



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년08월04일  
 (11) 등록번호 10-1761094  
 (24) 등록일자 2017년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C12N 15/861 (2006.01) A61K 35/76 (2015.01)  
 A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/535 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7016272  
 (22) 출원일자(국제) 2009년12월21일  
 심사청구일자 2014년12월19일  
 (85) 번역문제출일자 2011년07월13일  
 (65) 공개번호 10-2011-0096579  
 (43) 공개일자 2011년08월30일  
 (86) 국제출원번호 PCT/FI2009/051025  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/072900  
 국제공개일자 2010년07월01일  
 (30) 우선권주장  
 12/585,971 2009년09월29일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02007103825 A2

(73) 특허권자  
 터르고백스 오와이  
 핀란드 에프아이-00180 헬싱키 사우콘파텐란타 2  
 (72) 발명자  
 헤밍키 악셀리  
 핀란드 에프아이-00260 헬싱키 포요이넨 헤스페리  
 안카투 37 아 22  
 카네르바 안나  
 핀란드 에프아이-00260 헬싱키 포요이넨 헤스페리  
 안카투 37 아 22  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 장훈

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 이효진

(54) 발명의 명칭 **중양용해성 아데노바이러스 벡터 및 이와 관련된 방법 및 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 생명과학 및 의학 분야에 관한 것이다. 상세하게는, 본 발명은 암 치료법에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 중양용해성 아데노바이러스 벡터 및 상기 벡터를 포함하는 세포 및 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대상체의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 상기 벡터의 용도 및 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명은 세포에서 GM-CSF를 생산하고 대상체의 중양 특이적 면역 반응을 증가시키는 방법뿐만 아니라, 세포에서 GM-CSF를 생산하고 대상체에서 중양 특이적 면역 반응을 증가시키기 위한 본 발명의 중양용해성 아데노바이러스 벡터의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**케를로 빈첸초**

핀란드 에프아이-00330 헬싱키 우이마린폴쿠 10 쉼  
15

**페소넨 사리**

핀란드 에프아이-00570 헬싱키 스빈후프부딘티에 2  
아 1

(30) 우선권주장

20080671 2008년12월22일 핀란드(FI)

20095466 2009년04월27일 핀란드(FI)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

아데노바이러스 혈청형 5(Ad5) 핵산 백본(backbone), 천연 E1A 프로모터, E1의 Rb 결합 불변 영역 2의 24bp 결실(D24), E3 영역의 결실된 gp19k/6.7K 대신 사람 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 암호화하는 핵산 서열, 및 캡시드 변형을 포함하고, 상기 캡시드 변형은 Ad5/3 키메라즘(chimerism), 인테그린 결합(RGD) 영역의 삽입 및 섬유 내의 헤파린 설페이트 결합 폴리리신 변형으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, E2, E4, E1, pIX, pIVa2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, E3, L5 및 우측 ITR로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 영역을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 좌측 ITR, 부분 E1, pIX, pIVa2, E2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, 부분 E3, L5, E4 및 우측 ITR의 영역들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 영역들이 5'에서 3' 방향으로 순차적으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 E1 영역이 바이러스 패키징 시그널을 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, GM-CSF를 암호화하는 핵산 서열이 상기 바이러스 E3 프로모터의 조절하에 위치하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, GM-CSF를 암호화하는 핵산 서열이 야생형인 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 8

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 E4 영역이 야생형인 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 변형이 RGD-4C 변형인 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발현 카세트를 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 12**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 발현 카세트만을 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 13**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터가 Rb-경로에 결손이 있는 세포에서 선택적으로 복제할 수 있는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 사람 GM-CSF를 암호화하는 핵산 서열이 상기 바이러스 E3 프로모터의 조절하에 위치하고, 상기 벡터가 야생형의 E4 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 15**

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 따른 아데노바이러스 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포.

**청구항 16**

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 따른 아데노바이러스 벡터를 포함하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 원위치(*in situ*) 암 백신으로서 작용하는 것을 특징으로 하는, 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 원위치 암 백신으로서 작용하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 상기 암이 비인두암, 윤회막암, 간세포암, 신장암, 결합조직암, 흑색종, 폐암, 내장암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 뇌암, 인후암, 구강암, 간암, 뼈암, 췌장암, 용모막암종, 가스트린종, 크롬친화세포종, 프로락틴분비종양, T-세포 백혈병, T-세포 림프종, 신경종, 폰히켈-린다우병, 줄링거-엘리슨 증후군, 부신암, 항문암, 담관암, 방광암, 요관암, 뇌암, 희소돌기아교세포종, 신경모세포종, 수막종, 척수암, 뼈암, 뼈연골종, 연골육종, 유잉 육종, 미지의 원발성 부위의 암, 유암종, 위장관의 유암종, 섬유육종, 유방암, 과체중, 경부암, 결장직장암, 직장암, 식도암, 담낭암, 두부암, 안구암, 목암, 신장암, 빌름 종양, 간암, 카포시 육종, 전립선암, 폐암, 고환암, 호지킨병, 비-호지킨병, 구강암, 피부암, 증피종, 다발골수종, 난소암, 내분비 췌장암, 글루카곤종, 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 뇌하수체암, 연조직 육종, 망막모세포종, 소장암, 위암, 흉선암, 갑상선암, 영양막암, 포상기태, 자궁암, 자궁내막암, 질암, 음문암, 청신경종, 균상식육종, 인슐린종, 유암종 증후군, 소마토스타틴종, 치은암, 심장암, 입술암, 수막암, 구강암, 신경암, 입천장암, 이하선암, 복막암, 인두암, 흉막암, 침샘암, 혀암, 편도암으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제16항에 있어서, 상기 대상체가 사람 또는 동물인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 21**

제16항에 있어서, 종양내, 근육내, 동맥내, 정맥내, 흉막내, 소포내, 강내 또는 복막 주사 또는 경구 투여를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제16항에 있어서, 방사선요법 및 화학요법 중 하나 또는 양자 모두의 병행 치치와 병용되는 것을 특징으로

하는, 약제학적 조성물.

**청구항 23**

제16항에 있어서, 대상체에 대하여, 베라파밀(verapamil)의 투여, 칼슘 채널 차단제의 투여, 자가포식 유도제의 투여, 테모졸로마이드(temozolomide)의 투여, 화학요법, 항-CD20 요법, 중화 항체를 차단하기 위한 접근법의 처치, 대상체에서 조절성 T-세포를 하향조절할 수 있는 물질의 투여, 및 사이클로포스파미드의 투여로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 이상과 병용되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 24**

세포에서 GM-CSF를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은

- a) 제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 따른 종양용해성 아데노바이러스 벡터를 포함하는 비히클을 세포에 운반하고,
- b) 상기 벡터의 GM-CSF를 상기 세포에서 발현시킴을 포함하는 것을 특징으로 하는, 세포에서 GM-CSF를 생산하는 방법.

**청구항 25**

세포에서 GM-CSF를 생산하기 위해 사용되는, 제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 따른 종양용해성 아데노바이러스 벡터.

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명의 생명과학 및 의학 분야에 관한 것이다. 상세하게는, 본 발명은 암 치료법에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 종양용해성 아데노바이러스 벡터 및 상기 벡터를 포함하는 세포 및 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대상체의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 상기 벡터의 용도 및 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명은 세포의 GM-CSF를 생산하고 대상체의 종양 특이적 면역 반응을 증가시키는 방법뿐만 아니라, 세포에서 GM-CSF를 생산하고 대상체에서 종양 특이적 면역 반응을 증가시키기 위한 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 암은 수술, 호르몬 요법, 화학요법 및/또는 방사선요법으로 치료할 수 있으나, 많은 경우에 종종 진행기를 특징으로 하는 암은 현재의 치료 요법으로 치유할 수 없다. 따라서, 유전자요법과 같은 새로운 암 세포 표적화 접근법이 필요하다.

[0003] 지난 20년 동안 유전자 전달 기술은 예의연구되고 있다. 암 유전자 요법의 목적은 치료 유전자를 종양 세포에 도입시키는 것이다. 이러한 치료 유전자는 표적 세포에 도입되어, 예컨대 돌연변이된 유전자를 교정하거나 활성 종양유전자를 억제하거나 또는 세포에 추가 성질을 발생시킨다. 적당한 외인성 치료 유전자로는 면역치료성, 혈관형성억제성, 화학보호 및 "자살" 유전자를 포함하지만, 이에 국한되지 않고, 변형 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 방법, 예컨대 전기천공, 유전자총 및 지질이나 중합체 코팅 등을 이용하여 세포에 도입시킬 수 있다.

[0004] 최적 바이러스 벡터에 필요한 요건은 특정 표적 세포를 찾고 이 표적 세포에서 바이러스 게놈을 발현시키는 효능을 포함한다. 더욱이, 최적의 벡터는 표적 조직 또는 세포에서 활성을 유지해야 한다. 바이러스 벡터의 이러한 모든 성질은 지난 10년간 개발되었고, 예컨대 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노 관련 바이러스 벡터가 생체의학에서 널리 연구되고 있다.

[0005] 항종양 효과의 종양 침입 및 국소 증폭을 더욱 증대시키기 위해, 선택적 종양용해제, 예컨대 조건 복제성 아데노바이러스가 작제되었다. 종양용해성 아데노바이러스는 암 치료에 전망이 좋은 도구이다. 종양 세포는 이 세포에서 종양용해성 아데노바이러스의 복제로 인해 이 바이러스에 의해 사멸되며, 이 복제의 말기에는 결과적으로 수천개의 비리온이 주위 종양 조직으로 방출되어 종양 침입 및 혈관 재감염이 유효하게 한다. 종양 세포는 바이러스의 복제를 허용하지만, 정상 세포는 바이러스 게놈 내의 유전자조작된 변화로 인해 바이러스 복제를 허용하지 않으며, 이는 비-종양 세포에서의 복제를 예방한다.

[0006] 복제를 매개로 한 세포 사멸외에, 종양용해성 아데노바이러스는 또한 다른 치료 전이유전자로 무장할 수 있다. 이 접근법은 복제 컴퍼턴트 체계의 효능과 종래 유전자 전달의 장점을 병합한 것이다. 무장 바이러스의 1가지 목표는 바이러스 복제를 허용하는 세포쪽으로 면역 반응을 유도하는 것이다. 면역원성이지만, 바이러스 복체만으로는 효과적인 항종양 면역성을 유도하는 것이 일반적으로 불충분하다. 치료 면역성의 유도를 강화하기 위해, 바이러스는 항원 제시 세포, 예컨대 수지상 세포에 종양 항원의 도입 및/또는 이 세포들의 자극 및/또는 성숙을 촉진하기 위한 사이토킨과 같은 자극 단백질로 무장할 수 있다. 종양 세포에 면역치료 유전자의 도입 및 나아가 이 단백질의 해독은 면역반응의 활성화 및 종양 세포의 효과적인 파괴를 초래한다. 이에 대하여 가장 관련성이 있는 면역 세포는 자연 킬러 세포(NK) 및 세포독성 CD8+ T-세포이다.

[0007] 아데노바이러스는 중간 크기(90-100nm)의 비엔벨로프형 20면체 바이러스로서, 단백질 캡시드 내에 약 36 킬로염

기쌍의 이본쇄 선형 DNA를 보유한다. 이 바이러스 캡시드는 표적 세포에 이 바이러스의 부착에 참여하는 섬유 구조를 보유한다. 첫째, 섬유 단백질의 마디(knob) 도메인은 표적 세포의 수용체(예: CD46 또는 콕사키바이러스 아데노바이러스 수용체(CAR))에 결합하고, 둘째, 이 바이러스는 인테그린 분자와 상호작용하며, 셋째, 이 바이러스는 표적 세포 내로 흡수된다. 그 다음, 바이러스 게놈은 엔도솜으로부터 핵 내로 수송되고, 표적 세포의 복제 기구가 바이러스용으로 이용된다(Russell W.C. 2000, J General Virol 81, 2573-2604).

[0008] 아데노바이러스 게놈은 순차적으로 전사되는 초기(E1-E4), 중기(IX 및 IVa2) 및 후기 유전자(L1-L5)를 보유한다. 초기 유전자 산물은 숙주 세포의 방어 기전, 세포 주기 및 세포 대사에 영향을 미친다. 중기 및 후기 유전자는 새로운 비리온을 생산하기 위한 바이러스 구조 단백질을 암호화한다(Wu and Nenerow, 2004, Trends Microbiol 12: 162-168; Russell W.C. 2000, J. General Virol 81, 2573-2604; Volpers C. and Kochanek S. 2004, J Gene Med 6 suppl 1, S164-71; Kootstra N.A. and Verma I.M. 2003, Annu Rev Pharmacol Toxicol 43, 413-439).

[0009] 아데노바이러스는 50종 이상의 상이한 혈청형이 사람에서 발견되었다. 혈청형은 6가지 서브그룹 A-F로 분류되고, 상이한 혈청형은 다른 증상, 즉 호흡기 질환, 결막염 및 위장염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 아데노바이러스 혈청형 5(Ad5)는 호흡기 질환을 유발하는 것으로 알려져 있고, 이는 유전자 요법 분야에서 연구된 가장 일반적인 혈청형이다. 최초 Ad5 벡터에서, E1 및/또는 E3 영역은 벡터에 이중 DNA를 삽입하기 위해 결실시켰다(Danthinne and Imperiale 2000). 또한, 다른 영역의 결실 및 추가 돌연변이는 바이러스 벡터에 추가 성질을 제공했다. 사실상, 아데노바이러스의 다양한 변형은 효과적인 항종양 효과를 달성하기 위해 제안되었다.

[0010] 예를 들어, 특허 EP1377671 B1(Cell Genesys, Inc.) 및 출원 US2003/0104625 A1(Cheng C. et al.)은 면역치료 단백질 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 암호화하는 종양용해성 아데노바이러스 벡터를 설명한다. 또한, 공보 EP 1767642 A1(Chengdu Kanghong Biotechnologies Co., Ltd.)은 사람 면역 반응에 향상된 효과를 나타내는 종양용해성 아데노바이러스 벡터를 지적하고 있다.

[0011] 또한, 유전자 요법의 더욱 효과적이고 정확한 유전자 전달뿐 아니라 증가된 특이성과 충분한 종양 사멸능이 보장된다. 또한, 치료 벡터의 안전성 기록도 우수해야 한다. 본 발명은 신규하고 진보적인 방식으로 아데노바이러스의 종양용해성과 면역치료성을 모두 이용하여 상기 전술한 성질들을 가진 암 치료 도구를 제공한다.

**발명의 내용**

[0012] 본 발명의 목적은 전술한 아데노바이러스의 성질을 달성하고, 이에 따라 종래 암 치료의 문제점을 해결하기 위한 신규 방법 및 수단을 제공하기 위한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 유전자 요법의 새로운 방법과 수단을 제공한다.

[0013] 본 발명은 재조합 바이러스 벡터의 작제, 이 벡터에 관련된 방법, 종양 세포주, 동물 모델 및 암 환자에 사용되는 이들의 용도를 설명한다.

[0014] 본 발명은 아데노바이러스 혈청형 5(Ad5) 핵산 백본(backbone), 아데노바이러스 E1의 Rb 결합 불변 영역 2에 24bp 결실(D24), 및 아데노바이러스 E3 영역의 결실된 gp19k/6.7K 대신의 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF)를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 종양용해성 아데노바이러스 벡터에 관한 것이다.

[0015] 또한, 본 발명은 본 발명의 아데노바이러스 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다.

[0016] 또한, 본 발명은 본 발명의 아데노바이러스 벡터를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017] 또한, 본 발명은 대상체의 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 아데노바이러스 벡터의 용도에 관한 것이다.

[0018] 또한, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 벡터 또는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 또한, 본 발명은 세포에서 GM-CSF를 생산하는 방법으로서,

[0020] a) 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터를 포함하는 비히클(vehicle)을 세포에 운반하고,

[0021] b) 상기 벡터의 GM-CSF를 세포에서 발현시킴을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 또한, 본 발명은 대상체의 종양 특이적 면역 반응을 증가시키는 방법으로서,

- [0023] a) 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터를 포함하는 비히클을 표적 세포 또는 조직에 운반하고,
- [0024] b) 상기 벡터의 GM-CSF를 상기 세포에서 발현시키고,
- [0025] c) 상기 표적 세포 또는 조직에서 세포독성 T 세포 및/또는 자연 킬러 세포의 양을 증가시킴을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0026] 또한, 본 발명은 세포에서 GM-CSF를 생산하기 위한 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터의 용도에 관한 것이다.
- [0027] 또한, 본 발명은 세포에서 GM-CSF를 생산하기 위한 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터에 관한 것이다.
- [0028] 또한, 본 발명은 대상체에서 종양 특이적 면역 반응을 증가시키기 위한 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터의 용도에 관한 것이다.
- [0029] 또한, 본 발명은 대상체에서 종양 특이적 면역 반응을 증가시키기 위한 종양용해성 아데노바이러스 벡터에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명은 현재의 치료 접근법들에 난치성인 암 치료 도구를 제공한다. 또한, 치료에 적합한 종양 종류에 관한 제한은 다른 많은 치료법들에 비해 거의 존재하지 않는다. 사실상, 모든 고형암은 제안된 본 발명에 의해 치료될 수 있다. 질량이 큰 종양 및 더욱 복잡한 종양이 본 발명에 의해 치유될 수 있다. 치료는 종양내, 강내, 정맥내 및 이들의 조합으로 제공될 수 있다. 이 접근법은 국소 주입에도 불구하고 전신 효능을 제공할 수 있다. 또한, 이 접근법은 종양 개시성으로 제안된 세포("암 줄기 세포")를 근절시킬 수도 있다.
- [0031] 벡터를 당해의 부위에 수송할 수 있는 것 외에도, 본 발명의 벡터는 전이유전자의 발현 및 지속을 보장한다. 또한, 벡터 및 전이유전자에 대한 면역 반응은 최소화된다.
- [0032] 본 발명은 종래 치료의 치료요법적 내성과 관련된 문제점을 해소한다. 더욱이, 본 발명은 건강한 조직에 독성 또는 손상 없이 선택적 치료하는 도구 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명의 장점은 다른 치료법에 비해 감소된 다른 부작용을 포함한다. 중요한 것은, 이 접근법이 화학요법 및 방사선요법을 비롯한 많은 다른 형태의 치료법과 상승작용성이어서, 병용 요법에 사용될 수 있다는 점이다.
- [0033] 비무장 바이러스의 복제를 허용하는 세포를 향한 면역 반응의 유도는 보통 치료요법적 종양 면역성의 발달로 이어질 정도로 충분히 강한 것이 아니다. 이러한 허약을 극복하기 위해, 본 발명은 항종양 면역성의 강력한 유도 인자를 보유한 무장 바이러스를 제공한다. 본 발명은 비리온에 의해 유발된 종양용해에 의해 종양 세포가 파괴되는 암 치료법을 달성한다. 또한, 자연 킬러 세포(NK) 및 수지상 세포(DC)의 활성화를 비롯한, 사람 면역 반응을 활성화시키는 다양한 여러 기전이 영향을 받는다.
- [0034] 종래 기술의 아데노바이러스 도구와 비교했을 때, 본 발명은 더욱 간단하고, 더욱 효과적이며, 저렴하고, 비독성이고/이거나 더욱 안전한 암 치료 도구를 제공한다. 더욱이, 헬퍼 바이러스가 필요 없다.
- [0035] 본 발명의 신규 산물은 암 치료법을 더욱 향상시킬 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0036] 도 1은 pAd5-D24-GMCSF의 모식도이다. 이 바이러스는 E1A의 불변 영역 2에 24개 염기쌍 결실을 보유한다. E3의 gp19K 및 6.7K는 사람 GM-CSF의 cDNA로 교체되었다. ADP는 아데노바이러스 사멸 단백질을 의미한다.
- 도 2는 GM-CSF를 보유하는 서플라스미드(pTHSN)를 제조하는 제1 클로닝 단계를 도시한 모식도이다.
- 도 3은 E1 영역(암 세포에서 선택적 복제를 매개한다)에 24개 염기쌍이 결실된 아데노바이러스 유전자를 모두 함유하는 플라스미드를 제조하는 제2 클로닝 단계를 도시한 모식도이다.
- 도 4는 GM-CSF에 의해 교체된 gp19k 및 6.7K 외에, 모든 아데노바이러스 유전자를 함유하는 플라스미드를 제조하는 제3 클로닝 단계를 도시한 모식도이다(pAd5D24-GM-CSF(서열번호 8)), Ad5-RGD-D24-GMCSF(서열번호 9), Ad5/3-D24-GMCSF(서열번호 7) 및 Ad5-pK7-D24-GMCSF(서열번호 10)도 유사하게 제조했다.
- 도 5a 내지 5d는 GMCSF의 발현이 바이러스 복제 및 세포 사멸 효과를 손상시키지 않는다는 것을 보여준다. 도 5a는 새로 제조된 바이러스 Ad5-D24-GMCSF의 폐암 유래(A549) 세포 사멸 효능을 보여주는 MTS 분석 결과를 나타낸 것이다. 도 5b는 Ad5-D24-GMCSF에 의한 JIMT-1 암 개시 세포("암 줄기 세포")의 사멸을 보여주는 MTS 분석 결과를 나타낸 것이다. 도 5c는 새로 제조한 바이러스 Ad5-D24-GMCSF의 유방암 세포(MDA-MB-436)의 사멸 효능을



보여주는 MTS 분석 결과이다. 도 5d는 새로 제조한 바이러스 Ad5-D24-GMCSF, Ad5-RGD-D24-GMCSF 및 Ad5/3-D24-GMCSF의 MDA-MB-436 사멸 효능을 보여주는 MTS 분석 결과이다.

도 6a는 사람 GMCSF의 아데노바이러스-연계 발현을 보여준다. A549 세포주를 Ad5D24 또는 Ad5D24-GMCSF로 감염시키고, 경시적으로 배지를 수집하여 GMCSF의 발현을 FACSARRAY로 분석했다.

도 6b는 아데노바이러스-발현 GMCSF가 사람 림프구에서 생물학적 활성을 유지한다는 것을 보여준다. 생존 상태를 유지하기 위해 사람 GMCSF를 필요로 하는 TF1 세포를 사람 재조합 GMCSF(이.콜라이 생산품, 시그마에서 구입) 또는 Ad5-D24-GMCSF 감염 세포 유래의 상청액의 존재 하에 배양했다.

도 7a 및 7b는 Ad5-기반 바이러스의 감염성을 시험하는 환자 종양의 형질도입에 대한 시험관내 분석을 도시한 것이다.

도 7c는 기록보관소의 종양 표본에서 수용체 CAR(콕사키-아데노바이러스 수용체)을 염색하여 얻은 Ad5-D25-GMCSF에 의한 종양 형질도입의 예상도이다.

도 8a는 체장암 종양을 보유한 시리아 햄스터(사람 아데노바이러스 복제에 대해 허용성임)에서 Ad5-D24-GMCSF의 생체내 효능을 보여준다. Ad5D24 및 Ad5-D24-GMCSF는 둘 다 치료 후 16일 내에 종양을 근절시킨다. 바이러스는  $1 \times 10^9$  VP가 0일, 2일 및 4일째 투여되었다.

도 8b는 Ad5-D24-GMCSF의 종양내 주사가 시리아 햄스터의 혈청에 고농도의 hGMCSF를 초래한다는 것을 보여준다. Ad5D24E3 또는 Ad5-D24-GMCSF로 치료한 동물들로부터 4일째 샘플을 채취하고, 혈청에 존재하는 사람 GMCSF의 농도를 FACSARRAY로 평가했다.

도 8c는 Ad5-D24-GMCSF(Ad5D24 없이)를 이용한 HapT1 종양의 치유가 후속 HapT1에 의한 재공격으로부터 시리아 햄스터를 보호한다는 것을 보여준다. 이것은 Ad5-D24-GMCSF가 종양 특이적 면역 반응을 유도할 수 있다는 것을 증명한다. Ad5D24 또는 Ad5D24-GMCSF로 앞서 치료받은 동물(도 8a)을 동일한 종양으로 재공격하고, 종양 성장을 경시적으로 측정했다.

도 8d는 Ad5-D24-GMCSF에 의한 HapT1 종양의 치유가 Hak 종양에 대해 시리아 햄스터를 보호하지 않았다는, Ad5-D24-GMCSF에 의한 종양 특이적 면역 반응의 유도를 보여준다. Ad5D24 또는 Ad5D24-GMCSF에 의해 앞서 치료받은 HapT1 종양 보유 동물(도 8a)을 다른 종양으로 재공격하고 종양 성장을 경시적으로 측정했다.

도 9a는 메트로놈 경구 사이클로포스파미드와 병용한 Ad5-D24-GMCSF의 효능을 도시한 것이다. 치료 개시 후 71일째 88% 종양 감소가 CT 스캔에 의해 관찰되었다.

도 9b는 Ad5-D24-GMCSF로 치료받은 난소암 환자에서의 Ad5D24-GMCSF에 의한 치료 효능을 도시한 것이다. CT 스캔은 화살표로 표시한 모든 측정가능한 종양의 완전한 소멸을 보여주었다.

도 10a 내지 10d는 Ad5-D24-GMCSF가 종양 에피토프 및 아데노바이러스(종양 세포에 존재함) 모두에 대하여 T-세포 반응을 유도한다는 것을 보여주는 것이다. Ad5-D24-GMCSF로 치료받은 환자로부터 수거한 T 세포는 아데노바이러스 5 유래의 펩타이드 혼합물 및 종양 항원 서바이빈(survivin) 유래의 펩타이드 혼합물로 자극 후, IFN-감마 ELISPOT으로 분석했다.

도 11은 아데노바이러스 헥손(Hexon)-특이적 T 세포의 유도를 보여준다. Ad5-D24-GMCSF로 치료받은 환자로부터 수거한 백혈구를 CD3, CD8 및 헥손-특이적 사랑체 항체로 염색하고 치료 전과 후에 유동세포분석법으로 분석했다. 치료는 헥손 특이적 세포독성 T-세포를 0.21%로부터 2.72%로 증가시켰다.

도 12는 환자 R73에서 혈행성 T 조절 세포의 감소를 도시한 것이다. CD4 양성이고 CD127 음성이지만, Foxp3이 높은 PBMC가 효과적인 T 조절 세포인 것으로 간주된다.

도 13a 내지 13i는 GM-CSF를 보유하는 셔틀 플라스미드(pTHSN)를 제조하고, E1 영역(암 세포의 선택적 복제를 매개한다)에 24개 염기쌍이 결실되는 모든 아데노바이러스 유전자를 함유하는 플라스미드를 제조하며, GM-CSF(pAd5D24.GM-CSF)로 교체된 gp19k 및 6.7K를 제외한 모든 아데노바이러스 유전자를 함유하는 Ad5/3-D24-GMCSF 플라스미드를 제조하는 클로닝 모식도이다.

도 14는 Ad5/3-D24-GMCSF의 뉴클레오타이드 서열을 도시한 것이다. 진하게 표시된 영역은 D24 결실된 E1A 영역(뉴클레오타이드 563-1694)을 나타낸다. 밑줄친 영역은 GMCSF(뉴클레오타이드 28380-28814)를 나타낸다. 이탤릭체 영역은 Ad3 마디 영역(뉴클레오타이드 31701-32272)을 나타낸다. 이 도면의 서열은 서열번호 7의 서열에 해

당한다.

도 15는 Ad5/3-D24-GMCSF 치료된 환자의 생존 플롯이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0037] 아데노바이러스 벡터
- [0038] Ad5뿐 아니라 다른 아데노바이러스에서도 20면체 캡시드는 3가지 주 단백질: 핵손(II), 펜톤 염기(III) 및 마디 성 섬유(IV)와 함께 부 단백질: VI, VIII, IX, IIIa 및 IVa2로 이루어져 있다(Russell W.C. 2000, J General Virol 81, 2573-2604). 단백질 VII, 작은 펩타이드 *mu*, 및 말단 단백질(TP)은 DNA와 결합되어 있다. 단백질 V는 단백질 VI을 통해 캡시드에 구조적 결합을 제공한다. 바이러스에 의해 암호화된 프로테아제는 일부 구조 단백질을 프로세싱하는데 필요하다.
- [0039] 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 아데노바이러스 혈청형 5(Ad5) 핵산 백본(backbone), 아데노바이러스 E1의 Rb 결합 불변 영역 2에 24bp 결실(D24), 및 아데노바이러스 E3 영역에 결실된 gp19k/6.7K 대신의 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF)를 암호화하는 핵산 서열을 기반으로 한다(도 1). 본 발명의 바람직한 양태에서, 아데노바이러스 벡터는 사람 아데노바이러스를 기반으로 한다.
- [0040] Ad5 게놈은 초기(E1-4), 중기(IX 및 IVa2) 및 후기(L1-5) 유전자와 이의 좌측과 우측에 인접해 있는 역위 말단 반복체(각각 L1TR 및 R1TR)를 함유하며, 이들은 DNA 복제에 필요한 서열을 함유한다. 이 게놈은 또한 패키징 시그널( $\psi$ ) 및 주요 후기 프로모터(MLP)도 함유한다.
- [0041] 초기 유전자 E1A의 전사는 복제 주기를 개시한 후, E1B, E2A, E2B, E3 및 E4의 발현을 개시한다. E1 단백질은 세포가 바이러스 복제에 더욱 민감해지게 하는 방식으로 세포 대사를 조절한다. 예를 들어, E1 단백질은 NF- $\kappa$ B, p53 및 pRb 단백질을 방해한다. E1A 및 E1B는 아포토시스의 억제에 함께 작용한다. E2(E2A 및 E2B) 및 E4 유전자 산물은 DNA 복제를 매개하고, E4 산물은 또한 바이러스 RNA 대사에 영향을 미치고 숙주 단백질 합성을 방지한다. E3 유전자 산물은 숙주 면역계에 대하여 방어하고, 세포 용해를 증진시키고 바이러스 자손을 방출시키는 데 책임이 있다(Russell W.C. 2000, J General Virol 81, 2573-2604).
- [0042] 중기 유전자 IX 및 IVa2는 바이러스 캡시드의 부 단백질을 암호화한다. 후기 유전자 L1-5의 발현은 바이러스 구조 성분의 생산, 핵 내에 바이러스 입자의 캡슐화 및 성숙을 초래하며, MLP의 영향을 받는다(Russell W.C. 2000, J General Virol 81, 2573-2604).
- [0043] 야생형 아데노바이러스 게놈과 비교했을 때, 본 발명의 아데노바이러스 벡터는 E1 영역, 특히 E1A 영역에서 CR2 유래의 24개 염기쌍 및 E3 영역에서 gp19k 및 6.7K가 없다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 부분 영역 E1 및 E3 외에, 본 발명의 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 E2, E4 및 후기 영역으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 영역을 추가로 포함한다. 본 발명의 바람직한 영역에서, 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 다음과 같은 영역을 포함한다: 좌측 ITR, 부분 E1, pIX, pIVa2, E2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, 부분 E3, L5, E4 및 우측 ITR. 이 영역들은 벡터에서 임의의 순서일 수 있지만, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 이 영역들은 5'에서 3' 방향으로 순차적인 순서이다. 개방 관독 프레임(ORF)은 동일한 DNA 쇠에 있거나 또는 상이한 DNA 쇠에 있을 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, E1 영역은 바이러스 패키징 시그널을 포함한다.
- [0044] 본 명세서에 사용된 "아데노바이러스 혈청형 5(Ad5) 핵산 백본"이란 표현은 Ad5 오리진의 부분 E1, pIX, pIVa2, E2, VA1, VA2, L1, L2, L3, L4, 부분 E3, L5 및 E4로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 또는 여러 영역을 포함하는 Ad5의 게놈 또는 부분 게놈을 의미한다. 본 발명의 바람직한 벡터 1가지는 Ad5의 핵산 백본을 포함한다. 다른 바람직한 벡터에서, 아데노바이러스 핵산 백본은 대부분 Ad5에서 유래되고 Ad3의 일부(예: 캡시드 구조의 일부)와 조합된다.
- [0045] 본 명세서에 사용된 "부분" 영역이란 표현은 대응하는 야생형 영역과 비교했을 때 임의의 부분이 없는 영역을 의미한다. "부분 E1"은 D24를 보유한 E1 영역을 의미하고, "부분 E3"은 gp19k/6.7K가 없는 E3 영역을 의미한다.
- [0046] 본 명세서에 사용된 "VA1" 및 "VA2"란 표현은 아데노바이러스에 의해 전사되지만 해독되지 않는 바이러스 관련 RNA 1 및 2를 의미한다. VA1 및 VA2는 세포 방어 기전을 퇴치하는데 역할을 한다.
- [0047] 본 명세서에 사용된 "바이러스 패키징 시그널"이란 표현은 일련의 AT-풍부 서열로 이루어지고 캡시드화 과정을 지배하는 바이러스 DNA의 일부를 의미한다.
- [0048] E1의 24개 염기쌍 결실(D24)은 Rb 종양 억제인자/세포 주기 조절인자 단백질에 결합하는데 책임이 있고, 이에

따라 합성(S)기, 즉 DNA 합성 또는 복제기의 유도를 허용하는 CR2 도메인에 영향을 미친다. pRb 및 E1A 상호작용은, 본 발명에서 결실되는, E1A 단백질 보존 영역의 8개 아미노산 121 내지 127(Heise C. et al. 2000, Nature Med 6, 1134-1139)을 필요로 한다. 본 발명의 벡터는 문헌[Heise C. et al. 2000, Nature Med 6, 1134-1139]에 따르는 벡터의 아미노산 122-129에 대응하는 뉴클레오타이드의 결실을 포함한다. D24를 보유한 바이러스는 G1-S 검사점을 이겨내는 능력이 감소하여, 이 상호작용이 불필요한 세포, 예컨대 Rb-p16 경로가 결손된 종양 세포에서만 효과적으로 복제하는 것으로 알려져 있다(Heise C. et al. 2000 Nature Med 6, 1134-1139; Fueyo J et al. 2000, Oncogene 19, 2-12).

[0049] E3 영역은 시험관내 바이러스 복제에 필수적이지 않지만, E3 단백질은 숙주 면역 반응의 조절, 즉 선천적 및 특이적 면역 반응 모두를 억제하는데 중요한 역할을 한다. E3에서 gp19k/6.7K 결실은 아데노바이러스 E3A 영역으로부터 965개 염기쌍의 결실을 의미한다. 그 결과 수득되는 아데노바이러스 작제물에서, gp19k 및 6.7K 유전자는 결실된다(Kanerva A et al. 2005, Gene Therapy 12, 87-94). gp19k 유전자 산물은 소포체 내에서 주조직적합성복합체 I(MHC1) 분자에 결합하여 격리되고, 세포독성 T-림프구에 의한 감염 세포의 인식을 차단하는 것으로 알려져 있다. 많은 종양들은 MHC1 결손성이기 때문에, gp19k의 결실은 바이러스의 종양 선택성을 증가시킨다(이 바이러스는 정상 세포로부터 야생형 바이러스보다 더 빠르게 제거되지만, 종양 세포에서는 차이가 없다). 6.7K 단백질은 세포 표면에서 발현되고 TNF-관련 아포토시스를 유도하는 리간드(TRAIL) 수용체 2를 하향조절하는데 참여한다.

[0050] 본 발명에서, GM-CSF 전이유전자는 gp19k/6.7k 결실된 E3 영역에, E3 프로모터 하에 위치한다. 이것은 바이러스의 복제 및 이어서 E3 프로모터의 활성화를 허용하는 종양 세포에 전이유전자 발현을 제한한다. E3 프로모터는 당업계에 공지된 임의의 외인성 또는 내인성 프로모터, 바람직하게는 내인성 프로모터일 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에서, GM-CSF를 암호화하는 핵산 서열은 바이러스 E3 프로모터의 조절 하에 놓인다.

[0051] GM-CSF는 자연 킬러(NK)세포의 동원 및 항원제시세포(APC)의 자극을 비롯한 다양한 기전을 통해 작용하여 면역 반응에 참여한다. 그 다음, APC는 종양쪽으로 T-세포를 동원하고 활성화하고 표적화할 수 있다. GM-CSF를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 사람, 원숭이, 래트, 마우스, 햄스터, 개 또는 고양이와 같은 임의의 동물에서 유래될 수 있지만, 사람 서열에 의해 암호화되는 것이 바람직하다. GM-CSF를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 GM-CSF의 효과를 향상시키기 위해 변형될 수도 있고, 또는 미변형된, 즉 야생형의 GM-CSF일 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에서, GM-CSF를 암호화하는 핵산 서열은 야생형인 것이다.

[0052] 또한, 본 발명의 벡터는 앞에서 언급한 CR2 및 E3의 부분 결실 및 GM-CSF 서열의 삽입 외에 다른 변형을 포함할 수도 있다. 본 발명의 바람직한 양태에서, Ad5 벡터의 다른 영역들은 모두 야생형이다. 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, E4 영역은 야생형이다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 야생형 영역은 E1 영역의 상류에 위치한다. "상류"는 발현 방향에서 E1 영역 바로 전을 의미한다. E1B 영역은 또한 본 발명의 영역에서 변형될 수 있다.

[0053] 외인성 인자의 삽입은 표적 세포에서 벡터의 효과를 증진시킬 수 있다. 외인성 조직 또는 종양 특이적 프로모터의 사용은 재조합 아데노바이러스 벡터에서 공통적이며, 본 발명에 이용될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 복제는 예컨대 프로모터들에 의해 표적 세포에 제한될 수 있고, 그 프로모터의 예로는 CEA, SLP, Cox-2, Midkine, hTERT, hTERT의 변이체, E2F, E2F의 변이체, CXCR4, SCCA2 및 TTS를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 이들은 보통 E1A 영역을 조절하기 위해 첨가하지만, 추가로 또는 대안적으로 E1B 또는 E4와 같은 다른 유전자가 조절될 수도 있다. 외인성 격리인자, 즉 비특이적 인핸서, 좌측 ITR, 천연 E1A 프로모터 또는 염색질 단백질에 대한 차단 인자들도 재조합 아데노바이러스 벡터에 포함될 수 있다. 임의의 추가 성분 또는 변형이 경우에 따라 사용될 수 있지만, 본 발명의 벡터에 필수적인 것은 아니다.

[0054] 대부분의 성인은 가장 널리 사용되는 아데노바이러스 혈청형 Ad5에 노출된 바 있고, 따라서 면역계는 이들에 대한 중화 항체(NAb)를 빠르게 생산할 수 있다. 실제로, 항-Ad5 NAb의 우세율은 최고 50%일 수 있다. NAb는 아데노바이러스 캡시드의 다수의 면역원성 단백질 대부분에 대하여 유도될 수 있는 것으로 밝혀져 있고, 한편 Ad5 섬유 마디의 작은 변화도 캡시드-특이적 NAb로부터의 이탈을 허용할 수 있는 것으로 밝혀져 있다. 따라서, 마디의 변형은 사람에서 아데노바이러스 사용의 접촉 시에 유전자 전달을 증가시키거나 유지하는데 중요하다.

[0055] 또한, Ad5는 섬유의 마디 부위를 통해 CAR라 불리는 수용체 결합하는 것으로 알려져 있고, 이 마디 부위 또는 섬유의 변형은 표적 세포로의 진입을 증대시키고 일부 암에서 종양용해를 증진시킬 수 있다(Ranki T. et al. 2007, Int J Cancer 121, 165-174). 사실상, 캡시드-변형 아데노바이러스는 암세포로 유전자 전달을 증진시키는 데 유리한 도구이다.

- [0056] 본 발명의 한 양태에서, 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 캡시드 변형을 포함한다. 본원에 사용된 "캡시드"는 바이러스의 단백질 외피를 의미하는 것으로, 핵손, 섬유 및 펜톤 염기 단백질을 포함한다. 종양 세포로 바이러스의 전달을 증진시키는 임의의 캡시드 변형, 즉 당업계에 공지된 핵손, 섬유 및/또는 펜톤 염기 단백질의 변형은 본 발명에 이용될 수 있다. 변형은 유전자 변형 및/또는 물리적 변형일 수 있고, 특정 세포 수용체를 인식하고/하거나 천연 수용체 결합을 차단하는 리간드를 포함시키는 변형, 아데노바이러스 벡터의 섬유 또는 마디 도메인을 다른 아데노바이러스 마디로 교체하는 변형(키메리즘(chimerism)) 및 특정 분자(예: FGF2)를 아데노바이러스에 첨가하는 변형을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 따라서, 캡시드 변형은 작은 펩타이드 모티프(들), 펩타이드(들), 키메리즘(들) 또는 돌연변이(들)를 섬유(예: 마디, 꼬리 또는 축), 핵손 및/또는 펜톤 염기에 혼입시키는 변형을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 캡시드 변형은 Ad5/3 키메리즘, 인테그린 결합(RGD) 영역의 삽입 및/또는 헤파린 설페이트 결합 폴리리신 변형을 섬유에 혼입시키는 것이다. 본 발명의 특정 양태에 따르면, 캡시드 변형은 Ad5/3 키메리즘이다.
- [0057] 본 명세서에 사용된 캡시드의 "Ad5/3 키메리즘"은 섬유의 마디 부분이 Ad 혈청형 3에서 유래하고 섬유의 나머지가 Ad 혈청형 5에서 유래하는 키메리즘을 의미한다.
- [0058] 본 명세서에 사용된 "RGD 영역"은 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD) 모티프를 의미하는 것으로, 이는 펜톤 염기 상에 노출되고 아데노바이러스 내재화를 지지하는 세포 av 인테그린과 상호작용한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 캡시드 변형은 RGD-4C 변형이다. "RGD-4C 변형"은 섬유 마디 도메인의 HI 루프에 인테그린 결합 RGD-4C 모티프의 삽입을 의미한다. 4C는 RGD-4C에서 황 가교를 형성하는 4개의 시스테인을 의미한다. RGD-4C 펩타이드를 보유한 섬유를 암호화하는 재조합 Ad5 섬유 유전자의 작제는 예컨대 문헌[Dmitriev I. et al. 1998, Journal of Virology, 72, 9706-9713]에 상세하게 설명되어 있다.
- [0059] 본 명세서에 사용된 "헤파린 설페이트 결합 폴리리신 변형"은 섬유 마디 c-말단에 7개 리신 스트레치의 부가를 의미한다.
- [0060] 발현 카세트는 벡터를 이용하여 세포와 같은 표적에서 전이유전자를 발현시키는데 사용된다. 본 명세서에 사용된 "발현 카세트"란 표현은 cDNA 또는 유전자를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 상기 cDNA 또는 유전자의 발현을 제어하고/하거나 조절하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 DNA 벡터 또는 이의 일부를 의미한다. 유사하거나 상이한 발현 카세트는 하나의 벡터에 삽입되거나 여러 다른 벡터에 삽입될 수 있다. 본 발명의 Ad5 벡터는 여러 발현 카세트 또는 하나의 발현 카세트를 포함할 수 있다. 하지만, 하나의 발현 카세트만이 적당하다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 적어도 하나의 발현 카세트를 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 종양용해성 아데노바이러스 벡터는 하나의 발현 카세트만을 함유한다.
- [0061] 본 발명의 아데노바이러스 벡터를 함유하는 세포는 진핵생물 세포, 세균 세포, 동물 세포, 사람 세포, 마우스 세포 등과 같은 임의의 세포일 수 있다. 세포는 시험관내, 생체외 또는 생체내 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포는 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 아데노바이러스 벡터를 생산하는데 사용될 수 있고, 또는 세포는 아데노바이러스 벡터로 감염된 표적, 예컨대 종양 세포일 수 있다.
- [0062] 세포에서 GM-CSF를 생산하는 방법에서, 본 발명의 벡터를 함유하는 비히클은 세포 내로 운반되고, 나아가 GM-CSF 유전자가 발현되어, 단백질이 해독되고 주변분비 방식으로 분비된다. "비히클"은 본 발명의 벡터를 표적 세포로 전달할 수 있는 임의의 바이러스 벡터, 플라스미드 또는 다른 도구, 예컨대 입자일 수 있다. 벡터를 세포로 전달하기 위해, 당업계에 공지된 임의의 종래 방법을 사용할 수 있다.
- [0063] 종양 특이적 면역 반응은 본 발명에 의해 대상체에서 증가될 수 있다. 세포독성 T 세포 및/또는 자연 킬러 세포는 GM-CSF 발현의 결과로서 자극, 생산 및 표적화된다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 자연 킬러 및/또는 세포독성 T 세포의 양은 표적 세포 또는 조직에서 증가된다. 본 발명의 효과를 추적하거나 연구하기 위해, 면역 반응의 다양한 마커(예: 염증 마커)가 측정될 수 있다. 가장 일반적인 마커로는 염증유발성 사이토킨, 종양 또는 아데노바이러스 특이적 세포독성 T-세포의 증가, 항원제시세포의 동원 및 활성화 또는 국소 림프절의 크기 증가를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 마커의 수준은 당업계에 공지된 임의의 통상적인 방법, 예컨대 항체, 프로브, 프라이머 등을 이용하는 방법, 예컨대 ELISPOT 검정법, 사랑체 분석, 오량체 분석 및 혈액이나 종양에서 다른 세포 종류의 분석을 포함하지만, 이에 국한되지 않는 방법에 따라 조사할 수 있다.
- [0064] **압**
- [0065] 본 발명의 재조합 Ad5 벡터는 Rb-경로, 특히 Rb-p16 경로에 결손을 보유하는 세포의 복제 컴피턴스를 위해 작제했다. 이 결손 세포로는 동물과 사람의 모든 종양 세포를 포함한다(Sherr C.J. 1996, Science 274, 1672-

1677). 본 발명의 바람직한 양태에서, 상기 벡터는 Rb 경로에 결손이 있는 세포에서 선택적으로 복제할 수 있다. 본원에 사용된 "Rb 경로의 결손"은 이 경로의 임의의 유전자 또는 단백질의 돌연변이 및/또는 후성적 변화를 의미한다. 이러한 결손으로 인해, 종양 세포는 E2F를 과발현하며, 이에 따라 효과적인 복제에 일반적으로 필요한 E1A CR2에 의한 Rb의 결합은 불필요하다.

[0066] 임의의 암 또는 종양, 예컨대 악성 및 양성 종양뿐 아니라 원발성 종양 및 전이암은 유전자요법의 표적일 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, 암은 임의의 고형암이다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 암은 비인두암, 윤회막암, 간세포암, 신장암, 결합조직암, 흑색종, 폐암, 내장암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 뇌암, 인후암, 구강암, 간암, 뼈암, 췌장암, 용모막암종, 가스트린종, 크롬친화세포종, 프로락틴분비종양, T-세포 백혈병/림프종, 신경종, 폰히펠-린다우병, 졸링거-엘리스 증후군, 부신암, 향문암, 담관암, 방광암, 요관암, 뇌암, 희소돌기아교세포종, 신경모세포종, 수막종, 척수암, 뼈암, 뼈연골종, 연골육종, 유방암, 미지의 원발성 부위의 암, 유암종, 위장관의 유암종, 섬유육종, 유방암, 파제트병, 경부암, 결장직장암, 직장암, 식도암, 담낭암, 두부암, 안구암, 목암, 신장암, 빌름 종양, 간암, 카포시 육종, 전립선암, 폐암, 고환암, 호지킨병, 비-호지킨병, 구강암, 피부암, 중피종, 다발골수종, 난소암, 내분비 췌장암, 글루카곤종, 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 뇌하수체암, 연조직 육종, 망막모세포종, 소장암, 위암, 흉선암, 갑상선암, 영양막암, 포상기태, 자궁암, 자궁내막암, 질암, 음문암, 청신경종, 근상식육종, 인슐린종, 유암종 증후군, 소마토스타틴종, 치은암, 심장암, 입술암, 수막암, 구강암, 신경암, 입천장암, 이하선암, 복막암, 인두암, 흉막암, 침샘암, 혀암, 편도암으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0067] 약제학적 조성물

[0068] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 벡터 중 적어도 1종을 포함한다. 또한, 상기 조성물은 본 발명의 적어도 2종, 3종 또는 4종의 다른 벡터를 포함할 수 있다. 본 발명의 벡터 외에, 약제학적 조성물은 임의의 다른 벡터, 예컨대 다른 아데노바이러스 벡터, 다른 치료 유효 제제, 임의의 다른 제제, 예컨대 약제학적 허용성 담체, 완충액, 부형제, 보강제, 방부제, 충전제, 안정제 또는 점증제, 및/또는 대응 제품에서 통상 발견되는 임의의 성분을 포함할 수도 있다.

[0069] 약제학적 조성물은 투여하기에 적합한 임의의 형태, 예컨대 고체, 반고체 또는 액체 형태일 수 있다. 제형은 용액, 유탕액, 현탁액, 정제, 펠릿 및 캡슐(이에 국한되지 않음)로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0070] 본 발명의 바람직한 양태에서, 종양용해성 아데노바이러스 벡터 또는 약제학적 조성물은 원위치(*in situ*) 암 백신으로 작용한다. 본원에 사용된 "원위치 암 백신"은 종양 세포를 사멸시키고 종양 세포에 대한 면역 반응을 증가시키기도 하는 암 백신을 의미한다. 바이러스 복제는 면역계에 대한 강한 위험 시그널(=TH1형 반응에 필요함)이고, 따라서 GM-CSF 매개 성숙 및 APC 활성화 및 NK 세포 동원에 강력한 공동자극 현상으로서 작용한다. 종양 세포 용해는 또한 APC에 종양 단편 및 에피토프의 제시를 돕고, 나아가 염증에 의해 공동자극이 나타난다. 따라서, 에피토프 독립적(즉, HLA 비제한적) 반응이 각 종양의 환경에서 생산되어 원위치에서 일어난다. 종양 특이적 면역 반응은 표적 세포뿐 아니라 주위 세포, 예컨대 표적 조직에서 활성화된다.

[0071] 벡터의 유효 용량은 적어도 치료를 요하는 대상체, 종양 종류, 종양 위치 및 종양 단계에 의존적이다. 용량은 예컨대 약  $10^8$  바이러스 입자(VP) 내지 약  $10^{14}$  VP, 바람직하게는 약  $5 \times 10^9$  VP 내지 약  $10^{13}$  VP, 더욱 바람직하게는 약  $8 \times 10^9$  VP 내지 약  $10^{12}$  VP로 다양할 수 있다. 본 발명의 1가지 특정 양태에 따르면, 용량은 약  $5 \times 10^{10}$  내지  $5 \times 10^{11}$  VP 범위이다.

[0072] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 임의의 통상적인 과정에 의해, 예컨대 회분식, 유가식 및 관류 배양 방식, 컬럼 크로마토그래피 정제, CsCl 구배 정제 및 저전단 세포 잔류 장치를 구비한 관류 방식 중 어느 하나를 이용하여 생산할 수 있다.

[0073] 투여

[0074] 본 발명의 벡터 또는 약제학적 조성물은 식물, 동물 및 사람으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 임의의 진핵생물 대상체에게 투여할 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 대상체는 사람 또는 동물이다. 동물은 애완동물, 가축 및 축산 동물로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0075] 대상체에 벡터 또는 조성물을 투여하는 데에는 모든 통상적인 방법을 사용할 수 있다. 투여 경로는 조성물의 제형 또는 형태, 질환, 종양 위치, 환자, 동반질환 및 다른 요인에 따라 달라진다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 투여는 종양내, 근육내, 동맥내, 정맥내, 흉막내, 소포내, 강내 또는 복막 주사 또는 경구 투여를 통해 수행된

다.

- [0076] 본 발명의 중앙용해성 아데노바이러스 벡터는 1회 투여만으로 치료 효과를 나타낼 수 있다. 하지만, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 중앙용해성 아데노바이러스 벡터 또는 약제학적 조성물은 치료 기간 동안 여러 번 투여한다. 중앙용해성 아데노바이러스 벡터 또는 약제학적 조성물은 예컨대 처음 2주, 4주, 매달 또는 치료 기간 동안 1 내지 10회 투여할 수 있다. 본 발명의 한 양태에 따르면, 투여는 처음 2주까지 3 내지 7회, 그 다음 4주째, 그 다음 매달 수행된다. 본 발명의 특정 양태에서, 투여는 처음 2주까지 4회, 그 다음 4주째, 그 다음 매달 수행된다. 치료 기간의 길이는 다양할 수 있고, 예컨대 2 내지 12개월 또는 그 이상 지속할 수 있다.
- [0077] 대상체의 중화 항체를 피하기 위해, 본 발명의 벡터는 치료마다 다를 수 있다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 이전 치료의 벡터와 비교했을 때 캡시드의 다른 점유 마디를 보유하는 중앙용해성 아데노바이러스 벡터가 대상체에게 투여된다. 본원에 사용된 "캡시드의 점유 마디"는 점유 단백질의 마디 부분을 의미한다(도 1).
- [0078] 본 발명의 유전자요법은 단독으로 효과가 있지만, 임의의 다른 치료법, 예컨대 통상적인 치료법과 아데노바이러스 유전자요법의 병용이 단독 요법보다 더욱 효과적일 것이다. 예를 들어, 병용 요법의 각 제제는 중앙 조직에서 독립적으로 작용할 수 있어, 아데노바이러스 벡터는 화학요법 또는 방사선요법에 대해 세포를 민감하게 할 수 있고/있거나, 화학요법제는 바이러스 복제의 수준을 증진시키거나 또는 표적 세포의 수용체 상태에 영향을 미칠 수 있다. 병용 요법의 제제는 동시에 또는 연속해서 투여할 수 있다.
- [0079] 본 발명의 바람직한 양태에서, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에 대한 병행 방사선요법의 처치를 포함한다. 본 발명의 다른 바람직한 양태에 따르면, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에 대한 병행 화학요법의 처치를 포함한다. 본원에 사용된 "병행"은 본 발명의 유전자요법 전이나 후 또는 동시에 처치되는 치료법을 의미한다. 병행 요법의 기간은 수분에서 수주까지 다양할 수 있다. 병행 요법은 수시간 동안 지속하는 것이 바람직하다.
- [0080] 병용 요법에 적합한 제제는 올트랜스(All-trans) 레티산, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포사이드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티니브, 메클로레타민, 머캅토피린, 메토크세이트, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉시드, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 티오구아닌, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0081] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에 대한 베라파밀 또는 다른 칼슘 채널 차단제의 투여를 포함한다. "칼슘 채널 차단제"는 칼슘 채널의 전도를 붕괴시키는 약물 및 천연 물질의 클래스를 의미하며, 베라파밀, 디하이드로피리딘, 갈로파밀, 딜티아젠프, 미베프라딜, 베프리딜, 플러스피릴렌 및 펜딜린으로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 바람직한 양태에서, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에 대한 자가포식 유도제의 투여를 포함한다. 자가포식은 리소좀 기구를 통한 세포 자체 성분의 분해를 수반하는 이화 과정을 의미한다. "자가포식 유도제"는 자가포식을 유도할 수 있는 제제를 의미하며, mTOR 억제제, PI3K 억제제, 리툼, 타목시펜, 클로로퀸, 바필로마이신, 텀시롤리무스, 시롤리무스 및 테모졸로마이드로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있고, 이에 국한되는 것은 아니다. 본 발명의 특정 양태에서, 당해 방법은 추가로 대상체에 테모졸로마이드를 투여함을 포함한다. 테모졸로마이드는 경구 또는 정맥내 테모졸로마이드일 수 있다.
- [0083] 본 발명의 한 양태에 따르면, 당해 방법 또는 용도는 추가로 중화 항체를 차단하기 위한 화학요법 또는 항-CD20 요법 또는 다른 접근법의 투여를 포함한다. "항-CD20 요법"은 CD20 양성 세포를 사멸시킬 수 있는 제제를 의미하고, 리툼시마브 및 다른 항-CD20 모노클로날 항체로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다. "중화 항체를 차단하는 접근법"은 감염으로부터 일반적으로 초래되는 항-바이러스 항체의 생성을 억제할 수 있는 제제를 의미하며, 다른 화학요법, 면역조절 물질, 코르티코이드 및 다른 약물로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다. 이러한 물질들은 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메틸프레니솔론, 에토포사이드, CD40L, CTLA4Ig4, FK506(타클로리스무스), IL-12, IFN-감마, 인터루킨 10, 항-CD8, 항-CD4 항체, 골수절제 및 경구 아데노바이러스 단백질로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0084] 본 발명의 중앙용해성 아데노바이러스 벡터는 중앙 세포의 비리온 매개 중앙용해를 유도하고 중앙 세포에 대한 사람 면역 반응을 활성화시킨다. 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에서 조절성 T-세포를 하향조절할 수 있는 물질의 투여를 포함한다. "조절성 T-세포를 하향조절할 수 있는 물질"은

T-억제인자 또는 조절성 T-세포로 확인된 세포의 양을 감소시키는 제제를 의미한다. 이 세포는 다음과 같은 면역표현형 마커, 즉 CD4+, CD25+, FoxP3+, CD127- 및 GTR+ 중 하나 또는 다수로 이루어진 것으로 확인되었다. 이와 같이 T-억제인자 또는 조절성 T-세포를 감소시키는 제제는 항-CD25 항체 또는 화학요법제로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0085] 본 발명의 바람직한 양태에서, 당해 방법 또는 용도는 추가로 대상체에 사이클로포스파미드를 투여함을 포함한다. 사이클로포스파미드는 일부 자가면역 장애에서 사용되었던 일반적인 화학요법제이다. 본 발명에서, 사이클로포스파미드는 바이러스 복제를 증진시키고 종양에 대해 증진된 면역 반응을 위해 NK 및 세포독성 T-세포의 GM-CSF 유도 자극의 효과를 증진시키는데 사용될 수 있다. 이것은 정맥내 일시 투여 또는 저용량 경구 메트로놈 투여로 사용될 수 있다.

