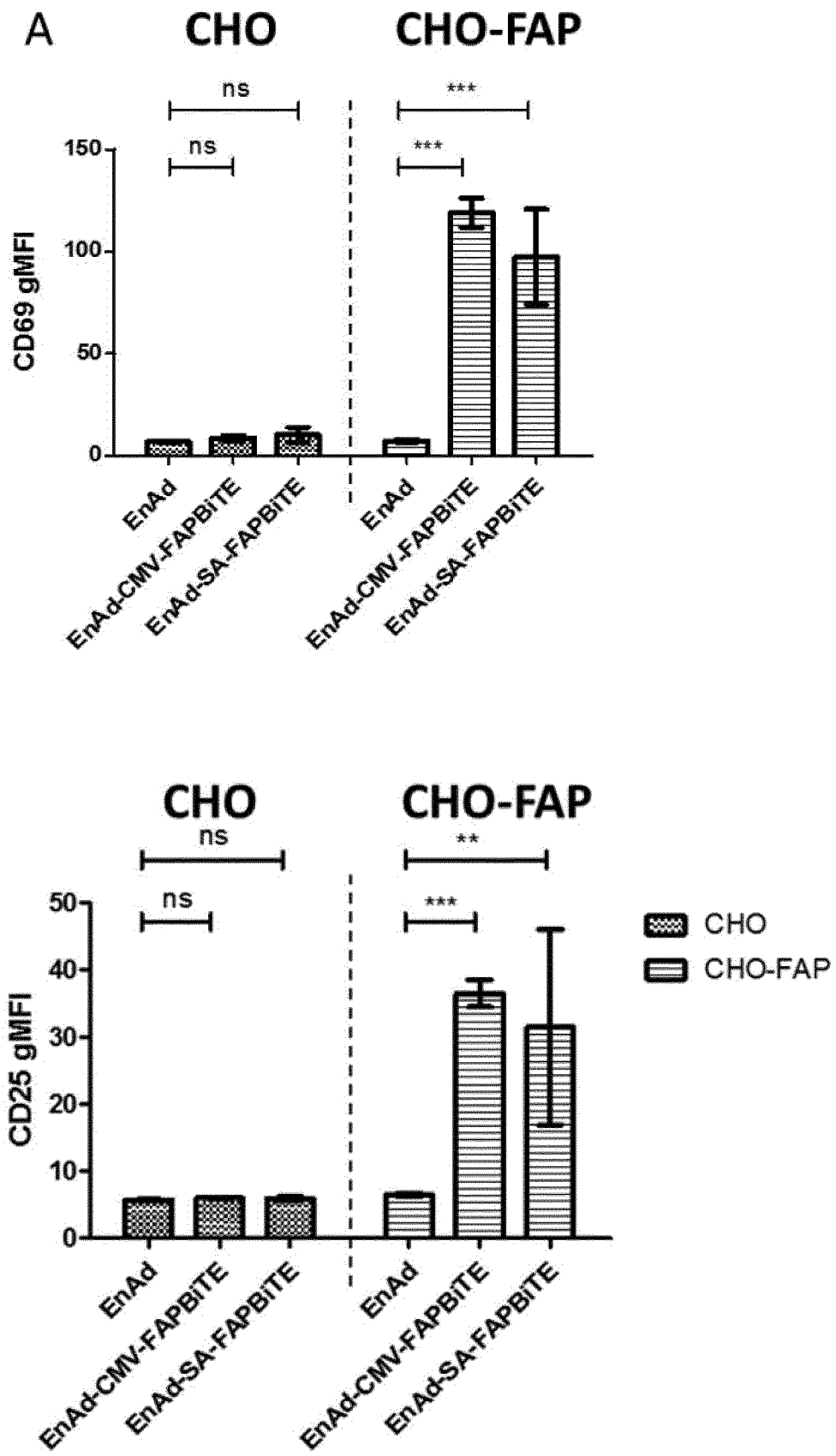

A
P
pA
Фибер
Трансген
Негомологичный NT
LITR
Делеция области E3
RITR
EnAd
Делеция области E4


B
DLD
SKOV
GFP-положительные клетки (%)
Время (ч)
EnAd-CMV-GFP
EnAd-SA-GFP

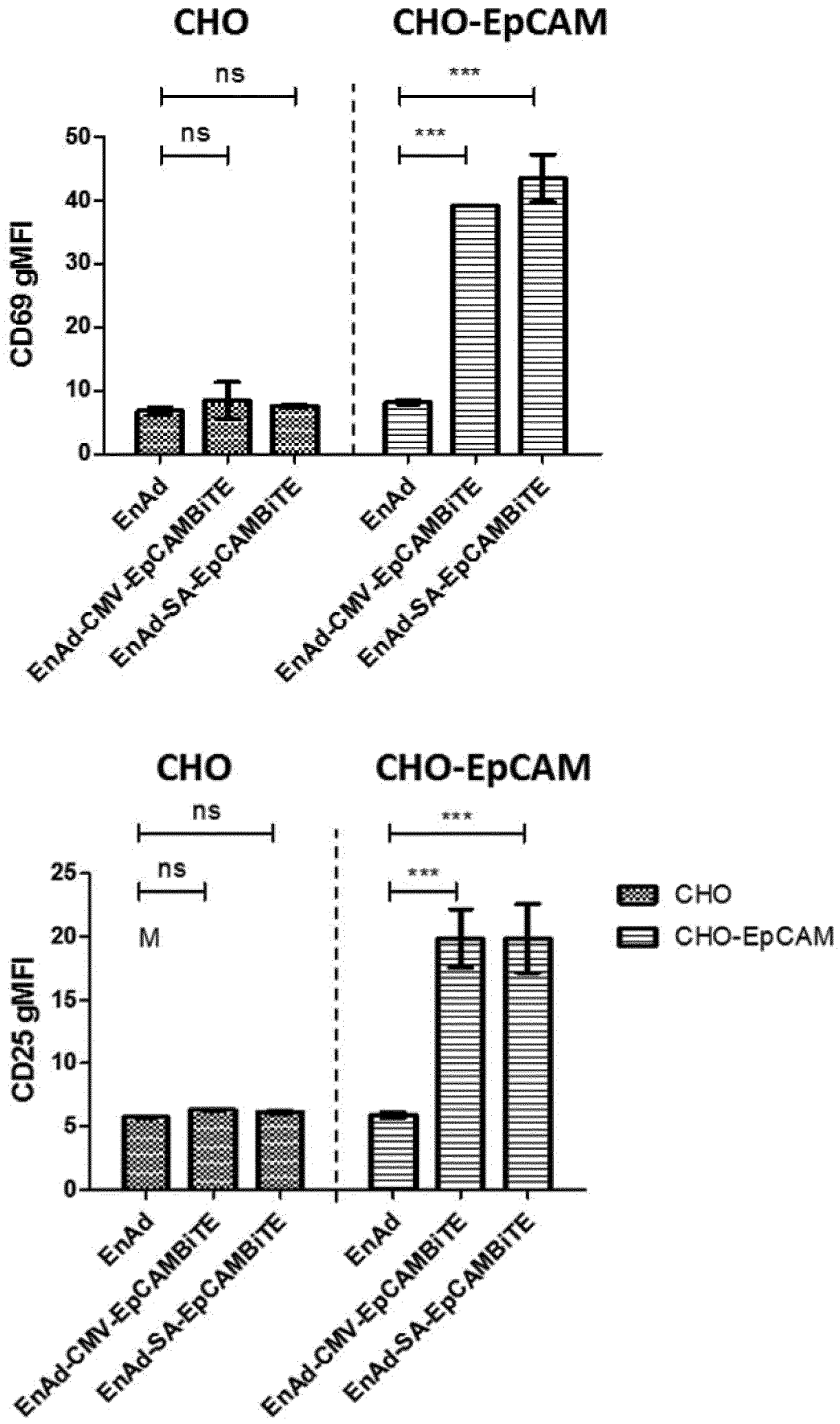
Фигура 19


A
вирусные геномы/мл
1.0x10^13
1.0x10^12
1.0x10^11
1.0x10^10
1.0x10^09
24 ч.
48ч.
72 ч.
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
EnAd-CMV-FAPBITE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
Жизнеспособные клетки (%)
EnAd
EnAd-CMV-Контрол. BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
вч/клетку
Жизнеспособные клетки (%)
EnAd
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
вч/клетку

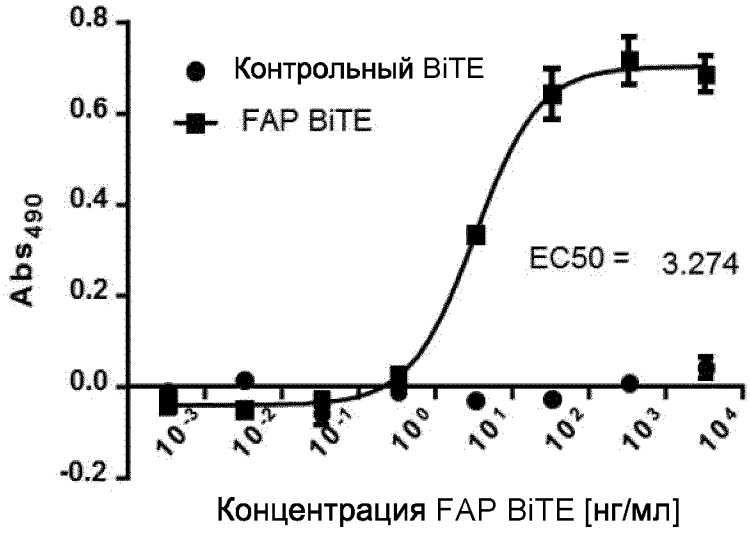
Фигура 20A

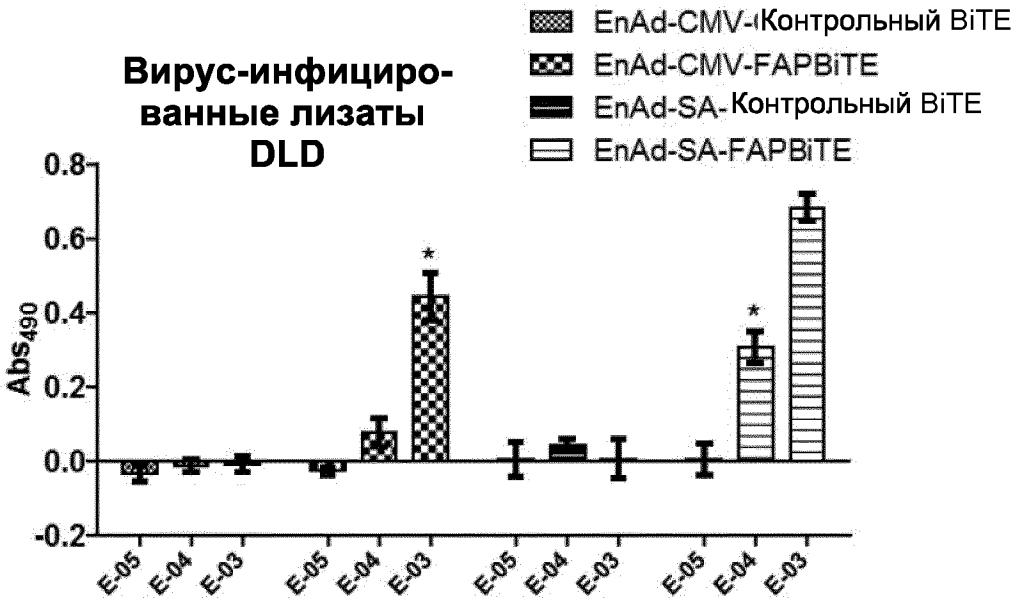

A
CHO
CHO-FAP
ns
ns
***
***
CD69 gMFI
150
100
50
0
EnAd
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
EnAd
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
CHO
CHO-FAP
ns
ns
**
***
CD25 gMFI
50
40
30
20
10
0
EnAd
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
EnAd
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
CHO
CHO-FAP

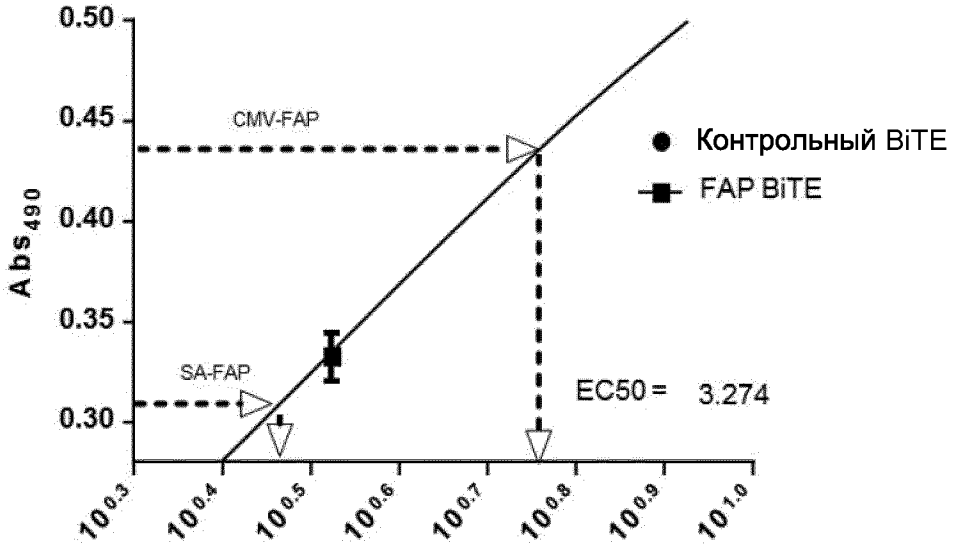
Фигура 20B


CHO
CHO-EpCAM
ns
ns
***
***
CD69 gMFI
50
40
30
20
10
0
EnAd
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
EnAd
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
CHO
CHO-EpCAM
ns
ns
***
***
M
CD25 gMFI
25
20
15
10
5
0
EnAd
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
EnAd
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
CHO
CHO-EpCAM

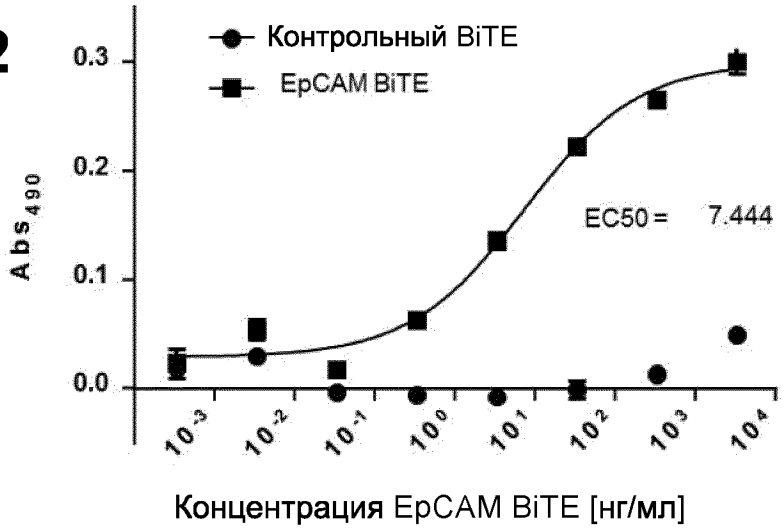
Фигура 21


0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
Abs490
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EC50 = 3.274
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
104
Концентрация FAP BiTE [нг/мл]

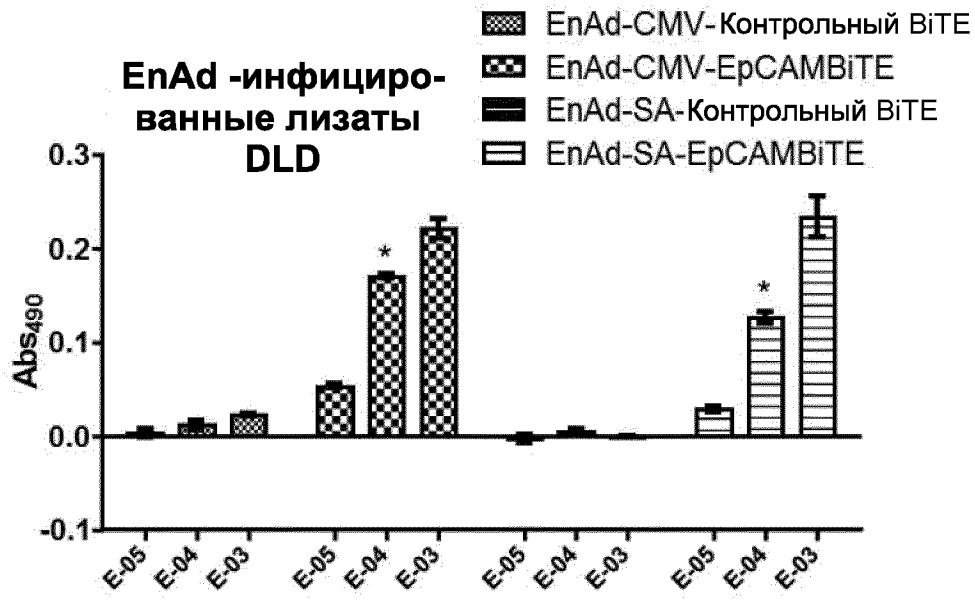

Вирус-инфициро-
ванные лизаты
DLD
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
Abs490
*
*
E-05
E-04
E-03
E-05
E-04
E-03
E-05
E-04
E-03
E-05
E-04
E-03
Коэффициент разбавления


0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
Abs490
CMV-FAP
SA-FAP
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EC50 = 3.274
100.3
100.4
100.5
100.6
100.7
100.8
100.9
101.0
Концентрация FAP BiTE [нг/мл]

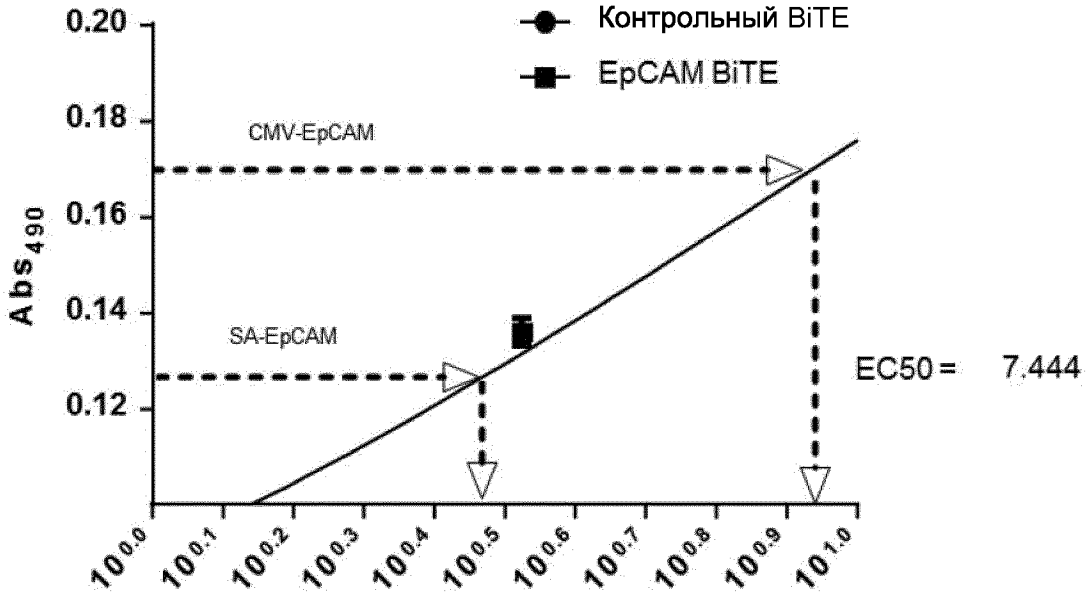
Фигура 22



Концентрация EpCAM BiTE [нг/мл]



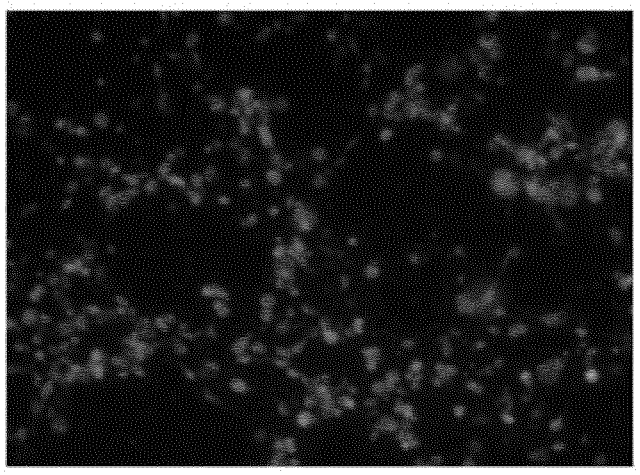
Коэффициент разбавления



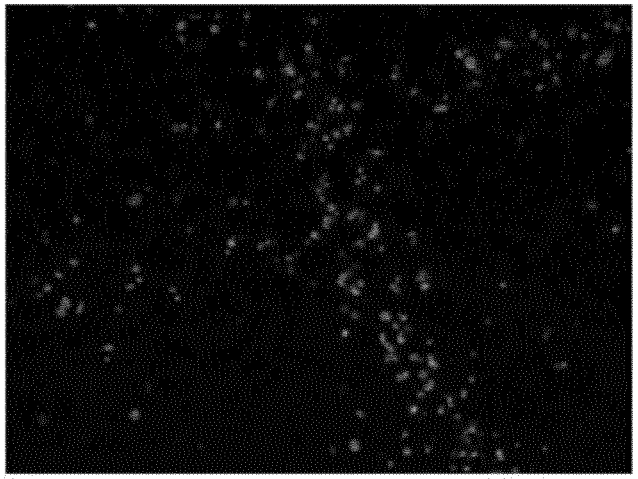
Концентрация EpCAM BiTE [нг/мл]

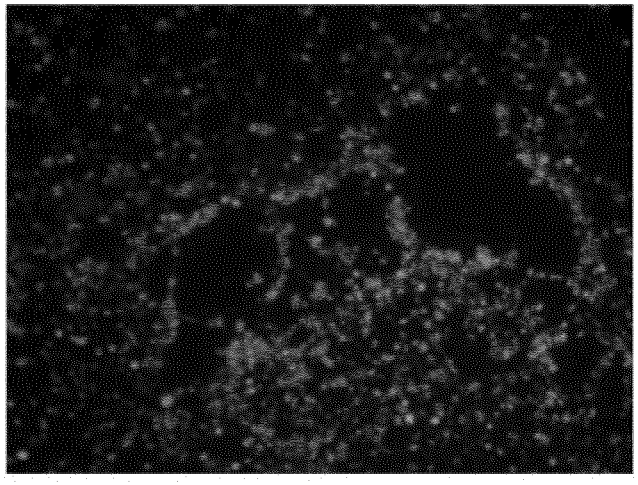
Фигура 23

EnAd-Sa-Контрольный BiTE-P2A-RFP

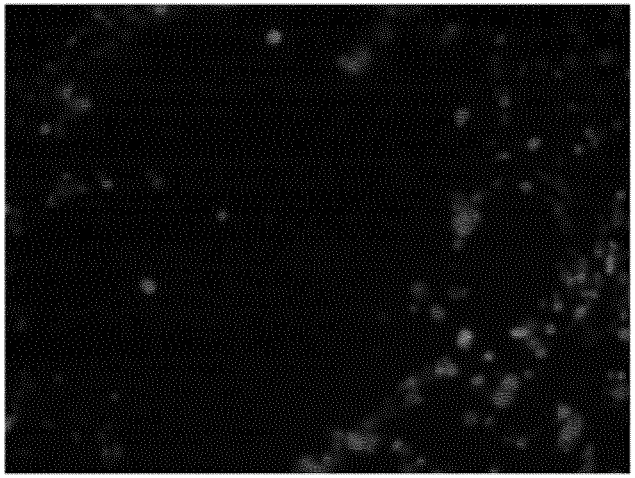


EnAd-SA-FAPBiTE-P2A-RFP



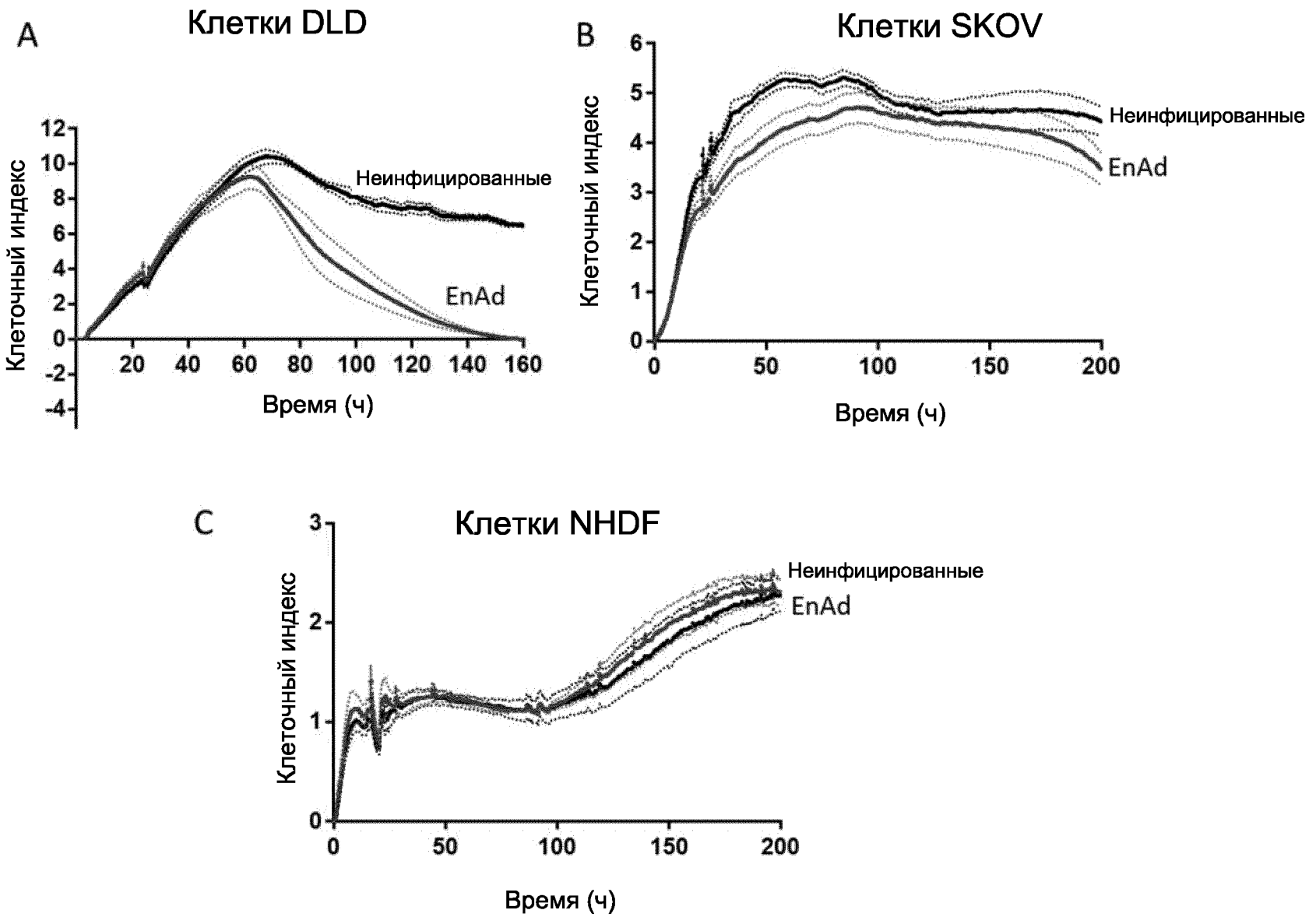


EnAd-CMV-Контрольный BiTE-P2A-RFP

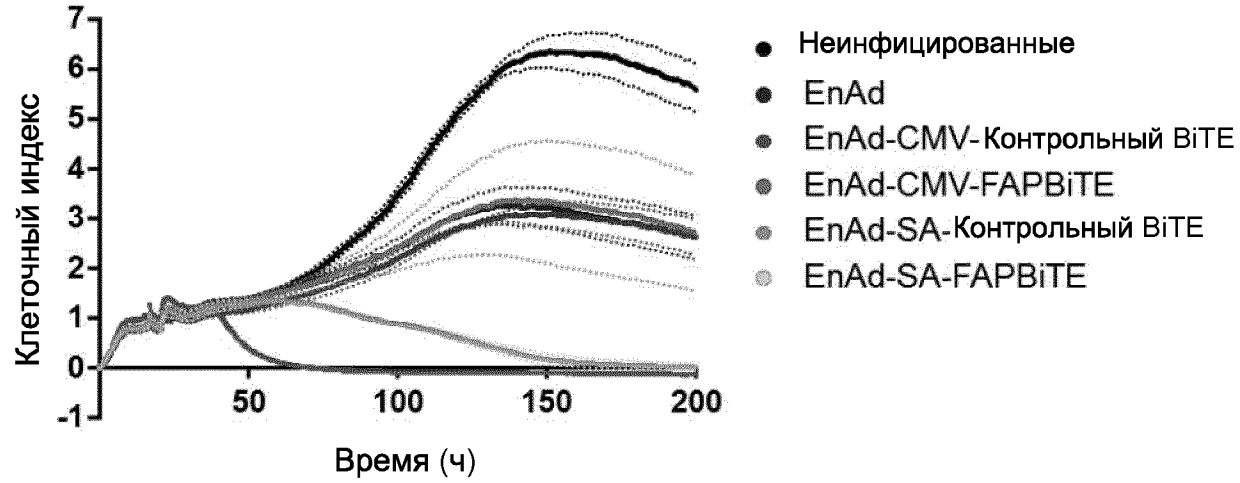


EnAd-CMV-FAPBiTE-P2A-RFP

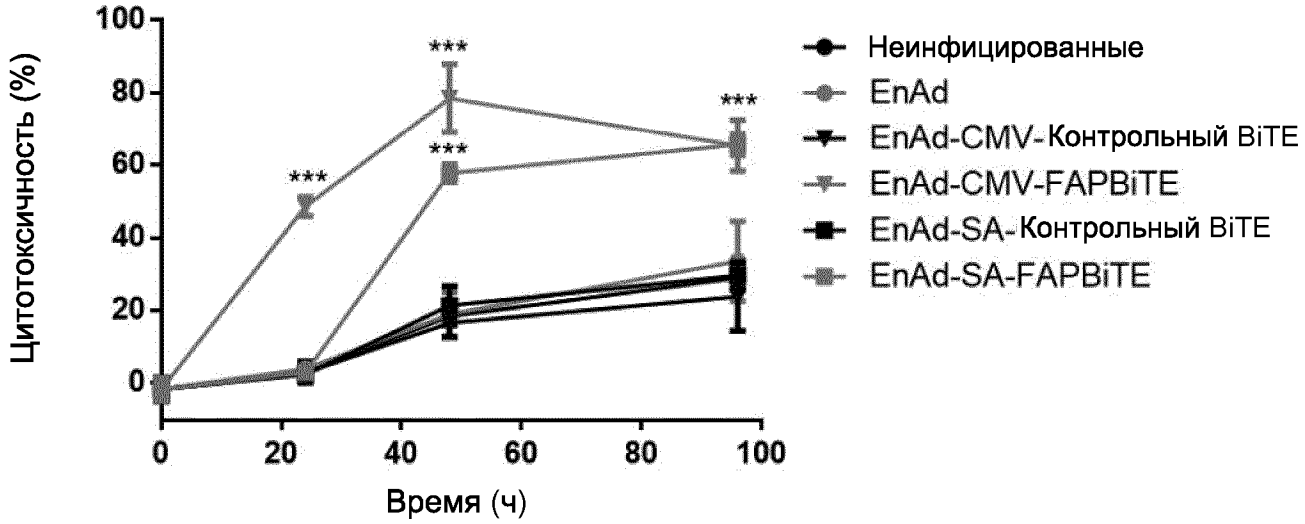
Фигура 24


A
Клетки DLD
Клеточный индекс
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd
B
Клетки SKOV
Клеточный индекс
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd
C
Клетки NHDF
Клеточный индекс
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd

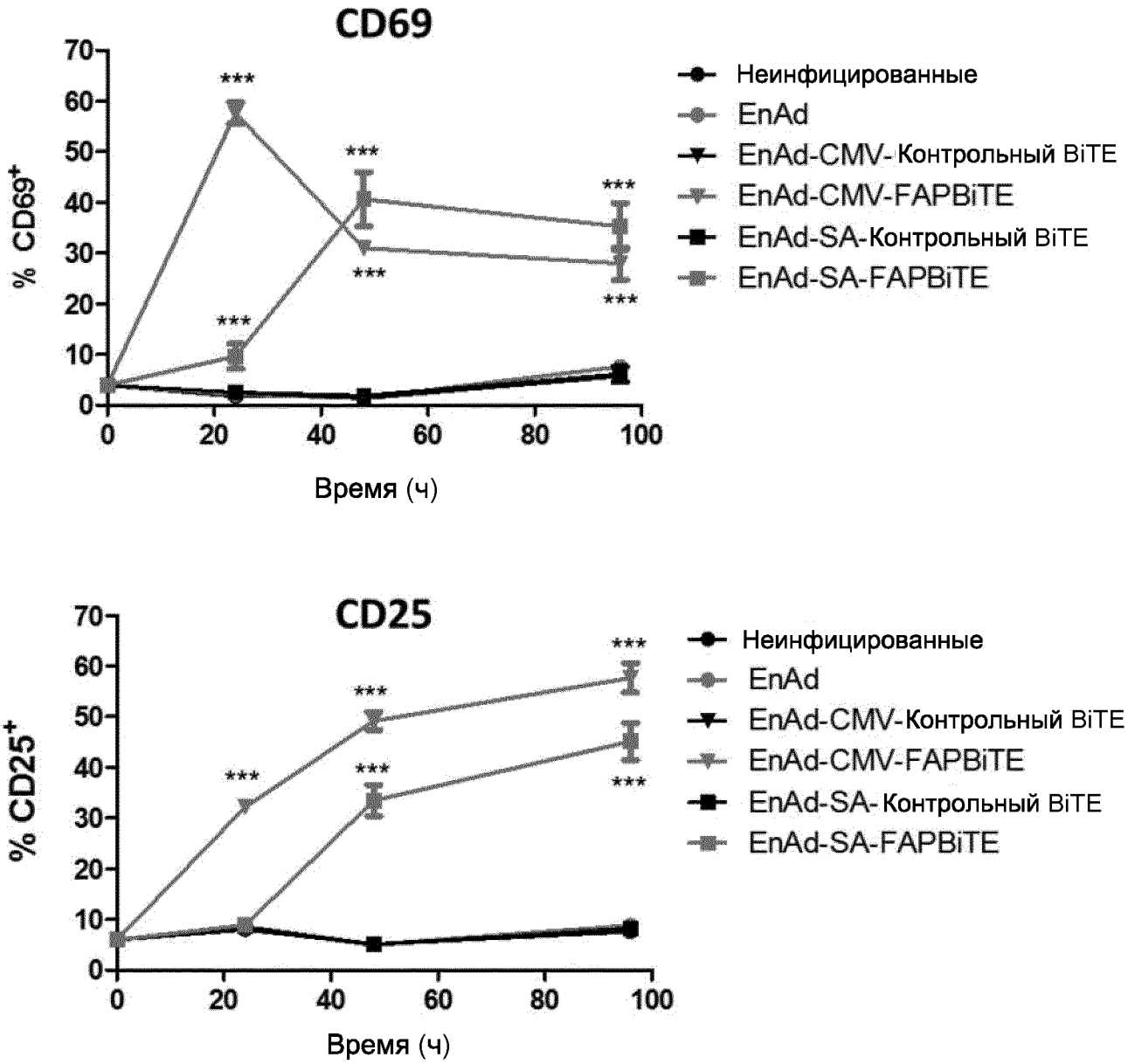
Фигура 25A



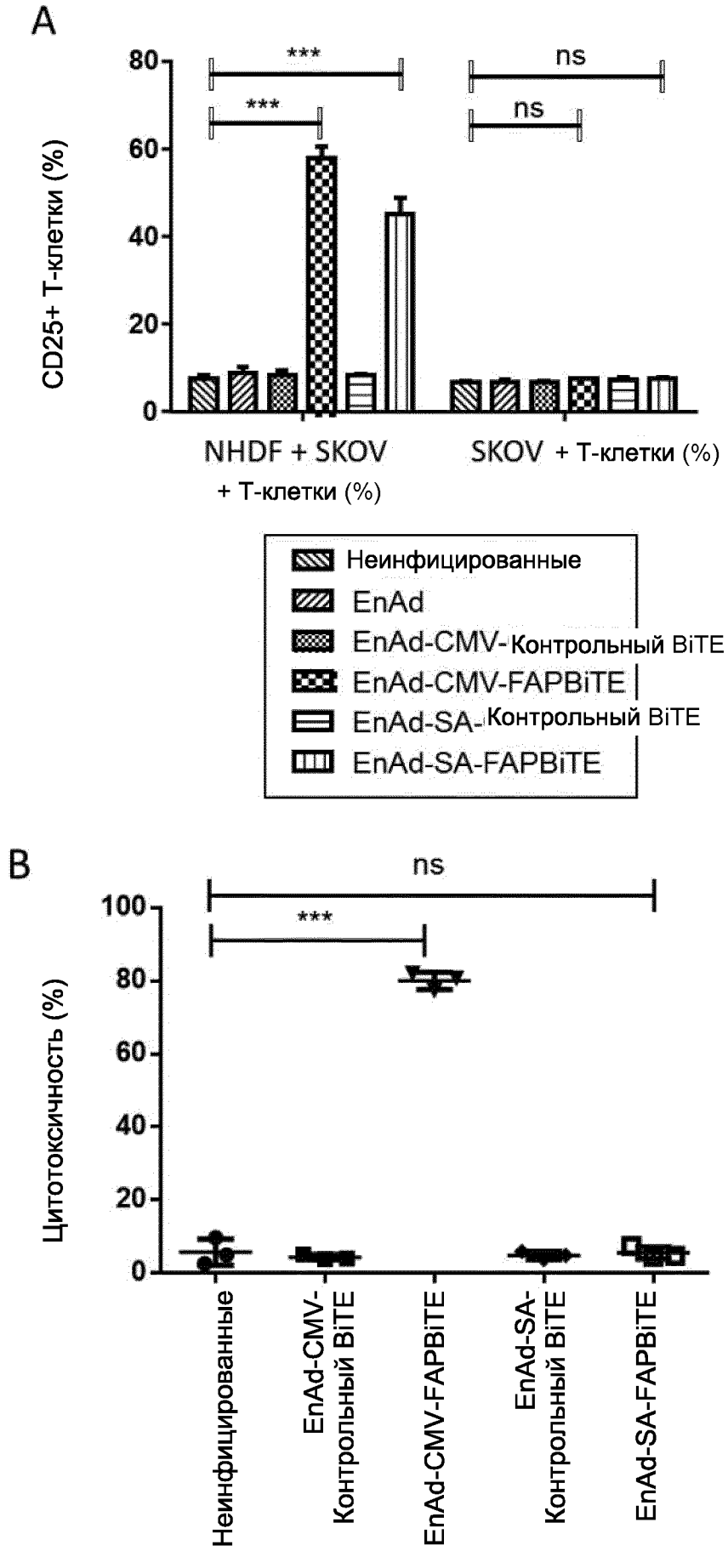
Фигура 25B



Фигура 26

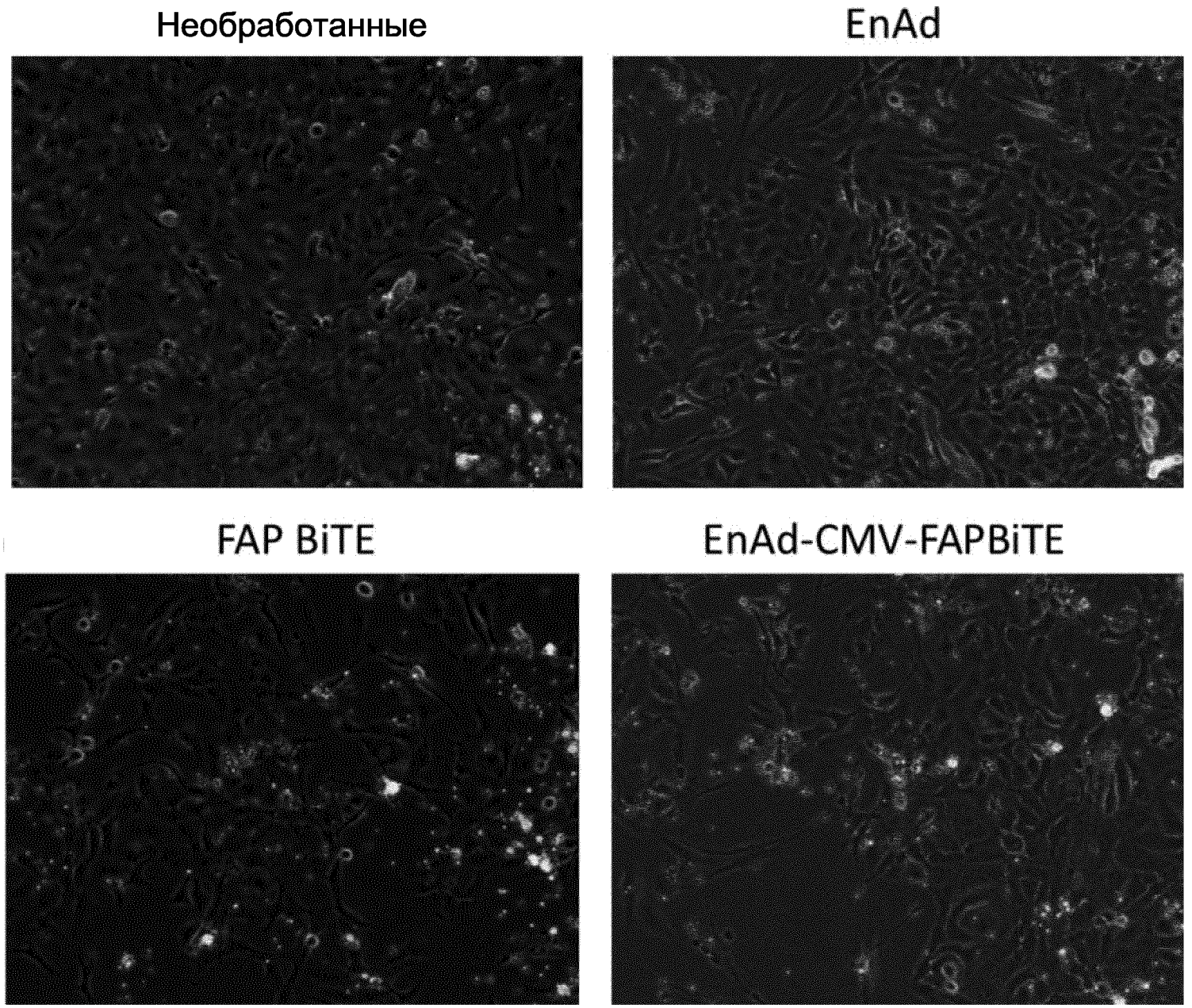

CD69
% CD69+
Время (ч)
CD25
% CD25+
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
***

Фигура 27


A
CD25+ Т-клетки (%)
80
60
40
20
0
***
***
ns
ns
NHDF + SKOV + Т-клетки (%)
SKOV + Т-клетки (%)
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
Цитотоксичность (%)
100
80
60
40
20
0
ns
***
Неинфицированные
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

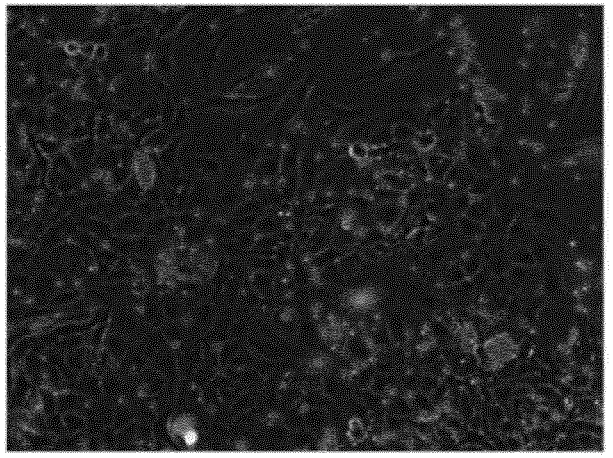
Фигура 28

- SKOV (неокрашенные)
- NHDF (красные)
- окрашивание каспазы (зеленые)
- Вирус - 100 вч/клетка

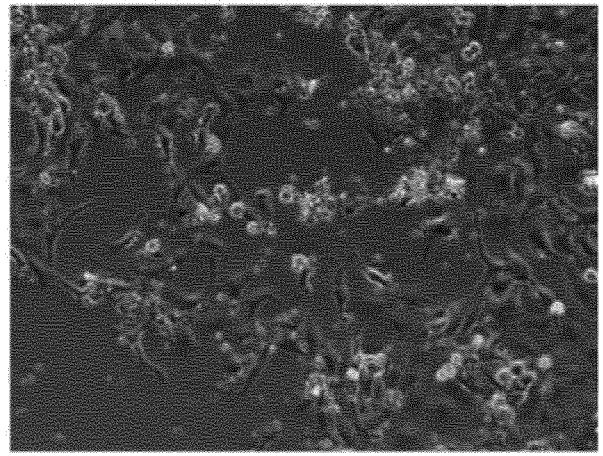


Фигура 29

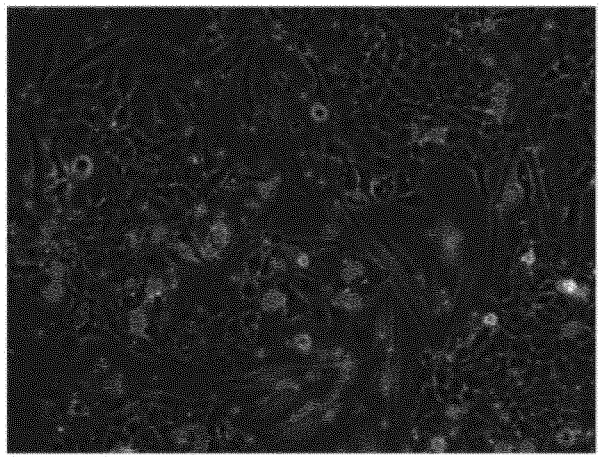
EnAd-CMV-Контрольный BiTE/RFP



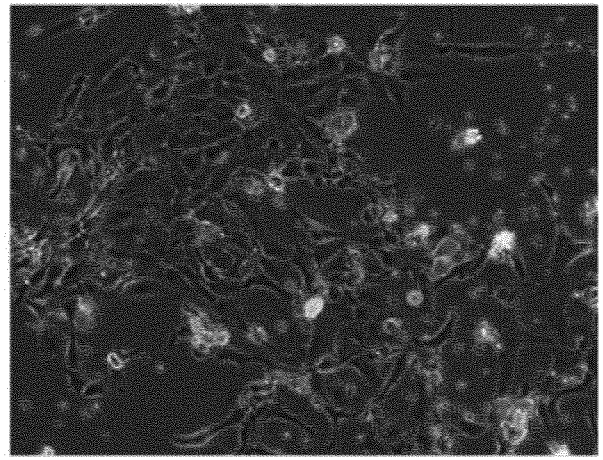
EnAd-CMV-FAPBiTE/RFP



EnAd-SA-Контрольный BiTE/RFP



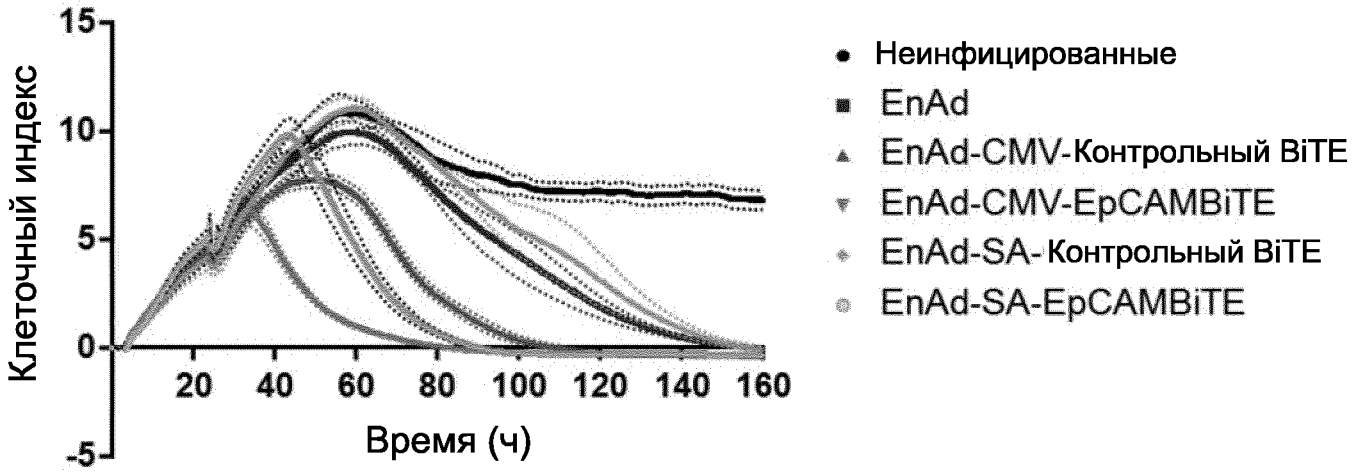
EnAd-SA-FAPBiTE/RFP



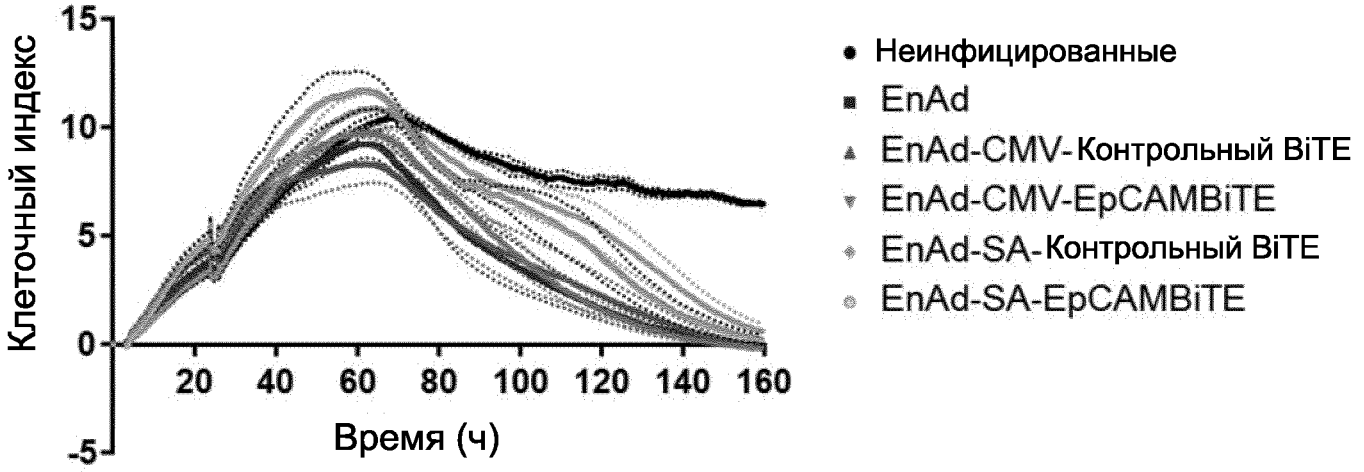
- SKOV неокрашенные
- NHDF (зеленые)
- Вирус RFP (красные) - MOI =1 для CMV, 10 для SA