[0086] 본 발명의 임의의 방법 또는 용도는 생체내, 생체외 또는 시험관내 방법 또는 용도일 수 있다.

[0087] 본 발명은 다음 실시예에 의해 예시되지만, 이는 어떠한 방식으로든 제한하려는 것이 아니다.

[0088] **실시예**

[0089] **실시예 1. 3가지 D24-GM-CSF형 바이러스의 클로닝**

[0090] - hGM-CSF의 PCR,

[0091] - SunI/MunI 부위 형성 ⇒ 445bp(pORF-GM-CSF 주형)

[0092] - PCR 산물 및 pTHSN의 SunI/MunI 분해

[0093] - 점착성 말단 연결 ⇒

[0094] - *PmeI* 선형화된 pShuttle-D24 + pTG3602 ⇒ pAd5-D24

[0095] - Ad5-D24-GM-CSF(서열번호 8: 뉴클레오타이드 위치 563-1524에 D24 결실이 있는 E1A 영역 및 뉴클레오타이드 위치 30490-32236에 섬유 영역)

[0096] 상동 재조합 : *SrfI* 선형화된 pAd5-D24 + *FspI* 선형화

[0097] pTHSN-GM-CSF ⇒ pAd5-D24-GM-CSF

[0098] *PacI* 선형화 및 형질감염 ⇒ Ad5-D24-GM-CSF

[0099] 클로닝의 모든 단계는 PCR 및 다중 제한효소 분해로 확인했다. 서플라스미드 pTHSN-GMCSF는 서열분석했다. 야생형 E1의 부재는 PCR로 확인했다. E1 영역, 전이유전자 및 섬유는 서열분석과 PCR로 최종 바이러스에서 점검했고, 그 다음 생산을 위해 클린랩으로 가져갔다. 이 목적을 위해, 바이러스 DNA는 적당한 완충액 용액과 밤새(ON) 항온처리하여 추출하고, PCR 후 서열분석하여 섬유 및 GMCSF cDNA의 완전성을 분석했다. 형질감염을 비롯한 바이러스 생산의 모든 단계는 전술한 야생형 재조합의 위험을 피하기 위해 A549 세포에서 수행했다(Kanerva A et al. 2003, Mol Ther 8, 449-58; Baeurschmitz GJ et al., 2006, Mol Ther 14, 164-74). GM-CSF는 E3 프로모터(특히 내인성 바이러스 E3A 유전자 발현 조절 인자) 하에 있고, 결과적으로 감염 후 약 8시간 후에 발현을 개시하는 복제 관련 전이유전자 발현을 초래한다. E3은 6.7K/gp19K의 결실을 제외하고는 무손상 상태이다.

[0100] Ad5/3-D24-GM-CSF(서열번호 7) 및 Ad5-RGD-D24-GM-CSF(서열번호 9: 뉴클레오타이드 위치 580-1541에 D24 결실을 보유한 E1A 영역, 뉴클레오타이드 위치 30514-32286에 섬유 영역 및 뉴클레오타이드 위치 32128-32183에 RGD-변형)는 동일하게 작제했지만, 단 혈청형 3 유래의 마디 또는 Ad5 섬유 HI-루프의 RGD-4C를 특징으로 하는 구제(rescue) 플라스미드를 사용했다. 또한, Ad5-pK7-D24-GMCSF(서열번호 10: 뉴클레오타이드 위치 561-1526에 D24 결실을 보유한 E1A 영역, 뉴클레오타이드 위치 30499-32255에 섬유 영역 및 뉴클레오타이드 위치 32247-32378에 pK7 변형)도 유사하게 작제했다(도 2 내지 4).

[0101] Ad5/3-D24-GM-CSF는 다음과 같이 작제했다. 키메라 5/3 섬유를 함유하는 pAdEasy-1-유래 플라스미드, pAdEasy5/3은 이.콜라이에서 Ad5/3luc1 바이러스 계놈과 pAdEasy-1의 BstXI-분해된 8.9kb 단편을 상동 재조합하여 제조했다. 그 다음, E1A에 24bp 결실을 함유하는 서플 벡터(pShuttleD24)는 *PmeI*로 선형화하고 pAdEasy5/3과 재조합하여 pAd5/3-D24를 생산했다. 사람 GMCSF 유전자를 E3 영역에 삽입하기 위해, E3-클로닝 벡터 pTHSN은 Ad5 계놈의 *SpeI* 내지 *NdeI* 단편을 pGEM5Zf+(Promega, Madison, WI)의 다중 클로닝 부위에 삽입하

여 제조했다. pTHSN은 다시 SunI/MunI로 분해하여 E3 영역에 965bp 결실을 만들었다(6.7K 및 gp19K 결실됨). 사람 GMCSF(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 암호화하는 432bp cDNA는 이 유전자에 인접한 특정 제한효소부위 SunI/MunI을 특징으로 하는 프라이머로 증폭시킨 뒤, SunI/MunI-분해된 pTHSN에 삽입했다(pTHSN-GMCSF). pAd5/3-D24-GMCSF는 이.콜라이에서 FspI-선형화된 pTHSN-GMCSF와 SrfI-선형화된 pAd5/3-D24 간의 상동 재조합에 의해 제조했다. Ad5/3-D24-GMCSF 바이러스 계놈은 PacI 분해로 방출시키고, 증폭과 구제를 위해 A549 세포에 형질감염시켰다(도 13 및 14, 서열번호 7).

[0102] **실시예 2. D24-GM-CSF형 바이러스의 시험관내 분석**

[0103] D24-GM-CSF형 바이러스의 시험관내 효능은 폐암 세포(A549), 유방암 줄기 세포 유래 체외이식편 세포(JIMT-1) 및 유방암 세포(MDA-MB-436)에서 MTS 세포 사멸 분석을 이용하여 연구했다. MTS 분석은 현재 암 유전자요법 간행물에서 세포 생육성을 평가하는 표준 방법이다. Ad5Luc1은 복제 결손성 바이러스이고 음성 대조군으로 작용한다. Ad5wt는 야생형 Ad5 바이러스(균주 Ad300wt)이고 양성 대조군으로 이용했다. Ad5-d24-E3은 E1에 동유전자형 24bp 결실을 보유하지만, E3은 무손상이다. VP는 바이러스 입자를 나타낸다.

[0104] 정리하면, Ad5-D24-GMCSF는 시험관내에서 양성 대조군과 유사한 종양용해 활성을 나타냈고, 따라서 전이유전자 생산은 바이러스의 종양용해 효능을 상쇄시키지 않았다(도 5a-c). Ad5/3-D24-GM-CSF 및 Ad5-RGD-D24-GM-CSF에서도 유사한 데이터가 관찰되었다(도 5d).

[0105] Ad5D24-GMCSF가 전이유전자를 발현할 수 있는지를 시험하기 위해, A549 세포주를 1000개 VP/세포로 감염시키고, 시간이 경과함에 따라 배지를 수집했다. 배지 중의 GMCSF의 농도(도 6a)는 FACSARRAY(BD Biosciences, San Diego, CA USA)로 제조업자의 지시에 따라 측정했다. 이 외에, 또한 바이러스-발현된 GMCSF가 생물학적 기능을 보유하는지를 분석했다. 이 목적을 위해, 성장과 생존이 사람 GMCSF에 엄격히 의존적인 TF1 세포주를, Ad5D24-GMCSF로 앞서 감염된 A549 세포주로부터 수집한 배지로 처리했다. TF1 생육성은 MTS 분석으로 경시적으로 평가했다. 이 실험 결과, 바이러스 발현-GMCSF가 상기 세포주의 성장을 자극할 수 있었고, 사람 재조합 GMCSF로 처리된 동일 세포주(Sigma)와 어떠한 차이도 발견되지 않았다(도 6b).

[0106] **실시예 3. 형질도입의 전처리 분석**

[0107] *I. Ad5Luc1에 의한 종양 세포의 감염*

[0108] 종양이 Ad5계 바이러스로 감염될 수 있는지를 점검하기 위해, 조직에서 취한 생검을 균질화하고, 표준 감염 프로토콜에 따라 루시퍼라제 암호화 Ad5Luc1로 감염시켰다. 간략히 설명하면, 웰에 접종된 세포를 PBS로 2회 세척하고, 바이러스를 해동시키고 최소량의 성장 배지에 재현탁시킨 뒤, 상기 세포에 조심스럽게 부었다. 감염은 30분 동안 진행시키고, 그 후 세포를 다시 PBS로 세척하고, 적당량의 완전 성장 배지를 첨가했다. 루시퍼라제 정량은 24시간 후 평가했다. 미량의 조직만이 수득되었고, 이에 따라 세포 수를 계산할 수 없었고, 조직 양에 대해 표준화된 바이러스의 양도 계산할 수 없었음을 유의한다. 따라서, 정량 분석은 이루어지지 않았지만, 정성 데이터는 환자 O12 및 C3에서 성공적인 유전자 전이를 보여주었다(도 7a-b). 배경 루시퍼라제 값(약 200 RLU)은 감산했다.

[0109] *II. CAR의 면역조직화학 염색*

[0110] 환자 종양(Ad5-D24-GM-CSF 처리를 위한 환자)의 입수가 가능한 보관소 표본을 수집하여 면역조직화학으로 CAR(아테노바이러스 혈청형 5 수용체) 발현에 대해 분석했다. 암세포 세포질(M3), 공장 선암종(C3), 체장 암종(H7), 육종 소엽 침윤(R8), 난소암의 간 전이(O12) 및 윤활막 육종의 폐전이(S23)의 아테노바이러스 수용체 CAR 염색은 도 7c에 도시했다.

[0111] *III. Ad5/3 캡시드에 대한 중화 항체 역가*

[0112] 293 세포를 96웰 플레이트에  $1 \times 10^4$  세포/웰로 접종하고 밤새 배양했다. 다음 날, 세포를 FCS 없이 DMEM으로 세척했다. 보체를 불활성화시키기 위해 사람 혈청 시료를 56°C에서 90분 동안 항온처리했다. 4배 연속 희석물(1:1 내지 1:16 384)은 무혈청 DMEM으로 제조했다(Sarkioja M et al. 2008, Gene Ther 15(12): 921-9). Ad5/3luc1을 혈청 희석물과 혼합하고 실온에서 30분 동안 항온처리했다. 그 다음, 세포 3반복물을 100 VP/세포와 50 $\mu$ l의 혼합물로서 감염시키고, 1시간 후 10% FCS를 보유한 성장배지 100 $\mu$ l를 첨가했다. 24시간 감염후, 세포를 용해시키고, TopCount 발광측정기(PerkinElmer, Waltham, MA)를 이용하여 루시퍼라제 분석 시스템(Promega, Madison, WI)으로 측정했다. 루시퍼라제 판독값은 Ad5/3-d24-GMCSF 치료를 받은 환자의 혈청에서 중화 항체의 효과를 평가하기 위해 Ad5/3luc1 단독에 의해 달성된 유전자 전이에 대비하여 플로팅했다. 중화 항체 역가는 유전자 전이



를 80% 이상 차단한 최저 희석률로 결정했다.

[0113] **실시예 4. 복수 및 흉막 샘플에서 Ad5/3-D24-GMCSF 효능의 생체의 분석**

[0114] 신선한 복수/흉막 삼출 샘플을 밤새 +4℃에서 보관했다. 샘플을 50ml 팔콘 튜브에 나누고, 세포를 900 rpm, 8분, +4℃에서 원심분리하여 분리했다. 적혈구 세포를 용해하기 위해 샘플을 25ml ACK 용해 완충액(Invitrogen, Carlsbad, CA)과 실온에서 5 내지 10분 동안 항온처리했다. 팔콘에 2% DMEM을 채우고, 세포를 원심분리했다(900 rpm, 8분, +4℃). 2% DMEM-평지존 중의 100 000 세포/ml의 세포 현탁액을 준비했다(50ml 2% DMEM + 200 μl Fungizone(BMS, Espoo, Finland)).

[0115] 루시퍼라제 분석을 위해 형질도입 효능에 미치는 캡시드 변형의 효과를 시험하고자, 세포를 2개의 24웰 플레이트에 50,000 세포/웰씩 접종했다. 24시간 후 세포를 2% DMEM 중에 500 vp/세포 및 5000 vp/세포 농도의 Ad5luc1 또는 Ad5/3luc1로 3반복으로 감염시켰다. 루시퍼라제 발현은 실시예 3 III(중화 항체 역가 측정)과 유사하게 분석했다.

[0116] 환자 K75 및 V136의 신선한 복수 및 흉막 삼출액의 전처리 샘플을 각각 분석했고, 두 샘플에서 Ad5/3에 의한 높은 형질도입이 관찰되었다.

[0117] MTS-분석을 위해, 임상 샘플의 Ad5/3-d24-GMCSF의 효능을 검사하고자 샘플을 2개의 96웰 플레이트에 10,000세포/웰씩 접종했다. 이 세포를 24시간 항온처리 후 감염시켰다. 감염은 2% DMEM에서 수행했다. 다음날, 10% DMEM을 첨가했다. 세포는 매일 점검하고, 배양 배지는 격일로 갈아주었다. 측정하기 전에, 배지는 흡인제거하고 새로운 10% DMEM 100 μl를 웰에 피펫팅했다. MTS-분석 완충액(Promega, Madison, WI) 20 μl를 첨가하고 세포를 1.5 내지 4시간 동안 항온처리했다. 흡광도는 Multiscan Ascent and Ascent Software v2.6(Thermo LabSystems, Helsinki, Finland)으로 490nm에서 측정하고 샘플의 흡광도로부터 배경 흡광도를 감산했다.

[0118] V136 및 M137 유래의 흉막 삼출액 전처리 샘플을 Ad5/3-d24-GMCSF의 종양용해 효능에 대해 평가했다. 감염 6일 후, 감염되지 않은 대조군 샘플에서보다 생육성 세포가 각각 62% 및 29%(p<0.001) 적어서, Ad5/3-d24-GMCSF는 삼출액에 존재하는 종양 세포를 사멸시킬 수 있다는 것을 시사했다.

[0119] 처리 후 수득한 샘플에서 바이러스의 존재를 평가하기 위해, 적혈구 세포를 용해 후 세포를 2% DMEM 3ml에 재현탁시키고 -80℃에서 4회 동결-해동시켰다. 293 세포를 96웰 플레이트에 10,000 세포/웰씩 접종하고, 24시간 동안 항온배양했다. 샘플을 4000 rpm, 15분, +4℃에서 원심분리하고 상청액을 수집했다. 293 세포를 상청액 100μl/웰로 감염시켰다. 항온배양 10일 후, 웰을 세포변성 효과의 존재에 대해 평가했다.

[0120] 종양에서 Ad5/3-d24GMCSF의 복제를 평가하기 위해, 처리 7일 후 환자 082로부터 채취한 복수 샘플을 분석했다. 그 결과, 세포의 70%가 세포변성 효과를 나타낸 반면, 미감염 대조군 세포는 유사한 효과를 나타내지 않았다.

[0121] **실시예 5. 동물의 D24-GM-CSF형 바이러스의 생체내 분석**

[0122] Ad5-D24-GM-CSF의 생체내 효능은 사람 아데노바이러스 복제를 절반 허용하는 면역 컴피턴트 시리아 햄스터에서 검사했다(마우스는 비허용성이다)(Ying B. et al. 2009, Cancer Gene Ther doi: 10.1038/cgt.2009.6). 7\*10<sup>6</sup> HapT1 채양 암세포는 피하 주사했고, Ad5-D24-GM-CSF 또는 Ad5D24E3(GM-CSF를 발현하지 않음)은 1\*10<sup>9</sup> 바이러스 입자(VP)씩 0일, 2일 및 4일째 종양내 주사했다. 모의 그룹에게는 동일한 용적의 성장 배지를 제시된 동일한 시점에 주사했다. 도 8b는 Ad5-D24-GMCSF의 종양내 주사가 시리아 햄스터 혈청에서 높은 수준의 hGM-CSF를 산출한다는 것을 보여준다. 사람 GM-CSF는 시리아 햄스터에서 활성적인 것으로 알려져 있다(Cho, Exp Toxicol Pathol 2006 vol. 57(4) pp. 321-8). 흥미롭게도, 모의 그룹을 제외한 모든 동물은 16일경까지 무종양성이었다(도 8a). 다시 추가 2주 동안 종양 상처를 분석하여 종양의 재발이 발생했는지 평가한다. 하지만, 32일째 상기 동물들에서 종양의 징후가 여전히 없어서, 실험의 제1 파트를 마치고, 모의 그룹의 동물은 안락사시켰다. 나머지 처리된 동물들은 이 시점에서 7\*10<sup>6</sup> HapT1 세포를 피하 주사하여 동일한 종양을 상체의 우측으로 항원공격한 반면, 좌측으로는 동물에게 투약된 적이 없는 다른 종양(1\*10<sup>6</sup> HaK 종양)으로 항원공격했다. 종양 성장은 경시적으로 측정하고 도 8c-d에 보고했다. 흥미롭게도, Ad5D24GMCSF로 사전 처리되었던 동물은 HapT1 종양 항원공격을 완전하게 거부한 반면, Hak 종양은 정상적으로 성장했고, Ad5D24E3으로 사전 처리되었던 동물은 HapT1 및 HaK 종양을 독립적으로 성장시켰다(도 8c-d).

[0123] 요약하면, 데이터는 Ad5-D24-GM-CSF가 면역 컴피턴트 종양 보유 동물에서 종양억제 활성을 나타내며, 이후 동일

한 종양의 항원공격을 거부하는 정도로 종양-특이적 면역성을 유도할 수 있다는 것을 시사한다.

[0124] 실시예 6. 사람 환자에서 D24-GM-CSF형 바이러스의 생체내 분석

[0125] I. 환자

[0126] 진행성이며 치료 불응성인 고형 종양이 있는 환자는 정부가 승인한 특별 치료 프로토콜에 등록시켰다. Ad5-D24-GM-CSF를 투여받은 환자의 정보는 표 1에 열거했다.

[0127] 표준 치료법에 불응성인 진행성 고형 종양이 있는 22명의 환자(표 6)를 복강내 및 종양내로 Ad5/3-d24-GMCSF 1회전으로 처리했다(표 7). 종양내 주사는 암종증 또는 흉막 전이 시에 각각 복강내 또는 흉막내로 수행했다. 참가 기준은 종래 치료법에 불응성인 고형 종양, WHO 수행 점수 3 이하 및 주 기관 기능 결손이 없는 환자이다. 배제 기준은 기관 이식, HIV, 중증 심혈관, 전이 또는 폐 질환이나 종양용해성 바이러스 치료를 방해하는 다른 증상, 소견 또는 질환이 있는 환자이다. 서면 동의서를 받고 치료는 의약품임상시험관리기준 및 헬싱키 선언에 따라 투여했다.

[0128] II. GM-CSF를 암호화하는 아데노바이러스 벡터를 이용한 치료

[0129] a) Ad5-D24-GM-CSF, Ad5/3-D24-GM-CSF 또는 Ad5-RGD-D24-GM-CSF 치료

[0130] 그 다음, Ad5-D24-GM-CSF, Ad5/3-D24-GM-CSF 및 Ad5-RGD-D24-GM-CSF는 임상 등급에 따라 생산하고 환자 치료를 개시했다. 이 "0기" 특별 용도 프로그램은 후크 외과윤리위원회(HUCH Surgical Ethics committee)에서 논의되었다. 이 프로그램은 또한 FinOHTA(국립 의료 기술 평가) 및 핀란드 의약 협회의 윤리 협상 위원회에서도 논의되었다. 법적 측면은 보건사무국(Ministry of Social Affairs and Health), 의약국가기관, 핀란드 의약협회의 법률 위원회, 국립 법의학 사건국 및 의회 보건사무 위원회에서 점검했다. 치료는 핀란드 유전자 기술 위원회의 승인을 받았다.

[0131] 환자는 0일째 치료 1회전을 받았다. 바이러스 투여는 초음파-유도된 종양내 주사로 수행하고 약 1/5 용량을 정맥내로 투여받았다. 다른 연구자들에 의해 공개된 안전성 결과를 기초로 하여  $8 \times 10^{10}$  VP의 출발 용량을 선택했다.

[0132] 바이러스는 적당한 조건 하에 투여 시점에서 멸균 식염수 용액으로 희석했다. 바이러스 투여 후, 모든 환자는 병원에서 밤새 모니터하고, 이어서 다음 4주 동안 외래환자로 모니터했다. 방문 시마다 신체 평가 및 병력을 조사하고 임상 관련 실험 값을 추적했다. 치료 부작용도 기록하고 이상반응평가기준(Common Terminology for Adverse Events) v3.0(CTCAE)에 따라 점수를 매겼다.

[0133] 많은 암 환자들은 질환으로 인한 증상을 보유하고 있기 때문에, 기존 증상은 악화되지 않았다면 기록하지 않았다. 하지만, 증상이 더 악화되기 시작했다면, 즉 치료전 1등급에서 치료후 2등급으로 변했다면, 등급 2로 점수를 매겼다. GMCSF 및 다른 4가지 사이토킨(IL-6, IL-8, IL-10 및 TNF-알파)의 혈청 수준은 BD 세포측정 비드 어레이(CBA) 사람 가용성 단백질 플렉스 세트(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, US)에 따라 분석했다. 종양 크기는 대조-증강 전산화단층촬영술(CT) 스캐닝으로 평가했다. 최대 종양 직경을 측정했다. 고형 종양(RECIST1.1) 기준의 반응 평가 기준을 모든 질환, 예컨대 주사를 받은 병변 및 주사를 받지 않은 병변에 적용했다. 기준은 다음과 같다: 부분 반응 PR(종양 직경 합계의 >30% 감소), 안정한 질환 SD(감소/증가 없음), 진행성 질환 PD(>20% 증가). PR을 종결시키지 않는 분명한 종양 감소는 부차반응(MR)으로 기록했다. 또한, 기준선에서 상승했을 때 혈청 종양 마커도 평가했으며, 동일한 백분율을 사용했다.

[0134] 혈청 샘플은 분석을 위해 치료 전과 후에 수집했다. 표 1에는 Ad5-D24-GMCSF 치료를 받은 환자의 혈청에 존재하는 바이러스 부하량을 정리했다. 이 분석을 위해 정량적 PCR(qPCR)을 사용했다(방법의 설명은 섹션 III을 참조한다).

[0135] 표 2, 3 및 4는 Ad5-D24-GM-CSF 치료 동안 및 치료 후에 기록한 모든 부작용을 정리한 것이다. 모든 부작용은 이상반응평가기준 v3.0(CTCAE)에 따라 등급을 매겼다. 모든 환자는 등급 1 및/또는 2의 감기-유사 증상을 나타냈지만, 2명에서는 등급 3의 증상이 관찰되었는데, 이 중 1명은 전에 변비를 겪었던 난소암 환자의 변비 증상이고, 1명은 등급 3 저나트륨혈증이었다.

[0136] 표 5에는 RECIST 기준(Therasse P et al. 2000, J Natl Cancer Inst 92, 205-16)에 따른 Ad5-D24-GM-CSF의 효능 평가를 기록했다. 흥미롭게도, 분석가능한 환자 14명 중에서 2명의 완전한 반응(CR)과 5명의 안정한 질환(SD)이 관찰되어 50%의 임상 유익률이 측정되었다.

[0137] b) 압 환자에서 Ad5/3-d24-GMCSF의 안전성

[0138] 치료는 사용된 최고 농도,  $4 \times 10^{11}$  VP/환자까지 충분히 허용되었다. 등급 4 내지 5의 부작용은 관찰되지 않았다. 등급 1 내지 2의 감기-유사 증상은 열, 피로 또는 상기도 증상을 경험하고 있는 환자 중 각각 19/22, 17/22 및 8/22의 환자들에서 일반적이었다. 주사 부위 통증(6명), 복통(10명) 및 설사(9명) 역시 일반적인 등급 1 내지 2의 부작용이었다(표 8). 무증후성 및 자기-제한적 등급 3의 혈액학적 부작용은 4명의 환자에서 관찰되었다: 빈혈(기준선에서 등급 2), 호중구감소증, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 상승 및 저나트륨혈증. 유일한 비-혈액학적 등급 3의 부작용은 체장암 환자인 H83에서 치료 3주 후에 관찰되는 담낭염이었다. 또한, 이 환자는 등급 3의 알라닌 트랜스퍼라제 및 빌리루빈 상승을 나타냈다. 종합하면, 이 증상들은 종양에 의해 매개된 담관 압박을 시사한다. 이것은 질환 진행에 의해 유발되는 종양 성장 또는 치료 매개의 염증성 종창인지는 분명하지 않다.

[0139] *III. 혈액으로부터 바이러스의 검출*

[0140] 혈청 샘플은 Ad5-D24-GM-CSF 또는 Ad5/3-D24-GM-CSF 치료를 받은 환자로부터 수집하고(실시에 6, I. 참조), 종래 PCR을 다카야마 등[Takayama et al. 2007, J. Med. Virol. 79: 278-284]에 따른 프라이머 및 조건으로 수행했다. 간략히 설명하면, 혈청 400  $\mu$ l에 운반 DNA(폴리데옥시아데닐산; Roche, Mannheim, Germany) 3  $\mu$ g을 첨가하고 QIAamp DNA 미니 키트를 사용해서 총 DNA를 추출했다. 추출한 DNA를 60  $\mu$ l 뉴클레아제-제거 물로 용출시키고 DNA 농도는 분광광도계로 측정했다. PCR 증폭은 24bp 결손에 인접한 E1A 영역을 표적으로 하는 프라이머 및 프로브(정방향 프라이머 5'-TCCGGTTTCTATGCCAACCT-3'(서열번호 1), 역방향 프라이머 5'-TCCTCCGGTGATAATGACAAGA-3'(서열번호 2) 및 프로브 온코 5'<sup>FAM</sup>-TGATCGATCCACCCAGTGA-3'<sup>MGBNFQ</sup>(서열번호 3))를 기초로 했다. 또한, 야생형 아데노바이러스 감염의 존재에 대해 샘플을 검사하기 위해, 결실에 대해 표적화된 24bp 영역에 포함된 서열에 상보적인 프로브를 사용했다(프로브 wt 5'<sup>VIC</sup>-TACCTGCCACGAGGCT-3'<sup>MGBNFQ</sup>(서열번호 4)).

[0141] 각 25 $\mu$ l 반응물의 실시간 PCR 조건은 다음과 같다: 2X LightCycler480 프로브 마스터 믹스(Roche, Mannheim, Germany), 정방향 및 역방향 프라이머 각각 800 nM, 각 프로브 200 nM 및 추출된 DNA 250 ng. PCR 반응은 다음과 같은 순환 조건 하에 LightCycler(Roche, Mannheim, Germany)에서 수행했다. 95 °C에서 10분; 95 °C에서 10초, 62 °C에서 30초 및 72 °C에서 20초를 50회 순환; 및 40 °C에서 10분. 모든 샘플은 2반복으로 검사했다. PCR 억제제의 존재 하에 각 샘플을 검사하기 위해 동일한 PCR 실험에 TaqMan 외인성 내부 양성 대조 시약(Applied Biosystems)을 사용했다.

[0142] 회귀 표준 곡선은 정상인의 혈청에 연속 희석된 Ad5/3-D24-Cox2L( $1 \times 10^8$ - $10$  vp/ml) 희석물로부터 추출된 DNA를 이용하여 작도했다. 이 검정법의 검출 한계 및 정량 한계는 500 vp/ml 혈청이었다.

[0143] 양성 샘플은 LightCycler480 SYBR Green I 마스터 믹스(Roche, Mannheim, Germany) 및 아데노바이러스와 GM-CSF 서열에 특이적인 프라이머(정방향 프라이머 5'-AAACACCACCTCCTTACCTG-3'(서열번호 5) 및 역방향 프라이머(5'-TCATTCATCTCAGCAGCAGTG-3'(서열번호 6))를 이용하여 실시간 PCR로 확인했다.

[0144] *IV. 치료 후 혈청 중의 Ad5/3-d24-GMCSF의 존재*

[0145] 모든 환자는 Ad5/3-d24-GMCSF로 치료하기 전에 Ad5/3-d24-GMCSF 음성이었다. 1일째, 17/19 환자는 혈청 중에 바이러스 계놈의 수준이 측정가능했고, 최고 역가는 2061 VP/ml 혈청이었다. 3 내지 7일 동안 채취한 샘플에서 12/15 환자는 양성이었고, 최고 역가는  $3.36 \times 10^5$  vp/ml 혈청이었다. 양성 샘플은 치료 후 58일까지 관찰되었다(표 9).

[0146] *V. 치료 후 혈청 중의 GMCSF 및 중화 항체 역가*

[0147] AD5/3-d24-GMCSF 치료후에 GMCSF의 전신 수준에는 큰 변화가 없었고, 이는 전체 백혈구 세포수의 수준에 큰 효과가 관찰되지 않는 것과 상당한 상관성이 있었다. 이는 GMCSF 생산이 일반적으로 종양 중의 바이러스 복제의 국소 부위에 제한된다는 것을 시사한다. 한 환자, S70에서는 혈청 GMCSF의 일시 증가가 백혈구 수의 일시 증가와 함께 4일째 관찰되었다. 이것은 환자가 열이 있고 동시에 혈청 중에  $3.36 \times 10^5$  vp/ml 바이러스를 보유했을 때 효과적인 바이러스 복제와 관련이 있었을 수 있다(표 9). 이 환자는 후속 검사 동안 어떠한 심각한 부작용을 경험하지 않았다. 하지만, 치료 후 CT 스캔은 항종양 활성(SD)을 시사했고, 그 여성은 치료 4주 후 나은 듯 느껴

졌고 지속적인 흉부 통증도 사라졌다. 이 환자의 혈액에서 측정된 최고 GMCSF 농도는 115 pg/ml였고, 이것은 사람의 GMCSF 독성 수준보다 약 10배 낮은 것이었다.

[0148] 기준선에서 4/15명의 환자는 Ad5/3에 대한 중화 항체에 전적으로 음성이었다. 다른 2명의 환자는 겨우 검출가능한 역가(1-4)를 나타냈고, 8명의 환자는 낮은 중화 역가(16-64)를 나타냈다. 기준선에서 Ad5/3에 대하여 중간 또는 높은 중화 항체를 나타내는 환자는 없었다. 치료 후, 역가는 모든 환자에서 증가했다( $p < 0.005$ ) (표 9). 중화 항체 역가와 바이러스 용량, 항종양 활성 또는 독성 간에는 분명한 상관성이 관찰되지 않았다. 흥미로운 것은, 혈청 중의 바이러스 부하량과 관련하여, 2명의 환자 Y62와 079는 기준선에서 중화 항체가 양성이었고, 2 내지 4주 동안 높은 역가를 나타냈지만, 적어도 28일과 58일째 각 혈청에는 측정가능한 바이러스 부하량이 존재했다(표 9). 이것은 높은 항체 역가조차도 종양에서의 바이러스 복제를 방해할 수 없다는 것을 시사한다. 흥미롭게도, 항체 역가는 모든 환자에서 최대치에 도달하지 않았다. 예를 들어, S70, X122 및 H83은 1주 동안 다량의 혈행 바이러스를 보여했고, 이들의 항체 역가는 천천히 상승했다.

[0149] VI. 분화된 종양 세포의 사멸

[0150] 난소암을 앓고 있는 환자 및 종피종을 앓고 있는 환자(표 1 참조)의 Ad5-D24-GM-CSF 치료 전과 후의 CT 스캔은 도 9a-b에 제시했다.

[0151] VII. Ad5/3-D24-GMCSF의 효능

[0152] 모든 환자는 치료 전에 진행성 종양이 있는 환자였다. 12명의 환자를 RECIST1.1에 따라 방사선학적 유익에 대해 평가할 수 있었다(표 9). 2명의 환자는 미량의 반응을 나타냈고, 6명의 환자는 안정한 질환을 나타냈으며, 4명의 환자는 진행성 질환을 나타냈다(PD). 따라서, 방사선학적 임상 유익률은 67%였다. 특히, H96에서의 급성장하는 췌장 종양은 성장을 멈추었지만 폐에서 전이성 병변이 나타나서 PD로 점수를 매겼다. 이와 유사하게, 0129 환자는 주사를 맞은 종양이 6% 감소했으나, 새로운 전이가 나타났다. 2가지 전이암을 갖고 있는 환자 V136에서는 주사를 맞지 않은 간 병변이 사라진 반면, 다른 종양은 SD를 유지했다.

[0153] 기준선에서 상승된 마커를 보유한 환자들을 대상으로 평가된, 종양 마커와 관련하여, 2/6명은 마커 수준의 약간의 저하를 나타냈고, 4/6은 마커 수준의 상승을 나타냈다(표 9).

[0154] 치료 후 환자의 총 생존율은 도 14에 제시했다.

[0155] 항종양 활성의 객관적인 측정 외에도 여러 증례에서 임상적 및/또는 주관적 유익도 관찰했다(표 9). 이것에는 환자들의 상승되고 있는 전반적인 행복, 더 부드러워지고/지거나 더 작아진 촉진가능한 종양 느낌, 및 종양에 의해 유발된 증상 경감을 포함한다. 특히, 복수 및/또는 흉막 삼출의 빠른 축적을 겪었던 2명의 환자는 바이러스 치료 후에 그 축적이 분명하게 감소되었고, 이 효과는 두 경우에 수 개월 동안 지속되었다.

[0156] 전반적으로, 항종양 효능의 징후는 13/21명의 환자에서 관찰되었다(62%).

[0157] VIII. 치료의 혈액학적 효과

[0158] 백혈구, 적혈구, Hb, 흉선세포, 빌리루빈, INR, ALT, AST, ALP, 크레아티닌, K, Na, CRP, CA19-9, GT, 피브리노겐, D-이량체 및 CEA의 수준은 Ad5/3-D24-GM-CSF 치료후에 연구되었다(표 3-4).

[0159] IX. 바이러스에 대한 면역 반응

[0160] a) IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  및 IL-8

[0161] 아데노바이러스 유전자 요법의 1가지 잠재적인 단점은 면역원성일 수 있는 바이러스 성분으로 인한 조기 독성으로서, 패혈증-유사 쇼크 및 심지어 사망을 초래할 수 있다(Brunetti-Pierri et al. Hum Gene Ther 15(2004) 35-46; Raper et al. Mol Gen Metab 80(2003) 148-158). 따라서, 이것은 기관 장애에서 향후 발생할 수 있는 가능한 사이토킨 폭발에 대한 징후를 모니터링하는데 특히 중요하다. 이를 위해, 치료 후 즉시, 그리고 표시된 시점에서 환자로부터 혈액을 채혈하고, 염증유발성 사이토킨을 문헌[Cerullo V et al. 2007, Mol Ther 15, 378-85]에 기술된 바와 같이 FACSSARRAY로 분석했다. 초기 선천적 독성이 없는 것으로 나타난 Ad5-D24-GM-CSF로 치료를 받은 환자들에서는 큰 변화가 관찰되지 않았다.

[0162] Ad5/3-D24-GM-CSF와 관련된 초기 선천적 독성이 없는 결과에 대해서는 표 10을 참조한다.

[0163] b) 종양에 대한 세포독성 T-세포의 유도 및 종양 에피토프에 대한 특이적 면역성

[0164] 종양용해성 세포사는 면역계가 종양 세포를 인식해서 사멸시키는 능력을 얻게 해준다. 이것은 종양 근절에 잠재

적으로 유익하며 치유를 촉진할 수 있다. 아데노바이러스는 투여 후 비교적 단시간 내에 체내에서 제거된다; 따라서 치료가 환자에게 지속적인 유익한 효과를 제공할 수 있도록 면역계가 특이적 종양-항원을 인식할 수 있도록 자극하는 것이 매우 중요해지고 있다. 또한, 항체 존재 하에 바이러스는 이의 감염 전이 효능을 상실할 수 있도록 중화된다. 하지만, 종양에 대해 유도된 이펙터 T 또는 NK 세포는 자유롭게 순환하여, 주사를 맞은 종양으로부터 먼 거리의 전이도 결국 사멸시킨다. GMCSF-발현성 아데노바이러스가 아데노바이러스- 및 종양 특이적 면역성을 유도할 수 있는지를 입증하기 위해서, 치료받은 환자로부터 수집한 PBMC를 IFN-감마 ELISPOT으로 분석했다. ELISPOT은 환자가 받고 있는 치료의 종류에 대한 정보를 제공함이 없이 외부 회사에서 맹검 방식으로 수행했다(Proimmune). 도 10a 내지 d에는 이 분석의 결과를 예시했다. 같은 환자에서 T 세포를 종양 항원(서바이빈) 또는 아데노바이러스(펜톤) 유래의 펩타이드 풀(pool)로 자극했을 때, 이 세포는 활성화되어, IFN-감마를 생산한다는 것이 분명하다(IFN-감마는 자극된 T 세포의 특이적 활성화 마커이다).

[0165] 도 11은 아데노바이러스 핵손-특이적 T 세포의 유도를 도시한 것이다. Ad5-D24-GMCSF로 치료받은 환자로부터 수득한 백혈구는 CD3, CD8 및 핵손-특이적 4량체 항체로 염색하고, 치료 전과 후에 유세포측정법으로 분석했다. 치료는 핵손 특이적 세포독성 T-세포를 0.21%에서 2.72%로 증가시켰다.

[0166] c) 조절성 T-세포의 감소

[0167] 종래 데이터는 사이클로포스파미드의 메트로놈 투여가 실험실 동물에서 조절성 T 세포(T-Reg)를 감소시킨다는 것을 입증하고 있다.

[0168] 이 접근법은 Ad5-D24-GM-CSF 치료전과 후에 사이클로포스파미드의 메트로놈 투여를 받은 환자에 이용되었고, T reg 분석은 상기 환자들에서 수득한 PBMC에 대해 수행했다. 도 12에 예시한 본 실시예에 따르면, 환자 R73의 한 예가 제시되며, 이는 혈행성 T reg의 감소를 보여준다. 환자로부터 총 PBMC를 수득해서 적당한 배지에 동결시켰다. 분석 시점에 모든 샘플을 해동시키고 먼저 CD4와 CD127 항체로 염색했고, 세포를 투과화한 후, 전사 인자 Foxp3에 대해 염색했다. CD4에 대해 양성이고, CD127에 대해 음성이지만, Foxp3이 다량인 것으로 나타난 세포는 효과적인 T 조절성 세포(T reg)인 것으로 간주된다(도 12).

[0169] 실시예 7. 통계 분석

[0170] 양측 스튜던츠 t-검정을 이용하여 루시퍼라제 활성 및 치료전과 후의 중화 항체 역가, 사이토킨 수준 및 GM-CSF 농도를 비교했다. 생존 데이터는 케플란-마이어 분석으로 처리했다.

표 1

치료 환자의 혈청 중의 Ad5-D24-GMCSF의 존재를 나타내는 표

환자 (코드)	원발성 종양	바이러스 용량 (총 VP)	이전 치료 후 경과일						
			이전 치료	1	2	3-7	8-12	13-20	21-40
			혈청 중의 바이러스 부하량(VP/ml)						
C3	공장암	8x10 <sup>9</sup>	0	0	500	500	NA	NA	0
M3	간세포암	1x10 <sup>10</sup>	0	0	4896	0	0	0	0
O12	난소암	3.6x10 <sup>10</sup>	0	0	0	0	0	0	0
O14	난소암	1x10 <sup>11</sup>	0	0	0	500	0	0	0
G15	위암	1x10 <sup>11</sup>	0	0	565	500	0	0	0
K18	비-소세포 폐암	2x10 <sup>11</sup>	0	500	NA	0	0	0	856
T19	수질성 갑상선암	2x10 <sup>11</sup>	0	765	500	500	0	0	0
U89	신장암	2x10 <sup>11</sup>	0	0	NA	NA	NA	NA	0
S100	평활근육종	2x10 <sup>11</sup>	0	500	NA	500	NA	NA	NA
S108	활액막육종	2x10 <sup>11</sup>	0						
M50	종피종	2.5x10 <sup>11</sup>	0	0	NA	500	NA	0	0
R8	유방암	3x10 <sup>11</sup>	0	500	NA	500	NA	0	0
M32	종피종	3x10 <sup>11</sup>	0	0	0	NA	NA	0	0
X49	자궁경부암	3x10 <sup>11</sup>	0	4290	NA	NA	37975	6706	1211
I52	흑색종	3x10 <sup>11</sup>	0	576					
I78	맥락막암	3x10 <sup>11</sup>	0	44867	NA	NA	NA	NA	500
C58	결장암	4x10 <sup>11</sup>	0	1978	NA	4236	878	NA	NA
R73	유방암	4x10 <sup>11</sup>	0						
O88	난소암	4x10 <sup>11</sup>	0						

[0171]

표 2

Ad5-D24-GMCSF로 치료받은 환자에 의해 보고된 부작용을 요약한 표

보고된 증상	환자 수				용량 범위
	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4	
열	3	1			L
	6	4			M
주사 부위 통증		1			L
					M
					H
근육통	1				L
	1	1			M
		1			H
두통		1			L
		1			M
	1				H
피로		1			L
	1				M
	2	3			H
호흡곤란		1			L
	2				M
					H
설사					L
	1				M
					H
저혈압					L
	1				M
	1				H
말미					L
	2				M
	3				H
구토					L
	3				M
					H
현기증					L
	2				M
	1				H
기침		1			L
	1	1			M
	3	3			H
오한					L
	4				M
	1				H

L (저용량) = 코호트 1 용량 범위  $8 \times 10^9 \leq D \leq 3.6 \times 10^{10}$

M (중간 용량) = 코호트 2 용량 범위  $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2.5 \times 10^{11}$

H (고용량) = 코호트 3 용량 범위  $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

[0172]

표 3

Ad5-D24-GMCSF 투여 후 혈액학적 부작용

영향	초기 독성(1-7일)				후기 독성(>7일)				용량 범위
	등급	등급	등급	등급	등급	등급	등급	등급	
	1	2	3	4	1	2	3	4	
지나트륨혈증	1								L
	1				1	1			M
	6		1						H
저칼륨혈증	1				2				L
	2				1				M
	1								H
빈혈	1								L
	1								M
	2	4					3		H
혈소판감소증							1		L
									M
	1								H
백혈구감소증									L
		1							M
									H

L (저용량) = 코호트 1 용량 범위  $8 \times 10^9 \leq D \leq 3.6 \times 10^{10}$

M (중간 용량) = 코호트 2 용량 범위  $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2.5 \times 10^{11}$

H (고용량) = 코호트 3 용량 범위  $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

[0173]

표 4

Ad5-D24-GMCSF 투여 후의 간 효소

	초기 독성(1-7일)				후기 독성(>7일)				용량 범위
	등급				등급				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
ALT 환자 수		1					1		L
	3				1				M
AST 환자 수		1					1		L
	1	1			1	1			M
고빌리루빈혈증 환자 수									L
	2				1				M
									H

L (저용량) = 코호트 1 용량 범위  $8 \times 10^9 \leq D \leq 3.6 \times 10^{10}$

M (중간 용량) = 코호트 2 용량 범위  $1 \times 10^{11} \leq D \leq 2.5 \times 10^{11}$

H (고용량) = 코호트 3 용량 범위  $3 \times 10^{11} \leq D \leq 4 \times 10^{11}$

[0174]

표 5

Ad5-D24-GMCSF의 여러 용량으로 치료한 환자에서 Ad5-D24-GMCSF의 치료 효능. RECIST 기준에 따라 분석함. CR = 완전 반응, PR = 부분 반응, SD = 안정한 질환, PD = 진행성 질환, NA = 유효하지 않음

바이러스 용량 (총 VP)	환자 수	RECIST					생존 (일)			
		CR	PR	SD	PD	NA	S>300	300<S>200	200<S>100	S<100
8x10 <sup>9</sup> VP	1					1				1
1x10 <sup>10</sup> VP	1				1		1			
3.6x10 <sup>10</sup> VP	1			1						1
1x10 <sup>11</sup> VP	2	1				1	1	1		
2x10 <sup>11</sup> VP	4			1	4		1			2
2.5x10 <sup>11</sup> VP	1			1				1		
3x10 <sup>11</sup> VP	5	1			3	1	1			2
3.6x10 <sup>11</sup> VP	1									
4x10 <sup>11</sup> VP	3		1	1		1				3

[0175]

표 6

Ad5/3-D24-GM-CSF 치료를 위한 환자의 기준선에서의 특성. 숫자는 22명 중의 환자 수를 나타낸다.

성별	환자 수
남성	11
여성	11
WHO 수행 점수	
중양값	1
범위	0-3
중양 종류	
담관 암종	1
췌장암	3
결장직장암	2
전립선암	2
폐암	1
난소암	4
흑색종 (백막 또는 피부)	3
두경부 편평세포암	1
육종 (뼈, 윤활막 또는 연골)	3
자궁암	1
방광암	1
종피종	1
이전 치료법	
화학요법	22
중간 화학 요법/환자	
방사선요법	6
호르몬 치료	1
수술 치료	15
Ad5/3 중화 항체 (기준선)	
양성	11
음성	4
연령	세
중양값	61
평균	56
범위	17-78

[0176]



표 7

기준선에서 Ad5/3-D24-GM-CSF 치료 환자의 특성 및 치료 설명

ID	연령 성별	진단	이전 치료법	WHO <sup>a</sup>	사이클로 포스파미드 <sup>d</sup>	용량 (VP) <sup>b</sup>	경로 <sup>c</sup>
Y62	55 M	담관암종 및 분명한 세포 신생암. 간 및 목으로 전이.	젯시타빈	2	+	1 x 10 <sup>11</sup>	¼ it. 간 전이, 목, 신장 ¼ i.v.
H64	54 F	췌장 암종. 간으로 전이.	수술, 젯시타빈.	0	-	8 x 10 <sup>10</sup>	¼ it. 간 전이 ¼ i.v.
C66	63 F	결장 암종. 간으로 전이, 폐, 림프절.	수술, 류코보린, 옥실리플라틴, 5-플루오로우라실 및 베바시주마브	0	+	2 x 10 <sup>11</sup>	2/3 it. 간 전이 1/3 i.v.
S67	55 M	영양이 연골육종.	수술, 방사선조사, 시스플라틴.	1	+	2 x 10 <sup>11</sup>	2/3 it. 엉덩이 1/3 i.v.
S70	24 F	대뇌 안혈막 육종. 폐로 전이	수술 x2, 이포스파미드, 독소루비신, 유로메텍산, 시스플라틴, 젯시타빈, 소라페니브, 에토포사이드, LHRH-유사제, 도세탁셀, 방사선조사, 고환절제술 수술.	2	-	1 x 10 <sup>11</sup>	1/10 i.pl 6/10 it. 폐 3/10 i.v.
P74	55 M	전립선 암종. 뼈로 전이	LHRH-유사제, 도세탁셀, 방사선조사, 고환절제술 수술.	3	+	1 x 10 <sup>11</sup>	i.v.
K75	64 M	폐 신암종. 흉막 및 복강에 전이	수술, 시스플라틴, 비노렐빈, 에를로티니브.	1	+	3 x 10 <sup>11</sup>	9/16 i.p 4/16 i.v. 3/16 i.pl
O79	70 F	난소 암종. 암종.	수술 x3, 도세탁셀, 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주마브, 젯시타빈, 토포데칸, 탈리도마이드, 비노렐빈, 독소루비신.	1	+	3 x 10 <sup>11</sup>	1/12 s.c. 4/12 it. 3/12 i.p. 4/12 i.v.

[0177]

I80	38 F	결막 흑색종. 간으로 전이	다카바진, 인터페론, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 항산화진술, 방사선조사.	0	+	2 x 10 <sup>11</sup>	2/3 i.t. 1/3 i.v.
O82	56 F	난소암종. 간으로 전이.	파클리탁셀, 카르보플라틴, 젱시타빈, 토포데칸, 도세탁셀, 독소루비신.	2	+	3 x 10 <sup>11</sup>	10/31 i.v. 20/31 i.t. 1/31 s.c.
H83	64 M	췌장 암종	젱시타빈	1	+	4 x 10 <sup>11</sup>	2/5 i.v. 3/5 i.t.
I87	64 M	흑색종 목, 이하선, 간으로 전이.	수술, 방사선조사, 인터페론, 메바시주마브, 다카바진, 빈크리스틴, 모부스틴, 블레오마이신	1	+	2 x 10 <sup>11</sup>	2/3 i.t. 1/3 i.v.
C95	63 M	직장 암종. 간으로 전이.	수술, 메바시주마브, 카베시타빈, 이리노테칸, 세톡시마브, 옥살리플라틴	1	-	3 x 10 <sup>11</sup>	4/5 i.t. 간 전이 1/5 i.v.
H96	64 M	췌장 암종.	젱시타빈, 에블로티니브	2	+	3 x 10 <sup>11</sup>	2/3 i.t. 췌장 1/3 i.v.
I98	38 F	맥락막 흑색종. 간으로 전이.	루테놈 판, 다카바진, 빈크리스틴, 모부스틴, 블레오마이신, 인터페론, 시스플라틴, 화학색진술	1	+	3 x 10 <sup>11</sup>	1/2 i.t. 간 전이 1/2 i.v.
N110	60 M	두경부 암종.	수술, 시스플라틴, 5- 플루오로우라실, 흉소 뉴런 포획 요법.	2	+	2 x 10 <sup>11</sup>	3/10 i.v. 7/10 i.t.
O113	67 F	난소암종. 췌시노마시노시스.	수술, 파클리탁셀, 칼시노마르보플라틴, 시스플라틴, 독소루비신, 젱시타빈, 토포데칸 시노안, 비노렐빈, 독세탁셀.	1	+	3 x 10 <sup>11</sup>	¼ i.t. 골반 종양 + 전이 ¼ i.v.

S119	17 M	사지 욕증. 폐로 전이.		도세탁셀, 시스플라틴, 젠타타민, 이포스파미드, 독소루비신, 유로미탁산.	1	+	4 x 10 <sup>11</sup>	2/3 i.t. 사지 1/3 i.v.
X122	77 F	자궁 임종. 복막 전이.		수술, 카르보플라틴, 에피루비신, 독소루비신, 근접치료.	1	-	3 x 10 <sup>11</sup>	½ i.t. ¼ i.v.
O129	48 F	난소임종. 칼시노마시노시스.		파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴, 젠타타민, 독소루비신.	0	-	3 x 10 <sup>11</sup>	1/4 i.v. 1/4 i.t. 2/4 i.p.
V136	78 M	방광 및 전립선 암종. 림프절, 뼈 및 폐 전이.		수술, 방사선조사, 시스플라틴, 젠타타민, 프로카바진, 빈크리스틴, 라니우스틴.	2	+	3 x 10 <sup>11</sup>	1/2 i.v. 1/2 i.pl
M137	65 F	중피종		카르보플라틴, 페메트렉시드.	1	+	3 x 10 <sup>11</sup>	5/20 i.v. 13/20 i.pl 2/20 i.t.

<sup>a</sup> 치료 시점의 수행 상태, 스케일 0-5  
<sup>b</sup> 총 용량; vp= 바이러스 입자  
<sup>c</sup> i.v.=정맥내, i.p.=복막내, i.t.=종양내, i.pl.=총막내, met.=전이  
<sup>d</sup> 병행 메트로늄 사이클로포스파미드 50mg/d는 금기 부재 시에 경우 투여했다.

[0179]

표 8

부작용. 총 22명의 환자를 CTCEA v.3.0 기준에 따라 Ad5/3-D24-GNCSF 치료후 4주 동안 부작용(AE)에 대해 평가했다. 등급 1 AE는 환자 2명 이상에 존재하는 경우에만 기록했다. 등급 2-5는 모두 기록했다. 숫자는 22명 중 환자의 수를 나타낸다.

	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4-5
<b>전신 증상</b>				
오한	3	1	0	0
피로	5	12	0	0
열	13	6	0	0
발한	1	1	0	0
<b>위장</b>				
식욕부진	1	1	0	0
멀미	8	1	0	0
구토	4	0	0	0
속쓰림	2	0	0	0
<b>혈액학적</b>				
빈혈	3	0	1	0
호중구감소증	0	0	1	0
혈소판감소증	0	1	0	0
<b>감염</b>				
당낭염	0	0	1	0
<b>림프관</b>				
사지 부종	0	2	0	0
<b>대사 / 실험실</b>				
ALT 증가	2	0	1	0
AST 증가	2	2	1	0
고빌리루빈혈증	2	0	1	0
저칼륨혈증	3	0	0	0
고칼륨혈증	0	1	0	0
저나트륨혈증	5	0	1	0
글루코스 불균형	0	1	0	0
<b>신경학 및 안과</b>				
현기증	2	0	0	0
<b>통증</b>				
주사 부위	4	2	0	0
복부	4	6	0	0
관절	1	2	0	0
하지	1	1	0	0
등	1	1	0	0
흉벽	2	0	0	0
두통	1	2	0	0
기타	0	1	0	0
<b>폐 / 상기도</b>				
콧물	3	0	0	0
선소리	0	1	0	0
기침	1	2	0	0
<b>기타 *</b>				
적혈구감소증	5	0	0	0
상대적 림프구감소증	3	0	0	0
상대적 림프구증가증	2	0	0	0
백혈구증가증	3	0	0	0
혈소판증가증	3	0	0	0

ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제;  
 \* CTCEA v3.0 기준에서 부작용으로 등급화할 수 없음.

[0180]

표 9

Ad5/3-D24-GMCSF 치료후 중화 항체 역가, 혈청 중의 바이러스 부하량 및 반응

항자 ID	용량 (NP)	중앙	중화 항체 역가							혈청 중의 바이러스 부하량							반응		
			0	1	2	3-4	>4	0	1	2	3-7	8-14	15-21	22-30	31-46	47-63	RECIST1.1 (변화률%)	아래	기타
H64	8 x 10 <sup>8</sup>	채강암	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	<500	0	0	0	0	47.63	PD (+7.6%)	MR (-9.0%)	155
Y62	1 x 10 <sup>11</sup>	담관암 및 신장암	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	0	<500	714	<500	<500	<500		PD	PD	52
S70	1 x 10 <sup>11</sup>	폐암	0	0	0	4096	4096	4096	0	571	338168	743	0	0	0	<500	SD (+5.9%)	PD	77
C66	2 x 10 <sup>11</sup>	직장암	64	16384	16384	10240	10240	10240	0	<500	<500	0	0	0	0				103
S67	2 x 10 <sup>11</sup>	폐암	0	1024	1024	1024	1024	1024	0	<500	<500	0	0	0	0				221
I80	2 x 10 <sup>11</sup>	흑색종	0	64	64	64	64	64	0	2061	1155	0	0	0	0				42
I87	2 x 10 <sup>11</sup>	흑색종	16	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	0	0	0	0	0		SD (+4.7%)		285
N110	2 x 10 <sup>11</sup>	유방부암	4	16	16	16	16	16	0	<500	19797	0	0	0	0				27
K75	3 x 10 <sup>11</sup>	폐 신장암	0	0	0	4096	4096	4096	0	<500	<500	<500	0	0	0		MR (-9.4%)	CR: 바이러스 돌발상출	312
O79	3 x 10 <sup>11</sup>	난소암	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	<500	<500	<500	<500	<500		PD	PD	84
O82	3 x 10 <sup>11</sup>	난소암	1	4096	4096	4096	4096	4096	0	<500	0	0	0	0	0		MR (-8.5%)		95
C95	3 x 10 <sup>11</sup>	직장암	16	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	21964	755	0	0	0		PD	PD	111
H86	3 x 10 <sup>11</sup>	채강암	64	256	256	256	256	256	0	<500	<500	0	0	0	0		PD (신규)	후시밧은 용량의 1% 감소	139
B8	3 x 10 <sup>11</sup>	흑색종	0	0	0	4096	4096	4096	0	1054	2412	0	0	0	0		MR (-15.1%)		325*
O113	3 x 10 <sup>11</sup>	난소암	4	1024	1024	16384	16384	16384	0	<500	658	0	0	0	0		SD (+10.7%)	PD	273
X122	3 x 10 <sup>11</sup>	자궁암	0	0	0	4096	4096	4096	0	<500	11891	0	<500	707	0		PD		93
O129	3 x 10 <sup>11</sup>	난소암	64	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	0	0	0	0	0		PD (신규)	후시밧은 용량의 6% 감소	234*
V136	3 x 10 <sup>11</sup>	빈혈 및 전립선암	4	16384	16384	16384	16384	16384	0	<500	0	0	0	0	0		SD (+0.8%)	CR: 후시밧이 없으면 간 간이	74
M137	3 x 10 <sup>11</sup>	종피종	0	0	0	0	0	0	0	<500	0	0	0	0	0		SD (+13.6%)	CR: 종막 상출	230*
H83	4 x 10 <sup>11</sup>	채강암	4	64	64	64	64	64	0	<500	1744	0	0	0	0		PD		59
S119	4 x 10 <sup>11</sup>	두경	64	4096	4096	4096	4096	4096	0	0	0	0	0	0	0		SD (+6.5%)	중양 인화	283*

표 10

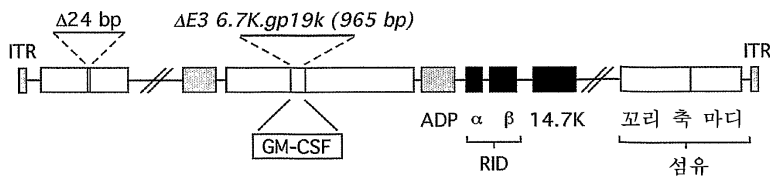
Ad5/3-D24-GM-CSF에 대한 면역 반응

환자 코드	용량 (VP)	지표항 경과일 (일)																			
		IL-6 (pg/ml)			IL-8 (pg/ml)			IL-10 (pg/ml)			TNF-알파 (pg/ml)										
		0	1	2-4	6-12	13-40	0	1	2-4	6-12	13-40	0	1	2-4	6-12	13-40					
Y62	1 x 10 <sup>11</sup>	27	36	40	42	77	157	114	113	135	226	16	18	30	29	38	29	30	51	48	56
S70	1 x 10 <sup>11</sup>	29	44	13		7	28	71	16		26	14	8	3		10	35	24	0		23
P74	1 x 10 <sup>11</sup>																				
C66	2 x 10 <sup>11</sup>	19			32	11	124			114	336	16			19	4	28			32	0
S67	2 x 10 <sup>11</sup>	28	39		28	25	17	21		26	22	17	19		19	19	35	37		33	29
I80	2 x 10 <sup>11</sup>	293	88		65	102	93	101		52	115	20	28		23	22	36	39		35	43
I87	2 x 10 <sup>11</sup>	26	70		48	72	31	49		39	54	61	85		56	89	80	124		65	105
N110	2 x 10 <sup>11</sup>																				
K75	3 x 10 <sup>11</sup>	30	28			33	51	67			63	27	25			47	43	42			72
O79	3 x 10 <sup>11</sup>	39	46		10	37	46	55		38	119	22	25		18	49	41	46		32	95
O82	3 x 10 <sup>11</sup>	0	7		9		10	17		24		4	16		7		16	26		18	
C95	3 x 10 <sup>11</sup>	101		63	40	43	320		309	352	462	100		43	32	39	106		42	20	69
H96	3 x 10 <sup>11</sup>		99	18		28		65	3		21		134			36		187	6		43
I98	3 x 10 <sup>11</sup>	38	12	7			31	10	5			16	3	41			50	2	13		
O113	3 x 10 <sup>11</sup>																				
X122	3 x 10 <sup>11</sup>																				
O129	3 x 10 <sup>11</sup>																				
V136	3 x 10 <sup>11</sup>																				
M137	3 x 10 <sup>11</sup>																				
H83	4 x 10 <sup>11</sup>	23	30	20		73	37	49	33		166	24	11	16		58	42	21	30		86
S119	4 x 10 <sup>11</sup>																				
H64	8 x 10 <sup>10</sup>	21	48	26	0	22	35	59	41	15	32	22	31	26	1	23	47	37	55	9	34

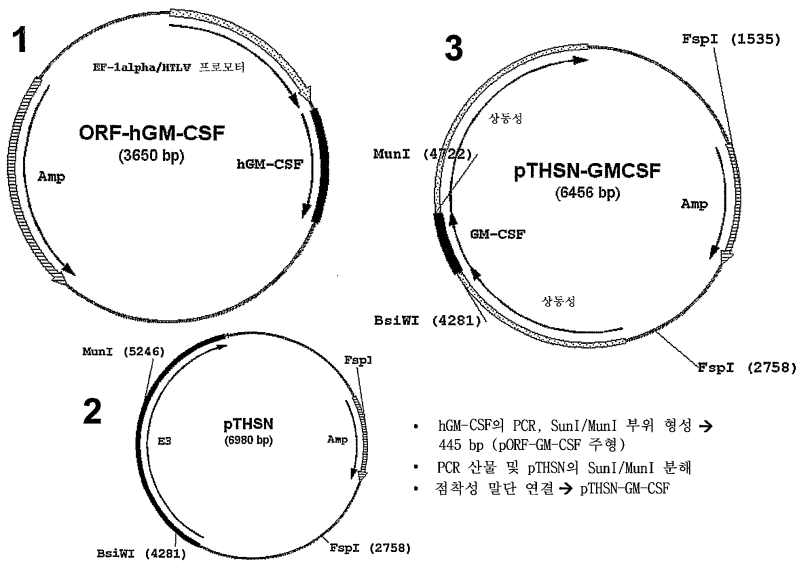
[0182]

도면

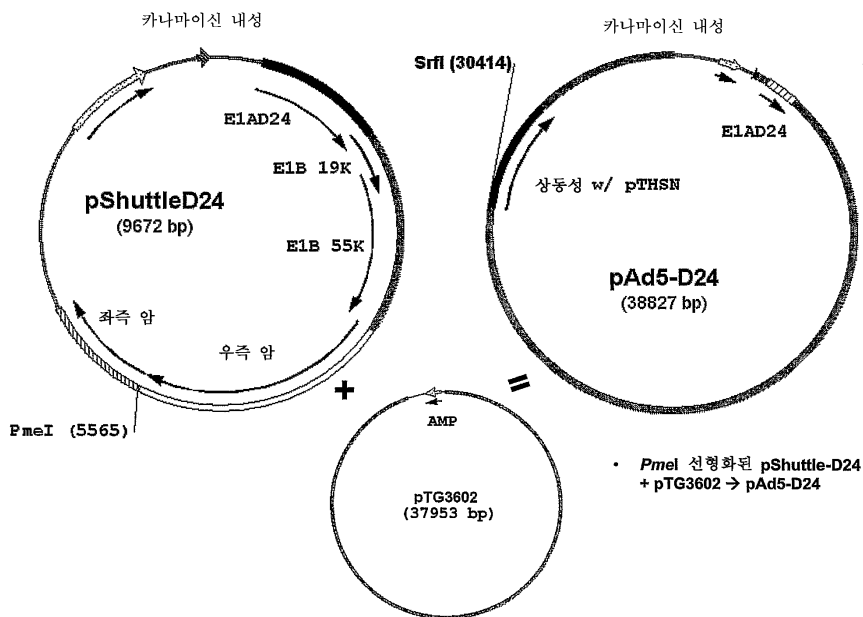
도면1



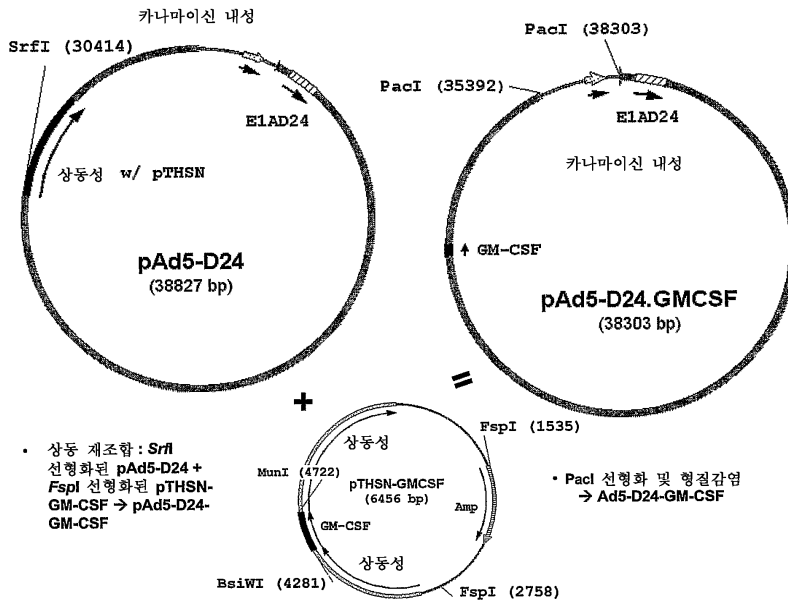
도면2



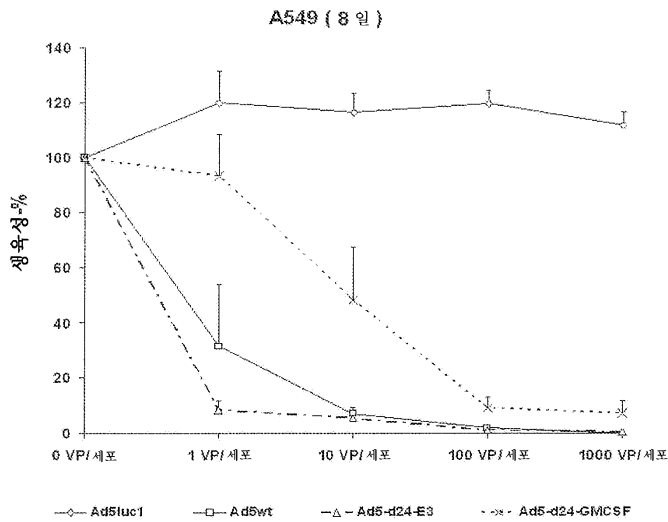
도면3



도면4

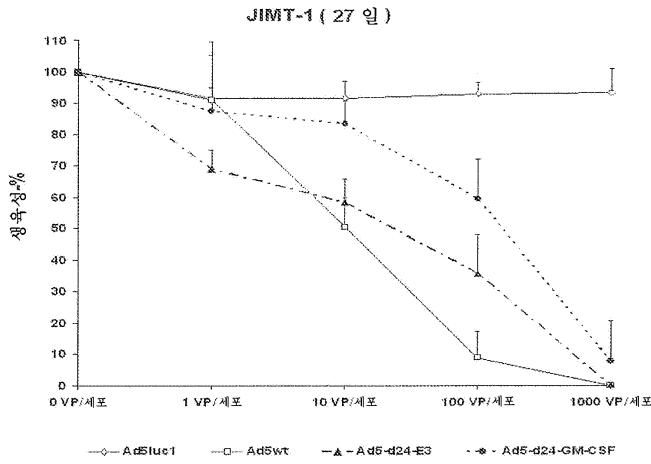


도면5a

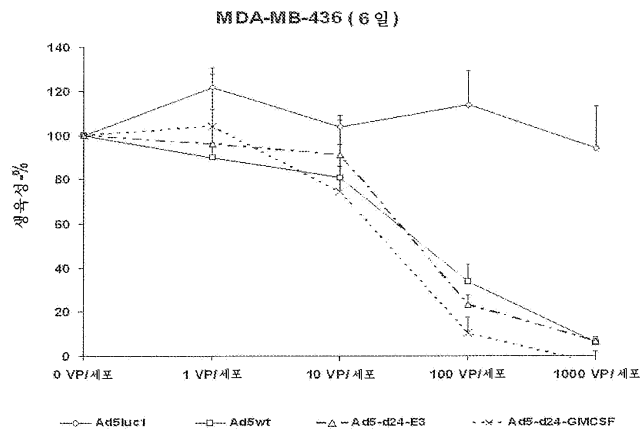




도면5b

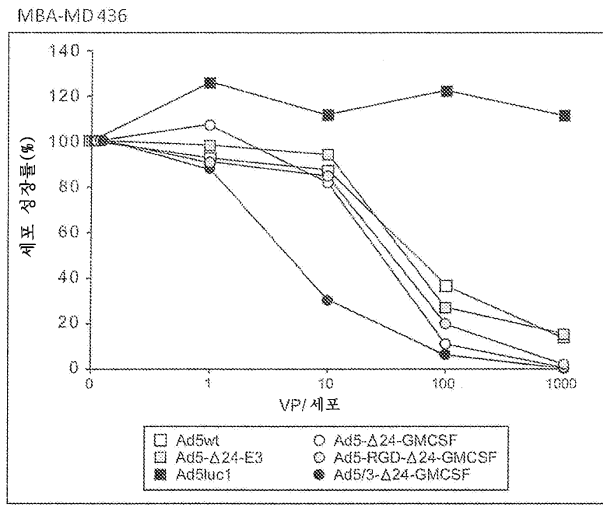


도면5c

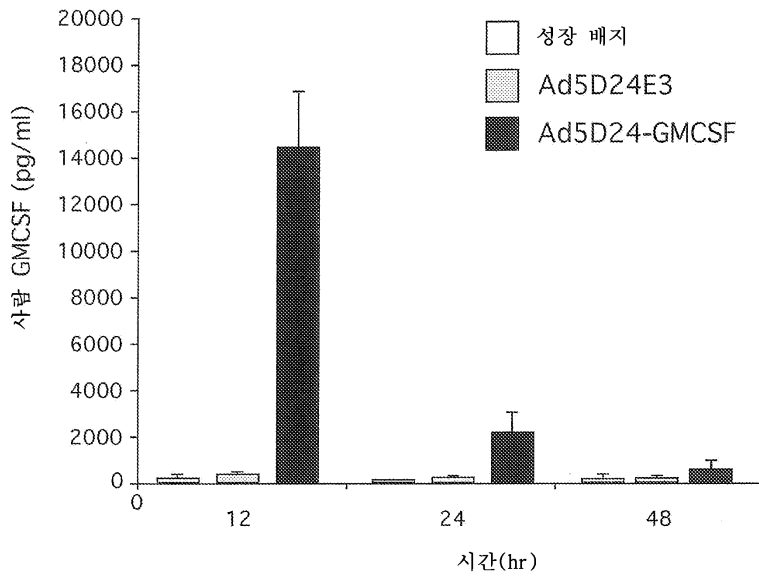


도면5d

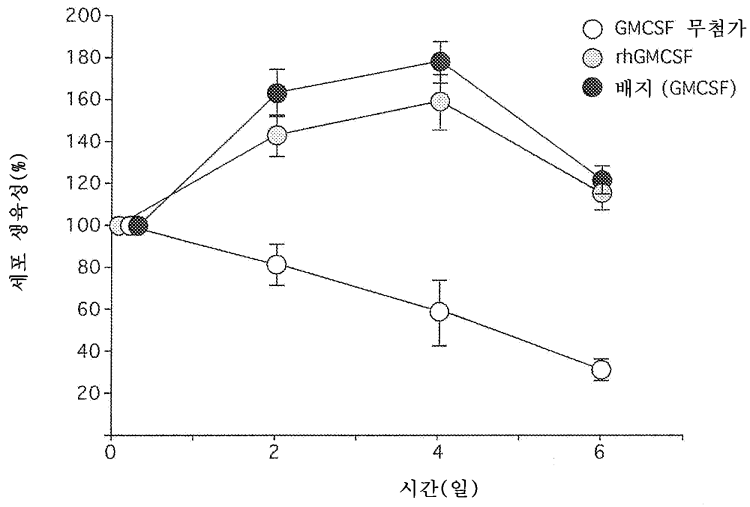
GMCSF는 바이러스 복제를 손상시키는가?



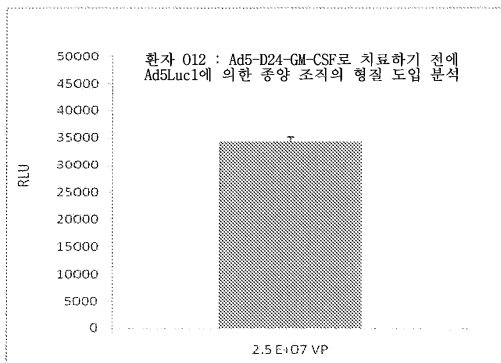
도면6a



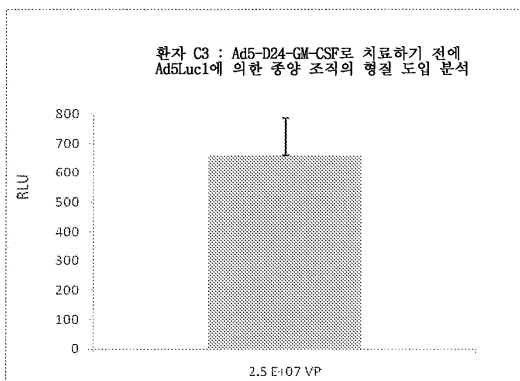
도면6b



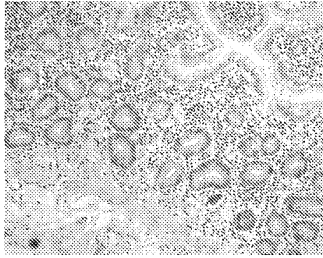
도면7a



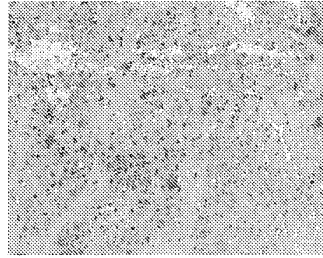
도면7b



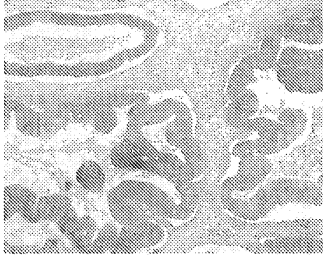
도면7c



음성 대조군



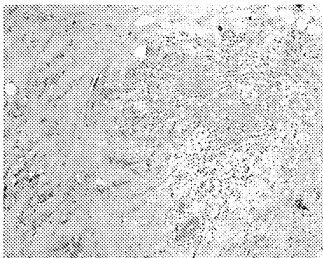
M3 암세포의 양성 세포질 CAR 염색



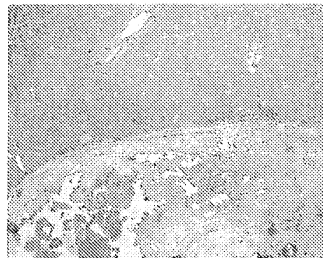
C3 공장 선암종에서 강한 세포질 염색



H7 췌장 암종에서 강한 세포질 염색



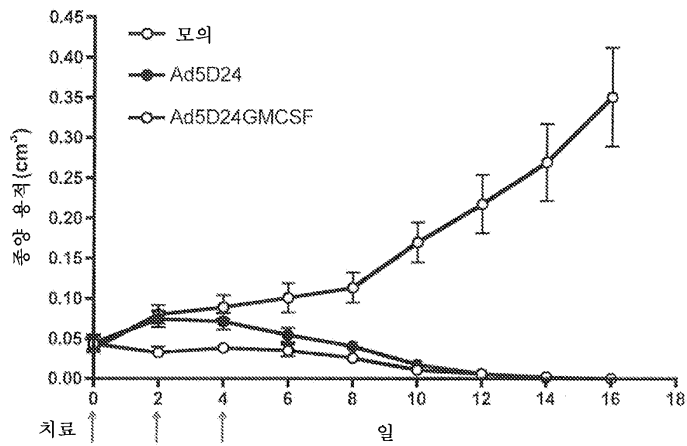
R8 암종 소엽 침윤에서 약한 세포질 염색



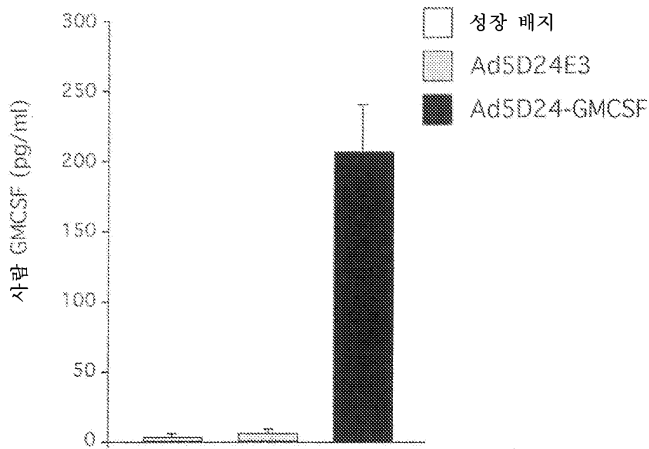
O12 난소암의 간 전이의 약한 세포질 염색. 양성 염색된 정상 간세포

도면8a

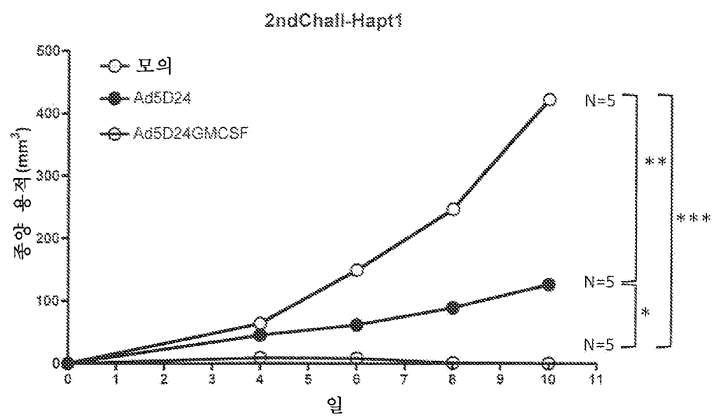
햄스터의 Hapt1 종양



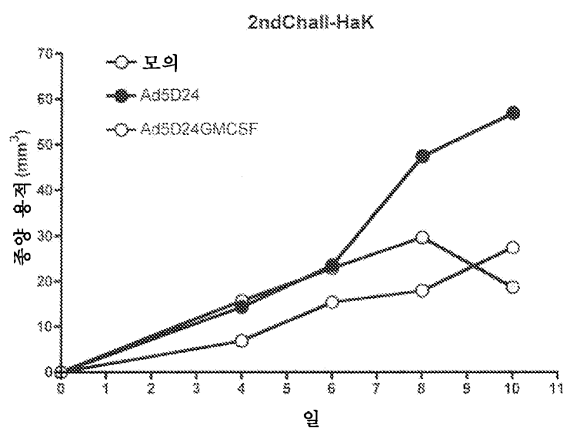
도면8b



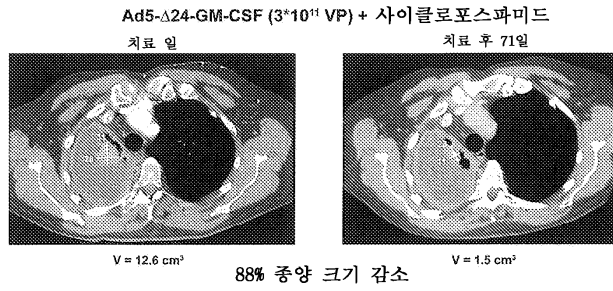
도면8c



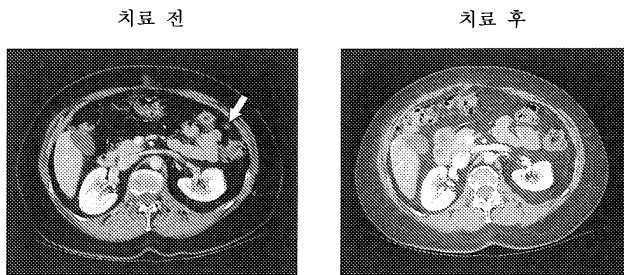
도면8d



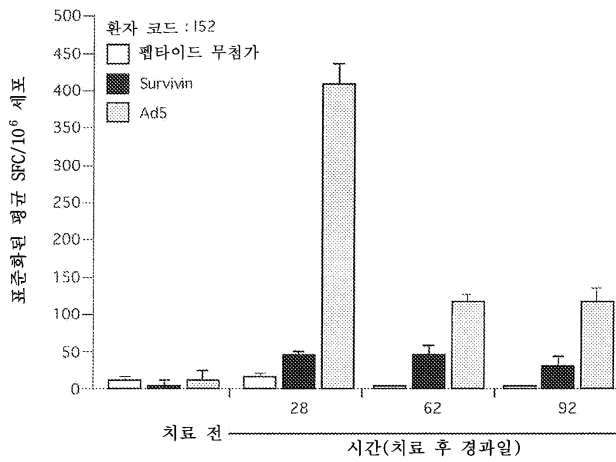
도면9a



도면9b

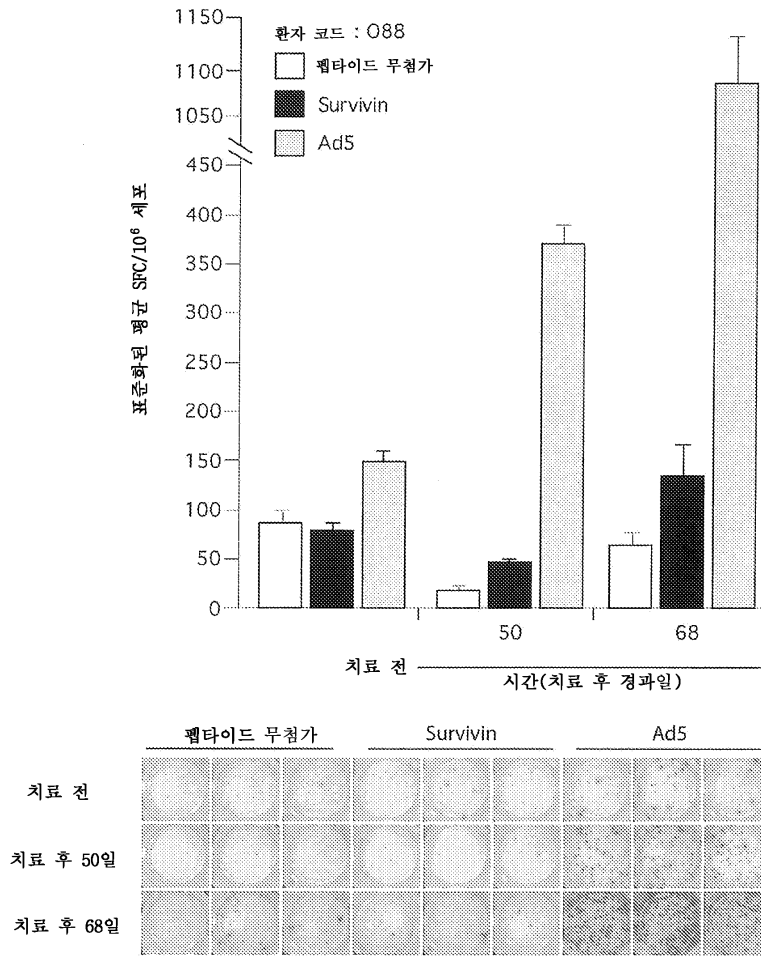


도면10a

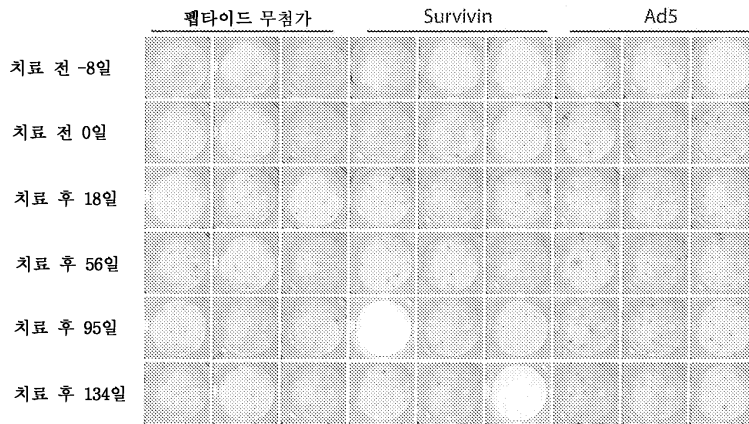
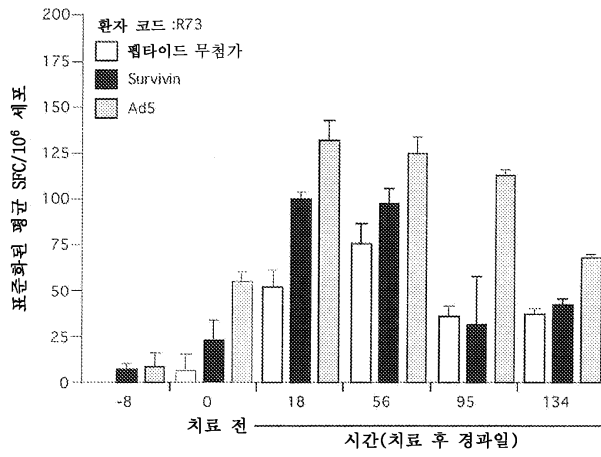


	펩타이드 무첨가	Survivin	Ad5
치료 전			
치료 후 28일			
치료 후 62일			
치료 후 92일			

도면10b

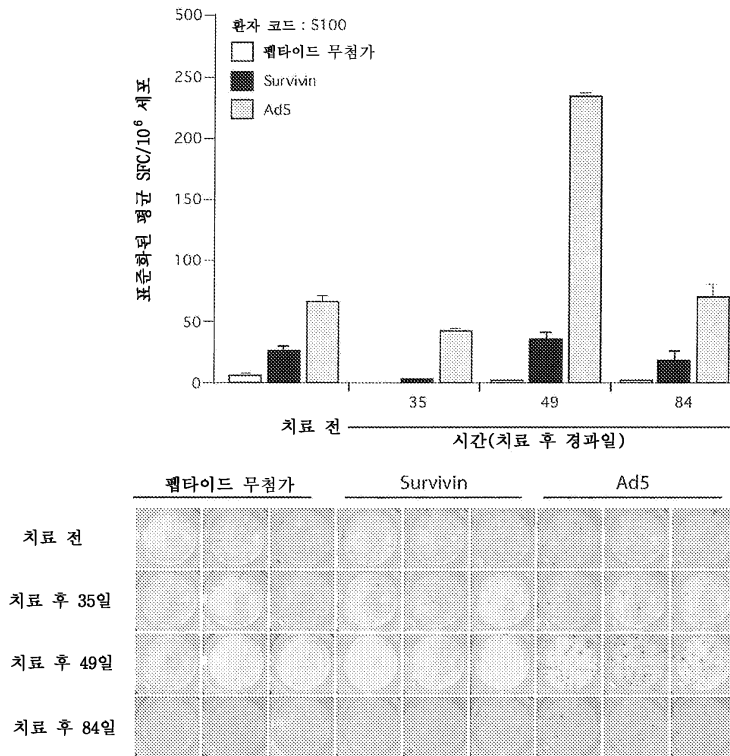


도면10c



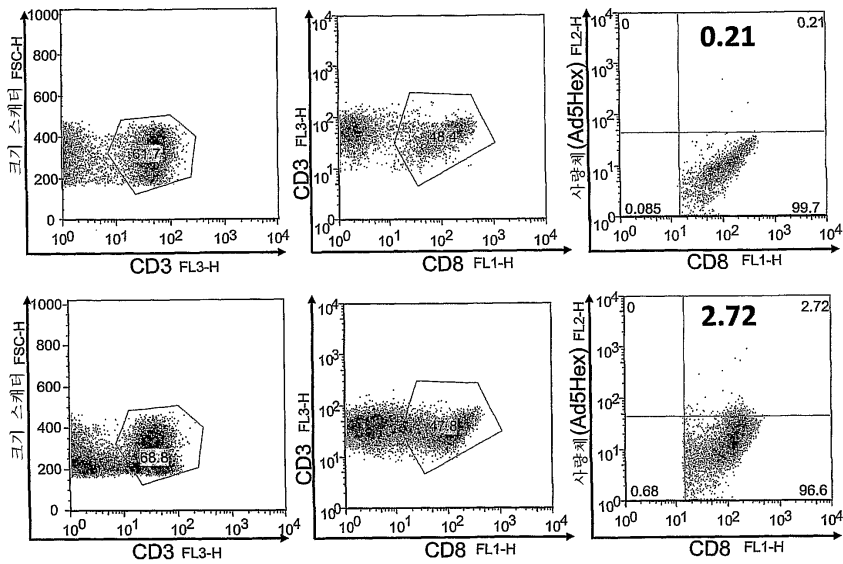


도면10d



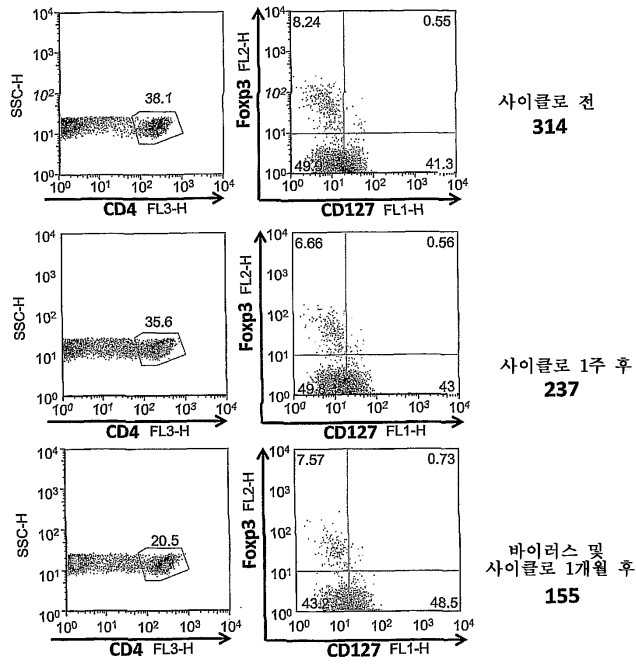
도면11

전(위)과 후(아래)의 Ad5(핵소)-특이적 면역성. 데이터는 ELISPOT 검정법으로 확인함

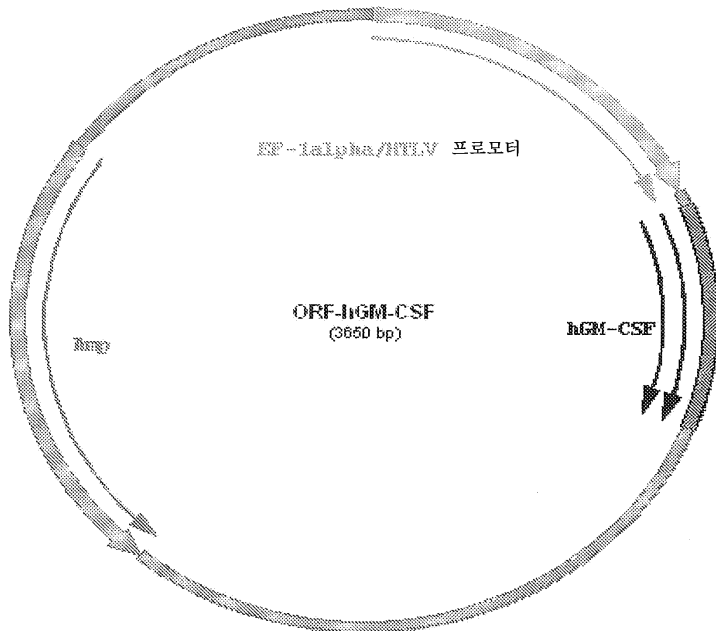


도면12

T-Reg: K75 에 미치는  
사이클로포스파미드의 효과

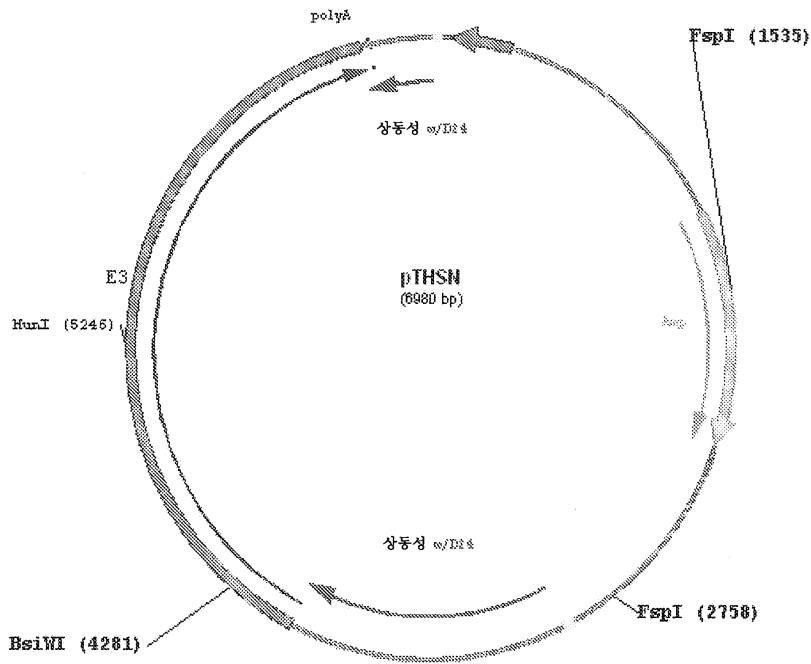


도면13a



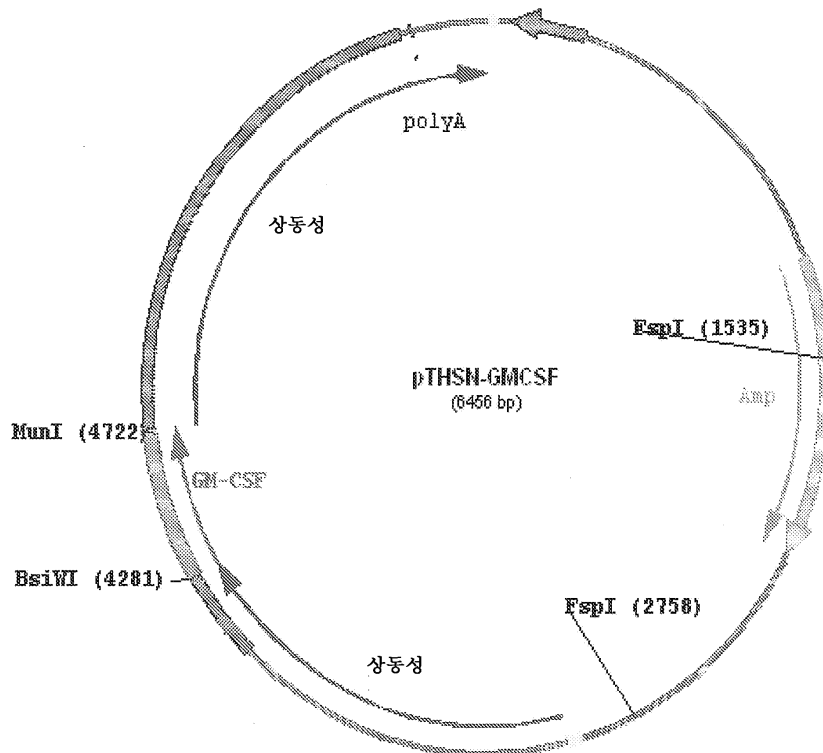
1. hGM-CSF의 PCR, SunI/MunI 부위 형성 => 445 bp(pORF-GM-CSF 주형)

도면13b



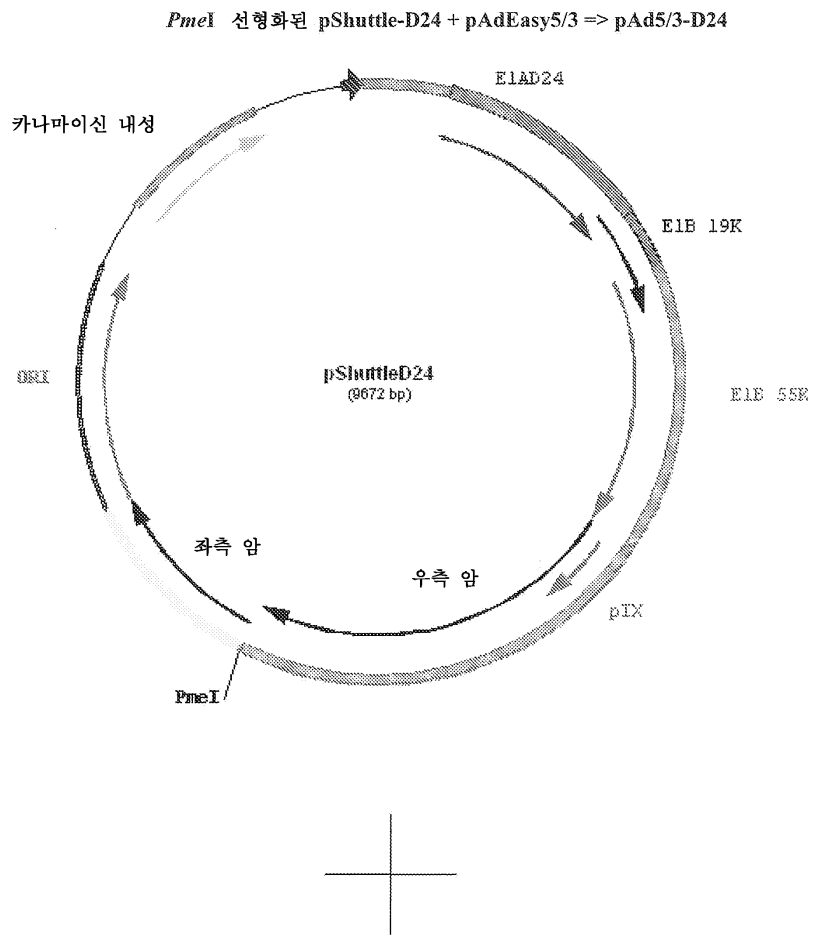
2. PCR 산물과 pTHSN의 SunI/MunI 분해

도면13c

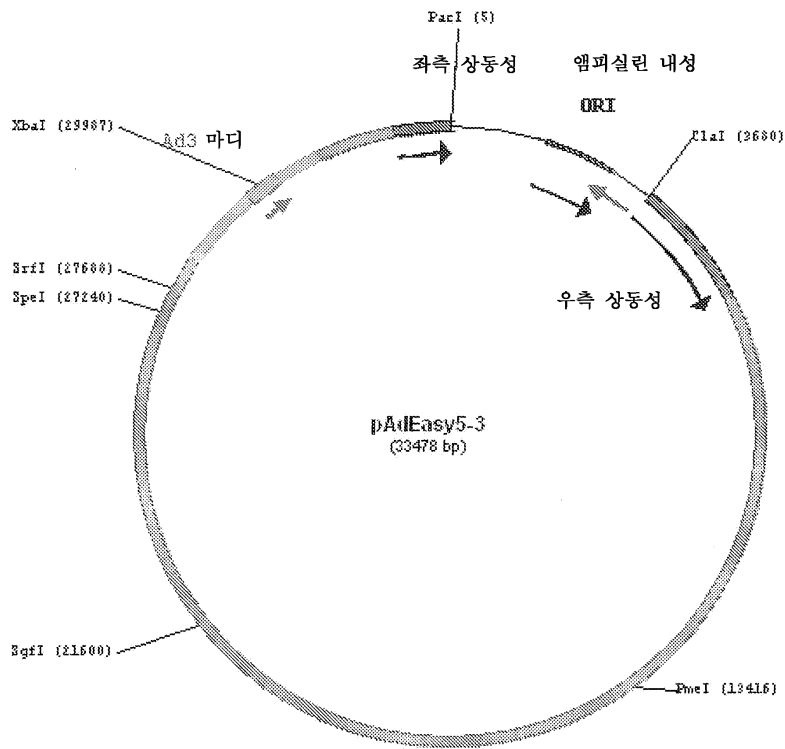


3. 점착성 말단 연결 => pTHSN-GMCSF

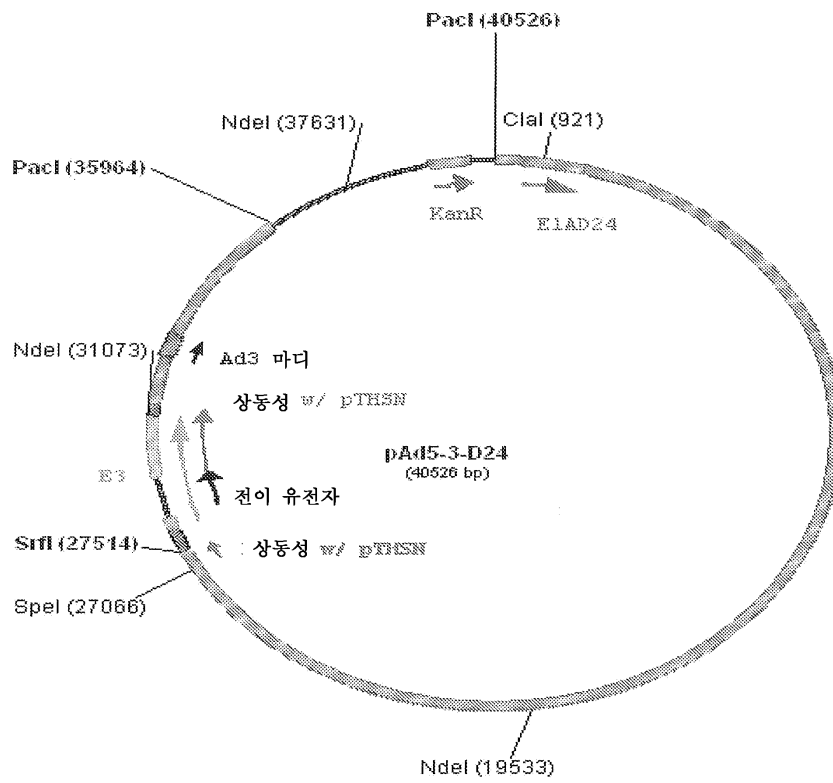
도면13d



도면13e



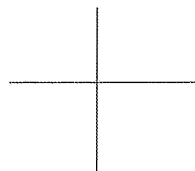
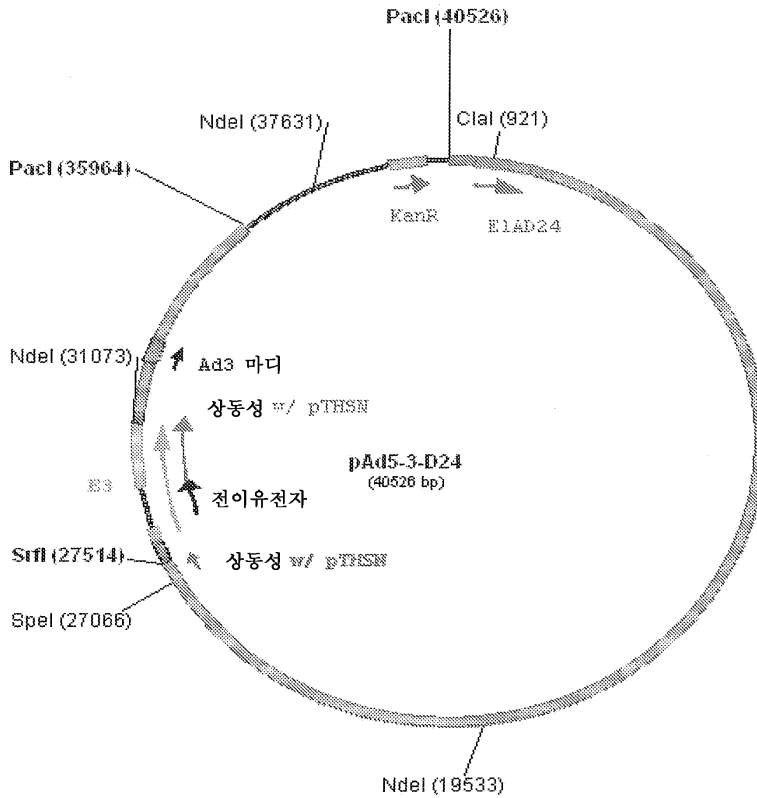
도면13f



도면13g

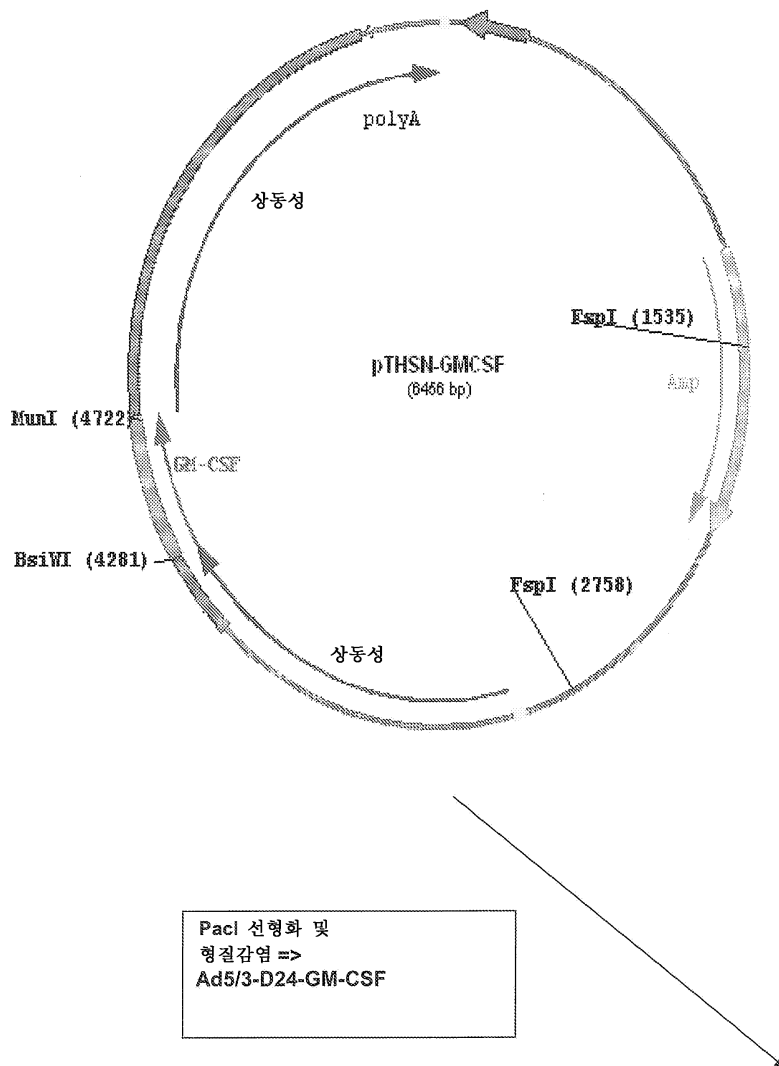
Ad5-D24-GM-CSF

상동 제조합 : *SrfI* 선형화된 pAd5/3-D24 + *FspI* 선형화된 pTHSN-GMCSF => pAd5/3-D24-GMCSF



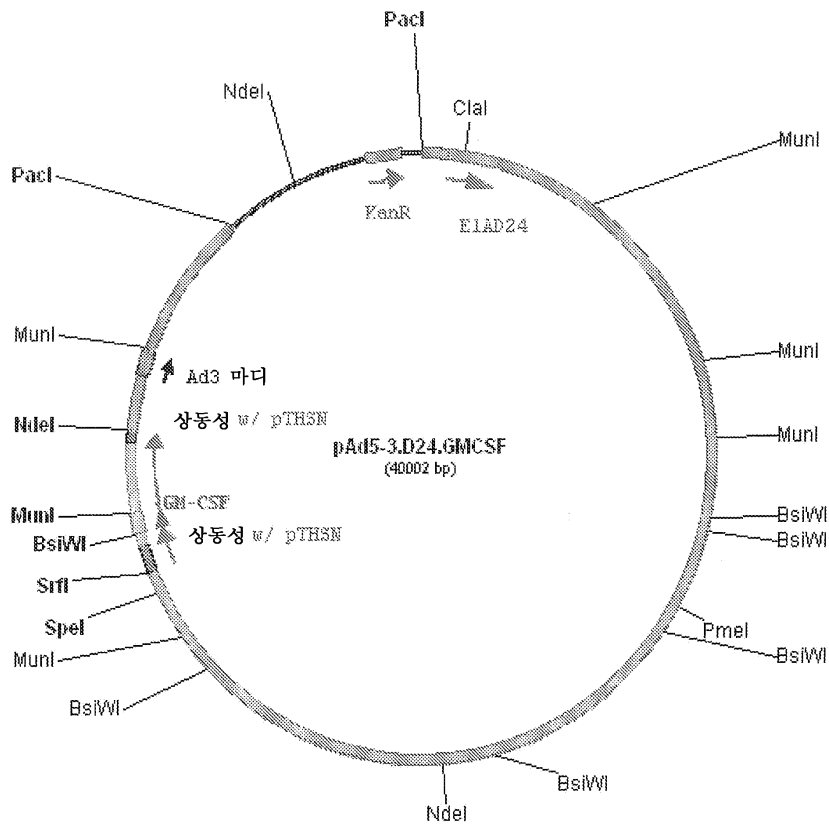
상동 제조합 : *SrfI* 선형화된 pAd5/3-D24 + *FspI* 선형화된 pTHSN-GMCSF => pAd5/3-D24-GMCSF

도면13h





도면13i



도면14a

전한 글씨 : D24 결실된 E1A (563-1694)

발출된 부분 : GMCSF (28380-28814)

이탈력체 : Ad3 마디 (31701-32272)