Фигура 30

С добавленными Т-клетками

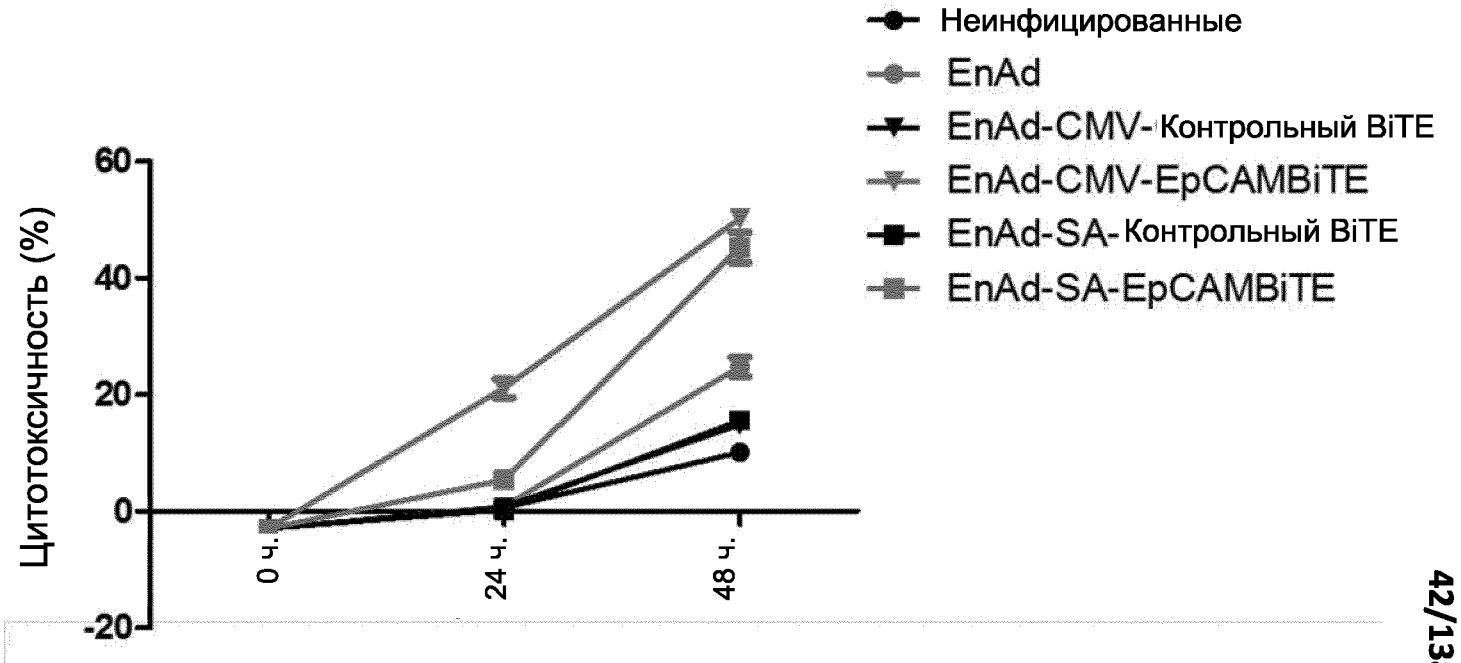


Т-клетки не добавлены

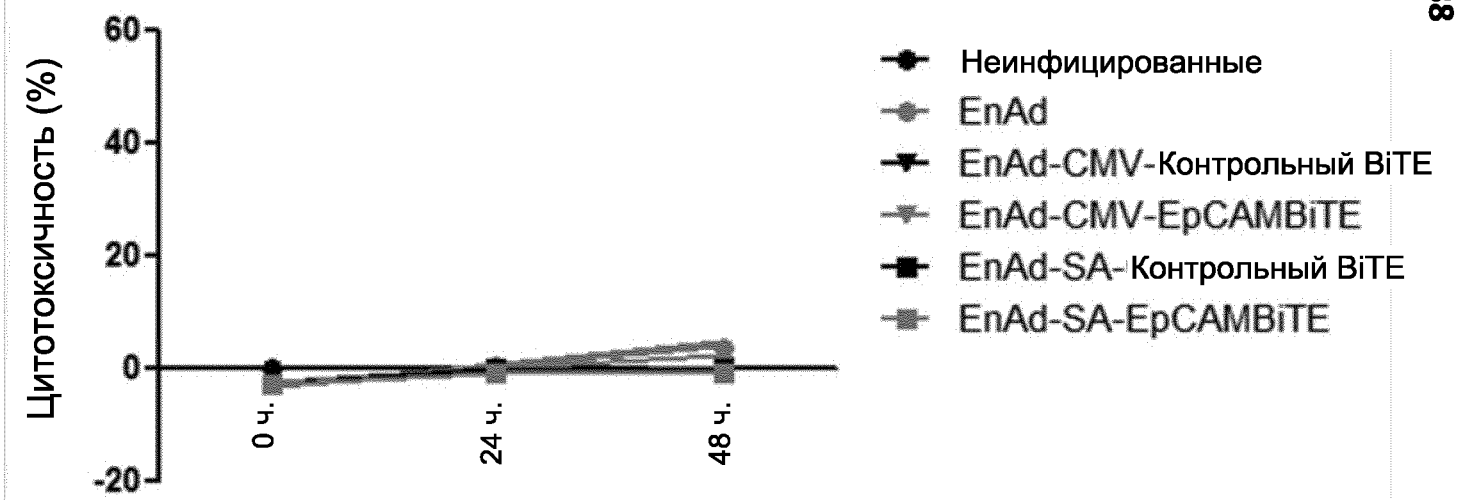


Фигура 31

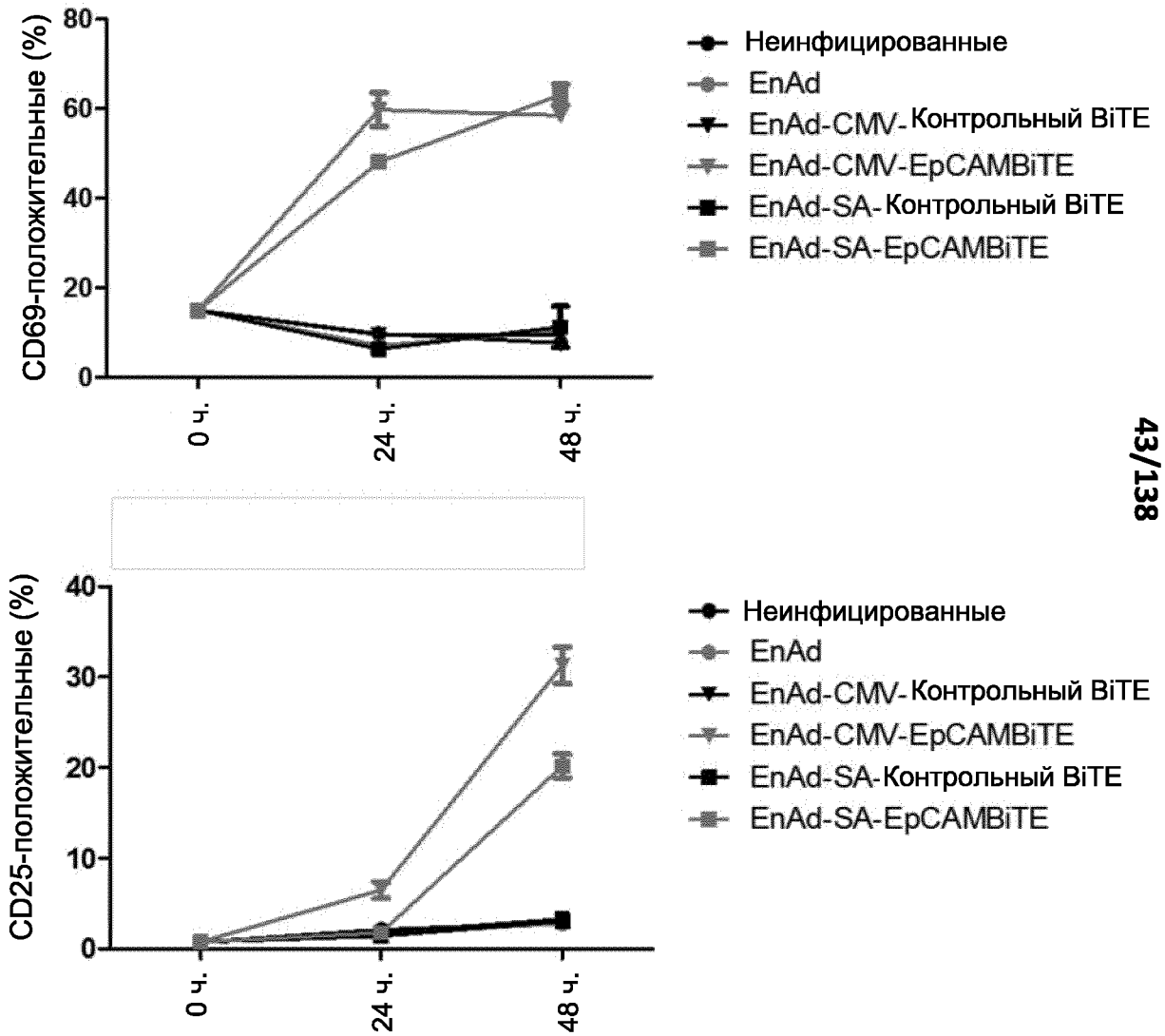
С добавленными Т-клетками



Т-клетки не добавлены

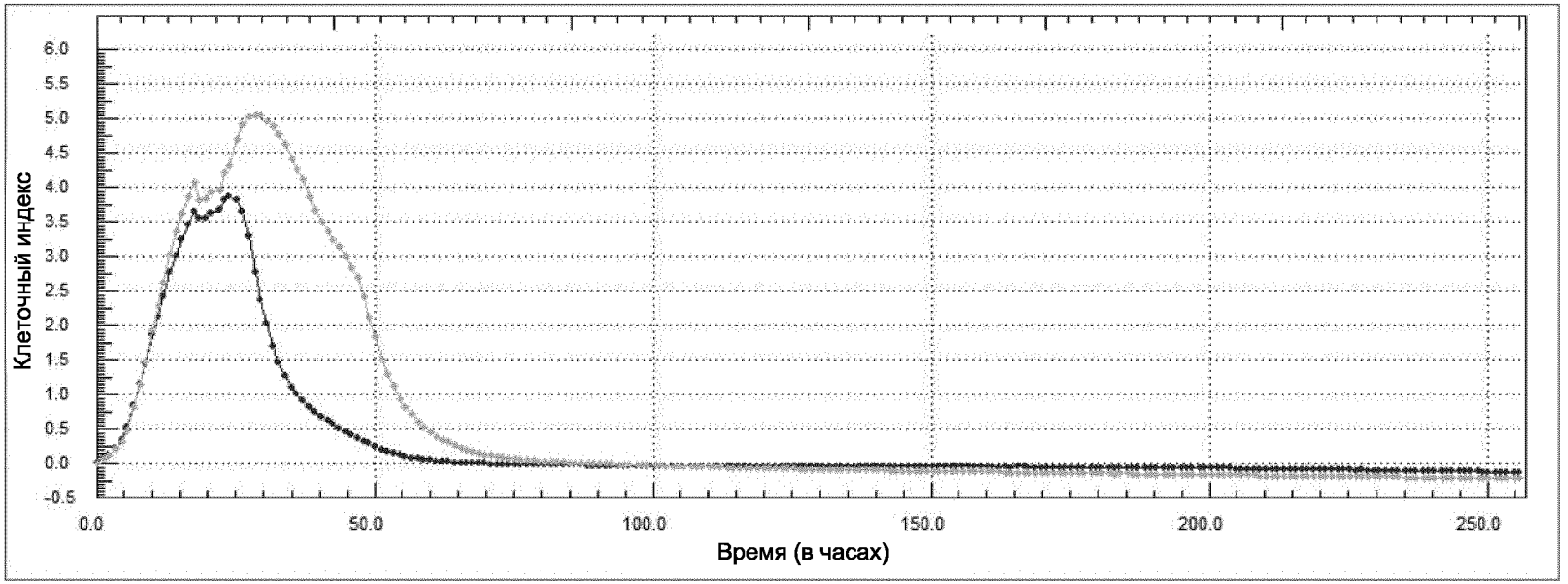


Фигура 32


CD69-положительные (%)
80
60
40
20
0
0 ч.
24 ч.
48 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
CD25-положительные (%)
40
30
20
10
0
0 ч.
24 ч.
48 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

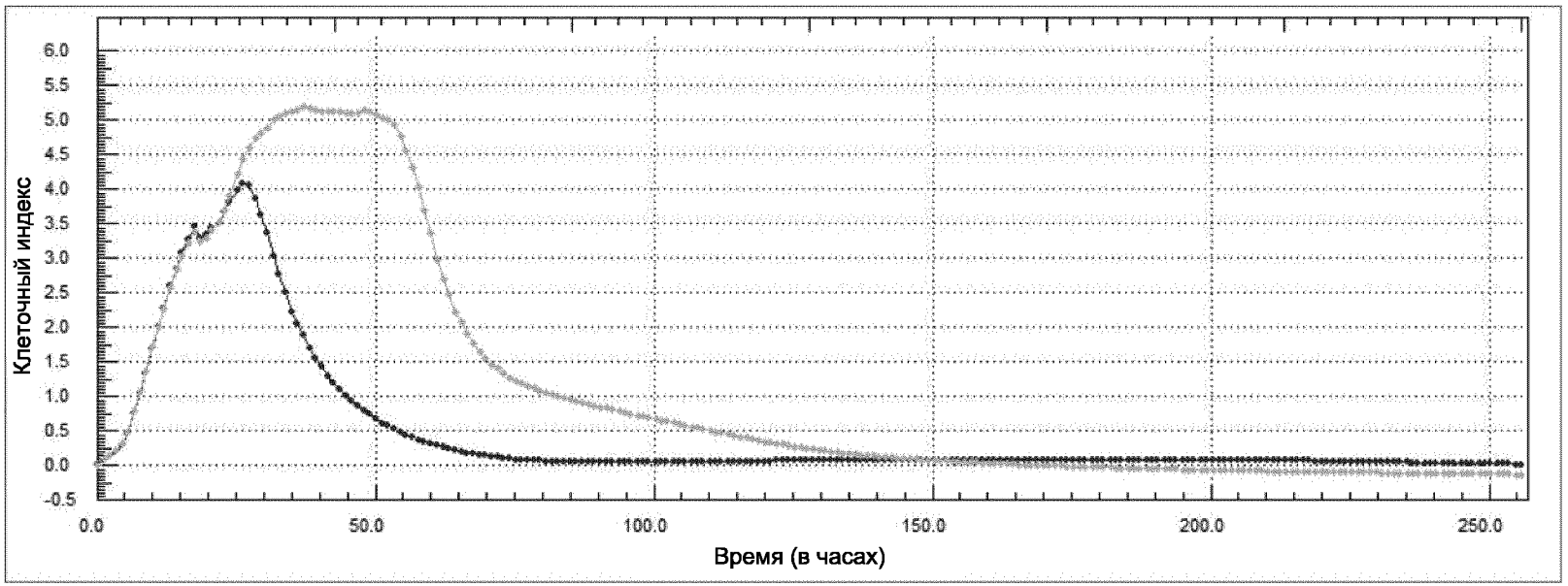
Фигура 33

MOI: 10



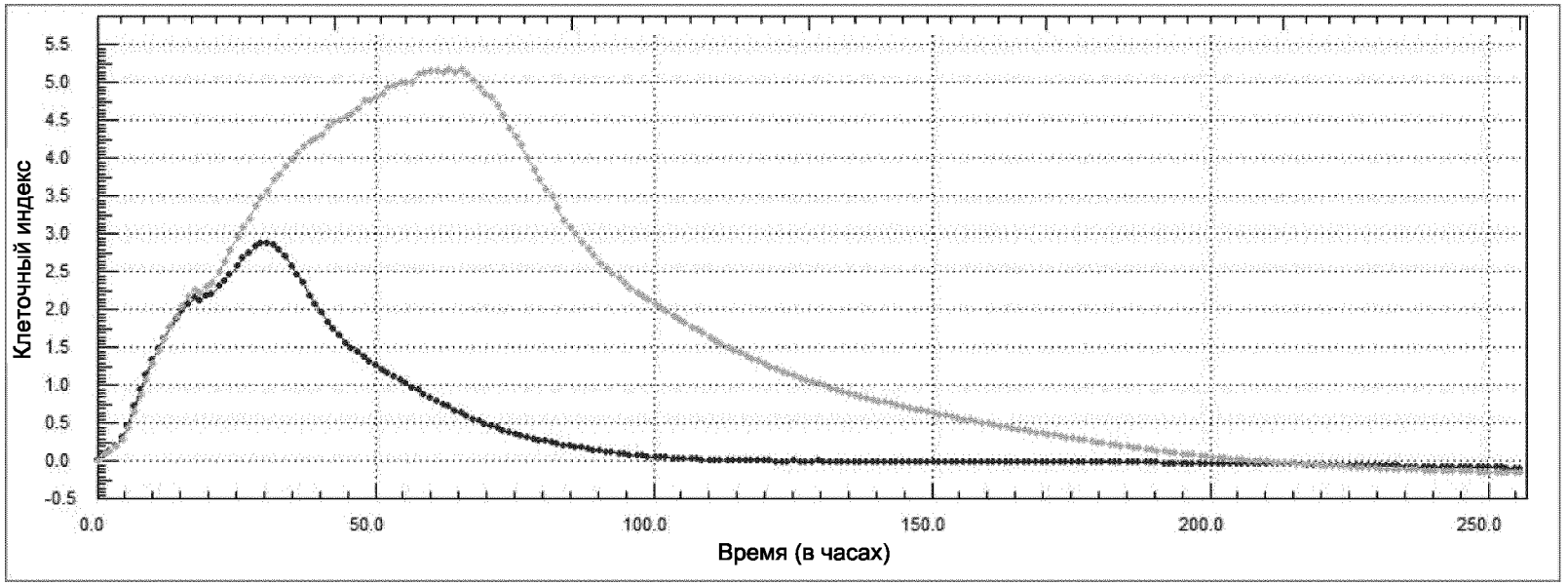
Светло-серый - Т-клетки не добавлены
Темно-серый - добавлены Т-клетки

MOI: 1



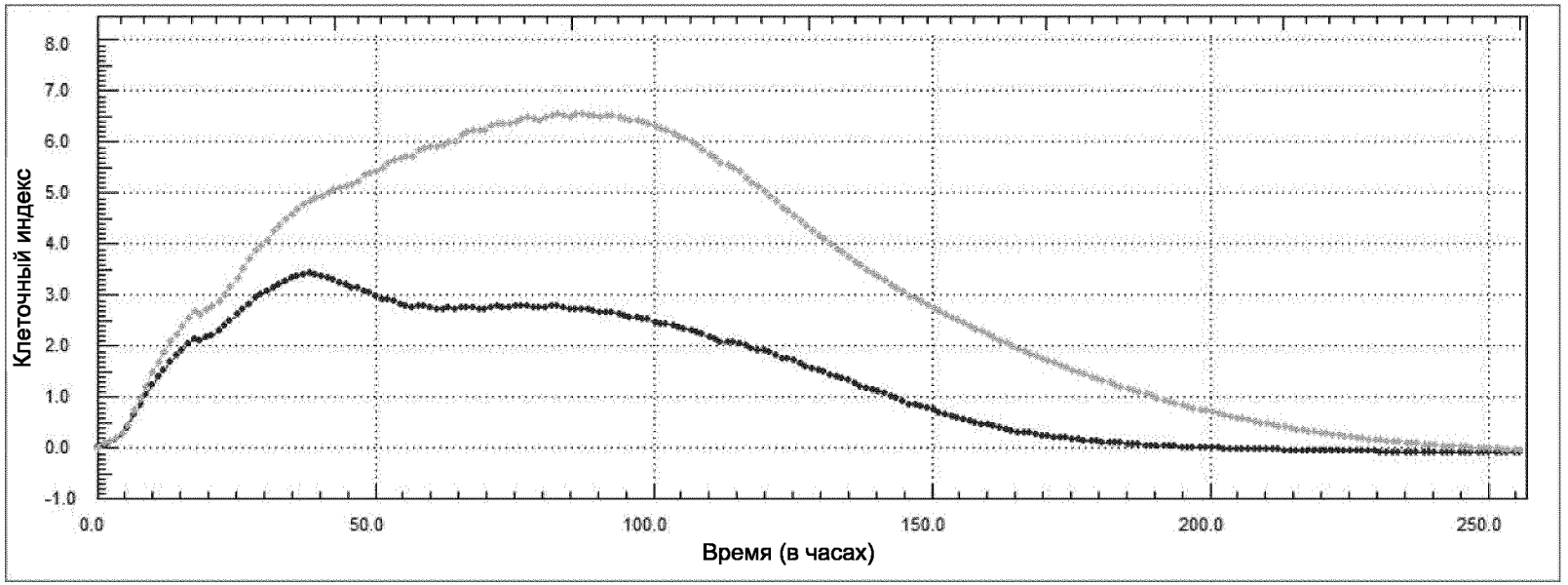
Фигура 33 продолж.

MOI: 0.1



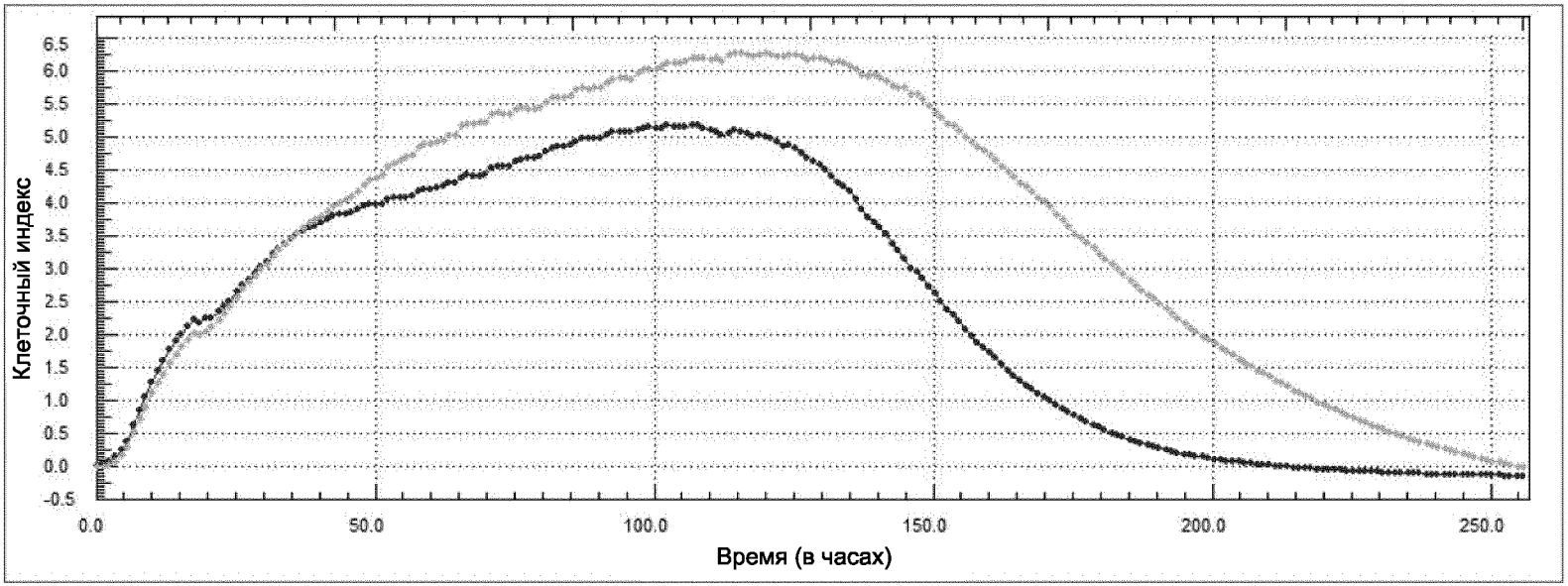
Светло-серый - Т-клетки не добавлены
Темно-серый - добавлены Т-клетки

MOI: 0.01



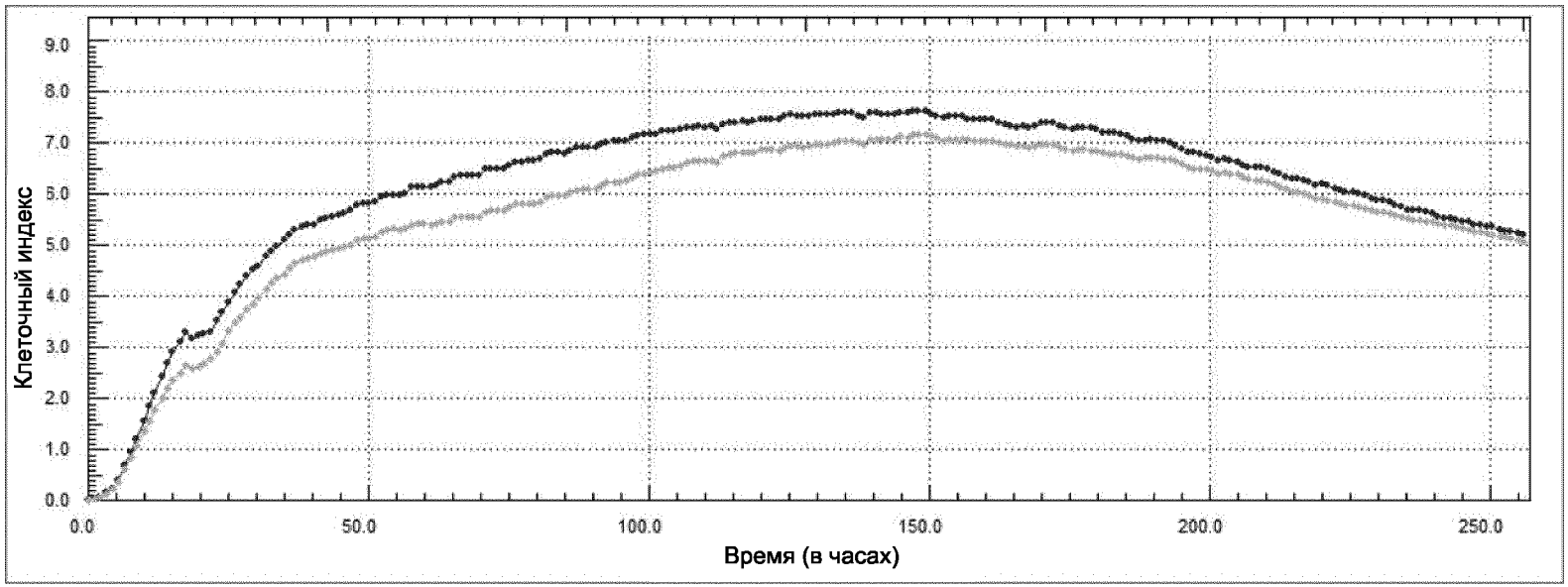
Фигура 33 продолж.

MOI: 0.001



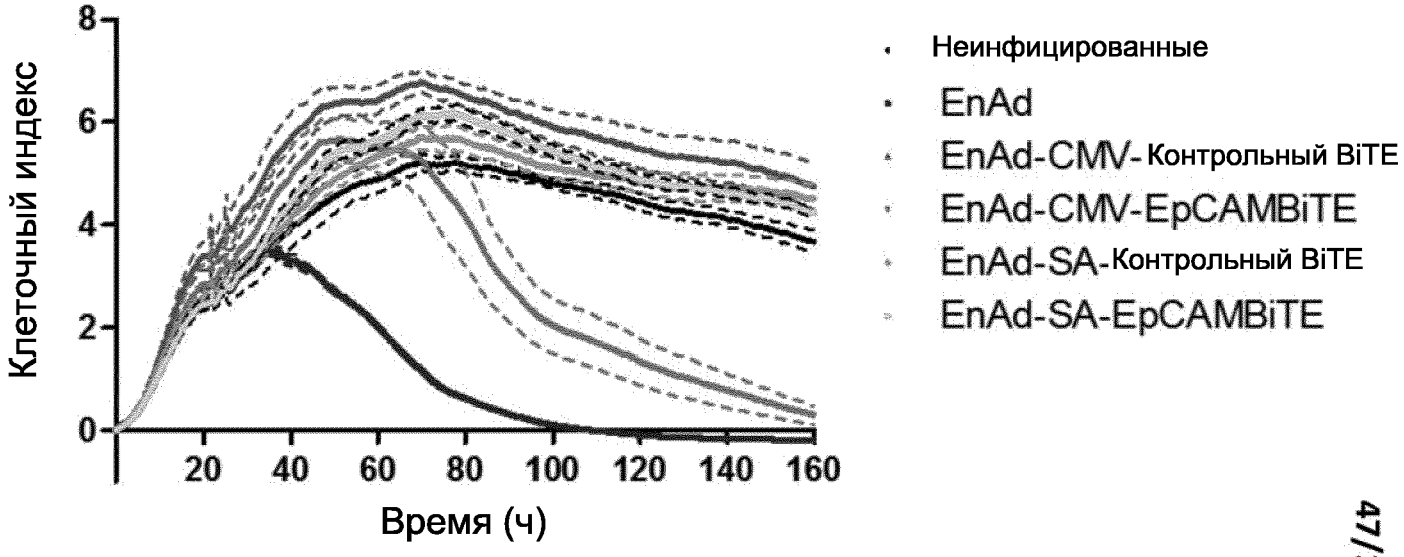
Светло-серый - Т-клетки не добавлены
Темно-серый - добавлены Т-клетки

MOI: 0

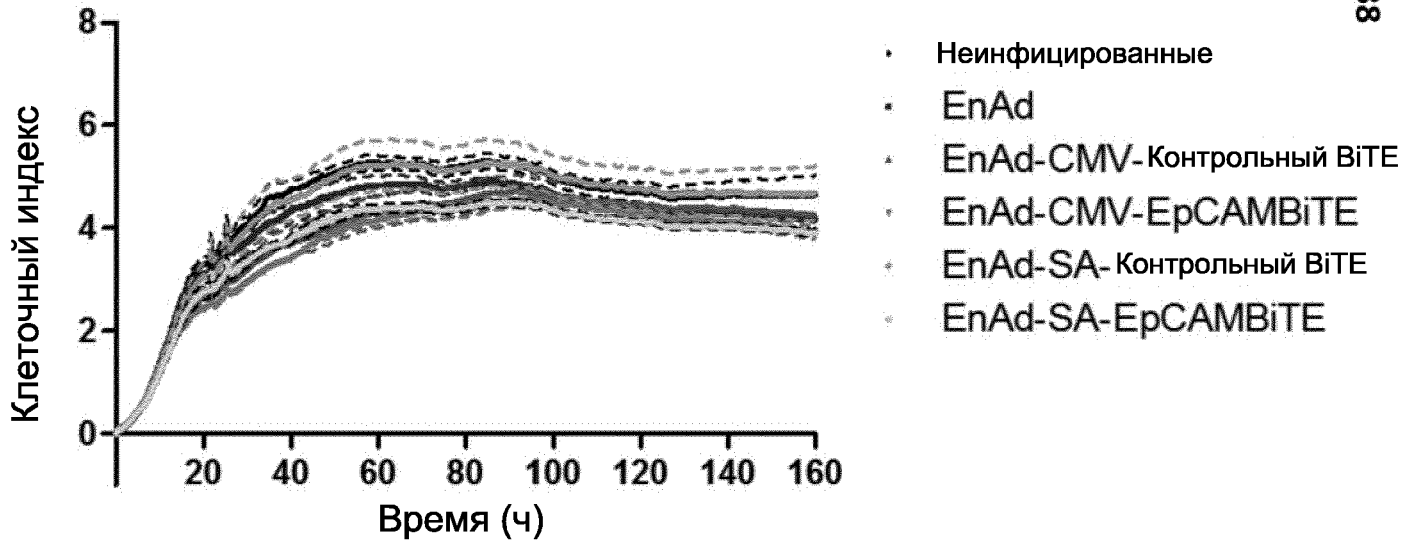


Фигура 34

С добавленными Т-клетками

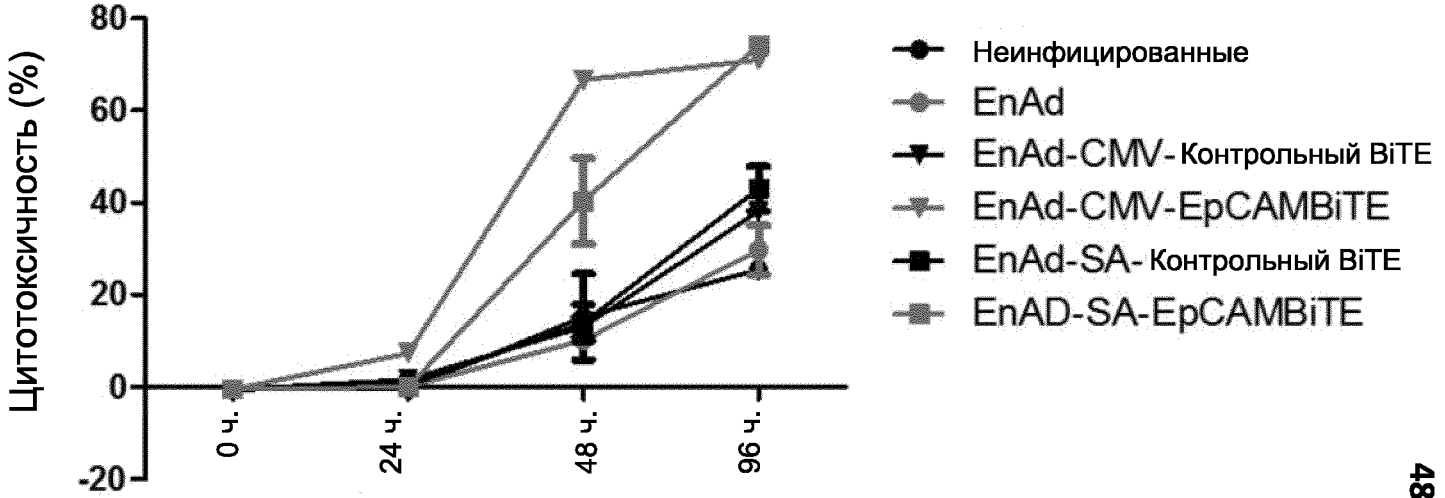


Т-клетки не добавлены

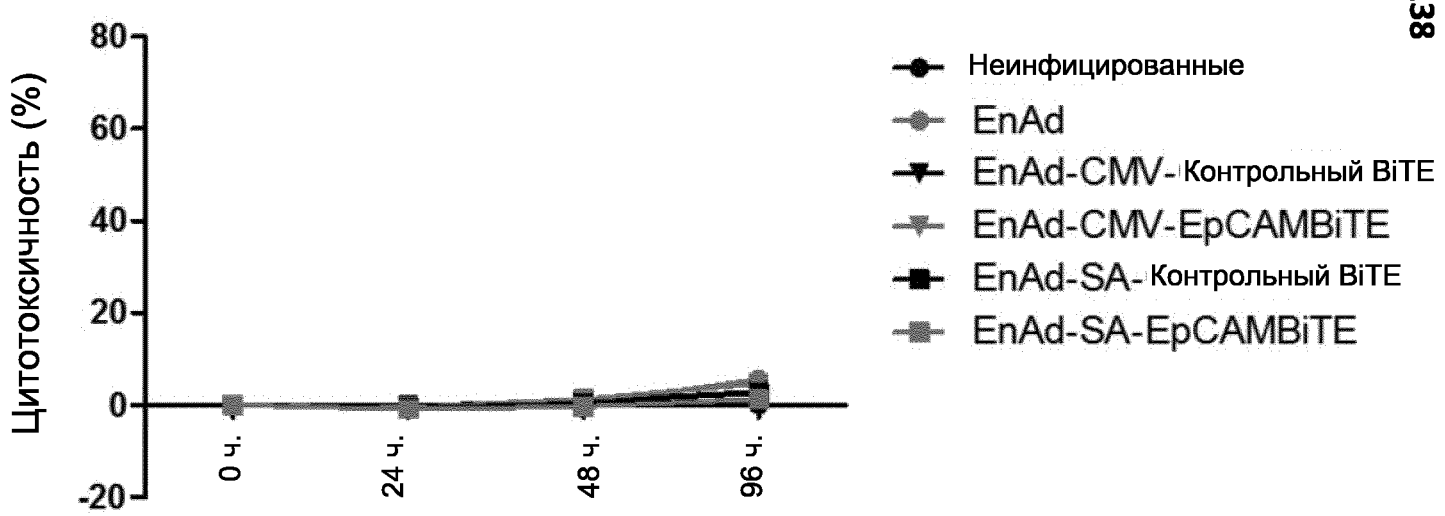


Фигура 35

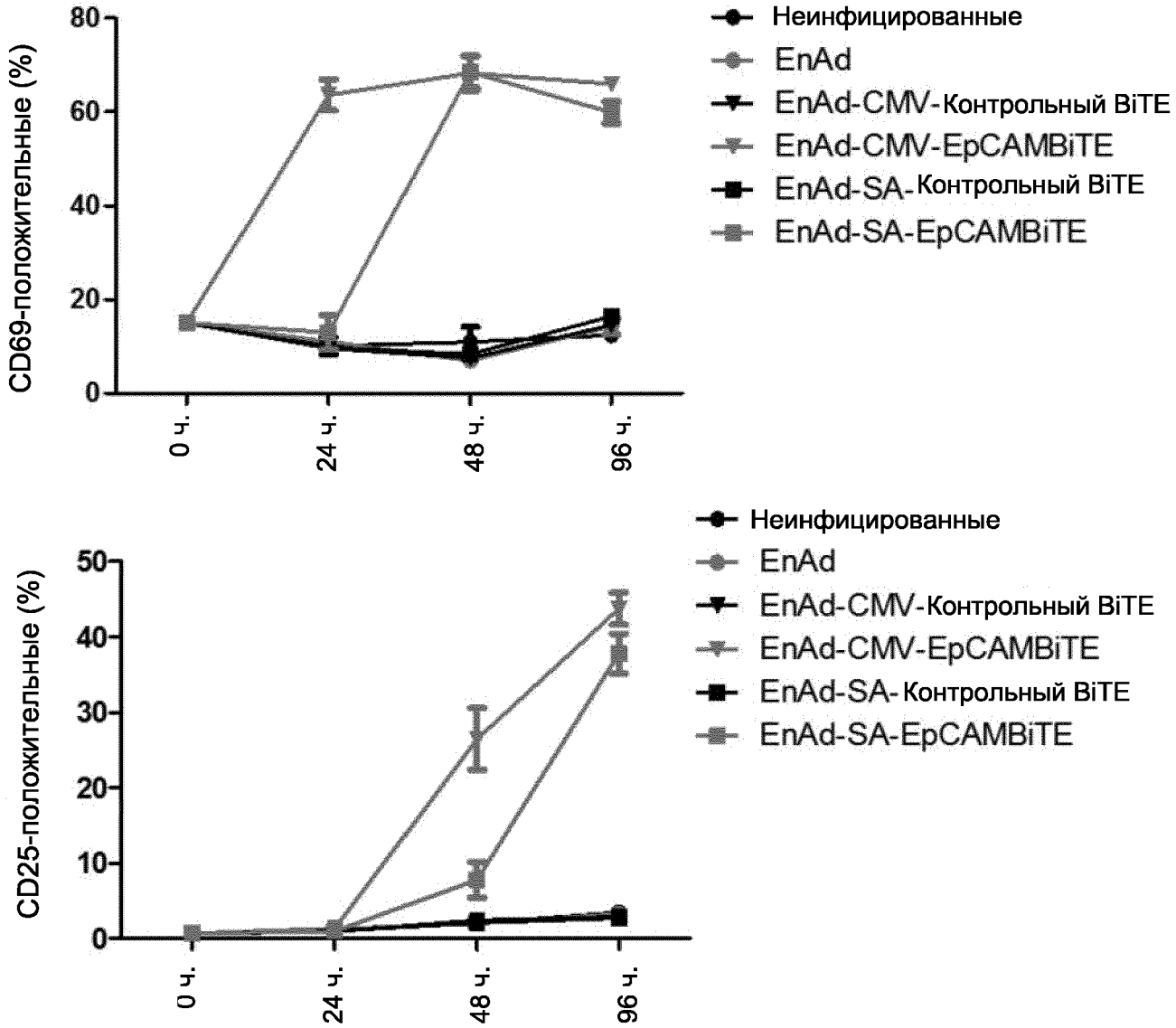
С добавленными Т-клетками



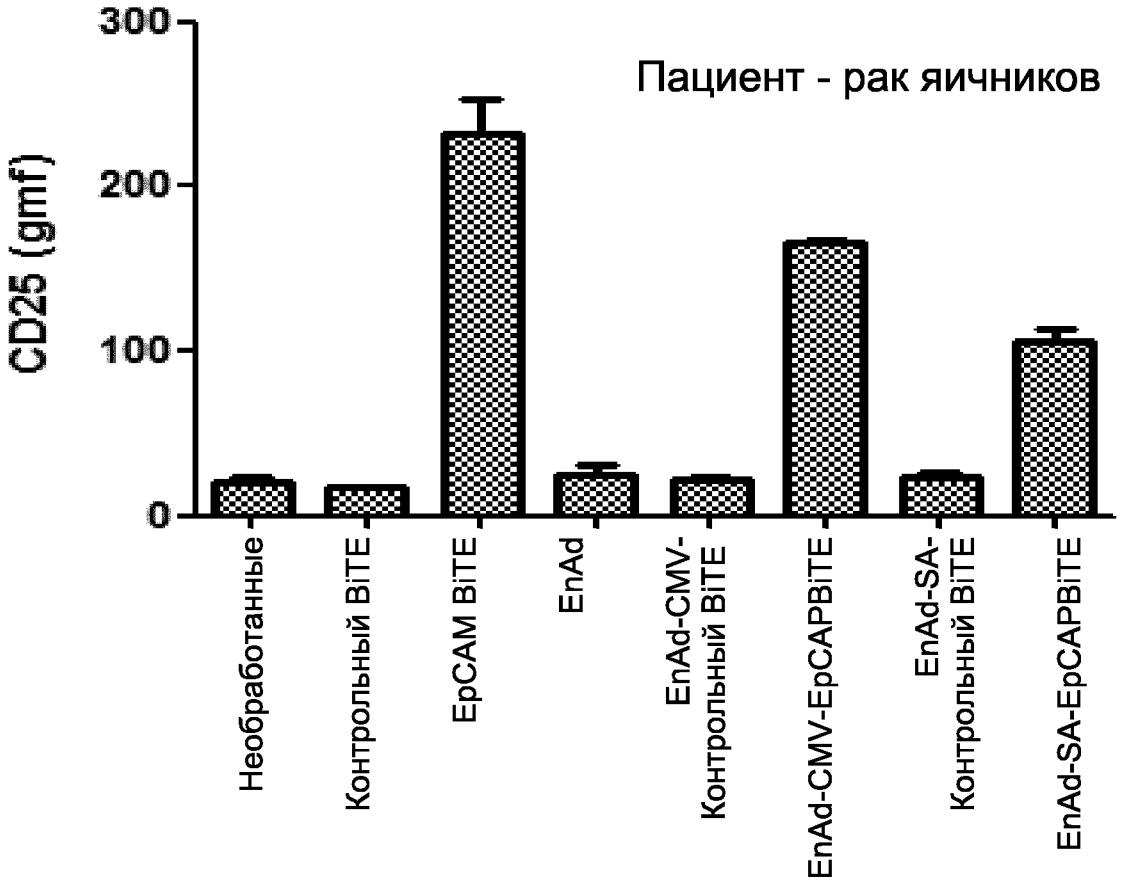
Т-клетки не добавлены



Фигура 36

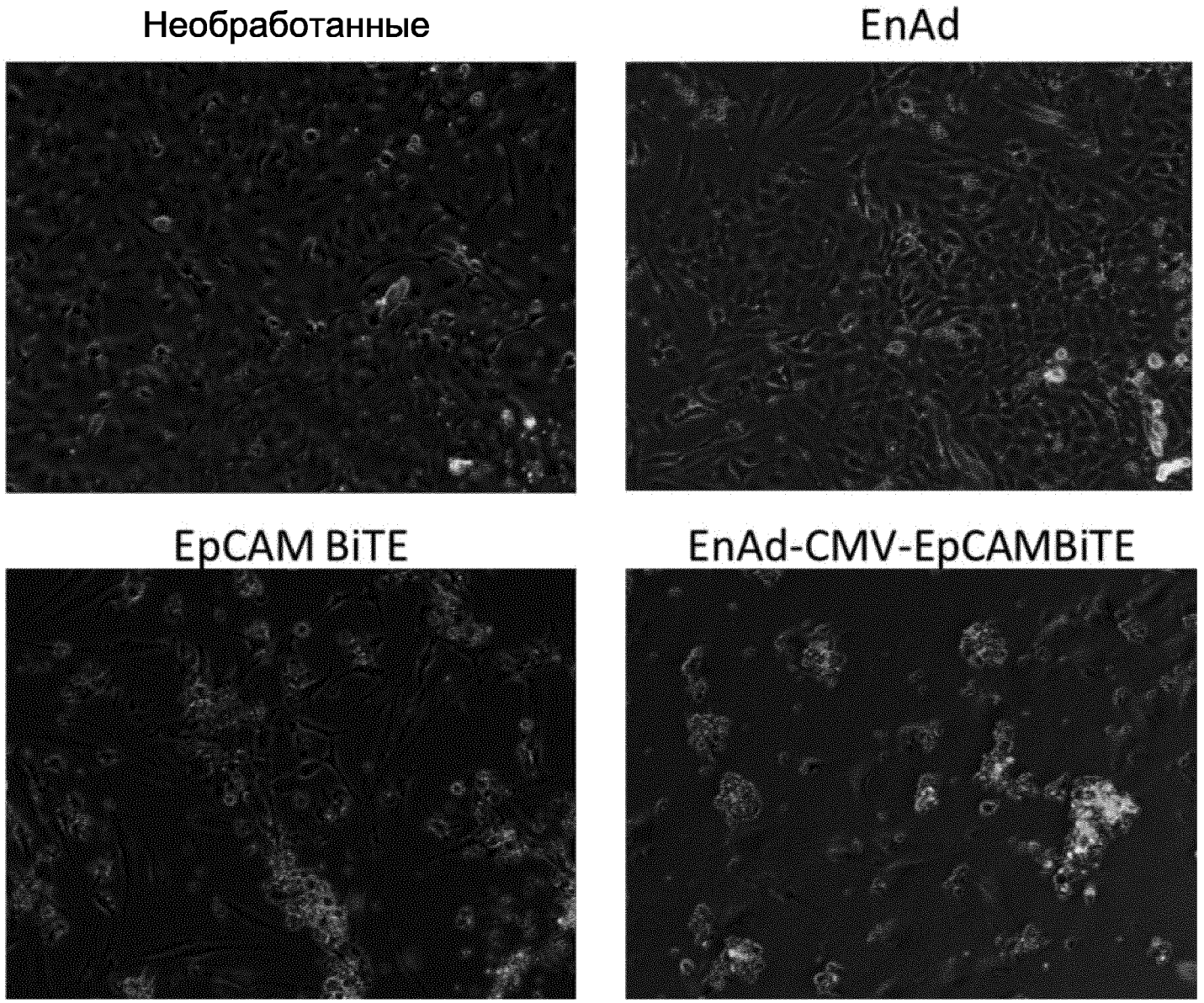

CD69-положительные (%)
80
60
40
20
0
0 ч.
24 ч.
48 ч.
96 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
CD25-положительные (%)
50
40
30
20
10
0
0 ч.
24 ч.
48 ч.
96 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 37

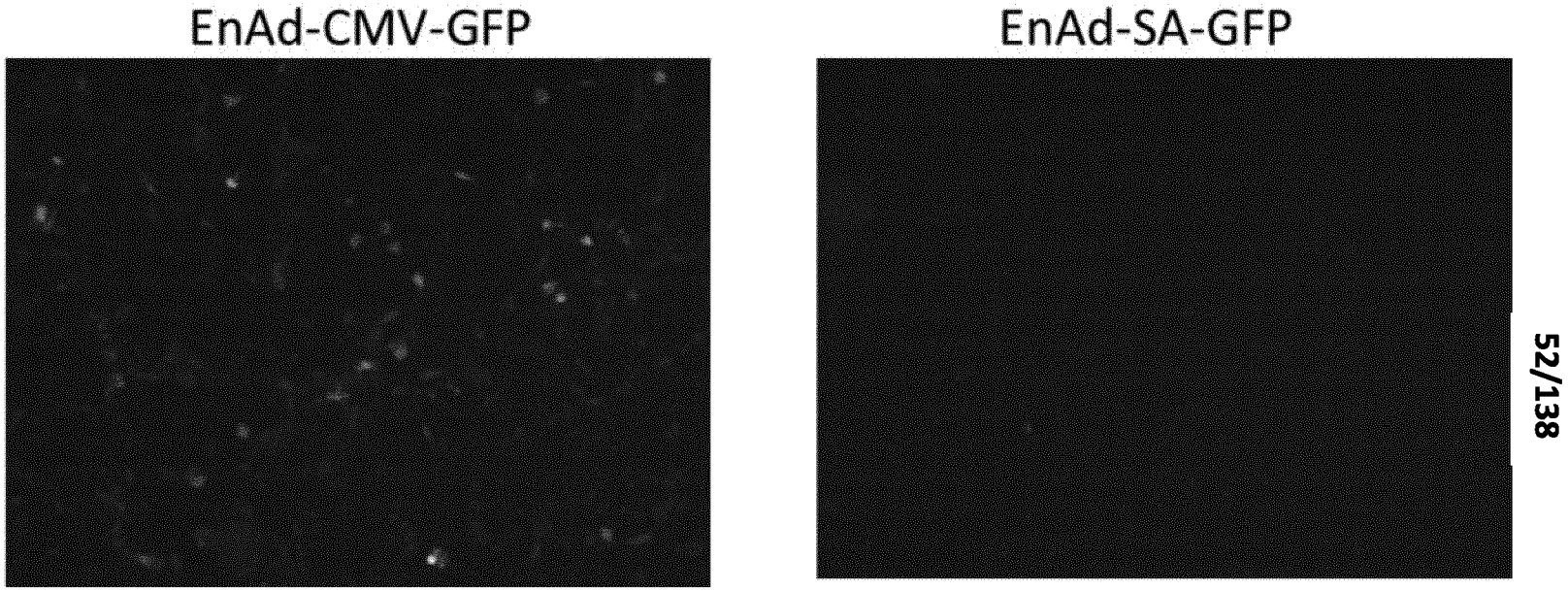

Пациент - рак яичников
CD25 (gmf)
300
200
100
0
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAPBiTE

Фигура 38

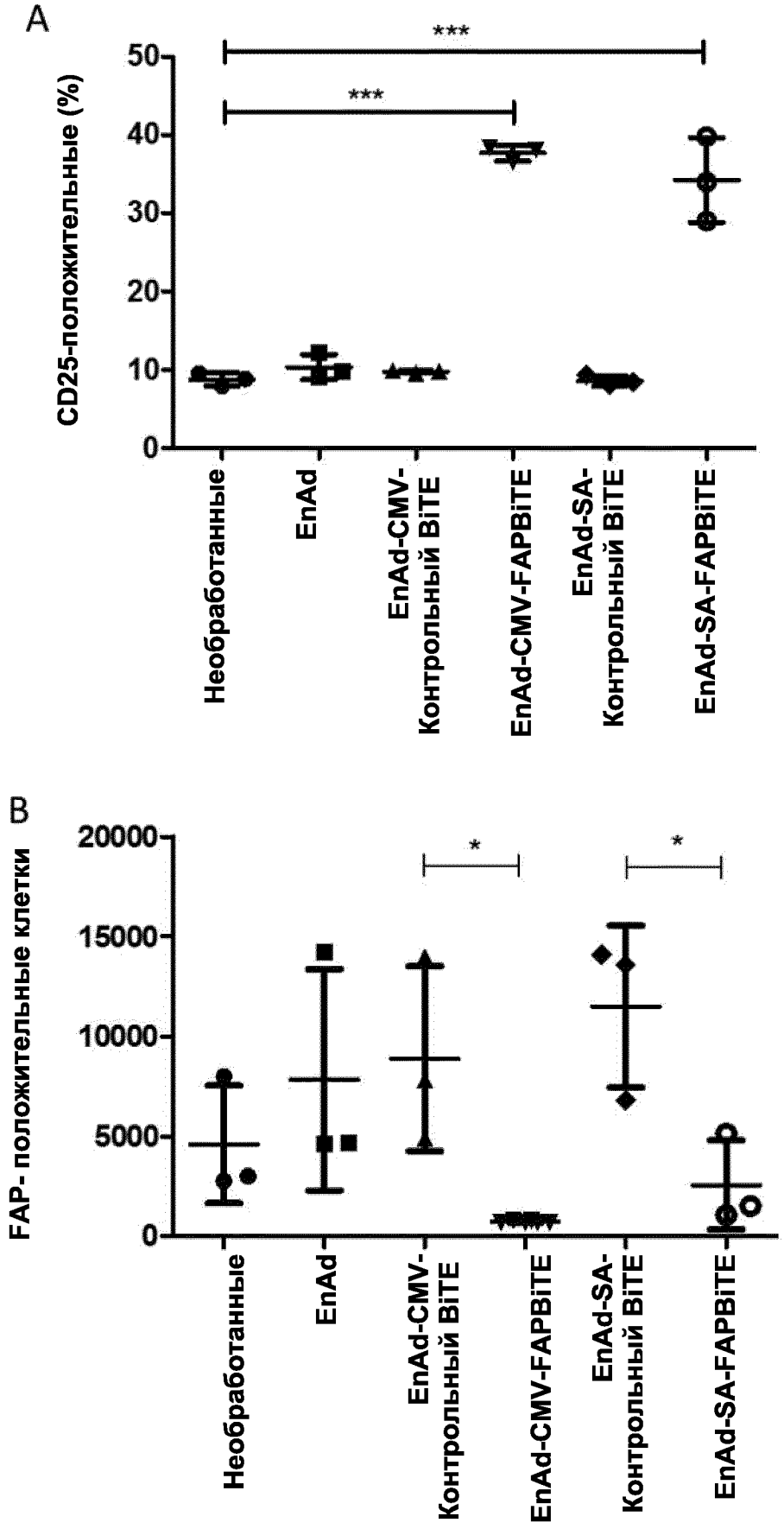
- SKOV (неокрашенные)
- NHDF (красный)
- окрашивание каспазы (зеленые)
- Вирус - 100 вч/клетку



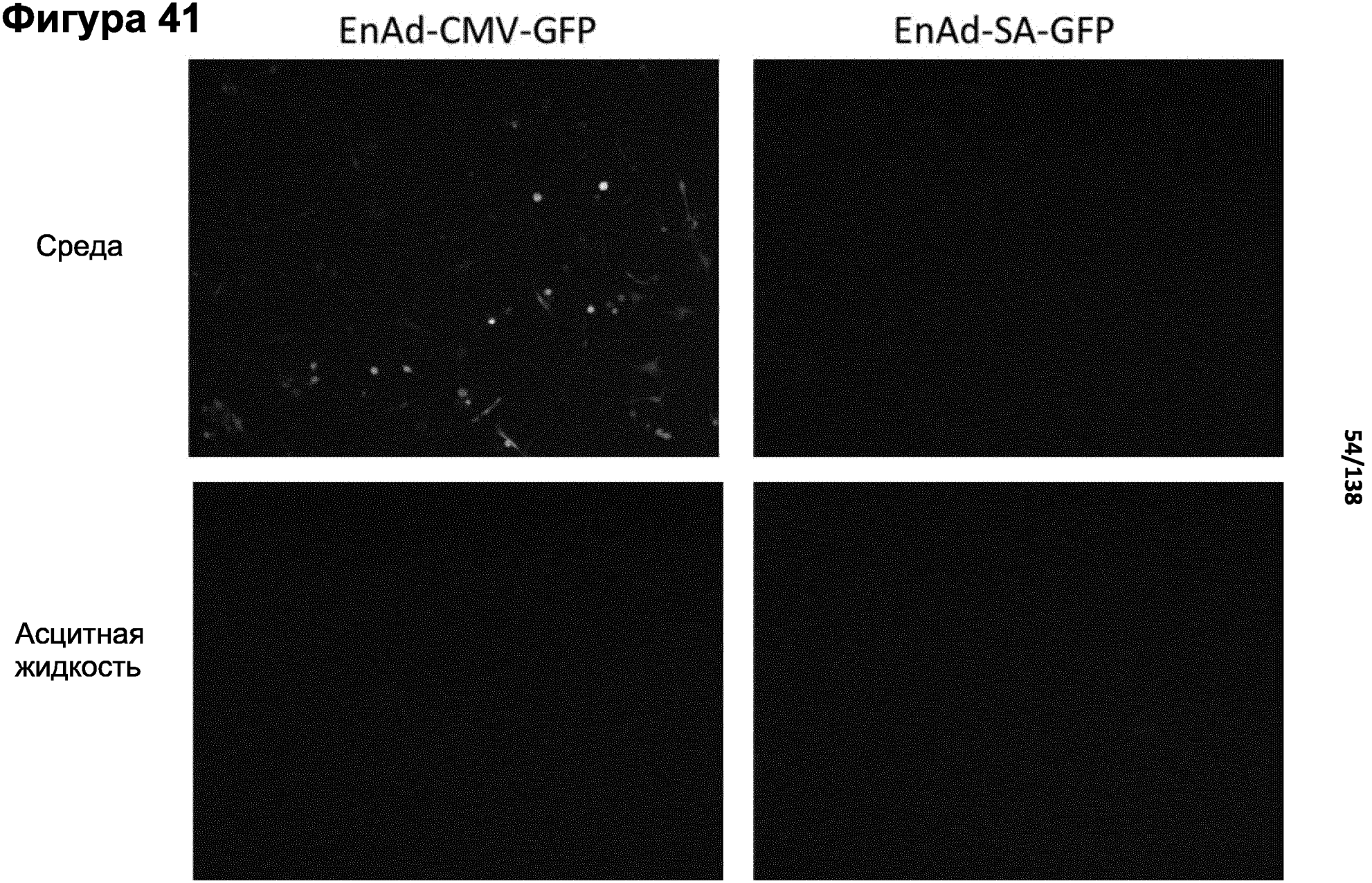
Фигура 39

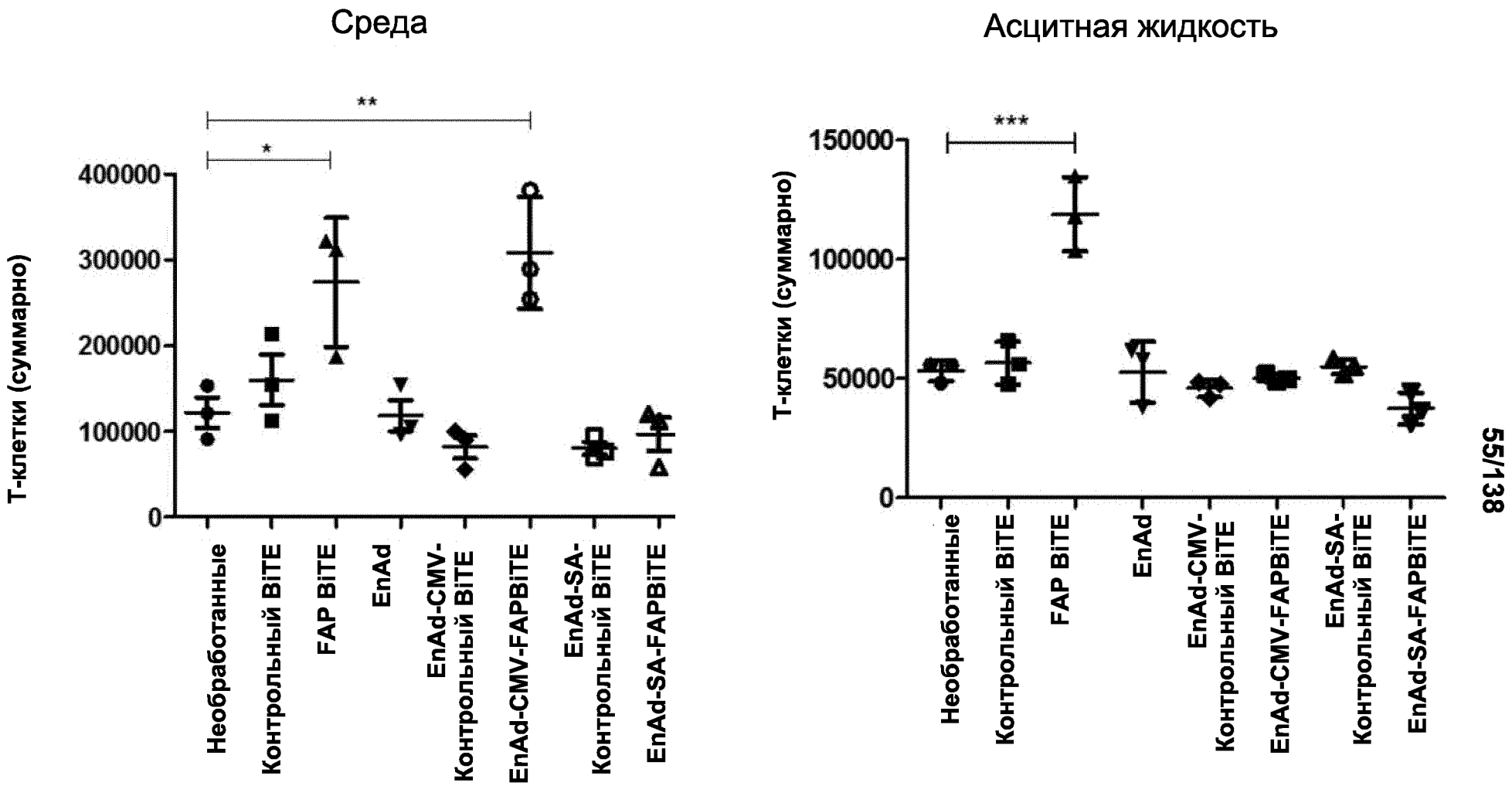


Фигура 40

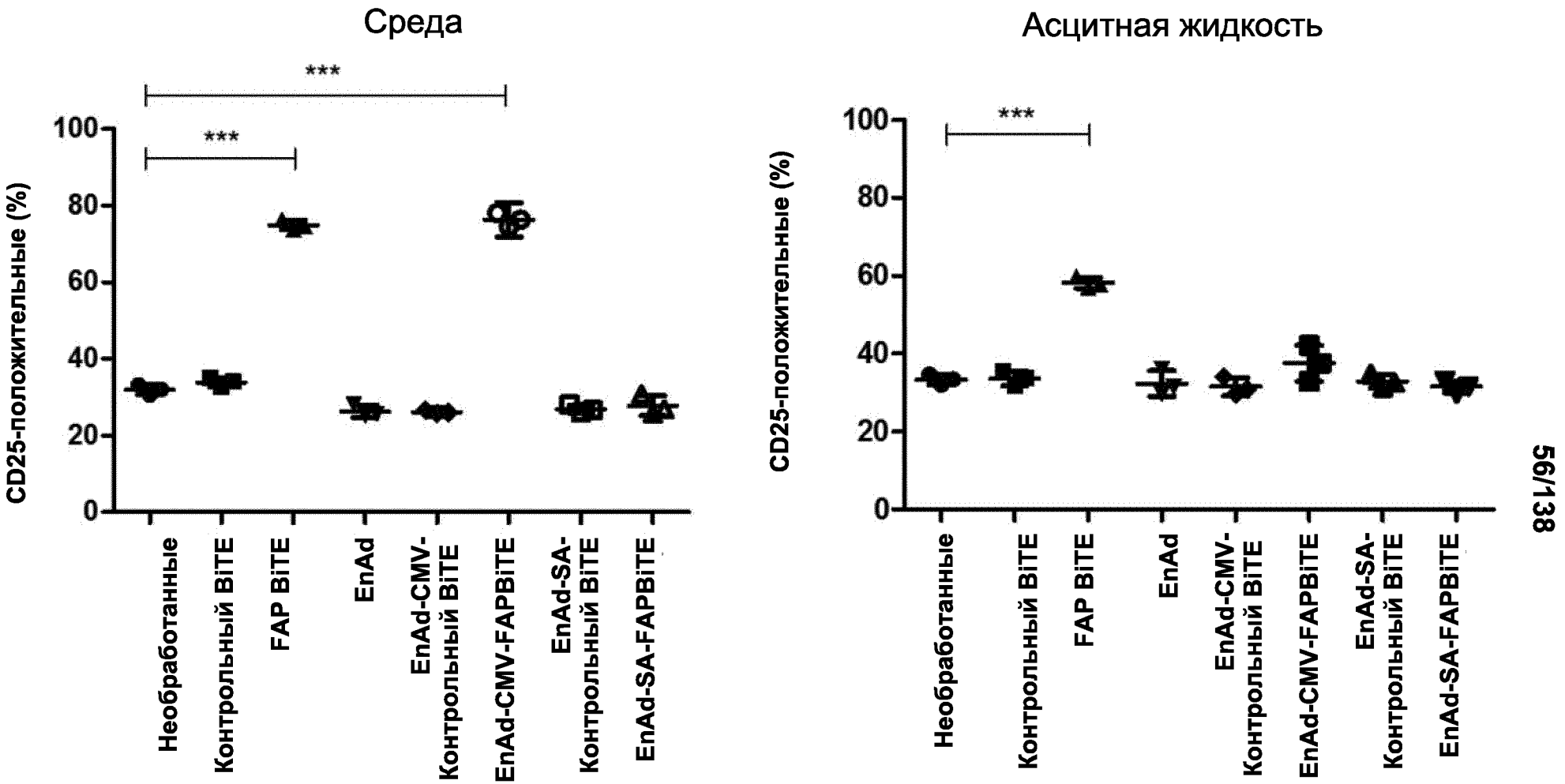

A
CD25-положительные (%)
50
40
30
20
10
0
***
***
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
FAP- положительные клетки
20000
15000
10000
5000
0
*
*
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

Фигура 41

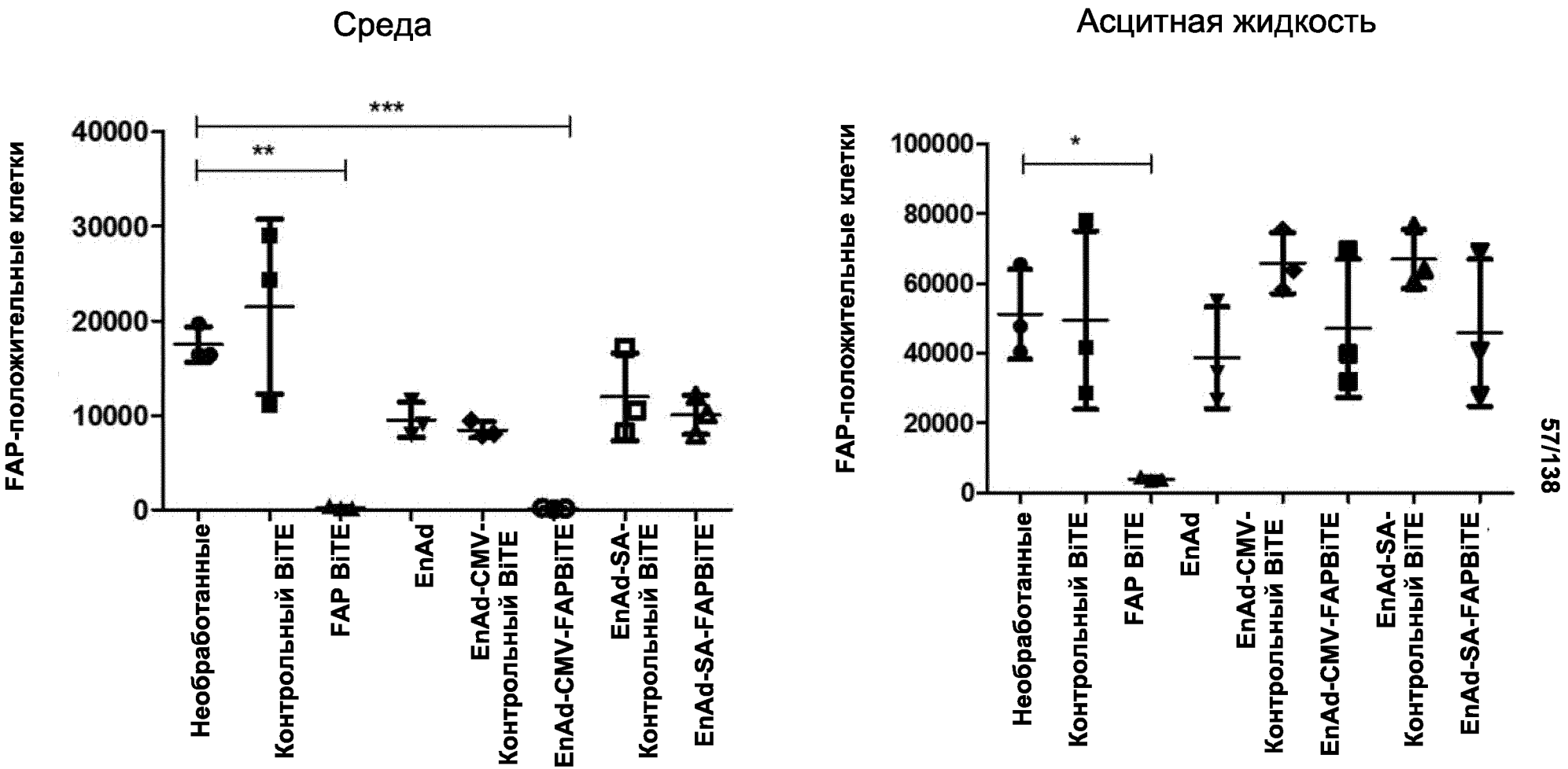



Среда
Асцитная жидкость
Т-клетки (суммарно)
400000
300000
200000
100000
0
150000
100000
50000
0
*
**
***
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

Фигура 42

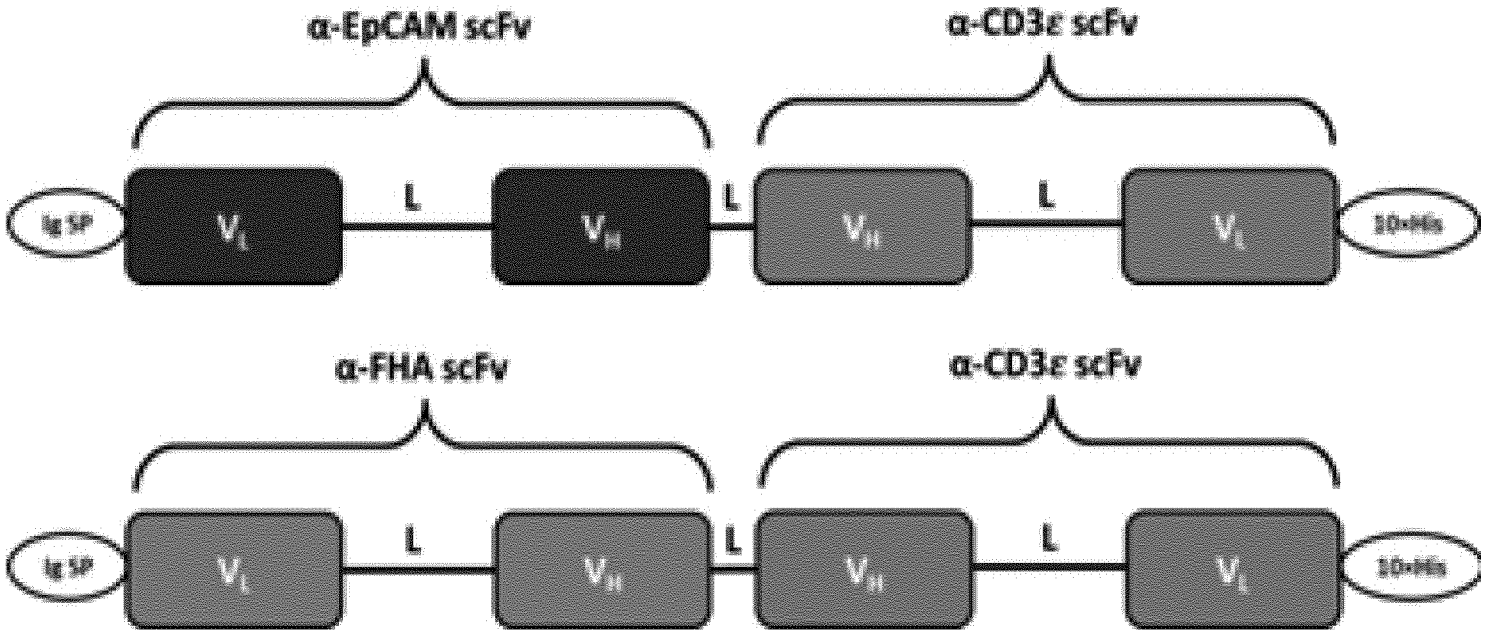

Среда
Асцитная жидкость
CD25-положительные (%)
***
100
80
60
40
20
0
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

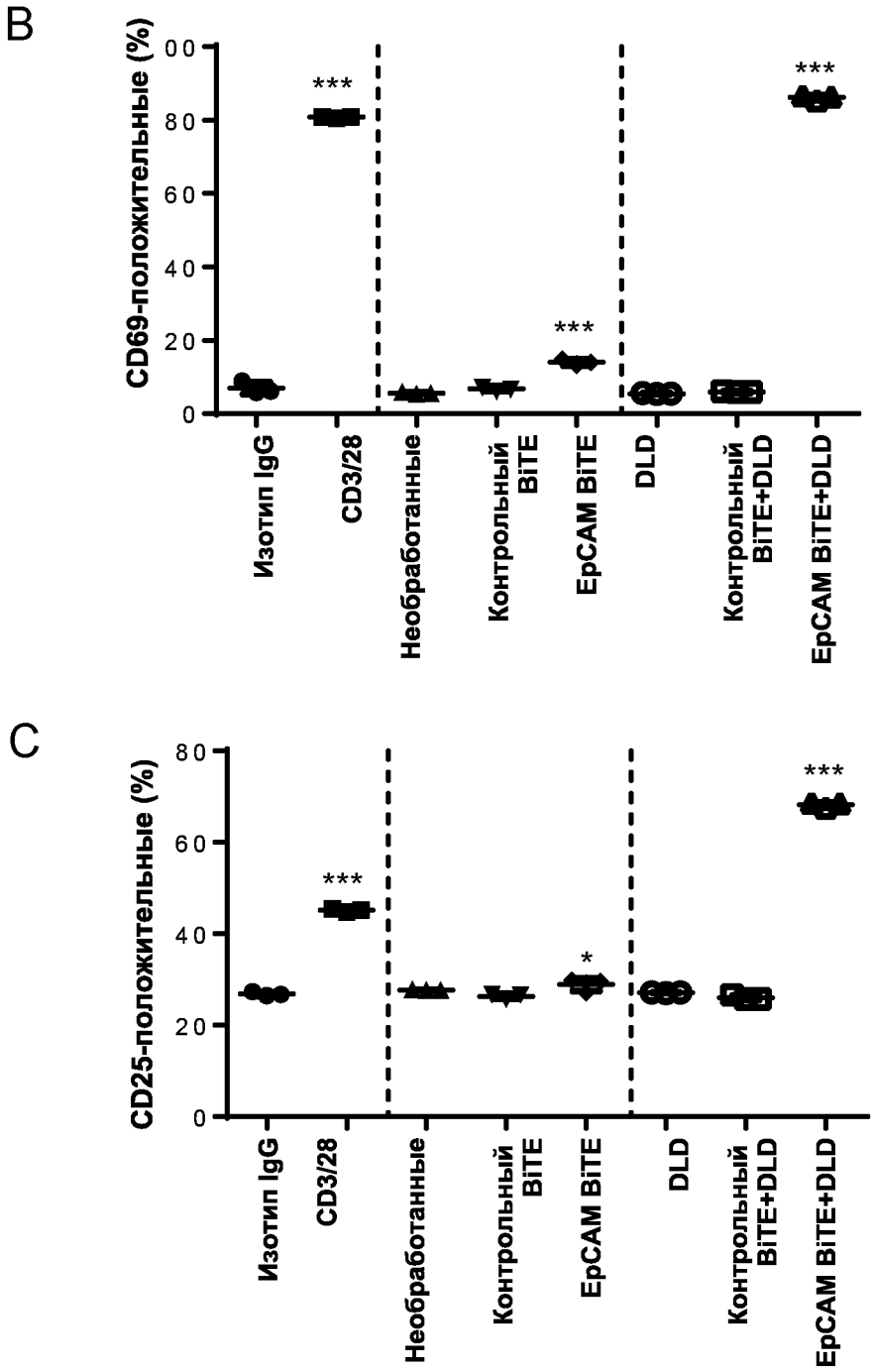
Фигура 43


Среда
Асцитная жидкость
FAP-положительные клетки
40000
30000
20000
10000
0
100000
80000
60000
40000
20000
0
***
**
*
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

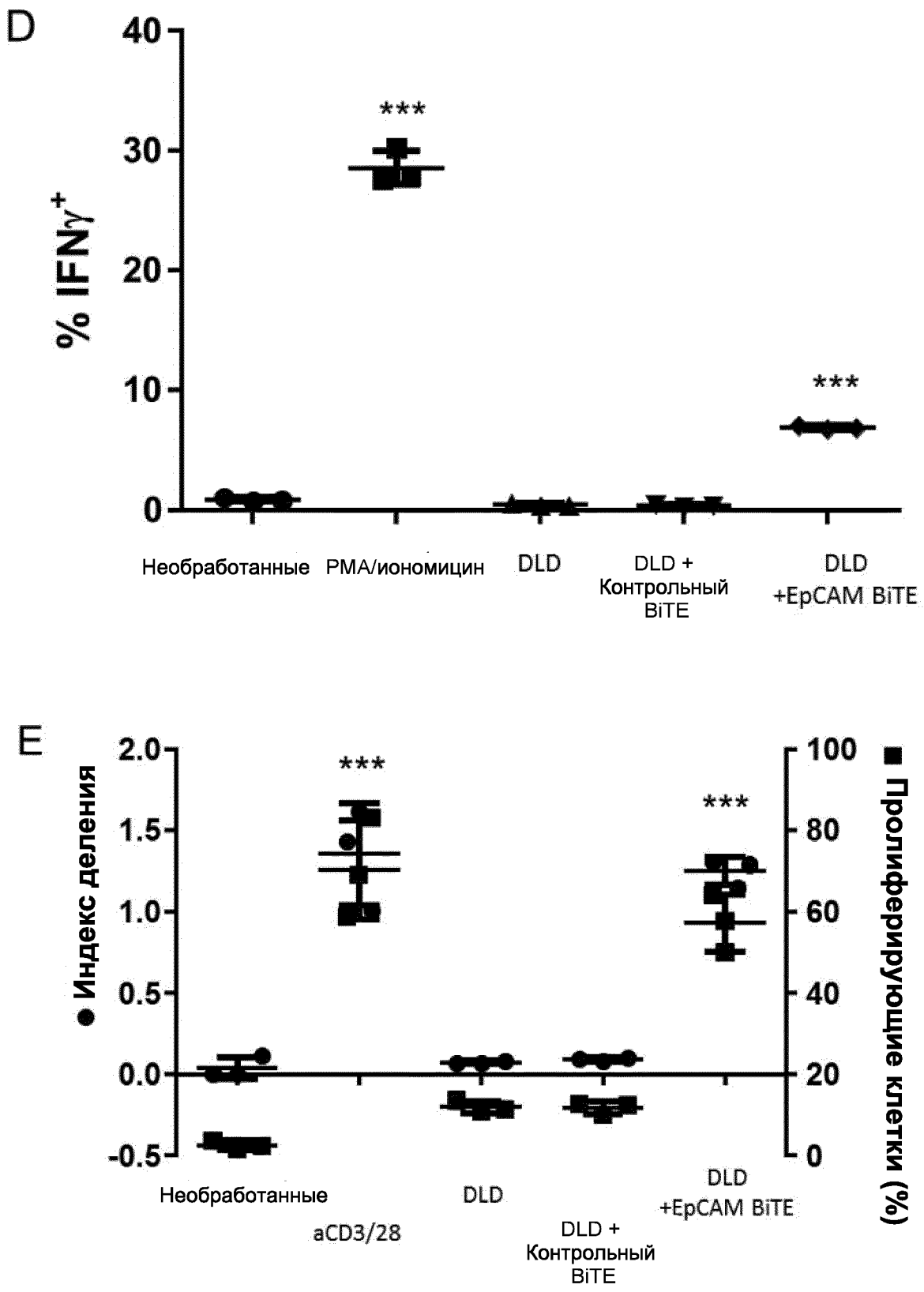
Фигура 44

Фигура 45A


α-EpCAM scFv
α-CD3ε scFv
Ig SP
V_L
L
V_H
L
V_H
L
V_L
10×His
α-FHA scFv
α-CD3ε scFv
Ig SP
V_L
L
V_H
L
V_H
L
V_L
10×His



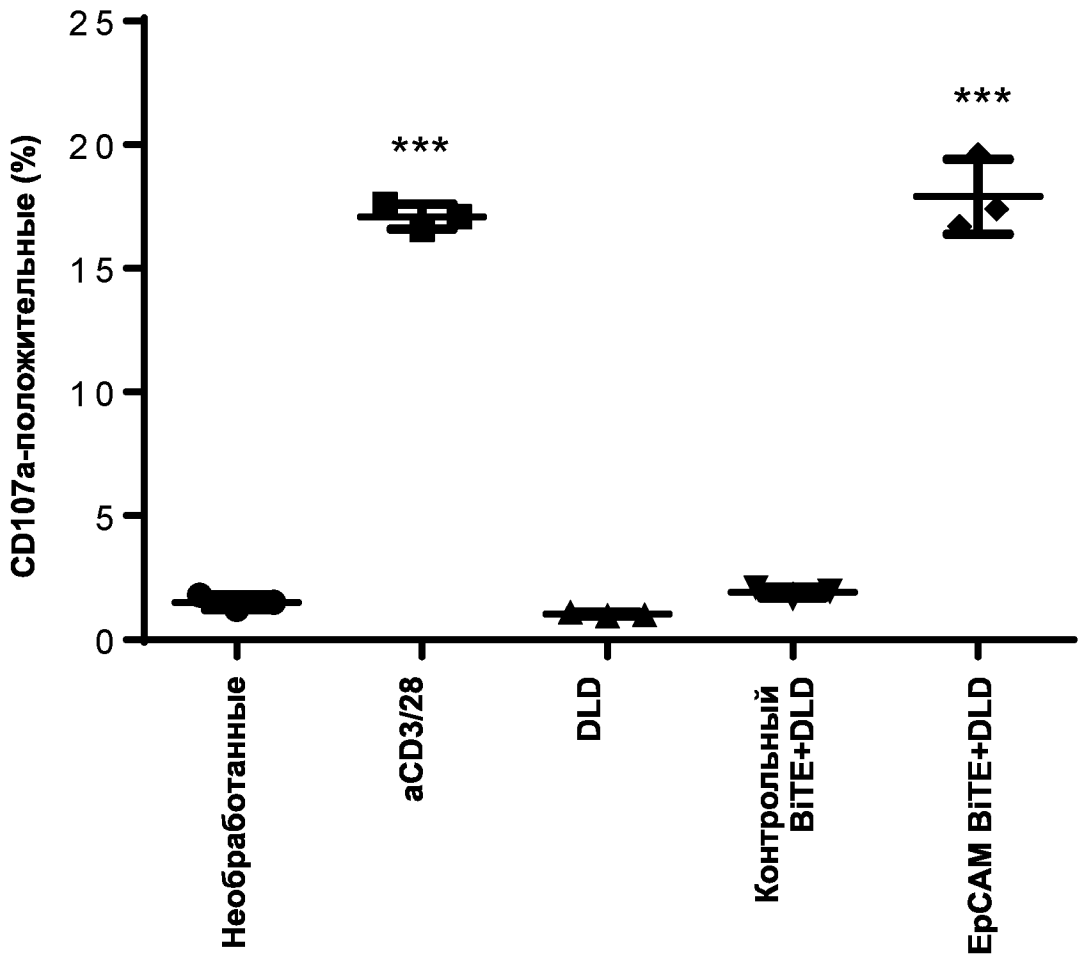
Фигура 45 продолж.



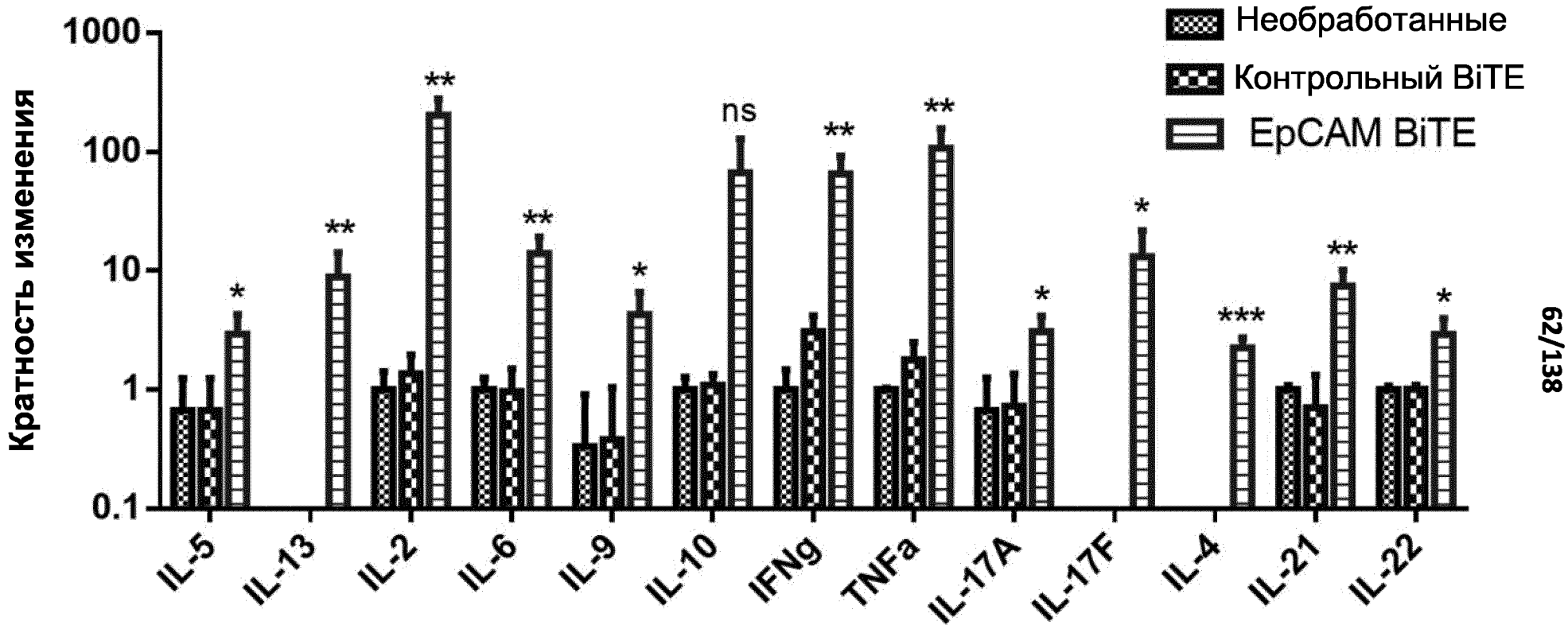
Фигура 45 продолж.

Фигура 45 продолж.

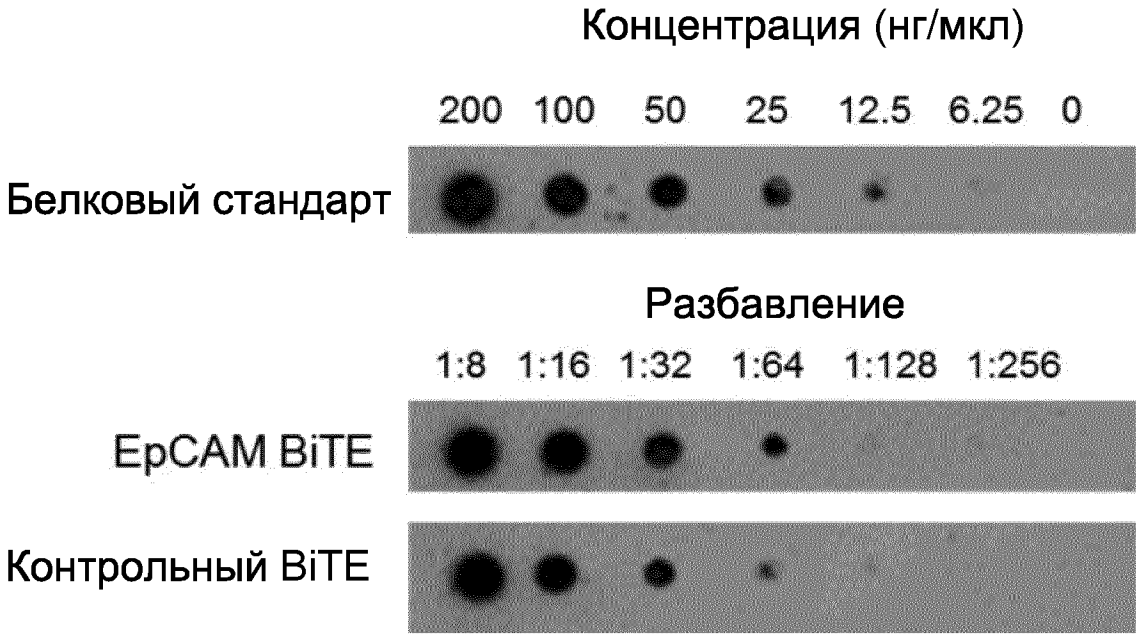
F



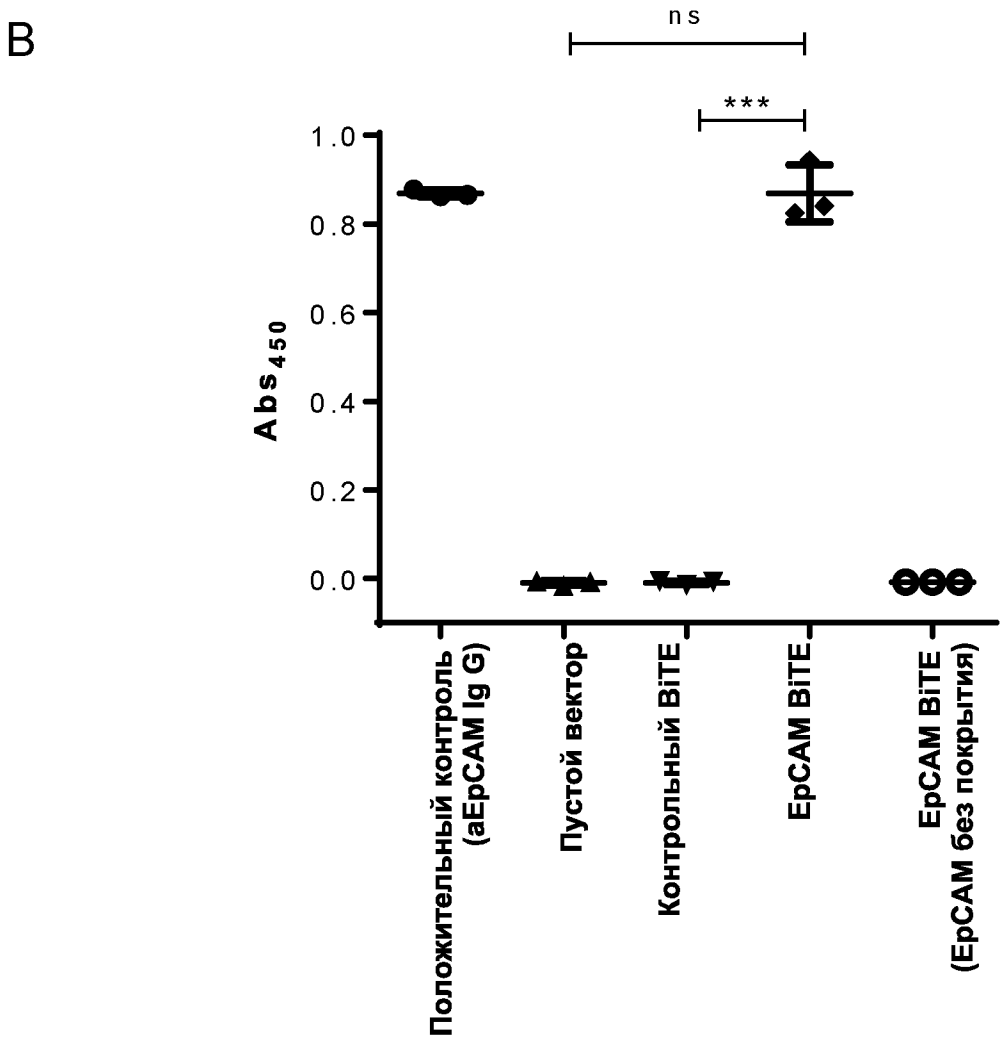
Фигура 45G


Кратность изменения
1000
100
10
1
0.1
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
*
**
**
**
ns
**
**
*
*
***
**
*
IL-5
IL-13
IL-2
IL-6
IL-9
IL-10
IFNg
TNFa
IL-17A
IL-17F
IL-4
IL-21
IL-22

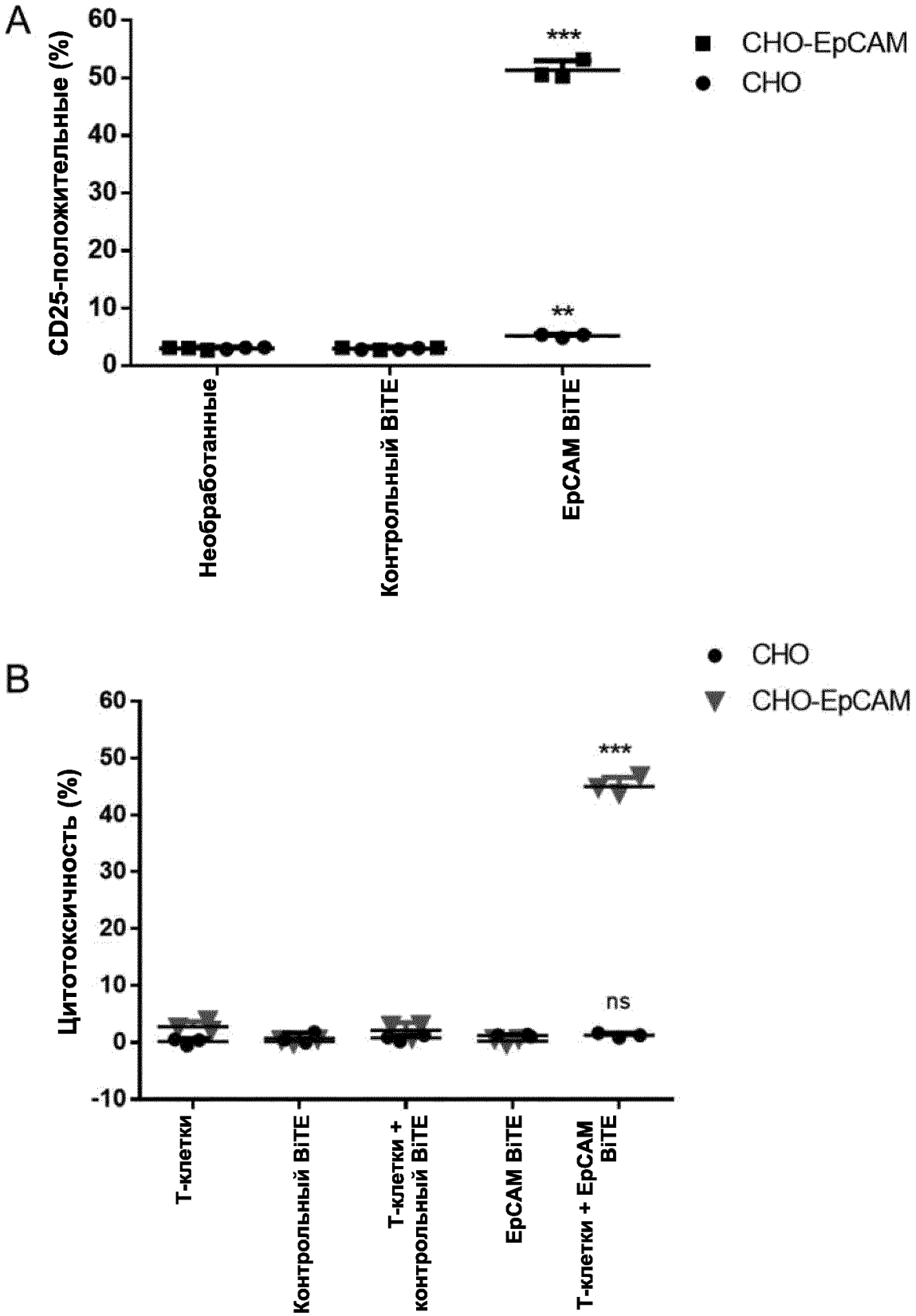
A


Концентрация (нг/мкл)
200 100 50 25 12.5 6.25 0
Белковый стандарт
Разбавление
1:8 1:16 1:32 1:64 1:128 1:256
EpCAM BiTE
Контрольный BiTE

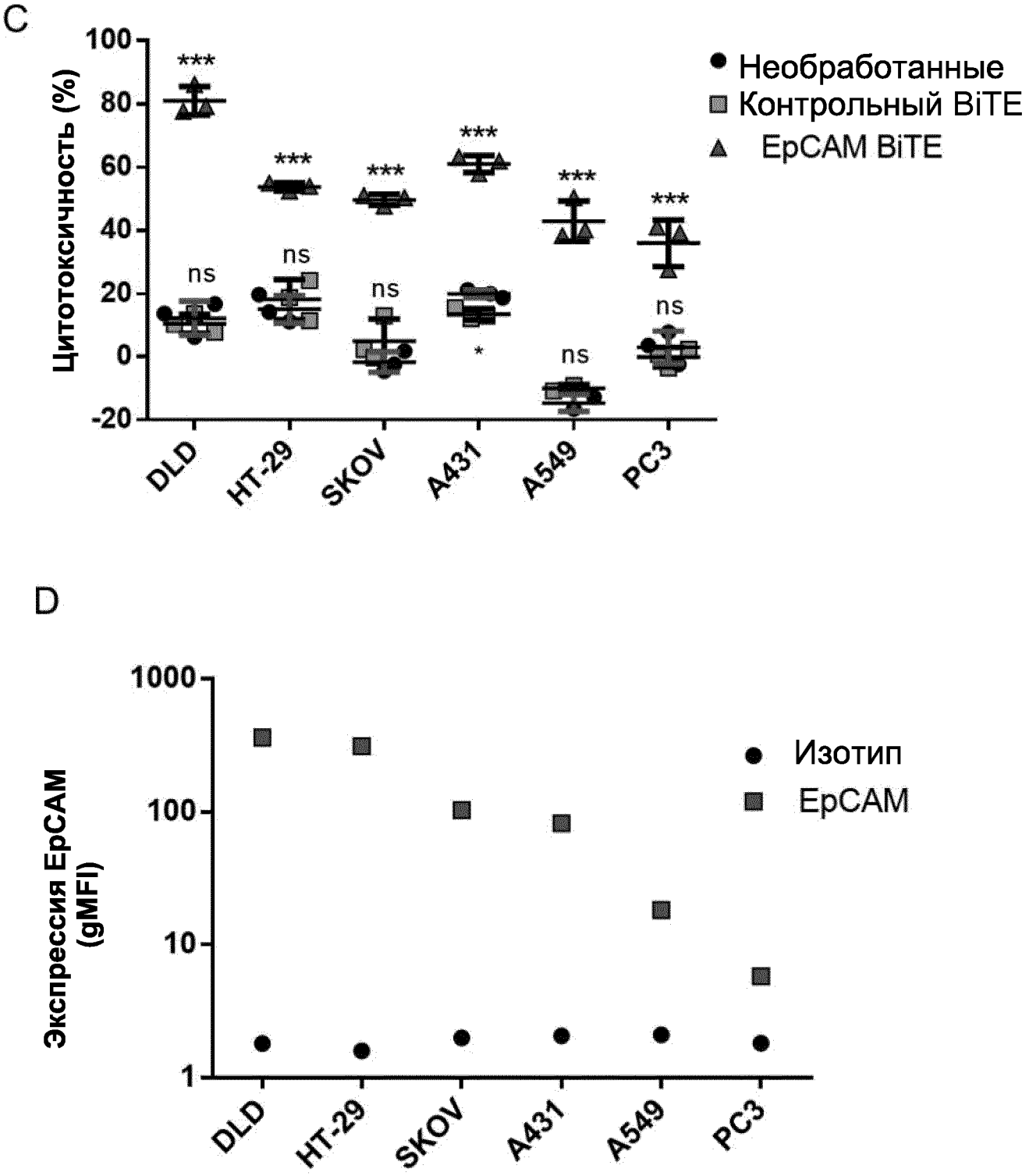
B


ns
***
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Abs450
Положительный контроль (aEpCAM Ig G)
Пустой вектор
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EpCAM BiTE (EpCAM без покрытия)

Фигура 46

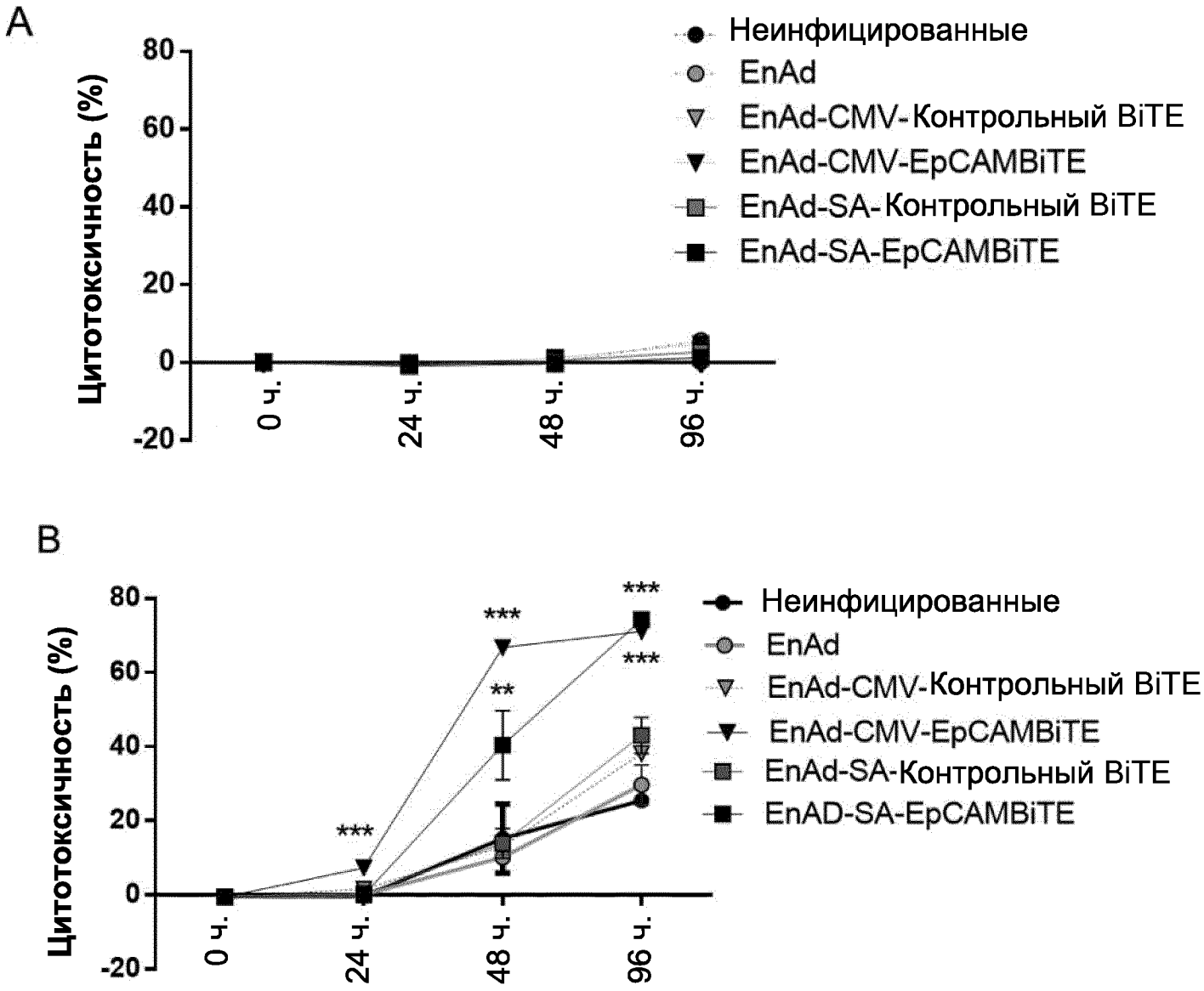

A
CD25-положительные (%)
60
50
40
30
20
10
0
***
**
CHO-EpCAM
CHO
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
B
Цитотоксичность (%)
60
50
40
30
20
10
0
-10
***
ns
CHO
CHO-EpCAM
T-клетки
Контрольный BiTE
T-клетки + контрольный BiTE
EpCAM BiTE
T-клетки + EpCAM BiTE

Фигура 47

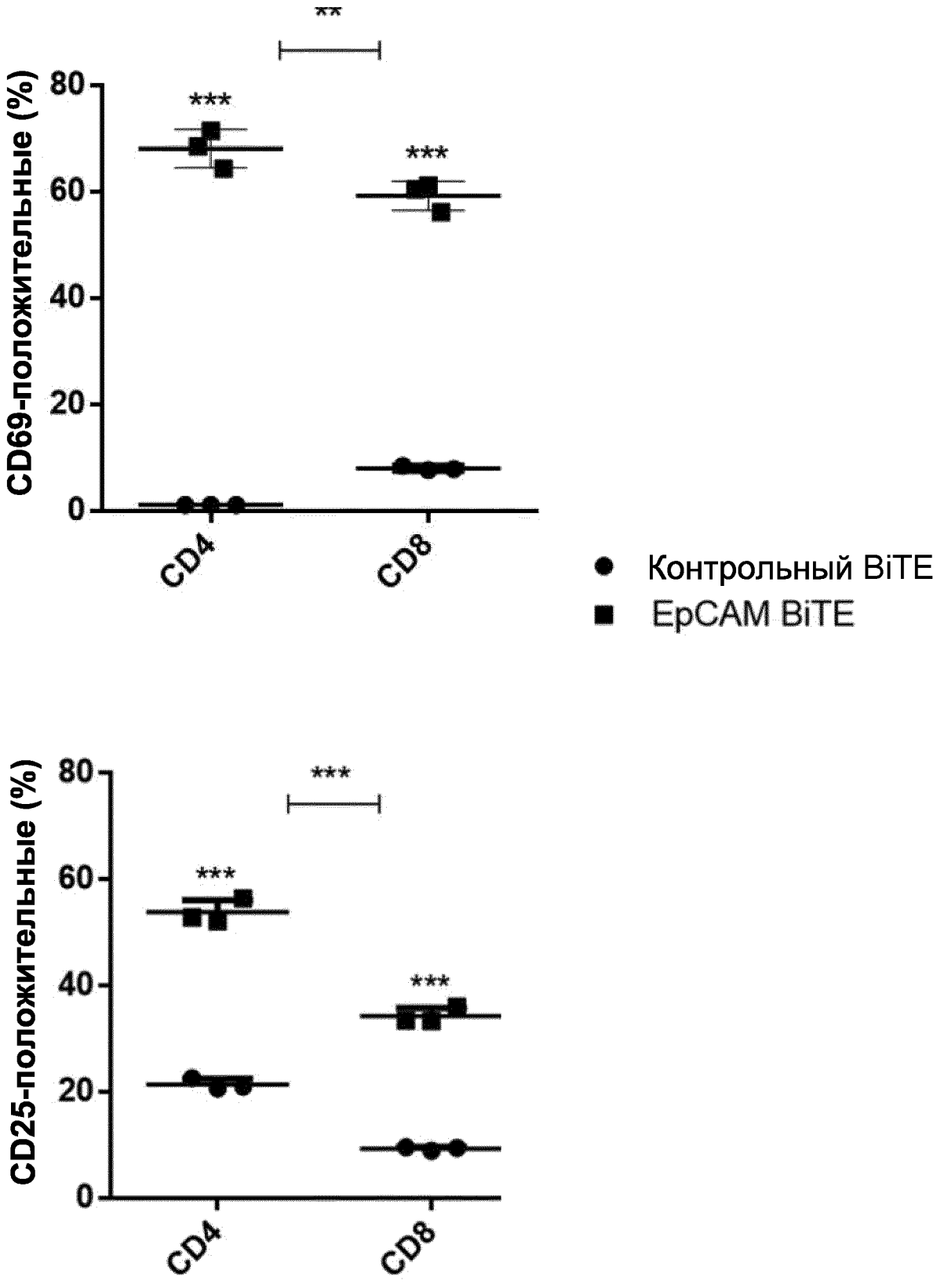


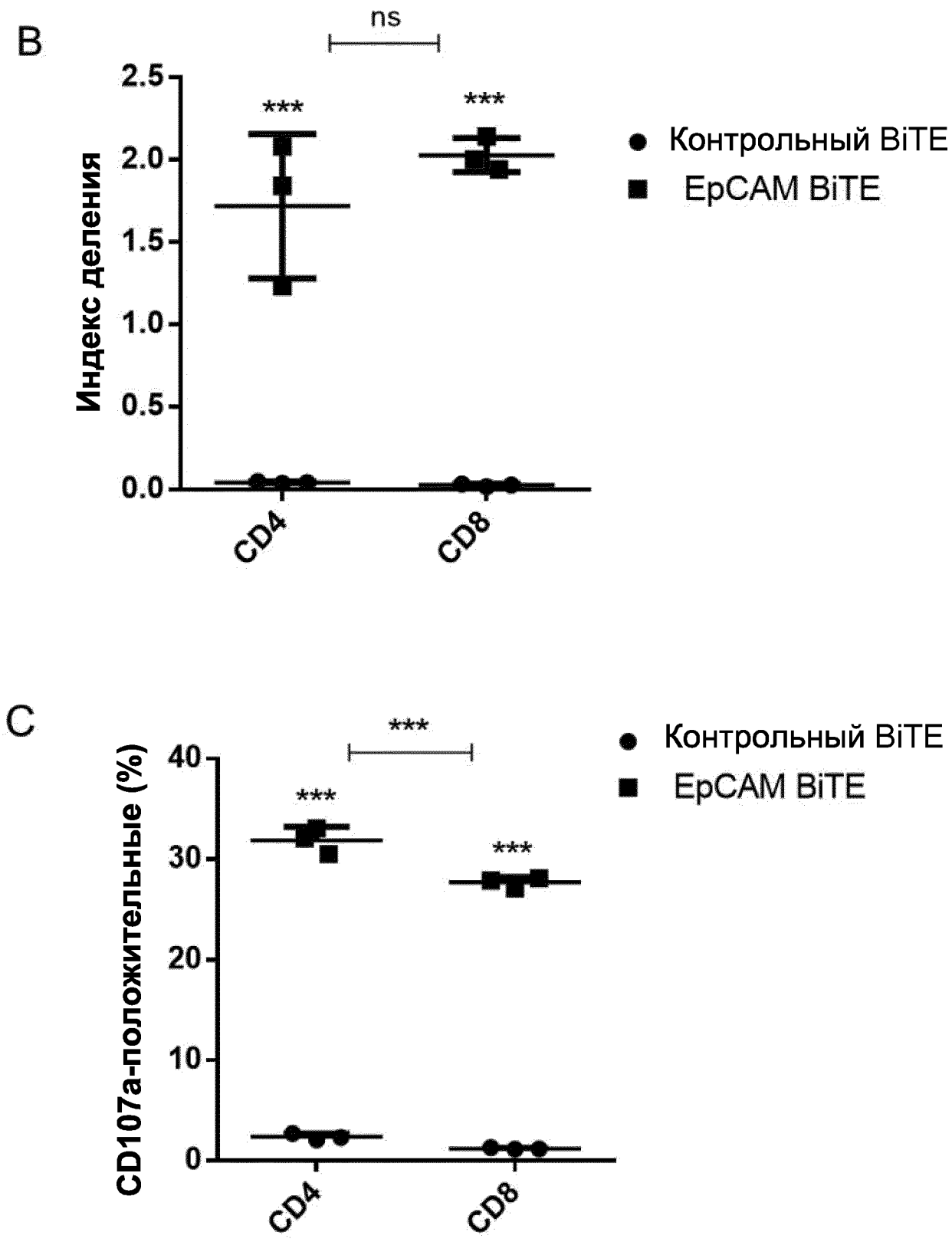
Фигура 47 продолж.