TAACAATCATCAATTATACCTTCCATTTTGGATTGAAGCCAAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTGTGACGTGGCGGGGGCGTGGGA
ACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAAGCGACGGATGTGGCAAAAGTG
ACGTTTTTGGTGTGGCGCGGTGTACACAGGAAGTGAACAATTTTCGCGCGTTTTAGGCAGATGTTGTAGTAAATTTGGCGTAACCGA
GTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAAGAGGAAGTGAATACTGAATAATTTTGTGTACTCATAGCGCGTAATATTTTG
CTAGGGCCCGGGGACTTTGACCGTTTACGTGGAGACTCGCCAGGTGTTTTCTCAGGTGTTTTCCGGTTCCGGGTCAAAGTTGGCG
TTTTATTATATAGTCACGTGACGTGTAGTGTATTTATACCCGGTGTAGTTCCTCAAGAGGCCACTCTGAGTGGCAGCGAGTAGAGTTT
TCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGACTGAAAATGAGACATATTATCTGGCACGGAGGTGTTATTACCGAAGAAATGGCCGCC
AGTCTTTTGGACAGCTGATCGAAGAGGTACTGGCTGATAAFTTCCACCTCTAGCCATTTTGAACCCACTACCCCTCACGAA
CTGTATGATTAAGCTGACGGCCGCAAGATCCCAACGAGGAGGGCGTTTTCCAGATTTTCCGGACTCTGTAATGTTGGC
GGTGACGGAAGGGATTGACTTACTACTTTTTCGGCCGGCGCCGGTTCTCCGGAGCCGCTCACCTTCCCGGACGCCGAG
CAGCCGGACGAGAGCGCTTGGGTCCGGTTCTATGCCAAAACCTTGTACCCGAGGTGATCGATCCACCAGTGACGACGAGG
ATGAAGAGGGTGAGGAGTTTGTGTAGATTATGAGGAGCACCCCGGCACGTTGCAGGTCTTGTCTATTATCACCCGAGGAA
TACGGGGGACCCAGATATTATGTGTCTCCTTGTCTATATGAGGACTGTGGCATGTTGTCTACAGTAAAGTAAATTTATGGG
CAGTGGGTGATAGAGTGGTGGTTTGGTTGGTGTAAATTTTTTAAATTTTACAGTGTGTGGTTTAAAAGAAATTTGTATGTG
GATTTTTTAAAAGGTCTGTGTCTGAACTGAGCCGTGAGCCGAGCCGAGAACCGGAGCTGCAAGACTACCCCGCTCCCTA
AAATGGCCCTGTCTATCCAGGACCCCGACATCACCTGTGTCTAGAGAAATGCAATAGTGTACCGATAGCTGTGACTCCGGT
CCTTCTAACACACTTCTGAGATACCCCGGTTGGTCCCGCTGTGCCCATTAACACAGTTGCGGAGGATTTGGTGGGCGTGC
CCAGGCTGTGGAATGTATCGAGGACTTCTTAAACGAGCCCTGGGAACCTTTGGACTGTAGCTGTAACCCCGGACGGCATAA
GGTGTAAACCTGTGATCGCTGTGTTGTTAAGCCCTTGTGTCTGAATGAGTGTGATGAAAGTTTAAATAAAGGGTGTAGATAAT
GTTAACTTGCATGGCTGTAAATGGGCGGGGCTTAAAGGGTATATAAATGGCCGTTGGGCTAACTTGGTTACACTGACC
TCATGGAAGCTTGGGAGTGTGTGGAAAGATTTTTGTGTGTGCGTAACTTGTCTGGAACAGAGCTCAACAGTACTTGTGTTTTGGAG
GTTTTGTGGGGCTACCCAGGCCAAAAGTTAGTCTGCGAGAATTAAGGAGGATTAACAAGTGGGAAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGT
GGTGAAGCTGTTGATTTCTTGAATCTGGGTCACACAGCCGCTTTTCCAAGAGAGGTCATAAGACTTTGGATTTTCCACACCGGGGGC
CGCTGGCCGCTCTGTGCTTTTGTGATTTTTAAAGGATAAATGGAGCGAAGAAACCCATCTGAGCGGGGGTACCTGTGGATTTT
CTGGCATGCACTGTGGAGAGCGGTTGTGAGACACAAGAACCTGCCTGTACTGTGTCTCCGTCGCGCCGGGATAATACCGACGG
AGGAGCAGCAGCAGCAGCAGGAGGAGCCAGCCGCGCGCGCAGGAGCAGAGCCATGGAACCCGAGAGCCGCTGGACCTCG
GGAATGAATGTGTACAGTGGCTGAACCTGTATCCAGAACTGAGACGCAATTTGACAATACAGAGGATGGGCGAGGGGTAAGGGG
TAAAGAGGGAGCGGGGGCTTTGTAGGGCTACAGAGGAGGCTAGGAATCTAGCTTTTACCTTAAAGCAGACACCTCTGAGTGT
ATTACTTTTCAACAGATCAAGGATAAATGGGCTAATGAGCTGTGCTGTGGCGCAGAAGTATTCATAGAGCAGCTGACCACTTACT
GGCTGACGAGCGGGGATGATTTGTAGAGGCTATTAGGGTATATGCAAAAGTGGCACTTGGCCAGATTTGCAAGTACAAGATCAGCA
AATTTGAAATACAGAAATTTGTGCTACTTTTGGAAACGGGGCCAGGTGGAGATAGATACGGAGGATAGGGTGGCCTTTAGAT
GTAGCATGATAAATATGTTGGCGGGGGTGGTATGTAAGTAAAGTAAAGTTTACTGGCCCAATTTTACCGG
TAGGGTTTTCTGGCCAAATACCAACCTTACTCTACAGCGGTGAAGCTTCTATGGGTTTAAACAATCTGTGTGGAAAGCTGGACCGATG
TAAAGGTTCCGGGCTGTGCTTTACTGTGCTGGAAGGGGGTGGTGTGTGCGCCAAAGCAGGGCTTCAATTAAGAAATGTCCCTT
TGAAGGTTACTTGGTACTTGTGCTGAGGGTAACTCCAGGGTGGCCACAATGTGGCCTCCGACTGTGGTTGCTTACTGTAGT
AAAAGCGTGGCTGTGATTAAGCATAACTGATGTGGAACACTGCGAGGACAGGGCCCTCTAGATGCTGACCTGTCCGACGGCAGC
GTCACTGCTGAAAGCCATTTCAGTACAGCCAGCCTCTCCGAAAGGCTGTGGCAAGTGTGAGCATAAACATCTGACCCCTGTCTCTT
GCATTTGGGTAAAGGAGGGGGTGTCTTACTTACCAATGCAATTTGAGTCACTAAGATATTGCTTGTAGCCCGAGAGCATGTGCC
AAGGTGAACCTGAAACGGGGTGTGTGACATGACCATGAAGATCAGAGATGGAAGGTGCTGAGGTACGATGAGACCAGCAGGCGAGAGCC
TGGCATGTGGCGGTAAACATATTAGGAACAGCCCTGTGATGTGGATGTGACCAGGAGCTGAGGCGCATCACTTGGTGTGGCC
TGACCCCGCTGAGTGTGGCTTACCGCATGCCCATGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATTGTGTCGCCCGCTCGT
CCGCAAACTACTACTTACCTACGAGACCGGTGTGGAACGGCTTGGAGACTGACGCTCCCGCCCGCTTACGCGCTGCAG
CCACCGCCGGGATTTGACTGACTTGTCTTCTGAGCCCGCTTGAAGCAGTGCAGCTTCCCGTTTACCGCCCGGATGACAA
GTTGACGGCTTTTTGGCAAAATGGATTCTTTGACCCGGGAACCTAATGTCTTCTAGCAAGCTGTTGGATCTGGCCAGCAGGGTTT
CTGCCCTGAAGGCTTCTCCCTCCCAATGGCGTTTTAAACATAAATAAAAACAGACTCTGTTGGATTTGGATCAAGCAAGTGTCT
TTGCTGCTTATTTAGGGGTTTTGCGCGCGCGGTAGGCCCGGACCAGCGCTCGGCTGTGAGGGTCTGTGTATTTTCCAGGA
CGTGTAAAGGTGACTCTGGATGTTACAGATACATGGGCAATAGCCGCTCTGCGGGTGGAGGTAGCACCAGTGCAGAGCTTATGCTG
CGGGGTGGTGTGTAGATGATCAGGCTGATAGCAGGAGCGTGGGCGTGGTGGCTAAAATGTCTTTCAGTAGCAAGCTGATTTGCCAGG
GGCAGCCCTTGGTGTAAAGTGTTTACAAAGCCGGTAAAGCTGGGATGGGTGCATACGTGGGATFATGAGATGCATCTTGGACTGTATTT
TTAGGTTGGCTATGTTCCAGCCATATCCCTCCGGGATTCATGTTGTGCGAACCACAGCAGAGTATCCGGTGCAGCTTGGGAAA
TTTTGATGATGCTTGAAGGAAATGGCGTGAAGAACTTGGAGACCCCTTGTGACCTCAAGATTTTCCATGCAATTCGTCATTAAG
ATGGCAATGGGCCACGGGGCGGCTGGGCGAAGATATTTGGGATCACTAACCTCATAGTTGTGTTCCAGGATGAGATGCTCAT
AGGCCATTTTACAAGCCGCGGGGGAGGTTGCCAGACTGCGGTATAATGGTTTCCATCCGGCCAGGGGGCTAGTTACCTCACAGA
TTGCAATTTCCACGCTTGAAGTTCAGATGGGGGATCATGTCTACTGCGGGCGGATGAAGAAAACGGTTTCCGGGATGGGGAGAT
CAGCTGGGAAGAAAGCAGGTCTCTGAGCAGTCCGACTTACCAGCCGTTGGCCGTAATCACACTATTACCAGGTCAGCTG
GTAGTTAAGAGAGCTGCAGCTGCCGTACTCTGAGCAGGGGGCCACTCTGTTAAGCATGTCCCTGACTGCGATGTTTTCCCTGACC
AAATCCGCGCAGAGCGCCTCCCGCCAGCAGTACGAGTCTTGGCAAGGAAGCAAAAGTTTTTCAACGGTTTGAAGACTCCGCGGTA
GGCATGCTTTTGAAGCGTTTGAACAGCAGTCCAGCGGTCCACAGCTCGGTCACTTACGGCATCTCGATCCAGCATATCTCC
TCGTTTCCGGGTTGGGGCGGCTTCTGCTGTACGCGAGTGTGCGTGTCTGTCAGAGCGGGCCAGGGTCATGCTTTCCACGGGCGCA
GGGTCCTGTACAGCTAGTGGTTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGCGCGCTGGCCAGGGTGGCCTTGAAGCTGTGCTGTCTGCT
GGTGTGAAGCGCTGCCGTTTCCGCTTGCCTGCGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTACTATGTCCAGCCCTCCCGGGCGTGG
CCCTTGGCGCGCAGCTTGCCTTGGAGGAGGGCCCGCACGAGGGGCAGTGCAGACTTTTGGGGCGTAGAGCTTGGGGCGGAGAAAT
ACCGATTCCGGGAGTAGGCACTCCGCGCCGAGGCCCCGACAGCGGTTCTCCGATCCACGAGCCAGGTGAGCTTGGCCGTTCCGGG
TCAAAAACCGAGTTTCCCATATGCTTTTGTGCTGTTTTACCTTGGTTTCCATGAGCCGCTGTCACGCTCGGTGACGAAAAGGCT
GTCCGTGTCCCGATACAGACTNNGTTTGTGAGAGCCTGTCTCGAGCGGTTTCCCGGCTCCCTCGTATAGAAAACCTGGACCA
CTCTGAGACAAAGGCTCGCTCCAGGCCAGCACGAAAGGCTAAGTGGGAGGGTAGCGGCTGTTTCCACTAGGGGGTCCACTCG
CTCCAGGGTGTGAAGACATGTCGCCCTTCCGGCATCAAGGAAGGTGATGGTTGTAGGGTGAAGCCAGTGCAGCGGGTGTCT
GAAGGGGGGTATAAAAAGGGGTTGGGGGCGCTTCCCTACTCTTCCGATCTGCTGCGAGGGCCAGCTGTTGGGGTGTGAT

도면14b

ACTCCCTGTAAGGCGGGCATGACTTCTCCGCTAAGATTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCTGGCCCGGGT  
 GATGCCCTTGGAGGTGGCCGCATCCATCTGGTTCAGAAAAGACAATCTTTTGTGTCAAGCTTGGTGGCAACACACCCCTAGAGGGCG  
 TTGGACACGCAACTTGGCGATGGAGCGCAGGGTTGGTTTTTGTCCGATCGCCGCTCCTTGGCCCGCATGTTAGTGCACGATTC  
 CGCCGCAACGCACCCCATTCGGGAAGACGGTGGTGGCTCTCGGGCCACAGGTGCACGCCCAACCCCGTTGTGACGGGTGAC  
 AAGGTCAACGCTGGTGGTACCTCTCCGCTAGGGCTCGTTGGTCCAGCAGAGGGCCGCCCTTGGCCGAGCAAAATGGCGGTAG  
 GGGTCTAGCTGGCTCTCGTCCGGGGGCTCGCTCCAGGTAAAGACCCGGCCAGCAGGGCCGCTCAAGTAGTCTATCTTGTGAT  
 CCTTGCAGGCTAGCCCTGCTGCATGCGCGGGCGCAAGCGCGCTCGTATGGTTAGTGGGGGACCCATGGCATGGGGTGG  
 GTAGCGCGGAGCGTACATGCGCAAAATGTCTAAACGTAGAGGGGCTCTGAGTATTCAGATATGTAGGGTAGCATCTTCCA  
 CCGCGGATGCTGGCCGCACGTAATCTGATAGTTCTGCGAGGAGCGAGGAGGTCGGGACCGAGGTTGCTACGGCCGGTGTCT  
 GCTCGGAGAGCATCTGCGCTGAAAGTGGCATGTGAGTTGGATGATATGGTTGGACCTGGGAAGAGCTGAAAGTGGCGTCTGTGAGA  
 TACTTGGATCGGAAACCCGCTGGCCGCGAACAGGTAAGAGCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCTGGTAGGGCCAGCATCCCT  
 TTCTACGGGTAGCCGCTATGCCTGCGCCCTTCCGGAGCGAGGTGTGGGTGAGCGCAAAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTAGGTA  
 CTGGTATTTGAAGTCAAGTGTGCTGCACTCCGCCCTCTCCAGAGCAAAAAGTCCGCTGCGCTTTTGGAAACGGGATTTGGCAGGGC  
 AAGGTGACATGTTGAAGATATCTTCCCGCGGAGGCATAAAGTTCGCTGTGATGCGGAAGGTTCCCGCCACCTCGGAACGGTGT  
 TTAATACCTGGCGCGAGCACGATCTCGTCAAAGCCGTGATGTTGTGGCCACAATGTAAGTTCAGAAAGCCGGGATCCCT  
 TGAATGGAAGCAATTTTTAAGTCTCTGAGGTGAGCTTCAAGGGAGCTGAGCCGTGCTGAAAAGGCCAGTCTGCAAGATG  
 AGGTTGGAAGCGCAATAGGCTCACAGGTACCGCCATAGCATTTGCAAGTGGTGGCGAAAGGTTCTAACTGGCGACCTAT  
 GGCCATTTTTCTGGGGTGTACGATGAGTAAAGCGGTTGTTCCAGCGCTCCATCCAAGTTCGCGGTAGGTTCTCGCGC  
 GCATGCACTAGAGGCTCATCTCCGCCAGCTTATGACCAGCATGAAGGGACAGGCTGCTTCCCAAAGGCCCAATCAAAGTATAG  
 GTCTCACATCGTAGGTCAGAAAGAGACGCTCGTGGGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCCCGCCACCAATGGAG  
 GAGTGGCTATGATGTTGGTGAAGTGAAGTCCCTGCGACGGGCGCAACTCGTGTGGCTTTTGAATAACGTCGCGAGTACTGGG  
 ACGGTGACACGGCTGTACACTCGGCTGACAGGTTGACGTGACGACCGCGCACAAAGGAAGCAGAGTGGGAATTTGAGCCCTCGCT  
 GCGGGTTTGGCTGGTGGTCTTACTTCCGCTGCTTGTCTTACCCTGTGGTGTGAGGGGAGTTACGGTGAATCGGCACACCG  
 CCGCGGAGCCCAAAAGTCTGCTGCGCCGCTCGGAGCTTGTAGACAAACTCGCGAGATGGGAGCTTCCATGGTCTGG  
 AGCTCCCGGGCGTCAAGTCAAGGGGAGCTTCTGCGAGGTTACTTGCATAGACGGGTAGGGCGCGGGCTAGATCCAGGTGATA  
 CTAATTTCCAGGGGCTGGTTGGTGGCGGGTGGCTTGCAGAGGCCGATCCCGCGCGCGCACTACGGTACCGCGCGGGCGG  
 CGGTGGCCCGCGGGGTTCTTGGATGATGCACTAAAAGCGGTGACCGGGCGAGCCCGGGAGGTAGGGGGGCTCCGACCGCC  
 CCGGAGAGGGGGCGAGGGCACGTCGCGCGCGCGCGAGGAGTGGTGTCTGCGCGGTTAGTTGCTGCGCAACCGCACAGC  
 CGCGGTGATCTCTGAAATGCGCCCTTGTGCGTGAAGACGAGCGCGGGTGGTGTGAGCCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAAAT  
 ATTTCGGTGTCTGAGGGCGCGCTGGCGCAAAATCTCTGCAAGTCTTCTGATTTGATAGGGCTATCTCGCCCATGAACTGCTC  
 GATCTTCTCTCGGAGATCTCCGCTGCGCTGCTCCAGGTGCGCGGAGGTCGTTGGAAATGCGGGCCATGAGCTGCGGAGAG  
 CGCTTGGAGCTTCTCTGCTGTTGCTGCAAGCGGCTGTAGACACCGCCCTTTCGGCATCGCGGGCGCATGACCCGAGATTGA  
 GCTCCAGTGCAGCGCAAGACCGGCTAGTTTCGACGGCGTGAAGAGGATGTTGAGGGTGTGGCGGTGTCTTCCACGAAAGA  
 AGTATAACCCCGGCTGCAAGCTGTTGATGATATCTTCCCAAGGCCCTCAAGGCCCTTCAAGGCCCTGTAAGAAGTCCAGCGGGA  
 GTTGAATAACTGGAGTGGCGCGCAGCCGGTAACTCTCTCCAGAAAGCGGATGAGCTCGGCACAGTGTCCGCGACCTCCG  
 CTCAAAGGCTACAGGGCTCTTCTTCTCTCTCTTCCATAAGGGCTTCCCTTCTTCTTCTTCCGCGGGTGGGGAG  
 GGGGACACGGCGCGCAGCACCGCGCCGAGGCGGTGACAAAGCGCTGATCTCTCCCGCGCGCAGCGCCATGGTCTCG  
 GTGACGGCGCGGCTTCTCGCGGGCGCGAGTGGAAAGCGCGCCGCTATGCTCCCGTTATGGTTGGCGGGGCTGCCATCG  
 GGCAGGGATCGCGCTACAGTGTGATCTCAACAATTTGTGTAGGTAAGTTCGCGCGCAGGGACCTGAGCGAGTCCCGCATGCC  
 GGATCGGAAACCTCTCGGAAAGGGCTCAACAGTGCACAGTCCGAAAGGTAGGCTGAGCAGCGTGGCGGGCGCGAGCGGGCGG  
 TCGGGGTTGTTTTCGGCGAGGTGCTGCTGATGATGTAATAAAGTAGGGGCTTGGAGCGGGGATGGTGCAGAGAACCAT  
 GTCTTGGGTTCGGCGCTGAATGCGAGGGGCTGGCCATGCCAGGCTTCGTTTGTACATCGGGCGAGGCTTGTAGTAGTCTT  
 GCATGAGCTTTTCTACCGGCTCTTCTTCTCTCTCTTGTGCTGCATCTCTGTGATCTATCGCTGGCGCGGGCGGGGATTTGGCC  
 TAGGTGGCGCCCTTCTTCTTCTGCTGTGAGCCCGCAAGCCCTCATCGGCTGAAAGCGGGCTAGGTGGCGCACAAACCGCTCGG  
 TAAATATGGCTGTGACCTGTGAGGGGAGACTGGAAGTCACTTGTCCCAAAAGCGGTTGATGCGCCCTGTGATGGGTAA  
 GTGAGTTGGCCATAACGGACAGTAAACGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT  
 TCAAAATAGTGTGTTGCAAGTCCCGCCAGGTTGATGTTCCACCAAAAGTGGCGGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGGCAGCT  
 AGGGTGGCGGGGCTCGGGGGCGAGATCTTCAACATAAGGCGATGATACCGTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
 GCGGTGGTGGGAGCGCGGAAAGTGGCGGACCGGGTTCAGATGTTGCGAGCGGCAAAAGTGTCTTCCATGGTTCGGGACGCTG  
 CGGTCAGGCGCGCACATCGTGTGACGCTACCCTGCAAAAGGAGAGGCTGTAAGCGGCGACTTCTCCGTGTGTTGGATAAAT  
 CGCAAGGTTATATGCGGGACACCGGGGTTGAGCCCGTATCCGGCGCTCCCGGCTGATCCATGCGGTTACCGCGGCTGTGAA  
 CCCAGGTGTGCGAGCTGACACAAAGGGGAGTGTCTTTTGGCTTCTTCCAGGCGGGCGGCTGTGCGCTAGCTTTTGGCCACT  
 GGCCGCGCGCAGGTAAGCGGTTAGGCTGGAAGCGAAAGCATAAGTGGCTGCTCCCTGTAGCGGGAGGTTATTTTCAAGGGT  
 TGAGTTCGGGACCCCGGTTGAGTCTCGACCGGGCGGACTGCGGGCAAGCGGGGTTTGGCTTCCCGCTATGCAAGACCCCGCTT  
 CAAAATCTCCGAAACAGGGAGCAGCCCTTTTTTGTCTTCCAGATGATCCCGTGTGCGGCGAGATGCGCCCTCTCAGCA  
 GCGGCAAGAGCAAGAGCAGCGGACAGATGCAAGGGCACCTCCCTCTCTACCGCGTCAAGGGGGGCGCATCCCGGGTTGACCG  
 GGCAGCAGATGGTATGCAAGCCCGCGCGCGGGCGGACTACTGGACTTGGAGGAGGGCGAGGGCTGGCGCGGTAG  
 GAGCGCCCTTCTGAGAGGTTACCAAGGGTGCAGTGAAGCGTGTACGCGTGAAGCGTACGTCGCGCGGCAAGACCTGTTTCCG  
 ACCCGAGGGGAGAGGAGCGCGGAGATGCGGGATCGAAAGTCCAGCGAGGGCGGAGCTGCGGCATGGCTGAATCGCGAGCGG  
 TTGCTGCGGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGAACCAGGATTAATCCCGCGCGCGCACACGTGGCGCGCGCGGACTGGTAACC  
 GCATACGAGCAGAGGTTGAACAGGAGATTAACCTTCAAAAAGCTTAAACAAACCGTGCCTGACGCTTGTGGCGCGCGAGGAGGT  
 GCTATAGGACTGATGATCTGTGGACTTTGTAAGCGCGCTGGAGCAAAACCAATAAGCAAGCGCTCATGGCGAGCTTTCCTTA  
 TAGTGCACACAGCAGGGACAACGAGGATTCAGGGATGCGCTGTAACATAGTAGAGCCCGAGGGCGCTGGCTGTGCTGATTTGA  
 TAAACATCTGCAAGAGCATAGTGGTGCAGAGGACGAGCTGAGCCTGGCTGCAAGGTTGGCGCCATCAACTATCCATGCTTAGCT  
 GGGCAAGTTTTACGCCCGCAAGATATACCATACCCCTTACGTTCCATAGACAAAGGAGTAAAGATGAGGGGTTTACATGCGCATG  
 GCGTGAAGGTCTTACTTGAAGGACGACCTGGGCGTTTATCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCGTGAAGGTGAGCGCGGGCGC  
 GAGCTACGCGACCGGAGGCTGATGCAAGCTGCAAAAGGGCCCTGGCTGGCAGCGGCGAGCGGCTAGAGAGGGCGAGTCTACTTT  
 GACGCGGGCGTGAAGTGGCTGGCCCAAGCGACGCGCCCTGAGAGGAGCTGGGGCGGACTGGGCTGGCGGTGGCACCCGCG  
 CGCGCTGGCAACGTCGCGGGCGTGGAGGAATAGACAGGACGATGAGTACGAGCGAGGAGCGGCGAGTACTAAGCGGTGATGTT  
 TCTGATCAGATGATGCAAGACGCAACGGACCGCGGGTGGCGCGCGCTGAGAGCCAGCGAGCTCCGCTTAACTCCAGGGACGAC  
 TGGCGCGAGGTATGAGACGCTATGTCGCTGACTGCGCGCAATCTGACGCGTTCCGGCAGCAGCGCGAGGGCAACCGGCTCTCG  
 CAAATCTGGAAGCGGTGGTCCCGCGCGCAAAACCCACGACGAGAAGGTGCTGGCGATGCTAAACCGCTGGCCGAAACAGG  
 GCCATCCGGCCGACAGGCGCGCTGGTCTACGACGCGCTGCTTACGCGCGTGGCTTACAAAGCGGCAACGTGACAGCAAC  
 CTGAGCCCTGTGGGGAGTTGCGCGAGGGCGTGGCGCAGCTGAGCGCGCGCACAGCACAGGCTGGGCTCCATGGTGGCA  
 CTAAGCCCTTCTGATGATACAGCGCGCAAGCTGCGCGGGGACAGGAGGACTACCAACTTGTGAGCGCAGTGGCGTAAATG  
 GTAGCTGAGACCCCAAAAGTGCAGGTTACAGCTGGGCGAGACTATTTTTTCCAGACCAGTACAAAGGCCCTGACAGCCGTAAC  
 CTGAGCCAGGCTTCAAAACTTGCAGGGGCTGTGGGGGTCGCGGCTCCACAGGCGACCGCGGACCGGTGTACTGCTGTGACG

도면14c

CCCAATCGCGCTGTGGTGTGCTAATAGCGCCCTTACGGACAGTGGCAGCGTGTCCCGGGACACATACCTAGGTCACTTGTGA  
 CACTGTACCGGGAGGCCATAGGTCAGGCGCATGTGGACGAGCATACTTCCAGGAGATACAAAGTGTGACGGCCGGCTGGGGCAGG  
 AGGACCGGGCAGCCTGGAGGCAACCTAAACTACCTGTGACCAACCGGCGGAGAAAGATCCCTCGTTGACAGTTTAAACAGCG  
 AGGAGGAGGCATTTTCGCTACGCTGACAGAGCGGTGAGCCTTAACTGTATGCGCAGCGGGTAACGCCAGCGTGGCGCTGGACA  
 TGACCCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTATGCCCAAAACCGGCCGTTTATCAACCGCTAATGGACTACTTGCAATCGCGCGGCC  
 CGTGAACCCCGAGTATTCAACCAATGCCATCTTGAACCCGACTGCTACCGCCCTGGTTCACACCGGGGATTCGAGGTGCCC  
 GAGGGTAAACGATGGATTCTCTGGGACGACATGACGACAGCGTGTTCGCCGCAACCGCAGACCTGTAGAGTTGCAACAGCGC  
 GAGAGGCGAGGCGGCGCTGCGAAAGGAAAGCTTCCGAGGCCAAGCAGCTGTCCGATCTAGGCGCTGCGGCCCGCGCTAGAT  
 GCTAGTAGCCATTTTCCAAGTTGATAGGGTCTTACCAGCACTGCGCACACCGCCCGCGCTGCTGGCGAGGAGGACTACCTAA  
 ACAACTGCTGTGCAAGCCGCGGCAAAAAAAGCTGCTCCGCTTCCCAACAACCGGATAGAGAGCTAGTGAGCAAGATGA  
 GTAGATGGAAGACGACAGCGCAGGAGCACAGGACGTGCGAGGCCCGGCGCCACCGCTGTCAAGGACAGCCGTCAGCGG  
 GGTCTGGTGGGAGGACGATGACTCGGAGACGAGCAGCGCTCTGGATTTGGGAGGAGTGGCAACCCGTTGCGCACTTCGC  
 CCCAGCTGGGAGAATTTTAAAAAAGATGATGCAAAATAAAAACTACCAAGGCAATGGCAGCGAGCTGGCTGGGTTT  
 CTGTATTCCTCTAGTATGGGGCGCGCGCATGTATGAGGAAGTCTCTCTCTCTACAGAGAGTGGTGGAGCGCGCCAGT  
 GGCGCGCGCTGGGTTCTCCCTTCTGCTTCCCTGAGCCCGCGTTTGTGCTCCCGGTAACCTGGCGCTACCGGGGGAGAAAC  
 AGCATCCGTTACTCTGAGTTGGCACCTTATTCGACACCCCGCTGTACTGTGGGACAAAGTCAACGGATGTGGCATCCCTGA  
 ACTACCAAGAACCCACAGCAACTTTCTGACCAAGCTTCAAAACAATGACTACAGCCCGGGGAGGCAAGCAACAGACCACTCA  
 ATCTTACGACCCTGTGGGCGCGCACTGAAACCTCTGATACCAACATGCCAAATGTGAAGGTTTCATGTTTACCAA  
 TAAGTTTAAAGGCGGGTGTATGTGTGCTCGCTGCTACTAAGGACAAACAGGTGGAGGTGAATAACGAGTGGGTGGAGTTCAGCT  
 CCCGAGGGCACTACTCCGAGACATGACCATAGACCTTATGAACAAACCGATCTGGAGCACTACTTGAAGTGGCGAGCAAA  
 CGGGGTTTGGAAAGCGACATCGGGTAAAGTTTACACCCGCAACTTACAGCTGGGTTTACCCCGTCACTGGTCTTGTGATGCT  
 GGGGTATATACAAAGCAAGCTTCCATCCGACATCTTTTGTGCGAGGATGCGGGGTGGACTTACCCACAGCCGCTGAGCACT  
 TGTTGGGCATCCGCAAGCGGCAACCTTCCAGGAGGCTTTAGGATCACTACGATGTATGGAGGGTGAATACTCCCGCACTGT  
 GGATGTGGACGCTACAGGCGAGCTTGAAGATGACACCGAACAGGGCGGGGTGGCGAGCGGCGAGCAACAGCATGGGAGCG  
 GCGCGGAAGAGAATCCACAGCGGCGAGCGCGCAATGACAGCGGTGGAGGATGAACGATATGCTTCCGCGGACACTTTG  
 CCACAGGGCTGAGGAGAAGGCGAGTGAAGGCGAAGCAGCGCGAAGCTGCCCGGCTGCGCAACCGGAGGTGAGAAAGCT  
 CAGAAAGAACCGGTGATCAAAACCTGACAGAGGACAGCAAGAAACCGAGTTACAACCTAATAAGCAATGACAGCACTTCAACCA  
 GTACCCGAGCTGTACTTGCATAACAACAGCGGCACTCAGACCGGAATCCGCTATGACCCCTGCTTTGCACTCTGACGTAAAC  
 TGGGGCTGGAGGAGGTTACTGCTGTGCGAGCAGATGATGCAAGACCCCGTACCTTCCGCTCCAGCGGCAAGTACGAACTTTC  
 CGGTGGTGGGCGCGAGCTGTCCCGGTGCACTCCAAAGAGCTTCAACAAGCAAGCGGCTTACTCCAACTATCCCGCACTTAC  
 CTCTGACCCACGTTTCAATCGCTTCCCAGAACGAGATTGGCGCGCCCGGAGCCCACTACCCAGCCAGTCAGTGAAAC  
 CTCTCTGCTCAGATACAGGACGAGGAGCTACCGTGGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTACCACTTACTGACCGCAGCG  
 CGCACTGCCCTAGTTTACAAGGCCCTGGGATAGTCTCGCGCGCTCTATCGAGCCGCACTTTTGGAGCAAGCATGTCCATCT  
 TATATCGCCAGCAATAACAGCGCTGGGGTCCGCTTCCAAAGCAAGATGTTTGGCGGGCAAGAAGCGCTCCGACCAACACCC  
 AGTGGCGTGGCGGCGCACTACAGCGCCACCGCGCACAACAGCGCGGCACTGGGCGCAACCGCTGATGACGCAATCGA  
 CGCGGCTGAGGAGGAGCGGCAACTACAGCGCCAGCGCGGAGCGGAGCTAGTCCAGCTGAGCGGCGCAATTCAGACCGCTGGTGGCGG  
 AGCCCGCGCTATGCTAAAATGAAAGAGAGCGGCGGAGCGGCTAGCAGCTGCCACCGCGCGCAACCGGCACTGGCGCAACCGCG  
 GCGCGCGCTCGCTTAAACCGCGAGCTGCGACCGCGGCGGAGCGCGGCGCTGCGCGCGCTCGAAGGCTGGCGCGGCTATTGTAC  
 TGTGGCCCGAGTCCAGGCGAGCGAGCGCGCGCAGAGCGCGGCTTATTGCTATGACTAGGTCGAGGGGCGCAAGCTGTA  
 TTGGGTGGCGACTCGGTTAGCGGCTGCGCGTGGCGCACCOCGCGCGCGCAACTAGATTCGAAAGAAAAAATCTTAGAC  
 TCGTACTGTTGATGTATCCAGCGCGCGCGGCGCGCAAGAGCTATGTCCAGCGCAAAATCAAGAAAGAGAGTCCAGGTCATC  
 CGCGCGGAGATCTATGGCCCCGAAAGAAAGGAGAGGAGCTTACAAGCCCGAAAGCTAAAGCGGGTCAAAAGAAAAGAAAG  
 ATGATGATGATGAACCTTGAACGACGAGGTTGAAACTGTGTGACGCTACCGCGCGCGGCGGAGCGGTCAGTGGAAAGGTCGACGCTAA  
 AAGCTGTTTGGCGCGGCGCACCGCTGCTTTACCGCGGCTGAGCGCTCCACCGCACTACAAGCGCGTGTATGATGAGGTGTA  
 CGGCGACGAGGACTGCTTGAAGCGGCAACGAGCGCTCGGGAGTTTTCCTACGAAAGCGGCAATAGGACATGCTGGCGTTGCC  
 GCTGGACGAGGGCAACCAACACTAGCTTAAAGCCGTAACACTGCAAGAGTGTGCCCGCGCTTGACCGCTCCGAAAGAAAAGCG  
 CGGCTAAAGCGGAGTCTGTGACTTTGGCACCCACCGCTGCACTGTATGTTGACCAAGCGGCAAGGACTGGAAGATGTCTTGGAAA  
 AATGACCGTGGAACTCGGCTGGAGCCGAGGTCCGCTGCGGCGCAATCAAGAGGTTGGCGCGGGGACTGGCGTGCAGACCGTGG  
 ACCTTACAGATACCACTACAGTACAGCACTTTGCCACCGCACAGAGGCTTGGAGACACAACGTCGCCCGTTGCTCAGCGG  
 TGGCGGATGCGCGGCTGAGCGGCTGCTGCGCGCGCTCCAAAGACTTACGGAGGTTGCAACCGGACCGCTGGATGTTTCCGCTTTC  
 ACCCCCGCGCGCGCGGCTGCGCGGCTGCGCGCGGCGGCTGCGCGCGGCTACTCGGCAATATGCTTACATCTTCCATTCGCGCT  
 ACCCGCGCTATCTGGCTACACTACCGCCGAGAAAGACGAGCAACTACCGGCGCGCAACCACTGGAACCCCGCGCGCGCT  
 CGCGCTGCCAGCCGCTGCTGGCCGATTTCCGTTGCGCAGGTTGGCTGCGGAAGGAGGACCGCTGGTGCACAGCGCGG  
 TCCACCCAGCATGCTTAAAAGCGGTCTTGTGTTTTCGAGATATGGCCCTACCTGGCGCTCCGTTCCCGGTGCGCGGATTC  
 CCGGAGAAATGCAACGCTAGGAGGCGCATGGCCGGCCAGCGCTGAGGGCGCATGCTGCTGCGCACACCAGCGCGCGCGGCG  
 CGTGCACCGCTGCTGCGCGCGGATTCCTGCCCCCTTATTCCACTGATCGCGCGCGGATTTGGCGCGTGGCGGAAATTCGATCC  
 GTGGCTTGCAGCGCAGAGCAGCTGATTAACAAAGTTGATGTTGAAATAAATAAAAAGTCTGGACTTCACTGCTCGCT  
 GGTCTGTAACCTATTTTGTAGAAATGGAAGACATCAACTTTGGCTCTTGGCCCGCGCACAGCGCTCGCGCCCTTACATGGGAAACTGG  
 CAAGATATCGGCACCGCAATATGAGCGGTGGCGCTTCACTGGGCTCGCTGTTGAGCGGCAATAAAAAATTCGGTTCCACCGTTA  
 AGAACTATGCGAGCAAGCGCTGGAACAGAGCAGCACAGGCCAGATGCTGAGGGATAAGTTGAAAGAGCAAAATTTCAAACAAAAGGTG  
 GTAGATGGCTGGCTTGGCTTGGCATAGCGGGGTGGTGGACCTGGCCAAACAGCGAGTGCAAAATAAGATTAACAGTAAAGCTGTATGCC  
 CGCCCTCCGCTAGAGGAGACTCCACCGCGCTGGAGACAGTGTCTCCAGAGGGGCTGGCGAAAGCGCTCGCGCGCGGAGAGGAA  
 GAAACTCGGTGACGCAATAGACGAGGCTCCCTGCTAGCAGGAGGCACTAAAGCAAGGCTGCCACCCAGCCCTCCATTCGCGGCC  
 ATGGCTACCGGAGTGTGGGCGAGCACACACCGCTAACGCTGGACTGCTCCCGCGCACACCAAGCAAAACCTGTGCTGCA  
 GGCCGACCGCGCTGTTGTAACCGCTAGCGCGCGCTCCCTGCGCGCGCGCGGCGGCGGCTGCGGATGTTGCGCGCGTAGCCA  
 GTGGCAACTGGCAAGCAGACTGAACAGCATCTGGGCTGGGGGTGCAATCCCTGAAGCGCGGAGGATGCTTCTGAAATGCTAAG  
 TGTGATGTGTGCTATGTATGCTTCCATGTCGCGCGCAGAGGAGTGTGAGCGCGCGCGCGCGCTTCCAAAGATGCTACCCTT  
 CGATGATGCGCGAGTGTCTTACATGCACATCTCGGGCCAGGAGCGCTCGGAGTACCTGAGCCCGGGGTGGTGGAGTTTGGCGCG  
 CACCGAGAGCTTCAAGCTGAAATACAAAGTTTGAAGAACCCCGGCTGCGCGCTACGACGACGTGACACAGCGCTCCAGCG  
 TTTGAGCGTGGGTTTACTCCCTGTGGACCGTGAAGGATACTGCTACTGCTACAAGCGCGGTTCAACCTAGCTGGGTGATAACCGT  
 GTGCTGGACATGGCTTCCAGCTACTTTGACATCCCGCGCTGCTGAGCAGGCGGCTACTTTTAAAGCCCTACTTGGCACTGCTTACA  
 AGCGGCTGGCTCCCAAGGGTGGCCAAATCTTGGCAATGGGATGAAGCTGCTACTGCTTTGAAATAAACCTAGAAGAAAGGAGC  
 ATGACAACGAAAGCAAGTACAGCAGCAAGCTGAGCAGCAAAAAAAGCTACTTATTGGGCGAGCGCTTACTTGGTATAAATATTA  
 CAAAGGAGGTATTCAAATAGGTGTGGAAGTCAACACCTAATAATGCGGATAAACATTTCAACCTGAACTCAAATAGGAAT  
 CTCAGTGTACGAAACTGAAATTAATCATGCACTGGGAGTCTTAAAAGACTACCCCAATGAAACCATGTTACGGTTCATATGCA  
 AAAACCCACAAATGAAATGGAGGGCAAGGCACTTCTGTAAAGCAACAAATGGAAGCTAGAAAGTCAAAGTGAAGTAAATTTT  
 TCTCAACTGAGGCGAGCCGAGGCAATGGTGTAACTTACTTAAAGTGTATTTGACAGTGAAGATGTAGATATAGAAACCC  
 AGACACTATATTTTACATGCTTATTTAAGGAAAGTAACTACAGAACTAATGGGCGCAACATCTATGCCCAACAGGCTAAT  
 TACATGCTTTTAGCGCAATTTATTGTCTAATGTTAACACAGCAGCGGTAATATGGGTGCTTGGCGGGCCAGCATCGCACTT

도면14d

GAATGCTGTTGTAGATTGCAAGACAGA AACACAGAGCTTTCATACCAGCTTTTGCTTGATTCACATTTGGTGATGAAACCAGGTACTTTT  
CTATGTGGAAATCAGGCTGTGTAGACAGCTATGATCCAGATGTTAGAAATTTGAAATCATGGAACTGAAAGATGAACTTCCAAATTA  
CTTTCCACTGGGAGGTGTGATTAATACAGAGACTCTTACC AAGGTAAAAACCTAAAAACAGGTAGGAAAAATGGATGGAAAAAAGATG  
TACAGAATTTTCAGATAAAAAAGAAATAGAGTTGGAAATAATTTTGGCCATGGAAATCAATCTAAATGCAACCTGTGGGAAAAATTT  
CTGTACTCCAACATAGCGCTGTATTTCGCCGACAAGCTAAAAGTACAGTCTTCCAACGTAAAAATTTCTGATAACCCAAACACCTACG  
ACTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCTCCCGGGTGTAGTGGACTGTACATTAACCTGGAGCAGCGTGGTCCCTTGACTATATGGACAA  
CGTCAACCCATTAACACCACCGCAATGTCTGCGCTGCGCTACCCTCAATGTTGCTGGCAATGGTCGCTATGTCCTTTCACATCC  
AGGTGCTCAGAAGTCTTGTCCATTA AAAACCTCTCTCTCCGCGGGCTACACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTTAA  
CATGGTTCTGCAAGCTCCCAGGAAATGACCTAAGGGTTGACGGAGCCAGCATTAAAGTTGATAGCATTTGCCCTTACGCCACCTTC  
TTCCCAATGGCCCAACACCCGCTCCACGCTTAGGGCCATGTCTAGAAACGACACCAACGACCAGTCTTTAACGACTATCTCTCCG  
CCGCCAACATGCTTACCCTATACC CGCAACCGCTACCAACGTGCCATATCCATCCCTCCCGCAACTGGGCGCTTTCCGGGCTG  
GGCTTCACGCCTTAAGACTAAGGAAACCCATCACTGGGCTGGGGTACGACCTTATTACACCTACTCTGGCTATACCTCTACC  
TAGATGGAACTTTTACCTCAACCACTTTAAGAAGGTGGCCATTACCTTTGACTTTCTGTGACTGCTGGCTGGCAATGACCGCTG  
CTTACCCTCAACGAGTTGAATAAAGCGTCAAGTTGACGGGGAGGGTTAACACCTGGCCAGTGAACATGACCAAAAGACTGGTTC  
TGGTACAAATGCTAGCTAACTACAAGATTGGCTACCAGGGCTTCTATATCCAGAGAGCTACAAGGACCGCATGTACTCTCTTTAG  
AACTTCCAGCCATGAGCGTCAAGTGGTGGATGATACTAAATAACAAGGACTACCAACAGGTGGCCATCTACCAACACACAA  
CTGTGATTGTTGGCTTGTCCCTTGTCCCACTCCGCGGAGGACAGGGCTACCTGTCTACTTCCCTATCCGCTTATAGGCAAGACCG  
CAGTTGACAGCATACCAGAAAAGTFTCTTGGGATCGACCTTTGGCGCATCCATTTCCAGTAACTTATGTCATGGGGCA  
CTCAGACCTGGCCAAAACCTTCTCTACGCCACTCCGCGCAGCGTAGACATGACTTTGAGGTGGATCCATGGACGAGCCCA  
CCCTCTTTAATGTTTTGTGTAAGTCTTTGACGTGTCTGCTGCACCGCCGCAACCGCGCTCATCGAAAACCGTGTACTGCGCAG  
CCCTCTCCGCGCGCAACCGCAACATAAAGAAGCAAGCAACATAACAACAGCTGGCCGCTAGGGCTCCAGTGGACGAACTGA  
AAGCCATTTGCAAGATCTTTGGTTGGGCTATATTTTTGGGCACTTATGACAGCGCTTTCCAGCTTTGTTCTCCACACAAGCTC  
CTCGCGCATAGTCAATACCGCGCGCTGGAGACTGGGGCGTCACTGATGGCTTTGCCGGAACCGCACTCAAAAACATGTC  
TACCTCTTTGAGCCCTTGGCTTTGTGACAGGACTCAAGCAGGTTACCAGTTGAGTACGAGTCACTCTGGCGGTAGCGCCAT  
TGTCTTCTCCCGACCGCTGTATAACGCTGGAAAAGTCCACCCAAAGCGTACAGGGGCCAACTCGGCCCTGTGGACTATTCTGC  
TGCATGTTTCTCCACGCTTTGCCACTGGCCCAAACTCCATGGATCACACCCACCTATGAACTTATTACC GGGTACCACAACTC  
CATGCTCAACAGTCCCAGTACAGCCACCTTGGCTCGCAACAGGAAACAGCTCTACAGTCTCTGGAGCGCCACTCGCCACTTC  
CGCAGCCACAGTGGCTTAGGATAGGAGCCACTTCTTTTTGTCACTTGAAAAACATGAAAAATAATGACTAGAGACACTTTCAATA  
AAGGCAATGCTTTAATTTGTACTCTCTGGGTGATTATTACCCCACTTGGCTGCGCCCTTTAAAAATCAAAAGGGTCTGTC  
CGCGCATCGCTATGGCCACTGGCAGGACACGTTGCGATACTGGTGTATTAGTCTCCACTTAACTCAGGCACAACCATCCGCGCA  
GCTCGGTGAAGTTTACTCCAGGCTGGCACCATCAACCAAGCGTATTAGCAGGTCGGGCGCCGATCTTTGAAGTCGAGTGGG  
GCTCCGCTGGCGCGCGGAGTTGCGATACACAGGGTTGACACTGGAACTATCAGCGCGGGTGGTGCACGCTGGCCAGCAC  
GCTCTTTCGGAGATCAGATCCCGCTCAGGCTCTCCCGTGTCTCAGGGCAACAGGAGTCAACTTTGGTATGCTCTCCAAAAAG  
GGCGGTGCCAGGCTTTGAGTTGCACTCGCACCGTGTGGCATCAAAAAGTTCAGCGTGGCCGCTGGGGCTTAGGATACAGCGCT  
GCATAAAAAGCTTGTATGCTTAAAAAGCCTTGAGCCTTTGGCTTCAGAGAAACATCGCCCAAGACTGGCGGAAACTGATT  
GGCGGACAGCCCGGCTGGTGCAGCTGAGACCTTGGCTGGGTTGAGATCTGCACCAATTCGGCCCAACCGGCTTCTCAGCATC  
TTGGCTTGTAGACTGCTCTTCAAGCGCCCTCCCGTTCCTCGCTGCACATCCATTTCAATCAGTGTCTTATTTATCATATG  
CTTCCGTTAGACACTTAACTGCTCCTGATTCAGCGCTCAGCGGAGCGGTGCAAGCAACCGCGCAGCGGCTGGCTGTGATGCTGTG  
TCACCTTCAAAAGCCTGAGGTCAGGCTGCAGGAACTCGCCCACTCATCTGCACAAAAGTCTTTGCTGGTGAAGGTCAGTGC  
CCCGGCTCTCTCGCTTCCACTGCTGCAATCGCGCCGAGAGCTTCCACTTGGTCAAGGCAATGTTGAAGTTCCGCTTTAGAT  
CGTTATCCACGTGTACTGTCCATCAGCGCCCGCGGAGCTTCCATGCCCTTCTCCACGCAAGCATCGGCACTCAGCGGGT  
CATCACCCTAATTACTTCCGCTTCTGCTGGCTCTTCTCTCTCTTCTCGTCCGCATACCAGCGCACTGGGCTGTCTTCAATCA  
CCCGCCACTGTGGCTTACTCTTTTGCATGCTGATTAGCACCGGTTGGTGTCTGTAACCACCAATTTGAGCGCCACATCTTCT  
TTCTCTCTCGCTGCCAGATTAACCTGTGTGATGGCGGGCTCGGGCTGGGAGAAAGGCGCTTTTCTCTCTTTGGCGCAATG  
CCAAATTCGCGCGCGGAGTTCGATGGCCCGGGCTGGGTGTCGCGGCACAGCGCTCTTGTATGAGCTTCTCTCTCGGACT  
CGATACCGCCCTATCCGCTTTTTGGGGGGCGCGGGGAGGCGGGCGGACGCGGGGAGCAGCAGCTCCATGGTTGGGG  
GACGTCCGCGCGCAGCGCTCGGGCTGGGGTGTCTCGGCTCTCTCTTCCGACTGGCCATTTCCCTCTCATAGGCAAGAAA  
AAGATCATGGAGTACTGTCAGAAAGAGGACAGCTCAACCGCCCTCTGAGTTCGCCACCACCGCTCCACCGATGGCCCAACGGC  
CTACCACCTTCCCGCTGAGGCACCCCGCTTGAAGAGGGAAGTGTATTACGAGCAGGACCCAGGTTTTGAAGCGAAGACGAC  
GAGGACCGCTAGTACCAACAGAGGATAAAAAAGCAAGACCAGGCAACCGCAGAGGCAACAGGAAACAAGTGGCGGGGGGACG  
AAAGGCAATGGCACTACCTAGATGTGGGAGACGACGTGTTGAAGCATCTGCAGGCAGTCCGCCAATATCTGCGACGCTTTC  
AAGAGCGCAGCGATGTGCCCTCGCCATAGCGGATGTCAGCCTTGGCTACGACGCCACCTATTCTCACCGCGCTACCCCCAAACG  
CCAAGAAAACGGCCATGCGAGCCCAACCCCGCTCAACTTCTACCCCGTATTTGCCGTGCGCAGAGGTTGCTGCCACTATCACAT  
TTTTTCCAAAACCTGCAAGATACCCCTATCTCCGCTGCCAACCAGCGCAGCGAGCGGACAAGCAGCTGGCCCTGCGCGAGGGCGCTG  
TACCTGATACTCGCTGCTCAACGAAGTGCAAAAAATCTTTGAGGGTCTTGGACGCGACGAGAAGCGCGGGCAACGCTCTGCAAC  
AGGAAAACAGCGAAATGAAAGTCACTCTGGAAGTTGGTGAACCTGAGGGTGAACAGCGCGCTAGCCCTACTAAAACGCAAG  
ATCGAGGTCAACCCACTTTGCTTACC CGCACTTAACTACC CCCC AAGGTGATGAGCAGTCAATGAGTGAAGTGAATGCTGGCCGCTG  
CGCAGCCCTGGAGAGGGATGCAAAATTTGCAAGAACAAACAGAGGAGGCTACCCGCAAGTTGGCGACGAGCAGTGGCGCTGG  
CTTCAAACCGCGAGCGCTGCCACTTGGAGGAGCGACGCAAACTAATGATGGCCGAGTGTCTGTTACCCTGGAGCTTGAAGTGAATG  
CAGCGGTTCTTGTGACCGGAGATGCAAGCAAGCTAGAGAAACATGGACTACACTTTGCAAGGGCTAGTACGCCAGGCTTAC  
GCAAGATCTCCAAAGCTGGAGCTCTGCAACTTGGTCTCTACTTTGGAATTTGACGAAAACCGCTTTGGGCAAAAGCTGCTTCAATC  
CACGCTCAAGGGCGAGCGCGCCGACTACGTCCGCTGCTTACTTATTCTATGTCTACCTGGCAGACGGCCATGGGGCTT  
TGCCAGCAGTGTGGAGGAGTGC AACTCAAGGAGCTGCAAAAACCTGCTAAAGCAAAACTTGAAGGACTATGGACGGCTTCAAC  
GAGCGCTCGTGGCCGCGCACCTGGCGGACATCTTTCCCGCAACCGCTGCTTAAAACCTGCAACAGGCTGCCAGACTTACCA  
GTC AAGCATGTGCAAGACTTTAGAACTTATCTAGAGCGCTCAGGAATCTTGC CGCCACCTGCTGTGACTTCTAGCGACTTT  
GTGCCATTAAGTACCGCAAGTCCCTCCCGCTTTGGGGCCACTGCTACTTCTGCAAGTCCACTTGGCTAGCTTGGCTAGCTTGA  
CATATGGAAGACGTGAGCGGTGACGGTCTACTGGAGTGTCTACTGTCTGCAACCTATGACCCCGCAGCGCTCCCTGTTGCAAT  
TCGCAGCTGCTTAAAGCAAGTCAAAATTAACGTTACTTTGAGCTGCAAGGTCCTCGCTGACGAAAGTTCGCGGGCTCGGGGTGA  
AACTACTCCGGGCTGTGACGTGGCTTACTTTCGCAAAATTTGACTGAGGACTACCACGCCACGAGATTAGTTTACGAAAGA  
CAAATCCCGCCGCAAAATGCGGAGCTTACCCTTGCCTATTACCAGGGCCACATTTCTGGCCAAATGCAAGCATCAACAAGGCC  
CGCCAGAGTTTCTGCTACGAAAAGGACGGGGGTTTACTTGGACCCCAAGTCCCGCGAGGAGCTCAACCCAAATCCCCCGCGCGG  
CAGCCCTATCAGCAGCAGCGCGGGCCCTTGTCTCCAGGATGGCACCCAAAAGAAAGTGGAGCTGCCCGCGCAACCCACGGACGA  
GGAGAAATCTGGGACAGTCAAGCAGAGGAGGTTTGGACGAGGAGGAGGACATGATGGAAGACTGGGAGAGCTAGACGAG  
GAAGTTCCGAGGTGCAAGAGTCTCAGACGAAACACCGTCACTCCGCTGCTTCCCTGCGCGCCAGAAATCGGCAACC  
GGTTCAGATGGCTACAACCTCCGCTCTCAGGCGCCCGCGCACTGCGCTTCCCGACCCAACCTGATAGTGGACACCCTTGAA  
CCAGGGCGGTAAGTCCAAGCAGCGCGCGCTTGGCCAAAGAGCAACAACAGCGCCAAAGGTACCGCTATGGCGGGCAACAAG  
AACGCCATAGTGTCTGCTTCAAGACTGTGGGGCAACATCTCTTCCGCGCGCTTTCTCTACTACATCAGCGGTGGCTTCC  
CCGTAACATCTGCTTACTACCTACTCTACAGCCATACTGCACCGCGGACGGCAGCGGACGCAACAGCAGCGGCAAC  
AGAAGCAAAAGGACCGGATAGCAAGACTGTACAAAGCCAAAGAAATCCACAGCGCGGACGACGAGGAGGAGCGCTGCGT