Фигура 48

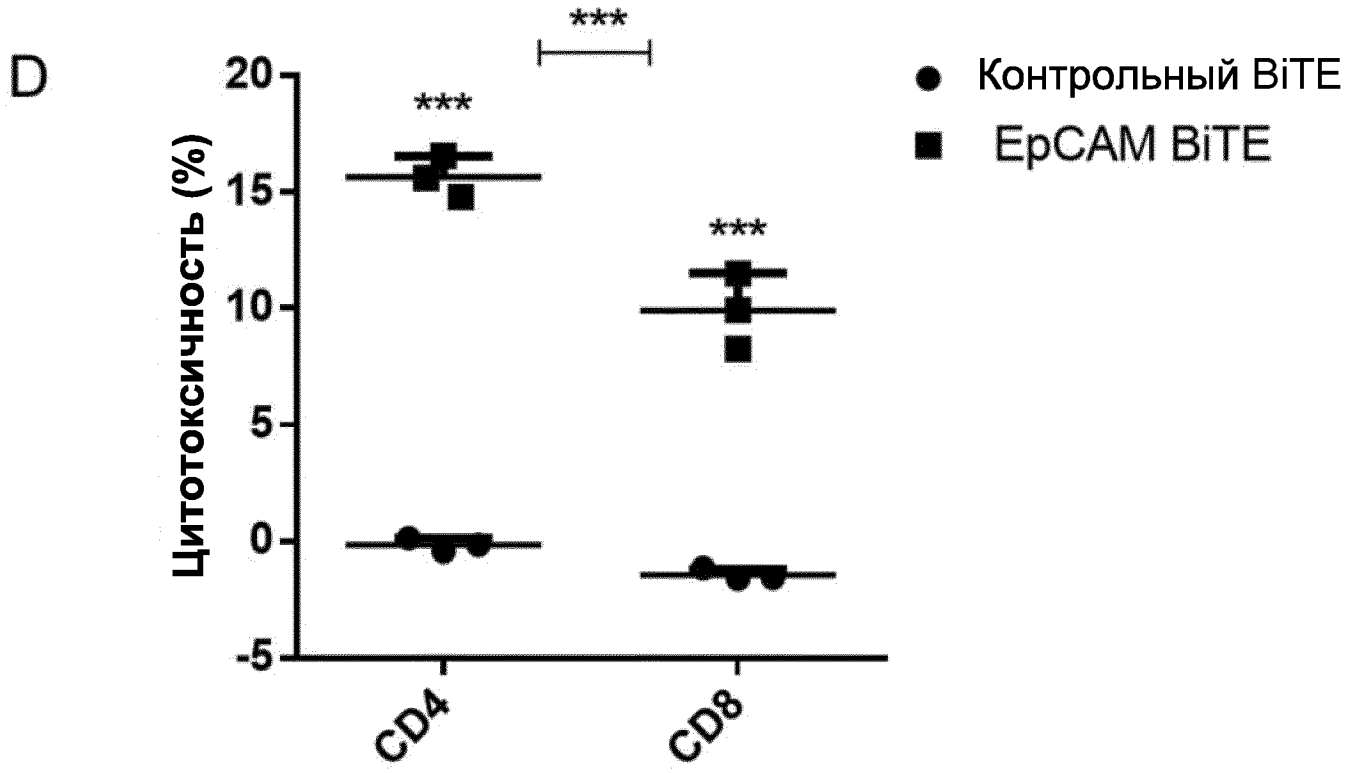

A
Цитотоксичность (%)
80
60
40
20
0
-20
0 ч.
24 ч.
48 ч.
96 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
B
Цитотоксичность (%)
***
**
***
***
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAD-SA-EpCAMBiTE

Фигура 49A

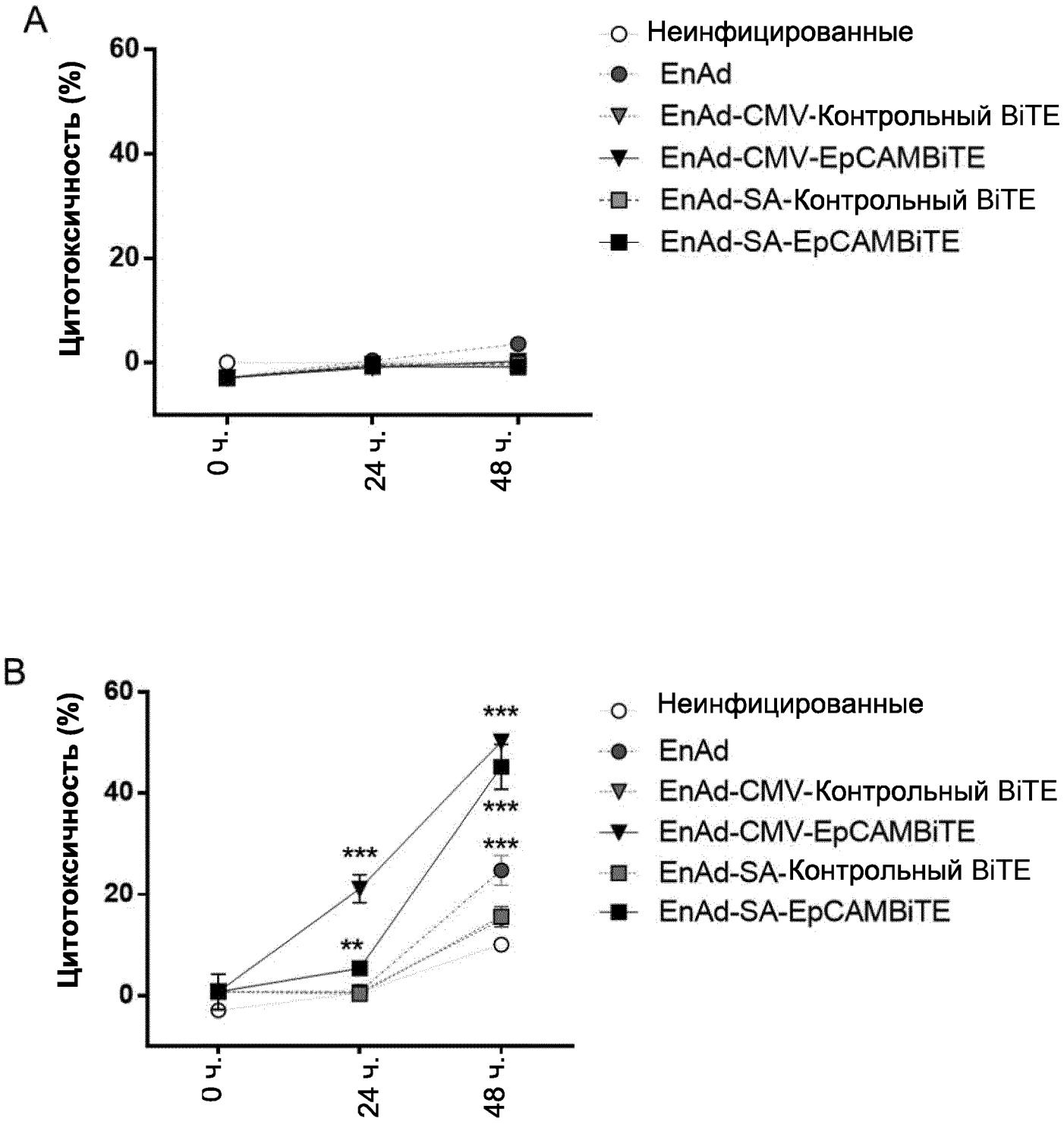

**
***
***
CD69-положительные (%)
80
60
40
20
0
CD4
CD8
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
***
***
***
CD25-положительные (%)
80
60
40
20
0
CD4
CD8



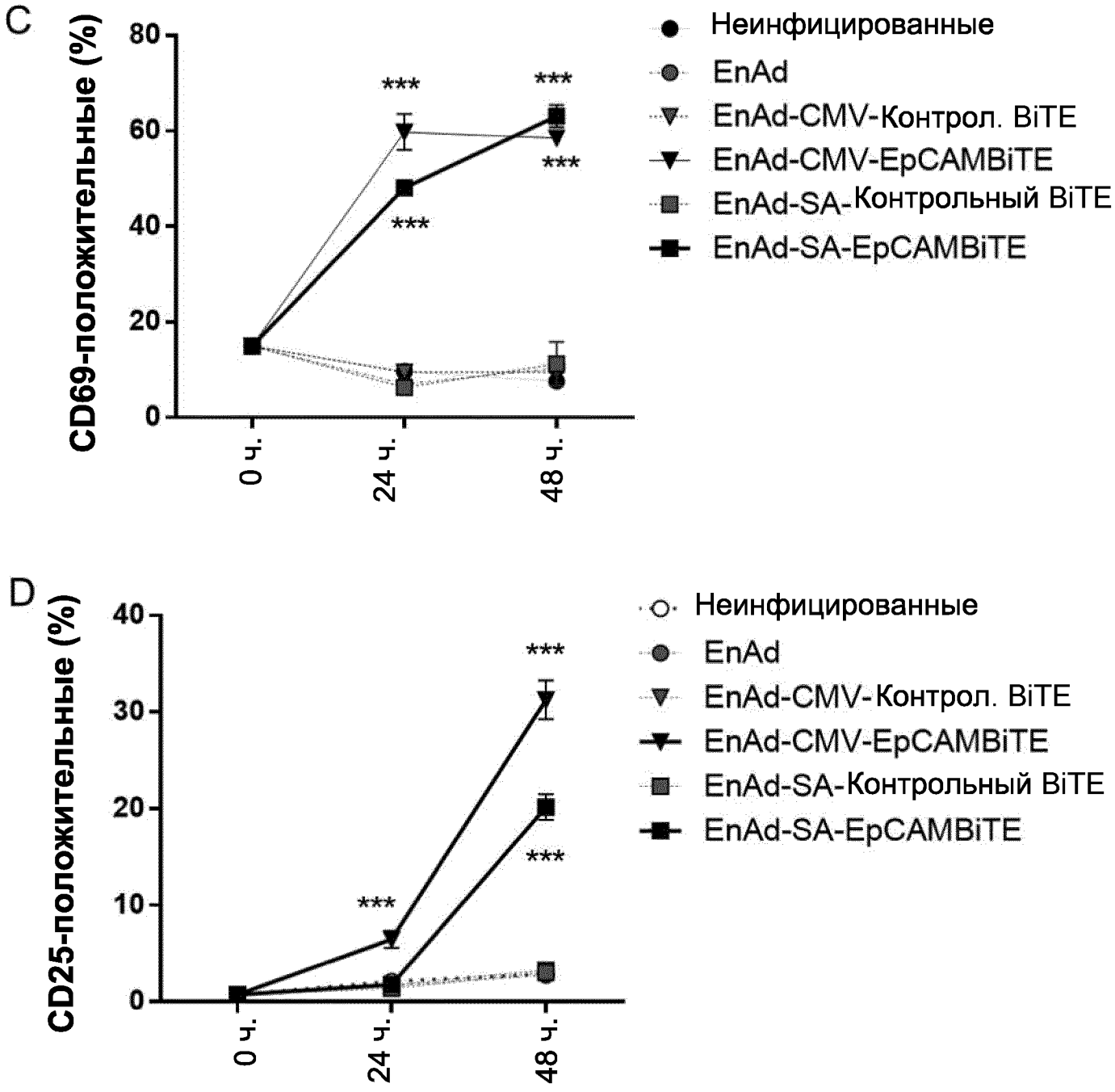
Фигура 49 продолж.



Фигура 49 продолж.

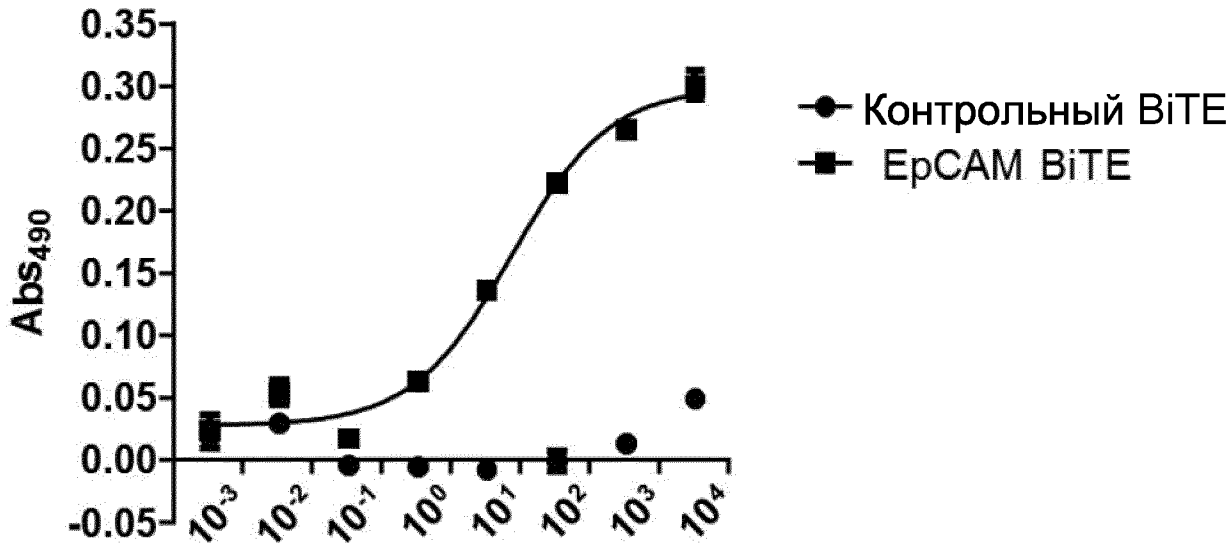

A
Цитотоксичность (%)
60
40
20
0
0 ч.
24 ч.
48 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
B
Цитотоксичность (%)
60
40
20
0
***
***
***
**
0 ч.
24 ч.
48 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 50



Фигура 50 продолж.

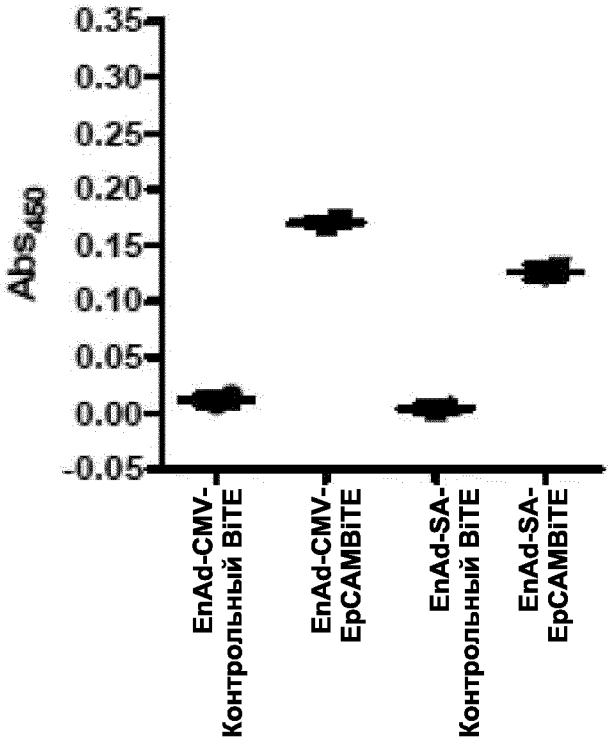
E



Концентрация BiTE [нг/мл]

EC50 7.444

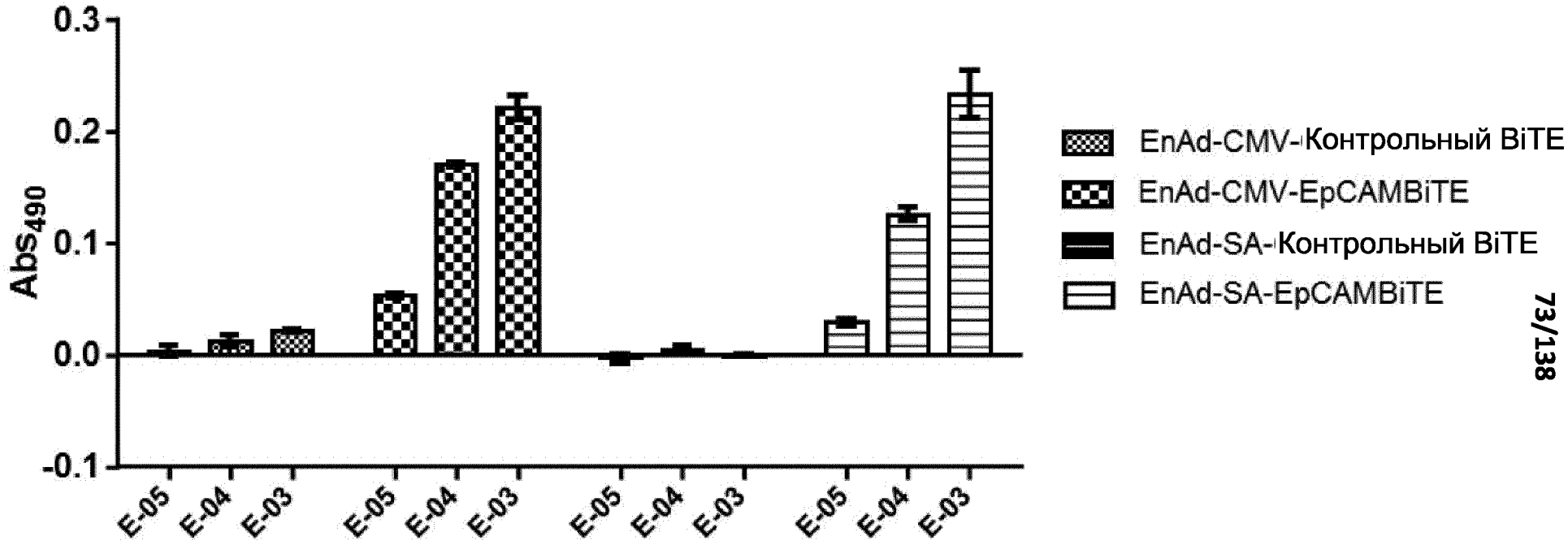
F



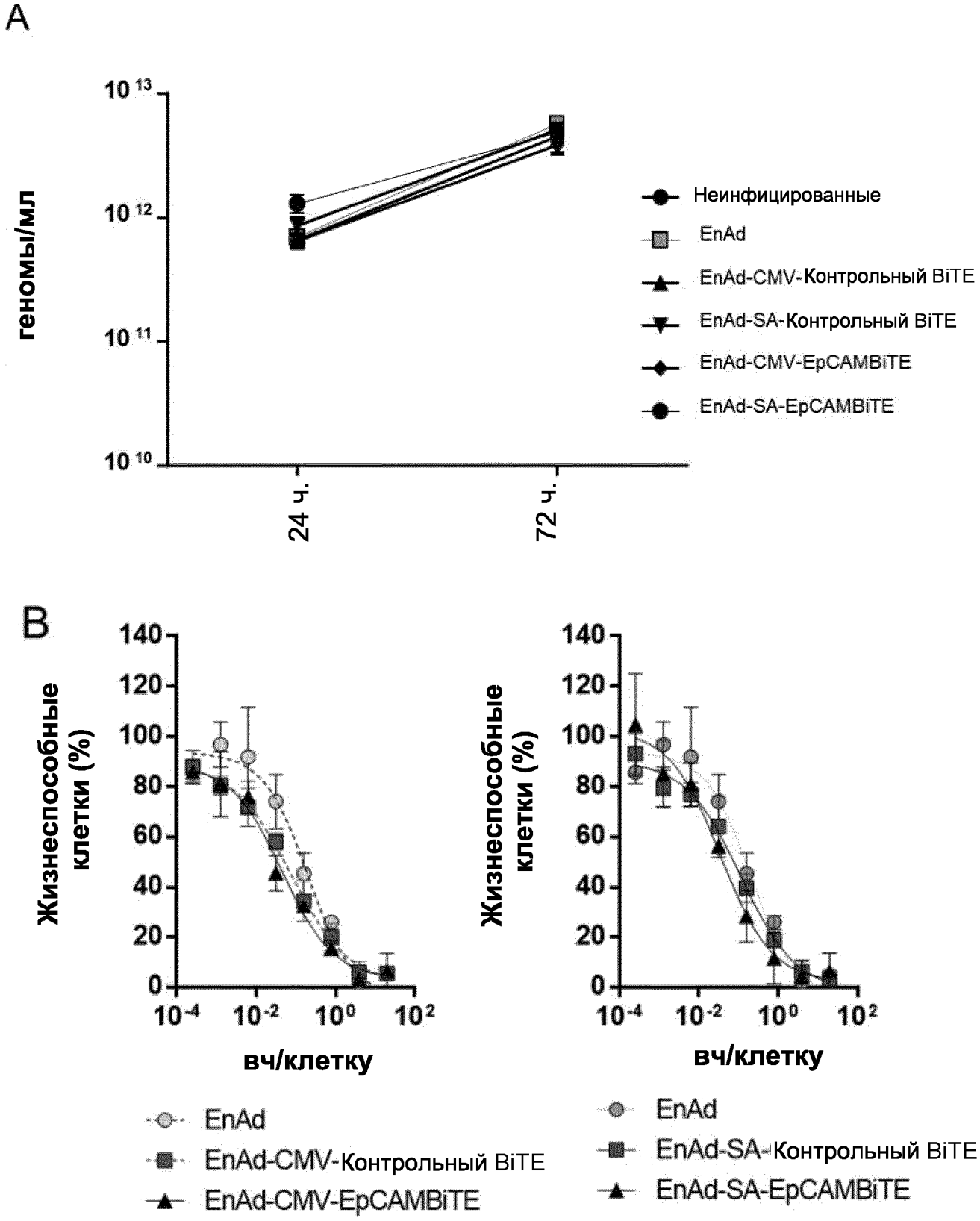
Инфицированный супернатант DLD

Фигура 50 продолж.

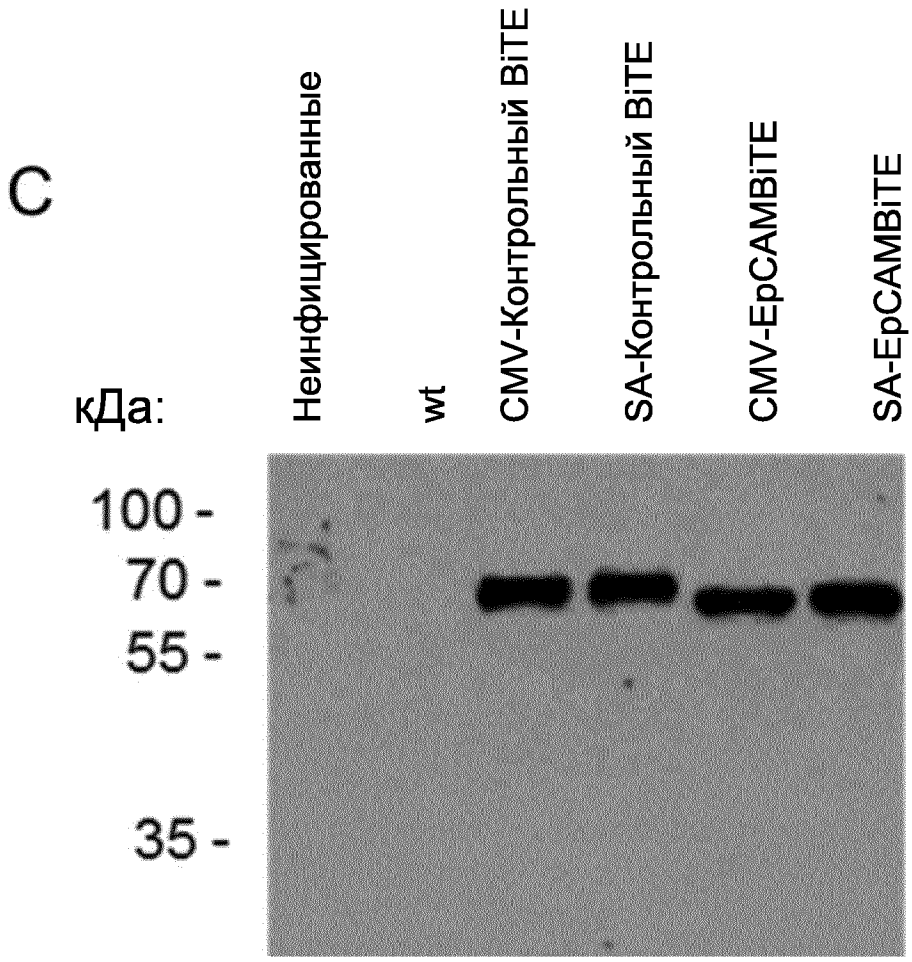
G



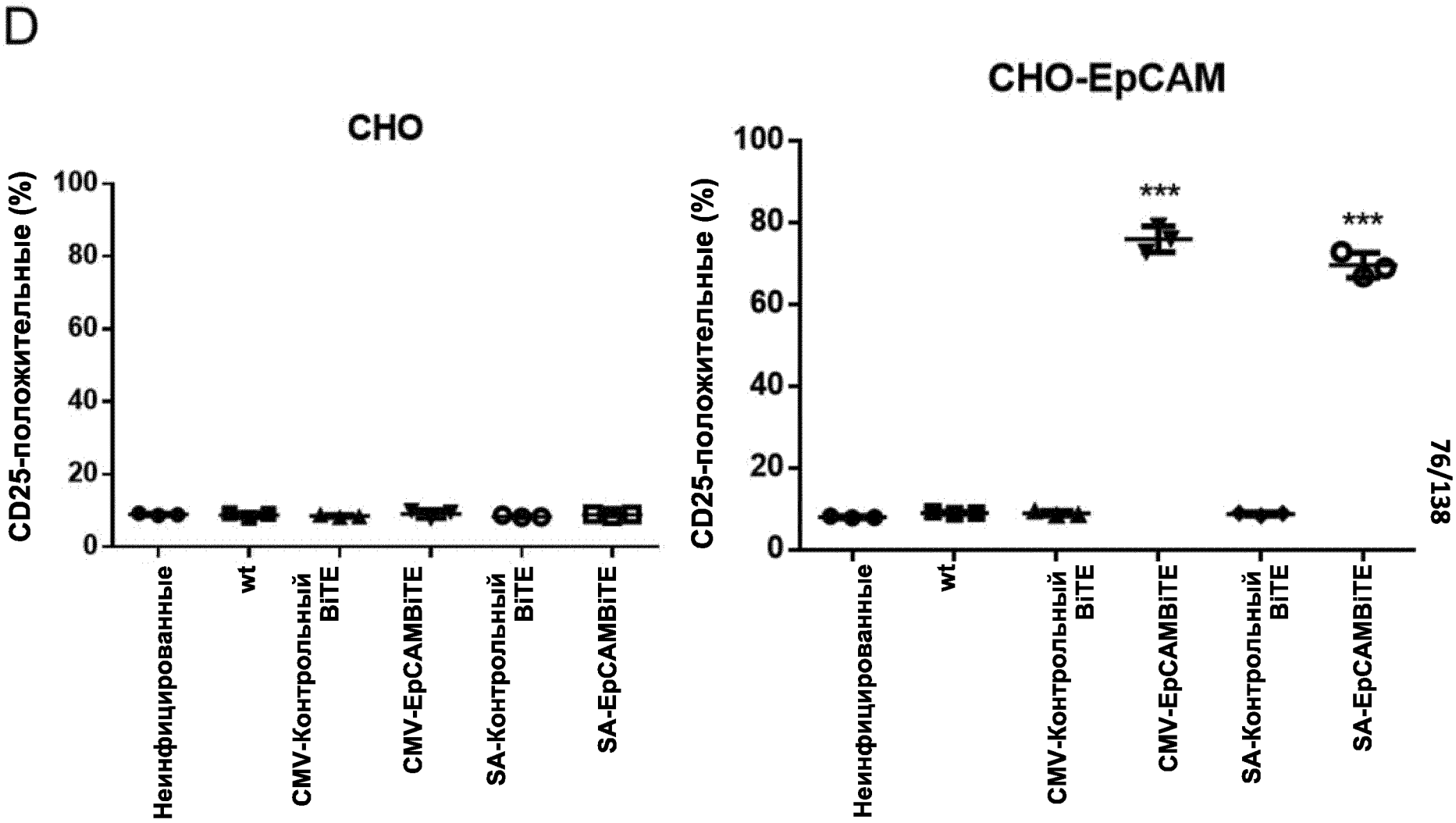
Фигура 50 продолж.


A
геномы/мл
10 13
10 12
10 11
10 10
24 ч.
72 ч.
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
B
Жизнеспособные клетки (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
вч/клетку
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
Жизнеспособные клетки (%)
вч/клетку
EnAd
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 51

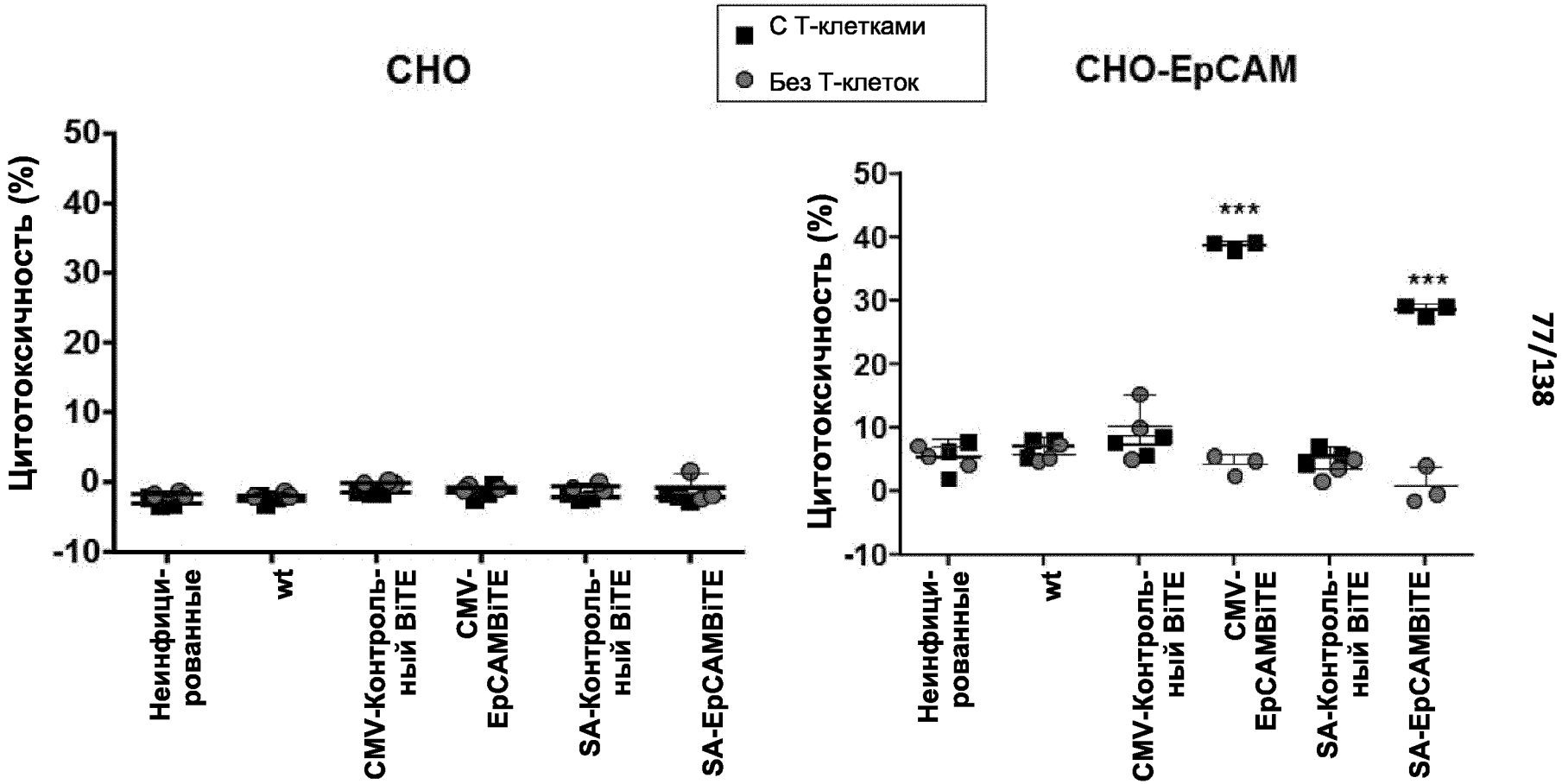


Фигура 51 продолж.



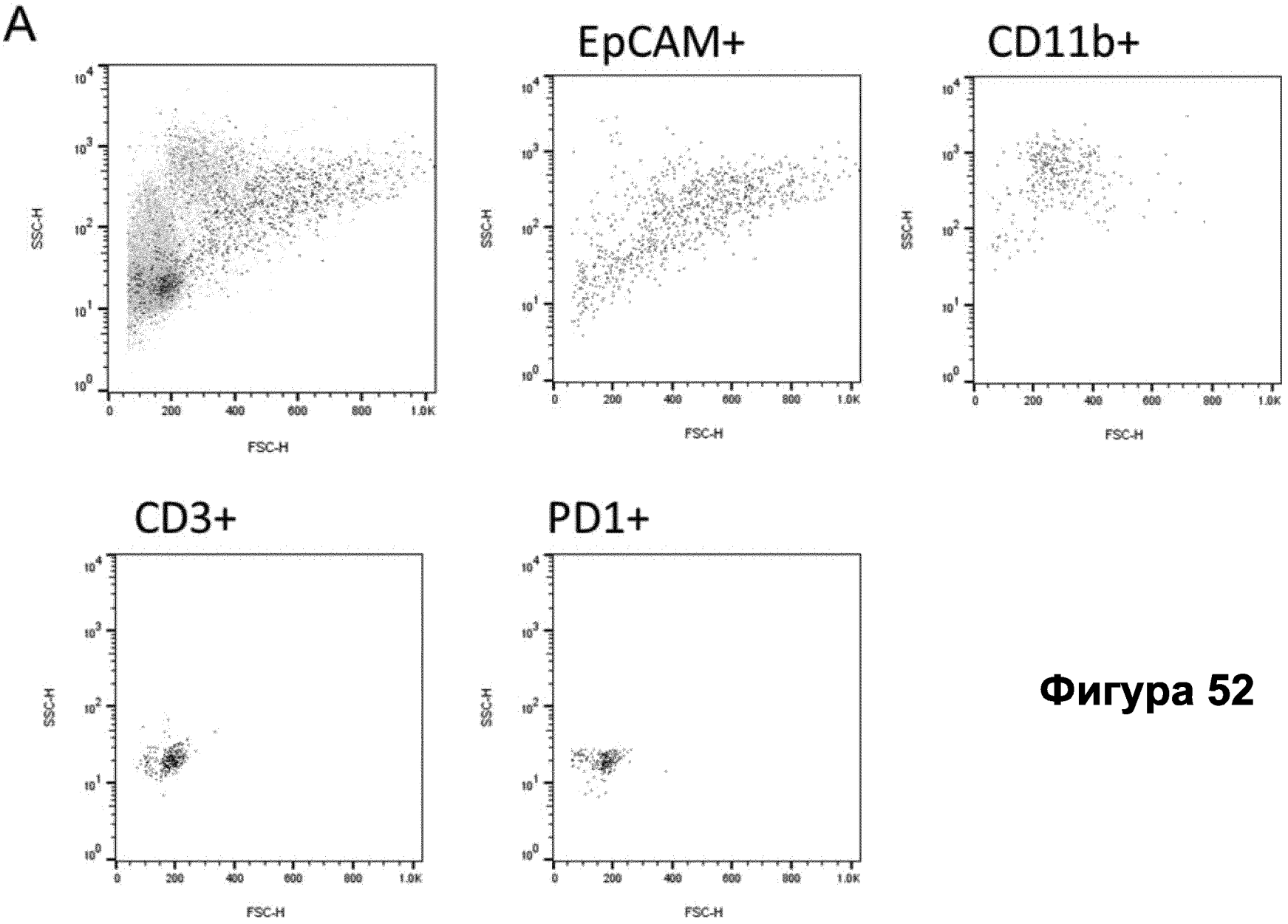
Фигура 51 продолж.

E



77/138

Фигура 51 продолж.



Фигура 52

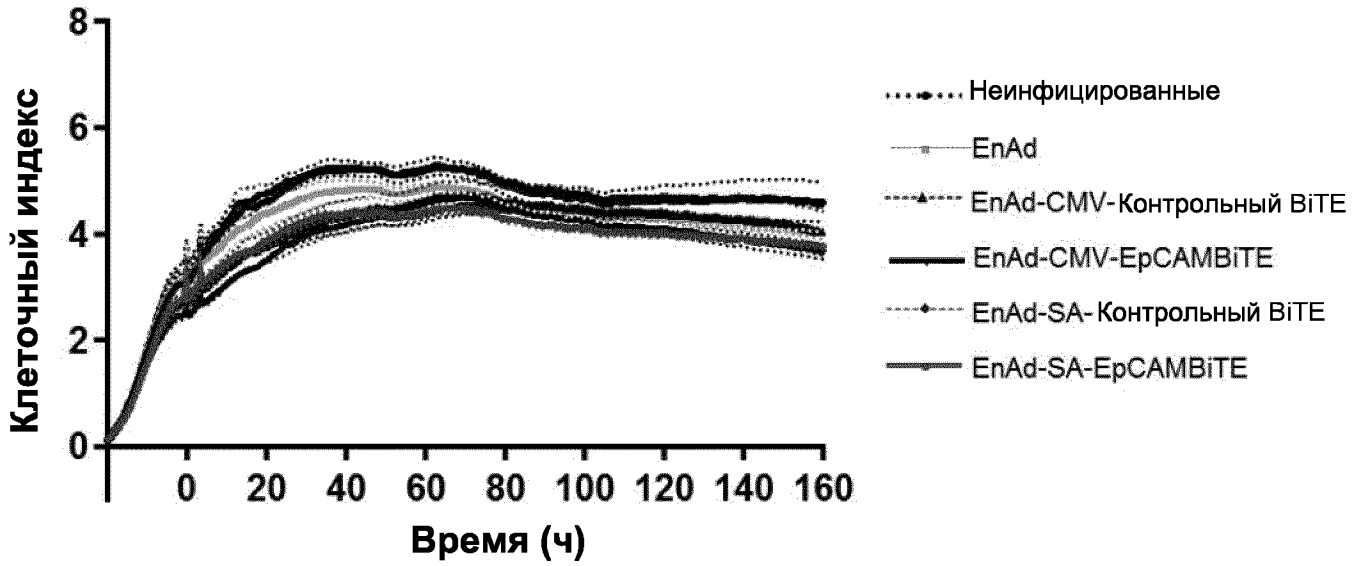
78/138

B

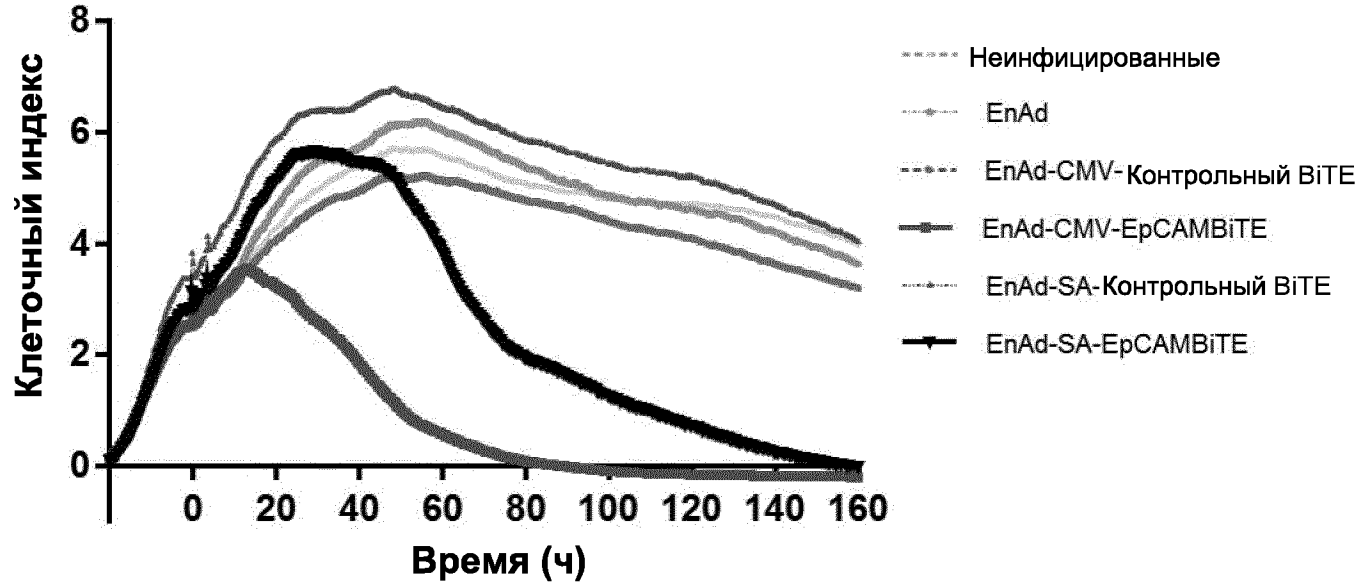
Субпо-пуляция	Коли-чество
EpCAM	749
CD3	289
PD1	206
CD11b	277
Всего:	10000

Фигура 52

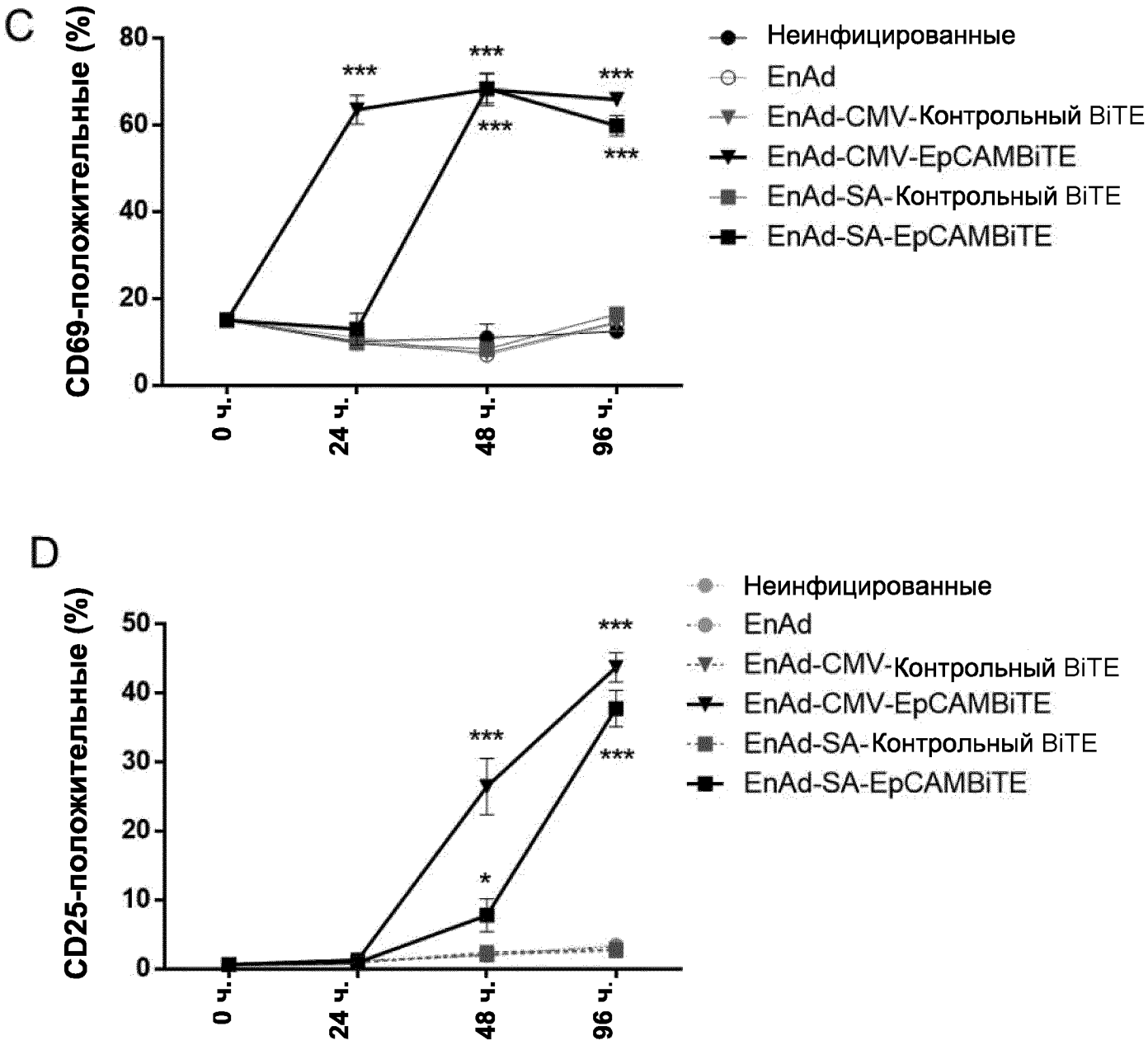
A


Клеточный индекс
0
2
4
6
8
0 20 40 60 80 100 120 140 160
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

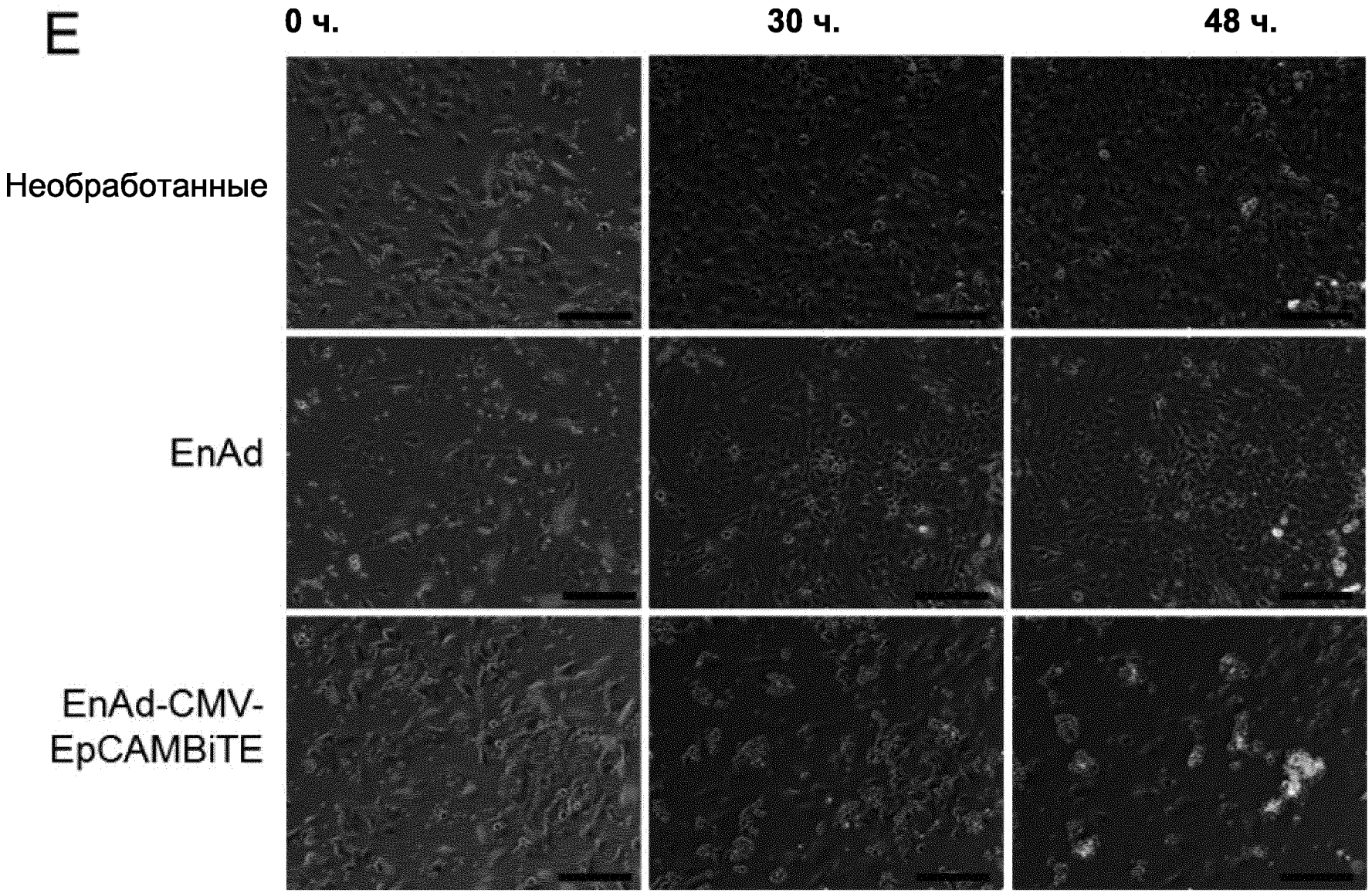
B


Клеточный индекс
0
2
4
6
8
0 20 40 60 80 100 120 140 160
Время (ч)
Неинфицированные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

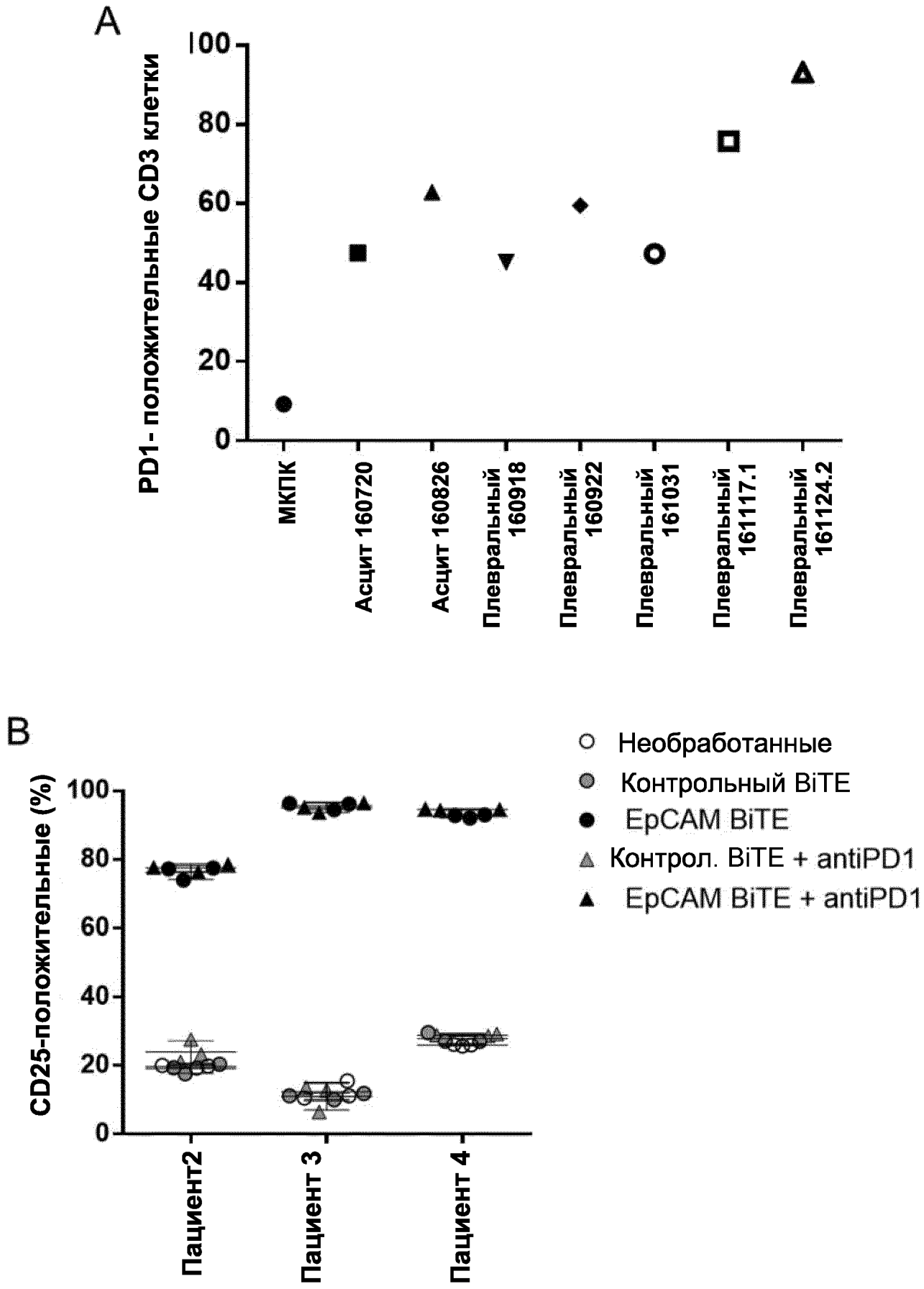
Фигура 53



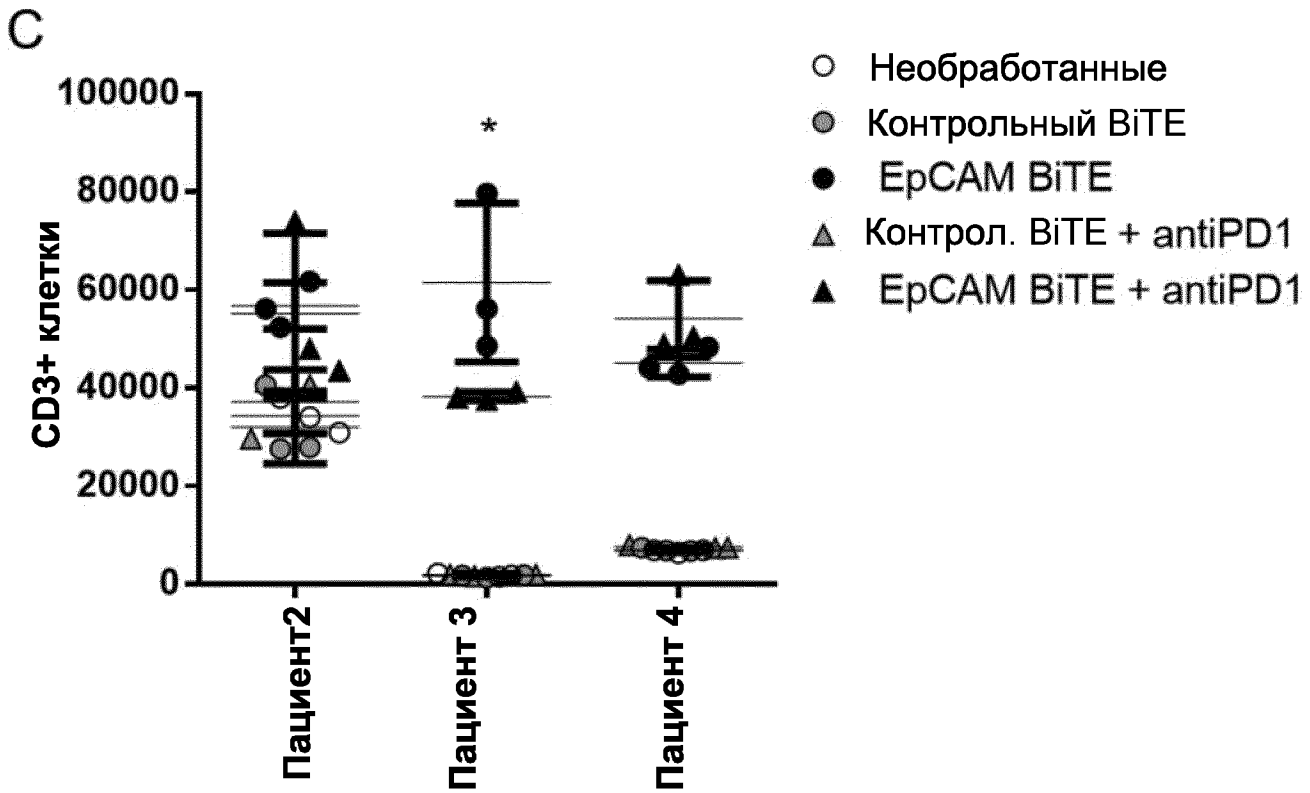
Фигура 53 продолж.

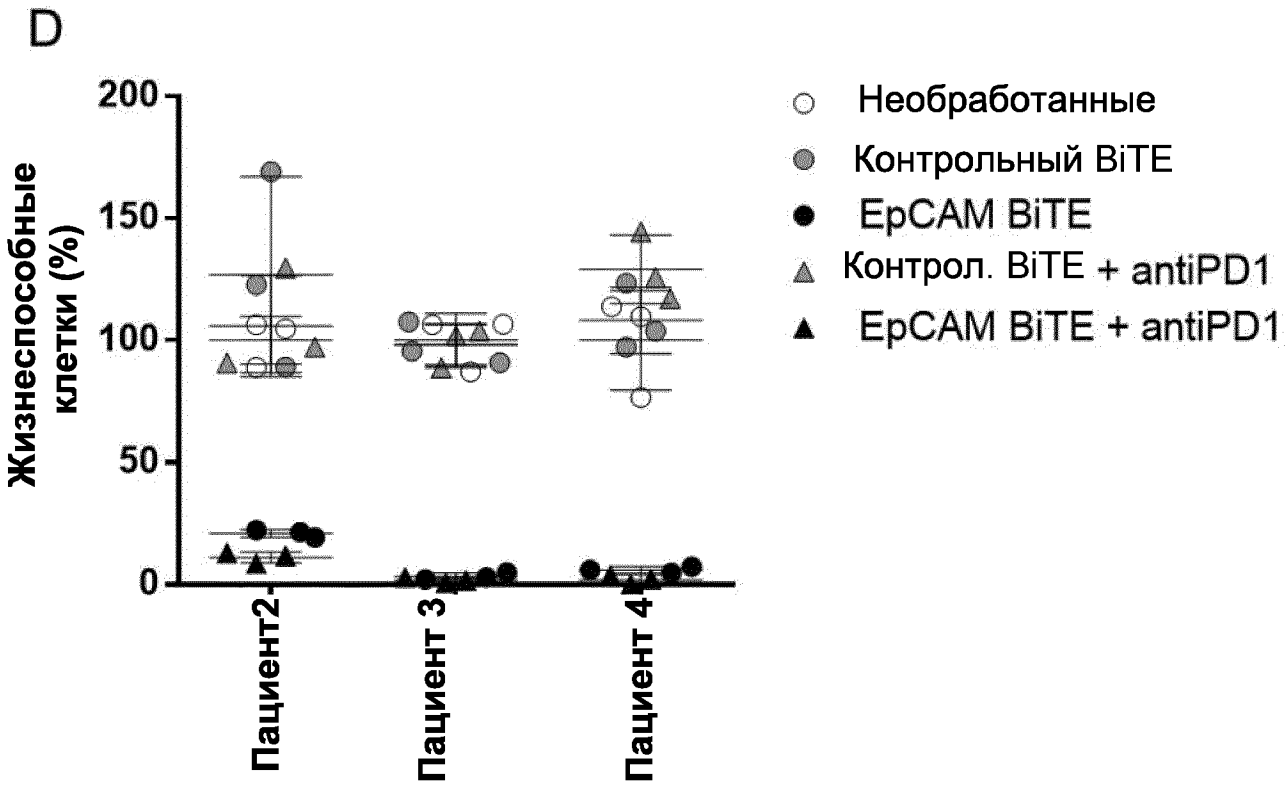


Фигура 53 продолж.

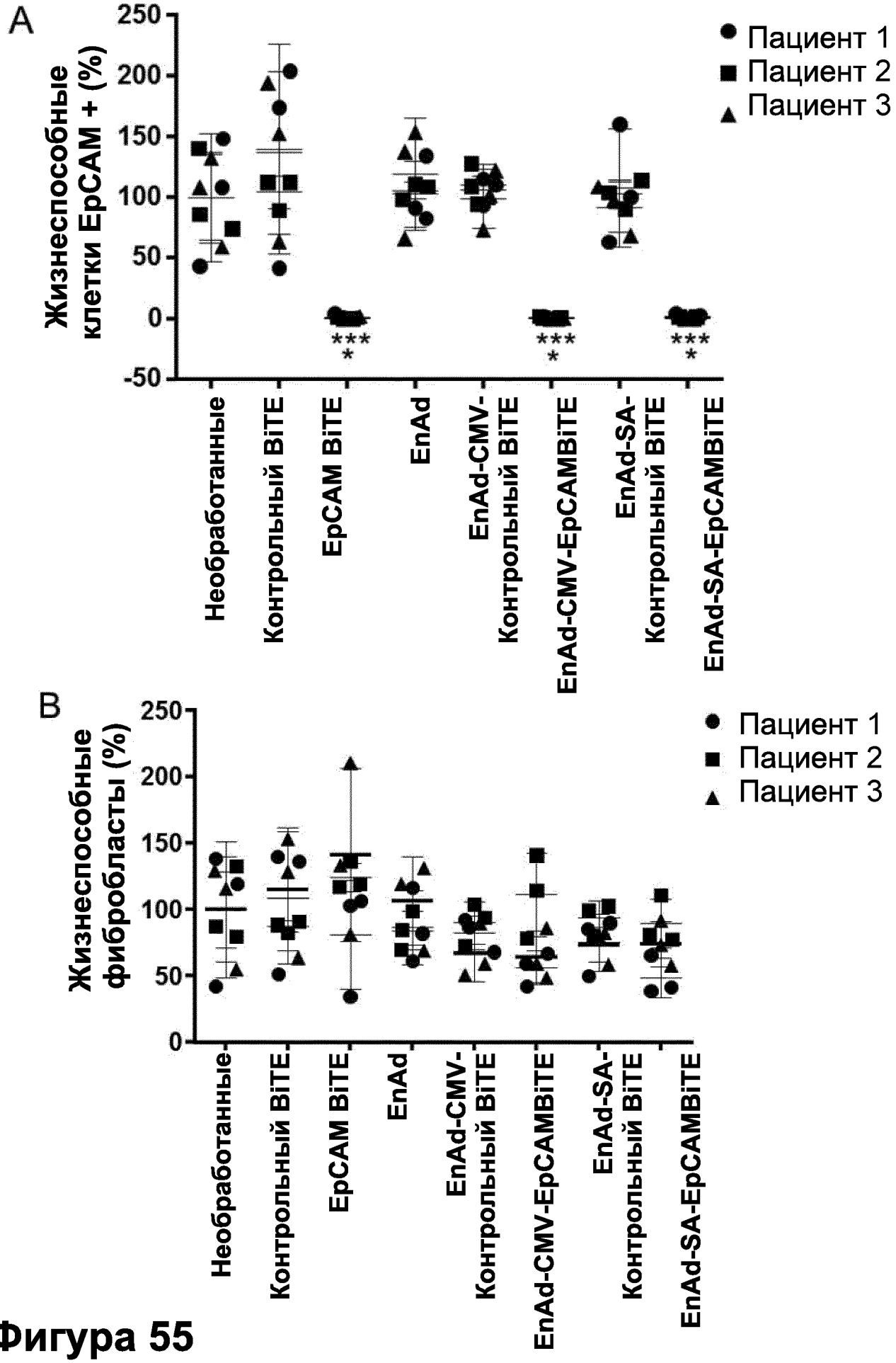

A
PD1- положительные CD3 клетки
100
80
60
40
20
0
МКПК
Асцит 160720
Асцит 160826
Плевральный 160918
Плевральный 160922
Плевральный 161031
Плевральный 161117.1
Плевральный 161124.2
B
CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
Пациент2
Пациент 3
Пациент 4
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
Контрол. BiTE + antiPD1
EpCAM BiTE + antiPD1

Фигура 54



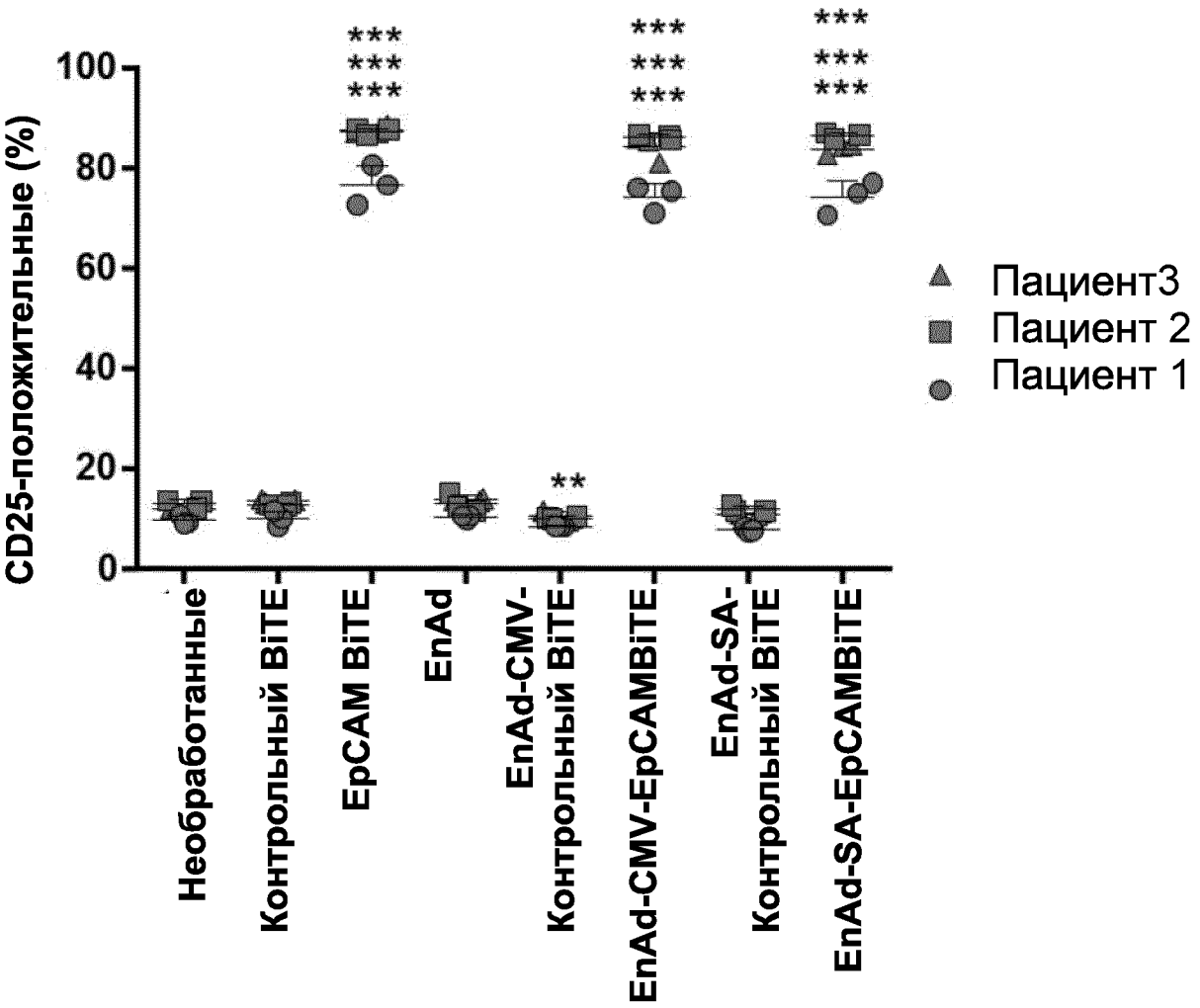


Фигура 54 продолж.

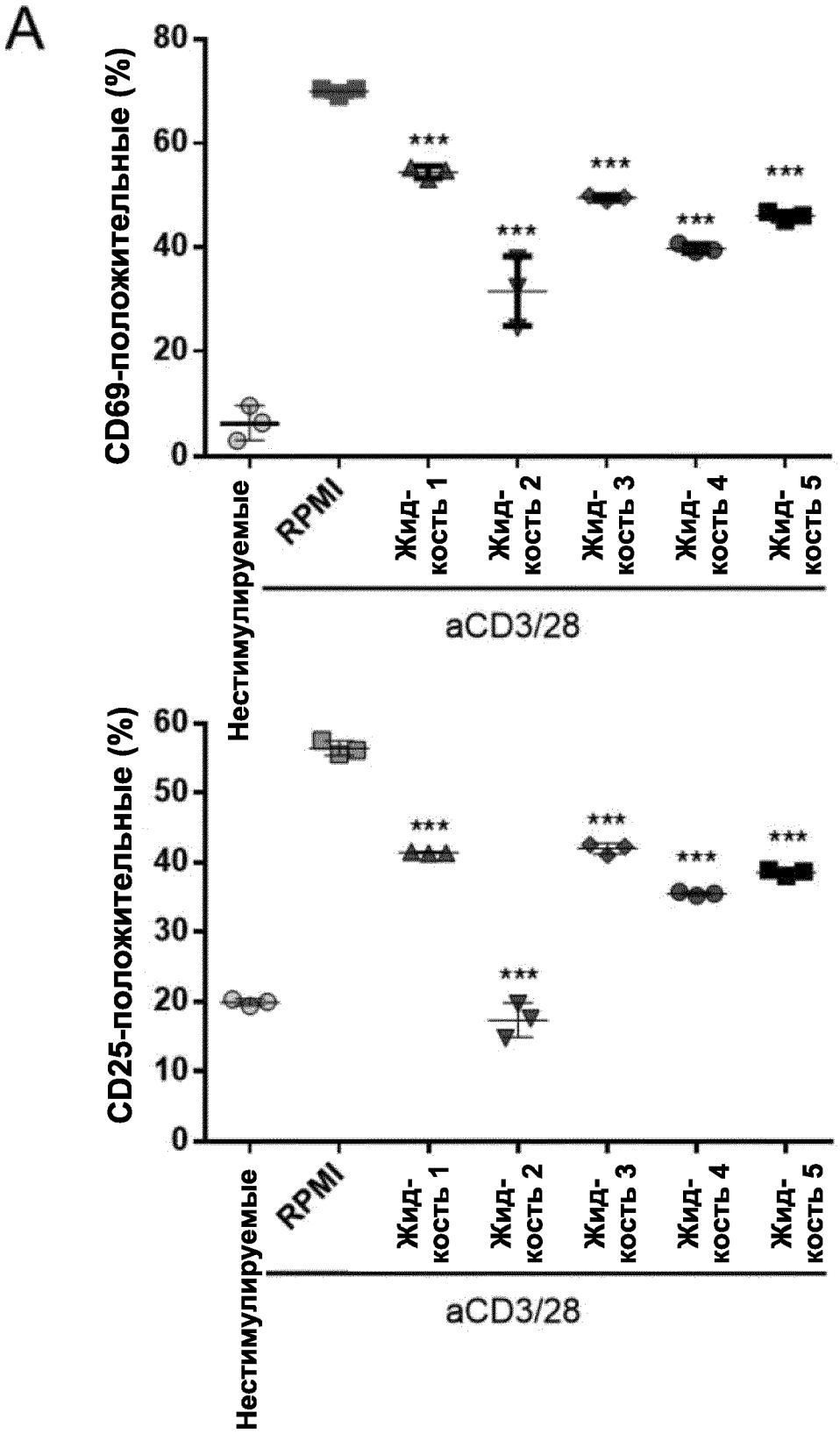

A
Жизнеспособные клетки EpCAM + (%)
250
200
150
100
50
0
-50
***
*
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
B
Жизнеспособные фибробласты (%)
250
200
150
100
50
0
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 55

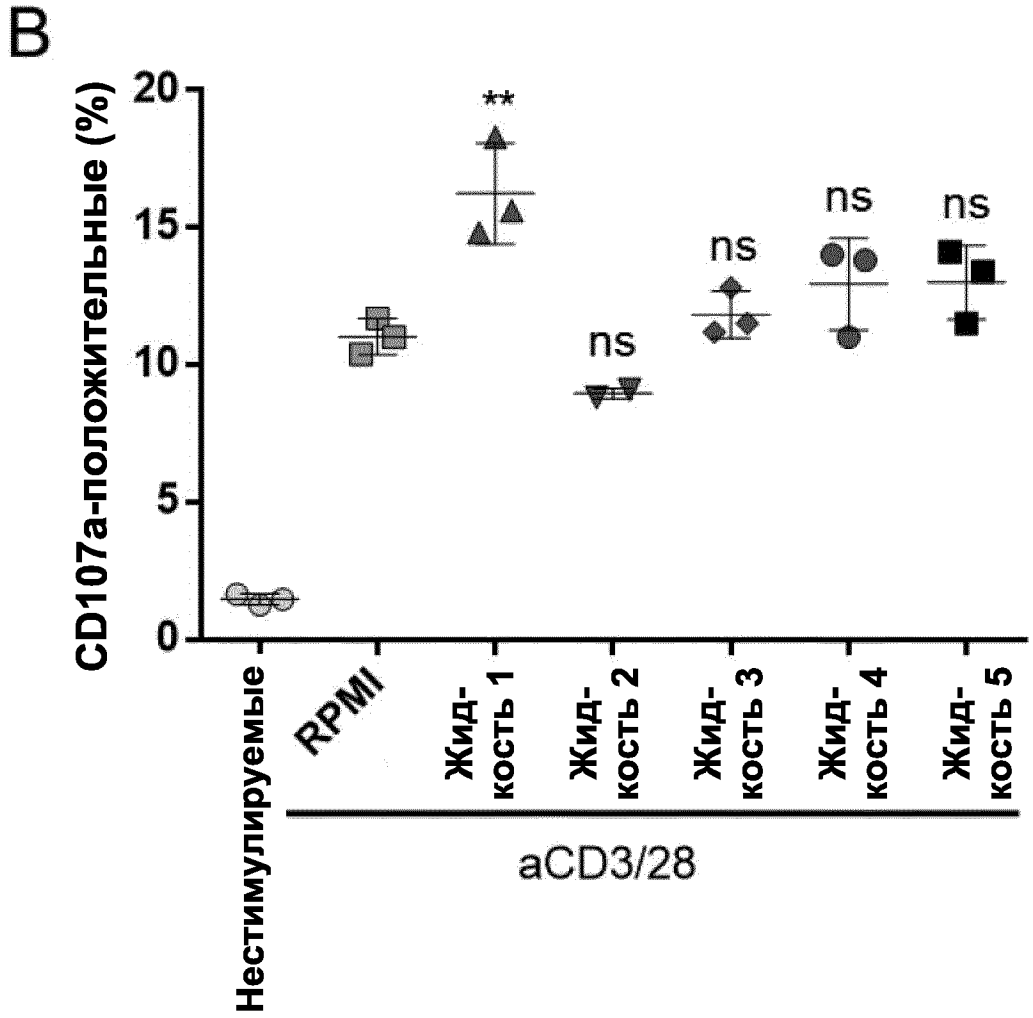
C



Фигура 55 продолж.

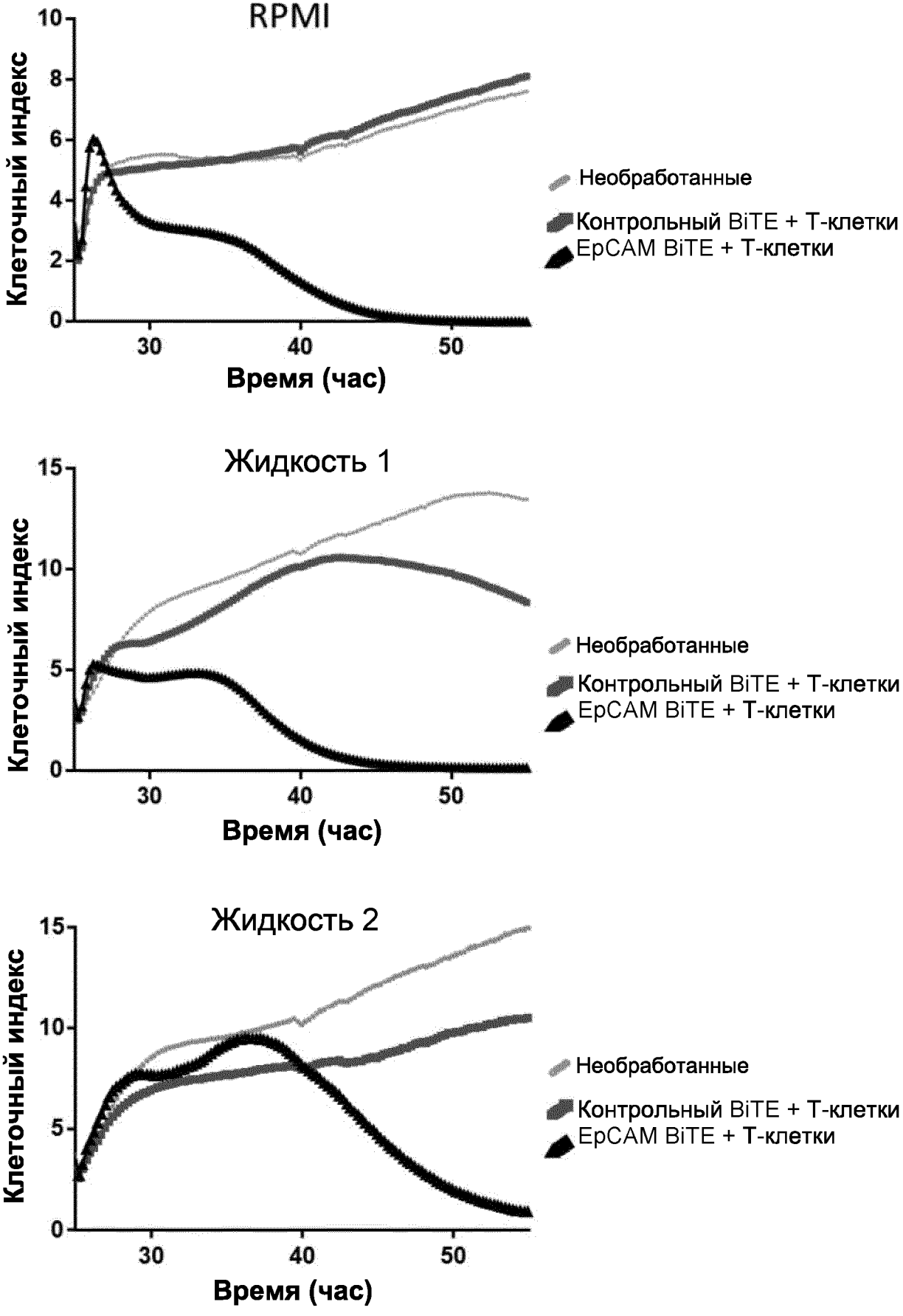

A
CD69-положительные (%)
80
60
40
20
0
***
Нестимулируемые
RPMI
Жид-кость 1
Жид-кость 2
Жид-кость 3
Жид-кость 4
Жид-кость 5
aCD3/28
CD25-положительные (%)
60
50
40
30
20
10
0

Фигура 56

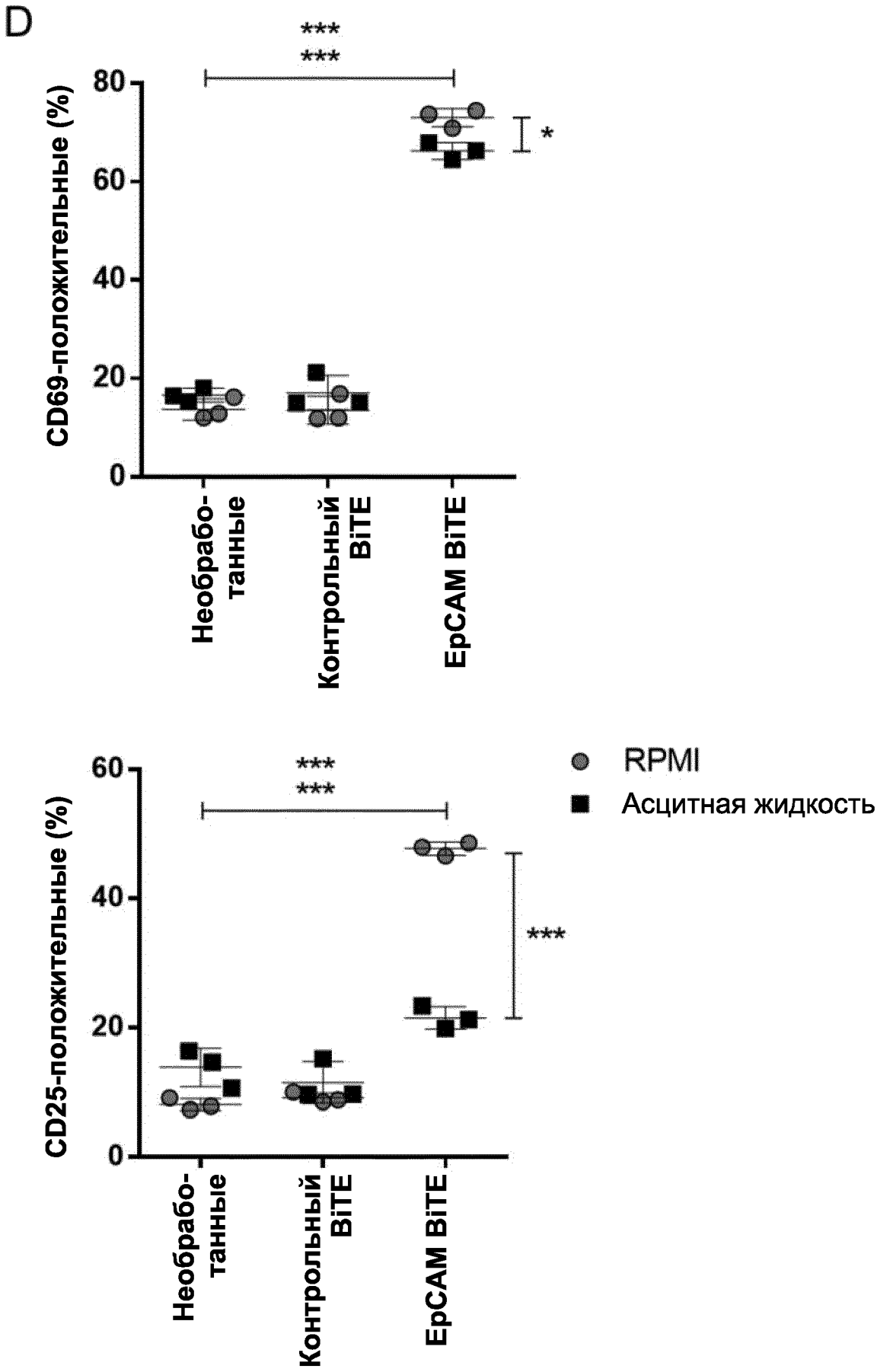


Фигура 56 продолж.

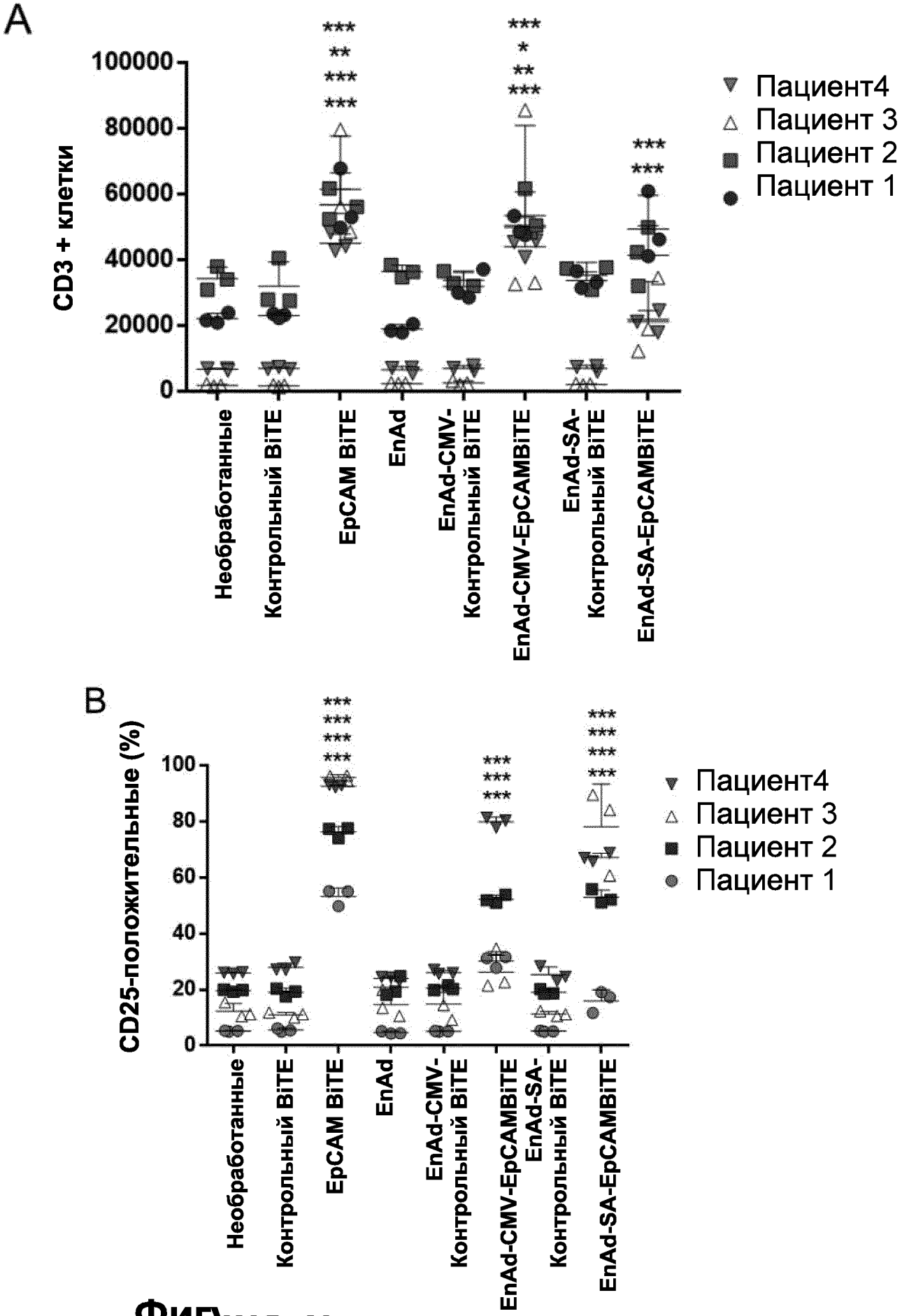
C



Фигура 56 продолж.

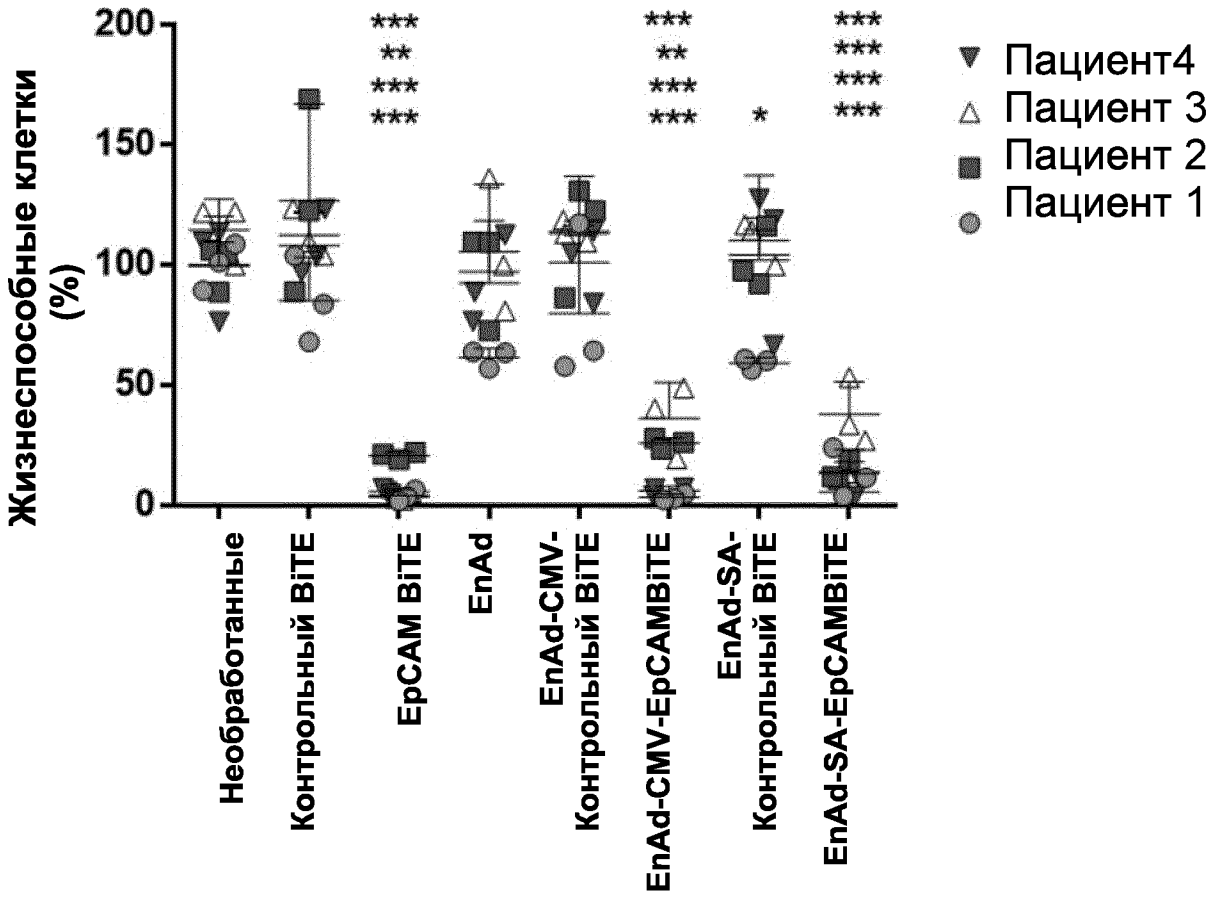


Фигура 56 продолж.

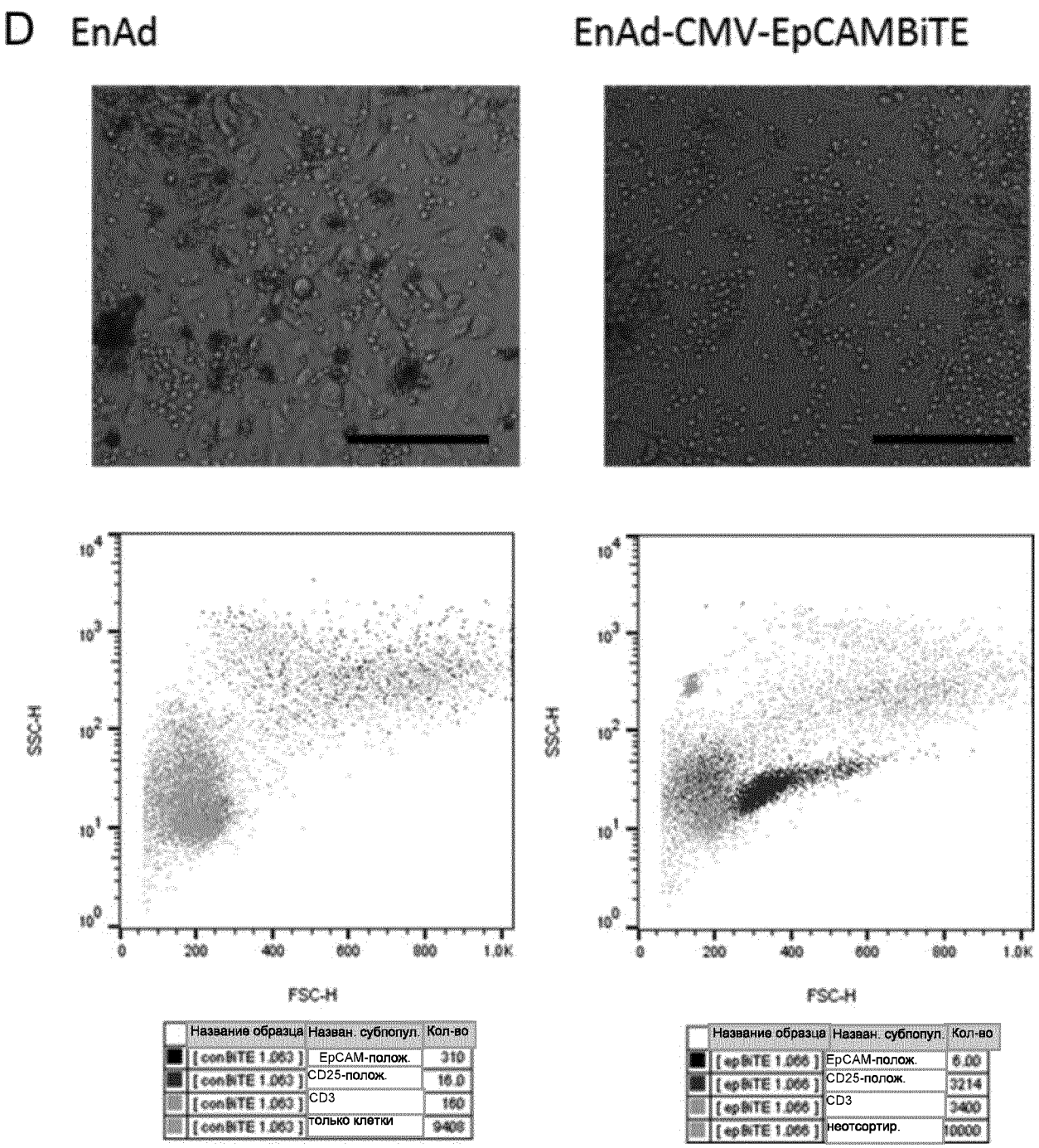

A
CD3 + клетки
100000
80000
60000
40000
20000
0
Пациент4
Пациент 3
Пациент 2
Пациент 1
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
B
CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
Пациент4
Пациент 3
Пациент 2
Пациент 1
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 37

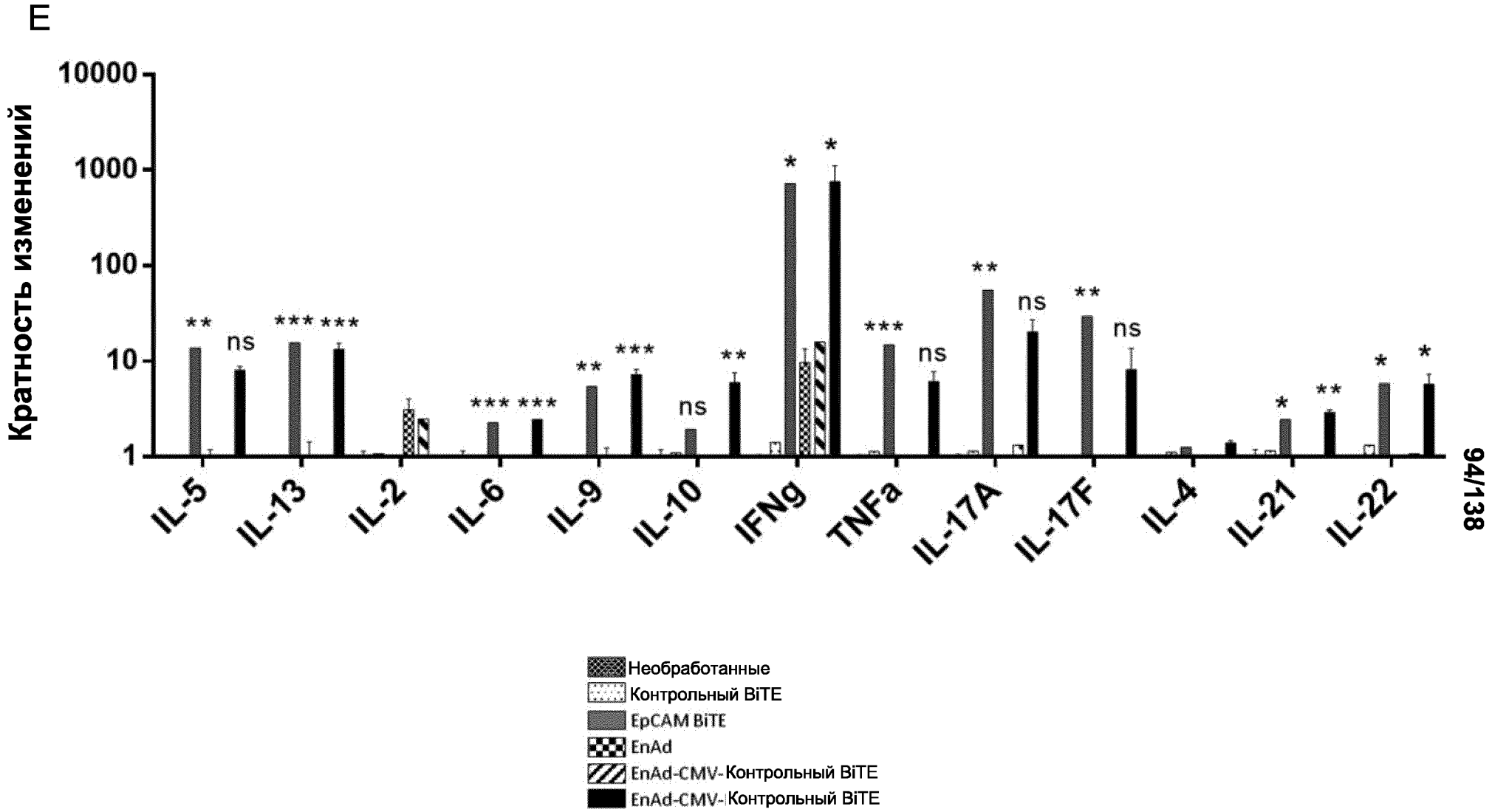
C



Фигура 57 продолж.