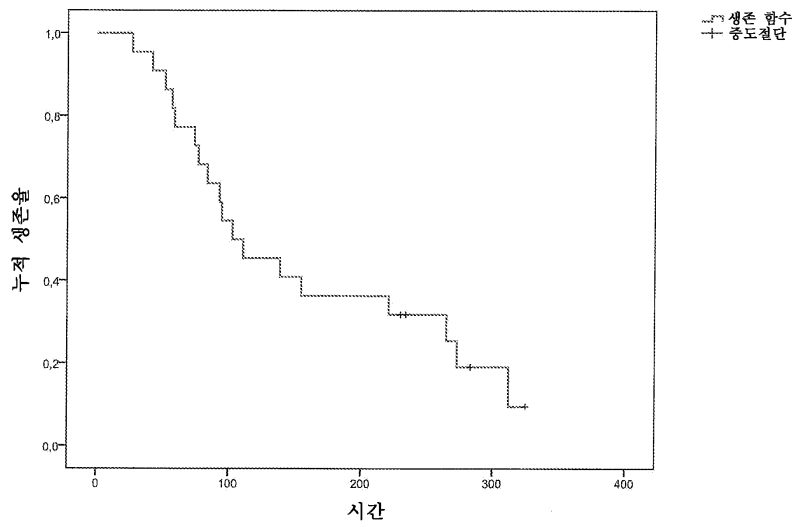
도면14e

CTGGCGCCCAACGAACCCGTATCGACCOCGAGCTTAGAAACAGGATTTTTCCCACCTGTGTATGCTATATTTAACAGAGCAGGGGCC  
AAGAAACAAGAGCTGAAAATAAAAACAGGCTTCTGGCAGTCCCTCACCAGCAGCTGCTGTATACAAAAGCGAAAGTACAGCTTCGGC  
GCACGCTGGAAGCAGCCGAGGGCTCTCTTGACTAATACTGCGCGCTGACTCTTAAAGGACTAGTTTTCGGCCCTTTTCAAAATTAAGC  
CGGAAAACACTACGCTATCTCCAGCGGCCACACCCGGCCGCGACCTGTGCTGACGGCCATTAAGAGCAAGGAAATTCACAGCCGCTAC  
ATGTGGAGTTACCGCCCAAAATGGGACTTGGCGCTGGAGCTGCCAAGACTACTCAACCCGAATAAACAATGAGCGCGGGACCC  
CACATGATATCCCGGGTCAACGGAAATCCCGGCCACCAGAAACCGAATTCCTTGGAAACAGGGCGGTATACCACACACCTCGTAATA  
ACCTTAATCCCGGTAGTTGGCCCTGCCCTGGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCACCACCTGTTGACTTCCAGAGACGCCAGCCAGGC  
CGAAGTTCAGATGACTAAGTGGGGCAGCTTGGGGCGGCTTTCGTCACAGGGTGGCGTCCCGGGGAGGGTAAACTACCTACCT  
GACAATCAGAGGGCGAGGATTCAGCTCAACGACGAGTGGTGGAGCTCTCCGCTTGGCTCCGCTCCGGACGGGACATTTACAGATCGGC  
GGCGCGGGCTCTGATTCACGCCCTGTCAGGCAATCCTAACCTGACAGACTGCTGCTGAGCCGCGCTGGAGGCAATTGGAA  
CTCTGCAATTTATGAGGAGTTTGGCCACTGGTCTACTTTAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGCCACTATCCGGATCAATTTATTCCTA  
ACTTTGAGCGGGTAAAGGACTCGGGGATGGTACGACTGAAATGTTAAAGTGGAGAGGAGAGCAACTGGCGCTGAAACACCTGGTCC  
ACTGTGGCCGCAACAAGGACTCGGGGATGGTACGACTGAAATGTTAAAGTGGAGAGGAGAGCAACTGGCGCTGAAACACCTGGTCC  
CGCGCTCGGCTTACCAGCAGGGAGGCTTGGCTGAGCTGATTTGGGAGTTTACCAGCGCCCTGCTAGTTGAGCGGGACAGG  
GGACCTCGGTTCTACTGTGATTTGCAACTGTCTAACCCCTGGATACATCAAGACTTTGTTGCCACTCTGTGCTGAGTATAATAA  
ATACAGAAATTAATAATATCTGGGCTCTATCGCATCTCTGTAAGCCACCCGCTTACCAGCCCAAGCAAAACAGGCGAACCCT  
ACCTGGACTTTTAACACTCTCCCTCTGTGATTTACAACAGTTTCAACCCAGAGCGAGTGAGTCTACGAGAGAACCCTTCCGAGCTCA  
GCTACTCATCAGAAAACACCCCTCTTACCCTGCCGGGAACGTAC<sup>2</sup>ATGTGGCTGCAGAGCTTGTCTTGGGCCTGTGGC  
CTGCAGCTCTTGCACCCGCGCTCCGCCAGCCGACGACGACGCTGGGAGCATGTAAATGCCATCCAGGAGGGCCGGGCTCTC  
GTAAACCTGAGTAGAGACACTCGTGTGTGATGAATGAAAACAGTAGAAGTCACTCAGAAATGTTTGTACCTCCAGGAGCGGACTTGC  
CTACAGAGCCCGCTGGAGGTGTACAGCAGCGGCTCGCGGGGACGCTCACCAGGCTCAAGGGCCCTTGCACCATGATGCCAGCCAC  
TACAGAGCAGCTGCGCTCAACCCCGGAAACTTCTGTGCAACCCAGACTATCACCCTTTGAAAGTTTCAAAGGAACTTGAAGGACT  
TTCTGCTTGTCTCCCTTTGACTGTGGGAGCCAGTCCAGGAGTGA<sup>2</sup>AAATTGACTCTATGTGGGATATGCTCCAGCGCTACAACCTTG  
AAGTCAAGGCTCTGGATGCTAGCATCTGACTTTGGCCAGCCTGTCCCGGGATTTGTTCCAGTCCAACACAGCGACCCACCTTA  
ACAGAGATGACCAACACAAACAGCGCGCCGCTACCGGACTTACATCTACCACAAAATACACCCAAAGTTTCTGCTTTGTCAATA  
ACTGGGATAACTTGGGCTTGGTGGTTTCTTCCATAGCCGTTATGTTGATGCTTTATTATATGTGGCTACTGTGCTCAAGCCG  
AAACCGCGCCAGCCACCTTCTATAGTCCATCATTTGTGTACACCCAAACAATGATGGAA<sup>2</sup>TCCATAGATTGGACGGACTGAAAC  
ATGTCTTTTCTTACAGTATGATATAATAGAGACTGATTTCTCAGATTTTATATTTACTGACCTTGTGGCTTTTGTGGCTGCTC  
CACATTTGGCTCGGTTTCTACATCGAAGTAGACTGATTCAGCTTACAGCTTCAAGTCTATTTGCTTACAGGATTTGTACCCCTACGCTCA  
TCTGCAGCTCATCTGACTGATCCGCTTTATCCAGTGCATTGACTGGCTGTGTGGCTTGTGCATATCTCAGACACCATCCGCG  
TACAGGACAGGACTATAGCTGAGCTTCTAGAAATTTAAATATGAAATTTACTGTGACTTTCTGCTGATTTATGCAACCTATCTG  
CGTTTTGTTCGGCAGCTCAAGCTTCCAAAGTATATCTATGACAGATTTACTGATGAGTATGGAATATTCGAAGTTGCTACAAAGAA  
AAGCGATCTTCCGAGGCTGGTATATGCAATCACTCTGTTATGTGGTTCGACAGTACCATCTTACGCCCTAGCTATATACCTTACT  
TGACATTTGGCTGAAACCAATAGACTGATGATAAGCAACCCCAACTTCCCGGGCCGCTATGCTTCCACTGCAACAAAGTTTGTGGCG  
GGCTTTGTCAGCCATAGCCCTCGCCCACTTCTCCACCCCACTGAAATAGCTACTTTAATCAACAGGAGGAGTACTGAC  
ACCTAGATCTAGAAATGGACCGAAATTTACAGAGCAGCGCTGCTAGAAGACGAGGCGAGGCGAAGCCGAGCAACAGCCGATGAA  
TCAAGAGCTCAAGACATGGTTAAGTCTGACACAGGCAAAAGGGGTATCTTTGTCTGGTAAAGCAGCCAAAGTCACTACGACAGT  
AATACCACCGGACACCCCTTAGCTCAAGTTGCCAACCAGCTCAGAAATGGTGGCTATGGTGGGAGAAAGCCCATTAACATA  
ACTCAGCACTCGGTAGAAACCGAAGGCTGCAATCACTACCTTGTCAAGGACTGAGGATCTGTCACCCCTTATTAAGACCTGTGGC  
GCTCAAGAGTCTTATCCCTTAACATATAAAAAAATAAATAAGCATCACTTATAAATCAGTTAGCAAAATTTCTGTCCAGTTT  
ATTCAGCAGCACCCTCTCGCCCTCCAGCTCTGGTATTGAGCTTCTCTCCGCTGCAAAATTTCTCCACAATCTAAATGGAATGT  
CAGTTTCCTGTTCTCTGCATCCGACCCACTATCTCATGTGTTGGCAGATGAAGCGCGCAAGACCCTGTAAGATACCTTCAAC  
CCCGTATCCATATGACACGGAAACCGGCTTCCCAACTGTGCTTTTTCATCTCCCTTGTATCCCCCAATGGGTTTCAAGAGAG  
TCCCCCTGGGTAACCTCTTTGGCTTATCCGAACCTTAGTACTTCCAAATGGCATGCTTGGCTCAAAATGGGCAACGGCTCTCTC  
TGGACAGGCGGCAACCTTACCTCCCAAAATGAACTAACTGAGGCTGAGGCCACTTCAAAAAACCAAGTCAAAATAACATAAGGAA  
TATCTGCAACCCCTACAGTTACTCAGAGCCCTAACTGTTGGTCCCGCGCACCTTAAATGTCGCGGGCAACACTACCTACCATGCA  
ATCACAGGCGCGCTAACCGTGCACGACTCAAACTTAGCATTGCCAACCAGGACCCCTCACAGTGTCAAGAGAAAGCTAGCCCT  
GCAAACTCAGGCCCCCTACACCACCGATAGCAGTACCCTACTATCACTGCTCACCCCTTAACTACTGCCACTGGTAGCTTGG  
GCATTTGACTTGAAAGAGCCCATTTATACAAAATGGAAAACTAGGACTAAAGTACGGGCTCTTTGCTATGTAACAGACGACTAA  
ACACTTTGACCGTACCACTGCTCCAGGTTGACTAATTAATAACTTCTTGCAAACTAAAGTTACTGGAGCCTTGGGTTTGTATCA  
CAAGCAATATGCAACTTAAATGATGACAGGACTAAGGATTGATTCTCAAAACAGACGCTTATACCTTATGTTGTTATCCGTTT  
ATGCTCAAAACCACTAAATCTAAGACTAGGACAGGGCCCTTTTATAAACTCAGCCCAACTTGGATATTAACACAACAAAGG  
CCTTTACTTGTGTTACAGCTCAACACAGCTTCCAAAAAGCTTGGGTTAACCTAAGCAGTCCAAAGGGTGTGTTGTTGAGCTACAGCC  
ATAGCAATTAATGACGAGGATGGGCTGAAATTTGTTTACCTAAATGACCAAAACAAATCCCTTCAAAACAAAATTTGGCCATGGCC  
TAGAATTTGATTCAACAAGGCTTGGTCTTAAACTAGGAACTGGCTTATGTTTACAGCAGCAGGCTGCCATTACAGTAGGAAACAA  
AAATAATGATAAGTAACTTGGACAGGCTCAAAACAGGACCACTGCTAATTAATACGGGAAICAAAACCCAGATAGCAAACTAAC  
TTTTACTTTGTA<sup>2</sup>AAATGGAGGAATGTTAATGGATATGTAACGCTAATGGGAGCTTACGACTTCTTAAACAGTATGAACTAAATACAGCAACC  
CTCCATTAATGAGACTATCTTGTGACCTGCTCATATATCCAGACTCTTCTTAAACAGATCTGAACTAAATACAGCAACC  
GCTGACTTATGTCAGAGGTTTATGCCAAGTACTACAGCTTCCATTTGCTTCTTATGCGGGCAACATATGTAATGAAATTAATTTGGT  
CAATGCTACTCAAAAGCAAGCTAGGTCCTTTTCGGTTGGAGTTACTGTTATGCTTATAAAGCCTGCCAGATAGTGCACATCTCTATGT  
TATGACTTTTATGTCCTTGAATGCTGTGTAGCTCAGAACTACTAGCCACCCCTCAAACTCCCACTTTACTTTTCTAATATGAGAG  
AGATGCTAATAACTCTAAAGAACTGTTGTGTTATGTTTCAACGTTTATTTTCAATGCAAGAAATTTTCAAGTCAATTTTCACTCA  
GTAGTATAGCCCAACACCACATAGCTTATACAGACTACCGTACCTTAAATCAAACTACAGAAACCCTAGTATTAACCTGCCACCTCC  
CTCCAAACACAGAGCTCAACAGCTCTTCTCCCGCTGGCTTAAAGAGCATCATATCATGGTAAACAGACATATTTTATGGTGT  
ATATTCACACGGTTTCTGTCGAGCCAAAGCCTTCAAAAGTATTAATAAACTCCCGGGGAGCTCACTTAAAGTCAATGTCGCTGT  
CCAGCTGTGAGCCACAGCTGCTGTGTTGCCAATTTGCGGTTGCTTAAACGGCGGCAAGGAGAAAGTCCAGCTCACATGGGGGAGAG  
CATTAATGTCATCAGGATAGGGCGGTTGGTGTGAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCGCGCTCCGCTCAGAGGAATACA  
ACATGGCAGGTGCTCTCAGCGATGATTCGACCCGCGCAGCATAAGGCGCTTGTCTCCGGGCAAGCAGACTGATCTCA  
CTTAAATCAGCACAGTATGTCAGCAGCAGGACCAAAATTTGTTCAAAATCCCAAGTGAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCG  
GGACACAGAAACCACTGCGCCTATACCCACAGCGAGTATTAAGTGGCGACCCCTCAAAACAGCTGACATAAACACT  
ACCTCTTTGGCATGTTTAAATCACCACCTCCCGGTACCATATAAACCCTTGATTAACACTGGCGCATCCACCACCTAAACCA  
GCTGGCCAAAACCTGCGCCGCGGNTATCACTCGCCAGGAAACCGGACTTGGCAATGACAAAGTGGAGCCAGGACTCGTAAC  
CATGGATCATATGCTGCTATGATATCAATGTTGGCACAAACAGGACACAGTGCATACACTTCTCAGGATCAACAGCTCCTCCG  
CGTTAGAACCATATCCAGGGACAACTTCCGTAACAGCTGAAATCCACACTGAGGGAAGAGACTTCGACAGTAACTACAGTTG  
TGCATTTGCAAGTGTACTTTGGCGCAGCAGGATGATCTTCCAGTATGGTAGCGGGTCTTGTCTCAAAGGAGGTAGACGAT  
CCCTACTGTACGGAGTGGCCGAGACAAACGAGATCTGTGCTGATGCTCACGCAATGGAAATGGAAAGCCGAGCTAGTCAATTTCC  
TGAAGCAAAACAGGCTGGGCTGACAAACAGATCTGCTCCGGTCTCCCGCTTGAATGCTCTGTATGTTGATGATAT  
CCACTCTCAAAAGCATCCAGCGCCGCTCCAGCTTCCGTTCTATGTAACCTCTTACGCGCCGCTCCCTGTAACTCAACCCACC  
CAGAATAAGCCACACCCGCAACCTCACATTTGTTCTGCGAGTCACACACGGGAGGAGCGGGAAGAGCTGGAAGAACCTATGTTT

도면14f

TTTTTTTATCCAAAAGATTATCCAAAACCTCAAAATGAAGATCTATTAAGTGAACGCGCTCCCCCTCGGTGGCGTGGTCAAACTAC  
AGCCAAAAGACAGATAATGGCATTTGTAAGATGTTGACAAATGGCTTCCAAAAGGCAACCGCCCTCAGCTCAAGTGGACGTAAG  
GCTAAACCCCTCAGGGTGAATCTCTCTATAAATCCAGCACCCTTCAACCTAGCCCAAAATTAATTTCTATCTGCCCACCTCTCAATA  
TATCTTAAGCAAAATCCGAAATTTAAGTCCGGGCCATTTGTAAAAAATTTGGCTCCAGCGCCCTCACCCTTCAAGCAGC  
GAATCATGATGCAAAAAATCTAGGTTCTCAGAGCCTGTATAAGATTCAAAGCGGAAACATTAACAAAAATACCAGGATCCCGTAG  
TGCCTTCCGAGGGCCAGCTGACATAAATGCTGAGGCTGACAGGACAGCGCGGCCACTTCCCGCCAGGAAACATGACAAAAAGA  
ACCCACACTGATTTAGACACGCTACTCAGGAGTATGCTAAACAGGCTAGCCCGATGTAAGCTTGTGATGGCGGCGATATAAA  
TGCAAGGTGCTGCTCAAAAAATCAGCAAAAGGCTCGCGCAAAAAAGAAAGACATCGTATGCTATGCTATGCAAGTAAAGGACGAT  
AGCTCCGGAAACCACCAAGAAAAAGACACCAATTTTTCTCAAAATGCTCTGCGGTTTCTGCTAATACAAAAATATAAATAACAAA  
AAAAATTTAAACATTTAGAAGCTGTCTTAAACAAGGAAACAAACCCCTTAAAGCAATAAGAGGACTACGGCCATGCGCGGCTGAC  
CGTAAAAAATGTTGCTCGGTGATTAAGGACACCCAGCAGGCTCCTCGGTGAGTCCCGGAGTCAATATGTAAGACTCGGTAAACAC  
ATCAGGTTGATTCATCTCGGCTAGTTGTTAAGAAAGCGAGAAATAGCCNCGGGGAATACAATCCCGCAGGCGTAGAGACAAACATA  
CAGCCCCCATAGGAGGATACAAATAAATAGGAGAGAAAAACACATAAAACACTGAAAAACCCCTCTGCTAGGCAAAATAGCA  
CCCTCCCGCTCCAGAAACATACAGCCTTCCACAGCGGCAGCCATAACAGTACAGCTTACCAGTAAAGAAAAAGAAACCTTATAAA  
AAACACACTGACACCGGACAGCTCAATCAGTACAGTGTAAAAAGGGCAAGTGCAGAGCGAGTATATAGGACTAAAAA  
TGACGGTAAACGGTAAAGTCCAAAAAACACCCAGAAACCCGCAACCTACGCCAGAAACGAAAGCCAAAAACCCACAA  
CTTCTCAAATCGTACTTCCGTTTTCCACGTTACGTCCTCCCAATTTTAAAGAAATCAACATTTCCAAACATACAAAGTTACTCCG  
CCATAAACCTACGTTACCCGCTCCGCGCTCCAGCAGTCAACAACTCCACCCCTCAITATATTTGGCTTCAATCCAA  
ATAAGGATATATTTGATGATGTTAAT

도면15



서열목록

- <110> Oncos Therapeutics Oy
- <120> Oncolytic adenoviral vectors and methods and uses related thereto
- <130> 2090342PC
- <150> FI 20080671
- <151> 2008-12-22
- <150> FI 20095466
- <151> 2009-04-27
- <150> US 12/585,971
- <151> 2009-09-29
- <160> 10
- <170> KopatentIn 1.71
- <210> 1
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> Artificial
- <220><223> oligonucleotide
- <400> 1
- tccggtttct atgccaacc t
- <210> 2
- <211> 22
- <212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 2

tcctccggtg ataatgacaa ga 22

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 3

tgatcgatcc acccagtga 19

<210> 4

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 4

tacctgccac gaggct 16

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 5

aaacaccacc ctcttacct g 21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 6

tcattcatct cagcagcagt g 21

<210> 7



<211> 35440  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Ad5/3-D24-GMCSF  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5754)..(5756)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><  
 221> misc\_feature  
 <222> (33162)..(33162)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34851)..(34851)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 7  
 taacatcatc aattataacct tccatnttgg attgaagcca atatgataat gagggggtgg 60  
 agttttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcgggaag 120  
 tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt 180  
 ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caattttcgc gcggttttag gcggatgttg 240  
 tagtaaattt gggcgtaac gagtaagatt tggccatntt cgcgggaaaa ctgaataaga 300  
  
 ggaagtgaaa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatatttgt ctagggccgc 360  
 ggggactttg accgtttacg tggagactcg cccaggtgtt tttctcaggt gttttccgcg 420  
 ttccgggtca aagtggcgt tttattatta tagtcagctg acgtgtagtg tatttatacc 480  
 cggtagttc ctcaagaggc cactcttgag tgccagcgag tagagttttc tcctccgagc 540  
 cgctccgaca cgggactga aatgagaca tattatctgc cacggaggtg ttattaccga 600  
 agaaatggcc gccagtcttt tggaccagct gatcgaagag gtactggctg ataatcttc 660  
 acctcctagc cttttgaac cacctaccct tcacgaactg tatgatttag acgtgacggc 720  
  
 ccccgaagat cccaacgagg aggcggtttc gcagatnttt cccgactctg taatgttggc 780  
 ggtgcaggaa gggattgact tactcacttt tccgccggcg cccggttttc cggagccgcc 840  
 tcacntttcc cggcagcccg agcagccgga gcagagagcc ttgggtccgg tttctatgcc 900  
 aaacnttga cggaggtga tcatccacc cagtgcgac gaggatgaag agggtgagga 960  
 gtttgtgta gattatgtgg agcaccctgg gcacggttgc aggtcttctc attatcaccg 1020  
 gaggaatacg ggggaccag atattatgtg ttcgctttgc tatafgagga cctgtggcat 1080

gtttgtctac agtaagtgaa aattatgggc agtgggtgat agagtgggtg gtttgggtg 1140

gtaatttttt ttttaatttt tacagttttg tggtttaag aattttgat tgtgattttt 1200

ttaaaaggte ctgtgtctga acctgagcct gagccccgagc cagaaccgga gectgcaaga 1260

cctaccgcc gtctaaaat ggcgcctgct atcctgagac gcccacatc acctgtgtct 1320

agagaatgca atagtagtac ggatagctgt gactccggtc cttctaacac acctcctgag 1380

atacaccggg tggccccgct gtgccccatt aaaccagtig ccgtgagagt tggggggcgt 1440

cgccaggctg tggaatglat cgaggacttg cttaacgagc ctgggcaacc tttggacttg 1500

agctgtaaac gccccaggcc ataagtgta aacctgtgat tgcgtgtgtg gttaacgcct 1560

ttgtttgctg aatgagttga tghtaagttta ataaagggtg agataatgtt taacttgcac 1620

ggcgtgttaa atggggcggg gcttaaaggg tatataatgc gccgtgggct aatcttggtt 1680

acatctgacc tcatggaggc ttgggagtgt ttggaagatt tttctgctgt gcgtaacttg 1740

ctggaacaga gcttaacag tacctcttgg ttttgagggt tctgtgggg ctcacccag 1800

gcaaagttag tctgcagaat taaggaggat tacaagtggg aatttgaaga gcttttgaaa 1860

tcctgtgggt agctgtttga tcttttgaat ctgggtcacc aggcgctttt ccaagagaag 1920

gtcatcaaga ctttggattt ttccacaccg gggcgcgctg cggctgctgt tgcttttttg 1980

agttttataa aggataaatg gagcgaagaa acccatctga gcgggggta cctgctggat 2040

tttctggcca tgcactgtg gagagcgggt gtgagacaca agaatcgct gctactgttg 2100

tcttcctcc gcccgccgat aataccgacg gaggagcagc agcagcagca ggaggaagcc 2160

aggcggcggc ggcaggagca gagcccatgg aaccgagag ccggcctgga cctcgggaa 2220

tgaatgttgt acaggtggct gaactgtatc cagaactgag acgcattttg acaattacag 2280

aggatgggca ggggctaag ggggtaaga gggagcgggg ggcttgtgag gctacagagg 2340

aggctaggaa tctagctttt agcttaatga ccagacaccg tctgagtgt attactttc 2400

aacagatcaa ggataattgc gctaattgac ttgatctgct ggcgcagaag tattccatag 2460

agcagctgac cacttactgg ctgcagccag gggatgattt tgaggaggct attagggtat 2520

atgcaaaggt ggcacttagg ccagattgca agtacaagat cagcaaaact gtaaatatca 2580

ggaattgttg ctacatttct gggaacgggg ccgaggtgga gatagatacg gaggataggg 2640

tggcctttag atgtagcatg ataaatatgt ggcggggggt gcttggcatg gacgggggtg 2700

ttattatgaa tgiaaggttt actggcccca attttagcgg tacggttttc ctggccaata 2760

ccaaccttat cctacacggt gtaagcttct atgggtttta caatacctgt gtggaagcct 2820

ggaccgatgt aagggttcgg ggctgtgcct ttactgctg ctggaagggg gtggtgtgtc 2880  
 gccccaaaag cagggttca attaagaaat gcctctttga aaggtgtacc ttgggtatcc 2940  
 tgtctgaggg taactccagg gtgcgccaca atgtggcctc cgactgtggt tgcttcatgc 3000  
 tagtgaaaag cgtggctgtg attaagcata acatggtatg tggcaactgc gaggacaggg 3060  
 cctctcatag gctgacctg tcggacggca actgtcacct gctgaagacc attcacgtag 3120  
 ccagccactc tcgaaggcc tggccagtgt ttgagcataa catactgacc cgctgttctc 3180  
 tgcatttggg taacaggagg ggggtgttcc taccttacca atgcaatttg agtcacacta 3240  
  
 agatattgct tgagcccag agcatgtcca aggtgaacct gaacggggtg tttgacatga 3300  
 ccatgaagat ctggaagggt ctgaggtacg atgagaccg caccaggtgc agaccctgcg 3360  
 agtgtggcgg taaacatatt aggaaccagc ctgtgatgct ggatgtgacc gaggagctga 3420  
 ggcccgatca cttggtgctg gcctgcaccc gcgctgagtt tggctctagc gatgaagata 3480  
 cagattgagg tactgaaatg tgtggcgtg gcttaagggt gggaaagaat atataagggt 3540  
 ggggtcttat gtagttttg atctgtttg cagcagccgc cgccccatg agcaccaact 3600  
 cgtttgatgg aagcattgtg agctcatatt tgacaacgcg catgccccca tgggccgggg 3660  
  
 tgcgtcagaa tlgatgggc tccagattg atggtcggc cgtcctgccc gcaaactcta 3720  
 ctacctgac ctacgagacc gtgtctgga cgccttgga gactgcagcc tccgccgccg 3780  
 ctacagccgc tgcagccacc gcccgggga ttgtactga ctttgcttc ctgagcccgc 3840  
 ttgcaagcag tgcagcttc cgttcatccg cccgcgatga caagttgacg gctctttgg 3900  
 cacaattgga ttctttgacc cgggaactta atgtcgttc tcagcagctg ttggatctgc 3960  
 gccagcaggt ttctgcctg aagcttctc ccctccca tgcggtttaa aacataaata 4020  
 aaaaaccaga ctctgtttg atttgatca agcaagtgc ttgctgtctt tatttagggg 4080  
  
 ttttgcgcgc gcgtaggcc cgggaccagc ggtctcggtc gttgagggtc ctgtgtattt 4140  
 tttccaggac gtggtaaagg tgactctgga tttcagata catgggcata agccccctc 4200  
 tggggtggag gtagcaccac tgcagactt catgctgcgg ggtggtgtg tagatgatcc 4260  
 agtcgtagca ggagcgtgg gcgtgggtcc taaaaatgc tttcagtagc aagctgattg 4320  
 ccaggggcag gcccttgggt taagtgtta caaagcgggt aagctgggat ggtgcatac 4380  
 gtgggatgat gagatgcatc ttggactgta ttttaggtt ggctatgtc ccagccatat 4440  
 ccctccgggg aticatgtg tgcagaacca ccagcacagt gtatccggtg cacttgggaa 4500  
  
 atttgcatg tagcttagaa ggaaatgct ggaagaactt ggagacgccc ttgtgacctc 4560  
 caagatttcc catgcatcgc tccataatga tggcaatggg cccacgggcg gcggcctggg 4620  
 cgaagatatt tctgggatca ctaactcat agttgtgttc caggatgaga tcgtcatagg 4680

ccatttttac aaagcgcggg cggaggggtgc cagactgcgg tataatggtt ccatccggcc 4740  
 caggggcgta gttaccctca cagatttgca ttcccacgc tttgagttca gatgggggga 4800  
 tcatgtctac ctgcggggcg atgaagaaaa cggtttccgg ggtaggggag atcagctggg 4860  
 aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgcagcc ggtgggcccg taaatcacac 4920  
  
 ctattaccgg gtgcaactgg tagttaagag agctgcagct gccgtcatcc ctgagcaggg 4980  
 gggccacttc gttaaagcatg tccctgactc gcatgttttc cctgacaaa tccgccagaa 5040  
 ggcgctcgcc gcccagcgat agcagttctt gcaaggaagc aaagtttttc aacggtttga 5100  
 gaccgtccgc cgtagggcatg cttttgagcg tttgaccaag cagttccagg cggteccaca 5160  
 gctcgggtcac ctgctctacg gcatctcgat ccagcatatc tctcgtttc gcgggttggg 5220  
 gcggctttcg ctgtacggca gtagtcggtg ctctccaga cgggccaggg tcatgtcttt 5280  
 ccacgggcgc agggctctcg tcagcgtagt ctgggtcacg gtgaaggggt gcgctccggg 5340  
  
 ctgcgcgctg gccaggggtc gcttgaggct ggtcctgctg gtgctgaagc gctgccggtc 5400  
 ttcgccctgc gcgtcggcca ggtagcattt gaccatgggtg tcatagtcca gccctccgc 5460  
 ggcgtggccc ttggcgcgca gcttgccctt ggaggaggcg ccgcacgagg ggcagtgacg 5520  
 acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataccgat tccggggagt aggcacccgc 5580  
 gccgcaggcc ccgcagacgg tctcgcattc cacgagccag gtgagctctg gccgttcggg 5640  
 gtcaaaaacc aggtttccc catgcttttt gatgcgttcc ttacctctgg tttccatgag 5700  
 ccggtgtcca cgctcgggtga cgaaaaggct gtccgtgtcc ccgtatacag actnmngttt 5760  
  
 tgagaggcct gtctctgagc ggtgttccgc ggtcctctc gtatagaaac tcggaccact 5820  
 ctgagacaaa ggctcgcgtc caggccagca cgaaggaggc taagtgggag ggtagcgggt 5880  
 cgttgtccac taggggttcc actcgtcca ggtgtgaag acacatgtcg ccctcttcgg 5940  
 catcaaggaa ggtgattggt ttgtaggtgt aggccacgtg accgggtgtt cctgaagggg 6000  
 ggctataaaa gggggtgggg gcgcgttcgt cctcactctc ttccgcatcg ctgtctcgca 6060  
 gggccagctg ttggggtgag tactccctct gaaaagcggg catgacttct gcgctaagat 6120  
 tgtcagtttc caaaaacgag gaggatttga tattcaactg gcccgcggtg atgcctttga 6180  
  
 ggggtggccc atccatctgg tcagaaaaga caatctttt gttgtcaagc ttggtggcaa 6240  
 acgaccctga gagggcgttg gacagcaact tggcgaaggc gcgcagggtt tggtttttgt 6300  
 cgcgatcggc gcgtccttg gccgcgatgt ttagctgcac gtattcgcgc gcaacgcacc 6360  
 gccattcggg aaagacggtg gtgcgctcgt cgggcaccag gtgcacgcgc caaccgcgtt 6420  
 tgtgcagggt gacaaggtca acgctgggtg ctacctctcc gcgtaggcgc tcgttggtec 6480  
 agcagaggcg gccccccttg cgcgagcaga atggcggtag ggggtctagc tgcgtctcgt 6540

ccggggggtc tgcgtccacg gtaaagacc cgggcagcag gcgcgcgtcg aagtagtcta 6600  
  
 tcttgcatcc ttgcaagtct agcgcctgct gccatgcgcg ggcggcaagc gcgcgctcgt 6660  
 atgggttagg tgggggaccc catggcatgg ggtgggtgag cgcggaggcg tacatgccgc 6720  
 aaatgtcgta aacgtagagg ggctctctga gtattccaag atatgtaggg tagcatcttc 6780  
 caccgcggat gctggcgcgc acgtaatcgt atagttcgtg cgagggagcg aggaggtcgg 6840  
 gaccgagggt gctacgggcg ggctgctctg ctcggaagac tatctgcctg aagatggcat 6900  
 gtgagttgga tgatatggtt ggacgctgga agacgtttaa gctggcgtct gtgagaccta 6960  
 ccgcgtcacg cacgaaggag gcgtaggagt cgcgcagctt gttgaccagc tcggcgggtga 7020  
  
 cctgcacgtc tagggcgag tagtccaggg tttccttgat gatgcatcac ttatcctgtc 7080  
 cctttttttt ccacagctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc cagtactctt 7140  
 ggatcggaaa cccgtcgccc tccgaacggt aagagcctag catgtagaac tggttgacgg 7200  
 cctgtaggc gcagcatccc ttttctacgg gtagcgcgta tgcctgcgcg gccttccgga 7260  
 gcgaggtgtg ggtgagcgca aagggtgcc tgaccatgac tttgaggtac tggatattga 7320  
 agtcagtgtc gtcgcatccg ccctgctccc agagcaaaaa gtcctgctgc tttttggaac 7380  
 gcggatttgg cagggcgaag gtgacatcgt tgaagagtat ctttcccgcg cgaggcataa 7440  
  
 agttgcgtgt gatgcggaag ggtcccggca cctcggaacg gttgttaatt acctgggagg 7500  
 cgagcacgat ctctgcaaag ccgttgatgt tgtggccac aatgtaaagt tccaagaagc 7560  
 gcgggatgcc ctgatgaa ggcaatttt taagttctc gtaggtgagc tcttcagggg 7620  
 agctgagccc gtgctctgaa agggcccagt ctgcaagatg agggttgaa gcgacgaatg 7680  
 agctccacag gtcacgggcc attagcattt gcaggtggtc gcgaaaggtc ctaaaactggc 7740  
 gacctatgac cttttttct ggggtgatgc agtagaaggt aagcgggtct tgttcccage 7800  
 ggtccatcc aaggttcgcg gctaggtctc gcgggcagc cactagaggc tcatctccgc 7860  
  
 cgaacttcat gaccagcatg aaggcacga gctgcttccc aaaggcccc atccaagtat 7920  
 aggtctctac atcgtaggtg acaaagagac gctcgggtgc aggatgcgag ccgatcggga 7980  
 agaactggat ctcccggc caattggagg agtggctatt gatgtggtga aagtagaagt 8040  
 ccctgcgacg ggccgaacac tcgtgctggc ttttgtaaaa acgtgcgag tactggcagc 8100  
 ggtgcacggg ctgtacatcc tgcacgaggt tgacctgacg accgcgcaca aggaagcaga 8160  
 gtgggaattt gagcccctcg cctggcgggt ttggctggtg gtcttctact tcggctgctt 8220  
 gtcttgacc gctcggctgc tcgaggggag ttacggtgga tcggaccacc acgccgcgcg 8280

agcccaagt ccagatgtcc gcgcgaggcg gtcggagctt gatgacaaca tcgcgagat 8340  
 gggagctgtc catggtctgc agctcccgcg gcgtcaggtc aggcgggagc tctgcaggt 8400  
 ttacctgca tagacgggtc agggcgaggc ctatagccag gtgataccta atttccaggg 8460  
 gctggttggg ggcggcgtcg atggcttgca agaggccgca tccccgggc gcgactacgg 8520  
 taccgcgagg cggcggtggg gccgcggggg tgccttggg tgatgcatct aaaagcgggt 8580  
 acgcgaggca gccccggag gtaggggggg ctccggacce gccgggagag ggggcagggg 8640  
 cacgtcggcg ccgcgcgagg gcaggagctg gtgctgcgcg cgtaggttgc tggcgaacgc 8700  
  
 gacgacggg cggttgatct cctgaatctg gcgcctctgc gtgaagacga cgggcccggg 8760  
 gagcttgagc ctgaaagaga gttcgacaga atcaatttcg gtgtcgttga cggcggcctg 8820  
 gcgcaaatc tctgcacgt ctctgagtt gtcttgatag gcgatctcgg ccatgaactg 8880  
 ctgatctct tctctctgga gatctccgcg tccggctcgc tccacggtgg cggcgaggtc 8940  
 gttggaatg cgggcatga gctgcgagaa ggcgttgagg cctcctcgt tccagacgcg 9000  
 gctgtagacc acgccccctt cggcatcgcg ggcgcgatg accacctgcg cgagattgag 9060  
 ctccacgtgc cggcggaaga cggcgtagtt tcgcaggcgc tgaaagaggt agttgagggt 9120  
  
 ggtggcggg tgttctgcca cgaagaagta cataaccag cgtcgcaacg tggattcgtt 9180  
 gatatcccc aaggcctcaa ggcgtccat ggcctcgtag aagtccacgg cgaagttgaa 9240  
 aaactgggag ttgcgcgccc acacggttaa ctctctctcc agaagacgga tgagctcggc 9300  
 gacagtgtcg cgcacctcgc gctcaaaggc tacaggggcc tcttcttctt cttcaatctc 9360  
 ctcttcata agggcctccc cttctctctc ttctggcggc ggtgggggag gggggacacg 9420  
 gcggcgacga cggcgaccgg ggaggcggtc gacaaagcgc tcgatcatct ccccggcgcg 9480  
 acggcgcgat gtctcgggta cggcgaggcc gttctcgcgg gggcgcagtt ggaagacgcc 9540  
  
 gcccgcatg tcccggttat gggttggcgg ggggctgcca tgcggcaggg atacggcgt 9600  
 aacgatgcat ctcaacaatt gttgtgtagg tactccgccg ccgagggacc tgagcgagtc 9660  
 cgcacgacc ggatcgaaa acctctcgag aaaggcgtct aaccagtca acgtcgcaagg 9720  
 taggctgagc accgtggcgg gcggcagcgg gcggcggtcg gggttgttct tggcggagg 9780  
 gctgctgatg atglaattaa agtaggcggt cttgagacgg cggatggtcg acagaagcac 9840  
 catgtccttg ggtccggcct gctgaatgcg caggcggctg gccatgcccc aggcttcgtt 9900  
 ttgacatcgg cgcaggctct ttagtagtc ttgcatgagc ctttctaccg gcacttcttc 9960  
  
 ttctcttcc tctgtctctg catctcttgc atctatcgt gcggcggcgg cggagtttgg 10020  
 ccgtaggtgg cgcctcttc ctccatcgcg tgtgaccgcc aagccccca tcggctgaag 10080  
 cagggtagg tcggcgacaa cgcgctcggc taatatggcc tgctgcacct gcgtgagggt 10140

agactggaag tcatccatgt ccacaaagcg gtggtatgcg cccgtgttga tgggtgaagt 10200  
 gcagttggcc ataacggacc agttaacggt ctggtgacct ggctgcgaga gctcgggtga 10260  
 cctgagacgc gagtaagccc tcgagtcaaa tacgtagtgc ttgcaagtcc gcaccaggta 10320  
 ctggtatccc accaaaaagt gcggcggcgg ctggcggtag aggggcccagc gtagggtggc 10380  
  
 cggggctccg ggggcgagat cttccaacat aaggcgatga tatccgtaga tgtacctgga 10440  
 catccagggtg atgccggcgg cggtgggtgga ggcgcgcgga aagtgcgga gcgggtcca 10500  
 gatgttgcgc agcggcaaaa agtgctccat ggtcgggacg ctctggccgg tcaggcgcgc 10560  
 gcaatcgttg acgctctacc gtgcaaaaagg agagcctgta agcgggact ctccgtggt 10620  
 ctggtggata aattcgcaag ggtatcatgg cggacgaccg gggttcgagc cccgtatccg 10680  
 gccgtccgcc gtgatccatg cggttaccgc ccgcgtgtcg aaccagggtg tgcgacgtca 10740  
 gacaacgggg gagtgctcct ttggcttcc ttccaggcgc ggcggtgct gcgctagctt 10800  
  
 ttttgccac tggccgcgcg cagcgtaacg ggttaggctg gaaagcga gattaagtg 10860  
 gctcgtccc ttagccgga gggttatfff ccaagggttg agtcgcgga cccccgttc 10920  
 gagtctcgga ccggccggac tgcggcgaac gggggtttgc cteccctca tgcaagacc 10980  
 cgcttgcaaa ttctccgga aacagggacg agcccccttt ttgctttcc cagatgcatc 11040  
 cgggtgctgc gcagatgccc cccctctc agcagcggca agagcaagag cagcggcaga 11100  
 catgcagggc acctcccct cctctaccg cgtcaggagg ggcgacatcc gcggttgacg 11160  
 cggcagcaga tggtgattac gaacccccgc ggcgccgggc ccggcactac ctggacttgg 11220  
  
 aggagggcga gggcctggcg cggctaggag cgcctctcc tgagcggtac ccaagggtgc 11280  
 agctgaagcg tgatacgcgt gaggcgtacg tgccgcgga gaacctgttt cgcgaccgcg 11340  
 agggagagga gcccaggag atgcgggatc gaaagtcca cgcaggcgc gagctgcggc 11400  
 atggcctgaa tcgcgagcgg ttgctgcgcg aggaggactt tgagcccagc gcgcaaccg 11460  
 ggattagtcc cgcgcgcga cacgtggcgg ccgccacct ggtaaccgca tacgagcaga 11520  
 cggatgaacca ggagattaac ttcaaaaaa gctttaacaa ccactgctg acgcttgtgg 11580  
 cgcgcgagga ggtggctata ggactgatgc atctgtggga ctttgaagc gcgctggagc 11640  
  
 aaaacccaaa tagcaagccg ctcatggcgc agctgttctt tatagtgcag cacagcaggg 11700  
 acaacagggc attcagggat gcgctgctaa acatagtaga gcccagggc cgctggctgc 11760  
 tcgatttgat aaacatcctg cagagcatag ttgtgcagga gcgcagcttg agcctggctg 11820  
 acaagtggc gccatcaac tattccatgc ttagcctggg caagttttac gcccgaaga 11880  
 tataccatac cccttacgtt cccatagaca aggaggtaaa gatcaggggg ttctacatgc 11940  
 gcatggcgt gaaggtgctt accttgagcg acgacctggg cgtttatcgc aacgagcga 12000

tccacaaggc cgtgagcgtg agccggcggc gcgagctcag cgaccgcgag ctgatgcaca 12060

gcctgcaaag ggccttggtt ggcacgggca gcggcgatag agaggccgag tcctactttg 12120

acgcggggcg tgacctgcgc tgggccccaa gccgacgcgc cctggaggca getggggcgg 12180

gacctgggct ggcggtggca cccgcgcgcg ctggcaacgt cggcggcgtg gaggaatatg 12240

acgaggacga tgagtacgag ccagaggacg gcgagtacta agcggtgatg tttctgatca 12300

gatgatgcaa gacgcaacgg acccggcggg gcgggcggcg ctgcagagcc agccgtccgg 12360

ccttaactcc acggacgact ggcgccaggc catggaccgc atcatgtcgc tgactgcgcg 12420

caatcctgac gcgttccggc agcagccgca ggccaaccgg ctctccgcaa tttctggaagc 12480

ggtgggtccc gcgcgcgcaa accccacgca cgagaagggt ctggcgatcg taaacgcgct 12540

ggcccgaaac agggccatcc ggcccacgca ggccggcctg gtctacgacg cgctgcttca 12600

gcgctgggct cgttacaaca gcggcaacgt gcagaccaac ctggaccggc tgggtggggga 12660

tgtgcgcgag gccgtggcgc agcgtgagcg cgcgcagcag cagggcaacc tgggctccat 12720

ggttgacta aacgccttcc tgagtacaca gcccgccaac gtgccgcggg gacaggagga 12780

ctacaccaac tttgtgagcg cactgcggct aatggtgact gagacaccgc aaagtgaggt 12840

gtaccagtct gggccagact atttttcca gaccagtaga caaggcctgc agaccgtaaa 12900

cctgagccag gctttcaaaa acttgcaggg gctgtggggg gtgcgggctc ccacaggcga 12960

ccgcgcgacc gtgtctagct tgctgacgcc caactcgcgc ctgttgctgc tgctaatagc 13020

gcccttcacg gacagtggca gcgtgtcccg ggacacatac ctaggtcact tgctgacact 13080

gtaccgcgag gccataggtc aggcgcatgt ggacgagcat actttccagg agattacaag 13140

tgtcagccgc gcgtggggc aggaggacac gggcagcctg gaggcaacc taaactacct 13200

gctgaccaac cggcggcaga agatcccctc gttgcacagt ttaaacagcg aggaggagcg 13260

cattttgcgc tacgtgcagc agagcgtgag ccttaacctg atgcgcgacg gggtaacgcc 13320

cagcgtggcg ctggacatga ccgcgcgcaa catggaaccg ggcatgtatg cctcaaaccg 13380

gccgtttatc aaccgcctaa tggactactt gcatcgcgcg gccgccgtga accccgagta 13440

tttaccaat gccatcttga acccgcactg gctaccgcc cctggtttct acaccggggg 13500

attcgagggt cccgagggta acgatggatt cctctgggac gacatagacg acagcgtggt 13560

ttcccgcgaa ccgacagacc tgctagagtt gcaacagcgc gagcaggcag aggcggcgt 13620

gcgaaaggaa agcttccgca ggccaagcag cttgtccgat ctaggcgctg cggccccgcg 13680

gtcagatgct agtagccat ttccaagctt gatagggtct cttaccagca ctgcaccac 13740



ccgccccgcg ctgctgggcg aggaggagta cctaacaac tcgctgctgc agccgcagcg 13800  
 cgaaaaaac ctgcctccgg catttccaa caacgggata gagagcctag tggacaagat 13860  
 gagtagatgg aagacgtacg cgcaggagca cagggacgtg ccaggccccg gcccgccac 13920  
 ccgtcgtcaa aggcacgacc gtcagcgggg tctggtgtgg gaggacgatg actcggcaga 13980  
 cgacagcagc gtcttgatt tgggaggag tggcaaccg tttgcgcacc ttcgccccag 14040  
 gctggggaga atgttttaa aaaaaaaaaag catgatgcaa aataaaaaac tcaccaaggc 14100  
 catggcaccg agcgttggtt ttcttgatt cccttagta tgcggcgcgc ggcgatgtat 14160  
  
 gaggaaggtc ctctccctc ctacgagagt gtggtgagcg cggcggcagt ggcggcggcg 14220  
 ctgggttctc ccttcgatgc tcccctggac ccgccgttg tgcctccgcg gtacctcggg 14280  
 cctaccgggg ggagaaacag catccgttac tctgagtgg caccctatt cgacaccacc 14340  
 cgtgtgtacc tgggtggaca caagtcaac gatgtggcat ccctgaacta ccagaacgac 14400  
 cacagcaact ttctgaccac ggtcattcaa acaatgact acagcccggg ggaggcaagc 14460  
 acacagacca tcaatctga cgaccggtcg cactggggcg gcgacctgaa aaccatcctg 14520  
 cataccaaca tgccaaatgt gaacgagttc atgtttacca ataagtttaa ggcgcgggtg 14580  
  
 atggtgtcgc gcttcctac taaggacaat caggtggagc tgaatacga gtgggtggag 14640  
 ttcacgtgc ccgaggcaa ctactccgag accatgacca tagacctat gaacaacgcg 14700  
 atcgtggagc actactgaa agtgggcaga cagaacgggg ttctggaaag cgacatcggg 14760  
 gtaaagtttg acaccgcaa cttcagactg gggtttgacc ccgtcactgg tcttgtcatg 14820  
 cctggggtat atacaaacga agccttccat ccagacatca ttttctgcc aggatcggg 14880  
 gtggacttca cccacagccg cctgagcaac ttgttggca tccgcaagcg gcaaccctc 14940  
 caggagggtt ttaggatcac ctacgatgat ctggagggtg gtaacattcc cgcactgtt 15000  
  
 gatgtggacg cctaccaggc gagcttgaaa gatgacaccg aacagggcgg ggggtgcgca 15060  
 ggcggcagca acagcagtg cagcggcgcg gaagagaact ccaacgcggc agccgcggca 15120  
 atgcagccgg tggaggacat gaacgatcat gccattcgcg gcgacacctt tgccacacgg 15180  
 gctgaggaga agcgcgctga ggccgaagca gcggccgaag ctgcccccc cgctgcgcaa 15240  
 cccgaggtcg agaagcctca gaagaaaccg gtgatcaaac ccctgacaga ggacagcaag 15300  
 aaacgcagtt acaacctaat aagcaatgac agcaccttca cccagtaccg cagctggtac 15360  
 cttgcataca actiacggcg ccctcagacc ggaatccgct catggaccct gctttgcact 15420  
  
 cctgacgtaa cctgcggctc ggagcaggtc tactggtcgt tgccagacat gatgcaagac 15480  
 cccgtgacct tccgctccac gcgccagatc agcaacttcc cgggtggtggg cgccgagctg 15540  
 ttgccctgc actccaagag cttctacaac gaccaggccg tctactcca actcatccgc 15600

cagtttacct ctctgaccca cgtgttcaat cgctttcccg agaaccagat tttggcgcgc 15660  
 ccgccagccc ccaccatcac caccgtcagt gaaaacgttc ctgctctcac agatcacggg 15720  
 acgctaccgc tgcgcaacag catcggagga gtccagcgag tgaccattac tgacgccaga 15780  
 cgccgcacct gccctacgt ttacaaggcc ctgggcatag tctcgccgcg cgtcctatcg 15840  
  
 agccgcactt tttgagcaag catgtccatc cttatatcgc ccagcaataa cacagctgg 15900  
 ggcttgcgct tccaagcaa gatgtttggc ggggccaaga agcgtccga ccaacaccca 15960  
 gtgcgcgtgc gcgggacta ccgcgcgcc tggggcgcgc acaaacgcgg ccgcactggg 16020  
 cgcaccaccg tcatgacgc catcgacgcg gtggtggagg aggcgcgcaa ctacagccc 16080  
 acgccccac cagtgtccac agtggacgcg gccattcaga ccgtggtgcg cggagcccgg 16140  
 cgctatgcta aaatgaagag acggcggagg cgcgtagcac gtcgccaccg ccgccgacc 16200  
 ggcactgccg cccaacgcgc ggccggcgcc ctgcttaacc ggcacgtcg caccggccga 16260  
  
 cgggcggcca tgcgggccc tcaaggctg gccgcggta ttgtcactgt gccccagg 16320  
 tccagcgac gagcggccc cgcagcagcc gggccatta gtgctatgac tcagggtcgc 16380  
 aggggcaacg tgtattgggt gcgcgactcg gttagcggcc tgcgcgtgcc cgtgcgacc 16440  
 cccccccg gcaactagat tgcaagaaa aactacttag actcgtactg ttgtatgat 16500  
 ccagcggcgg cggcgcgcaa cgaagctatg tccaagcga aaatcaaaga agagatgctc 16560  
 caggtcatcg cgccggagat ctatggcccc ccgaagaagg aagacagga ttacaagccc 16620  
 cgaaagctaa agcgggtcaa aaagaaaaag aaagatgatg atgatgaact tgacgacgag 16680  
  
 gtggaactgc tgcacgtac cgcgccagg cgacgggtac agtggaaagg tcgacgcgta 16740  
 aaacgtgttt tgcgaccgg caccaccgta gtctttacgc ccggtgagcg ctccaccgc 16800  
 acctacaagc gcgtgtatga tgaggtgtac ggcgacgagg acctgcttga gcaggccaac 16860  
 gaggcctcg gggagtgtgc ctacggaaag cggcataagg acatgctggc gttgccgctg 16920  
 gacgagggca acccaacacc tagcctaaag cccgtaacac tgcagcaggt gctgcccgcg 16980  
 cttgcaccgt ccgaagaaaa gcgcggccta aagcgcgagt ctggtgactt ggcaccacc 17040  
 gtgcagctga tggtagccaa gcgccagcga ctggaagatg tcttgaaaa aatgaccgtg 17100  
  
 gaacctgggc tggagcccga ggtccgcgtg cggccaatca agcaggtggc gccgggactg 17160  
 ggcttgcaga ccgtggactg tcagataccc actaccagta gcaccagtat tgccaccgcc 17220  
 acagagggca tggagacaca aacgtcccc gttgcctcag ccgtggcgga tgcccggtg 17280  
 caggcggtcg ctgcggccgc gtccaagacc tctacggagg tgcaaacgga cccgtggatg 17340  
 tttcgcgttt cagcccccg gcgccgcgc ggttcgagga agtacggcgc gccagcgcg 17400  
 ctactgcccg aatatgcctt acatccttc attgcgcta cccccgcta tcgtggctac 17460

acctaccgcc ccagaagacg agcaactacc cgacgccgaa ccaccactgg aacccgccgc 17520  
  
 cgccgtcgcc gtcgccagcc cgtgctggcc cggatttccg tgcgcagggt ggctcgcgaa 17580  
 ggaggcagga ccttgggtgct gccaacagcg cgtaccacc ccagcatcgt ttaaaagccg 17640  
 gtctttgtgg ttcttgca tatggccctc acctgccgcc tccgtttccc ggtgccggga 17700  
 ttccgaggaa gaatgcacc taggaggggc atggccggcc acggcctgac gggcgcatg 17760  
 cgtcgtgcgc accaccggcg gcggcgcgcg tcgcaccgtc gcatgcgcgg cggtatcctg 17820  
 cccctccta ttccactgat cgcccgggcg attggcgccg tgcccgaat tgcacccgtg 17880  
 gccttgagg cgagagaca ctgattaaaa acaagttgca tgtggaaaaa tcaaaataaa 17940  
  
 aagtctggac ttcacgctc gcttggctc gtaactattt tgtagaatgg aagacatcaa 18000  
 ctttgcgtct ctggccccgc gacacggctc gcgccggtc atgggaaact ggcaagatat 18060  
 cggcaccage aatgatgagc gtggcgccctt cagctggggc tcgctgtgga gcggcattaa 18120  
 aaatttcggt tcaccgcta agaactatgg cagcaaggcc tggaacagca gcacaggcca 18180  
 gatgctgagg gataagttga aagagcaaaa ttccaacaa aaggtagtag atggcctggc 18240  
 ctctggcatt agcggggtgg tggacctggc caaccaggca gtgcaaaata agattaacag 18300  
 taagcttgat ccccgccctc ccgtagagga gcctccaccg gccgtggaga cagtgtctcc 18360  
  
 agagggggtt ggcgaaaagc gtccgcgcc cgacaggga gaaactctgg tgacgcaaat 18420  
 agacgagcct ccctcgtacg aggaggcact aaagcaaggc ctgccacca cccgtccat 18480  
 cgcgccatg gctaccggag tgctgggcca gcacacacc gtaacgctgg acctgcctcc 18540  
 ccccgccgac acccagcaga aacctgtgct gccaggcccg accgcccgtg ttgtaaccg 18600  
 tcctagccgc gcgtccctgc gccgcgccg cagcggccg cgatcgttgc ggcccgtagc 18660  
 cagtggcaac tgcaaaagca cactgaacag catcgtgggt ctgggggtgc aatccctgaa 18720  
 gcgccgacga tgcttctgaa tagctaactg gtctgtatgt tgtcatgtat gcgtccatgt 18780  
  
 cgccgccaga ggagctgctg agccgccg cgcccgttt ccaagatggc tacccttcg 18840  
 atgatccgc agtggcttta catgcacatc tcgggccagg acgctcgga gtacctgagc 18900  
 cccgggctgg tgcagtttgc ccgcgccacc gagacgiact tcagcctgaa taacaagttt 18960  
 agaaacccca cggtagcgcc tacgcacgac gtgaccacag accggtcca gcgtttgacg 19020  
 ctgcggttca tcctgtgga ccgtgaggat actgcgiact cgtacaaggc gcggttcacc 19080  
 ctagctgtgg gtgataaccg tgtgtggac atggcttcca cgtactttga catccgcggc 19140  
 gtgtggaca ggggcctac ttttaagccc tactctggca ctgcctaaa cgcctggct 19200

cccaagggtg ccccaaatcc ttgcgaatgg gatgaagctg ctactgctct tgaataaac 19260  
 ctagaagaag aggacgatga caacgaagac gaagtagacg agcaagctga gcagcaaaaa 19320  
 actcacgtat ttgggcaggc gccttattct ggtataaata ttacaaagga gggatttcaa 19380  
 atagggtgctg aaggtaaac acctaaatat gccgataaaa catttcaacc tgaacctcaa 19440  
 ataggagaat ctacgtgta cgaactgaa ataatcatg cagctgggag agtcctttaa 19500  
 aagactacce caatgaaacc atgttacggt tcatatgcaa aaccacaaa tgaatatgga 19560  
 gggcaaggca ttcttgtaaa gcaacaaaat ggaaagctag aaagtcaagt ggaaatgcaa 19620  
  
 tttttctcaa ctactgaggc gaccgcaggc aatggtgata acttgactcc taaagtgta 19680  
 ttgtacagtg aagatgtaga tatagaaacc ccagacactc atatttctta catgcccact 19740  
 attaaggaag gtaactcacg agaactaatg ggccaacaat ctatgcccaa caggcctaata 19800  
 tacattgctt ttagggacaa ttttattggt ctaatgtatt acaacagcac gggtaatatg 19860  
 ggtgttctgg cgggccaagc atcgcagttg aatgctgttg tagatttgca agacagaaac 19920  
 acagagcttt cataccagct tttgcttgat tccattggtg atagaaccag gtacttttct 19980  
 atgtggaatc aggctgttga cagctatgat ccagatgtta gaattattga aatcatgga 20040  
  
 actgaagatg aacttccaaa ttactgcttt ccactgggag gtgtgattaa tacagagact 20100  
 cttaccaagg taaaacctaa aacaggtcag gaaaatggat gggaaaaaga tgctacagaa 20160  
 ttttcagata aaaaataaat aagagtggga aataattttg ccatggaaat caatctaat 20220  
 gccaacctgt ggagaaattt cctgtactcc aacatagcgc tgtatttgcc cgacaagcta 20280  
 aagtacagtc cttccaactg aaaaatttct gataacccaa acacctacga ctacatgaac 20340  
 aagcgagtgg tggctcccgg gttagtggac tgctacatta acctggagc acgctggtcc 20400  
 cttgactata tggacaactg caaccattt aaccaccacc gcaatgctgg cctgcgctac 20460  
  
 cgctcaatgt tgetgggcaa tggctgctat gtgcccttcc acatccaggt gectcagaag 20520  
 ttctttgcca taaaaacct ctttctctg ccgggctcat acacctacga gtggaacttc 20580  
 aggaaggatg ttaacatggt tctgcagagc tccctaggaa atgacctaag ggttgacgga 20640  
 gccagcatta agttgatag catttgctt tacgccact tcttcccat ggcccacaac 20700  
 accgcctcca cgcttgaggc catgcttaga aacgacacca acgaccagtc ctttaacgac 20760  
 tatctctccg ccgccaact gctctacct ataccgcca acgctacaa cgtgcccata 20820  
 tccatccct cccgcaactg ggcggctttc cgcggctggg ccttcacgcg cettaagact 20880  
  
 aaggaacce catcactggg ctccggctac gaccttatt acacctactc tggctctata 20940  
 ccctacctag atggaacctt ttacctcaac cacaccttta agaagggtgc cattaccttt 21000  
 gactcttctg tcagctggcc tggcaatgac cgctgctta ccccaacga gtttgaatt 21060

aagcgctcag ttgacgggga gggttacaac gttgccagtg gtaacatgac caaagactgg 21120  
ttcctggtac aaatgctagc taactacaac attggctacc agggcttcta tatcccagag 21180  
agctacaagg accgcatgta ctcttctttt agaaacttcc agcccatgag ccgtcaggtg 21240  
gtggatgata ctaaatacaa ggactaccaa caggtgggca tcctacacca acacaacaac 21300  
  
tctggatttg ttggctacct tgccccacc atgcgcgaag gacaggccta cctgctaac 21360  
ttcccctate cgcttatagg caagaccgca gttgacagca ttaccagaa aaagtttctt 21420  
tgcgatcgca ccctttggcg catcccattc tccagtaact ttatgtccat gggcgcactc 21480  
acagacctgg gccaaaacct tctctacgcc aactccgcc acgcgctaga catgactttt 21540  
gaggtggatc ccatggacga gccaccctt ctttatgttt tgtttgaagt ctttgacgtg 21600  
gtccgtgtgc accggccgca ccgcggcgtc atcgaaaccg tgtacctgcg cacgcccttc 21660  
tcggccggca acgccacaac ataaagaagc aagcaacatc aacaacagct gccgccatgg 21720  
  
gctccagtga gcaggaactg aaagccattg tcaaagatct tggttgtggg ccatattttt 21780  
tgggcaccta tgacaagcgc tttccaggct ttgtttctcc acacaagctc gcctgcgcca 21840  
tagtcaatac ggccggctgc gagactgggg gcgtacactg gatggccttt gcctggaacc 21900  
cgactcaaa aacatgctac ctctttgagc cctttggctt tctgaccag cgactcaagc 21960  
aggtttacca gtttgagtac gagtactcc tgcgccgtag cgccattgct tcttcccccg 22020  
accgtgtat aacgctggaa aagtcaccc aaagctaca ggggccaac tcggccgctt 22080  
gtggactatt ctgtgcatg tttctccag cctttgcaa ctggcccaa actcccatgg 22140  
  
atcacaacce caccatgaac cttattaccg gggtacccaa ctccatgctc aacagtcccc 22200  
aggtacagcc caccctgctg cgcaaccagg aacagctcta cagcttctctg gagcgccact 22260  
cgccctactt ccgcagccac agtgcgcaga ttaggagcgc cacttctttt tgtcacttga 22320  
aaaacatgta aaaataatgt actagagaca ctttcaataa aggcaaatgc ttttatttgt 22380  
acactctcgg gtgattatth acccccacc ttgccgtctg cgccgtttaa aatcaaagg 22440  
ggttctgccg cgcategcta tgcgccactg gcagggacac gttgcgatac tgggttttag 22500  
tgctccactt aaactcaggc acaaccatcc gcggcagctc ggtgaagttt tcaactcaca 22560  
  
ggctgcgcac catcaccaac gcgtttagca ggtcgggcgc cgatatcttg aagtcgcagt 22620  
tggggectec gccctgcgcg cgcgagttgc gatacacagg gttgcagcac tggaaacta 22680  
tcagcggcgg gtggtgcacg ctggccagca cgctcttctg ggagatcaga tccgcgtcca 22740  
ggtcctccgc gttgctcagg gcgaacggag tcaactttgg tagctgcctt cccaaaaagg 22800  
gcgctgtccc aggttttag ttgcactcgc accgtagtgg catcaaaagg tgaccgtgcc 22860  
cggctctgggc gttaggatac agcgctgca taaaagcctt gatctgctta aaagccacct 22920

gagcctttgc gccttcagag aagaacatgc cgcaagactt gccggaaaac tgattggccg 22980  
  
 gacagcccg gtcgtgcacg cagcaccttg cgtcgggtgt ggagatctgc accacatttc 23040  
 ggccccaccg gttcttcacg atcttggcct tgetagactg ctccttcagc gcgcgctgcc 23100  
 cgttttcgct cgtcacatcc atttcaatca cgtgctcctt atttatcata atgcttccgt 23160  
 gtagacactt aagctcgctt tcatctcag cgcagcggtg cagccacaac gcgcagcccg 23220  
 tgggctcgtg atgctttag gtcacctctg caaacgactg caggtacgcc tgcaggaatc 23280  
 gccccatcat cgtcacaag gtcttgttgc tggtaaggt cagctgcaac ccgcggtgct 23340  
 cctcgttcag ccaggtcttg catacggccg ccagagcttc cacttgggtca ggcagtatt 23400  
  
 tgaagtgcg ctttagatcg ttatccacgt ggtacttgtc catcagcgcg cgcgcagcct 23460  
 ccatgccctt ctcccacga gacacgatcg gcacactcag cgggttcac accgtaattt 23520  
 cactttccgc ttcgctgggc tcttctctt cctcttgcgt ccgcatacca cgcgccactg 23580  
 ggtcgtcttc attcagccg cgcactgtgc gcttacctcc ttgccatgc ttgattagca 23640  
 ccggtgggtt gctgaaacc accatttga gcgccacatc ttctctttct tcctcgtgt 23700  
 ccacgattac ctctggtgat ggcgggctt cgggcttggg agaagggcgc ttctttttct 23760  
 tcttgggcgc aatggccaaa tccgcgccc aggtcgatgg ccgcgggctg ggtgtgcgcg 23820  
  
 gcaccagcgc gtcttgtgat gagtcttct cgtcctcgga ctcgatacgc cgcctcatcc 23880  
 gcttttttgg gggcgcgccg ggaggcggcg gcgacgggga cggggacgac acgtcctcca 23940  
 tggttggggg acgtcgcgcc gcaccgcgtc cgcgctcggg ggtggtttcg cgctgctcct 24000  
 ctccccgact ggccatttcc ttctctata ggcagaaaaa gatcatggag tcagtcgaga 24060  
 agaaggacag cctaaccgcc ccctctgagt tcgccaccac cgcctccacc gatgccgcca 24120  
 acgcgcctac caccttcccc gtcgaggcac cccgcttga ggaggaggaa gtgattatcg 24180  
 agcaggacce aggttttga agcgaagacg acgaggaccg ctcagtacca acagaggata 24240  
  
 aaaagcaaga ccaggacaac gcagaggcaa acgaggaaca agtcgggcgg ggggacgaaa 24300  
 ggcatggcga ctacctagat gtgggagacg acgtgctgtt gaagcatctg cagcgcctcgt 24360  
 gcgccattat ctgcgacgcg ttgcaagagc gcagcgatgt gccctcgc atagcggatg 24420  
 tcagccttgc ctacgaacgc cacctattct caccgcgct acccccaaa cgccaagaaa 24480  
 acggcacatg cgagcccaac ccgcgctca acttctacce cgtatttgc gtgccagagg 24540  
 tgcttgccac ctatcacatc ttttccaaa actgcaagat acccctatcc tgccgtgcca 24600  
 accgcagccg agcggacaag cagctggcct tgcggcaggg cgctgtcata cctgatatcg 24660

cctcgctcaa cgaagtgcc aaaaatctttg agggctcttg acgcgacgag aagcgcgcgg 24720  
 caaacgctct gcaacaggaa aacagcga aatgaaagtca ctctggagtg ttggtggaac 24780  
 tcgagggtga caacgcgcgc ctageccgtac taaaacgcag catcgaggtc acccactttg 24840  
 cctacccggc acttaaccta ccccccaagg tcatgagcac agtcatgagt gagctgatcg 24900  
 tgcgccgtgc gcagcccctg gagagggatg caaatcttga agaacaaaca gaggagggcc 24960  
 taccgcagtg tggcgacgag cagctagcgc gctggcttca aacgcgcgag cctgccgact 25020  
 tggaggagcg acgcaaaacta atgatggccg cagtgcctctg taccgtggag cttgagtgca 25080  
  
 tgcagcggtt ctttgcctgac ccggagatgc agcgcgaagct agaggaaaca ttgcactaca 25140  
 cctttcgaca gggctacgta cgccaggcct gcaagatctc caactggag ctctgcaacc 25200  
 tggctccta ccttgaatt ttgcacgaaa accgccttgg gcaaacctg cttcattcca 25260  
 cgctcaaggg cgaggcgcgc cgcgactacg tccgcgactg cgtttactta tttctatgct 25320  
 acacctggca gacggccatg ggcgtttggc agcagtgctt ggaggagtgc aacctcaagg 25380  
 agctgcagaa actgctaag caaaacttga aggacctatg gacggccttc aacgagcgt 25440  
 ccgtggccgc gcacctggcg gacatcattt tccccgaacg cctgcttaaa accctgcaac 25500  
  
 agggctctgc agacttcacc agtcaaagca tgttgcaaa ctttagaac tttatcctag 25560  
 agcgtcagg aatcttgccc gccacctgct gtgcaactcc tagcgacttt gtgccatta 25620  
 agtaccgga atgcccctcg ccgctttggg gccactgcta cttctgcag ctageccaact 25680  
 accttgcta cactctgac ataatggaag acgtgagcgg tgacggtcta ctggagtgtc 25740  
 actgtcgtg caacctatgc accccgcacc gctccctggt ttgcaattcg cagctgctta 25800  
 acgaaagtca aattatcggc acctttgagc tgcagggtcc ctgcctgac gaaaagtccg 25860  
 cggctccggg gttgaaactc actccggggc tgtggacgtc ggcttacctt cgcaaatttg 25920  
  
 tactgagga ctaccacgcc cacgagatta ggttctacga agaccaatcc cgcccgcaa 25980  
 atgcggagct taccgcctgc gtcattacc agggccacat tcttggcaa ttgcaagcca 26040  
 tcaacaaagc ccgccaagag tttctgctac gaaaggagc gggggtttac ttggacccc 26100  
 agtccggcga ggagctcaac ccaatcccc cgccgcccga gccctatcag cagcagccc 26160  
 gggcccttgc ttcccaggat ggcacccaaa aagaagctgc agctgccgc gccaccacg 26220  
 gacgaggagg aactactgga cagtcaggca gaggaggttt tggacgagga ggaggaggac 26280  
 atgatggaag actgggagag cctagacgag gaagcttccg aggtcgaaga ggtgtcagac 26340  
  
 gaaacaccgt caccctcggc cgcatcccc tcgccgcgc cccagaaatc ggcaaccggt 26400  
 tccagatgg ctacaacctc cgctctcag gcgccgccc cactgccctg tcgcccacc 26460  
 aaccgtagat gggacaccac tggaaaccag gccggtaagt ccaagcagc gccgccgtta 26520

gcccaagagc aacaacagcg ccaaggctac cgctcatggc gcgggcacaa gaacgccata 26580  
 gttgcttgct tgcaagactg tgggggcaac atctccttcg cccgccgctt tcttctctac 26640  
 catcacggcg tggccttccc ccgtaacatc ctgcattact accgtcatct ctacagccca 26700  
 tactgcaccg gcggcagcgg cagcggcagc aacagcagcg gccacacaga agcaaaggcg 26760  
  
 accggatagc aagactctga caaagcccaa gaaatccaca gcggcggcag cagcaggagg 26820  
 aggagcgtg cgctcggcgc ccaacgaacc cgtatcgacc cgcgagctta gaaacaggat 26880  
 ttttcccact ctgtatgcta tatttcaaca gagcaggggc caagaacaag agctgaaaat 26940  
 aaaaaacagg tctctgcat cctcaccgc cagctgctg taccacaaa gcgaagatca 27000  
 gcttcggcgc acgtggaag acgcggaggc tctcttcagt aaatactgcg cgctgactct 27060  
 taaggactag tttcgcgcc tttctcaaat ttaagcgcga aaactacgtc atctccagcg 27120  
 gccacacccg gcgccagcac ctgtcgtcag cgccattatg agcaaggaaa ttcccacgcc 27180  
  
 ctacatgtgg agttaccagc cacaatggg acttgcggct ggagctgccc aagactactc 27240  
 aaccgaata aactacatga gcgcgggacc ccacatgata tcccgggtca acggaatccg 27300  
 cgcccaccga aaccgaatc tcttgaaca ggcggctatt accaccacac ctcgtaataa 27360  
 ccttaatccc cglagtggc ccgctgccct ggtgtaccag gaaagtcccg ctcccaccac 27420  
 tgttgactt cccagagacg cccagcccga agttcagatg actaactcag gggcgcagct 27480  
 tgcggggcgc tttcgtcaca gggctcggtc gcccgggcag ggtataactc acctgacaat 27540  
 cagagggcga ggtattcagc tcaacgacga gtcggtgagc tcctcgttg gtctccgtcc 27600  
  
 ggacgggaca tttcagatcg gcggcgcggc cgctcttca ttcacgcctc gtcaggcaat 27660  
 cctaactctg cagacctcgt cctctgagcc gcgctctgga ggcatggaa ctctgcaatt 27720  
 tattgaggag tttgtgcat cggctactt taacccttc tcgggacctc ccggccacta 27780  
 tccggatcaa tttattccta actttgacgc ggtaaaggac tcggcggatg getacgactg 27840  
 aatgtaagt ggagaggcag agcaactgcg cctgaaacac ctggtccact gtcgcccca 27900  
 caagtgttt gcccgact ccggtgagtt ttgctacttt gaattgccg aggatcatat 27960  
 cgagggcccg gcgcacggcg tccgcttac cgcccaggga gagcttgccc gtagcctgat 28020  
  
 tcgggagttt acccagcgc ccctgctagt tgagcgggac aggggacctt gtgttctcac 28080  
 tgtgatttgc aactgtccta accctggatt acatcaagat ctttgttgc atctctgtgc 28140  
 tgagtataat aaatacagaa attaaaatat actggggctc ctatcgccat cctgtaaacg 28200  
 ccaccgtctt caccgcccc agcaaacca ggcgaacctt acctggtact ttaacatct 28260  
 ctccctctgt gatttacaac agtttcaacc cagacggagt gactctacga gagaacctct 28320  
 ccgagctcag ctactccatc agaaaaaca ccacctcct tacctgccgg gaacgtacga 28380



tgtggctgca gagcctgctg ctcttgggca ctgtggcctg cagcatctct gcacccgccc 28440  
  
 gctcgcccag cccagcagc gagccctggg agcatgtgaa tgccatccag gaggcccggc 28500  
 gtctcctgaa cctgagtaga gacaetgctg ctgagatgaa tgaacagta gaagtcatct 28560  
 cagaaatggt tgacctccag gagccgacct gcctacagac ccgcctggag ctgtacaagc 28620  
 agggcctgcg gggcagcctc accaagctca agggcccctt gaccatgatg gccagccact 28680  
 acaagcagca ctgccctcca accceggaaa ctctctgtgc aaccagact atcacctttg 28740  
 aaagtttcaa agagaacctg aaggactttc tgcttgcctc cccctttgac tgctgggagc 28800  
 cagtccagga gtgacaattg actctatgtg ggatatgctc cagcgctaca accttgaagt 28860  
  
 caggcttctt ggatgtcagc atctgacttt ggccagcacc tgtcccgcgg atttgttcca 28920  
 gtccaactac agcgaccac ctaacagag atgaccaaca caaccaacgc ggccgcccgt 28980  
 accggactta catctaccac aaatacacc caagtttctg cctttgtcaa taactgggat 29040  
 aacttgggca tigtgtggtt ctccatagcg cttatgtttg tatgccttat tattatgtgg 29100  
 ctcatctgct gcctaaagcg caaacgcgc cgaccacca tctatagtcc catcattgtg 29160  
 ctacacccaa acaatgatgg aatccataga ttggacggac tgaaacacat gttcttttct 29220  
 cttacagtat gattaaatga gacatgattc ctcgagtttt tatattactg accttgtttg 29280  
  
 cgcttttttg tgcgtgctcc acattggctg cggtttctca catcgaagta gactgcattc 29340  
 cagccttcac agtctatttg ctttacggat ttgtcacct cacgctcctc tgcagcctca 29400  
 tcactgtggt catcgcttt atccagtgca ttgactgggt ctgtgtgcgc tttgcatatc 29460  
 tcagacacca tccccagtac agggacagga ctatagctga gcttcttaga attctttaat 29520  
 tatgaaattt actgtgactt ttctgctgat ttttgcacc ctatctgctg tttgttcccc 29580  
 gacctcaag cctcaaagc atatatcatg cagattcact cgtatatgga atattccaag 29640  
 ttgctacaat gaaaaaagcg atctttccga agcctggtta tatgcaatca tctctgttat 29700  
  
 ggtgttctgc agtaccatct tagccctagc tatatatccc taccttgaca ttggctggaa 29760  
 acgaatagat gccatgaacc acccaacttt ccccgcccc gctatgcttc cactgcaaca 29820  
 agttgttgcc ggcggctttg tcccagccaa tcagcctcgc cccacttctc ccacccccac 29880  
 tgaaatcagc tactttaatc taacaggagg agatgactga caccctagat ctagaaatgg 29940  
 acggaattat tacagagcag gcctgctag aaagacgcag ggcagcgccc gagcaacagc 30000  
 gcatgaaatca agagctccaa gacatggtta acttgcacca gtgcaaaagg ggtatctttt 30060  
 gtctggtaaa gcaggccaaa gtcacctacg acagtaatac caccggacac gccttagct 30120

acaagttgcc aaccaagcgt cagaaattgg tggatcatggt gggagaaaag cccattacca 30180  
 taactcagca ctcggtagaa accgaaggct gcattcactc acctgtcaa ggacctgagg 30240  
 atctctgcac ccttattaag accctgtgcg gtctcaaaga tcttattccc tttactaat 30300  
 aaaaaaaaaat aataaagcat cacttactta aatcagtta gcaaatctct gtccagttta 30360  
 ttcagcagca ctccttggcc ctctcccag ctctggtatt gcagcttctc cctggctgca 30420  
 aactttctcc acaatctaaa tggaaatgtca gtttctctct gttctctgtcc atccgcaccc 30480  
 actatcttca tgttgttgca gatgaagcgc gcaagaccgt ctgaagatac cttcaacccc 30540

gtgtatccat atgacacgga aaccggtcct ccaactgtgc cttttcttac tctctccttt 30600  
 gtatccccc atgggtttca agagagtccc cctgggttac tctctttgcg cctatccgaa 30660  
 cctctagtta cctccaatgg catgcttgcg ctcaaatgg gcaacggcct ctctctggac 30720  
 gaggccggca accttacctc ccaaaaatgta accactgtga gcccacctct caaaaaaac 30780  
 aagtcaaaca taaacctgga aatatctgca ccctcacag ttacctcaga agccctaact 30840  
 gtggctgccg ccgcacctct aatggtcgcg ggcaacacac tcaccatgca atcacaggcc 30900  
 ccgctaaccg tgcacgactc caaacttagc attgccaccc aaggaccctc cacagtgtca 30960

gaaggaaagc tagccctgca aacatcaggc ccctcacca ccaccgatag cagtaccctt 31020  
 actatcactg cctcaccccc tctaactact gccactggta gcttgggcat tgacttgaaa 31080  
 gagccattt atacacaaaa tggaaaacta ggactaaagt acggggctcc tttgcatgta 31140  
 acagcagacc taaacacttt gaccgtagca actggtccag gtgtgactat taataact 31200  
 tccttgcaaa ctaaagttac tggagccttg ggttttgatt cacaaggcaa tatgcaactt 31260  
 aatgtagcag gaggactaag gattgattct caaaacagac gccttatact tgatgttagt 31320  
 tatccgttg atgctcaaaa ccaactaat ctaagactag gacagggccc tctttttata 31380

aactcagccc acaacttga tattaactac acaaaaggcc tttacttgtt tacagcttca 31440  
 aacaattcca aaaagcttga ggttaacct a gcactgcca aggggttgat gtttgacgct 31500  
 acagccatag ccattaatgc aggagatggg ctggaatttg gttcacctaa tgcaccaaac 31560  
 acaaatcccc tcaaaacaaa aattggccat ggccctagaat ttgattcaaa caaggetatg 31620  
 gttcctaaac taggaactgg ccttagtttt gacagcacag gtgccattac agtaggaaac 31680  
 aaaaataatg ataagctaac cctatggaca ggtccaaaac cagaagccaa ctgcataatt 31740  
 gaatacggga acaaaaacc agatagcaaa ctaactttaa tccttgtaaa aatggagga 31800

attgttaatg gatatgtaac gctaattgga gcctcagact acgttaacac cttattttaa 31860  
 aacaaaaatg tctccattaa tgtagaacta tactttgatg ccaactgtca tatattacca 31920  
 gactcatctt ctcttaaac agatctagaa ctaaaataca agcaaaccgc tgactttagt 31980

gcaagagggt ttatgccaag tactacagcg tatccatttg tccttcctaa tgcgggaaca 32040  
 cataatgaaa attatatttt tggtaaatgc tactacaaag caagcgatgg tgcctttttt 32100  
 ccgttggag ttactgttat gcttaataaa cgctgccag atagtcgcac atcctatggt 32160  
 atgacttttt taiggtcctt gaatgctggt ctagctccag aaactactca ggcaaccctc 32220  
  
 ataacctccc catttacctt ttcctatatt agagaagatg actaataaac tctaaagaat 32280  
 cgtttgtgtt atgtttcaac gtgtttattt ttcaattgca gaaaatttca agtcattttt 32340  
 cattcagtag tatagcccca ccaccacata gcttatacag atcaccttac cttaatcaaa 32400  
 ctacacagaac cctagtattc aacctgccac ctccctccca acacacagag tacacagtcc 32460  
 tttctccccg gctggcctta aaaagcatca tatcatgggt aacagacata ttcttaggtg 32520  
 ttatattcca cacggtttcc tgtcgagcca aacgctcadc aagtgatatt aataaactcc 32580  
 ccgggcagct cacttaagtt catgtcgtg tccagctgct gagccacagg ctgctgtcca 32640  
  
 acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg gggagagtca 32700  
 taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg cgcaataaa ctgctgccgc 32760  
 cgccctccg tectgcagga atacaacatg gcagtggctc cctcagcgat gattcgcacc 32820  
 gcccgcagca taaggcgtt gtctccggg cacagcagcg cacctgatc tcaactaaat 32880  
 cagcacagta actgcagcac agcaccacaa tattgttcaa aatcccacag tgcaaggcgc 32940  
 tgtatccaaa gctcatggcg gggaccacag aaccacgtg gccatcatal cacaagcga 33000  
 ggtagattaa gtggcgacc ctcataaaca cgctggacat aaacattacc tcttttggca 33060  
  
 tgttgaatt caccacctcc cggtaccata taaacctctg attaaacatg gcgceatcca 33120  
 ccaccatcct aaaccagctg gccaaaacct gcccgcgg gntatacact gcagggaaacc 33180  
 gggacttggc caatgacaag tgggagagcc caggactcgt aacctggat catcatgctc 33240  
 gtcatgatat caatgttggc acaacacagg cacacgtgca tacacttctc caggattaca 33300  
 agctcctccc gcgttagaac catatcccag ggaacaacc attcctgaat cagcgtaaat 33360  
 cccacactgc agggaagacc tcgcacgtaa ctacgttgt gcattgtcaa agtgttacat 33420  
 tcgggcagca gcggatgac ctccagtatg gtagcgggg tttctgtctc aaaaggaggt 33480  
  
 agacgatccc tactgtacgg agtgcgccga gacaaccgag atcgtgttgg tcgtagtgtc 33540  
 atgccaatg gaacgccga cgtagtcata tttctgaag caaaaccagg tgcgggcgtg 33600  
 acaaacagat ctgcgtctcc ggtctcgccg cttagatcgc tctgttagt agttgtagta 33660  
 tatccactct ctcaaagcat ccaggcgcct cctggcttcg ggttctatgt aaactcctc 33720  
 atgcgccgt gcctgataa catccaccac cgcagaataa gccacacca gccaacctac 33780  
 acattcgttc tgcgagtcac acacgggagg agcgggaaga gctggaagaa ccatgttttt 33840

ttttttattc caaaagatta tccaaaacct caaaatgaag atctattaag tgaacgcgct 33900  
  
 ccctccggt ggcgtggca aactctacag ccaaagaaca gataatggca ttgtgaagat 33960  
 gttgcacaat ggettcctaaa aggcaaacgg cctcacgctc caagtggacg taaaggctaa 34020  
 acccttcagg gtgaatctcc tctataaaca ttccagcacc ttcaacctg cccaataat 34080  
 tctcatctcg ccaccttctc aatatatctc taagcaaac cgaatatctt aagtcggggc 34140  
 cattgtaaaa aatttggtc cagagcgccc tccacctca gcctcaagca gcgaatcatg 34200  
 attgcaaaaa ttcaggttcc tcacagacct gtataagatt caaaagcgga acattaacaa 34260  
 aaataccgcg atcccgtagg tcccttcgca gggccagctg aacataatcg tgcaggtctg 34320  
  
 cacggaccag cgcggccact tccccgccag gaacctgac aaaagaacct aactgatta 34380  
 tgacacgcat actcggagct atgctaacca gcgtagcccc gatgtaagct tgttgcattg 34440  
 gcggcgatat aaaaatgcaag gtgctgctca aaaaatcagg caaacctcg cgcaaaaaag 34500  
 aaagcacatc gtagtcatgc tcatgcagat aaaggcaggt aagctccgga accaccacag 34560  
 aaaaagacac catttttctc tcaaacatgt ctgcgggttt ctgcataaac acaaaataaa 34620  
 ataacaaaaa aacattttaa cattagaagc ctgtcttaca acaggaaaaa caaccttat 34680  
 aagcataaga cggactacgg ccatgccggc gtgaccgtaa aaaaactggt caccgtgatt 34740  
  
 aaaaagcacc accgacagct cctcggtcag tccggagtca taatgtaaga ctcggtaac 34800  
 acatcaggtt gattcacatc ggtcagtggt aaaaagcgac cgaatatagc ngggggaata 34860  
 caataccgcg aggcgtagag acaacattac agccccata ggaggtataa caaaattaat 34920  
 aggagagaaa aacacataaa cacctgaaaa acctcctgc ctaggcaaaa tagcacctc 34980  
 ccgctccaga acaacataca gcgcttccac agcggcagcc ataacagtca gccttaccag 35040  
 taaaaaagaa aaactattaa aaaaacacca ctgcacacgg caccagctca atcagtcaca 35100  
 gtgtaaaaaa gggccaagtg cagagcgagt atatatagga ctaaaaaatg acggtaacgg 35160  
  
 ttaaagtcca caaaaaacac ccagaaaacc gcacgcgaac ctacgccag aaacgaaagc 35220  
 caaaaaacct acaacttctc caaatcgtca ctccggtttt cccacgttac gtcacttccc 35280  
 attttaagaa aactacaatt cccaacacat acaagttact ccgcctaaa acctacgtca 35340  
 cccgccccgt tcccacgccc cgcgccagct caciaactcc acccctcat tatcatattg 35400  
 gcttcaatcc aaaataaggt atattattga tgatgttaat 35440

<210> 8

<211> 38303

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ad5-D24-GMCSF

<220><221> misc\_feature

<222>

(36714)..(36719)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 8

```

taacatcate aattatacct tccatnttgg attgaagcca atatgataat gagggggtgg      60
agttttgtgac gtggcgcggg gcgtgggaac ggggcgggtg acgtagtagt gtggcggaa      120
tgtgatgttg caagtgtggc ggaacacatg taagcgacgg atgtggcaaa agtgacgttt      180
ttggtgtgcg ccggtgtaca caggaagtga caatnttcgc gcggtnttag gcggatgttg      240
tagtaaattt gggcgtaac gagtaagatt tggccatntt cgcgggaaaa ctgaataaga      300
ggaagtgaaa tctgaataat tttgtgttac tcatagcgcg taatnttgt ctagggccgc      360

ggggactntt accgnttacg tggagactcg cccaggtgtt tntctcaggt gntttccgcg      420
ntccgggtca aagntggcgt tntattatta tagtcagctg acgtgtagtg tntntatacc      480
cggtgagtte ctcaagaggc cactnttgag tgccagcgag tagagntntc tectccgagc      540
cgctccgaca ccgggactga aatgagaca tntatctgc cacggaggtg ntntaccga      600
agaaatggcc gccagntntt tggaccagct gatcgaagag gtactggctg ataatnttc      660
acctcctage cntnttgaa cactacctc tcacgaactg tatgntntag acgtgacggc      720
ccccgaagat cccaacgagg aggcggnttc gcagntntt cccgactctg taatgtggc      780

ggtgcaggaa gggatntgact tactcactnt tccgccggcg cccgntntc cggagccgcc      840
tcacntntc cggcagcccg agcagccgga gcagagagcc ntgggtccgg ntntatgcc      900
aaacnttgta ccggaggtga tccatccacc cagtgcagac gaggatgaag agggtgagga      960
gntntgtnta gntntatgtg agcaccgccg gcacggntgc aggtntntc ntntaccg      1020
gaggaatacg ggggaccag atntatgtg ntccntntgc tntatgagga cctgtggcat      1080
gntntgtctac agtaagtga aatntgggc agtgggtgat agagntgtg gntntgtg      1140
gtaatntnt tntaantnt tacagntnt tggntntaaag aatntntat tntgntnt      1200

ntaaaaggtc ctgtgtctga acctgacct gagccccgagc cagaaccgga gcctgcaaga      1260
cctaccgcc gtctaaaaa ggcctctgct atctgagac gcccgacatc acctgtgtct      1320
agagaatgca atagtagtac ggatagctgt gactccgctc cttctaacac acctcctgag      1380
atacaccggc tggntccgct gtgccccatt aaaccagnt cctgagagnt tggntggcgt      1440
cgccaggctg tggaatgat ccaggactnt cntaacgagc ctgggcaacc ntntgactnt      1500
agctgtaaac gccccaggcc ataagntga aacctgtgat tgcgtgtgtg gntaacgct      1560

```

ttgtttgctg aatgagttga tgtaagttta ataaaggggtg agataatggt taacttgcac 1620  
  
 ggcgtgttaa atggggcggg gcttaaaggg tatataatgc gccgtgggct aatcttggtt 1680  
 acatctgacc tcatggaggc ttgggagtgt ttggaagatt tttctgctgt gcgtaacttg 1740  
 ctggaacaga gctctaacag tacctcttgg ttttgagggt tttctggggg ctcatcccag 1800  
 gcaaagttag tctgcagaat taaggaggat tacaagtggg aatttgaaga gcttttgaaa 1860  
 tcctgtgggtg agctgtttga ttctttgaat ctgggtcacc aggcgctttt ccaagagaag 1920  
 gtcacaaaga ctttggattt ttccacaccg gggcgcgctg cggctgctgt tgcttttttg 1980  
 agttttataa aggataaatg gagcgaagaa acccatctga gcggggggta cctgctggat 2040  
  
 tttctggcca tgcatctgtg gagagcgggt gtgagacaca agaatcgctt gctactgttg 2100  
 tcttccgtcc gcccgcgat aataccgacg gaggagcagc agcagcagca ggaggaagcc 2160  
 aggcggcggc ggcaggagca gagcccatgg aaccgagag ccggcctgga cctcgggaa 2220  
 tgaatgttgt acaggtggct gaactgtatc cagaactgag acgcattttg acaattacag 2280  
 aggatgggca ggggctaag ggggtaaga gggagcgggg ggcttgtgag gctacagagg 2340  
 aggctagaa tctagctttt agcttaatga ccagacaccg tctgagtgt attactttc 2400  
 aacagatcaa ggataattgc gctaattgac ttgatctgct ggccgagaag tattccatag 2460  
  
 agcagctgac cacttactgg ctgcagccag gggatgattt tgaggaggct attagggtat 2520  
 atgcaaaggt ggcacttagg ccagattgca agtacaagat cagcaaactt gtaaatatca 2580  
 ggaattgttg ctacatttct gggaacgggg ccgaggtgga gatagatacg gaggataggg 2640  
 tggcctttag atgtagcatg ataaatatgt ggccgggggt gcttggcatg gacggggtgg 2700  
 ttattatgaa tgiaaggttt actggcccca attttagcgg tacggttttc ctggccaata 2760  
 ccaaccttat cctacacggt gtaagcttct atgggtttaa caatactgt gtggaacct 2820  
 ggaccgatgt aagggttcgg ggctgtgect tttactgctg ctggaagggg gtggtgtgtc 2880  
  
 gccccaaaag cagggttca attaagaaat gcctctttga aagggtgacc ttgggtatcc 2940  
 tgtctgaggg taactccagg gtgcgccaca atgtggcctc cgactgtggt tgcttcatgc 3000  
 tagtgaaaag cgtggctgtg attaagcata acatggtatg tggcaactgc gaggacaggg 3060  
 cctctcagat gctgacctgc tcggacggca actgtcacct gctgaagacc attcacgtag 3120  
 ccagccactc tcgcaaggcc tggccagtgt ttgagcataa catactgacc cgctgttctc 3180  
 tgcatttggg taacaggagg ggggtgttcc taccttacca atgcaattg agtcacacta 3240  
 agatattgct tgagcccag agcatgtcca aggtgaacct gaacgggggtg tttgacatga 3300

ccatgaagat ctggaagggt ctgaggtacg atgagaccgc caccaggtgc agaccctgcg 3360  
 agtgtggcgg taaacatatt aggaaccagc ctgtgatgct ggatgtgacc gaggagctga 3420  
 ggccccgatca cttgggtgctg gcctgcaccg gcgctgagtt tggctctagc gatgaagata 3480  
 cagattgagg tactgaaatg tgtgggcgtg gcttaagggt gggaaagaat atataagggt 3540  
 ggggtcttat gtagttttgt atctgttttg cagcagccgc cgccccaatg agcaccaact 3600  
 cgtttgatgg aagcattgtg agctcatatt tgacaacgcg catgccccca tgggccgggg 3660  
 tgcgtcagaa tigtatgggc tccagcattg atggtcgccc cgtcctgccc gcaaactcta 3720  
  
 ctacctgac ctacgagacc gtgtctggaa cgccgttggg gactgcagcc tccgccgcg 3780  
 cttcagccgc tgcagccacc gcccgcggga ttgtgactga ctttgctttc ctgagccgc 3840  
 ttgcaagcag tgcagcttcc cgttcatccg cccgcgatga caagtgacg gctcttttg 3900  
 cacaattgga ttctttgacc cgggaactta atgtcgtttc tcagcagctg ttggatctgc 3960  
 gccagcaggt ttctgcctg aagccttccct ccctcccaa tgcggtttaa aacataaata 4020  
 aaaaaccaga ctctgtttgg atttggatca agcaagtgc ttgctgtctt tatttagggg 4080  
 ttttgcgcgc gcggtaggcc cgggaccagc ggtctcggtc gttgagggtc ctgtgtattt 4140  
  
 tttccaggac gtgtaaaagg tgactctgga tttcagata catgggcata agccctctc 4200  
 tggggtggag gtagcaccac tgcagagctt catgctgcgg ggtggtgttg tagatgatcc 4260  
 agtcgtagca ggagcgtggt gcgtgggtgc taaaaatgct tttcagtagc aagctgattg 4320  
 ccagggcag gcccttgggt taagtgttta caaagcgggt aagctgggat gggatgcatac 4380  
 gtggggatat gagatgcatc ttggactgta ttttaggtt ggctatgttc ccagccatat 4440  
 ccctccgggg attcattgtg tgcagaacca ccagcacagt gtatccggtg cacttgggaa 4500  
 atttgtcatg tagcttagaa ggaatgcgt ggaagaactt ggagacgccc ttgtgacctc 4560  
  
 caagatttcc catgcattcg tccataatga tggcaatggg cccacgggcg gcggcctggg 4620  
 cgaagatatt tctgggatca ctaactcat agttgtgttc caggatgaga tcgtcatagg 4680  
 ccatttttac aaagcgcggg cggagggtgc cagactgcgg tataatggtt ccatccggcc 4740  
 cagggcgta gttacctca cagatttga tttcccacgc tttgagttca gatgggggga 4800  
 tcatgtctac ctgcggggcg atgaagaaaa cgtttccgg gtaggggag atcagctggg 4860  
 aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgagcc ggtgggcccg taaatcacac 4920  
 ctattaccgg ctgcaactgg tagttaagag agctgcagct gccgtcatcc ctgagcaggg 4980  
  
 gggccacttc gttaagcatg tcctgactc gcatgttttc cctgaccaa tccgccagaa 5040  
 ggcgctgcgc gccagcgat agcagttctt gcaaggaagc aaagttttcc aacggtttga 5100  
 gaccgtccgc cgtaggcatg cttttgagcg tttgaccaag cagttccagg cgggtccaca 5160

gctcgggtcac ctgctctacg gcattctgat ccagcatatc tcctcgtttc gcgggttggg 5220  
 gcggcttttc ctgtacggca gtagtcggtg ctctccaga cgggccaggg tcatgtcttt 5280  
 ccacgggcgc agggctctcg tcagcgtagt ctgggtcacg gtgaagggt gcgctccggg 5340  
 ctgcgcgctg gccagggtgc gcttgaggct ggtcctgctg gtgctgaagc gctgccggtc 5400  
  
 ttgcacctgc gcgtcggcca ggtagcattt gaccatggtg tcatagtcca gccctccgc 5460  
 ggctggccc ttggcgcga gcttgccctt ggaggaggcg ccgcacaggg ggcagtgcag 5520  
 acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataccgat tccggggagt aggcattccg 5580  
 gcccgaggcc ccgcagacgg tctcgcattc cagagaccag gtgagctctg gccgttcggg 5640  
 gtcaaaaacc aggtttccc catgcttttt gatgcgtttc ttacctctgg tttccatgag 5700  
 ccggtgtcca cgctcggga cgaaggct gtcctgtcc ccgtatacag acttgagagg 5760  
 cctgtctcag agcgggtgtc cgcggtctc ctgctataga aactcggacc actctgagac 5820  
  
 aaaggctcgc gtccaggcca gcacgaagga ggctaagtgg gagggtagc ggtcgttgtc 5880  
 cactaggggg tccactcgtt ccagggtgtg aagacacatg tcgccctctt cggcatcaag 5940  
 gaaggtgatt ggtttgtagg tgtaggccac gtgaccgggt gttcctgaag ggggctata 6000  
 aaagggggtg ggggcgcgtt cgtcctcact ctctccgca tcgctgtctg cgaggccag 6060  
 ctgttgggtg gactactccc tctgaaaagc gggcatgact tctgcgctaa gattgtcagt 6120  
 ttcaaaaac gaggaggatt tgatattcac ctggcccgcg gtgatgcctt tgagggtggc 6180  
 cgcattccatc tggtcagaaa agacaatctt tttgtgtca agcttgggtg caaacgacct 6240  
  
 gtagaggcg tggacagca acttggcgtt ggagcgcagg gtttggtttt tgtcgcgatc 6300  
 ggcgcgctcc ttggccgca tgtttagctg cacgtattcg cgcgcaacgc accgccattc 6360  
 gggaaagacg gtgtgcgct cgtcgggcac caggtgcacg cgccaaccgc ggttgtgcag 6420  
 ggtgacaagg tcaacgctgg tggtacctc tccgcgtagg cgctcgttgg tccagcagag 6480  
 gcggccccc ttgcgcgagc agaatggcgg taggggtct agctcgtct cgtccggggg 6540  
 gtctgcgtcc acggtaaaga ccccgggcag caggcgcgcg tcgaagtagt ctatcttgca 6600  
 tccttgcaag tctagcctt gctgcatgc gcggcggca agcgcgcgt cgtatgggtt 6660  
  
 gtagtgggga cccatggca tgggtgggt gagcgcggag gcgtacatgc cgcaaatgc 6720  
 gtaaacttag aggggtctc tgagtattcc aagatagta gggtagcatc ttccaccgag 6780  
 gatgctggcg cgcacgtaat cgtatagttc gtgcgaggga gcgaggaggt cgggaccgag 6840  
 gttgctacgg gcgggtgct ctgctcgaa gactatctgc ctgaagatgg catgtgagtt 6900  
 ggatgatatg gttggacgtt ggaagacgtt gaagctggcg tctgtgagac ctaccgctc 6960  
 acgcacaag gaggcgtagg agtcgcgag cttgttgacc agctcggcg tgacctgac 7020



gtctagggcg cagtagtcca gggtttcctt gatgatgtca tacttatacct gtcccttttt 7080  
  
 tttccacagc tcgcggttga ggacaaactc ttcgcggtct ttccagtact cttggatcgg 7140  
 aaaccctcgc gctccgaac ggtaagagcc tagcatgtag aactggttga cggcctggta 7200  
 ggccgagcat cccttttcta cgggtagcgc gtatgcctgc gcggccttcc ggagcgaggt 7260  
 gtgggtgagc gcaaaggtgt ccctgacat gactttgagg tactggtatt tgaagtcagt 7320  
 gtctcgcacat ccgcccctct cccagagcaa aaagtccgtg cgctttttgg aacgcggatt 7380  
 tggcagggcg aaggtgacat cgttgaagag tatctttccc gcgcgaggca taaagttgcg 7440  
 tgtgatgcgg aaggtcccgc gcacctcgga acggttgta attacctggg cggcgagcac 7500  
  
 gatctcgtca aagccgttga tgttgggcc cacaatgtaa agttccaaga agcgcgggat 7560  
 gcccttgatg gaaggcaatt ttttaagttc ctctaggtg agctcttcag gggagctgag 7620  
 cccgtgctct gaaagggccc agtctgcaag atgagggttg gaagcgacga atgagctcca 7680  
 caggtcacgg gccattagca tttgcaggtg gtccgaaag gtcctaaact ggcgacctat 7740  
 ggccattttt tctgggttga tgcagtagaa ggtaagcggg tcttgttccc agcggttcca 7800  
 tccaaggttc gcggctaggt ctccgcggc agtactaga ggctcatctc cgccgaactt 7860  
 catgaccagc atgaaggcca cgagctgctt cccaaaggcc cccatccaag tataggtctc 7920  
  
 tacatcgtag gtgacaaaga gacgctcggg gcgaggatgc gagccgatcg ggaagaactg 7980  
 gatctcccgc caccaattgg aggagtggct attgatgtgg tgaaagtaga agtccctgcg 8040  
 acgggccgaa cactcgtgct ggcttttgta aaaacgtgcg cagtactggc agcgggtcac 8100  
 gggctgtaca tectgcacga ggttgacctg acgaccgcgc acaaggaagc agagtgggaa 8160  
 tttgagcccc tcgctggcg ggtttggctg gtggtcttct acttcggctg cttgtccttg 8220  
 accgtctggc tctcagagg gagttacggt ggatcggacc accacgccgc gcgagcccaa 8280  
 agtccagatg tccgcgcgcg gcggtcggag cttgatgaca acatcgcgca gatgggagct 8340  
  
 gtccatggtc tggagctccc gcggcgtcag gtcaggcggg agctcctgca ggtttacctc 8400  
 gcatagacgg gtcaggcgcg gggctagatc caggtgatac ctaatttcca ggggctggtt 8460  
 ggtggcggcg tcgatggctt gcaagaggcc gcatccccgc ggccgcacta cggtagccgc 8520  
 cggcgggcgg tggccgcgg ggggttcctt ggatgatgca tctaaaagcg gtgacgcggg 8580  
 cgagccccgc gaggtagggg gggctccgga cccgccggga gagggggcag gggcacgtcg 8640  
 gcgccgcgcg cgggcaggag ctggtgctgc gcgcgtaggt tgctggcgaa cgcgacgacg 8700  
 cggcgttga tctcctgaat ctggcgcctc tgcgtgaaga cgacgggccc ggtgagcttg 8760

aacctgaaag agagttcgac agaatacaatt tcggtgtcgt tgacggcggc ctggcgcaaa 8820  
atctcctgca cgtctcctga gttgtcttga taggcgatct cggccatgaa ctgctcgatc 8880  
tcttcctcct ggagatctcc gcgtccggct cgtccacagg tggcggcgag gtcgttggaa 8940  
atgcgggcca tgagctgcga gaaggcgttg aggccctcct cgttccagac gcggctgtag 9000  
accacgcccc cttcggcatc gcgggcgcgc atgaccacct gcgcgagatt gagctccacg 9060  
tgccgggcca agacggcgta gtttcgcagg cgtgaaaga ggtagttgag ggtggtggcg 9120  
gtgtgttctg ccacgaagaa gtacataacc cagcgtcgca acgtggattc gttgatatcc 9180  
  
cccaaggcct caaggcgtc catggcctcg tagaagtcca cggcgaagtt gaaaaactgg 9240  
gagttgcgcg ccgacacggt taactcctcc tccagaagac ggatgagctc ggcgacagtg 9300  
tcgcgacct cgcgtcaaa ggctacaggg gcctcttctt cttcttcaat ctctcttcc 9360  
ataaggcct ccccttcttc ttcttctggc ggcggtgggg gaggggggac acggcgcgca 9420  
cgacggcgca ccgggaggcg gtcgacaaaag cgtcgtatca tctccccgcg gcgacggcgc 9480  
atggtctcgg tgacggcgcg gccgttctcg cggggcgca gttggaagac gccgccctc 9540  
atgtcccgtt tatgggttgg cggggggctg ccatgcggca gggatcggc gctaacgatg 9600  
  
catctcaaca atigtgtgt aggtactccg ccccagggg acctgagcga gtccgatcgc 9660  
accggatcgg aaaacctctc gagaaaggcg tctaaccagt cacagtcgca aggtaggctg 9720  
agcacctgg cggcgcgag cggcgcgcg tggggttgt ttctggcgga ggtgctgctg 9780  
atgatgtaat taaagtaggc ggtcttgaga cggcggatgg tcgacagaag caccatgtcc 9840  
ttgggtccgg cctgctgaat gcgcaggcgg tcggccatgc cccaggcttc gttttgacat 9900  
cggcgcaggc cttttagtag gtcttgcgatg agcctttcta ccggcacttc ttcttctcct 9960  
tcctcttctc ctgcatctct tgcattatc gctgcggcgg cggcggagtt tggccgtagg 10020  
  
tggcgcctc ttctcccat gcgtgtgacc ccgaageccc tcatcggtg aagcagggt 10080  
aggtcggcga caacgcgtc ggctaatatg gcctgctgca cctgcgtgag gtagactgg 10140  
aagtcatcca tgtccacaaa gcggtggtat gcgccctgt tgatggtgta agtgcagttg 10200  
gccataacgg accagttaac ggtctggtga cccggctgcg agagctcggg gtacctgaga 10260  
cgcgagtaag ccctcgagtc aaatacgtag tcgttgcaag tccgaccag gtactggtat 10320  
ccccacaaa agtgcggcgg cggctggcgg tagaggggcc agcgtagggt ggccggggct 10380  
ccggggcgga gatcttcaa cataaggcga tgatatccgt agatgtacct ggacatccag 10440  
  
gtgatccgg cggcgggtgt ggagcgcgc gaaaagtgc ggacgcggtt ccagatgtt 10500  
cgcagcggca aaaagtgtc catggtcggg acgctctggc cggtcaggcg cgcgcaatcg 10560  
ttgacgtct agaccgtgca aaaggagagc ctgtaagcgg gcaactcttc gtggtctggt 10620

ggataaattc gcaagggtat catggcggac gaccggggtt cgagccccgt atccggccgt 10680  
 ccgccgtgat ccatgcggtt accgccccgc tgtcgaacc aggtgtgcga cgtcagacaa 10740  
 cgggggagtg ctcttttgg ctctcttcca ggcgcggcgg ctgctgcgct agcttttttg 10800  
 gccactggcc gcgcgcagcg taagcggtta ggctggaaag cgaaagcatt aagtggctcg 10860  
  
 ctccctgtag ccggagggtt atttccaag ggttgagtgc cgggaccccc gtttcgagtc 10920  
 tccgaccggc cggactgcgg cgaacggggg ttgcctccc cgtcatgcaa gacccccgtt 10980  
 gcaaattcct ccgaaacag ggacgagccc ctttttctt tttcccagat gcatccggtg 11040  
 ctgcgcgaga tgcgcccc tctcagcag cggcaagagc aagagcagcg gcagacatgc 11100  
 agggcaccct ccctcctcc taccgctca ggagggcgca catccgcggt tgacgcggca 11160  
 gcagatggtg attacgaacc cccgcggcgc cggccccggc actacctgga cttggaggag 11220  
 ggcgagggcc tggcgcggct aggagcggc tctcctgagc ggacccaag ggtgcagctg 11280  
  
 aagcgtgata cgcgtgaggc gtactgccc cggcagaacc tgtttcgcga ccgcgagga 11340  
 gaggagcccc aggagatgcg ggatcgaag ttccacgcag ggccgcgagct gcggcatggc 11400  
 ctgaatcgcg agcggttgct gcgcgaggag gactttgagc ccgacgcgcg aaccgggatt 11460  
 agtcccgcgc gcgcacagct ggccggccc gacctggtaa ccgcatacga gcagacggtg 11520  
 aaccaggaga ttaactttca aaaaagcttt aacaaccag tgcgtacgct tgtggcgcgc 11580  
 gaggaggtgg ctataggact gatgcatctg tgggactttg taagcgcgct ggagcaaac 11640  
 ccaaatagca agccgctcat ggccgagctg ttcttatag tgcagcacag cagggacaac 11700  
  
 gaggcattca gggatgcgct gctaaacata gtagagccc agggccgctg gctgctcgat 11760  
 ttgataaaca tctgcagag catagtgggt caggagcga gcttgagcct ggctgacaag 11820  
 gtggccgcca tcaactattc catgcttagc ctgggcaagt tttacccc caagatatac 11880  
 catacccctt acgttccat agacaaggag gtaaagatcg aggggttcta catgcgatg 11940  
 gcgctgaagg tgcttacctt gagcgacgac ctgggcgttt atcgcaacga gcgatccac 12000  
 aaggccgtga gcgtgagccg gcggcgcgag ctcagcgacc gcgagctgat gcacagcctg 12060  
 caaagggccc tgctggcac gggcagcggc gatagagagg ccgagtccta cttgacgcg 12120  
  
 ggcgctgacc tgcgctgggc cccaagccga cgcgccctgg aggcagctgg gcccggacct 12180  
 gggctggcgg tggcaccgc gcgcgctggc aacgtcggcg gcgtggagga atatgacgag 12240  
 gacgatgagt acgagccaga ggacggcgag tactaagcgg tgatgtttct gatcagatga 12300  
 tgcaagacgc aacggaccg gcggtgcggg cggcgtgca gagccagccg tccggcctta 12360  
 actccacgga cgactggcgc caggtcatgg accgcatcat gtcgctgact gcgcgcaatc 12420  
 ctgacgcgtt ccggcagcag ccgcaggcca accggctctc cgcaattctg gaagcgggtg 12480

tcccggcgcg cgcaaacccc acgcacgaga aggtgctggc gatcgtaaac gcgctggccg 12540

aaaacagggc catccggccc gacgaggccg gcctggtcta cgacgcgctg cttcagcgcg 12600

tggtcgtta caacagcggc aacgtgcaga ccaacctgga ccgctgggtg ggggatgtgc 12660

gcgaggccgt ggcgcagcgt gagcgcgcgc agcagcaggg caacctgggc tccatggttg 12720

cactaaacgc cttcctgagt acacagcccc ccaacgtgcc gcggggacag gaggactaca 12780

ccaactttgt gagcgcactg cggctaattg tgactgagac accgcaaagt gaggtgtacc 12840

agtctgggcc agactatfff ttccagacca gtagacaagg cctgcagacc gtaaacctga 12900

gccaggcttt caaaaacttg caggggctgt ggggggtgcg ggctcccaca ggcgaccgcg 12960

cgacctgtc tagcttgctg acgcccact cgcgcctgtt gctgctgcta atagcgcct 13020

tcacggacag tggcagcgtg tcccgggaca catacctagg tcacttgctg aactgtacc 13080

gcgaggccat aggtcaggcg catgtggacg agcatacttt ccaggagatt acaagtgtca 13140

gccgcgcgct ggggcaggag gacacgggca gcctggaggc aacctaac tacctgctga 13200

ccaaccggcg gcagaagatc ccctcgttgc acagtttaaa cagcgaggag gagcgcattt 13260

tgctctactg gcagcagagc gtgagcctta acctgatgcg cgacgggta acgcccagcg 13320

tggcgtgga catgaccgcg cgcaacatgg aaccgggcat gtatgcctca aaccggccgt 13380

ttatcaaccg cctaattggac tacttgcatc gcgcggccgc cgtgaacccc gagtatttca 13440

ccaatgccat ctigaacccg cactggctac cgccccctgg tttctacacc gggggattcg 13500

aggtgcccga gggtaacgat ggattcctct gggacgacat agacgacagc gtgttttccc 13560

cgcaaccgca gaccctgcta gagttgcaac agcgcgagca ggcagaggcg gcgctcggaa 13620

aggaaagctt ccgcaggcca agcagcttgt ccgatctagg cgctcggcc ccgcggtcag 13680

atgctagtag cccatttcca agcttgatag ggtctcttac cagcactcgc accaccgccc 13740

cgcgctgct gggcgaggag gagtacctaa acaactcgtc gctgcagccg cagcgcgaaa 13800

aaaacctgcc tccggcattt cccaacaacg ggatagagag cctagtggac aagatgagta 13860

gatggaagac gtacgcgcag gagcacaggg acgtgccagg cccgcgcccg cccaccgctc 13920

gtcaaaggca cgaccgtcag cggggtctgg tgtgggagga cgatgactcg gcagacgaca 13980

gcagcgtcct ggatttggga gggagtggca acccgtttgc gcacctcgc cccagctgg 14040

ggagaatggt ttaaaaaaaaa aaaaagcatg atgcaaaata aaaaactcac caaggccatg 14100

gcaccgagcg ttggttttct tgtattcccc ttagtatgcg gcgcgaggcg atgtatgagg 14160

aaggtcctcc tcctcctac gagagtgtgg tgagcgcggc gccagtggcg gcggcgtgg 14220

gttctccctt cgatgctccc ctggacccgc cgtttgtgcc tccgcggtac ctgcggccta 14280  
 ccggggggag aaacagcatc cgttactctg agttggcacc cctattcgac accaccctg 14340  
 tgtacctggt ggacaacaag tcaacggatg tggcatccct gaactaccag aacgaccaca 14400  
 gcaactttct gaccacggtc attcaaaaca atgactacag cccggggggag gcaagcacac 14460  
 agaccatcaa tcttgacgac cggtcgcact ggggcggcga cctgaaaacc atcctgcata 14520  
 ccaacatgcc aaatgtgaac gagttcatgt ttaccaataa gtttaaggcg cgggtgatgg 14580  
 tgtcgcgctt gcctactaag gacaatcagg tggagctgaa atacgagtgg gtggagtcca 14640  
  
 cgctgccga gggcaactac tccgagacca tgacataga ccttatgaac aacgcgatcg 14700  
 tggagacta ctigaaagtg ggcagacaga acgggttct ggaaagcgac atcggggtaa 14760  
 agtttgacac ccgcaacttc agactggggt ttgacccctg cactggtctt gtcatgcctg 14820  
 gggatatata aaacgaagcc ttccatccag acatcatctt gctgccagga tgcggggtgg 14880  
 acttcacca cagccgctg agcaacttgt tggcatccg caagcggcaa cccttcagg 14940  
 agggctttag gatcacctac gatgatctgg aggggtgtaa cattcccga ctggtgatg 15000  
 tggacgccta ccaggcgagc ttgaaagatg acaccgaaca gggcgggggt ggcgcaggcg 15060  
  
 gcagcaacag cagtggcagc ggcgcggaag agaactcaa cgcgcgagcc gcggcaatgc 15120  
 agccggtgga ggacatgaac gatcatgcca ttcgcggcga cacctttgcc acacgggctg 15180  
 aggagaagcg cgctgaggcc gaagcagcgg ccgaagctgc cgccccgct gcgcaaccg 15240  
 aggtcgagaa gcctcagaag aaaccggtga tcaaaccct gacagaggac agcaagaaac 15300  
 gcagttacaa cctaataagc aatgacagca cttcaccca gtaccgcagc tggtaacctg 15360  
 catacaacta cggcgaccct cagaccgga tccgctcatg gacctgctt tgcactcctg 15420  
 acgtaacctg cggctcggag caggtctact ggtcgttgcc agacatgatg caagacccg 15480  
  
 tgaccttccg ctccacgcgc cagatcagca actttccggt ggtgggcgcc gagctgttgc 15540  
 ccgtgcactc caagagcttc tacaacgacc aggccgtcta ctccaactc atccgccagt 15600  
 ttacctctct gaccacgtg ttcaatcgtt tcccagaaa ccagatttg gcgcgcccgc 15660  
 cagccccac catcaccacc gtcagtgaac acgttctctg tctcacagat cacgggacgc 15720  
 taccgtcgc caacagcatc ggaggagtcc agcagtgac cattactgac gccagacgcc 15780  
 gcactgccc ctacgtttac aaggccctgg gcatagtctc gccgcgctc ctatcgagcc 15840  
 gcactttttg agcaagcatg tccatcctta tatcgcccag caataacaca ggctggggcc 15900  
  
 tgcgcttccc aagcaagatg tttggcgggg ccaagaagcg ctccgaccaa caccagtgc 15960  
 gcgtgcgagg gcaactaccg gcgccttggg gcgcgcacaa acgcggccgc actgggcgca 16020  
 ccaccgtcga tgacgccatc gacgcggtgg tggaggaggc gcgcaactac acgcccacgc 16080

cgccaccagt gtccacagtg gacgcggcca ttcagaccgt ggtgcgcgga gcccgcgct 16140  
atgctaaaat gaagagacgg cggaggcgcg tagcacgtcg ccaccgccgc cgaccggca 16200  
ctgccccca acgcggcg cgggccctgc ttaaccgcgc acgtcgacc ggccgacggg 16260  
cggccatgcg ggccgctcga aggctggccg cgggtattgt cactgtgccc cccaggtcca 16320

ggcgacgagc ggccgccga gcagccgg ccattagtgc tatgactcag ggtcgagg 16380  
gcaacgtgta ttgggtgcg gactcggtta gcggcctgcg cgtgccctg gcaccgcc 16440  
ccccgcga ctagattga agaaaaact acttagactc gtactgttgt atgtatccag 16500  
cggcgggcg gcgaacgaa gctatgtcca agcgaataa caaagaagag atgtccagg 16560  
tcatcgccc ggagatctat ggccccca agaaggaaga gcaggattac aagccccga 16620  
agctaaagcg ggtcaaaaag aaaaagaaag atgatgatga tgaactgac gacgagtg 16680  
aactgtgca cgctaccgc cccaggcgac gggtacagtg gaaagtcga cgcgtaaac 16740

gtgtttgcg acccgccacc accgtagtct ttacggcgg tgagcgctcc accgcacct 16800  
acaagcgct gtatgatgag gtgtacggcg acgaggacct gcttgagcag gccaacgagc 16860  
gcctcgggga gtttgcctac ggaaagcggc ataaggacat gctggcgttg ccgctggacg 16920  
agggcaacc aacacctagc ctaaagccc taacactgca gcaggtgctg cccgccttg 16980  
cacctccga agaaaagcg gcctaaagc gcgagtctgg tgacttgca cccacctgc 17040  
agctgatggt acccaagcg cagcgactgg aagatgtctt ggaaaaaat accgtggaac 17100  
ctgggctgga gcccgagtc cgcgtcggc caatcaagca ggtggcgcc ggactggcg 17160

tgcagaccgt ggacgttcag ataccacta ccagtagcac cagtattgcc accgccacag 17220  
agggcacatgga gacacaaacg tccccggttg cctcagcggg gccggatgcc gcggtgcagg 17280  
cggctcgtgc ggccgctcc aagacctca cggaggtgca aacggaccg tggatgttc 17340  
gcgtttcagc cccccggcg ccgcccgtt cgaggaagta cggcgccgc agcgcctac 17400  
tgccgaata tgcctacat ctttcattg gcctacccc cggctatcgt ggctacacct 17460  
accgccccag aagacgagca actaccgac gccgaaccac cactggaacc cgcccgcc 17520  
gtcgccgtcg ccagccctg ctggccccga tttccgtgcg cagggtgct cgcgaaggag 17580

gcaggacct ggtgctgcca acagcgct accacccag catcgtttaa aagccgtct 17640  
ttgtggttct tgcagatat gccctacct gccgctccg tttccggtg cgggattcc 17700  
gaggaagaat gcaccgtagg agggcatgg ccggccacgg cctgacggc gccatgcgtc 17760  
gtgcgacca ccggcgcg cgcgctgc accgtcgc gcgcgcggt atcctgccc 17820  
tccttattcc actgatcgc cggcgattg gcgccgtcc cggaaattgca tccgtggct 17880  
tgcaggcgca gagacactga ttaaaacaa gttgcatgtg gaaaaatcaa aataaaaagt 17940