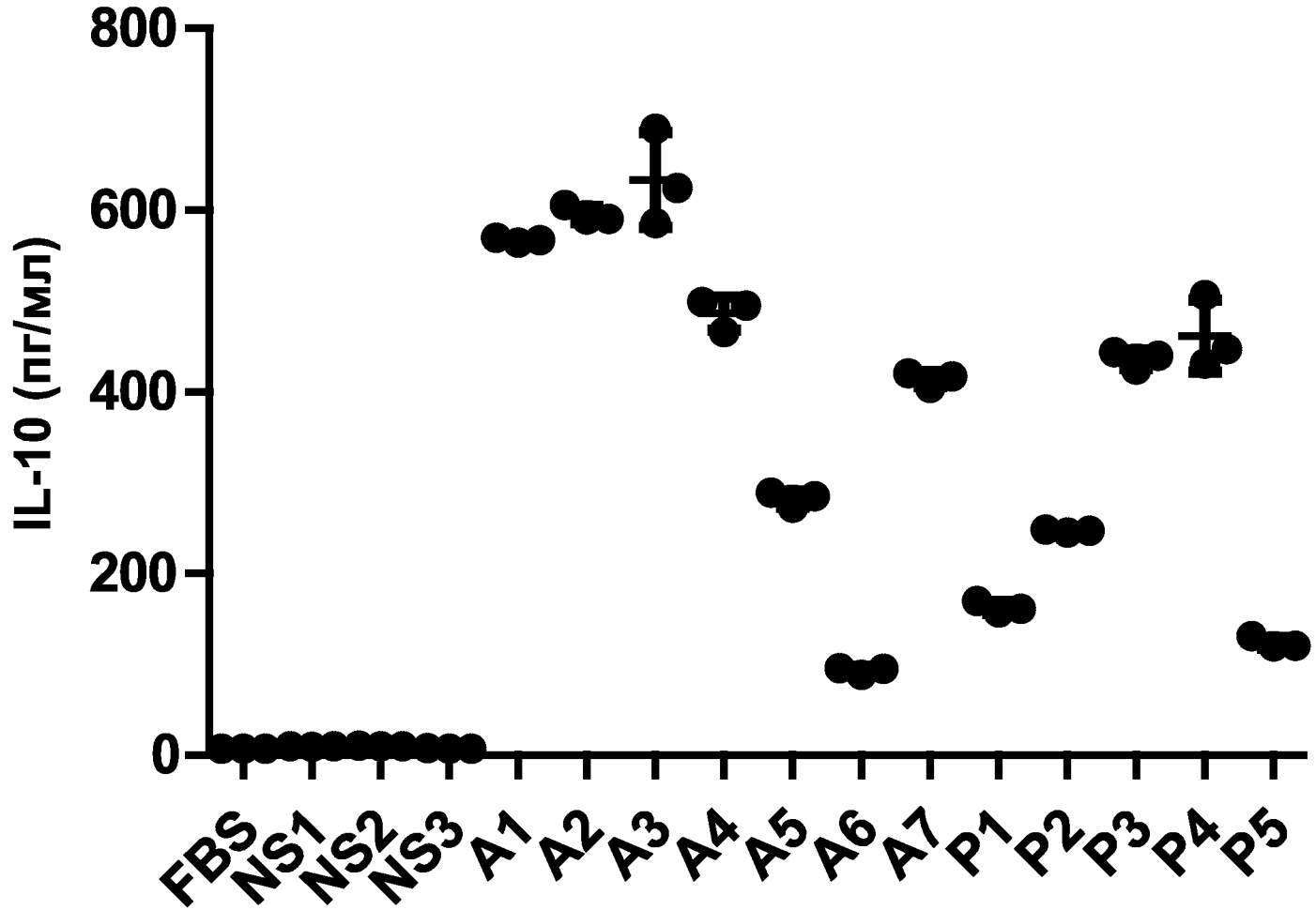


Фигура 57 продолж.

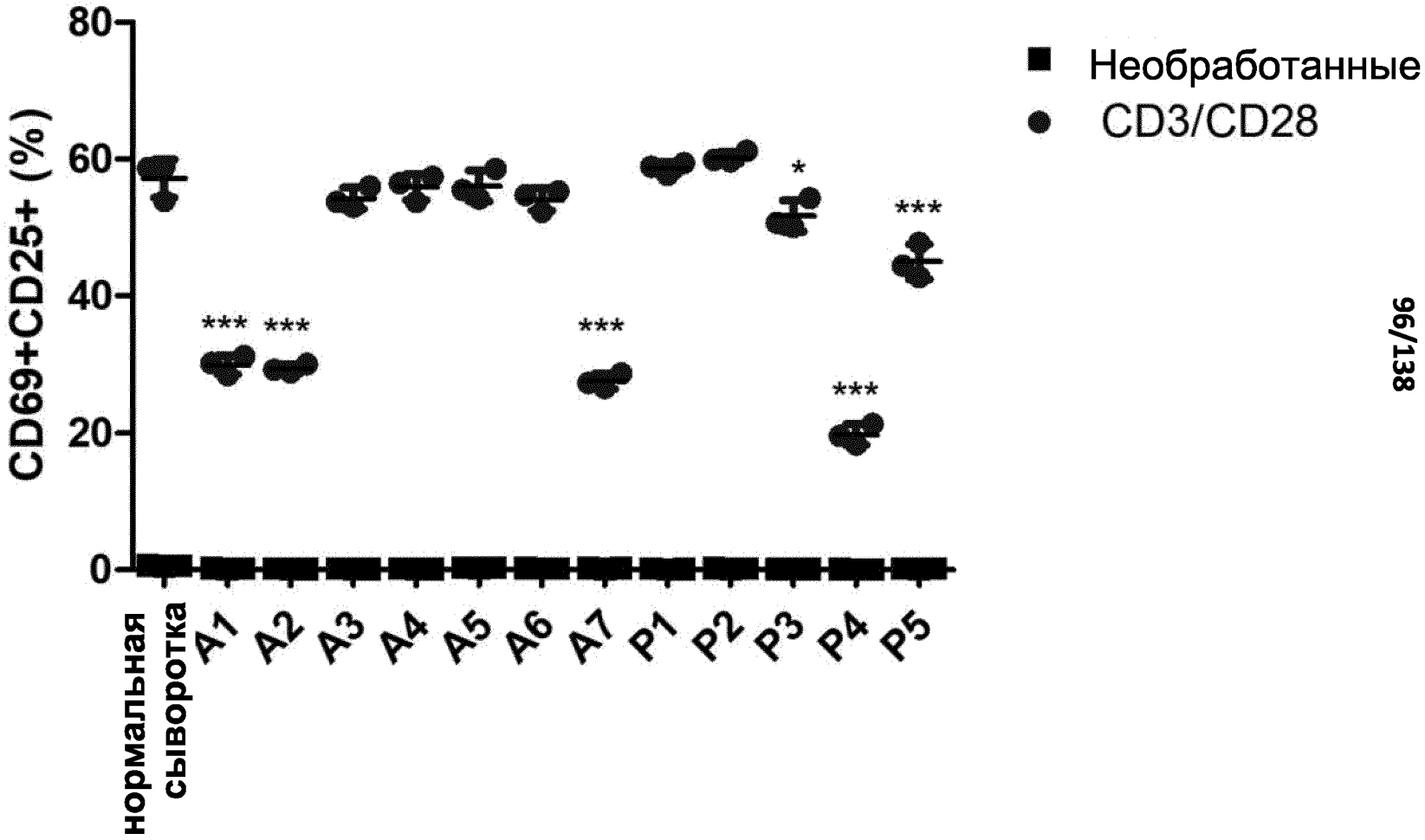


Фигура 57 продолж.

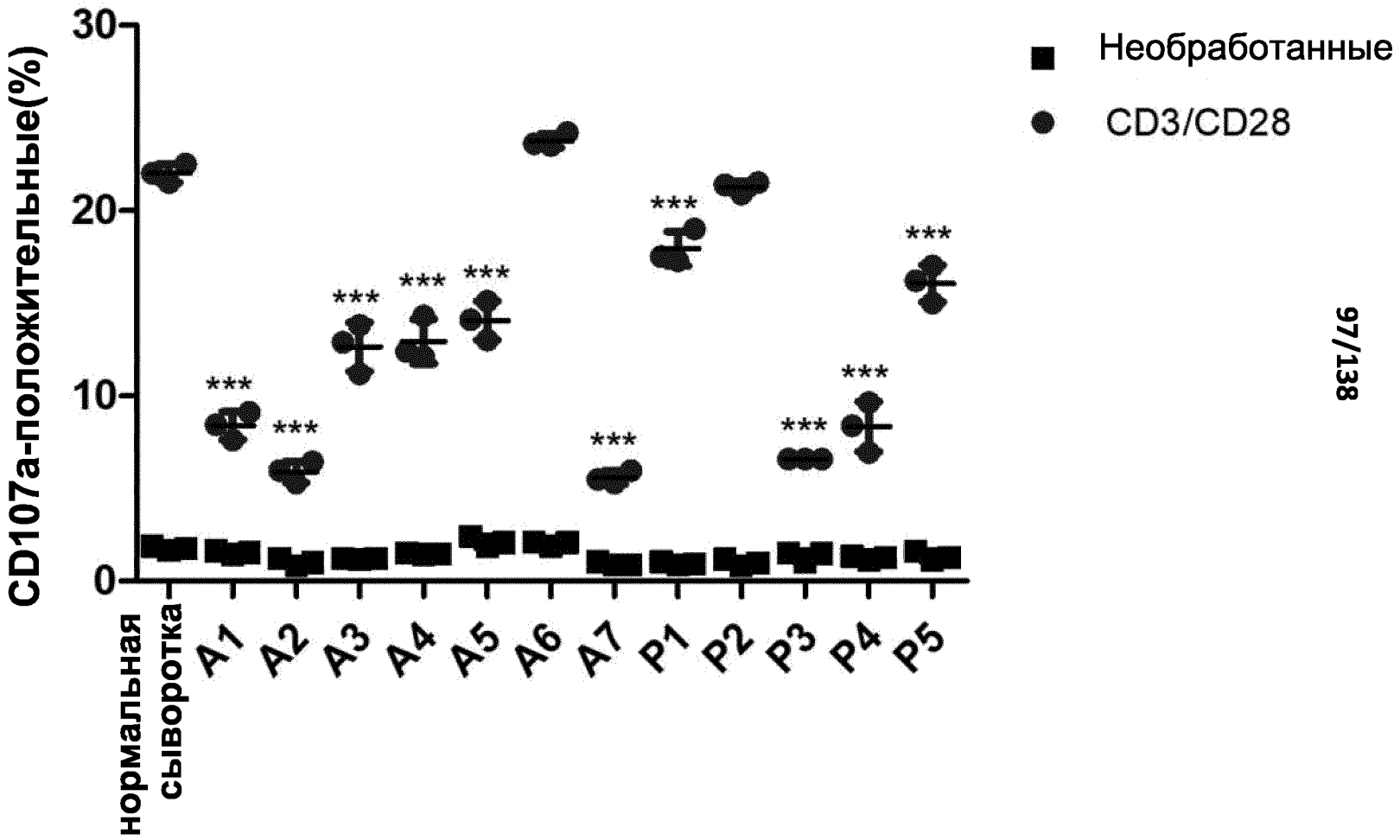
Фигура 58


800
600
400
200
0
IL-10 (пг/мл)
FBS
NS1
NS2
NS3
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
P1
P2
P3
P4
P5

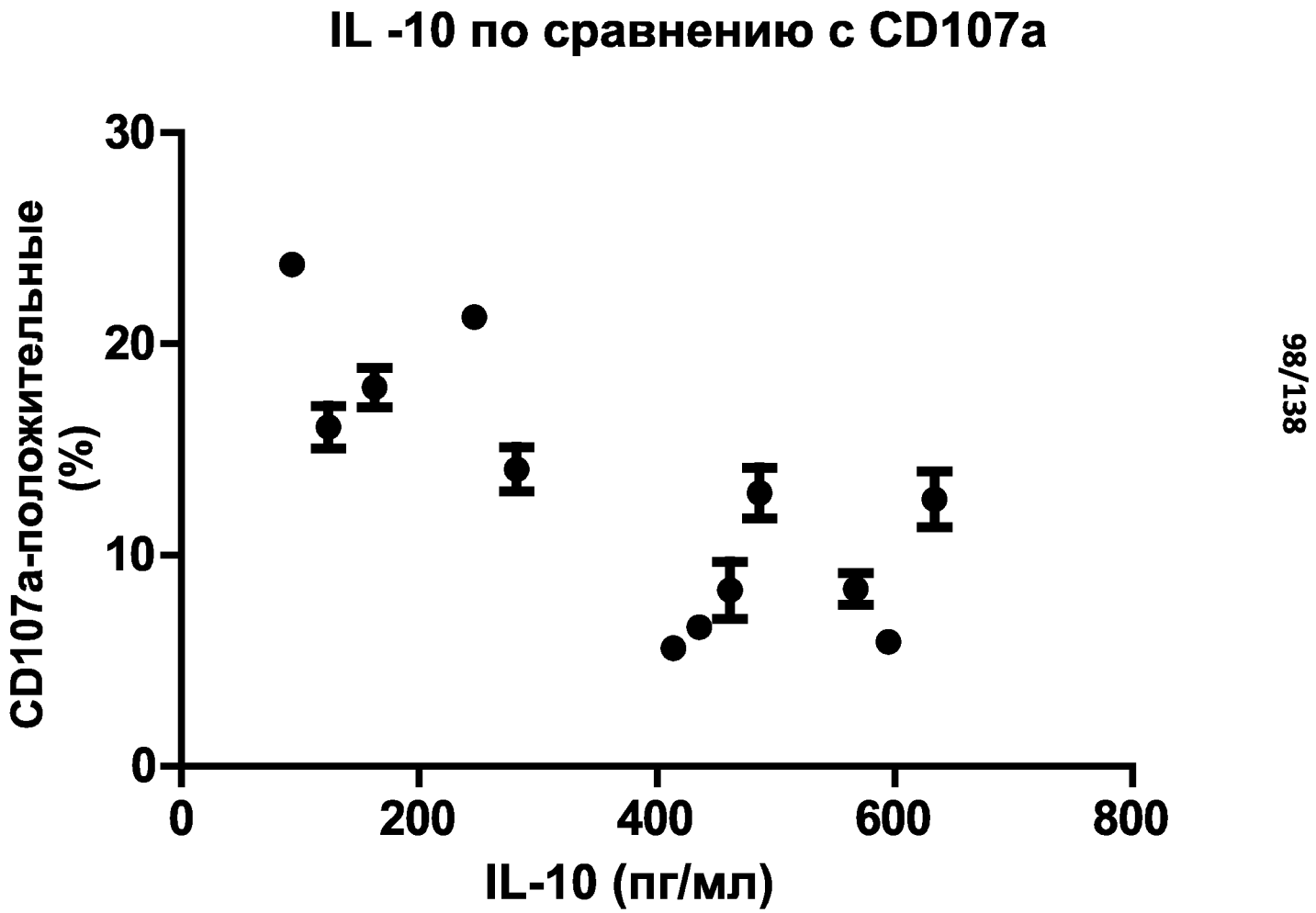
Фигура 59


CD69+CD25+ (%)
80
60
40
20
0
Необработанные
CD3/CD28
***
***
***
*
***
***
нормальная сыворотка
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
P1
P2
P3
P4
P5

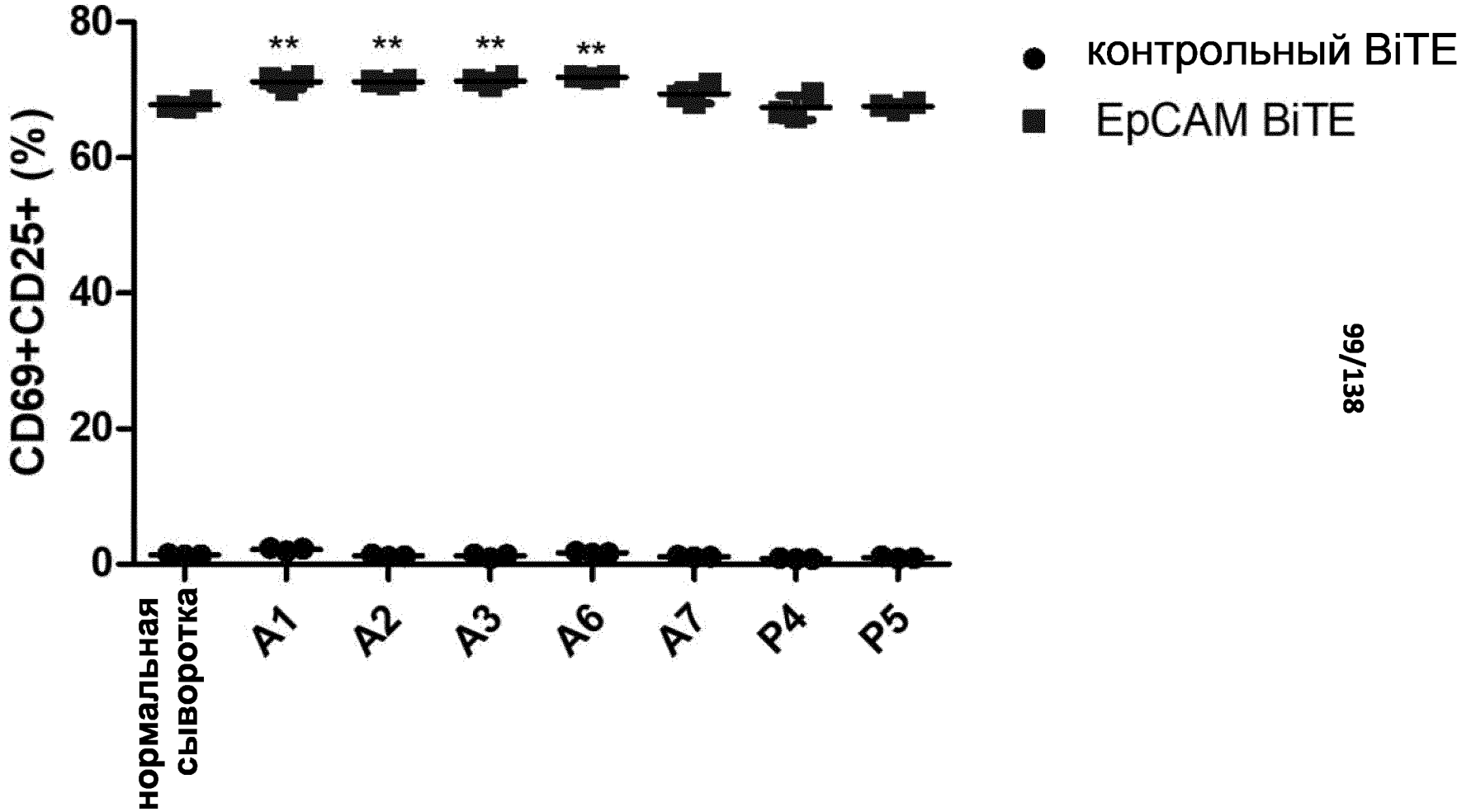
Фигура 60


CD107a-положительные(%)
30
20
10
0
Необработанные
CD3/CD28
***
нормальная сыворотка
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
P1
P2
P3
P4
P5

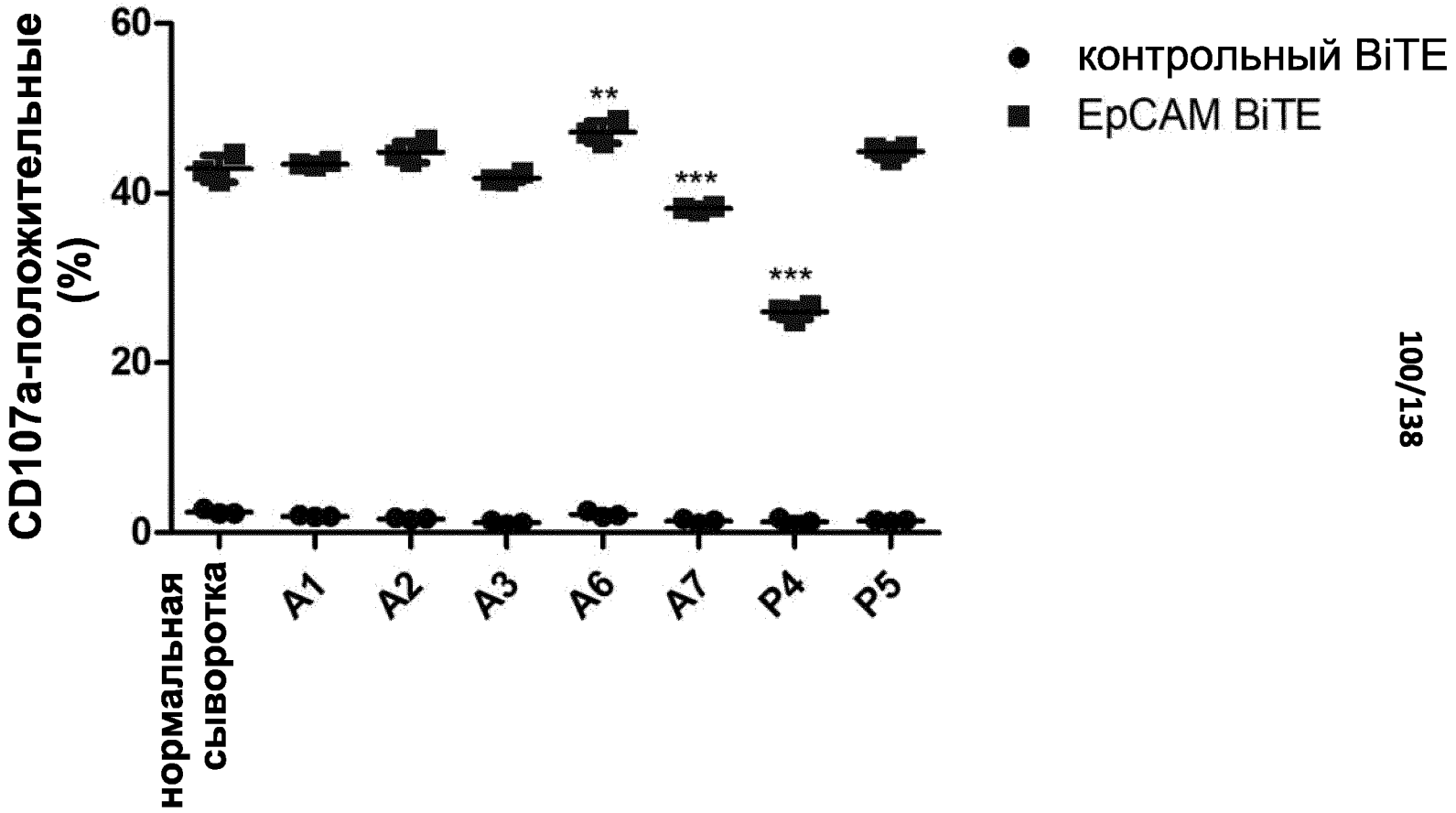
Фигура 61


IL -10 по сравнению с CD107a
CD107a-положительные (%)
30
20
10
0
0
200
400
600
800
IL-10 (пг/мл)

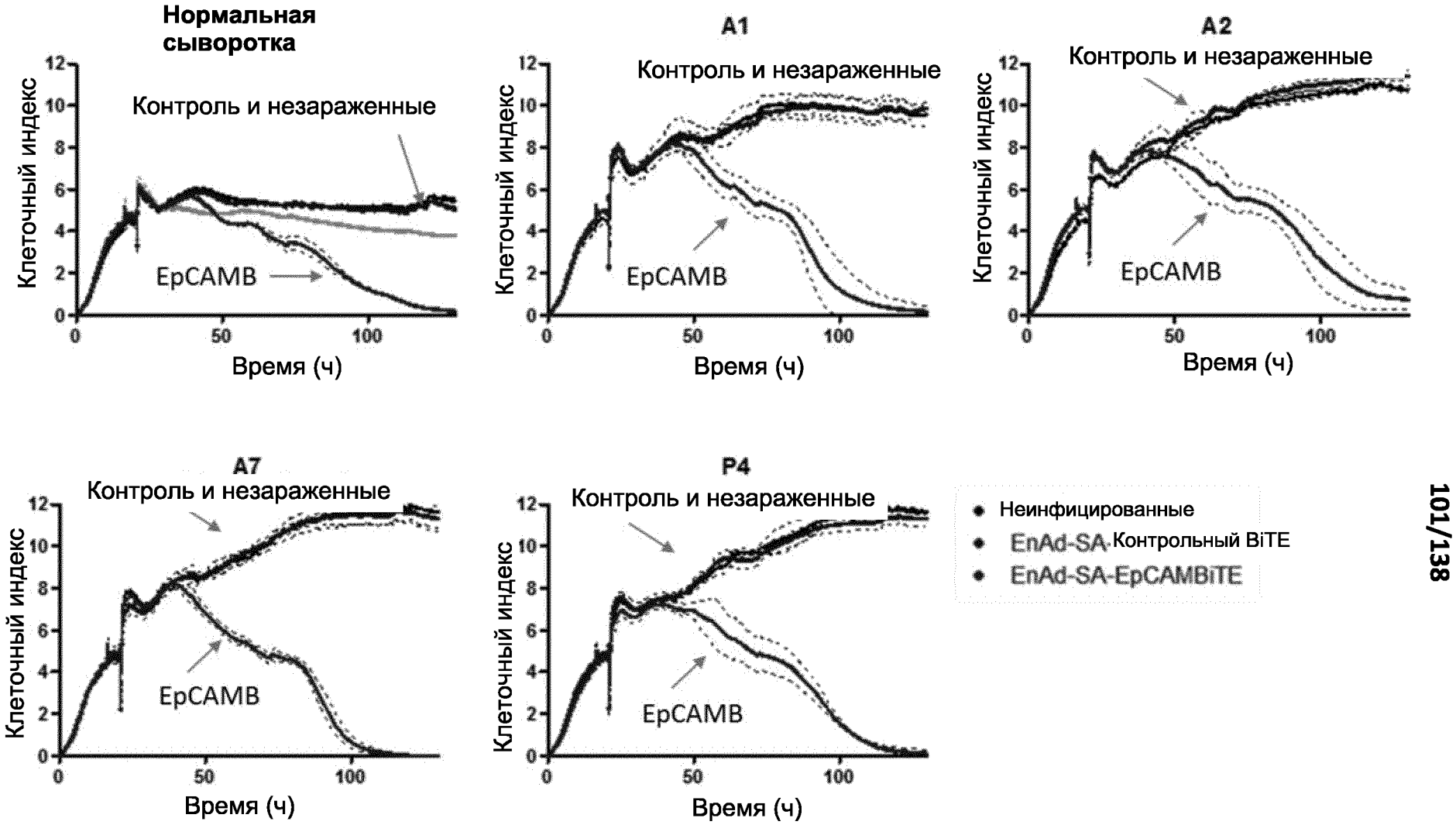
Фигура 62


80
60
40
20
0
CD69+CD25+ (%)
**
**
**
**
контрольный BiTE
EpCAM BiTE
нормальная сыворотка
A1
A2
A3
A6
A7
P4
P5

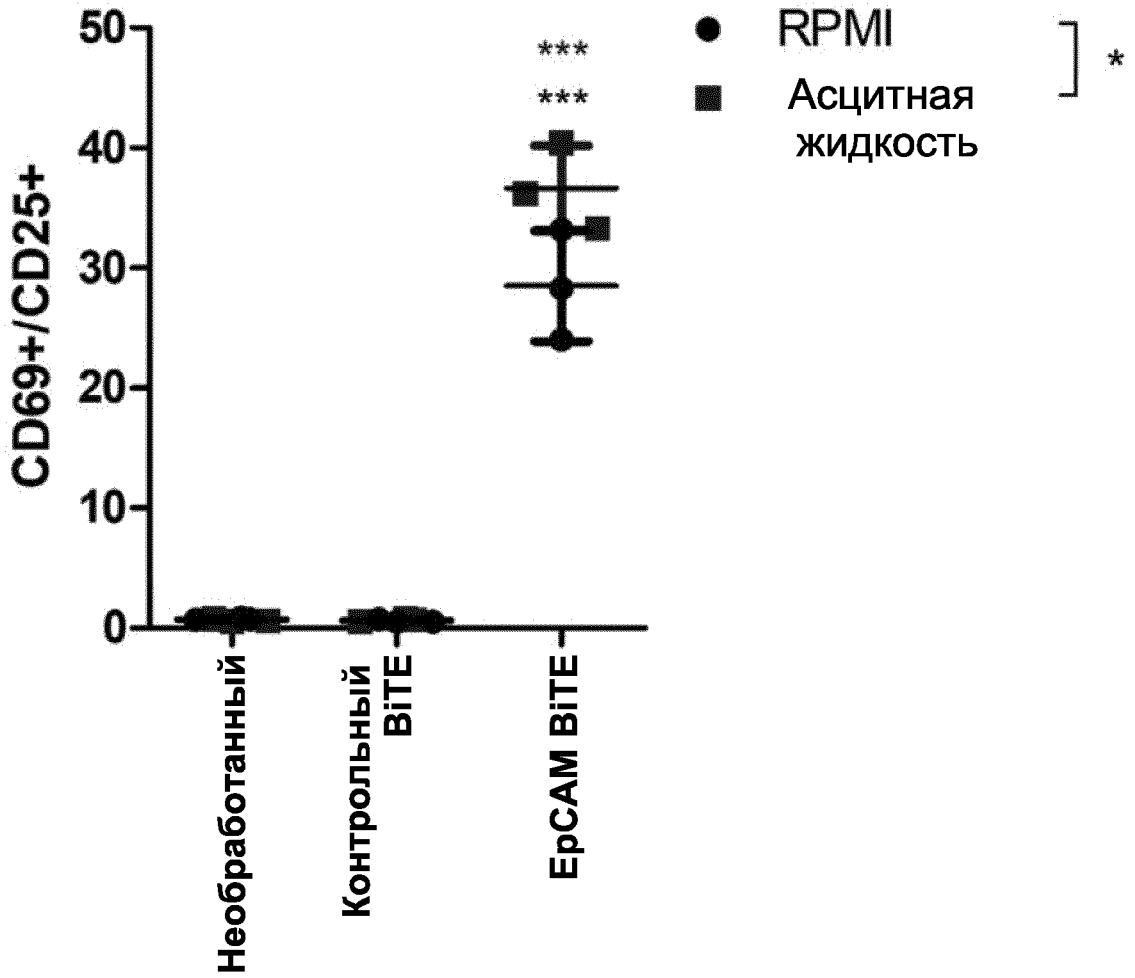
Фигура 63


CD107a-положительные (%)
60
40
20
0
**
***
***
контрольный BiTE
EpCAM BiTE
нормальная сыворотка
A1
A2
A3
A6
A7
P4
P5

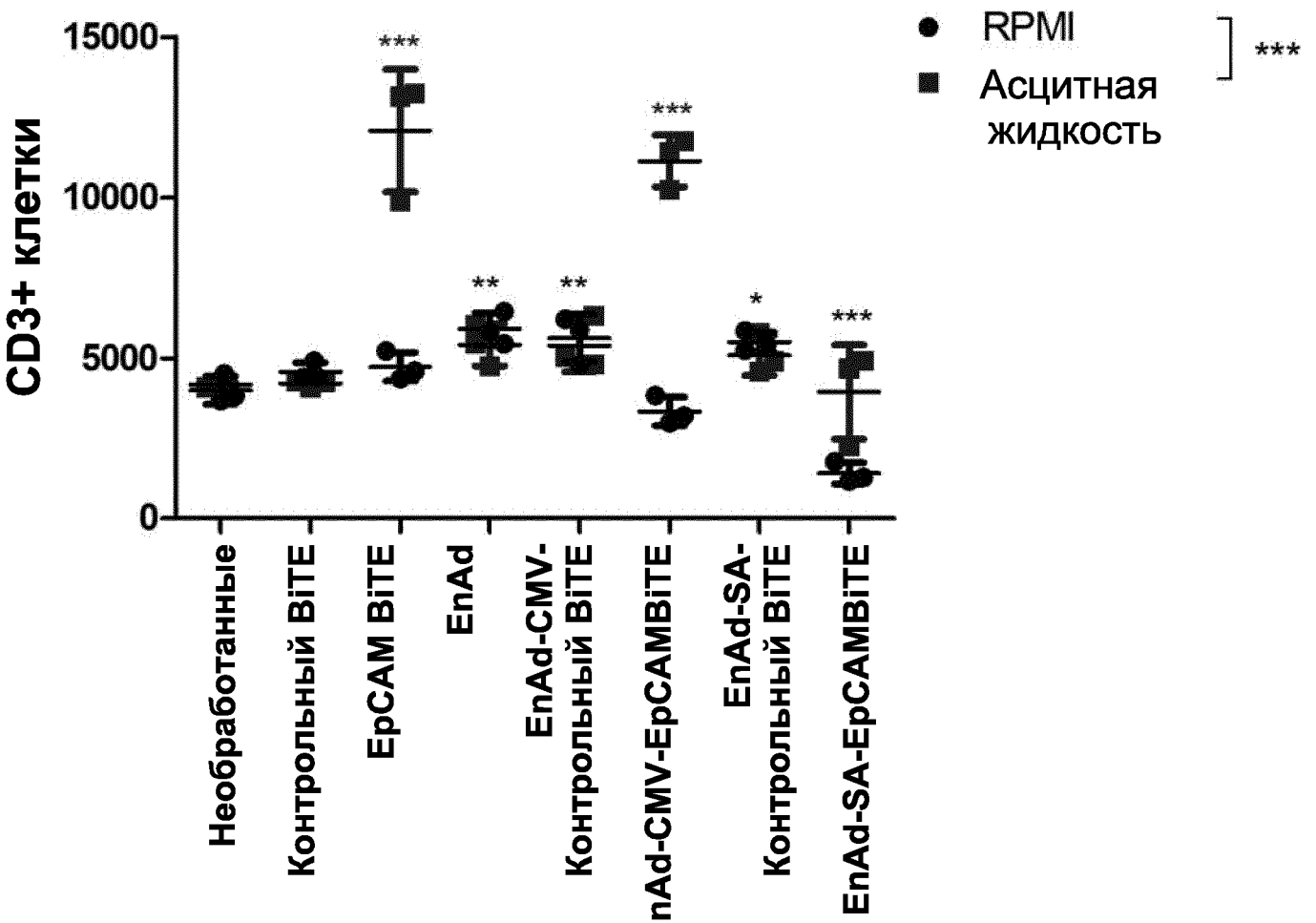
Фигура 64


Нормальная сыворотка
A1
A2
A7
P4
Контроль и незараженные
EpCAMB
Клеточный индекс
Время (ч)
0
2
4
6
8
10
12
50
100
Неинфицированные
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 65


CD69+/CD25+
50
40
30
20
10
0
***
***
RPMI
Асцитная жидкость
*
Необработанный
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE

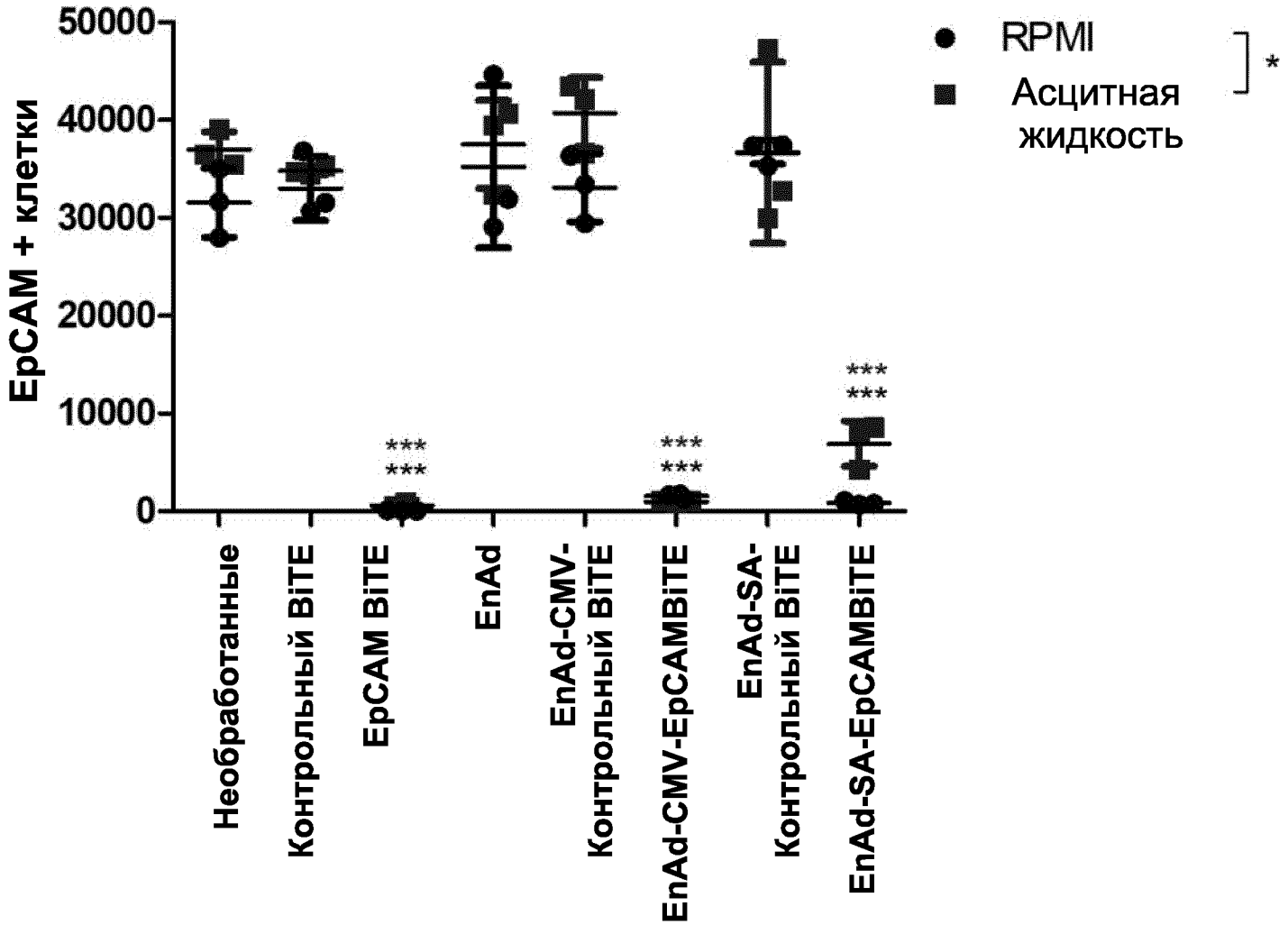
Фигура 66A


CD3+ клетки
15000
10000
5000
0
RPMI
Асцитная жидкость
***
***
**
**
*
***
***
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

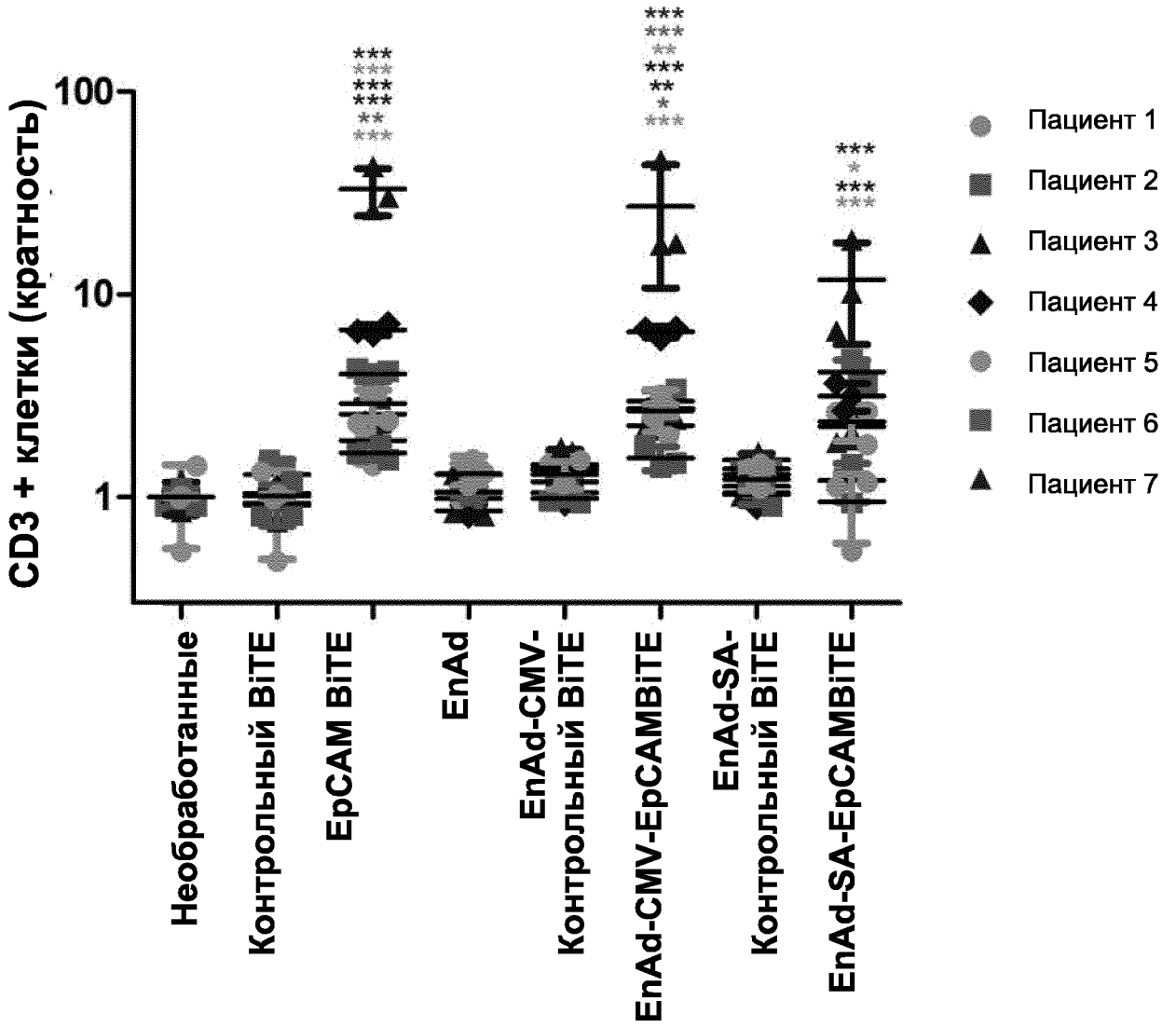
Фигура 66B

CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
***
***
*
RPMI
Асцитная жидкость
***
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 66C


EpCAM + клетки
50000
40000
30000
20000
10000
0
RPMI
Асцитная жидкость
*
***
***
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 67A


CD3 + клетки (кратность)
100
10
1
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Пациент 4
Пациент 5
Пациент 6
Пациент 7

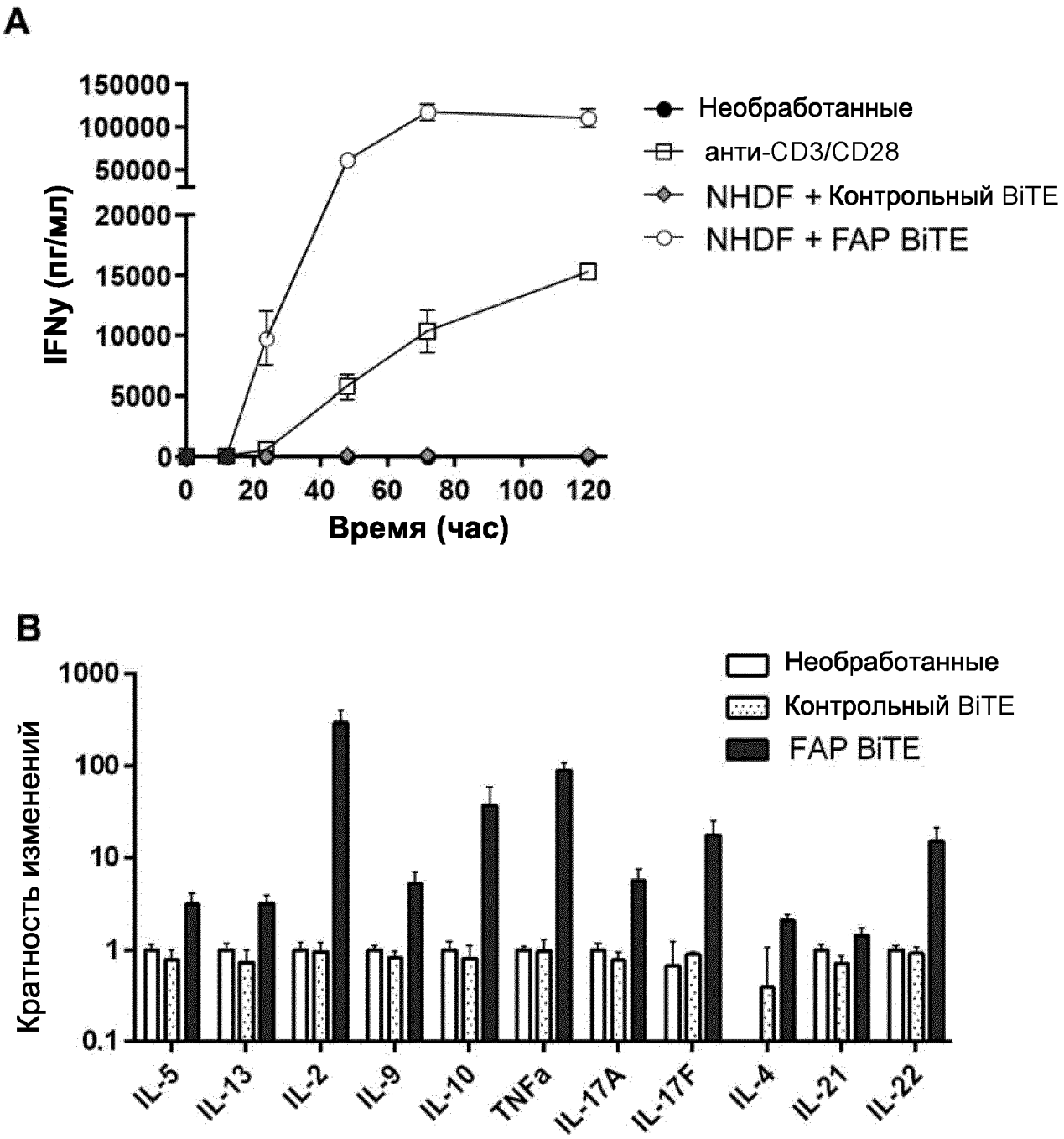
Фигура 67B

CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

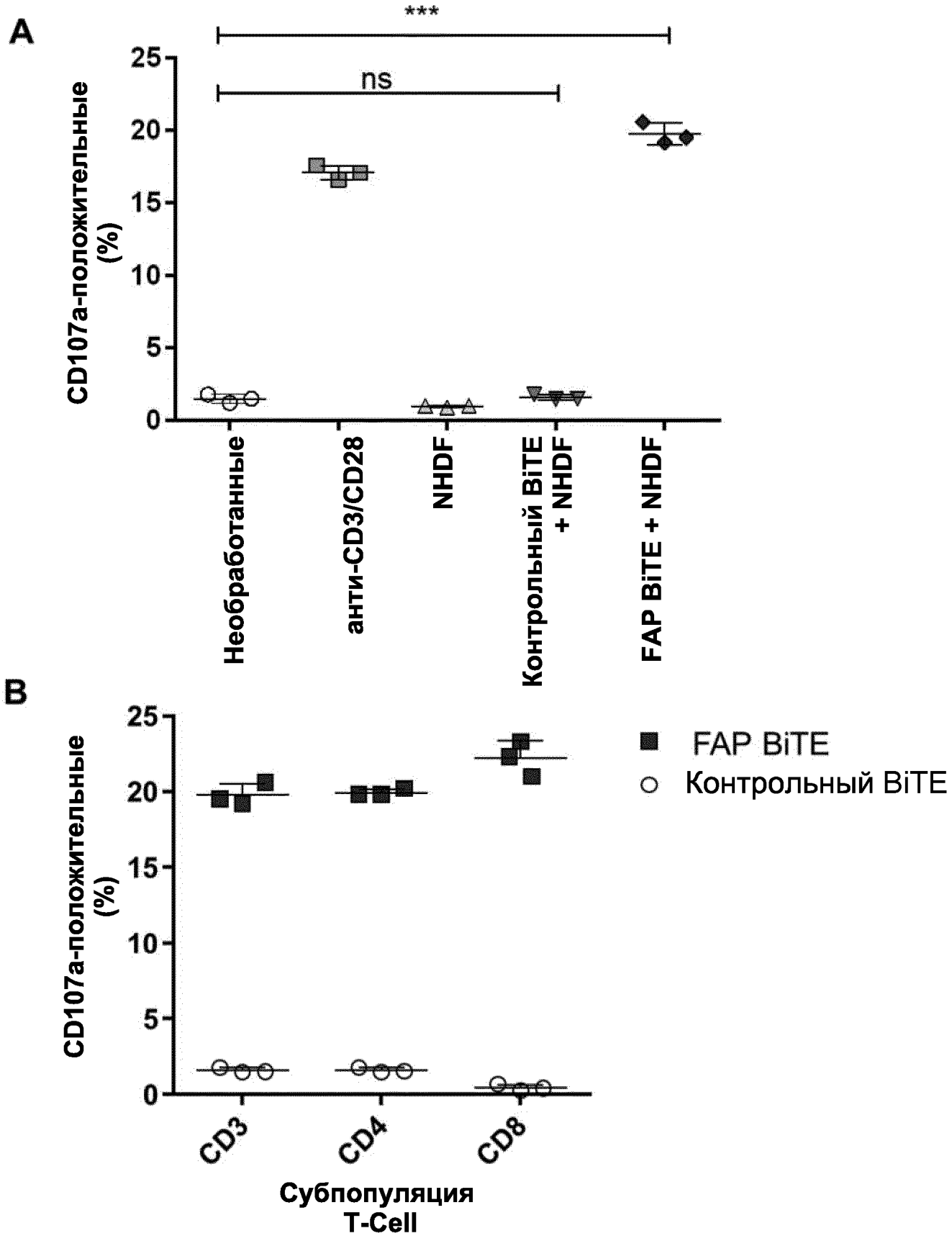
Фигура 67C

EpCAM + клетки (%)
200
150
100
50
0
Необработанные
Контрольный BiTE
EpCAM BiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