ctggactctc acgctcgtt ggtcctgtaa ctattingta gaatggaaga catcaacttt 18000

gcgtctctgg ccccgcgaca cggctcgcgc cgttcatgg gaaactggca agatatcggc 18060

accagcaata tgagcgggtg cgccttcagc tggggctcgc tgtggagcgg cattaaaaat 18120

ttcggttcca ccgtaagaa ctatggcagc aaggcctgga acagcagcac aggccagatg 18180

ctgagggata agttgaaaga gcaaaatttc caacaaaagg tggtagatgg cctggcctct 18240

ggcattagcg ggggtgtgga cctggccaac caggcagtgc aaaataagat taacagtaag 18300

cttgatcccc gccctcccgt agaggagcct ccaccggccg tggagacagt gtctccagag 18360

gggcgtggcg aaaagcgtcc gcgccccgac agggaagaaa ctctggtgac gcaaatagac 18420

gagcctccct cgiacgagga ggcactaaag caaggcctgc ccaccaccg tcccatcgcg 18480

cccatggcta ccggagtgt gggccagcac acaccgtaa cgctggacct gcctcccccc 18540

gccgacacce agcagaaacc tgtgtgcca ggcccagccg ccgttgttgt aaccctcct 18600

agccgcgct ccctgcgccc gcgccagc ggtccgcat cgttcgccc cgtagccagt 18660

ggcaactggc aaagcacact gaacagcatc gtgggtctgg ggggtcaatc cctgaagcgc 18720

cgacgatgct tctgatagct aacgtgtgt atgtgtgtca tgtatgctc catgtcgccg 18780

ccagaggagc tgctgagccg ccgcgcccc gctttccaag atggctacc cttcgatgat 18840

gccgcagtgg tcttacatgc acatctggg ccaggacgcc tcggagtacc tgagccccgg 18900

gctggtgcag ttgccccg ccaccgagac gtacttcagc ctgaataaca agtttagaaa 18960

ccccacggtg gcgctacgc acgacgtgac cacagaccg tcccagcgtt tgacgtcgcg 19020

gttcatccct gtggaccgtg aggatactgc gtactcgtac aaggcgcggt tcaccctagc 19080

tgtgggtgat aaccgtgtgc tggacatggc ttccacgtac tttagacatcc gcggcgtgct 19140

ggacaggggc ctaactttta agccctactc tggcaactgcc tacaacgccc tggctcccaa 19200

gggtgcccc aatccttgcg aatgggatga agctgctact gctcttgaat taaacctaga 19260

agaagaggac gatgacaacg aagacgaagt agacgagcaa gctgagcagc aaaaaactca 19320

cgtattingg caggcgcctt attctggtat aaatattaca aaggagggtt ttcaaatagg 19380

tgtcgaaggt caaacaccta aatatgccga taaaacattt caacctgaac ctcaaatagg 19440

agaatctcag tggtagcaaa cagaaattaa tcatgcagct gggagagtcc taaaaagac 19500

tacccaatg aaaccatgtt acggttcata tgcaaaaccc acaaatgaaa atggagggca 19560

aggcattctt gtaaagcaac aaaatgaaa gctagaaagt caagtggaaa tgcaattttt 19620

ctcaactact gaggcagccg caggcaatgg tgataacttg actcctaaag tggatattgta 19680

cagtgaagat gtagatatag aaaccccaga cactcatatt tcttacctgc ccactattaa 19740  
 ggaaggtaac tcacgagaac taatgggcca acaatctatg cccaacaggc ctaattacat 19800  
 tgcttttagg gacaatttta ttggctaat gtattacaac agcacgggta atatgggtgt 19860  
 tctggcgggc caagcatcgc agttgaatgc tgtttagat ttgcaagaca gaaacacaga 19920  
 gctttcatac cagcttttgc ttgattccat tggatgata accaggtact tttctatgtg 19980  
 gaatcaggct gttgacagct atgatccaga tgttagaatt attgaaaatc atggaactga 20040  
 agatgaactt ccaaattact gctttccact gggagggtgtg attaatacag agactcttac 20100  
  
 caaggtaaaa ctaaaacag gtcaggaaaa tggatgggaa aaagatgcta cagaattttc 20160  
 agataaaaat gaaataagag ttggaataa ttttgccatg gaaatcaatc taaatgccaa 20220  
 cctgtggaga aatttcctgt actccaacat agcgtgtat ttgcccgaca agctaaagta 20280  
 cagtccctcc aacgtaaaaa tttctgataa cccaaacacc tacgactaca tgaacaagcg 20340  
 agtgggtgct cccgggctag tggactgctia cattaacctt ggagcacgct ggtcccttga 20400  
 ctatatggac aacgtcaacc catttaacca ccaccgcaat gctggcctgc gctaccgctc 20460  
 aatgttgctg ggcaatggtc gctatgtgcc ctccacatc caggtgcctc agaagtctt 20520  
  
 tgccattaaa aacctccttc tctgccggg ctacacacc tacgagtgga acttcaggaa 20580  
 ggatgttaac atggttctgc agagctcct aggaaatgac ctaagggttg acggagccag 20640  
 cattaagttt gatagcattt gcctttacgc caccttcttc cccatggccc acaacaccgc 20700  
 ctccacgctt gaggccatgc ttagaacga caccaacgac cagtcttta acgactatct 20760  
 ctccgccgc aacatgctct accctatacc cgccaacgct accaacgtgc ccatatccat 20820  
 cccctccgc aactgggcgg ctttcgcgg ctgggccttc acgcccctta agactaagga 20880  
 aacccatca ctgggctcgg gctacgacc ttattacacc tactctggct ctataccta 20940  
  
 cctagatgga accttttacc tcaaccacac cttaagaag gtggccatta cctttgactc 21000  
 ttctgtcagc tggcctggca atgaccgct gcttaccctc aacgagttg aaattaagcg 21060  
 ctcaagtgc ggggagggtt acaacgttgc ccagtgtaac atgaccaaag actggttct 21120  
 ggtacaaatg cttagtaact ataacattgg ctaccagggc ttctatatcc cagagagcta 21180  
 caaggaccgc atgtactcct tctttagaaa ctccagccc atgagccgtc aggtggtgga 21240  
 tgatactaaa tacaaggact accaacaggt gggcatccta caccaacaca acaactctgg 21300  
 atttgttggc taacttgecc ccaccatgcg cgaaggacag gcctaccctg ctaacttccc 21360  
  
 ctatccgctt ataggcaaga ccgagttga cagcattacc cagaaaaagt ttctttgca 21420  
 tgcaccctt tggcgcctcc cattctccag taactttatg tccatgggcg cactcacaga 21480  
 cctgggccaa aaccttctct acgccaactc cgcccacgcg ctagacatga cttttgaggt 21540



ggatcccatg gacgagccca cccttcttta tgttttgttt gaagtctttg acgtggtccg 21600  
 tgtgcaccag ccgaccgcg gcgtcatcga aaccgtgtac ctgcgcacgc ccttctcggc 21660  
 cggcaacgcc acaacataaa gaagcaagca acatcaaca cagctgccgc catgggctcc 21720  
 agtgagcagg aactgaaagc cattgtcaaa gatcttgggt gtgggccata ttttttgggc 21780  
  
 acctatgaca agcgctttcc aggcctttgt tctccacaca agctcgctg cgccatagtc 21840  
 aatacggccg gtcgagagac tgggggctga cactggatgg cctttgcctg gaaccgcac 21900  
 tcaaaaacat gctacctctt tgagcccttt ggcttttctg accagcgact caagcaggtt 21960  
 taccagtttg agtacgagtc actcctgcgc cgtagcgcga ttgcttcttc ccccgaccgc 22020  
 tgtataacgc tggaaaagtc cacccaaagc gtacaggggc ccaactcggc cgcctgtgga 22080  
 ctattctgct gcatgtttct ccacgccttt gccaaactggc ccaaactcc catggatcac 22140  
 aacccacca tgaaccttat taccggggta ccaactcca tgctcaacag tccccaggta 22200  
  
 cagcccacc tgcgtcgcaa ccaggaacag cctacagct tctggagcg cactcgcgc 22260  
 tacttccga gccacagtgc gcagattagg agcgccactt cttttgtca ctgaaaaac 22320  
 atgtaaaat aatgtaactg agacactttc aataaaggca aatgctttta tttgtacact 22380  
 ctcggtgat tatttacc cacccttgc gctgcgccg tttaaaaac aaaggggttc 22440  
 tgccgcgat cgctatgcgc cactggcagg gacacgttc gatactggtg tttagtctc 22500  
 cactaaact caggcacaac catecgccgc agctcgggta agtttact ccacaggctg 22560  
 cgcaccatca ccaacgcgtt tagcaggtcg ggcgccgata tcttgaagtc gcagttgggg 22620  
  
 cctccgccc ggcgcgcga gttgcgatac acagggttgc agcactggaa cactatcagc 22680  
 gccgggtgt gacgcctggc cagcacgctc ttgtcggaga tcagatccgc gtccaggtcc 22740  
 tccggttgc tcagggcgaa cggagtcaac tttgtagct gccttccaa aaagggcgcg 22800  
 tgcccaggct ttgagttgca ctgcaccgt agtggcatca aaagtgacc gtgcccgtc 22860  
 tggcgcttag galacagcgc ctgcataaaa gccttgatct gcttaaaagc cacctgagcc 22920  
 tttgcgctt cagagaagaa catgccgca gacttgccg aaaactgatt ggccggacag 22980  
 gccgcgtcgt gcacgcagca ccttgcgtcg gtgttgaga tctgcaccac atttcggccc 23040  
  
 caccggttct tcacgatctt ggcttgcga gactgctcct tcagcgcgc ctgcccgttt 23100  
 tcgctgca catccatttc aatcacgtgc tccttatta tcataatget tccgtgtaga 23160  
 cacttaagct cgcttcgat ctacgcagc cggtcgagcc acaacgcga gcccgggc 23220  
 tcgtgatgct ttaggtcac ctctgaaac gactgcaggt acgctgcag gaatcgc 23280  
 atcatgca caaaggtctt gttgctggtg aaggtcagct gcaaccgcg gtgctcctcg 23340  
 ttcagccagg tctgcatc gccccgaga gcttcactt ggtcagcag tagtttgaag 23400

ttgccttta gatcggtatc cacgtggtac ttgtccatca gcgcgcgcgc agcctccatg 23460  
  
 cccttctccc acgcagacac gatcggcaca ctcagcgggt tcatcacctg aatttcactt 23520  
 tccgcttccg tgggctcttc ctcttctctt tgcgtccgca taccacgcgc cactgggtcg 23580  
 tcttcattca gccgccgcac tgtgcctta cctcctttgc catgcttgat tagcacctgt 23640  
 gggttgctga aaccaccat ttgtagcgc acatcttctc tttcttctc gctgtccacg 23700  
 attacctctg gtgatggcgg gcgctcgggc ttgggagaag ggcgcttctt tttcttctg 23760  
 ggcgcaatgg ccaaatccgc cgccgaggtc gatggccgcg ggctgggtgt gcgcggcacc 23820  
 agcgcgtctt gtgatgagtc ttctctgtcc tcggactcga tacgccctct catccgcttt 23880  
  
 tttggggcg cccggggagg cggcggcgac ggggacgggg acgacacgtc ctccatggtt 23940  
 gggggacgtc gcgccgacc gcgtccgcgc tgggggtgg tttcgcctg ctctcttcc 24000  
 cgactggcca tttcttctc ctataggcag aaaaagatca tggagtctg cgagaagaag 24060  
 gacagcctaa ccgccccctc tgagtctgcc accaccctcc ccaccgatgc cgccaacgcg 24120  
 cctaccacct tccccctcga ggcacccccg cttgaggagg aggaagtgat tatcgagcag 24180  
 gaccaggtt ttgtaagcga agacgacgag gaccgctcag taccaacaga ggataaaaag 24240  
 caagaccagg acaacgcaga ggcaaacgag gaacaagtct ggcgggggga cgaaaggcat 24300  
  
 ggcgactacc tagatgtggg agacgacgtg ctgttgaagc atctgcagcg ccagtgcgcc 24360  
 attatctgcg acgcttgca agagcgcagc gatgtgccc tcgcatagc ggatgtcagc 24420  
 cttgcctacg aacgccact attctcaccg cgcgtacccc ccaaacgcca agaaaacggc 24480  
 acatgcgagc ccaaccgcg cctcaacttc taccctgat ttgccgtgcc agaggctctt 24540  
 gccacctatc acatctttt ccaaaactgc aagatacccc tatcctgccg tgccaaccgc 24600  
 agccgagcgg acaagcagct ggccttgcgg cagggcctg tcatactga tatgcctcg 24660  
 ctcaacgaag tgccaaaaat ctttgagggt cttggacgcg acgagaagcg cgcggcaaac 24720  
  
 gctctgcaac aggaaaacag cgaaaatgaa agtcactctg gactgttggt ggaactcgag 24780  
 ggtgacaacg cgcgcctagc cgtactaaaa cgcagcatcg aggtcaccca ctttgcctac 24840  
 ccggcactta acctacccc caaggtcatg agcacagtca tgagtgagct gatcgtgcgc 24900  
 cgtgcgcagc ccttgagag ggatgcaaat ttgcaagaac aaacagagga ggcctacce 24960  
 gcagtggcg acgagcagct agcgcctgg cttcaaacgc gcgagcctgc cgacttgag 25020  
 gagcgcgca aactaatgat ggccgagtg ctcgttaccg tggagcttga gtgcatgcag 25080  
 cggttctttg ctgaccggga gatgcagcgc aagctagagg aaacattgca ctacacctt 25140

cgacagggt acgtacgcca ggcctgcaag atctccaacg tggagctctg caacctggtc 25200  
 tcctaccttg gaatthtga cgaaaaccgc cttgggcaaa acgtgcttca ttccacgctc 25260  
 aagggcgagg cgcgcccga ctacgtccgc gactgctttt acttatttct atgtacacc 25320  
 tggcagacgg ccatgggctg ttggcagcag tgcttgagg agtgcaacct caaggagctg 25380  
 cagaaactgc taaagcaaaa cttgaaggac ctatggacgg ccttcaacga gcgctccgtg 25440  
 gccgcgacc tggcggacat cattttccc gaacgcctgc ttaaaacct gcaacagggt 25500  
 ctgccagact tcaccagtca aagcatgttg cagaacttta ggaactttat cctagagcgc 25560  
  
 tcaggaatct tgcccggcac ctgctgtgca cttcctagcg actttgtgcc cattaagtac 25620  
 cgcaatgcc ctccggcct ttggggccac tgctacctc tgcagctagc caactacctt 25680  
 gcctaccact ctgacataat ggaagacgtg agcgggtgacg gtctactgga gtgtcactgt 25740  
 cgctgcaacc tatgacccc gcaccgctcc ctggtttgca attcgcagct gcttaacgaa 25800  
 agtcaaatta tcggtacctt tgagctgcag ggtccctcgc ctgacgaaaa gtccgcggt 25860  
 ccgggttga aactcactcc ggggctgtgg acgtcgctt acctcgcaa atttgtacct 25920  
 gaggactacc acgcccacga gattaggttc tacgaagacc aatcccggcc gcctaatgcg 25980  
  
 gagcttaccg cctgcgtcat taccagggc cacattcttg gccaattgca agccatcaac 26040  
 aaagcccgc aagagtttct gctacgaaag ggacgggggg tttacttggc cccccagtec 26100  
 ggcgaggagc teaaccat cccccgcg ccgcagcct atcagcagca gccgaggcc 26160  
 cttgcttccc aggatggcac caaaaagaa gctgcagctg ccgcccac ccacggacga 26220  
 ggaggaatac tgggacagtc aggcagagga ggttttggac gaggaggagg aggacatgat 26280  
 ggaagactgg gagagcctag acgaggaagc ttccgaggtc gaagaggtgt cagacgaaac 26340  
 accgtcacc tcggtcgcac tcccctgcc ggcgccccag aaatcgcaa ccggttccag 26400  
  
 catggetaca acctccgctc ctcaggcgc gccggcactg cccgttcgcc gacccaaccg 26460  
 tagatgggac accactggaa ccaggcccg taagtccaag cagccggcgc cgttagccca 26520  
 agagcaacaa cagcccaag gctaccgctc atggcgggg cacaagaacg ccatagttgc 26580  
 ttgcttgca gactgtggg gcaacatctc cttcgcccgc cgctttctc tetaccatca 26640  
 cggcgtggcc ttccccgta acatctgca ttactaccgt catctctaca gccatactg 26700  
 caccggcgc agcggcagca acagcagcg ccacacagaa gcaaaggcga ccgatagca 26760  
 agactctgac aaagccaag aaatccacag cggcggcagc agcaggagga ggagcgtgc 26820  
  
 gctggcgc caacgaacc gtatcgacc gcgagcttag aaacaggatt tttccactc 26880  
 tgtatgctat atttcaacag agcaggggccc aagaacaaga gctgaaaata aaaaacaggt 26940  
 ctctgcgac cctcaccgc agctgcctgt atcacaaaag cgaagatcag cttcggcgca 27000

cgctggaaga cgcggaggct ctcttcagta aatactcgcg gctgactctt aaggactagt 27060  
 ttcgccctt tttcaaat taagcgcgaa aactacgtca tctccagcgg ccacaccg 27120  
 cgccagcacc tgttgtcagc gccattatga gcaaggaat tcccacgccc tacatgtgga 27180  
 gttaccagcc acaaatggga ctgctggctg gagctgcca agactactca acccgaataa 27240  
  
 actacatgag cgcgggacc cacaatgata cccgggtcaa cggaatacgc gccaccgaa 27300  
 accgaattct cctggaacag gcggetatta ccaccacacc tcgtaataac cttaatcccc 27360  
 gtagttggcc cgctgccctg gtgtaccagg aaagtccgc tcccaccact gtggtacttc 27420  
 ccagagacgc ccagccgaa gttcagatga ctaactcagg ggcgcagctt gcgggaggct 27480  
 ttcgtcacag ggtgcggtcg cccgggcagg gtataactca cctgacaatc agaggcgcgag 27540  
 gtattcagct caacgacgag tcggtgagct cctcgcttgg tctccgtccg gacgggacat 27600  
 ttcagatcgg cggcggcggc cgctcttcat tcacgcctcg tcaggcaatc ctaactctgc 27660  
  
 agacctcgtc ctctgagccg cgctctggag gcattggaac tctgcaattt attgaggagt 27720  
 ttgtgccatc ggtctacttt aacccttct cgggacctcc cggccactat ccggatcaat 27780  
 ttattcctaa ctttgacgcg gtaaaggact cggcggacgg ctacgactga atgttaagt 27840  
 gagaggcaga gcaactcgc ctgaaacacc tggccactg tcgccccac aagtgccttg 27900  
 cccgcgactc cggtgagttt tgctactttg aattgcccga ggatcatatc gagggcccgg 27960  
 cgcacggcgt cggccttacc gcccaggag agcttgcccg tagcctgatt cgggagtta 28020  
 cccagcggcc ctgctagtt gagcgggaca ggggacctg tgttctcact gtgatttga 28080  
  
 actgtcctaa cctggatta catcaagatc tttgttgcca tctctgtgct gagtataata 28140  
 aatacagaaa ttaaaatata ctggggctcc taccgcatc ctgtaaacgc caccgtcttc 28200  
 acccgccaa gaaaccaag gcgaacctta cctggtactt ttaacatctc tcctctgtg 28260  
 atttacaaca gtttcaacc agacggagtg agtctacgag agaactctc cgagctcagc 28320  
 tactccatca gaaaaaacac caccctctt acctgccggg aacgtacgat gtggctgcag 28380  
 agcctgctgc tcttgggcac tgtggcctgc agcatctctg caccgcccg ctgcccagc 28440  
 cccagcacgc agcctggga gcatgtgaat gccatccagg aggcccggcg tctctgaac 28500  
  
 ctgagtagag aactgctgc tgagatgaat gaaacagtag aagtcactc agaaatgttt 28560  
 gacctcagg agccgacctg cctacagacc cgectggagc tgtacaagca gggcctgcgg 28620  
 ggcagcctca ccaagctcaa gggccccttg accatgatgg ccagccacta caagcagcac 28680  
 tgccctcaa ccccgaaac ttctgtgca acccagacta tcaccttga aagtttcaa 28740  
 gagaacctga aggactttct gcttgcctc cctttgact gctgggagcc agtccaggag 28800  
 tgacaattga ctctatgtgg gatatgctc agcgtacaa ccttgaagtc aggttctctg 28860

gatgtcagca tctgactttg gccagcacct gtcccgcgga tttgttccag tccaactaca 28920  
  
gcgaccacc ctaacagaga tgaccaaac aaccaacgcg gccccgcta cggacttac 28980  
atctaccaca aatacacccc aagtttctgc ctttgtcaat aactgggata acttgggcat 29040  
gtggtggttc tccatagcgc ttatgtttgt atgccttatt attatgtggc tcatctgctg 29100  
cctaaagcgc aaacgcgccc gaccacccat ctatagtccc atcattgtgc tacacccaaa 29160  
caatgatgga atccatagat tggacggact gaaacacatg ttcttttctc ttacagtatg 29220  
attaaatgag acatgattcc tcgagttttt atattactga cccttgttgc gctttttgt 29280  
gcgtgctcca cattggctgc ggtttctcac atcgaagtag actgcattcc agccttcaca 29340  
  
gtctatttgc ttiacggatt tgtcacccic acgctcatct gcagcctcat cactgtggtc 29400  
atcgcttta tccagtgcac tgactgggtc tgtgtgcgct ttgcatact cagacaccat 29460  
ccccagtaca gggacaggac tatagctgag ctcttagaa ttctttaatt atgaaatita 29520  
ctgtgacttt tctgctgatt atttgcacc tatctgcgtt ttgttccccg acctccaagc 29580  
ctcaaagaca tatatcatgc agattcactc gtatatggaa tattccaagt tgctacaatg 29640  
aaaaaagcga tctttccgaa gcctggttat atgcaatcat ctctgttatg gtgttctgca 29700  
gtaccatctt agccctagct atatatccct accttgacat tggctggaac gcaatagatg 29760  
  
ccatgaacca cccaacttc cccgcgccc ctatgcttcc actgcaacaa gtgtgtgccg 29820  
gcggctttgt cccagccaat cagcctcgcc caccttctcc cacccccact gaaatcagct 29880  
actttaatct aacaggagga gatgactgac accctagatc tagaaatgga cggaaattatt 29940  
acagagcagc gcctgctaga aagacgcagg gcagcgccg agcaacagcg catgaatcaa 30000  
gagctccaag acatggttaa cttgcaccag tgcaaaagggt gtatcttttg tctcgtaaag 30060  
caggccaag tcacctaga cagtaatacc accggacacc gccttagcta caagttgcca 30120  
accaagcgtc agaaattggt ggtcatggtg ggagaaaagc ccattacat aactcagcac 30180  
  
tcggtagaaa ccgaaggctg cattcactca ctttgtcaag gacctgagga tctctgcacc 30240  
cttattaaga cctgtgctgc tctcaagat ctatttcct ttaactaata aaaaaaata 30300  
ataaagcadc acttacttaa aatcagttag caaatttctg tccagtttat tcagcagcac 30360  
ctccttgccc tctcccagc tctggtattg cagcttctc ctggctgcaa actttctcca 30420  
caatctaaat ggaatgtcag tttctctctg ttctgtcca tccgaccca ctatcttcat 30480  
gttgttcag atgaagcgcg caagaccgtc tgaagatacc ttcaaccg tgtatccata 30540  
tgacacggaa accggtctc caactgtgcc ttttcttact cctcctttg tatccccaa 30600

tgggtttcaa gagagtcccc ctggggfact ctctttgcg cttatccgaac ctctagt tac 30660  
 ctccaatggc atgcttgcg tcaaaatggg caacggcctc tctctggacg aggccggcaa 30720  
 ccttacctcc caaaatgtaa ccaactgtgag cccacctctc aaaaaacca agtcaaacat 30780  
 aaacctggaa atatctgcac ccctcacagt tacctcagaa gccctaactg tggctgccgc 30840  
 cgcacctcta atggtcgcgg gcaacacact caccatgcaa tcacaggccc cgtaaacgt 30900  
 gcacgactcc aaacttagca ttgccacca aggaccectc acagtgtcag aaggaaagct 30960  
 agccctgcaa acatcaggcc ccctcaccac caccgatagc agtacctta ctactactgc 31020  
  
 ctacccccct ctaactactg ccaactgtag ctggggcatt gacttgaaag agccattta 31080  
 tacacaaaat ggaaaactag gactaaagta cggggctcct ttgcatgtaa cagacgacct 31140  
 aaacactttg accgtagcaa ctggtccagg tgtgactatt aataactt ccttgcaaac 31200  
 taaagtact ggagccttg gttttgattc acaaggcaat atgcaacta atgtagcagg 31260  
 aggactaagg attgattctc aaaacagacg cttataactt gatgttagtt atccgtttga 31320  
 tgctcaaac caactaaatc taagactagg acagggcct cttttataa actcagccca 31380  
 caactggat attaactaca acaaaggcct ttacttgttt acagttcaa acaattcaa 31440  
  
 aaagcttgag gttaacctaa gcactgcaa ggggttgatg tttgacgcta cagccatagc 31500  
 cattaatgca ggagatgggc ttgaatttgg ttcaccta at gcaccaaaca caaatccct 31560  
 caaaacaaaa attgccatg gcctagaatt tgattcaaac aagctatgg ttctaaact 31620  
 aggaactggc cttagtttg acagcacagg tgccattaca gtaggaaaca aaaataatga 31680  
 taagctaact ttgtggacca caccagctcc atctcctaac tgtagactaa atgcagagaa 31740  
 agatgctaaa ctactttgg tcttaacaaa atgtggcagt caaatactg ctacagttc 31800  
 agttttggct gttaaaggca gtttgctcc aatctgga acagttcaa gtgctcatc 31860  
  
 tattataaga tttgacgaaa atggagtgt actaaacaat tcttctctgg acccagaata 31920  
 ttggaacttt agaatggag atcttactga aggcacagcc tatacaaacg ctggttgatt 31980  
 tatgcctaac ctactagctt atcaaaaatc tcacggtaaa actgcaaaa gtaacattgt 32040  
 cagtcaagtt tacttaaacg gagacaaaac taaacctgta aactaacca ttactactaa 32100  
 cggtagacag gaaacaggag acacaactcc aagtgcatac tctatgtcat tttcatggga 32160  
 ctggtctgge cacaactaca ttaatgaaat atttgccaca tctcttaca cttttcata 32220  
 cattgccaa gaataaagaa tcgtttgtgt tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc 32280  
  
 agaaaattc aagtcatttt tcattcagta gtatagcccc accaccat agcttataca 32340  
 gatcaccgta ccttaatcaa actcagagaa cctagatatt caacctgcca cctccctccc 32400  
 aacacacaga gtacacagtc ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcatc atatcatggg 32460

taacagacat attccttaggt gttatattcc acacggtttc ctgtcgagcc aaacgctcat 32520  
 cagtgatatt aataaacctc ccgggcagct cacttaagtt catgtcgctg tccagctgct 32580  
 gagccacagg ctgctgtcca acttgcgggt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg 32640  
 cctacatggg ggiagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg 32700  
  
 cggaataaa ctgctgccgc cgccgctccg tcctgcagga atacaacatg gcagtggctt 32760  
 cctcagcgat gattcgcacc gcccgcagca taaggcgcct tgtcctccgg gcacagcagc 32820  
 gcaccctgat ctacttaaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca 32880  
 aatcccaca gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt 32940  
 ggccatcata ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca 33000  
 taacattac ctcttttggc atgttgtaat tcaccactc ccggtacat ataacctct 33060  
 gattaacat ggcgccatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgcgg 33120  
  
 ctatacactg caggaaccg ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac 33180  
 catggatcat catgctcgtc atgatataca tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac 33240  
 acttctcag gattacaagc tcctcccgcg ttagaacat atcccaggga acaaccatt 33300  
 cctgaatcag cglaaatccc acactgcagg gaagacctcg cacgtaactc acgttgtgca 33360  
 ttgtcaaagt gttacattcg ggcagcagcg gatgatctc cagtatggtg gcgcggttt 33420  
 ctgtctcaa aggaggtaga cgatccctac tgtacggagt gcgcccagac aaccgagatc 33480  
 gtgttggtcg tagtgtcatg ccaaatggaa cgccggacgt agtcatattt cctgaagcaa 33540  
  
 aaccaggtgc ggcgctgaca aacagatctg cgtctccggt ctgcccgtt agatcgtctt 33600  
 gtgtagtagt tgiagtatat ccactctctc aaagcatcca ggcccccct ggcttcgggt 33660  
 tctatgtaaa ctcttcatg cgccgtgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc 33720  
 acaccagcc aacctacaca ttcttctgc gagtacaca cgggaggagc gggaagagct 33780  
 ggaagaacca tgttttttt ttattccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc 33840  
 tattaagtga acgcctccc ctccggtggc gtggccaac tctacagcca aagaacagat 33900  
 aatggcattt gtaagatgtt gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa 33960  
  
 gggacgtaa aggctaaacc cttcagggtg aatctctct ataaacattc cagcaccttc 34020  
 aacctgccc aaataattct catctcgcca cttctcaat atatctctaa gcaaatccc 34080  
 aatattaagt ccggccattg taaaaatctg ctccagagcg ccctccacct tcagcctcaa 34140  
 gcagcgaatc atgattgcaa aaattcaggt tcctcacaga cctgtataag attcaaaagc 34200  
 ggaacattaa caaaaatacc gcgatcccgt aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa 34260  
 tcgtgcaggt ctgcacggac cagcgcggcc acttccccgc caggaacat gacaaaagaa 34320

cccacactga ttatgacacg cataactcgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa 34380  
  
 gcttggtgca tgggcggcga tataaaatgc aaggtgctgc tcaaaaaatc aggcaaagcc 34440  
 tcgcgcaaaa aagaaagcac atcgtagtca tgetcatgca gataaaggca ggtaagctcc 34500  
 ggaaccacca cagaaaaaga caccatTTTT cTctcaaca tgtctgCGgg tttctgcata 34560  
 aacacaaaat aaaataacaa aaaaacattt aaacattaga agcctgtctt acaacaggaa 34620  
 aaacaacctt tataagcata agacggacta cggccatgcc ggCGtgaccg taaaaaaact 34680  
 ggtcaccgtg attaaaaagc accaccgaca gctcctCGgt catgtccgga gtcataatgt 34740  
 aagactCGgt aaacacatca ggttgattca catCGgtcag tgctaaaaag cgaccgaaat 34800  
  
 agccccgggg aatacatacc cgcagcgctg gagacaacat tacagcccc ataggaggtg 34860  
 taacaaaatt aataggagag aaaaacacat aaacacctga aaaacctcc tgcctaggca 34920  
 aatagcacc ctcccgtcc agaacaacat acagcgttc cacagcgga gccataacag 34980  
 tcagccttac cagtaaaaa gaaaacctat taaaaaaca cactcgaca cggcaccagc 35040  
 tcaatcagtc acagtgtaaa aaaggccaa gtgcagagcg agtatatata ggactaaaaa 35100  
 atgacgtaac ggttaaagtc cacaaaaaac acccagaaaa ccgcacgga acctacgcc 35160  
 agaaacgaaa gccaaaaaac ccacaacttc ctcaaatcgt cacttccgtt tcccacgtt 35220  
  
 acgtcacttc ccattttaag aaaactacaa tteccaacac atacaagtta ctccgccta 35280  
 aaacctacgt caccgcccc gttcccacgc cccgcgccac gtcaaaaact ccaccctc 35340  
 attatcatat tgcttcaat caaaataag gtatattatt gatgatgta attaacatgc 35400  
 atggatccat atcggtgtg aaataccgca cagatgcgta aggagaaaat accgcatcag 35460  
 gcgtcttcc gttcctcgc tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc 35520  
 ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg 35580  
 aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcttgc 35640  
  
 ggCGttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca 35700  
 gaggtggcga aaccgacag gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctcct 35760  
 cgtgcgctct ccgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgct tctccttc 35820  
 gggaagcgtg gcgctttctc atagctcag ctgtaggtat ctcagttcgg ttaggtcgt 35880  
 tcgctccaag ctgggctgtg tgcaacgaacc cccgctcag cccgaccgt gcgcttate 35940  
 cggtaactat cgicttgagt ccaaccCGgt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc 36000  
 cactgtaac aggattagca gagcgaggta ttagcggt gctacagagt tcttgaagtg 36060



gtggcctaac tacggctaca ctagaaggac agtatttggg atctgcgctc tgctgaagcc 36120  
 agttacctic ggaaaaagag ttgtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag 36180  
 cggtggtttt tttgtttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaaggat ctcaagaaga 36240  
 tcctttgatc ttttctacgg ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac gttaagggat 36300  
 tttggtcatg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt aaaaatgaag 36360  
 ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggctc gacagttacc aatgcttaat 36420  
 cagtgaggca cctatctcag cgatctgtct atttcgttca tccatagttg cctgactccc 36480

cgctcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggccccagtg ctgcaatgat 36540  
 accgcgagac ccacgctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc cagccggaag 36600  
 ggccgagcgc agaagtggtc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta ttaattgttg 36660  
 ccgggaagct agagtaagta gttcggcagt taatagtttg cgcaacgttg ttgnnnnna 36720  
 aaaaggatct tcacctagat ctttttcacg tagaaagcca gtccgcagaa acggtgctga 36780  
 ccccggatga atgctagcta ctgggctatc tggacaaggg aaaacgcaag cgcaaagaga 36840  
 aagcaggtag cttgcagtgg gcttacatgg cgatagctag actgggcggt tttatggaca 36900

gcaagcgaac cggaattgcc agctggggcg ccctctggta aggttgggaa gccttcaaaa 36960  
 gtaaaactgga tggttttctc gccccaagg atctgatggc gcaggggatc aagctctgat 37020  
 caagagacag gatgaggatc gtttcgcatg attgaacaag atggattgca cgcaggttct 37080  
 ccggccgctt gggtaggagag gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggctgc 37140  
 tctgatccc ccgtgttccg gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt tgtcaagacc 37200  
 gacctgtccg gtgcccgtaa tgaactgcaa gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc 37260  
 acgacgggcg ttccttgcgc agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg 37320

ctgctattgg gcgaagtgcc ggggcaggat ctctgtcat cteaccttgc tectgccgag 37380  
 aaagtatcca tcatggctga tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc 37440  
 ccattcgacc accaagcgaac acatcgatc gagcgagcac gtactcggat ggaagccggt 37500  
 ctgtcgate aggatgatct ggacgaagag catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc 37560  
 gccaggctca aggcgagcat gcccgacggc gaggatctcg tcgtgacca tggcgatgcc 37620  
 tgcttccga atatcatggt ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg 37680  
 ctgggtgtgg cggaccgcta tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagag 37740

cttggcggcg aatgggctga ccgcttctc gtgctttacg gtatcggcg tcccattcg 37800  
 cagcgcateg ccttctatcg ccttcttgac gagttcttct gaattttgtt aaaatttttg 37860  
 ttaaatcagc tcatttttta accaataggc cgaaatcggc aacatccctt ataaatcaaa 37920

agaatagacc gcgatagggt tgagtgttgt tccagtttgg aacaagagtc cactattaaa 37980  
 gaacgtggac tccaacgtca aaggcgaaa aaccgtctat cagggcgatg gccactacg 38040  
 tgaacctca cccaaatcaa gttttttgcg gtcgaggtgc cgtaaagctc taaatcgaa 38100  
 ccctaaaggg agccccgat ttagagcttg acggggaaaag ccggcgaacg tggcgagaaa 38160

ggaaggaag aaagcgaag gagcgggccc tagggcctg gcaagtgtag cggtcacgct 38220  
 gcgcgtaacc accacacccg cgcgettaat gcgccctac agggcgcgctc cattcgccat 38280  
 tcaggatcga attaattctt aat 38303

<210> 9  
 <211> 37433  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Ad5-RGD-D24-GMCSF  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36682)..(36682)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 9

ggatccgaat tcttaattaa catcatcaat aatatacctt attttgatt gaagccaata 60  
 tgataatgag ggggtggagt ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg 120

tagtagtggt gcggaagtgt gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg 180  
 tggcaaaagt gacgtttttg gtgtgcccgg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg 240  
 gtttttagcg gatgttttag taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc 300  
 gggaaaactg aataagagga agtgaatct gaataatfff gtgttactca tagcgcgtaa 360  
 tattttgcta gggccgcggg gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt 420  
 ctcaggtgtt ttccgcgttc cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagctgacg 480  
 tgtagtgtat ttataccggg tgagttcttc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagtag 540

agttttctcc tccgagccgc tccgacaccg ggactgaaaa tgagacatat tatctgccac 600  
 ggaggtgtta ttaccgaaga aatggccgcc agtcttttgg accagctgat cgaagaggta 660  
 ctggctgata atcttcacc tcctagccat tttgaaccac ctacccttca cgaactgtat 720  
 gatttagacg tgacggcccc cgaagatccc aacgaggagg cggtttcgca gatttttccc 780  
 gactctgtaa tgttggcggg gcaggaaggg attgacttac tcaactttcc gccggcggcc 840  
 ggttctccgg agccgcctca ctttcccg gaggccgagc agccggagca gagagccttg 900

ggtccggttt ctatgcaaaa cttgtaccg gaggtgatcg atccaccag tgacgacgag 960  
  
 gatgaagagg gtgaggagt tgtgttagat tatgtggagc accccgggca cggttgcagg 1020  
 tcttgcatt atcaccggag gaatacgggg gaccagata ttatgtgttc getttgctat 1080  
 atgaggacct gtggcatgtt tgtctacagt aagtgaat tatgggcagt gggatgata 1140  
 gtggtgggtt tgggtggta atttttttt taatttttac agttttgtgg tttaaagaat 1200  
 tttgtattgt gattttttta aaaggtcctg tgtctgaacc tgagcctgag cccgagccag 1260  
 aaccggagcc tgcaagacct acccggcctc ctaaatggc gcctgctatc ctgagacgcc 1320  
 cgacatcacc tgtgtctaga gaatcaata gtagtacgga tagctgtgac tccggtcctt 1380  
  
 ctaacacacc tctgagata caccgggtgg tcccgtgtg cccattaaa ccagtggccg 1440  
 tgagagtgg tggcgctgc caggctgtgg aatgtatcga ggacttgctt aacgagcctg 1500  
 ggcaaccttt ggacttgagc tgtaaacgcc ccaggccata aggtgtaaac ctgtgattgc 1560  
 gtgtgtggtt aacgcctttg tttgtgaat gagttgatgt aagtttaata aagggtgaga 1620  
 taatgtttaa ctgcatggc gtgttaaatg gggcggggct taaagggtat ataatgcgcc 1680  
 gtgggctaata ctggttaca tctgacctca tggagcttg ggagtgtttg gaagattttt 1740  
 ctgctgtgcg taacttgctg gaacagagct ctaacagtac ctcttggttt tggaggtttc 1800  
  
 tgtggggctc atcccaggca aagttagtct gcagaattaa ggaggattac aagtgggaat 1860  
 ttgaagagct ttgaaatcc tgtggtgagc tgtttgattc tttgaatctg ggtcaccagg 1920  
 cgcttttcca agagaaggct atcaagactt tggatttttc cacaccgggg cgcgctcggg 1980  
 ctgctgttgc ttttttagt tttataaagg ataaatggag cgaagaaacc catctgagcg 2040  
 ggggtacct gciggtttt ctggccatgc atctgtggag agcggttgtg agacacaaga 2100  
 atcgctgct actgttgtct tccgtccgcc cggcgataat accgacggag gacgacgacg 2160  
 agcagcagga ggaagccagg cggcggcggc aggagcagag cccatggaac ccgagagccg 2220  
  
 gcctggacce tcgggaatga atgttgaca ggtggctgaa ctgtatccag aactgagacg 2280  
 cattttgaca attacagagg atgggcaggg gctaaagggg gtaaagaggg agcggggggc 2340  
 ttgtgaggct acagaggagg ctaggaatct agcttttagc ttaatgacca gacaccgtcc 2400  
 tgagtgtatt acttttcaac agatcaagga taattgcct aatgagcttg atctgctggc 2460  
 gcagaagtat tccatagagc agctgaccac ttactggctg cagccagggg atgattttga 2520  
 ggaggctatt aggttatatg caaagtggtc acttaggcca gattgcaagt acaagatcag 2580  
 caaacttgta aatatcagga attgttgcta ctttctggg aacggggccg aggtggagat 2640

agatacggag gatagggtgg cctttagatg tagcatgata aatatgtggc cgggggtgct 2700  
 tggcatggac ggggtggtta ttatgaatgt aaggtttact ggccccaatt ttagcggtac 2760  
 ggttttcctg gccaatacca accttatcct acacgggtga agcttctatg ggtttaacaa 2820  
 tacctgtgtg gaagcctgga ccgatgtaag ggttcggggc tgtgcctttt actgctgctg 2880  
 gaagggggtg gtgtgtcgcc ccaaaagcag ggcttcaatt aagaaatgcc tctttgaaag 2940  
 gtgtaccttg ggtatcctgt ctgagggtaa ctccagggtg cgccacaatg tggcctccga 3000  
 ctgtggttgc ttcattgctag tgaaaagcgt ggctgtgatt aagcataaca tggtatgtgg 3060  
  
 caactcggag gacagggcct ctcagatgct gacctgctcg gacggcaact gtcacctgct 3120  
 gaagaccatt cacgtagcca gccactctcg caaggcctgg ccagtgtttg agcataacat 3180  
 actgaccgcg tgttccttgc atttgggtaa caggaggggg gtgttcctac cttaccaatg 3240  
 caatttgagt cacactaaga tattgcttga gcccgagagc atgtccaagg tgaacctgaa 3300  
 cggggtgttt gacatgacca tgaagatctg gaaggtgctg aggtacgatg agaccgcac 3360  
 caggtgcaga ccctgcgagt gtggcggtaa acatattagg aaccagcctg tgatgctgga 3420  
 tgtgaccgag gagctgagge ccgatcactt ggtgctggcc tgcaccgcg ctgagtttgg 3480  
  
 ctctagcgat gaagatacag attgaggtag tgaatgtgt gggcgtggct taagggtggg 3540  
 aaagaatata taagggtggg gtcttatgta gttttgtatc tgttttgag cagccgccgc 3600  
 cgccatgagc accaactcgt ttgatggaag cattgtgagc tcatatttga caacgcgat 3660  
 gccccatgg gccggggtgc gtcagaatgt gatgggctcc agcattgatg gtcgccccgt 3720  
 cctgccccga aacttacta ccttgacctg cgagaccgtg tctggaacgc cgttggagac 3780  
 tgcagcctcc gcccccgtt cagccgctgc agccaccgcc cgcgggattg tgactgactt 3840  
 tgctttcctg agcccgttga caagcagtgc agcttcccgt tcatccgcc gcgatgacaa 3900  
  
 gttgacggct cttttggcac aattggattc tttgaccggg gaacttaatg tegtttctca 3960  
 gcagctgttg gatctgcccc agcaggtttc tgcctgaag gcttctccc ctcccaatgc 4020  
 ggtttaaaac ataaataaaa aaccagactc tgtttgatt tggatcaagc aagtgtcttg 4080  
 ctgtctttat ttaggggttt tgcgcgcgcg gtaggcccg gaccagcgtt ctcggtcgtt 4140  
 gagggctcctg tgiatttttt ccaggacgtg gtaaaggtag ctctggatgt tcagatacat 4200  
 gggcataage ccgtctctgg ggtggaggta gcaccactgc agagcttcat gctgcggggt 4260  
 ggtgtttag atgatccagt cgtagcagga gcgctgggcg tggctcctaa aatgtcttt 4320  
  
 cagtagcaag ctgattgcca ggggcaggcc ctfggtgtaa gtgtttaca agcggttaag 4380  
 ctgggatggg tgcatactg gggatagag atgcatcttg gactgtattt ttaggttggc 4440  
 tatgttccca gccatatccc tccgggatt catgttgtgc agaaccacca gcacagtga 4500

tccggtgcac ttgggaaatt tgtcatgtag cttagaagga aatgcgtgga agaacttggg 4560  
gacgccttg tgacctcaa gattttccat gcattcgtcc ataatgatgg caatgggccc 4620  
acgggcgggc gcctgggcga agatatttct gggatcacta acgtcatagt tgtgttccag 4680  
gatgagatcg tcataggcca ttttiacaaa gcgcgggcgg aggggtgccag actgcggtat 4740

aatggttcca tccggcccag gggcgtagt accctcacag atttgcattt cccacgcttt 4800  
gagttcagat ggggggatca tgtctacctg cggggcgtat aagaaaacgg tttccggggt 4860  
aggggagatc agctgggaag aaagcagggt cctgagcagc tgcgacttac cgcagccggt 4920  
gggccggtaa atcacaccta ttaccgggtg caactggtag ttaagagagc tgcagctgcc 4980  
gtcatccctg agcagggggg ccacttcggt aagcatgtcc ctgactcgca tgttttccct 5040  
gaccaaattc gccagaaggc gctcggccc cagcgatagc agttcttgca aggaagcaaa 5100  
gtttttcaac ggtttgagac cgtccgccc aggcattgctt ttgagcgttt gaccaagcag 5160

ttccaggcgg tcccacagct cggtcacctg ctctacggca tctcgatcca gcatactcc 5220  
tcgtttcgcg ggttggggcg gctttcgtg tacggcagta gtcggtgctc gtccagacgg 5280  
gccagggtca tgtctttcca cgggcgcagg gtctctgca gcgtagtctg ggtcacggtg 5340  
aaggggtgcg ctccgggctg cgcgctggcc aggggtgcgt tgaggctggt cctgctggtg 5400  
ctgaagcgtc gccggtcttc gccctgcgcg tcggccagggt agcatttgac catggtgtca 5460  
tagtccagcc cctccggcgc gtggcccttg gcgcgcagct tgccttgga ggagggcgcg 5520  
cacgaggggc agtgcagact tttgagggcg tagagcttgg gcgcgagaaa taccgattcc 5580

ggggagtagg catccgcgcc gcaggccccg cagacggtct cgcattccac gagccagggtg 5640  
agctctggcc gttcggggtc aaaaaccagg tttccccat gctttttgat gcgtttctta 5700  
cctctggttt ccatgagccg gtgtccacgc tcggtgacga aaaggctgct cgtgtccccg 5760  
tatacagact tgagaggcct gtctctgagc ggtgttccgc ggtcctctc gtatagaaac 5820  
tcggaccact ctgagacaaa ggctcgcgtc caggccagca cgaaggaggc taagtgggag 5880  
gggtagcggc cgttgtccac tagggggtcc actcgtcca ggggtgtaag acacatgtcg 5940  
ccctcttcgg catcaaggaa ggtgatgggt ttgtaggtgt aggccacgtg accgggtgtt 6000

cctgaagggg ggctataaaa gggggtgggg gcgcgttctg cctcactctc ttccgcatcg 6060  
ctgtctgca gggccagctg ttggggtgag tactccctct gaaaagcggg catgacttct 6120  
gcgctaagat tgcagtttc caaaaacgag gaggattga tattcacctg gcccgcggtg 6180  
atgcctttga ggggtggccg atccatctgg tcagaaaaga caatctttt gtgtcaagc 6240  
ttggtggcaa acgaccgta gagggcgttg gacagcaact tggcgtgga gcgcagggtt 6300  
tggttttgt cgcatcgcc gcgctccttg gccgcgatgt ttagctgcac gtattcgcgc 6360

gcaacgcacc gccattcggg aaagacggtg gtgcgctcgt cgggcaccag gtgcacgcgc 6420  
  
caaccgcggt tgtgcagggt gacaagggtca acgctggtgg ctacctctcc gcgtaggcgc 6480  
tcgttgggtcc agcagaggcg gccgccttg cgcgagcaga atggcggtag ggggtctagc 6540  
tcgctctcgt ccggggggtc tgcgtccacg gtaaagacc cgggcagcag gcgcgcgtcg 6600  
aagtagtcta tcttgcaccc ttgcaagtct agcgcctgct gccatgcgcg ggcggcaagc 6660  
gcgcgctcgt atgggttagg tgggggacc catggcatgg ggtgggtgag cgcggaggcg 6720  
tacatgccgc aatgctgta aacgtagagg ggctctctga gtattccaag atatgtaggg 6780  
tagcatcttc caccgcggat gctggcgcgc acgtaatcgt atagtctgtg cgagggagcg 6840  
  
aggaggtcgg gaccgaggtt gctacgggcg ggctgctctg ctcggaagac tatctgcctg 6900  
aagatggcat gtgagttgga tgatatggtt ggacgctgga agacgttgaa gctggcgtct 6960  
gtgagaccta ccgcgtcacg cacgaaggag gcgtaggagt cgcgcagctt gttgaccagc 7020  
tcggcgggtga cctgcacgtc tagggcgcag tagtccaggg tttccttgat gatgtcatac 7080  
ttatcctgtc ctttttttt ccacagctcg cggttgagga caaactcttc gcggtctttc 7140  
cagtactctt ggatcggaaa cccgtcggcc tccgaacggt aagagcctag catgtagaac 7200  
tggttgacgg cctggtaggc gcagcatccc ttttctacgg gtagcgcgta tcctgcgcg 7260  
  
gccttcgga gcgaggtgtg ggtgagcgc aaggtgtccc tgaccatgac tttgaggtac 7320  
tggatattga agtcagtgtc gtcgcatccg cctgctccc agagcaaaaa gtccgtgcgc 7380  
tttttgaac gcggtattgg caggcgaag gtgacatcgt tgaagagtat ctttcccgcg 7440  
cgaggcataa agttgcgtgt gatgcggaag ggtcccggca cctcggaacg gttgttaatt 7500  
acctggcgg cgagcacgat ctcgtaaaag ccgttgatgt tgtggccac aatgtaaagt 7560  
tccaagaagc ggggatgcc cttgatgaa ggcaatttt taagtcttc gtaggtgagc 7620  
tcttcagggg agctgagccc gtgctctgaa agggcccagt ctgcaagatg agggttgaa 7680  
  
gcgacgaatg agctccacag gtcacgggcc attagcattt gcaggtggtc gcgaaaggtc 7740  
ctaaactggc gacctatggc cttttttct ggggtgatgc agtagaaggt aagcgggtct 7800  
tgttcccagc ggicccatcc aaggttcgcg gctaggcttc gcgcggcagt cactagaggc 7860  
tcatctccgc cgaacttcat gaccagcatg aagggcacga gctgcttccc aaaggcccc 7920  
atccaagtat aggtctctac atcgtagggt acaaaagagac gctcgggtgc aggatgcgag 7980  
ccgatcggga agaactggat ctcccggc caattggagg agtggctatt gatgtggtga 8040  
aagtagaagt cctgcgcagc ggccgaacac tcgtgctggc ttttgtaaaa acgtgcgcag 8100

tactggcagc ggtgcacggg ctgtacatcc tgcacgaggt tgacctgacg accgcgcaca 8160  
 aggaagcaga gtgggaattt gagcccctcg cctggcgggt ttggctggtg gtcttctact 8220  
 tcggctgctt gtccttgacc gtctggctgc tcgaggggag ttacggtgga tcggaccacc 8280  
 acgccgcgag agcccaaagt ccagatgtcc gcgcgcggcg gtcggagctt gatgacaaca 8340  
 tcgcgcagat gggagctgct catggtctgg agctcccgcg gcgtcagtc aggcgggagc 8400  
 tcctgcaggt ttacctgca tagacgggtc agggcgcggg ctagatccag gtgataccta 8460  
 atttccaggg gctggttggg ggcggcgtcg atggcttgca agaggccgca tccccgcggc 8520

gcgactacgg taccgcgagg cgggcgggtg gccgcggggg tgtccttggg tgatgcatct 8580  
 aaaagcgggt acgcgggcca gccccggag gtaggggggg ctccggacc gccgggagag 8640  
 ggggcagggg cacgtcggcg ccgcgcgagg gcaggagctg gtgctgcgcg cgtaggttgc 8700  
 tggcgaacgc gacgacgagg cggttgatct cctgaatctg gcgcctctgc gtgaagacga 8760  
 cgggccccgt gagcttgagc ctgaaagaga gttcgacaga atcaatttcg gtgtcgttga 8820  
 cggcgcctg gcgcaaaatc tcctgcacgt ctctgagtt gtcttgatag gcgatctcgg 8880  
 ccatgaactg ctgatctct tcctcttggg gatctccggg tccggctcgc tccacggtgg 8940

cggcgaggtc gtggaaatg cgggccatga gctgcgagaa ggcttgagg cctccctcgt 9000  
 tccagacgag gctgtagacc acgccccctt cggcatcggg ggccgcgatg accacctgag 9060  
 cgagattgag ctccacgtgc cgggcgaaga cggcgtagtt tcgcaggcgc tgaagaggt 9120  
 agttgagggt ggtggcgggt gtgtctgcca cgaagaagta cataaccag cgtcgcaacg 9180  
 tggattcgtt gatatcccc aaggectcaa ggcctccat ggcctcgtag aagtcacgg 9240  
 cgaagttgaa aaactggagg ttgcgcgccg acacggttaa ctctctctcc agaagacgga 9300  
 tgagctcggc gacagtgtcg gcacctcgc gctcaaaggc tacaggggcc tcttcttctt 9360

cttcaatctc ctcttcata agggctctcc ctcttcttc ttctggcggc ggtgggggag 9420  
 gggggacacg gcggcgacga cggcgcaccg ggaggcggtc gacaaagcgc tcgatcatct 9480  
 cccgcggcg acggcgcagc gtctcgggtg cggcgcggcc gttctcggg gggcgcagtt 9540  
 ggaagacgcc gccctcatg tcccgttat gggttggcgg gggcctgcca tcggcaggg 9600  
 atacggcgt aacgatgcat ctcaacaat gtgtgtagg tactccgccg ccgagggacc 9660  
 tgagcgagtc cgcacgacc ggatcgaaa acctctcgag aaaggcgtct aaccagtcac 9720  
 agtcgcaagg taggctgagc accgtggcgg gcggcagcgg gcggcggctc gggttgtttc 9780

tggcggaggt gctgctgatg atgtaattaa agtaggcggg cttgagacgg cggatggtcg 9840  
 acagaagcac catgtccttg ggtccggcct gctgaatgag caggcggctc gccatgcccc 9900  
 aggcttcgtt ttgacatcgg cgcaggtctt tgtagtagtc ttgcatgagc ctttctaccg 9960

gcacttcttc ttctcctcc tcttgtcctg catctcttgc atctatcgct gcggcggcgg 10020  
 cggagtttgg ccgtaggtgg cgccctcttc ctcccatgcg tgtgaccccg aagccctca 10080  
 tcggctgaag cagggttagg tcggcgacaa cgcgctcggc taatatggcc tgctgcacct 10140  
 gcgtgagggt agactggaag tcatccatgt ccacaaagcg gtggtatgcg cccgtgttga 10200

tggtgtaagt gcagttggcc ataacggacc agttaacggt ctggtgaccc ggctgcgaga 10260  
 gctcgggtga cctgagacgc gagtaagccc tcgagtcaaa tacgtagtcg ttgcaagtcc 10320  
 gcaccaggta ctggtatccc accaaaaagl gcggcggcgg ctggcggtag aggggcccagc 10380  
 gtagggtggc cggggctccg ggggcgagat ctccaacat aaggcgatga tatccgtaga 10440  
 tgtacctgga catccagggt atgccggcgg cgggtgttga ggcgcgcgga aagtcgcgga 10500  
 cgcggttcca gatgttgcgc agcggcaaaa agtgcctcat ggtcgggacg ctctggccgg 10560  
 tcaggcgcgc gcaatcgttg acgctctaga ccgtgcaaaa ggagagcctg taagcgggca 10620

ctcttccgtg gtctgggtga taaattcgca aggtatcat ggcgacgac cggggttca 10680  
 gccccgtatc cggccgtccg ccgtgatcca tgcggttacc gcccgcgtgt cgaaccagg 10740  
 tgtgcgacct cagacaacgg gggagtgtc cttttggctt ccttccaggc gcggcggctg 10800  
 ctgcgctagc tttttggcc actggccgcg cgcagcgtaa gcggttaggc tggaaagcga 10860  
 aagcattaag tggctcgtc cctgtagccg gaggttatt ttccaagggt tgagtgcgg 10920  
 gacccccgtg tegagtctcg gaccggccgg actgcggcga acgggggttt gcctccccgt 10980  
 catgcaagac cccgcttga aattcctccg gaaacaggga cgagcccctt ttttgctttt 11040

cccagatgca tccggtgctg cggcagatgc gccccctcc tcagcagcgg caagagcaag 11100  
 agcagcggca gacatgcagg gcaccctccc ctctctctac cgcgtcagga gggcgacat 11160  
 ccgcggttga cgcggcagca gatggtgatt acgaaccccc gcggcgccgg gcccgccact 11220  
 acctggactt ggaggagggc gagggcctgg cgcggctagg agcgcctct ctgagcgggt 11280  
 acccaagggt gcagctgaag cgtgatacgc gtgaggcgtc cgtgcccgcg cagaacctgt 11340  
 ttcgcgaccg cgaggagag gagcccagg agatgcggga tcgaaagtcc cacgcagggc 11400  
 gcgagctgcg gcatggcctg aatcgcgagc ggttgctgcg cgaggaggac tttgagcccg 11460

acgcgcgaac cgggattagt cccgcgcgcg cacacgtggc ggccgcccac ctggtaaccc 11520  
 catacgagca gacggtgaac caggagatta actttcaaaa aagctttaac aaccacgtgc 11580  
 gtacgcttgt ggcgcgcgag gaggtggcta taggactgat gcatctgtgg gactttgtaa 11640  
 gcgcgctgga gcaaaaccca aatagcaagc cgctcatggc gcagctgttc cttatagtgc 11700  
 agcacagcag ggacaacgag gcattcaggg atgcgctgct aaacatagta gagcccagg 11760  
 gccgctggct gctcgatttg ataaacatcc tgcagagcat agtgggtgcag gagcgcagct 11820



tgagcctggc tgacaagggtg gccgcatca actattccat gcttagcctg ggcaagtttt 11880  
  
 acgcccgcaa gatataccat accccttacg ttcccataga caaggaggta aagatcgagg 11940  
 ggtttctacat gcgcatggcg ctgaagggtgc ttaccttgag cgacgacctg ggcgtttatc 12000  
 gcaacgagcg catccacaag gccgtgagcg tgagccggcg gcgcgagctc agcgaccgcg 12060  
 agctgatgca cagcctgcaa agggccctgg ctggcacggg cagcggcgat agagaggccg 12120  
 agtcctactt tgacgcgggc gctgacctgc gctgggcccc aagccgacgc gcctggagg 12180  
 cagctggggc cggacctggg ctggcgggtg caccgcgcg cgctggcaac gtcggcggcg 12240  
 tggaggaata tgacgaggac gatgagtacg agccagagga cggcgagtac taagcgggtga 12300  
  