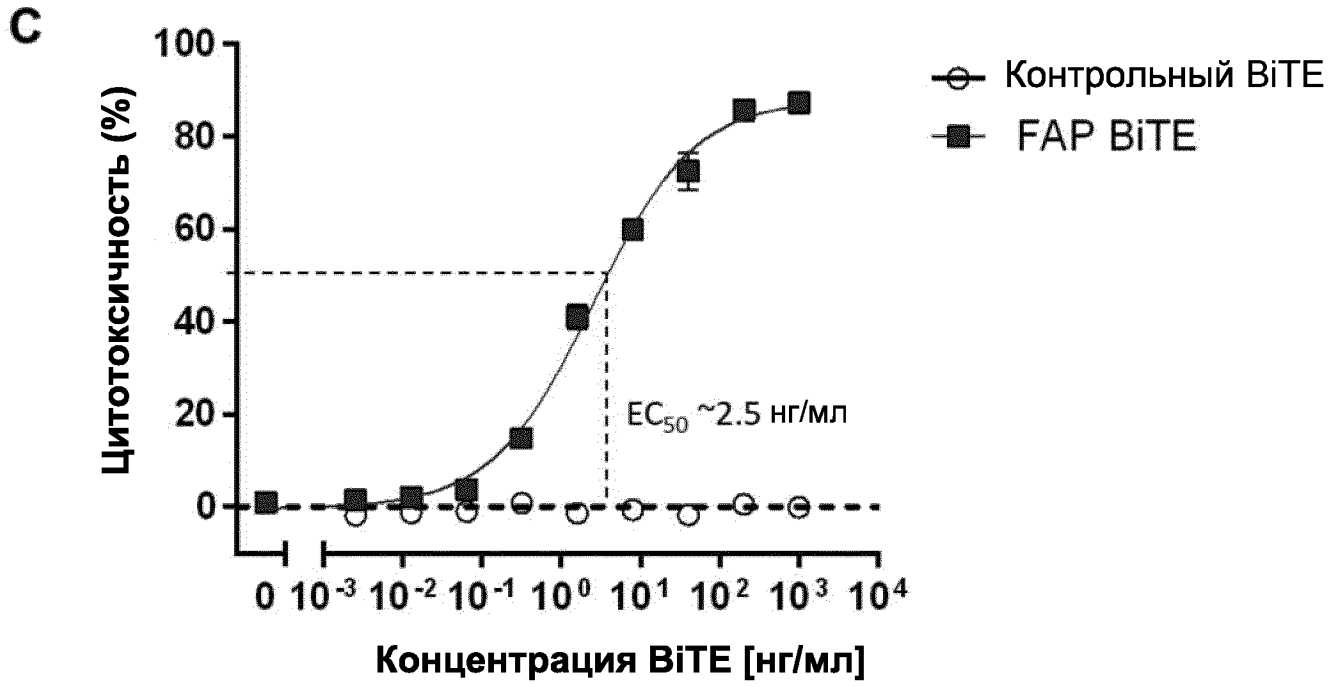
Фигура 68

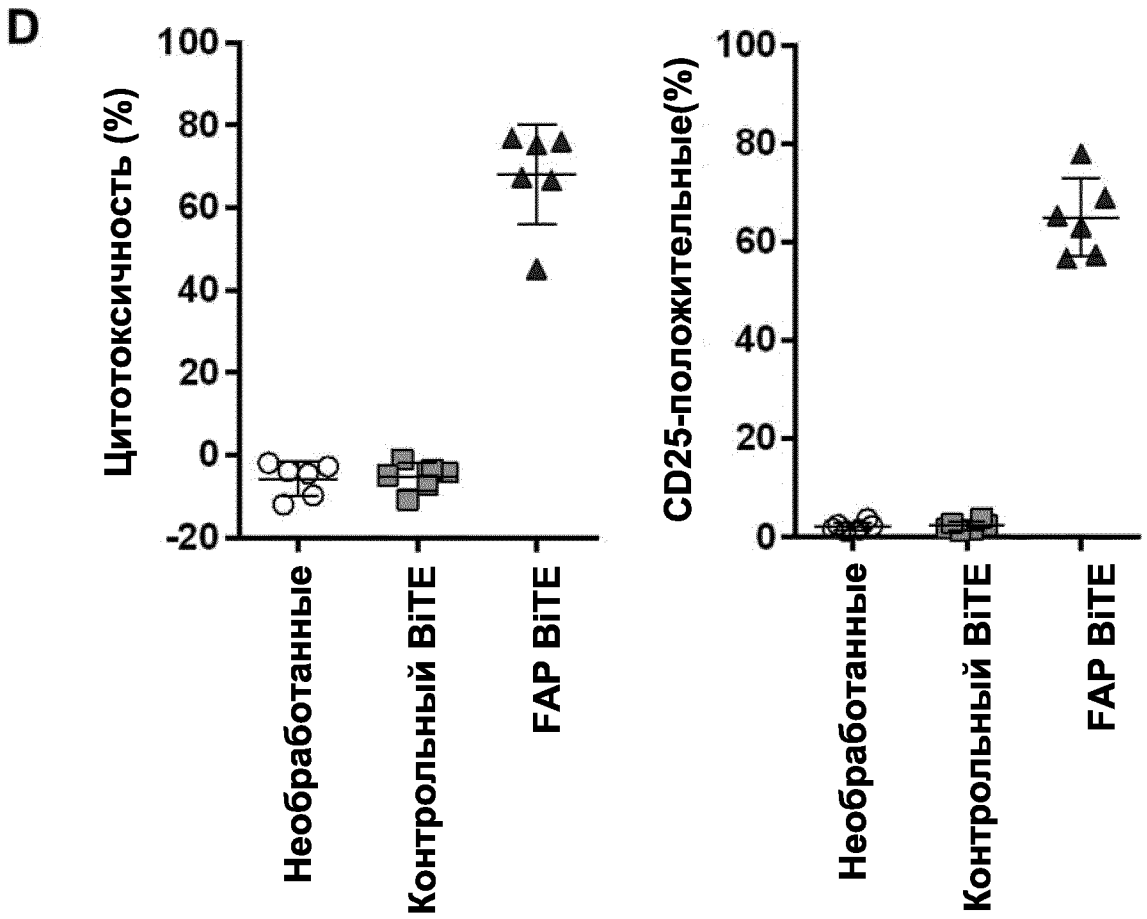

A
150000
100000
50000
20000
15000
10000
5000
0
IFNγ (пг/мл)
0
20
40
60
80
100
120
Время (час)
Необработанные
анти-CD3/CD28
NHDF + Контрольный BiTE
NHDF + FAP BiTE
B
1000
100
10
1
0.1
Кратность изменений
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE
IL-5
IL-13
IL-2
IL-9
IL-10
TNFa
IL-17A
IL-17F
IL-4
IL-21
IL-22

Фигура 69

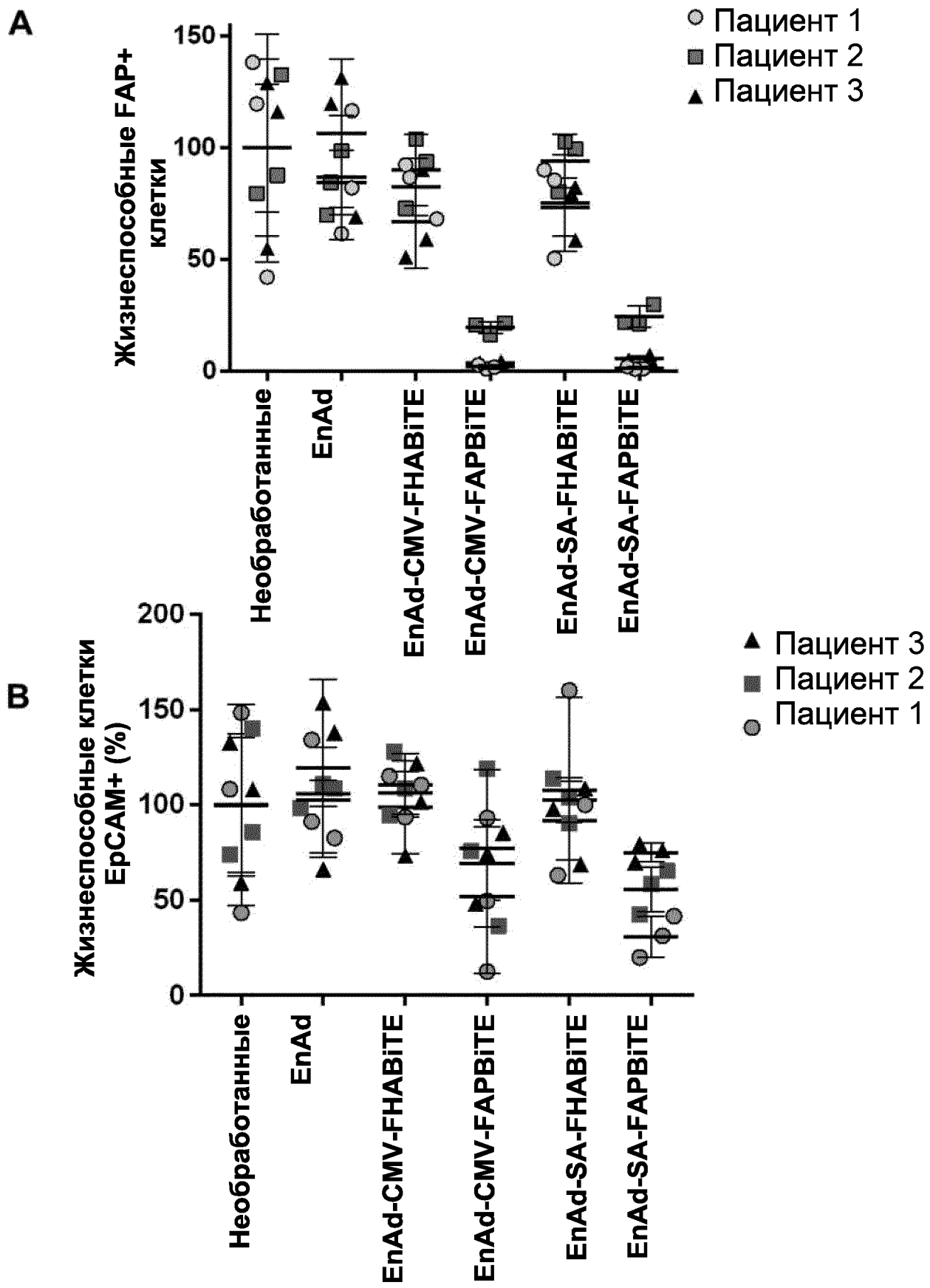

A
***
ns
CD107a-положительные (%)
25
20
15
10
5
0
Необработанные
анти-CD3/CD28
NHDF
Контрольный BiTE + NHDF
FAP BiTE + NHDF
B
CD107a-положительные (%)
25
20
15
10
5
0
FAP BiTE
Контрольный BiTE
CD3
CD4
CD8
Субпопуляция T-Cell

Фигура 69

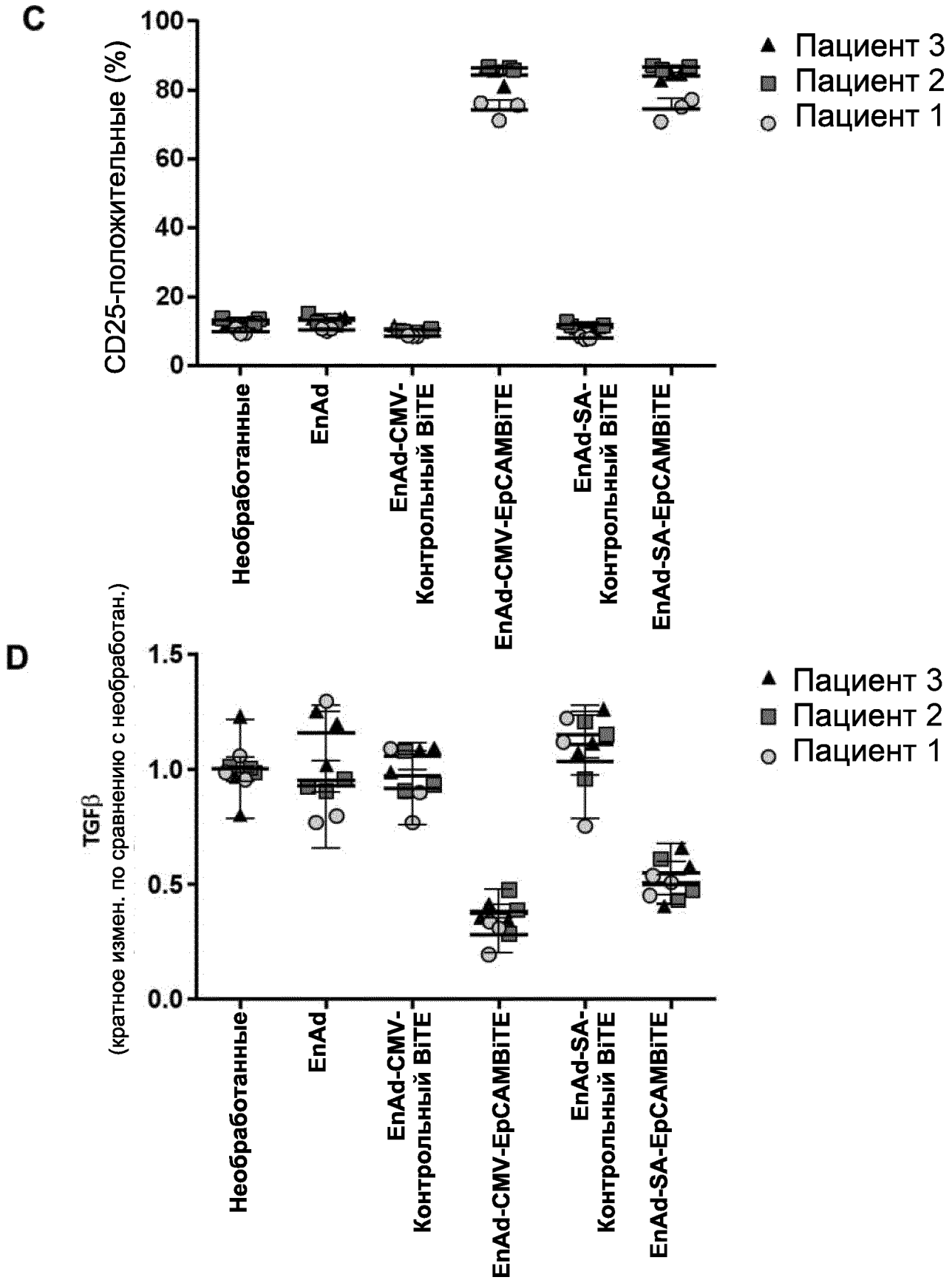

C
Цитотоксичность (%)
100
80
60
40
20
0
Контрольный BiTE
FAP BiTE
EC50 ~2.5 нг/мл
0 10-3 10-2 10-1 100 101 102 103 104
Концентрация BiTE [нг/мл]


D
Цитотоксичность (%)
100
80
60
40
20
0
-20
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE
CD25-положительные(%)
100
80
60
40
20
0
Необработанные
Контрольный BiTE
FAP BiTE

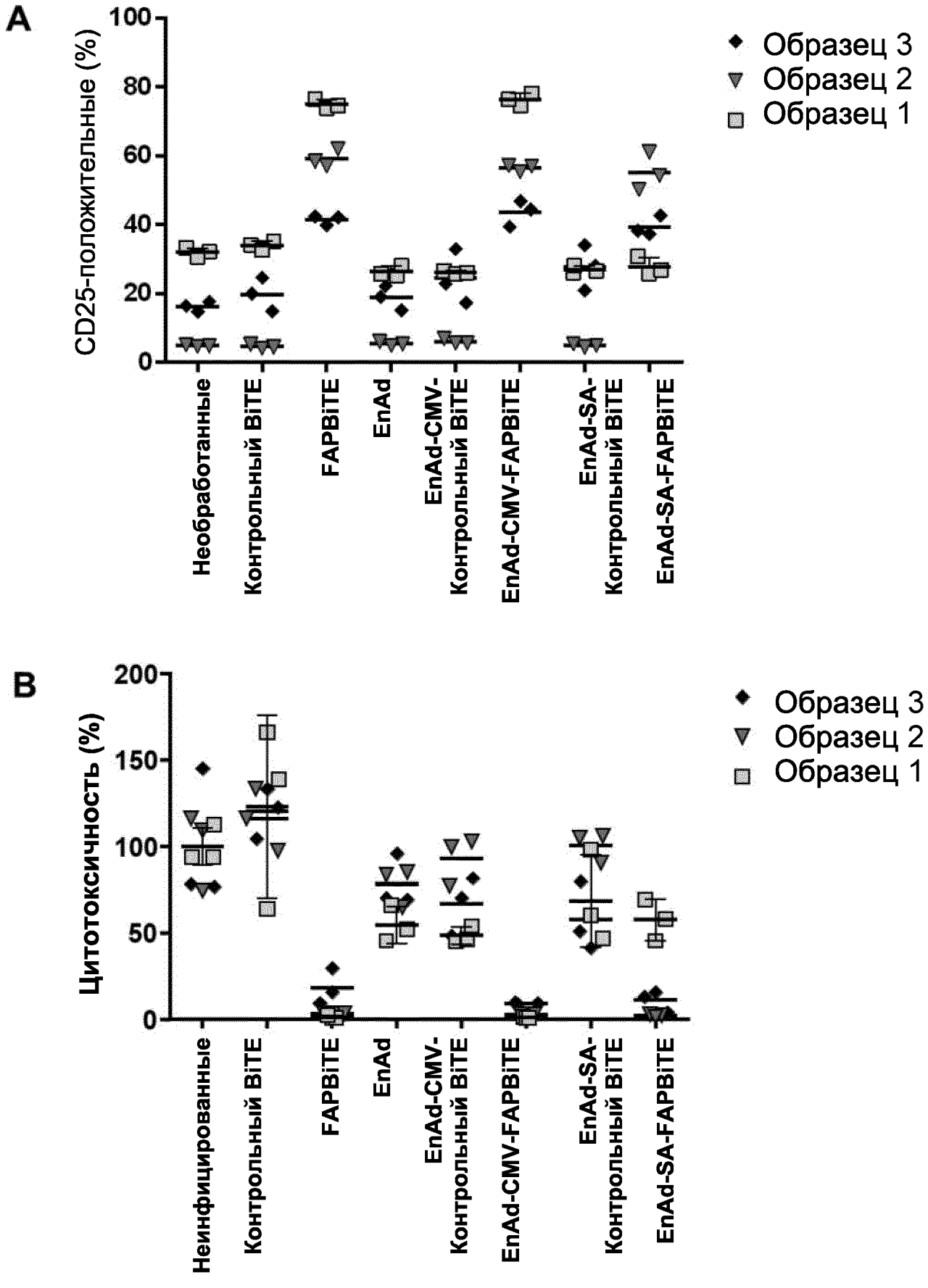
Фигура 70


A
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Жизнеспособные FAP+ клетки
150
100
50
0
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-FHABiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FHABiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
Пациент 3
Пациент 2
Пациент 1
Жизнеспособные клетки EpCAM+ (%)
200
150
100
50
0
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-FHABiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FHABiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

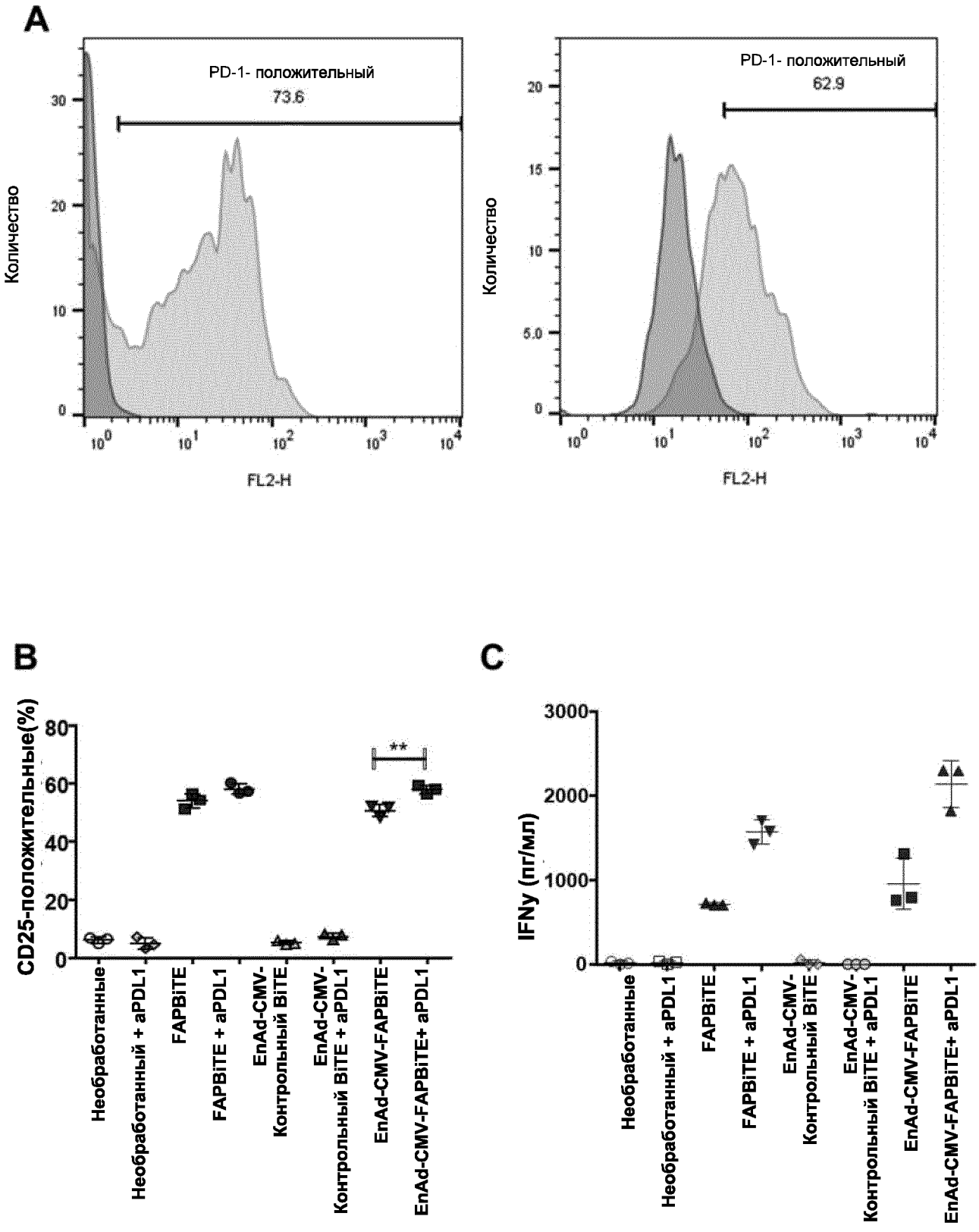
Фигура 70


C
CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
Пациент 3
Пациент 2
Пациент 1
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE
D
TGFβ
(кратное измен. по сравнению с необработан.)
1.5
1.0
0.5
0.0
Пациент 3
Пациент 2
Пациент 1
Необработанные
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-EpCAMBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-EpCAMBiTE

Фигура 71

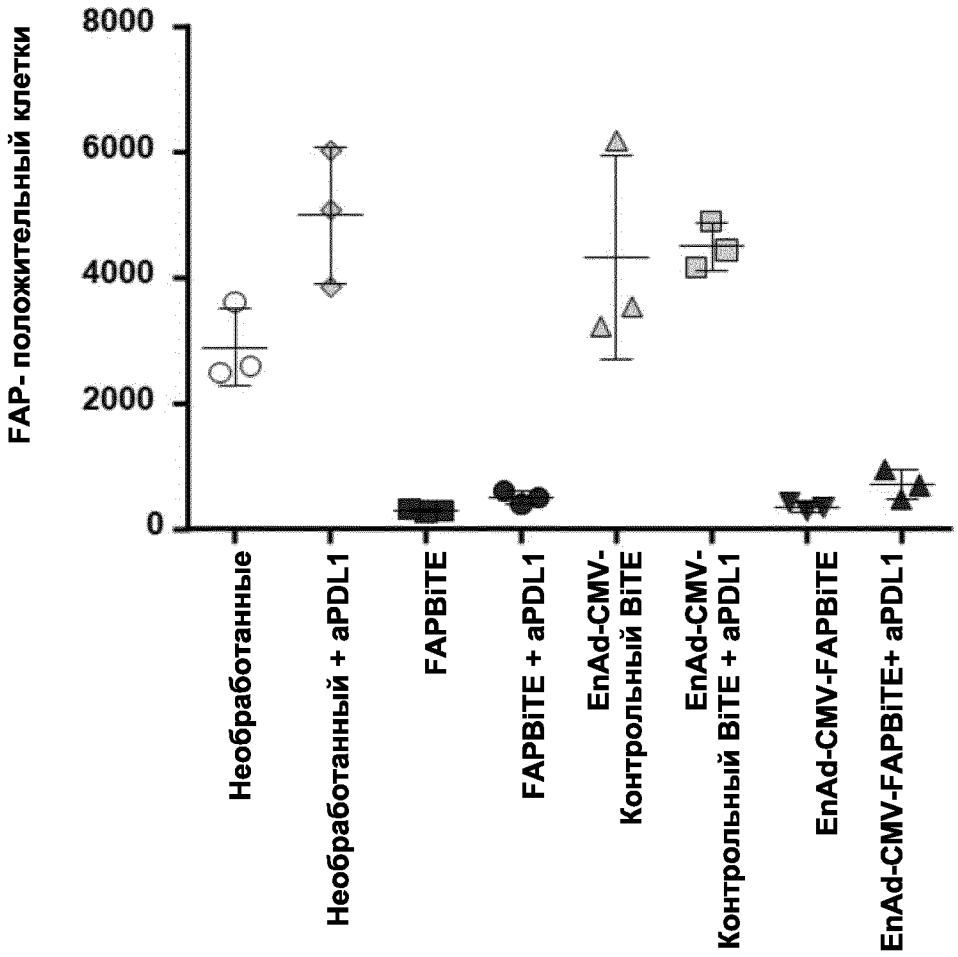

A
CD25-положительные (%)
100
80
60
40
20
0
Образец 3
Образец 2
Образец 1
Необработанные
Контрольный BiTE
FAPBiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
Цитотоксичность (%)
200
150
100
50
0
Образец 3
Образец 2
Образец 1
Неинфицированные
Контрольный BiTE
FAPBiTE
EnAd
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

Фигура 72

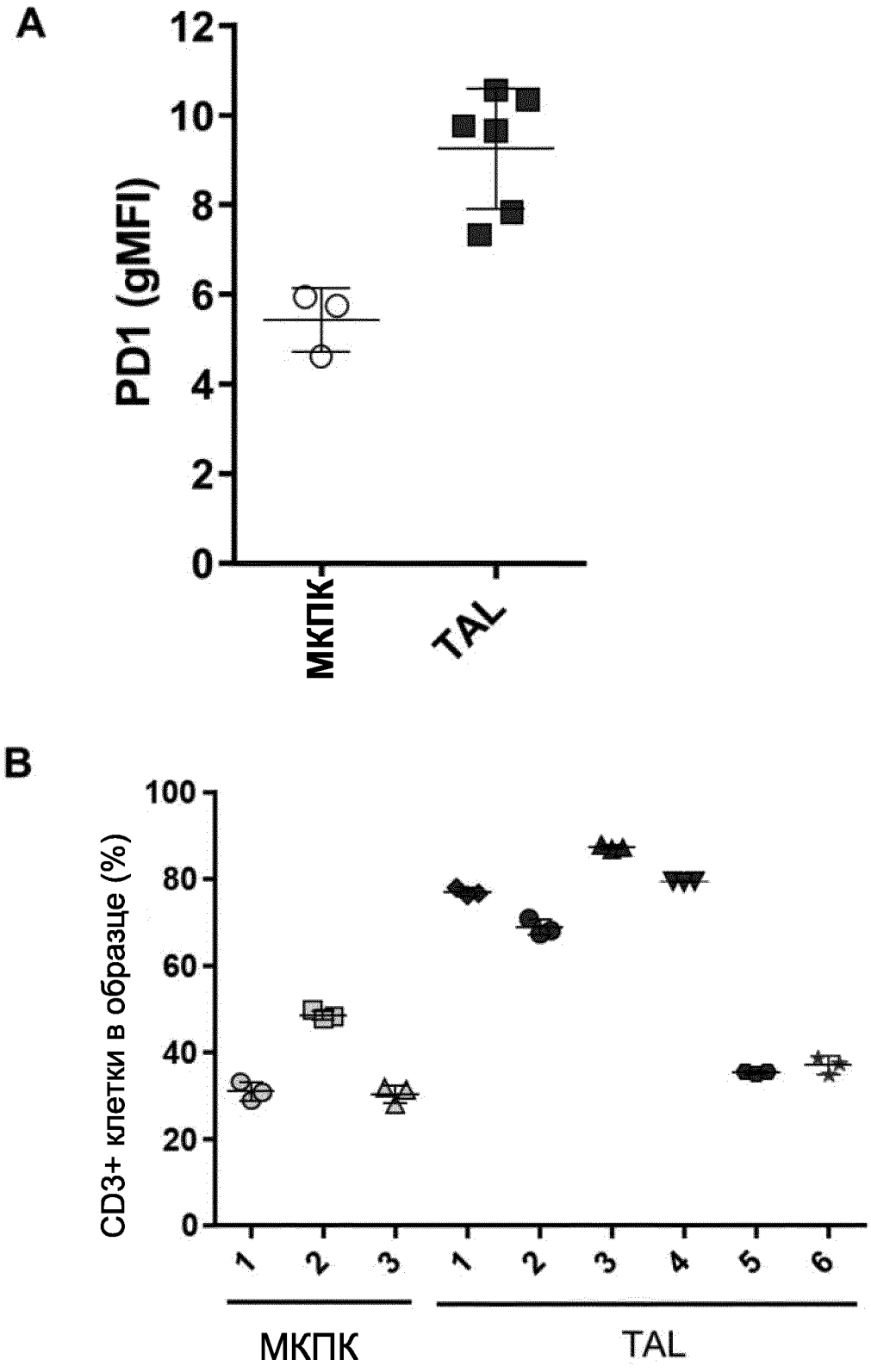

A
PD-1- положительный
73.6
Количество
FL2-H
PD-1- положительный
62.9
Количество
FL2-H
B
CD25-положительные(%)
**
Необработанные
Необработанный + aPDL1
FAPBiTE
FAPBiTE + aPDL1
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-Контрольный BiTE + aPDL1
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE+ aPDL1
C
IFNγ (пг/мл)
Необработанные
Необработанный + aPDL1
FAPBiTE
FAPBiTE + aPDL1
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-Контрольный BiTE + aPDL1
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE+ aPDL1

Фигура 72

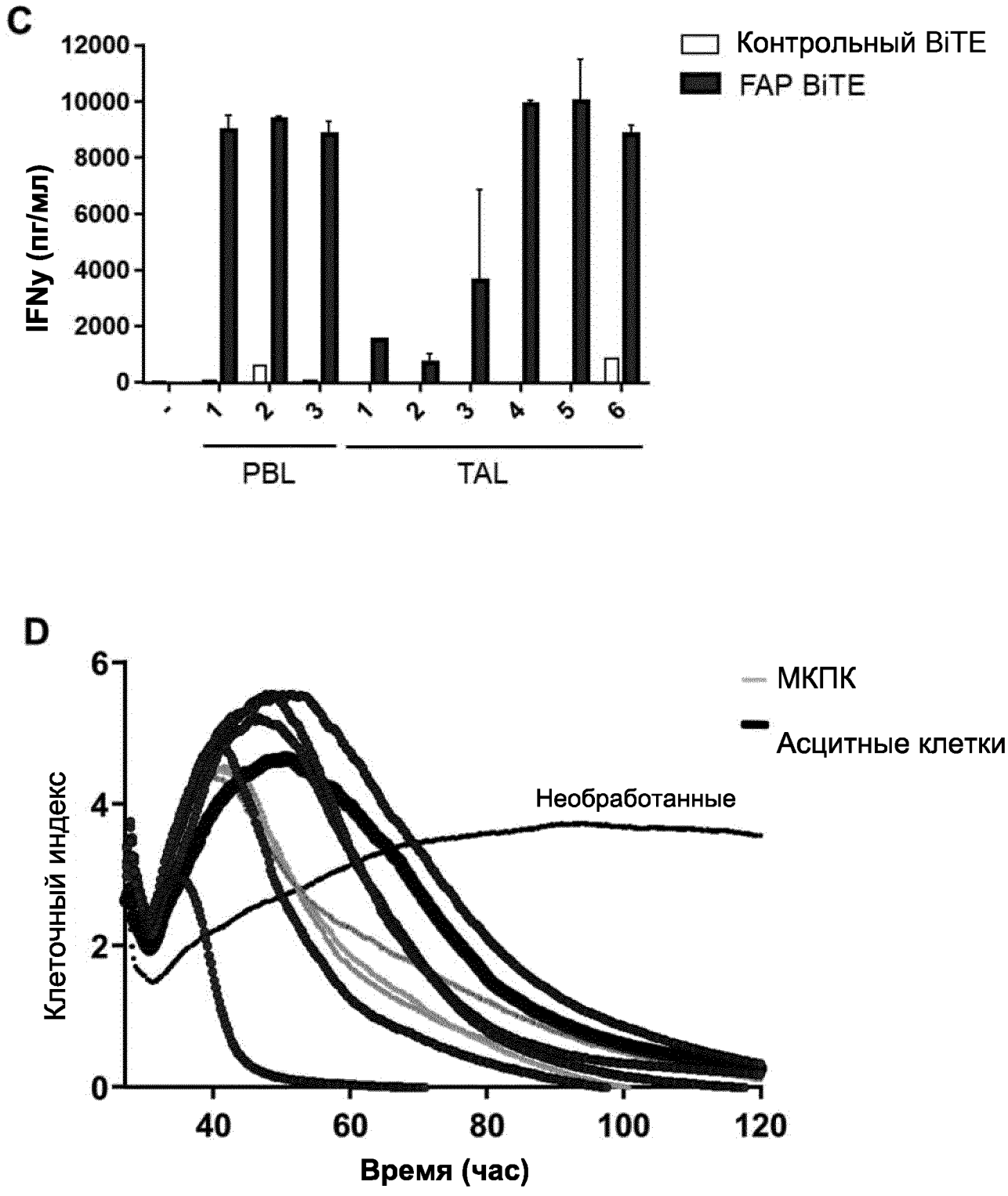
D


FAP- положительный клетки
8000
6000
4000
2000
0
Необработанные
Необработанный + aPDL1
FAPBiTE
FAPBiTE + aPDL1
EnAd-CMV-Контрольный BiTE
EnAd-CMV-Контрольный BiTE + aPDL1
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE+ aPDL1

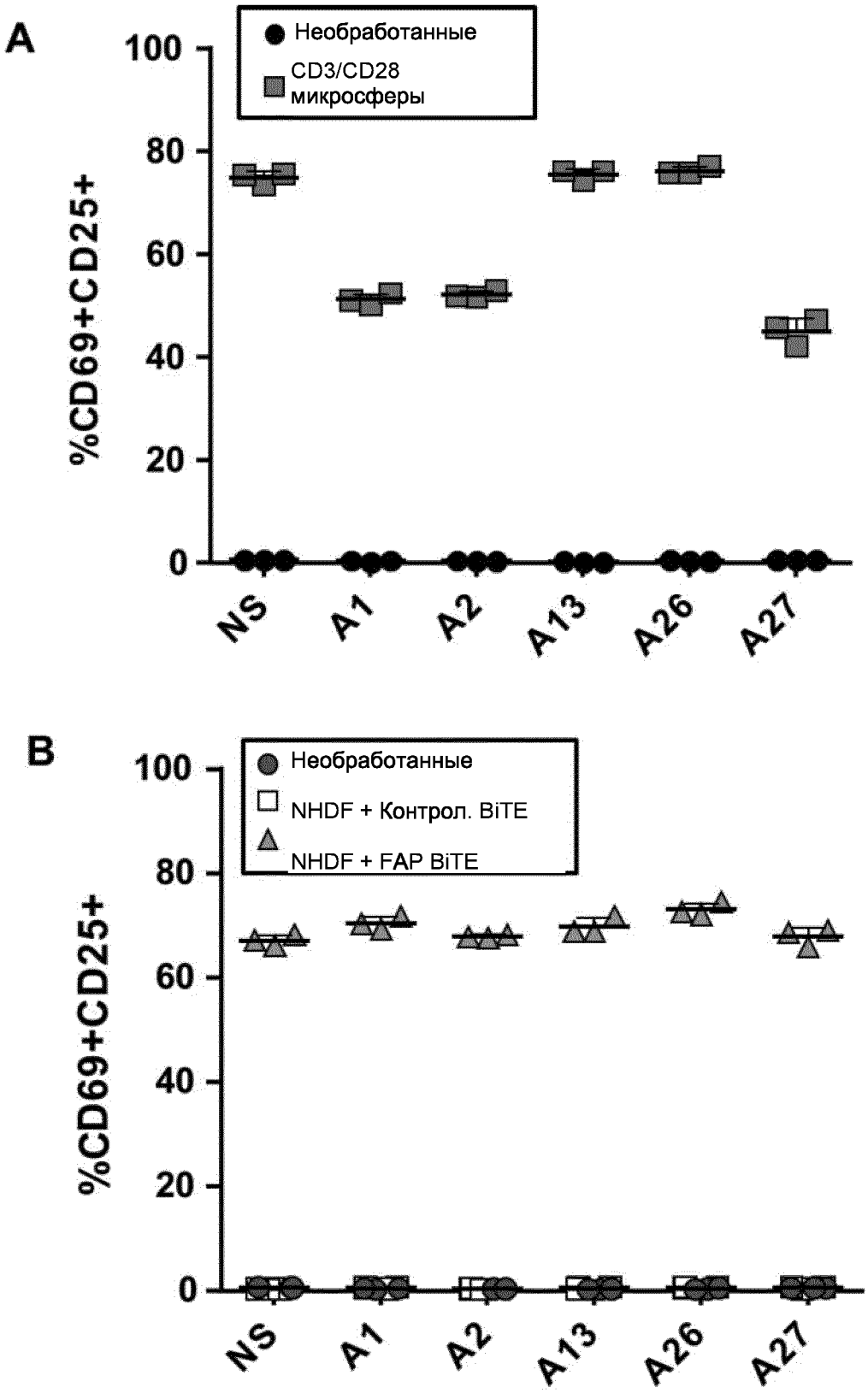
Фигура 73


A
PD1 (gMFI)
0
2
4
6
8
10
12
МКПК
TAL
B
CD3+ клетки в образце (%)
0
20
40
60
80
100
1
2
3
1
2
3
4
5
6
МКПК
TAL

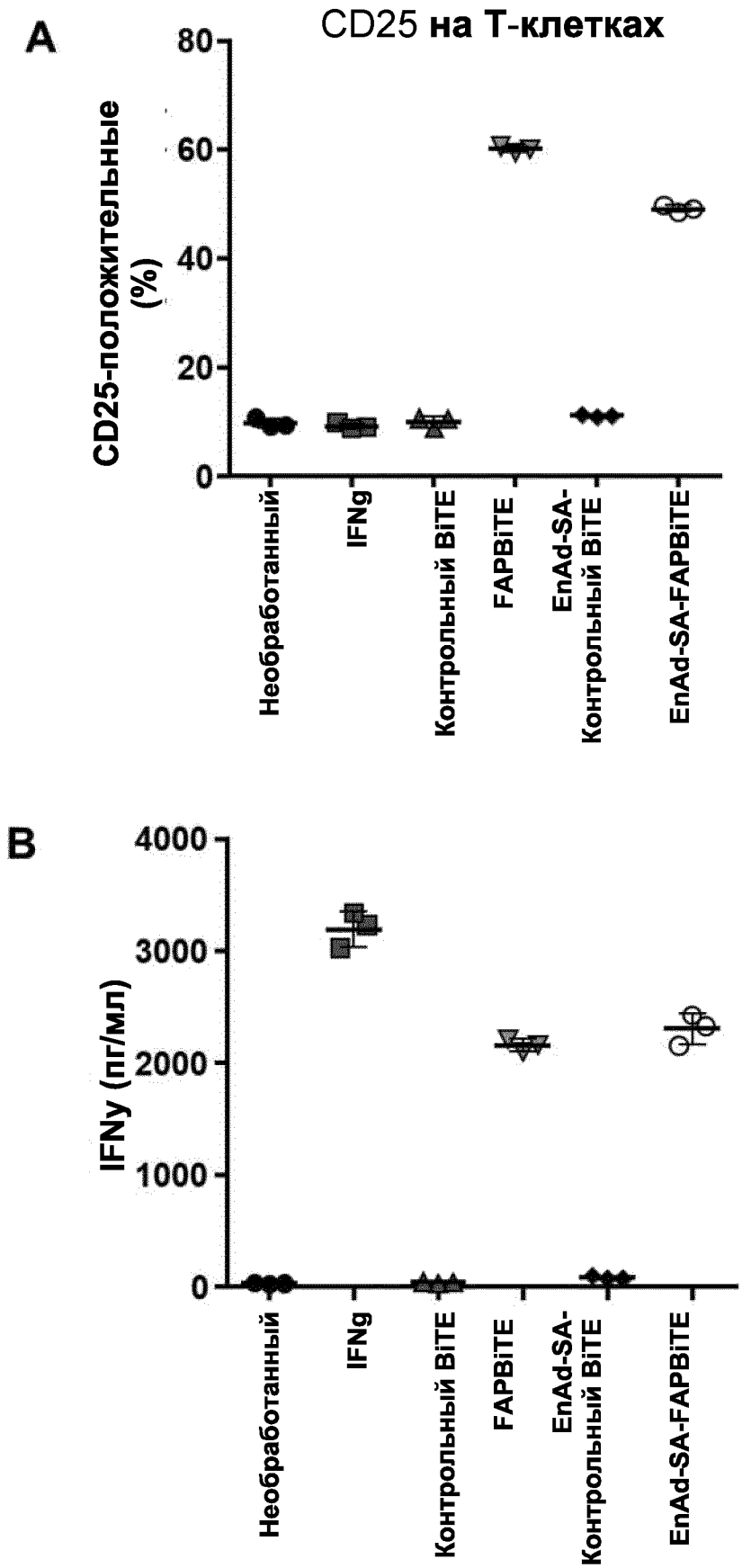
Фигура 73


C
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
IFNγ (пг/мл)
Контрольный BiTE
FAP BiTE
-
1
2
3
1
2
3
4
5
6
PBL
TAL
D
6
4
2
0
Клеточный индекс
МКПК
Асцитные клетки
Необработанные
40
60
80
100
120
Время (час)

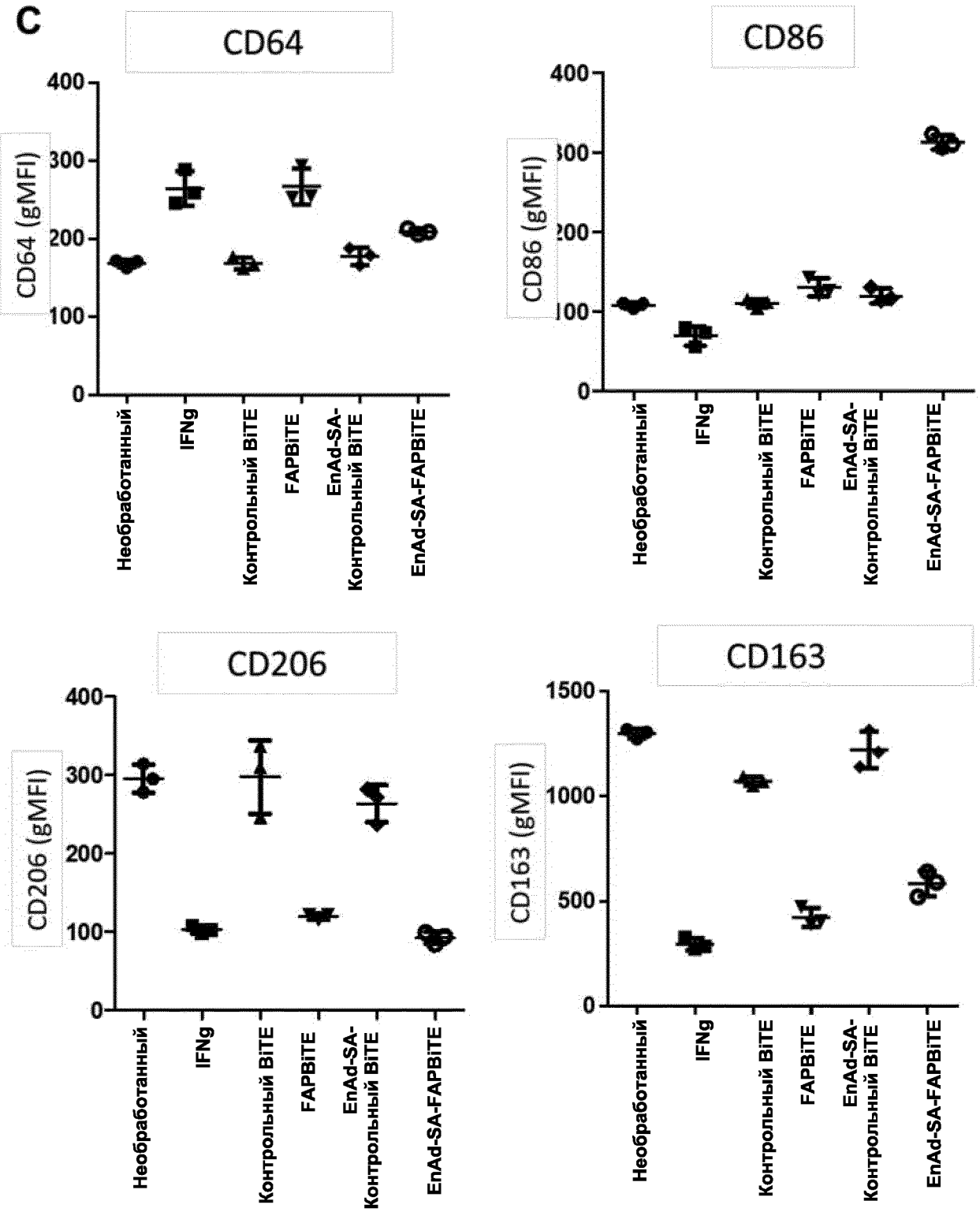
Фигура 74


A
Необработанные
CD3/CD28 микросферы
%CD69+CD25+
100
80
60
40
20
0
NS
A1
A2
A13
A26
A27
B
Необработанные
NHDF + Контрол. BiTE
NHDF + FAP BiTE
%CD69+CD25+
100
80
60
40
20
0
NS
A1
A2
A13
A26
A27

Фигура 75


A
CD25 на Т-клетках
CD25-положительные (%)
80
60
40
20
0
Необработанный
IFNg
Контрольный BiTE
FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
B
IFNγ (пг/мл)
4000
3000
2000
1000
0
Необработанный
IFNg
Контрольный BiTE
FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

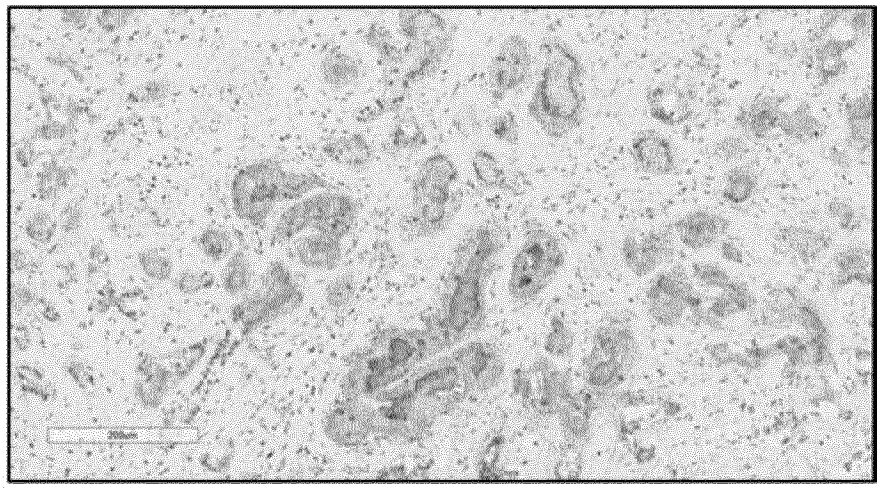
Фигура 75


C
CD64
CD64 (gMFI)
400
300
200
100
0
Необработанный
IFNg
Контрольный BiTE
FAPBiTE
EnAd-SA-Контрольный BiTE
EnAd-SA-FAPBiTE
CD86
CD86 (gMFI)
CD206
CD206 (gMFI)
CD163
CD163 (gMFI)
1500
1000
500

Фигура 76

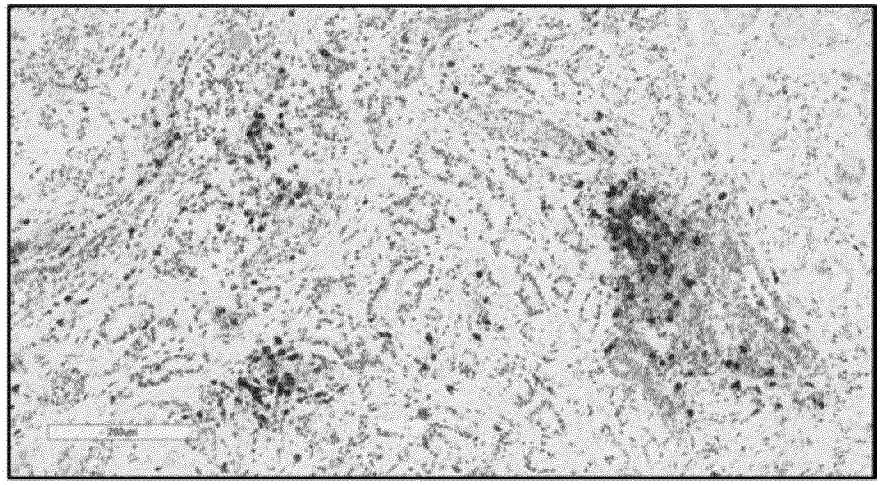
Окрашивание EdCAM

A



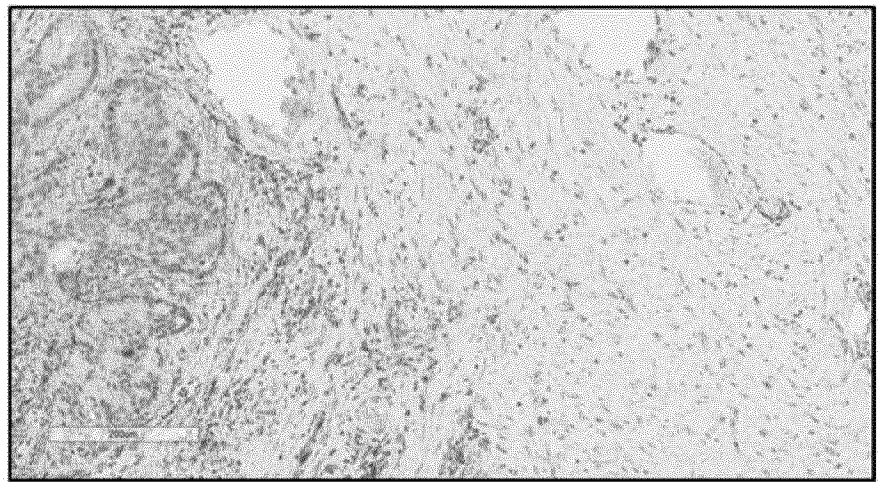
Окрашивание CD8

B



Окрашивание FAP

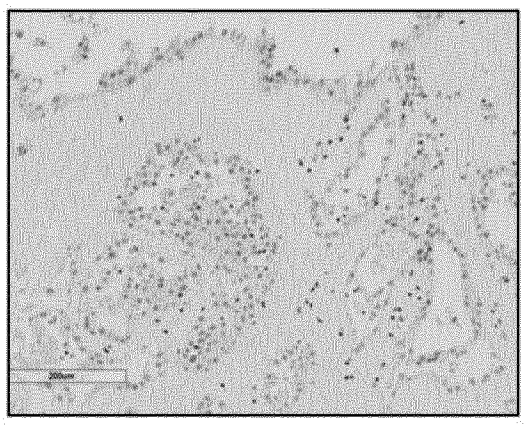
C



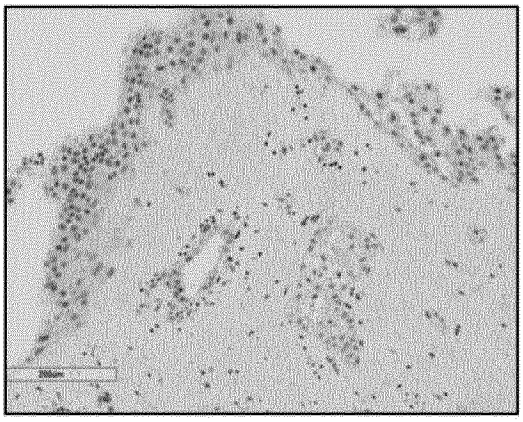
Фигура 76

D

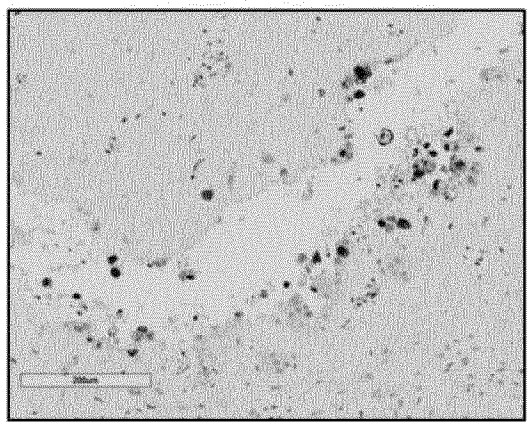
Необработанные



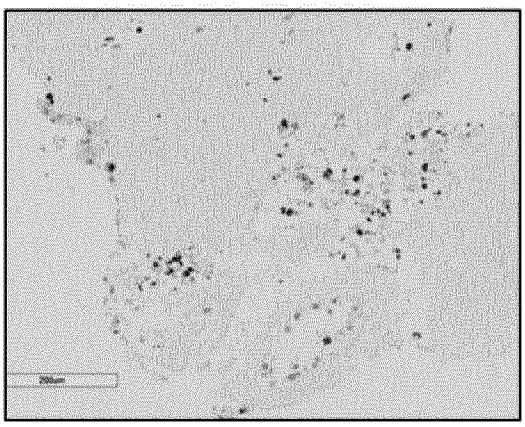
EnAd-CMV-контрольный BiTE



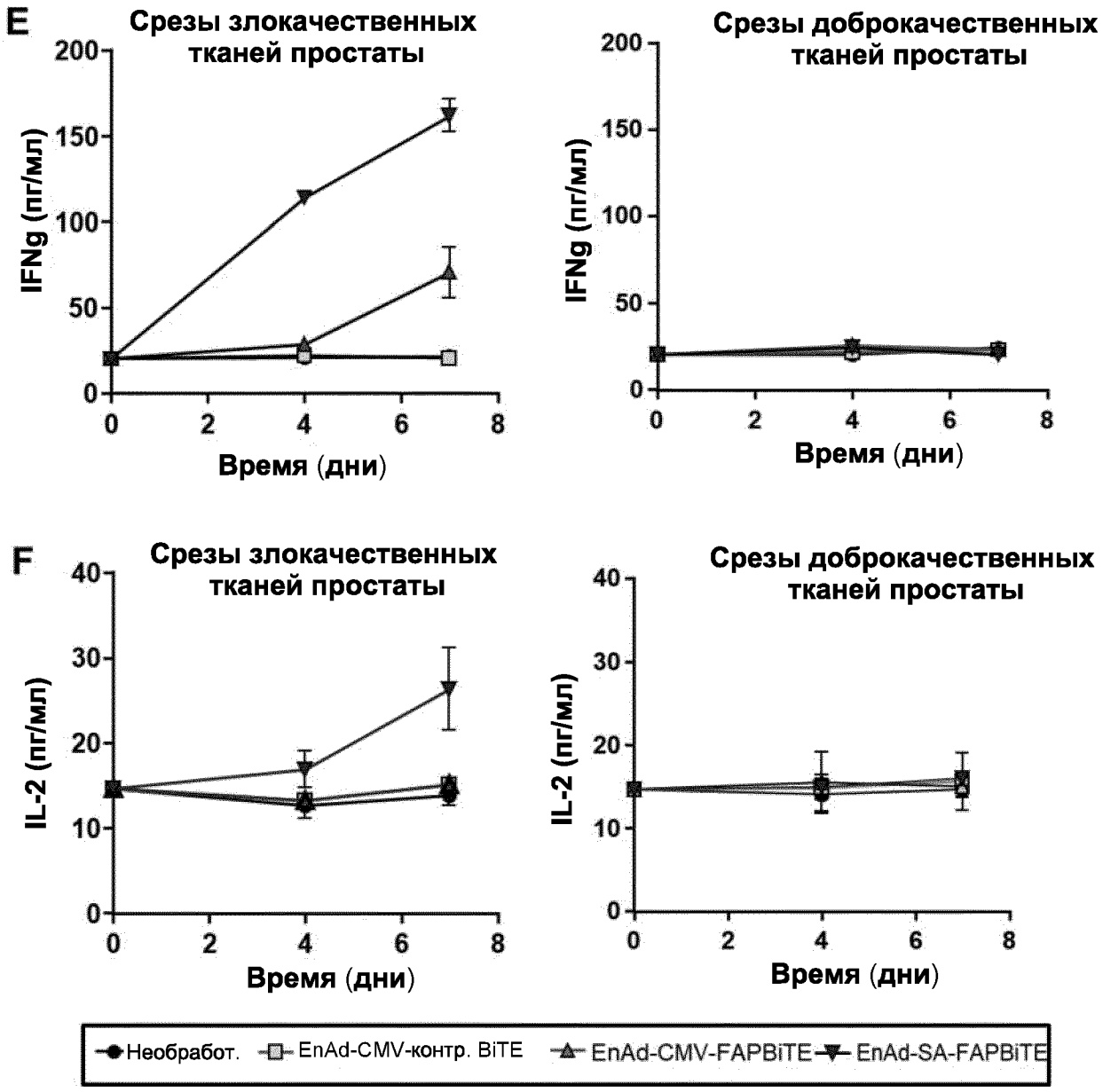
EnAd-CMV-FAPBiTE



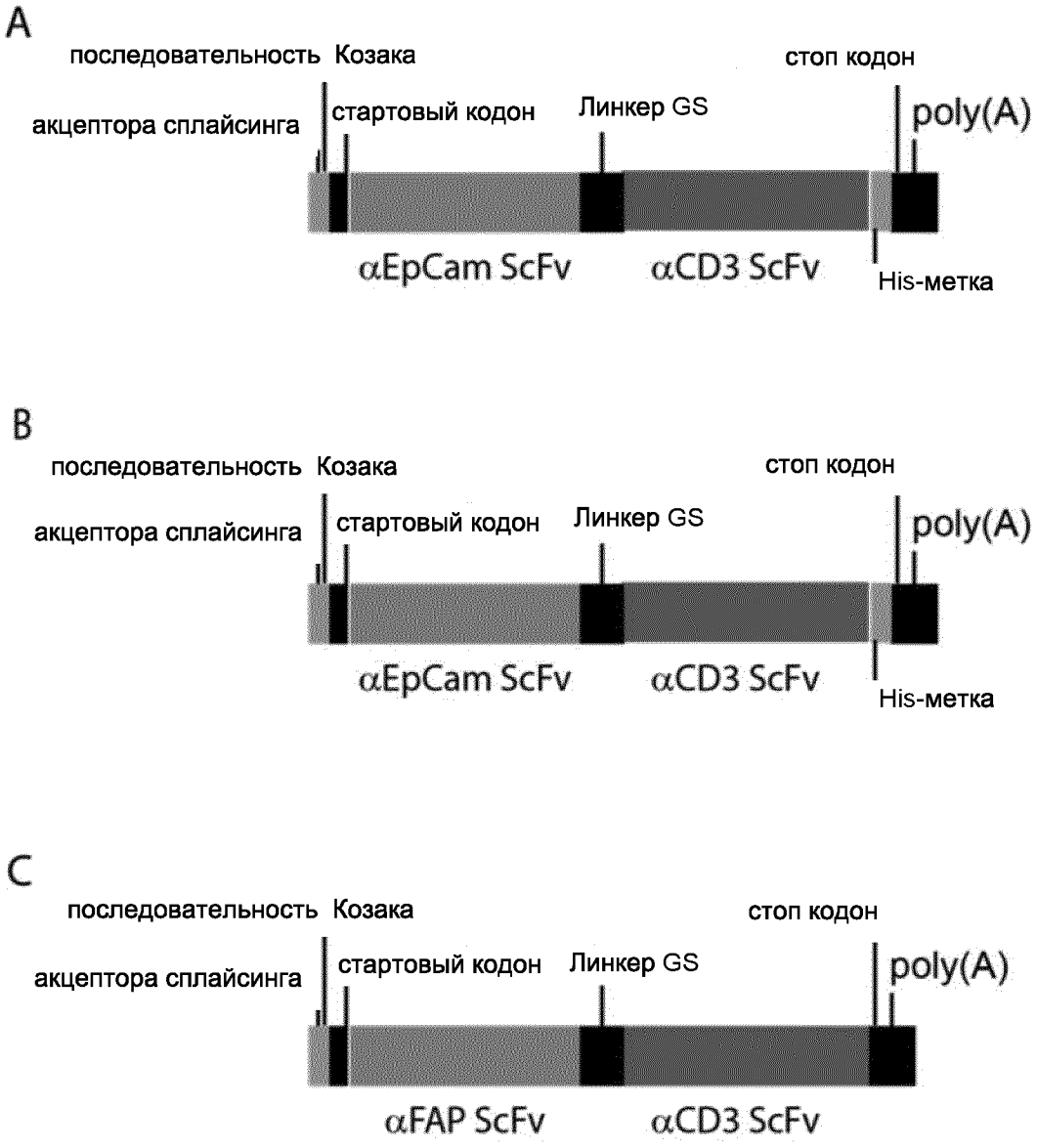
EnAd-SA-FAPBiTE



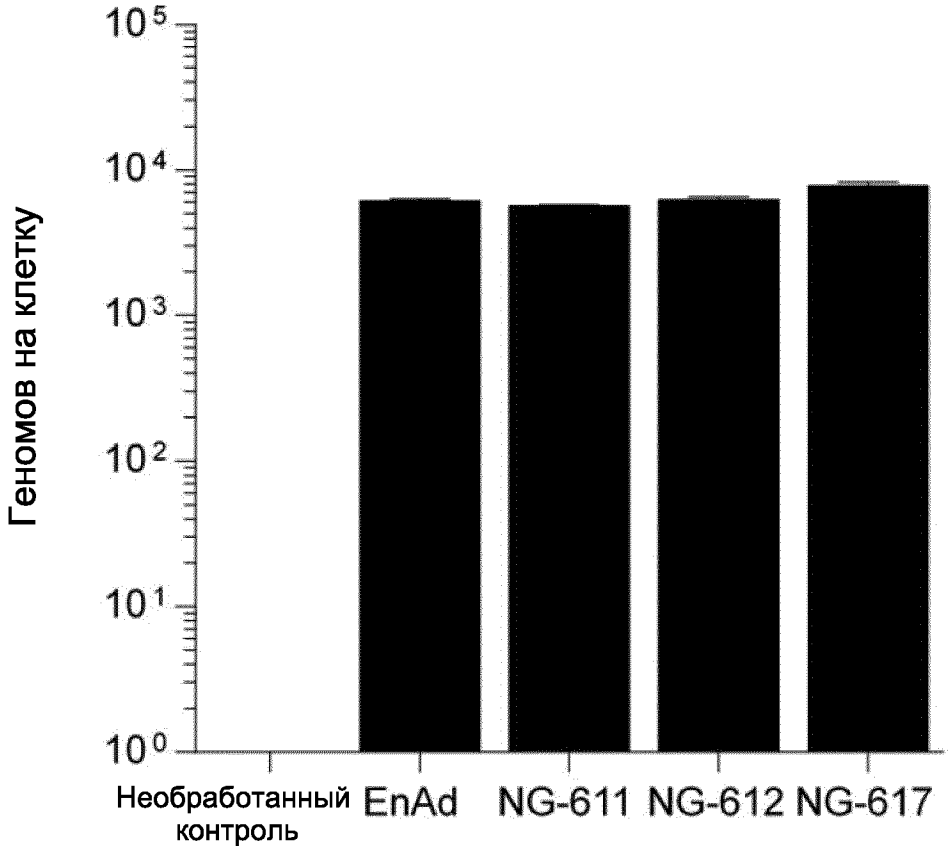
Фигура 76


E
Срезы злокачественных тканей простаты
IFNg (пг/мл)
Время (дни)
Срезы доброкачественных тканей простаты
IFNg (пг/мл)
Время (дни)
F
Срезы злокачественных тканей простаты
IL-2 (пг/мл)
Время (дни)
Срезы доброкачественных тканей простаты
IL-2 (пг/мл)
Время (дни)
Необработ.
EnAd-CMV-контр. BiTE
EnAd-CMV-FAPBiTE
EnAd-SA-FAPBiTE

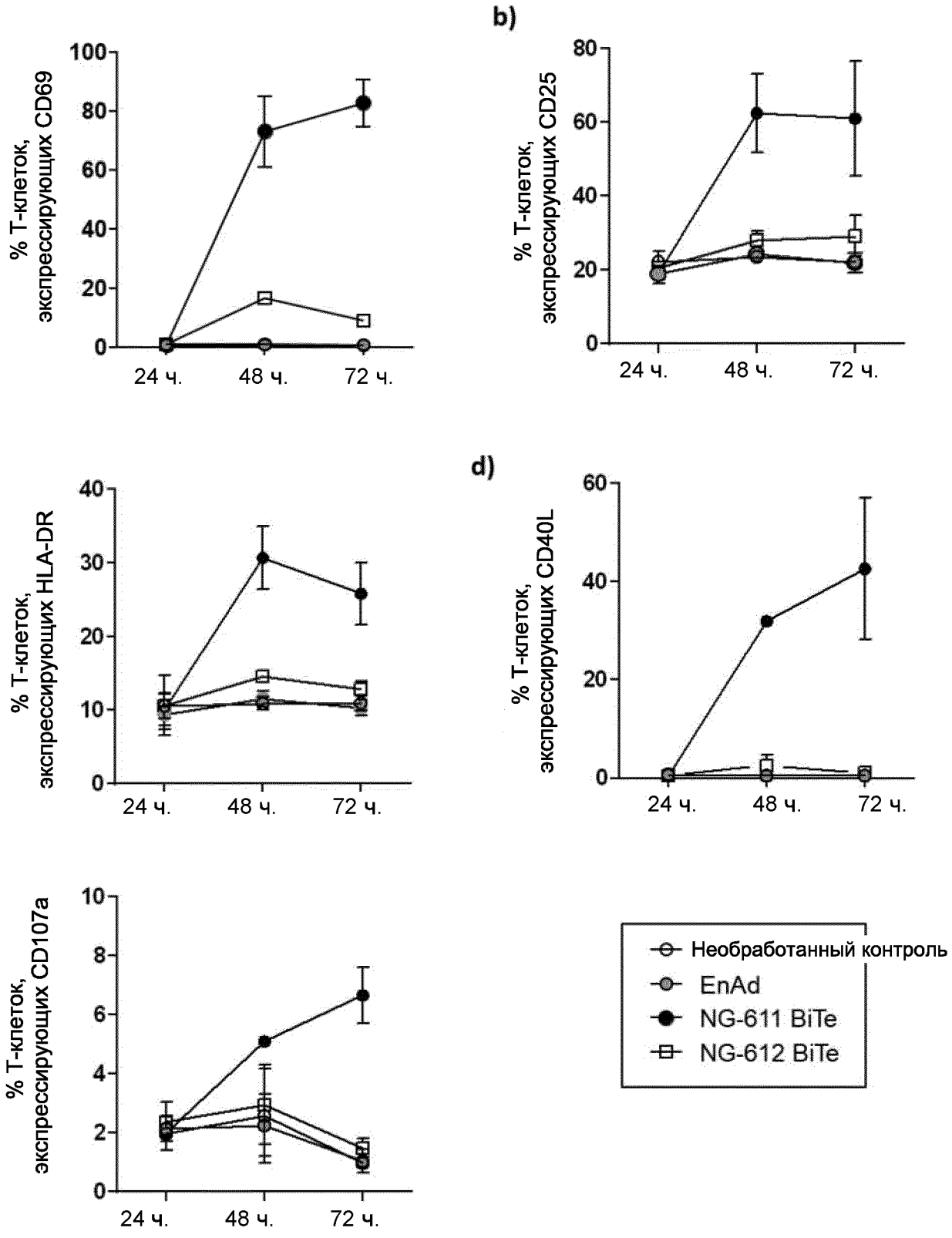
Фигура 77


A
последовательность Козака
акцептора сплайсинга
стартовый кодон
Линкер GS
стоп кодон
poly(A)
αEpCam ScFv
αCD3 ScFv
His-метка
B
последовательность Козака
акцептора сплайсинга
стартовый кодон
Линкер GS
стоп кодон
poly(A)
αEpCam ScFv
αCD3 ScFv
His-метка
C
последовательность Козака
акцептора сплайсинга
стартовый кодон
Линкер GS
стоп кодон
poly(A)
αFAP ScFv
αCD3 ScFv

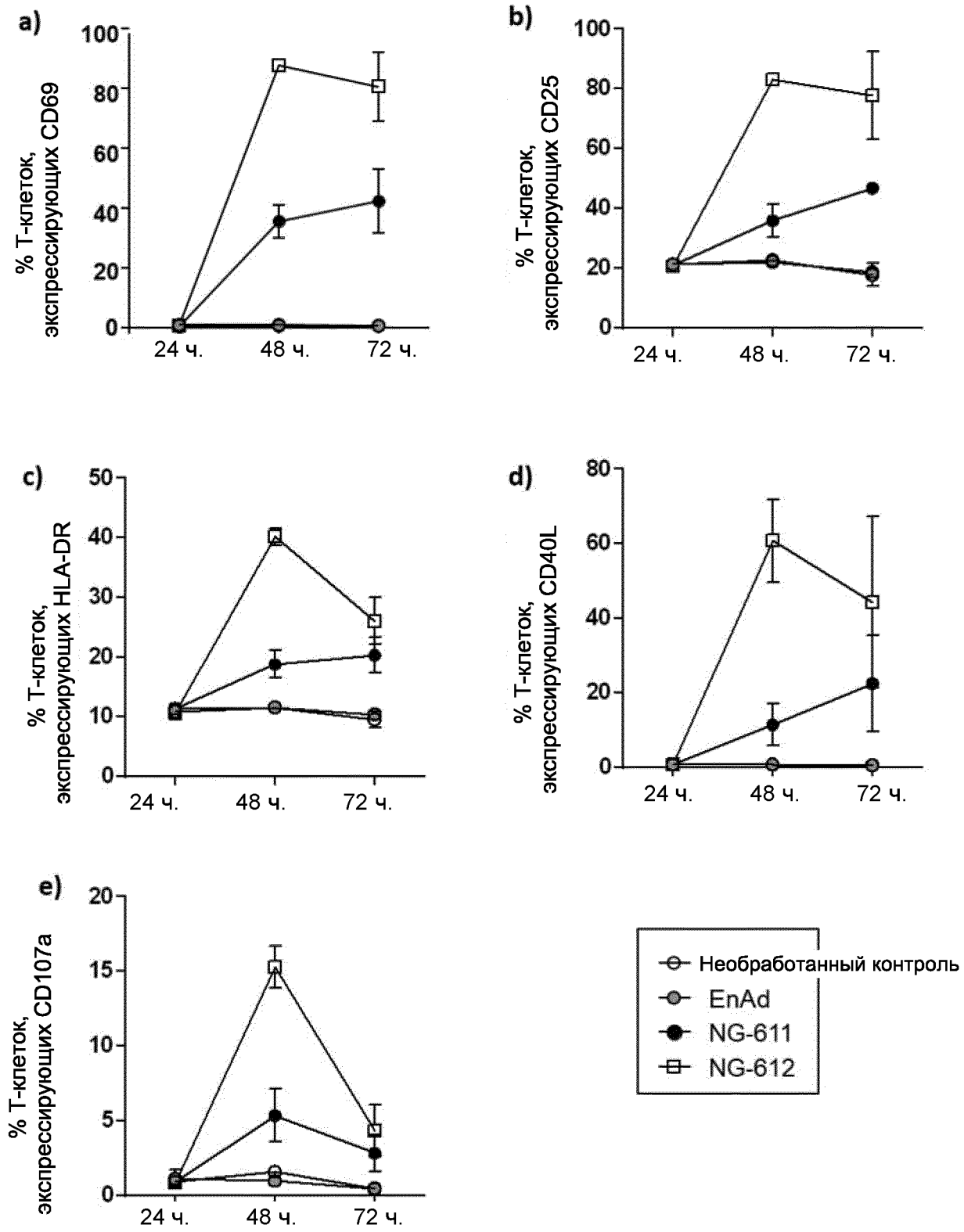
Фигура 77D


Геномов на клетку
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
Необработанный контроль
EnAd
NG-611
NG-612
NG-617

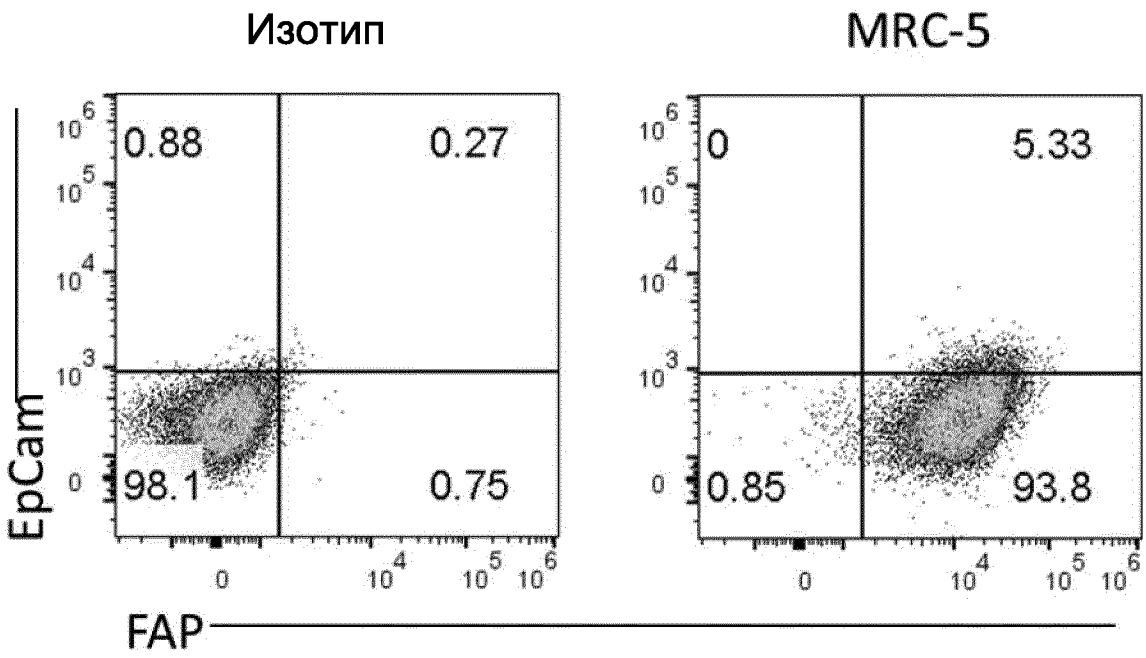
Фигура 78


b)
d)
% Т-клеток, экспрессирующих CD69
% Т-клеток, экспрессирующих CD25
% Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR
% Т-клеток, экспрессирующих CD40L
% Т-клеток, экспрессирующих CD107a
24 ч.
48 ч.
72 ч.
Необработанный контроль
EnAd
NG-611 BiTe
NG-612 BiTe

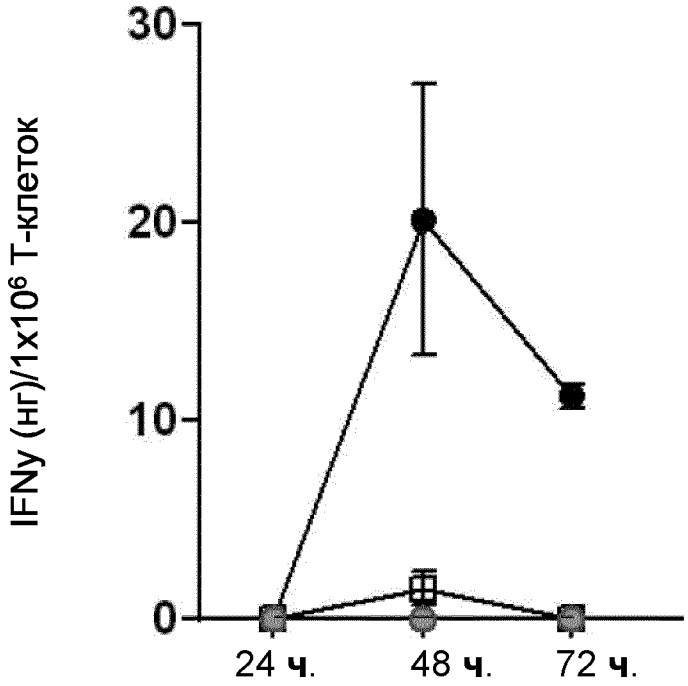
Фигура 79


a)
% Т-клеток, экспрессирующих CD69
100
80
60
40
20
0
24 ч.
48 ч.
72 ч.
b)
% Т-клеток, экспрессирующих CD25
c)
% Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR
50
40
30
d)
% Т-клеток, экспрессирующих CD40L
e)
% Т-клеток, экспрессирующих CD107a
15
10
5
Необработанный контроль
EnAd
NG-611
NG-612

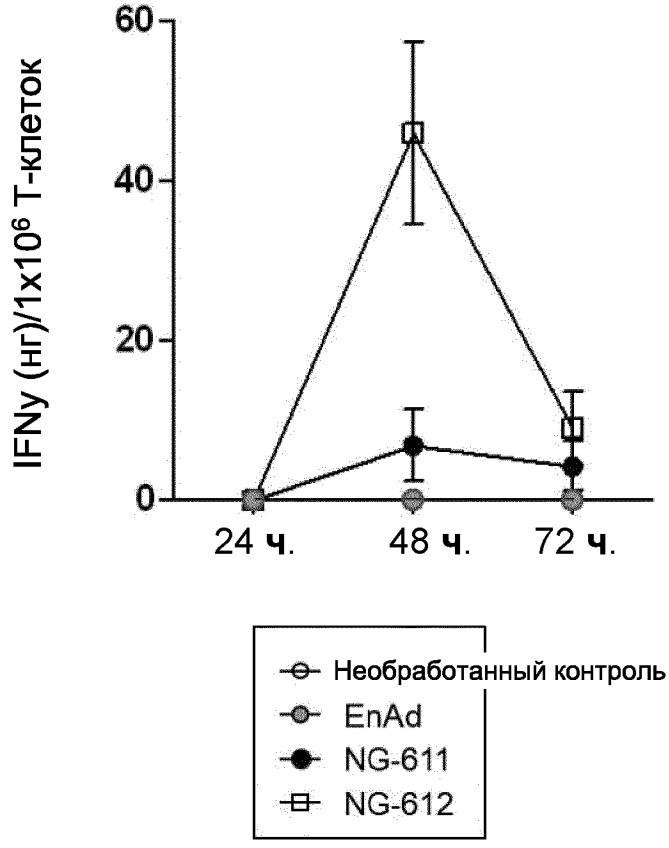
Фигура 80



Фигура 81A

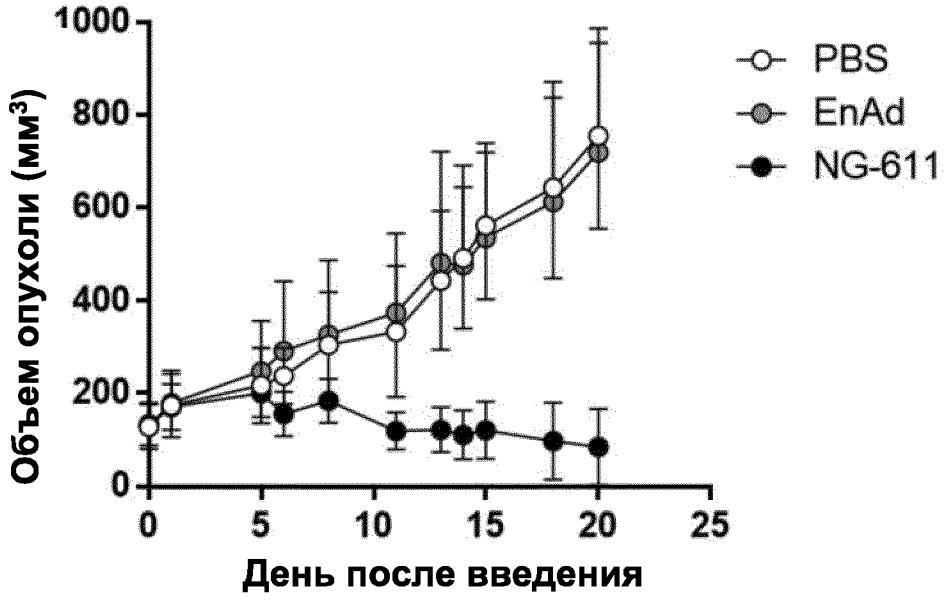


Фигура 81B

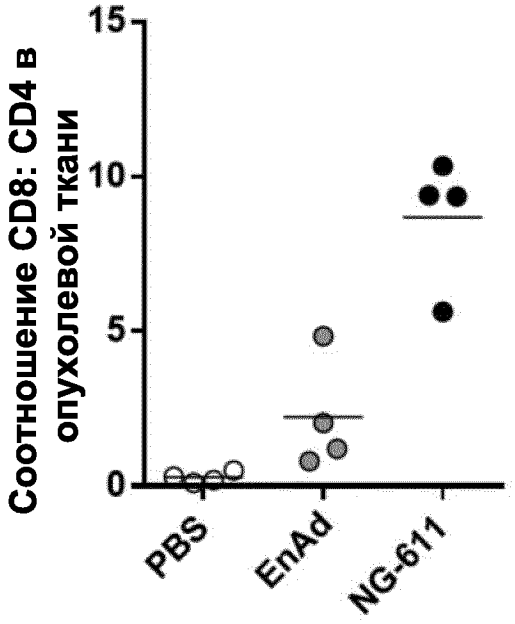


Фигура 82

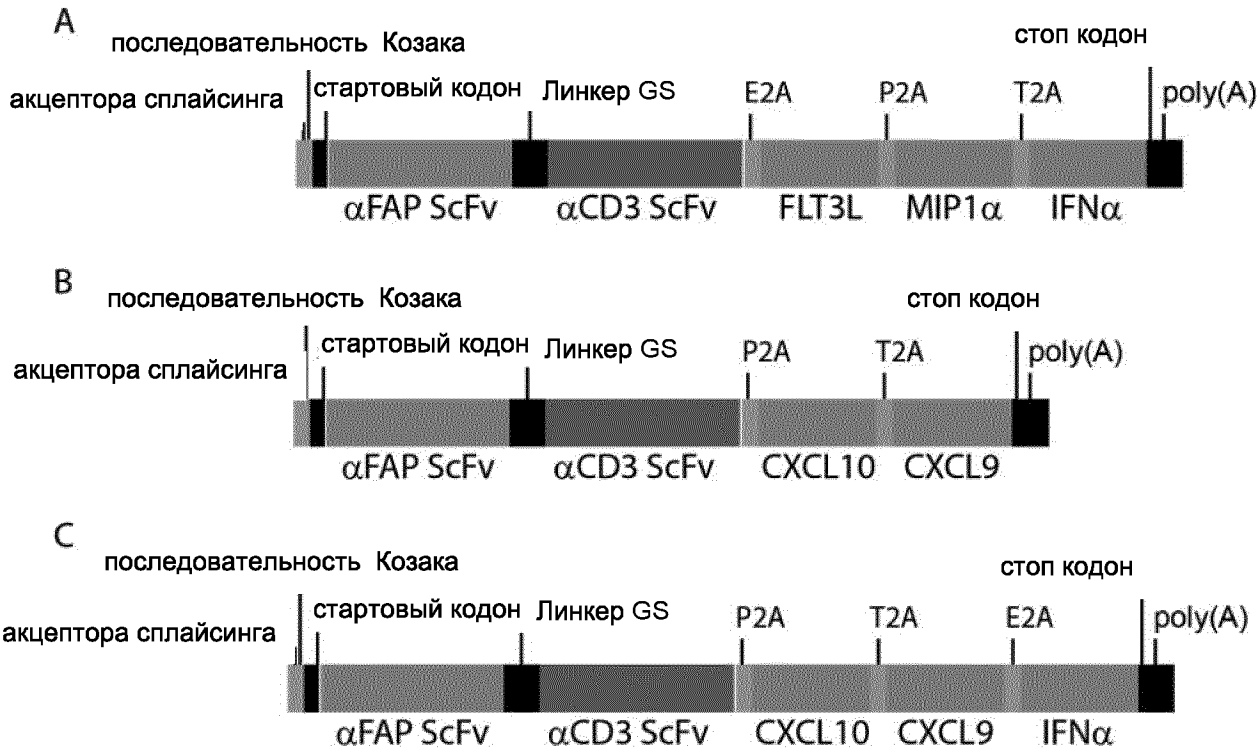
a)


1000
800
600
400
200
0
Объем опухоли (мм3)
0
5
10
15
20
25
День после введения
PBS
EnAd
NG-611

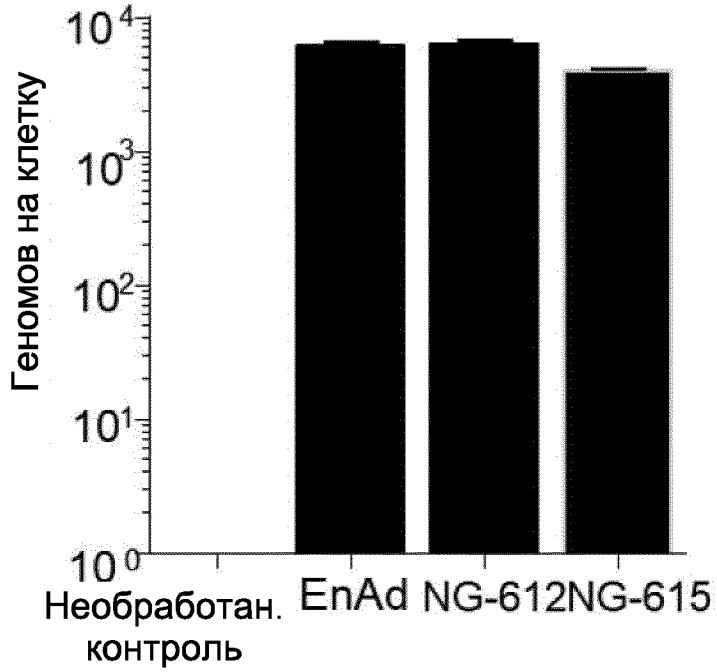
b)


15
10
5
0
Соотношение CD8: CD4 в опухолевой ткани
PBS
EnAd
NG-611

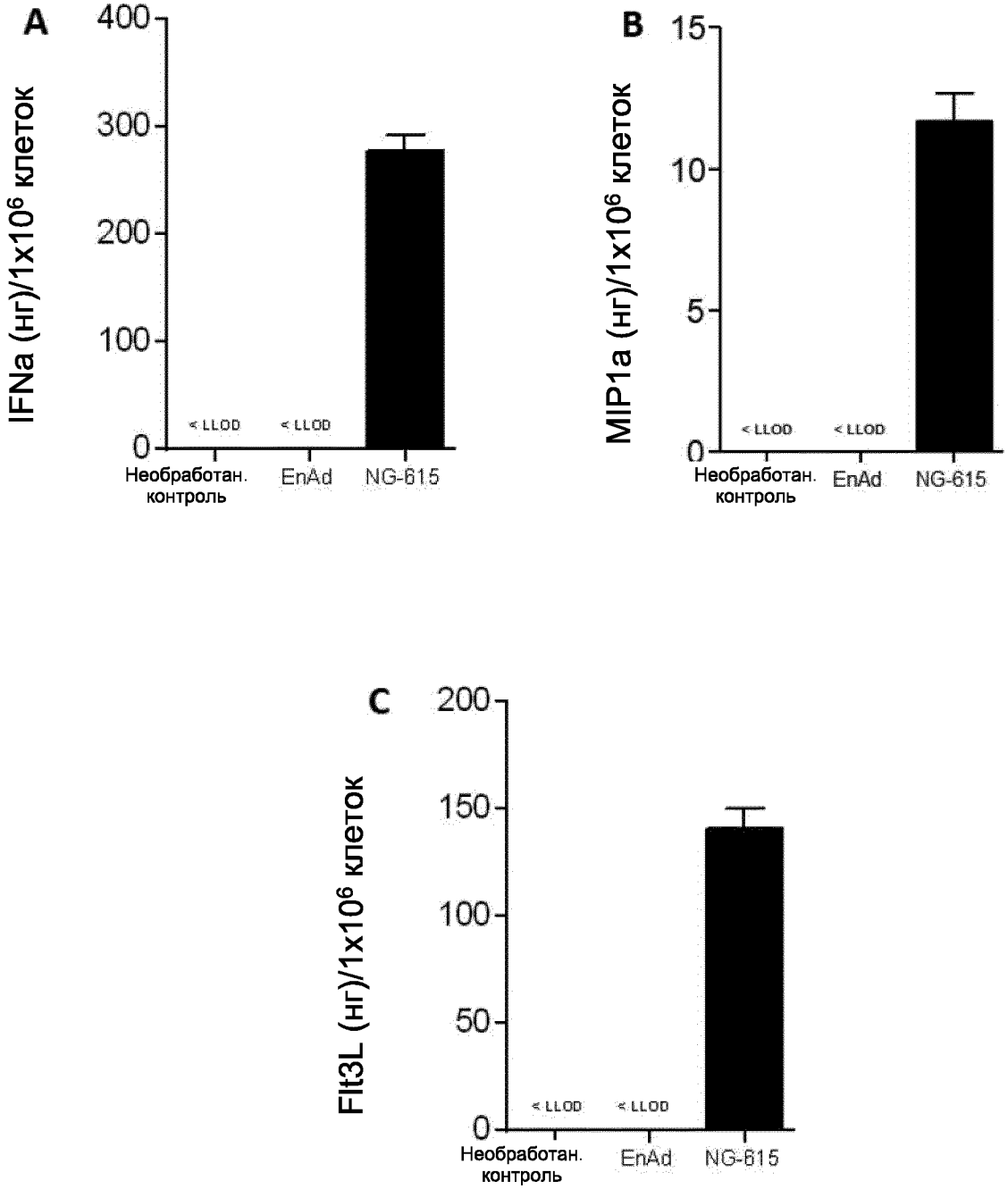
Фигура 83



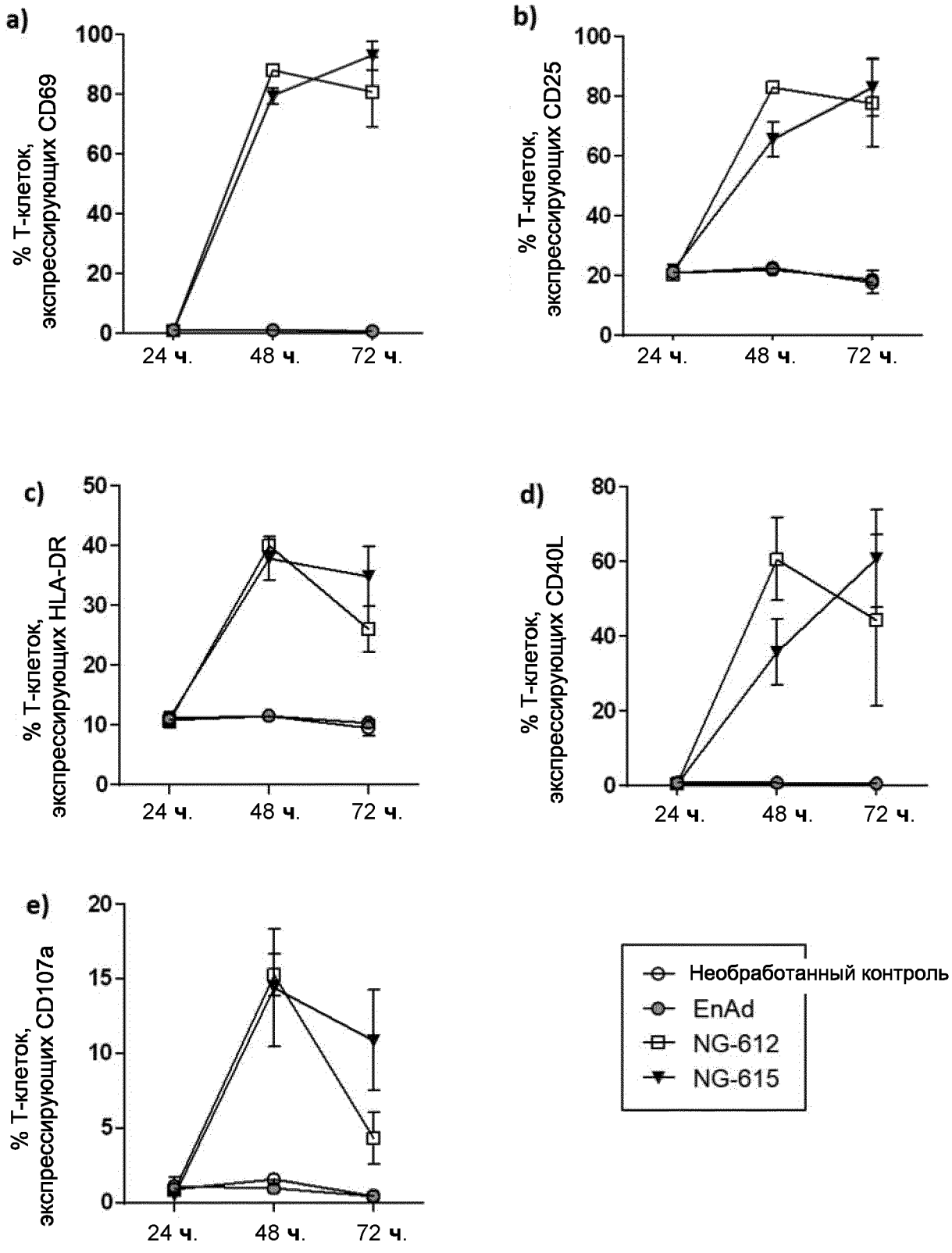
Фигура 84



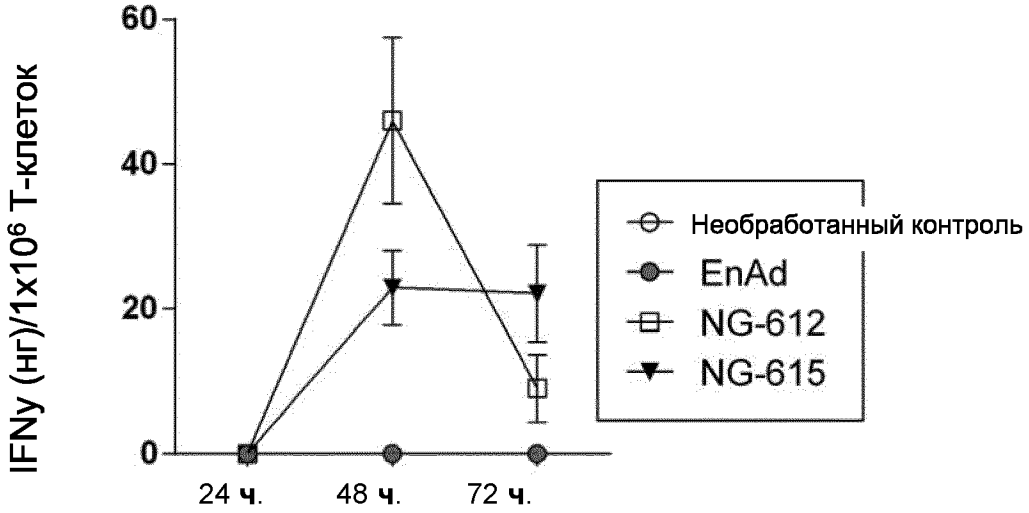
Фигура 85


A
IFNa (нг)/1x10^6 клеток
400
300
200
100
0
< LLOD
< LLOD
Необработан. контроль
EnAd
NG-615
B
MIP1a (нг)/1x10^6 клеток
15
10
5
0
< LLOD
< LLOD
Необработан. контроль
EnAd
NG-615
C
Flt3L (нг)/1x10^6 клеток
200
150
100
50
0
< LLOD
< LLOD
Необработан. контроль
EnAd
NG-615

Фигура 86


a)
% Т-клеток, экспрессирующих CD69
100
80
60
40
20
0
24 ч.
48 ч.
72 ч.
b)
% Т-клеток, экспрессирующих CD25
c)
% Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR
50
40
30
20
10
d)
% Т-клеток, экспрессирующих CD40L
e)
% Т-клеток, экспрессирующих CD107a
15
5
Необработанный контроль
EnAd
NG-612
NG-615

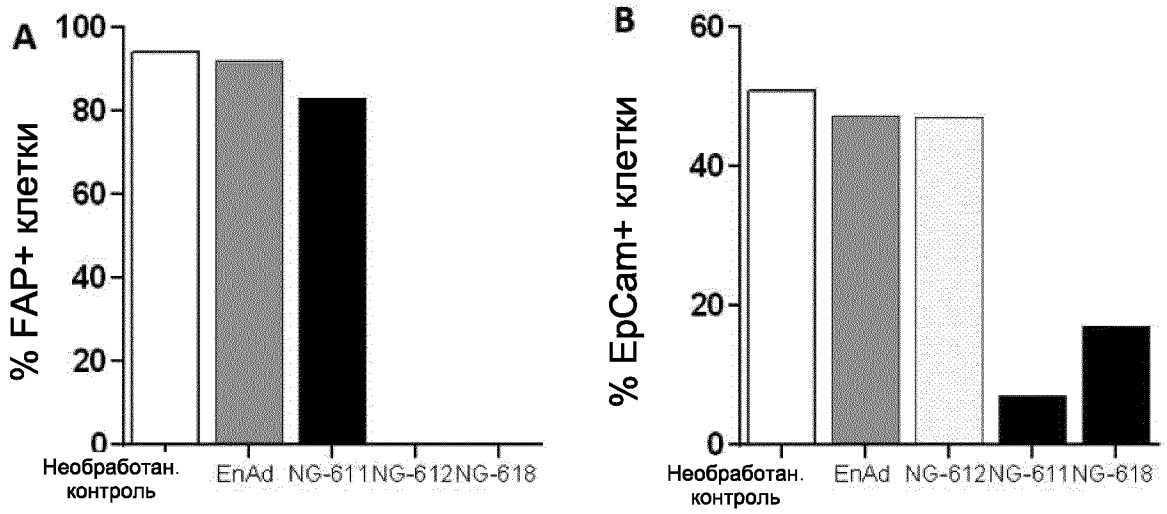
Фигура 87



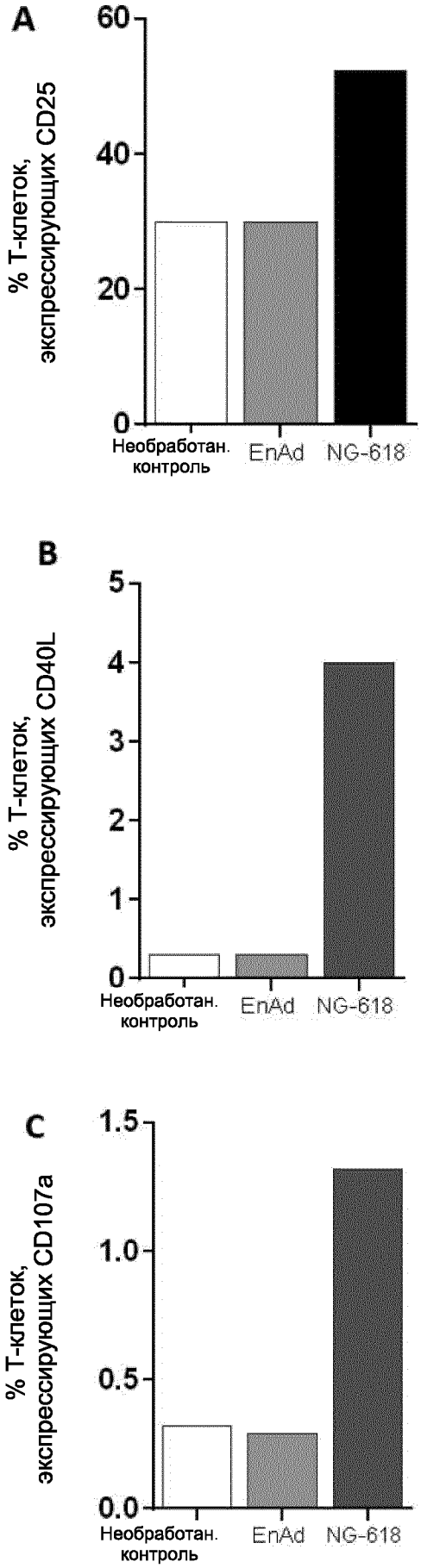
Фигура 88



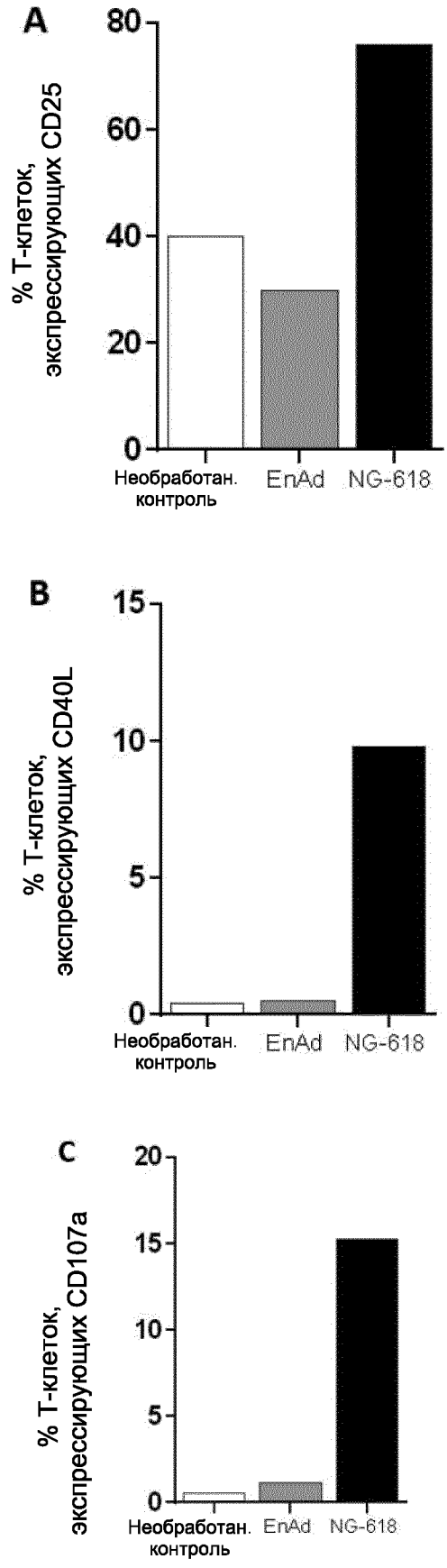
Фигура 89



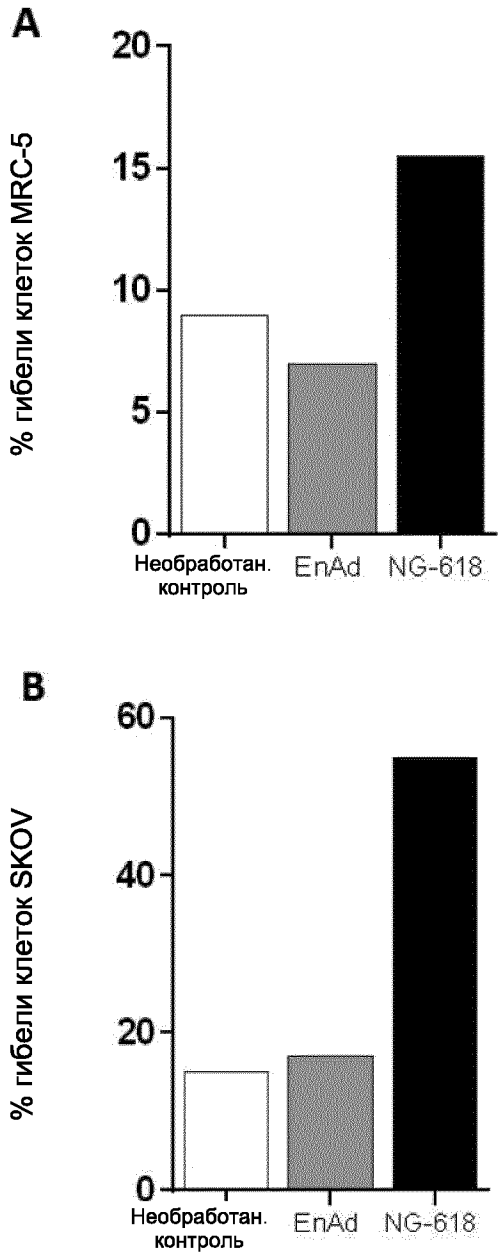
Фигура 90


A
% Т-клеток, экспрессирующих CD25
60
40
20
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618
B
% Т-клеток, экспрессирующих CD40L
5
4
3
2
1
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618
C
% Т-клеток, экспрессирующих CD107a
1.5
1.0
0.5
0.0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618

Фигура 91


A
% Т-клеток, экспрессирующих CD25
80
60
40
20
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618
B
% Т-клеток, экспрессирующих CD40L
15
10
5
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618
C
% Т-клеток, экспрессирующих CD107a
20
15
10
5
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618

Фигура 92


A
% гибели клеток MRC-5
20
15
10
5
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618
B
% гибели клеток SKOV
60
40
20
0
Необработан. контроль
EnAd
NG-618