 tgtttctgat cagatgatgc aagacgcaac ggacccggcg gtgcgggagg cgctgcagag 12360  
 ccagccgtcc ggccttaact ccacggacga ctggcggcag gtcatggacc gcatcatgtc 12420  
 gctgactcgc cgcaatctg acgcttccg gcagcagccg caggccaacc ggctctccgc 12480  
 aattctgaa gcggtgggtc cggcgcgcbc aaacccacg cacgagaagg tgctggcgat 12540  
 cgtaaacgcg ctggccgaaa acagggccat cggcccgcg gagccggcc tggcttacga 12600  
 cgcgctgctt cagcgcgtgg ctcgttacia cagcggcaac gtgcagacca acctggaccg 12660  
 gctggtgggg gatgtgcgcg aggcctggc gcagcgtgag cgcgcgcagc agcagggcaa 12720  
  
 cctgggctcc atggttgca taaacgcctt cctgagtaca cagcccgcca acgtgccgcg 12780  
 gggacaggag gactacacca actttgtgag cgcaactcgg ctaatggtga ctgagacacc 12840  
 gcaaagttag gtgtaccagt ctggccgaga ctatTTTTT cagaccagta gacaaggcct 12900  
 gcagaccgta aacctgagcc aggccttcaa aaacttgcag gggtgtggg ggggtgcgggc 12960  
 tcccacaggc gaccgcgca ccgtgtctag cttgctgacg cccaactcgc gcctgttgct 13020  
 gctgctaata gcgccctca cggacagtgg cagcgtgtcc cgggacacat acctaggtca 13080  
 ctgtctgaca ctgtaccgag aggcctatagg tcaggcgcct gtggacgagc atacttcca 13140  
  
 ggagattaca agtgtcagcc gcgcgctggg gcaggaggac acgggcagcc tggaggcaac 13200  
 cctaaactac ctgctgacca accggcggca gaagatcccc tcgttgaca gtttaaacag 13260  
 cgaggaggag cgcatTTTgc gctacgtgca gcagagcgtg agccttaacc tgatgcgca 13320  
 cgggtaaac cccagcgtgg cgctggacat gaccgcgcbc aacatggaac cgggcatgta 13380  
 tgctcaaac cggccgttta tcaaccgct aatggactac ttgcatcgcg cggccgct 13440  
 gaaccccgag tatttacc aatgcatctt gaacccgcac tggctaccgc ccctggttt 13500  
 ctacaccggg ggattcgagg tgcccgagg taacgatgga ttctctggg acgacataga 13560

cgacagcgtg ttttccccgc aaccgcagac cctgctagag ttgcaacagc gcgagcaggc 13620  
 agaggcggcg ctgcgaaagg aaagcttccg caggccaagc agcttgtccg atctaggcgc 13680  
 tgcggccccc cggtcagatg ctagtagccc atttccaagc ttgatagggt ctcttaccag 13740  
 cactcgcacc acccgccccg gcctgctggg cgaggaggag tacctaaaca actcgctgct 13800  
 gcagcccgag cgcgaaaaaa acctgcctcc ggcatttccc aacaacggga tagagacct 13860  
 agtggacaag atgagtagat ggaagacgta cgcgcaggag cacagggacg tgccaggccc 13920  
 gcgccccccc acccgtcgtc aaaggcacga ccgtcagcgg ggtctggtgt gggaggacga 13980

tgactcgga gacgacagca gcgtcctgga ttggggaggg agtggcaacc cgtttcgca 14040  
 ctttcgcccc aggctgggga gaatgtttta aaaaaaaaa agcatgatgc aaaataaaaa 14100  
 actcaccaag gccatggcac cgagcgttgg ttttcttcta tccccttag tatgcggcgc 14160  
 gcggcgatgt ataggaagg tctctctccc tctacgaga gtgtggtgag cgcggcgcca 14220  
 gtggcggcgg cgctgggttc tcccttcgat gctcccctgg acccgccgtt tgtgcctccg 14280  
 cggtaacctg gccctaccgg ggggagaaac agcatccgtt actctgagtt ggcacccta 14340  
 ttcgacacca cccgtgtgta cctggtggac aacaagtcaa cggatgtggc atccctgaac 14400

taccagaacg accacagcaa ctttctgacc acggtcattc aaaacaatga ctacagcccg 14460  
 ggggaggcaa gcacacagac catcaatctt gacgaccggt cgactgggg cggcgacctg 14520  
 aaaaccatcc tgcatacaa catgcaaat gtgaacgagt tcatgtttac caataagttt 14580  
 aaggcgcggg tgatggtgtc gcgcttcct actaaggaca atcaggtgga gctgaaatac 14640  
 gagtgggtgg agttcacgt gcccgagggc aactactccg agaccatgac catagacctt 14700  
 atgaacaacg cgatcgtgga gcactacttg aaagtgggca gacagaacgg ggttctggaa 14760  
 agcgacatcg gggtaaagtt tgacaccgc aacttcagac tggggtttga ccccgctact 14820

ggtcttgtca tgctgggggt atatacaaac gaagccttcc atccagacat cattttgctg 14880  
 ccaggatcgc ggggtgactt caccacagc gcctgagca acttgttggg catccgcaag 14940  
 cggcaacct tccaggagg ctttaggatc acctacgatg atctggaggg tggtaacatt 15000  
 cccgcaactgt tggatgtgga cgcctaccag gcgagcttga aagatgacac cgaacagggc 15060  
 gggggtggcg caggcggcag caacagcagt ggcagcggcg cggaagagaa ctccaacgcg 15120  
 gcagcccgcg caatgcagc ggtggaggac atgaacgatc atgccattcg cggcgacacc 15180  
 tttgccacac gggctgagga gaagcgcgct gaggccgaag cagcgccga agctgccgcc 15240

cccgtcgcgc aaccgaggt cgagaagcct cagaagaac cggatgatac acccctgaca 15300  
 gaggacagca agaaacgcag ttacaacctataaagcaatg acagcacctt cacccagtac 15360  
 gcgagctggt accttgcata caactacggc gaccctcaga ccggaatccg ctcatggacc 15420

ctgctttgca ctctgacgt aacctgcggc tcggagcagg tctactggtc gttgccagac 15480  
 atgatgcaag accccgtgac cttccgctcc acgcgccaga tcagcaactt tccggtggtg 15540  
 ggcgccgagc tgttgcccgt gcactccaag agcttctaca acgaccaggc cgtctactcc 15600  
 caactcatcc gccagtttac ctctctgacc cacgtgttca atcgctttcc cgagaaccag 15660  
  
 attttggcgc gcccgccagc ccccaccatc accaccgtca gtgaaaacgt tctgctctc 15720  
 acagatcacg ggacgctacc gctgcgcaac agcatcggag gagtccagcg agtgaccatt 15780  
 actgacgcca gacgccgac ctgccctac gtttacaagg ccctgggcat agtctcgccg 15840  
 cgcgtctat cgagccgac tttttgagca agcatgtcca tccttatatc gccagcaat 15900  
 aacacaggct ggggcctgcg cttccaagc aagatgtttg gcggggccaa gaagcgtcc 15960  
 gaccaacacc cagtgcgct gcgcgggcac taccgcgcg cctggggcgc gcacaaacgc 16020  
 ggccgcactg ggcgcaccac cgtcgatgac gccatcgac cggtggtgga ggaggcgcgc 16080  
  
 aactacacgc ccacgcccc accagtgtcc acagtggacg cggccattca gaccgtggtg 16140  
 cgccggagccc ggcgctatgc taaaatgaag agacggcgga ggcgcgtagc acgtgccac 16200  
 cgccgccgac ccggcactgc gccecaacgc gcggcggcgg ccctgcttaa ccgcgcacgt 16260  
 cgcaccggcc gacggggcgc catgcgggcc gctcgaaggc tggccgcggg tattgtcact 16320  
 gtgccccca ggtccaggcg acgagcggcc gccgcagcag ccgcggccat tagtgctatg 16380  
 actcagggtc gcaggggcaa cgtgtattgg gtgcgcgact cggtagcgg cctgcgcgtg 16440  
 cccgtgcgca cccgcccc gcgcaactag attgcaagaa aaaactactt agactcgtac 16500  
  
 tgttgatgt atccagcggc ggcggcgcgc aacgaagcta tgtccaagcg caaaatcaaa 16560  
 gaagagatgc tccaggtcat cgcgccggag atctatggcc ccccgaagaa ggaagagcag 16620  
 gattacaagc cccgaaagct aaagcgggtc aaaaagaaaa agaaagatga tgatgatgaa 16680  
 cttgacgacg aggtggaact gctgcacgt accgcgccca ggcgacgggt acagtggaaa 16740  
 ggtcgacgcg taaaacgtgt tttgcgacc ggcaccaccg tagtctttac gcccggtgag 16800  
 cgtccacc gcacctaca gcgcgtgtat gatgaggtgt acggcgacga ggacctgctt 16860  
 gagcaggcca acgagcgct cggggagtgt gcctacggaa agcggcataa ggacatgctg 16920  
  
 gcgttgccc tggacgagg caaccaaca cctagcctaa agcccgtaac actgcagcag 16980  
 gtgctgccc cgttgcacc gtccgaagaa aagcgggcc taaagcgcga gctggtgac 17040  
 ttggcaccca ccgtgcagct gatggtacc aagcggcagc gactggaaga tgtcttgaa 17100  
 aaaatgacc tggaacctgg gctggagccc gaggtccgcg tgcggccaat caagcaggtg 17160  
 gcgccgggac tggcggtgca gaccgtggac gttcagatac ccactaccag tagcaccagt 17220  
 attgccaccg ccacagagg catggagaca caaacgtccc cggttgcctc agcgggtggcg 17280

gatgccgagg tgcaggcggg cgctgaggcc gctccaaga cctctacgga ggtgcaaacg 17340  
  
gaccctgga tgtttcggc ttcagccccc cggcggccc gcggttcgag gaagtacggc 17400  
gccgccaggc cgtactgcc cgaatatgcc ctacatcctt ccattgccc tacccccggc 17460  
tatcgtggct acacctaccg cccagaaga cgagcaacta cccgacggc aaccaccact 17520  
ggaaccggc gccggcgtc ccgtgccag ccctgtctgg ccccgattc cgtgcccagg 17580  
gtggctcggc aaggaggcag gacctgggtg ctccaacag cgcgtacca cccagcatc 17640  
gtttaaaagc cggctttgt ggttcttgca gatatggccc tcacctgcc cctccgtttc 17700  
ccggtgccgg gattccgagg aagaatgcac cgtaggaggg gcatggccgg ccacggcctg 17760  
  
acgggaggca tgcgtcgtc gcaccaccgg cggcggcggc cgtgcaccg tcgcatgcgc 17820  
ggcggatcc tccccctct tattccactg atcggcggc cgattggcgc cgtgcccgga 17880  
attgcatccg tggccttgca ggcgcagaga cactgattaa aaacaagtg catgtggaaa 17940  
aatcaaaata aaaagtctgg actctcacgc tcgcttggtc ctgtaactat tttgtagaat 18000  
ggaagacatc aactttgct ctctggccc gcgacacggc tcgcggcgt tcatgggaaa 18060  
ctggcaagat atcggacca gcaatatgag cgtggcggc ttcagctggg gctcgtctg 18120  
gagcggcatt aaaaatttcg gttccaccgt taagaactat ggcagcaagg cctggaacag 18180  
  
cagcacaggc cagatgctga gggataagt gaaagagcaa aattccaac aaaagtggt 18240  
agatggcctg gcctctgca ttagcggggg ggtggacctg gccaaccagg cagtgcaaaa 18300  
taagattaac agtaagctg atccccgcc tccgtagag gagcctccac cggccgtgga 18360  
gacagtgtct ccagaggggc gtggcgaaaa gcgtccgcgc cccgacaggg aagaaactct 18420  
ggtgacgcaa atagacgagc ctccctgta cgaggaggca ctaagcaag gcctgcccac 18480  
caccgtccc atcgcgccc tggctaccgg agtctgggc cagcacacac ccgtaacgt 18540  
ggacctgcct cccccggc acaccagca gaaacctgtg ctgccaggcc cgaccgccgt 18600  
  
tgttgaacc cgtcctagcc gcgctcctt gcggcggcc gccagcggc cgcgatcgtt 18660  
ggggccgta gccagtggca actggcaaa cactgaac agcatcgtg gctgggggt 18720  
gcaatccctg aagcggcag gatgcttctg aatagctaac gtgtcgtatg tgtgtcatgt 18780  
atgctccat gtcggccca gaggagctgc tgagccggc cgcggcggc ttccaagatg 18840  
gtaccctt cgatgatgcc gcagtggct tacatgcaca tctcgggcca ggacgcctc 18900  
gagtacctga gccccggct ggtgcagttt gccgcgcca ccgagacgta cttcagcctg 18960  
aataacaagt ttagaaacc cacggtggcg cctacgcag acgtgaccac agaccgtcc 19020

cagcgtttga cgctgcggtt catccctgtg gaccgtgagg atactgcgta ctcgtaacaag 19080  
 gcgcggttca ccctagctgt gggtgataac cgtgtgctgg acatggcttc cacgtacttt 19140  
 gacatccgcg gcgtgctgga caggggcctt acttttaagc cctactctgg cactgcctac 19200  
 aacgcctctg ctcccaaggg tgccccaaat ccttgcgaat gggatgaagc tgctactgct 19260  
 cttgaaataa acctagaaga agaggacgat gacaacgaag acgaagtaga cgagcaagct 19320  
 gagcagcaaa aaactcacgt atttgggcag gcgccttatt ctggtataaa tattacaag 19380  
 gagggatttc aaataggtgt cgaaggtcaa acacctaata atgccgataa aacatttcaa 19440  
  
 cctgaacctc aaataggaga atctcagtgg tacgaaactg aaattaatca tgcagctggg 19500  
 agagtcttta aaaagactac cccaatgaaa ccatgttacg gttcatatgc aaaaccaca 19560  
 aatgaaaatg gagggcaagg cattcttcta aagcaacaaa atggaaagct agaaagtcaa 19620  
 gtggaaatgc aatttttctc aactactgag gcgaccgcag gcaatggtga taacttgact 19680  
 cctaaagtgg tattgtacag tgaagatgta gatatagaaa ccccagacac tcatatttct 19740  
 tacatgcca ctattaagga aggtaactca cgagaactaa tgggccaaca atctatgccc 19800  
 aacagccta attacattgc ttttagggac aattttattg gtctaatagta ttacaacagc 19860  
  
 acgggtaata tgggtgttct ggcgggcca gcatcgcagt tgaatgctgt tgtagatttg 19920  
 caagacagaa acacagagct ttcataccag cttttgcttg attccattgg tgatagaacc 19980  
 aggtactttt ctatgtggaa tcagctgtt gacagctatg atccagatgt tagaattatt 20040  
 gaaaatcatg gaactgaaga tgaactcca aattactgct ttccactggg aggtgtgatt 20100  
 aatacagaga ctcttacc aaagtaaacct aaaacaggtc aggaaaatgg atgggaaaaa 20160  
 gatgctacag aattttcaga taaaaatgaa ataagagttg gaaataattt tgccatggaa 20220  
 atcaatctaa atgccaacct gtggagaaat ttctgtact ccaacatagc gctgtatttg 20280  
  
 cccgacaage taaagtacag tccttccaac gtaaaaattt ctgataacce aaacacctac 20340  
 gactacatga acaagcgagt ggtggctccc gggtagtgg actgctacat taacctgga 20400  
 gcacgtggt cccttgacta tatggacaac gtcaacccat ttaaccacca ccgcaatgct 20460  
 ggctgcgct accgctcaat gttgctgggc aatggctgct atgtgccctt ccacatccag 20520  
 gtgcctcaga agttctttgc cattaataac ctcttctcc tgccgggctc atacacctac 20580  
 gagtggaaact tcaggaagga gttaaacatg gttctgcaga gctccctagg aatgacct 20640  
 agggttgacg gagccagcat taagttgat agcatttgc tttacgccac cttcttcccc 20700  
  
 atggcccaca acaccgctc cacgttgag gccatgctta gaaacgacac caacgaccag 20760  
 tcctttaacg actatctctc gcgcgccaac atgctctacc ctataccgc caacgctacc 20820  
 aacgtgcca tatccatccc ctcccgaac tggcggtt tccgcgctg gccttcacg 20880

cgccttaaga ctaaggaaac cccatcactg ggctcgggct acgaccctta ttacacctac 20940  
 tctggctcta tacctacct agatggaacc ttttacctca accacacctt taagaagggtg 21000  
 gccattacct ttgactcttc tgtcagctgg cctggcaatg accgcctgct tacccecaac 21060  
 gagtttgaaa ttaagcgctc agttgacggg gagggttaca acgttgccca gtgtaacatg 21120  
  
 accaaagact ggttcttggg acaaatgcta gctaactaca acattggcta ccagggttc 21180  
 tatatcccag agagctacaa ggaccgcatg tactccttct ttagaaactt ccageccatg 21240  
 agccgtcagg tggtagatga tactaaatac aaggactacc aacagggtggg catcctacac 21300  
 caacacaaca actctggatt tgttggctac cttgccccca ccatgcgca aggacaggcc 21360  
 tacctgcta acttccccta tccgettata ggcaagaccg cagttgacag cattaccag 21420  
 aaaaagtttc ttgcatcg cacccttgg cgcatccat tctccagtaa ctttatgtcc 21480  
 atgggcgcac tcacagacct gggccaaaac cttctctacg ccaactccgc ccacgcgcta 21540  
  
 gacatgactt ttgaggtgga tcccatggac gagcccacc tctttatgt tttgtttgaa 21600  
 gtctttgacg tggctcctgt gcaccggccg caccgcggcg tcatcgaac cgtgtacctg 21660  
 cgcacgccct tctggccgg caaccgccaca acataaagaa gcaagcaaca tcaacaacag 21720  
 ctgccccat gggctccagt gagcaggaac tgaaagccat tgtcaaagat cttggttgtg 21780  
 ggccatattt ttgggcacc tatgacaagc gctttccagg ctttgtttct ccacacaagc 21840  
 tcgctcgcc catagtcaat acggccggtc gcgagactgg gggcgtacac tggatggcct 21900  
 ttgcctggaa cccgactca aaaacatgct acctcttga gccctttggc ttttctgacc 21960  
  
 agcgactcaa gcaggtttac cagtttgagt acgagtcact cctgcgccgt agcgccattg 22020  
 cttcttcccc cgaccgctgt ataacgctgg aaaagtccac ccaaagcgta caggggccca 22080  
 actcggccgc ctgtggacta ttctgtgca tgtttctcca cgctttgccc aactgcccc 22140  
 aaactcccat ggatcacaac cccacatga acctattac cgggttacc aactccatgc 22200  
 tcaacagtcc ccaggtacag cccaccctgc gtcgaacca ggaacagctc tacagcttcc 22260  
 tggagcgcca ctgcctac ttccgcagcc acagtgcga gattaggagc gccacttctt 22320  
 tttgtcactt gaaaaacatg taaaaataat gtactagaga cactttcaat aaaggcaaat 22380  
  
 gcttttattt gtacactctc gggtgattat ttacccccac ccttgccgtc tgcgccgttt 22440  
 aaaaatcaaa ggggttctgc cgcgcatgc tatgcgccac tggcagggac acgttgccat 22500  
 actggtgttt agtctccac ttaaactcag gcacaacct cgcggcagc tcggtgaagt 22560  
 tttactcca caggctgcgc accatcacca acgcgttag caggtcgggc gccgatatct 22620  
 tgaagtcga gttggggcct ccgcccctgc cgcgcgagtt gcgatacaca gggttgcagc 22680  
 actggaacac tatcagcgc ggggtggtgca cgctggccag cacgctcttg tcggagatca 22740

gatccgcgtc caggctctcc gcgttgctca gggcgaacgg agtcaacttt ggtagctgcc 22800  
  
ttcccaaaaa gggcgcgtgc ccaggctttg agttgcactc gcaccgtagt ggcataaaaa 22860  
ggtgaccgtg cccggtctgg gcgttaggat acagcgctg cataaaagcc ttgatctgct 22920  
taaaagccac ctgagccttt gcgccttcag agaagaacat gccgcaagac ttgccgaaa 22980  
actgattggc cggacagggc gcgtcgtgca cgcagcacct tgcgtcgggt ttggagatct 23040  
gcaccacatt tgggccccac cggttcttca cgatcttggc cttgctagac tgctccttca 23100  
gcgcgcgtg cccgttttcg ctctcacat ccatttcaat cacgtgctcc ttatttatca 23160  
taatgcttcc gtgtagacac ttaagctcgc ctctgatctc agcgcagcgg tgcagccaca 23220  
  
acgcgcagcc cgigggctcg tgatgcttgt aggtcacctc tgcaaacgac tgcaggtacg 23280  
cctgcaggaa tcgccccatc atcgtcacia aggtcttgtt gctggtgaag gtcagctgca 23340  
accgcgggtg ctctcgttc agccaggtct tgcatacggc cgccagagct tccacttgg 23400  
caggcagtag ttigaagttc gcctttagat cgttatccac gtggtacttg tccatcagcg 23460  
cgcgcgcage ctccatgccc ttctcccacg cagacacgat cggcacactc agcgggttca 23520  
tcaccgtaat ttactttcc gcttcgctgg gctcttctc ttectcttgc gtccgcatac 23580  
cacgcgccac tgggtcgtct tcattcagcc gccgcactgt gcgcttacct cctttgcat 23640  
  
gcttgattag caccggtggg ttgctgaaac ccacatttg tagcgccaca tcttctcttt 23700  
cttctcgtg gtccacgatt acctctggig atggcgggcg ctcgggcttg ggagaagggc 23760  
gcttcttttt ctcttgggc gcaatggcca aatccgccg cgaggtcgat ggccgcgggc 23820  
tgggtgtgcg cggcaccagc gcgtcttgg atgagtcttc ctctcctcg gactcgatac 23880  
gccgcctcat ccgctttttt gggggcgccc ggggagcgg cggcgacggg gacggggacg 23940  
acacgtctc catggttggg ggacgtcgcg ccgcaccgcg tccgcgctcg ggggtggttt 24000  
cgcgctgctc ctcttccga ctggccattt ccttctcta taggcagaaa aagatcatgg 24060  
  
agtcagtcga gaagaaggac agcctaaccg cccctctga gttcggacc accgcctcca 24120  
ccgatgccg caacgcgect accaccttcc ccgtcgagge accccgctt gaggaggagg 24180  
aagtgattat cgagcaggac ccaggttttg taagcgaaga cgacaggac cgctcagtac 24240  
caacagagga taaaagcaa gaccaggaca acgcagaggc aaacgaggaa caagtcgggc 24300  
ggggggacga aaggcatggc gactacctag atgtgggaga cgacgtgctg ttgaagcatc 24360  
tgcagcgcca gtgcgccatt atctcgacg cgttgcaaga gcgcagcgat gtgccctc 24420  
ccatagcgga tgcagcctt gcctacgaac gccacctatt ctaccgcgc gtacccccca 24480

aacgccaaga aaacggcaca tgcgagccca acccgcgct caacttctac cccgtatttg 24540  
ccgtgccaga ggtgcttgcc acctatcaca tctttttcca aaactgcaag ataccctat 24600  
cctgccgtgc caaccgcagc cgagcggaca agcagctggc cttgcggcag ggcgctgtca 24660  
tacctgatat cgctcgcctc aacgaagtgc caaaaatctt tgagggtctt ggacgcgacg 24720  
agaagcgcgc ggcaaacgt ctgcaacagg aaaacagcga aaatgaaagt cactctggag 24780  
tgttggtgga actcgagggt gacaacgcgc gcctagccgt actaaaacgc agcatcgagg 24840  
tcaccactt tgctaccgg gcacttaacc tacccccaca ggtcatgagc acagtcatga 24900  
  
gtgagctgat cgtgcgccgt gcgcagcccc tggagagggg tgcaatttg caagaacaaa 24960  
cagaggaggg cctaccgca gttggcgacg agcagctagc gcgctggctt caaacgcgcg 25020  
agcctgccga ctggaggag cgacgcaaac taatgatggc cgcagtgtctc gttaccgtgg 25080  
agcttgagt catgcagcgg tcttttctg acccggagat gcagcgcaag ctaggagaaa 25140  
cattgacta cacctttcga cagggtacg tacgccaggc ctgcaagatc tccaacgtgg 25200  
agctctgcaa cctggtctcc taccttgaa tttgacga aaaccgctt gggcaaacg 25260  
tgcttcattc cacgctcaag ggcgaggcgc gccgcgacta cgtccgcgac tgcgtttact 25320  
  
tatttctatg ctacacctgg cagacggcca tggcgcttg gcagcagtgc ttggaggagt 25380  
gcaacctcaa ggagctgcag aaactgctaa agcaaaactt gaaggaccta tggacggcct 25440  
tcaacgagcg ctccgtggcc gcgcacctgg cggacatcat tttcccga cgcctgctta 25500  
aaacctgca acaggtctg ccagacttca ccagtcaaag catgtgcag aactttagga 25560  
actttatcct agagcgtca ggaatcttg ccgccacctg ctgtgcaact cctagcgact 25620  
ttgtgccat taagtaccg gaatgccctc cgcgctttg gggccactgc taccttctgc 25680  
agctagccaa ctaccttgc taccactctg acataatgga agacgtgagc ggtgacggc 25740  
  
tactggagtg tcaactgtgc tgcaacctat gcaccccgca ccgctccctg gtttgaatt 25800  
cgcagctgct taacgaaagt caaattatcg gtaccttga gctgcagggt cctcgcctg 25860  
acgaaaagtc cgcggtccg gggttgaaac tactccggg gctgtggacg tcggttacc 25920  
ttcgcaaat tgiacctgag gactaccacg cccacgagat taggttctac gaagaccaat 25980  
ccgccccgc aaatgcggag cttaccgct gcgtcattac ccaggccac attcttggcc 26040  
aattgcaage catcaacaaa gcccgcaag agtttctgct acgaaagga cggggggtt 26100  
acttgacce ccagtccgc gaggagctca acccaatccc cccgcccgc cagccctatc 26160  
  
agcagcagcc gcggccctt gttcccagg atggcaccca aaaagaagct gcagctgccg 26220  
ccgccacca cggacgagga ggaatactgg gacagttagg cagaggaggt tttggacgag 26280  
gaggaggagg acatgatgga agactgggag agcctagacg aggaagcttc cgaggtcgaa 26340



gaggtgtcag acgaaacacc gtcacacctg gtcgcattcc cctcgccggc gccccagaaa 26400  
 tcggcaaccg gttccagcat ggctacaacc tccgctcttc aggcgccgcc ggcaactgcc 26460  
 gttcgccgac ccaaccgtag atgggacacc actggaacca gggccggtaa gtccaagcag 26520  
 ccgccgccgt tagcccaaga gcaacaacag cgccaaggct accgctcatg gcgcgggcac 26580  
  
 aagaacgcca tagttgcttg cttgcaagac tgtgggggca acatctcctt cccccccgc 26640  
 tttcttctct accatcacgg cgtggccttc ccccgtaaaca tctgcatta ctaccgtcat 26700  
 ctctacagcc catactgcac cggcggcagc ggccagcggca gcaacagcag cggccacaca 26760  
 gaagcaaagg cgaccggata gcaagactct gacaaaagccc aagaaatcca cagcggcggc 26820  
 agcagcagga ggaggagcgc tgcgtctggc gcccaacgaa cccgtatcga cccgcgagct 26880  
 tagaaacagg atttttccca ctctgtatgc tatatttcaa cagagcaggg gccaaagaaca 26940  
 agagctgaaa ataaaaaaca ggtctctgcg atccctcacc cgcagctgcc tgtatcacia 27000  
  
 aagcgaagat cagcttcggc gcacgctgga agacgcggag gctctcttca gtaaatactg 27060  
 cgcgctgact cttaaaggact agtttcgcg cttttctcaa atttaagcgc gaaaactacg 27120  
 tcctctccag cgccacacc cggcggcagc acctgtctgc agcgcattta tgagcaagga 27180  
 aattcccacg ccctacatgt ggagttacca gccacaaatg ggacttgcgg ctggagctgc 27240  
 ccaagactac tcaaccgaa taaactacat gagcgcggga ccccatga tatcccgggt 27300  
 caacggaate cgcgcccacc gaaaccgaat tctcttggaa caggcggcta ttaccaccac 27360  
 acctgtaat aaccttaate cccgtagttg gcccgctgcc ctggtgtacc aggaaagtcc 27420  
  
 cgctcccacc actgtggtac ttcccagaga cggccaggcc gaagttcaga tgactaactc 27480  
 aggggcgcag ctigcgggcg gctttcgtca cagggtgcgg tcgcccgggc agggataaac 27540  
 tcactgaca atcagagggc gaggtattca gctcaacgac gactcgggtga gctcctcgt 27600  
 tggctccgt ccggacggga catttcagat cggcggcgcc ggccgctctt cattcacgcc 27660  
 tcgtcaggca atcctaactc tgcagacctc gtctctgag ccgcgctctg gaggcattgg 27720  
 aactctgcaa tttattgagg agtttgtgcc atcggctctac tttaacccct tctcgggacc 27780  
 tcccggccac tatccggatc aatttattcc taactttgac gcggtaaagg actcggcggga 27840  
  
 tggctacgac tgaatgttaa gtggagaggc agagcaactg cgctgaaac acctgtcca 27900  
 ctgtcgcgc cacaagtgtt ttgcccgca ctccggtgag ttttctact ttgaattgcc 27960  
 cgaggatcat atcaggggcc cggcgcacgg cgtccgctt accgccagg gagagcttgc 28020  
 ccgtagcctg atcgggagt ttaccagcg cccctgcta gttgagcggg acaggggacc 28080  
 ctgtgttctc actgtgattt gcaactgtcc taacctgga ttacatcaag atctttgttg 28140  
 ccatctctgt gctgagtata ataaatacag aaattaaat atactgggc tcctatgcc 28200

atcctgtaaa cgccaccgtc ttcacccgcc caagcaaacc aaggcgaacc ttacctggtg 28260  
  
 cttttaacat ctctccctct gtgatttaca acagtttcaa cccagacgga gtgagtctac 28320  
 gagagaacct ctccgagctc agctacteca tcagaaaaaa caccaccctc cttacctgcc 28380  
 gggaacgtac gatgtggctg cagagcctgc tgctcttggg cactgtggcc tgcagcatct 28440  
 ctgcaccgcg ccgctcgccc agccccagca cgcagccctg ggagcatgtg aatgccatcc 28500  
 aggaggcccc ggcgtctctg aacctgagta gagacactgc tgctgagatg aatgaaacag 28560  
 tagaagtcat ctcaaaaatg tttgacctcc aggagccgac ctgcctacag acccgctggg 28620  
 agctgtacaa gcagggcctg cggggcagcc tcaccaagct caagggcccc ttgacctga 28680  
  
 tggccagcca ctacaagcag cactgccctc caaccccgga aacttctgt gcaaccaga 28740  
 ctatcacctt tgaagtttc aaagagaacc tgaaggactt tctgcttgtc atccccttg 28800  
 actgtgggga gccagtccag gagtgacaat tgactctatg tgggatatgc tccagcgcta 28860  
 caaccttgaa gtcaggcttc ctggatgtca gcatctgact ttggccagca cctgtcccgc 28920  
 ggatttgttc cagtccaact acagcgacc accctaacag agatgaccaa cacaaccaac 28980  
 gcggccgccc ctaccggact tacatctacc acaatacac cccaagtttc tgcctttgtc 29040  
 aataactggg ataacttggg catgtggtgg ttctccatag cgcttatggt tgtatgcctt 29100  
  
 attatattgt ggcctcatctg ctgcctaaag cgcaaacgcg cccgaccacc catctatagt 29160  
 cccatcattg tgctacacc aaacaatgat ggaatccata gattggacgg actgaaacac 29220  
 atgttctttt ctcttacagt atgattaaat gagacatgat tcctcgagtt ttatattac 29280  
 tgaccttgt tgcgcttttt tgtgcgtgct ccacattggc tgcggtttct cacatcgaag 29340  
 tagactgcat tccagccttc acagtctatt tgctttacgg atttgtcacc ctcacgctca 29400  
 tctgcagcct catcactgtg gtcacgcct ttatccagtg cattgactgg gtctgtgtgc 29460  
 gctttgcata tctcagacac cateccagct acagggacag gactatagct gagcttctta 29520  
  
 gaattcttta attatgaaat ttactgtgac ttttctgctg attatttgca ccctatctgc 29580  
 gttttgttcc ccgacctcca agcctcaaag acatataatca tgcagattca ctcgatatg 29640  
 gaatattcca agttgtaca atgaaaaaag cgatctttcc gaagcctggt tatatgcaat 29700  
 catctctggt atggtgttct gcagtacat cttagcccta gctatatac cctaccttga 29760  
 cattggctgg aaacgaatag atgccatgaa ccaccaact ttcceccgcg ccgctatgct 29820  
 tccactgcaa caagttgtg ccggcggctt tgcceccagcc aatcagcctc gcccacttc 29880  
 tcccacccc actgaaatca gctacttta tctaacagga ggagatgact gacaccctag 29940

atctagaat ggacggaatt attacagagc agcgcctgct agaaagacgc agggcagcgg 30000  
 ccgagcaaca gcgcatgaat caagagctcc aagacatggt taacttgac cagtgcaaaa 30060  
 ggggtatctt ttgtctggta aagcaggcca aagtcaccta cgacagtaat accaccggac 30120  
 accgccttag ctacaagtig ccaaccaagc gtcagaaatt ggtggatcatg gtgggagaaa 30180  
 agcccattac cataactcag cactcggtag aaaccgaagg ctgcattcac tcacttgtc 30240  
 aaggacctga ggatctctgc acccttatta agaccctgtg cggctcctaaa gatcttattc 30300  
 cctttaacta ataaaaaaaa ataataaagc atcacttact taaaatcagt tagcaaat 30360  
  
 ctgtccagtt tattcagcag cacctccttg cctcctccc agctctggta ttgcagcttc 30420  
 ctctggctg caaactttct ccacaatctc aatggaatgt cagtttctc ctgttctgt 30480  
 ccatccgac cactatctt catgtgttg cagatgaagc gcgcaagacc gtctgaagat 30540  
 acctcaacc ccgtgatcc atatgacagc gaaaccggtc ctccaactgt gccttttctt 30600  
 actcctccct ttgtatcccc caatgggttt caagagagtc cccctggggt actctctttg 30660  
 cgctatccg aacctctagt tactccaat ggcatgcttg cgctcaaat gggcaacggc 30720  
 ctctctctgg acgaggccgg caaccttacc tcccaaatg taaccactgt gagcccact 30780  
  
 ctcaaaaaa ccaagtcaaa cataaacctg gaaatatctg caccctcac agttacctca 30840  
 gaagccctaa ctgtggctgc cgccgacct ctaatggtcg cgggcaacac actcaccatg 30900  
 caatcacagg ccccgctaac cgtgcacgac tccaaactta gcattgccac ccaaggacc 30960  
 ctacagtgat cagaaggaaa gctagccctg caaacatcag gcccctcac caccaccgat 31020  
 agcagtacc ttactatcac tgctcacc cctctaacta ctgccactgg tagcttgggc 31080  
 attgacttga aagagcccat ttatacacia aatggaaaac taggactaaa gtacggggct 31140  
 cctttgatg taacagacga cctaaacact ttgaccgtag caactggtcc aggtgtgact 31200  
  
 attaataata cticcttgca aactaaagt actggagcct tgggttttga ttcacaaggc 31260  
 aatatgcaac ttaatgtagc aggaggacta aggattgatt ctcaaacag acgccttata 31320  
 ctgatgtta gttatccgtt tgatgctcaa aaccaactaa atctaagact aggacagggc 31380  
 cctcttttta taaactcagc ccacaacttg gatattaact acaacaaagg cctttacttg 31440  
 ttacagctt caacaattc caaaaagctt gaggttaacc taagcactgc caaggggttg 31500  
 atgtttgac ctacagccat agccattaat gcaggagatg ggcttgaatt tggttcacct 31560  
 aatgcaccaa acacaaatcc cctcaaaaaca aaaattggcc atggcctaga atttgattca 31620  
  
 aacaaggcta tggttcctaa actaggaact ggccttagtt ttgacagcac aggtgccatt 31680  
 acagtaggaa acaaaaaata tgataagcta acttttgga ccacaccagc tccatctct 31740  
 aactgtagac taaatgcaga gaaagatgct aaactcactt tggcttaac aaaatgtggc 31800

agtcaaatc ttgctacagt ttcagttttg gctgttaaag gcagtttggc tccaatatct 31860  
 ggaacagttc aaagtgtca tcttattata agatttgacg aaaatggagt gctactaac 31920  
 aattccttcc tggaccaga atattggaac tttagaaatg gagatcttac tgaaggcaca 31980  
 gcctatacaa acgctgttgg atttatgcct aacctatcag cttatccaaa atctcacggt 32040  
  
 aaaactgcca aaagtaacat tgtcagtcaa gtttacttaa acggagacaa aactaaacct 32100  
 gtaacactaa cgatcacact aaacggtaca caggaaacag gagacacaac ttgtgactgc 32160  
 cgcggagact gtttctgccc atctgcatac tctatgtcat tttcatggga ctggtctggc 32220  
 cacaactaca ttaatgaaat atttgccaca tcctcttaca ctttttcata cattgcccaa 32280  
 gaataaagaa tcgttttgtg tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc agaaaatttc 32340  
 aagtcatttt tcattcagta gtatagcccc accaccacat agcttataca gatcacgta 32400  
 ccttaatcaa actcacagaa ccctagtatt caacctgcca cctccctccc aacacacaga 32460  
  
 gtacacagtc ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcatc atatcatggg taacagacat 32520  
 attcttaggt gttatattcc acacggtttc ctgtcgagcc aaacgctcat cagtgatatt 32580  
 aataaactcc cgggcagct cacttaagtt catgtcgtg tccagctgct gagccacagg 32640  
 ctgctgtcca acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg 32700  
 ggtagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg cgcgaataaa 32760  
 ctgctgccgc cgcgctccg tcctgcagga atacaacatg gcagtggtct cctcagcgat 32820  
 gattcgcacc gcccgcagca taaggcgcct tgtcctccgg gcacagcagc gcaccctgat 32880  
  
 ctcaactaaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atatgtttca aaateccaca 32940  
 gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt ggccatcata 33000  
 ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca taaacattac 33060  
 ctcttttggc atgttgtaat tcaccacctc ccggtacat ataaacctct gattaacat 33120  
 ggcgccatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccggcgg ctataactg 33180  
 cagggaaacc ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac catggatcat 33240  
 catgctcgtc atgatatcaa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac acttctcag 33300  
  
 gattacaage tcctcccgcg ttagaacat atcccagga acaaccatt cctgaatcag 33360  
 cgtaaatccc aactgcagg gaagacctcg cacgtaactc acgttgtgca ttgtcaaagt 33420  
 gttacattcg ggcagcagcg gatgatctc cagtatgga gcgcgggttt ctgtctcaaa 33480  
 aggagtaga cgatccctac tgtacggagt gcgccgagac aaccgagatc gtgttggtcg 33540  
 tagtgcctg ccaaatggaa cgccggacgt agtcatatct cctgaagcaa aaccaggtgc 33600  
 gggcgtgaca aacagatctg cgtctccggt ctgcgcctt agatcgctct gtgtagtagt 33660

thtagtatat ccactctctc aaagcatcca ggcgccccct ggcttcgggt tctatgtaa 33720  
  
 ctcttcatg cgccgtgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc acaccagcc 33780  
 aacctacaca ttcgttctgc gagtcacaca cgggaggagc gggaagagct ggaagaacca 33840  
 tgtttttttt tttattccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc tattaagtga 33900  
 acgcgtccc ctccggtggc gtggctcaaac tctacagcca aagaacagat aatggcattt 33960  
 gtaagatgtt gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa gtggacgtaa 34020  
 aggctaaacc cttcagggtg aatctctctc ataacattc cagcaccttc aacctgccc 34080  
 aaataattct catctcgcca ctttctcaat atatctctaa gcaaatcccg aatattaagt 34140  
  
 ccggccattg taaaaatctg ctccagagcg cctccacct tcagcctcaa gcagcgaatc 34200  
 atgattgcaa aaattcaggt tcttcacaga cctgtataag attcaaaagc ggaacattaa 34260  
 caaaaatacc gcgatccggt aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa tcgtgcaggt 34320  
 ctgcacggac cagcgcggcc acttccccgc caggaacct gacaaaagaa cccacactga 34380  
 ttatgacacg cactctgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa gcttgttgca 34440  
 tgggcggcga tataaaatgc aagggtctgc tcaaaaaatc aggcaaagcc tcgcgcaaaa 34500  
 aagaaagcac atcgtagtca tgctcatgca gataaaggca ggtaagctcc ggaaccacca 34560  
  
 cagaaaaaga caccattttt ctctcaaaca tgtctgctggg tttctgcata aacacaaaat 34620  
 aaaataacaa aaaaacattt aaacattaga agcctgtctt acaacaggaa aaacaacct 34680  
 tataagcata agacggacta cggccatgcc ggcgtgaccg taaaaaaact ggtcacctgt 34740  
 attaaaaagc accaccgaca gctcctcgggt catgtccgga gtcataatgt aagactcgg 34800  
 aaacacatca ggttgattca catcggctag tgctaaaaag cgaccgaaat agcccggggg 34860  
 aatacatacc cgcagcgta gagacaacat tacagcccc ataggagta taacaaaatt 34920  
 aataggagag aaaaacacat aaacacctga aaaacctcc tgcctaggca aatagcacc 34980  
  
 ctcccgtcc agaacaacat acagcgcttc cacagcggca gccataacag tcagccttac 35040  
 cagtaaaaaa gaaaacctat taaaaaaca cactcgaca cggcaccagc tcaatcagtc 35100  
 acagtgtaaa aaaggcccaa gtgcagagcg agtatatata ggactaaaaa atgacgtaac 35160  
 ggttaaagtc cacaaaaaac acccagaaaa cgcacgcga acctacgcc agaaacgaaa 35220  
 gccaaaaaac ccacaacttc ctcaaatcgt cacttccggt ttcccagtt acgteacttc 35280  
 ccattttaag aaaactacaa ttccaacac atacaagtta ctccgccta aaacctacgt 35340  
 caccgcccc gttcccagc cccgcgccac gtcacaaact ccaccctc attatcatat 35400

tggcttcaat ccaaaataag gtatattatt gatgatgta attaagaatt cggatctgcg 35460  
 acgcgaggct ggatggcctt cccattatg attcttctcg cttccggcgg catcgggatg 35520  
 cccgcgttgc aggccatgct gtccaggcag gtagatgacg accatcaggg acagcttcac 35580  
 ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc 35640  
 cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgtcaagtc agaggtggcg aaaccgaca 35700  
 ggactataaa gataccagc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg 35760  
 accctgccgc ttaccggata cctgtccgc tttctcctt cgggaagcgt ggcgctttct 35820  
  
 caatgctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctcaa gctgggctgt 35880  
 gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccgtaacta tcgtcttgag 35940  
 tccaaccggg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc 36000  
 agagcgagggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac 36060  
 actagaagga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga 36120  
 gttggtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggtg gcggtggttt tttgtttgc 36180  
 aagcagcaga ttacgcgacg aaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg 36240  
  
 gggctctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgtaaggga ttttggcat gagattatca 36300  
 aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttgg 36360  
 ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt 36420  
 catccatagt tgctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat 36480  
 ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag 36540  
 caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct 36600  
 ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt 36660  
  
 tgcgcaacgt tgttgccatt gntgcaggca tcgtgggtgc acgctcgtcg tttggatgg 36720  
 cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgttgtgca 36780  
 aaaaagcgggt tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt 36840  
 tatactcat ggttatggca gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat 36900  
 gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagttg atgcggcgac 36960  
 cgagttgctc ttgccccggc tcaacacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa 37020  
 aagtgtcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt 37080  
  
 tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt 37140  
 tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa 37200  
 gggcgacacg gaaatgtga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt 37260

atcagggtta ttgtctcatg agcggataca ttttgaatg tatttagaaa aataaaciaa 37320  
 taggggttcc ggcacattt cccgaaaag tgccacctga cgtctaagaa accattatta 37380  
 tcatgacatt aacctataaa aataggcgta tcacgaggcc ctttcgtctt caa 37433  
 <210> 10  
 <211> 38366  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Ad5-pK7-D24-GMCSF  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(6)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35479)..(35481)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36782)..(36787)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38325)..(38361)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 10  
  
 taannntccc ttccagctct ctgccccttt tggattgaag ccaatatgat aatgaggggg 60  
 tggagtttgt gacgtggcgc gggcgtggga acggggcggg tgacgtagta gtgtggcggg 120  
  
 agtgtgatgt tgcaagtgtg gcggaacaca tgtaagcgac ggatgtggca aaagtgacgt 180  
 ttttggtgtg cgccggtgta cacaggaagt gacaattttc gcgcggtttt aggccgatgt 240  
 tgtagtaaat ttgggcgtaa ccgagtaaga tttggccatt ttcgcgggaa aactgaataa 300  
 gaggaagtga aatctgaata attttgtgtt actcatagcg cgtaaatatt gtctagggcc 360  
 gcggggactt tgaccgttta cgtggagact cgcccagggtg tttttctcag gtgttttccg 420  
 cgttccgggt caaagttggc gttttattat tatagtcagc tgacgtgtag tgtatttata 480  
 cccggtgagt tctcaagag gccactcttg agtgccagcg agtagagttt tctcctccga 540  
  
 gccgctccga caccgggact gaaaatgaga catattatct gccacggagg tgttattacc 600  
 gaagaaatgg ccgccagtct tttggaccag ctgategaag aggtactggc tgataatctt 660

ccacctccta gccattttga accacctacc cttcacgaac tgtatgattt agacgtgacg 720  
 gccccgaag atcccaacga ggagcggtt tgcagattt ttcccgactc tgtaatgtt 780  
 gcggtgcagg aagggttga cttactcact tttccgccgg cgcccgttc tccggagccg 840  
 cctcaccttt cccggcagcc cgagcagccg gagcagagag ccttgggtcc ggtttctatg 900  
 ccaaacttg taccggaggt gatcgatcca ccagtgacg acgaggatga agagggtgag 960  
  
 gagtttgtgt tagattatgt ggagcacecc gggcacggtt gcaggtcttg tcattatcac 1020  
 cggaggaata cgggggaccc agatattatg tgttcgcttt gctatatgag gacctgtggc 1080  
 atgtttgtct acagtaagtg aaaattatgg gcagtggtg atagagtgtt gggtttgggtg 1140  
 tggtaat ttttttaatt tttacagttt tgtggtttaa agaattttgt attgtgattt 1200  
 ttttaaagg tcctgtgtct gaacctgagc ctgagcccga gccagaaccg gacctgcaa 1260  
 gacctaccg ccgtcctaaa atggcgctg ctatcctgag acgcccgaca tcacctgtgt 1320  
 ctagagaatg caatagtagt acggatagct gtgactccgg tccttctaac acacctcctg 1380  
  
 agatacacc ggtggtcccg ctgtgcccc a taaaccagt tgccgtgaga gttggtgggc 1440  
 gtcgccagge tgtggaatgt atcgaggact tgc ttaacga gcctgggcaa cctttggact 1500  
 tgagctgtaa acgccccagg ccataagggtg taaacctgtg attgctgtg tgg ttaacgc 1560  
 ctttgtttgc tgaatgagtt gatgtaagtt taataaagg tgagataatg ttttaacttgc 1620  
 atggcgtgtt aaatggggcg gggcttaaag ggtatataat gcgcccgtggg ctaatcttgg 1680  
 ttacatctga cctcatggag gcttgggagt gtttgaaga ttttctgct gtgcgtaact 1740  
 tgctggaaca gagctctaac agtacctctt ggttttggag gtttctgtgg ggctcatccc 1800  
  
 aggcaaagt agictgcaga attaaggagg attacaagt ggaatttgaa gagcttttga 1860  
 aatcctgtgg tgagctgttt gattctttga atctgggtca ccaggcgtt tccaagaga 1920  
 aggtcatcaa gactttggat tttccacac cggggcgcgc tgcggctgct gttgcttttt 1980  
 tgagttttat aaaggataaa tggagcgaag aaacctatc gagcgggggg tacctgctgg 2040  
 attttctggc catgcatctg tggagagcgg ttgtgagaca caagaatcgc ctgctactgt 2100  
 tgtcttccgt ccgcccggcg ataatacga cggaggagca gcagcagcag caggaggaag 2160  
 ccaggcggcg gcggcaggag cagagccat ggaaccgag agccggcctg gaccctcggg 2220  
  
 aatgaatgtt gtacaggtgg ctgaactgta tccagaactg agacgattt tgacaattac 2280  
 agaggatggg caggggctaa aggggtaaa gagggagcgg ggggcttgtg aggctacaga 2340  
 ggaggttagg aatctagctt ttagcttaat gaccagacac cgtcctgagt gtattacttt 2400  
 tcaacagatc aaggataatt gcgctaata gcttgatctg ctggcgcaga agtattccat 2460  
 agagcagctg accacttact ggctgcagcc aggggatgat tttgaggagg ctattagggt 2520



atatgcaaag gtggcactta ggccagattg caagtacaag atcagcaaac ttgtaaatat 2580  
 caggaattgt tgctacatth ctgggaacgg ggccgaggtg gagatagata cggaggatag 2640  
  
 ggtggccttt agatgtagca tgataaatat gtggccgggg gtgcttggca tggacggggt 2700  
 ggttattatg aatgtaaggt ttactggccc caatthtagc ggtacggtht tcttgccaa 2760  
 tacciaactt atcctacacg gtgtaagctt ctatgggtht aacaatacct gtgtggaagc 2820  
 ctggaccgat gtaagggttc ggggctgtgc thtttactgc tgcctggaagg ggggtgtgtg 2880  
 tcgccccaaa agcagggtct caattaagaa atgcctctth gaaagggtga ccttggtat 2940  
 cctgtctgag ggtaactcca gggctgcgca caatgtggcc tccgactgtg gttgcttcat 3000  
 gctagtgaaa agcgtggctg tgattaagca taacatggta tgtggcaact gcgaggacag 3060  
  
 ggctctcag atgctgacct gctcggacgg caactgtcac ctgctgaaga ccattcacgt 3120  
 agccagccac tctcgcaagg cctggccagt gthtgagcat aacatactga cccgctgttc 3180  
 ctgcattht ggtaacagga ggggggtgtt cctacctac caatgcaatt tgagtcacac 3240  
 taagatattg ctgagcccg agagcatgtc caaggtgaac ctgaacgggg tgtttgacat 3300  
 gaccatgaag atctggaagg tgctgaggta cgatgagacc cgcaccaggt gcagaccctg 3360  
 cgagtgtggc ggtaaacata ttaggaacca gcctgtgatg ctggatgtga ccgaggagct 3420  
 gaggccccgat cacttggctg tggcctgcac ccgctgag thtggctcta gcgatgaaga 3480  
  
 tacagattga ggiactgaaa tgtgtggcg tggcttaagg gtgggaaaga atataaagg 3540  
 tgggggtctt atgtagtht gtatctgtth tgcagcagcc gccgcccga tgagcaccia 3600  
 ctgthtgat ggaagcattg tgagctcata thtgacaacg cgcatgcccc catgggccgg 3660  
 ggtgcgtcag aatgtgatgg gctccagcat tgatggctgc cccgtctgc ccgaaactc 3720  
 tactacctg acctacgaga ccgtgtctgg aacgccgtg gagactgcag cctccgccg 3780  
 cgcttcagcc gctgcagcca ccgcccggg gattgtgact gactthgctt tectgagccc 3840  
 gcttgcaagc agtgcagctt cccgttcatc cgccccgat gacaagtga cggctcttht 3900  
  
 ggcaaatg gattctthg cccgggaact taatgtcgtt tctcagcagc tgttgatct 3960  
 gcgccagcag gthtctgccc tgaaggcttc ctccccctcc aatgcgtht aaaacataaa 4020  
 taaaaacca gactctgtth ggatttgat caagcaagtg tcttctgtc thtatttagg 4080  
 ggtthtgcg gcgcggtagg cccgggacca gcggtctcgg tcttgaggg tctgtgtat 4140  
 thtttccagg acgtggtaaa ggtgactctg gatgttcaga tacatgggca taagccccgc 4200  
 tctgggtgg aggtagcacc actgcagagc thcatgtgc ggggtgtgt ttagatgat 4260

ccagtcgtag caggagcgct gggcgtggtg cctaaaaatg tctttcagta gcaagctgat 4320  
  
 tgccaggggc aggcccttgg tgtaagtgtt tacaaagcgg ttaagctggg atgggtgcat 4380  
 acgtggggat atgagatgca tcttggactg tatttttagg ttggctatgt tcccagccat 4440  
 atccctccgg ggattcatgt tgtgcagaac caccagcaca gtgtatccgg tgcacttggg 4500  
 aaatttgta tgtagcttag aaggaaatgc gtggaagaac ttggagacgc ctttgtgacc 4560  
 tccaagattt tccatgcatt cgtccataat gatggcaatg ggcccacggg cggcggcctg 4620  
 ggcaagata tttctgggat cactaacgtc atagttgtgt tccaggatga gatcgtcata 4680  
 ggccattttt acaaagcggg ggcggagggt gccagactgc ggtataatgg ttccatccgg 4740  
  
 cccaggggcg tagttacct cacagatttg catttccac gctttgagtt cagatggggg 4800  
 gatcatgtct acctgccccg cgatgaagaa aacggtttcc ggggtagggg agatcagctg 4860  
 ggaagaaagc aggttccgta gcagctgcga ctaccgcag ccggtgggcc cgtaaatcac 4920  
 acctattacc gggtgcaact ggtagttaag agagctgcag ctgccgtcat cctgagcag 4980  
 gggggccact tcgttaagca tgtccctgac tcgcatgttt tccctgacca aatccgccag 5040  
 aaggcgtcgc ccgccagcg atagcagttc ttgcaaggaa gcaaagtttt tcaacggttt 5100  
 gagaccgtcc gccgtaggca tgcttttgag cgtttgacca agcagttcca ggcggtccca 5160  
  
 cagctcggtc acctgctcta cggcatctcg atccagcata tctcctcgtt tcgcggttg 5220  
 gggcgcttt cgctgtacgg cagtagtcgg tgctcgtcca gacgggccag ggtcatgtct 5280  
 ttccacgggc gcaggttct cgtcagcgtg gtctgggtca cggtagaggg gtgcgtccg 5340  
 ggctgcgcgc tggccagggt gcgcttgagg ctggctctgc tggctgctgaa gcgctgccgg 5400  
 tcttcgccct gcgctcggc caggtagcat ttgacatgg tgtcatagtc cagcccctcc 5460  
 gcggcgtggc cttggcgcg cagcttgccc ttggaggagg cgccgcacga ggggcagtgc 5520  
 agacttttga gggcgtagag cttgggcgcg agaaataccg attccgggga gtaggcatcc 5580  
  
 gcgccgcagg ccccgagac ggtctcgc atccacagcc aggtgagctc tggccgttcg 5640  
 ggggtcaaaaa ccaggtttcc cccatgcttt ttgatgcgtt tcttacctct ggtttccatg 5700  
 agccggtgtc cacgctcggg gacgaaaagg ctgtccgtgt ccccgatatac agacttgaga 5760  
 ggctgtcct cgagcggigt tccgcggctc tctcgtata gaaactcgga ccaactctgag 5820  
 acaaaggctc gcgtccaggc cagcacgaag gaggctaagt gggaggggta gcggtcgttg 5880  
 tccactaggg ggtccactcg ctccagggtg tgaagacaca tgtcgcctc ttcggcatca 5940  
 aggaaggtga ttggtttgta ggtgtaggcc acgtgaccgg gtgttctga aggggggcta 6000

taaaaggggg tgggggcgcg ttcgtcctca ctctcttccg catcgctgtc tgcgagggcc 6060  
 agctgttggg gtgagtactc cctctgaaaa gcgggcatga cttctgcgct aagattgtca 6120  
 gtttccaaaa acgaggagga tttgatattc acctggcccg cggatgatgcc tttgagggtg 6180  
 gccgcatcca tctggtcaga aaagacaatc tttttgttgt caagcttggg ggcaaacgac 6240  
 ccgtagaggg cgttggacag caacttggcg atggagcgca gggtttggtt tttgtcgca 6300  
 tcggcgcgct ccttggccgc gatgttttagc tgcacgtatt cgcgcgcaac gcaccgcat 6360  
 tcgggaaaga cggtgggtgcg ctctgcgggc accaggtgca cgcgccaacc gcggttgtgc 6420  
  
 agggtgacaa ggtcaacgct ggtggctacc tctccgcta ggcgctcgtt ggtccagcag 6480  
 aggcggccgc ccttgcgca gcagaatggc ggtagggggt ctagctgctt ctctccggg 6540  
 gggctctgct ccacggtaaa gaccccgggc agcaggcgcg cgtcgaagta gtctatctt 6600  
 catccttgca agtctagcgc ctgctgcat gcgcgggccc caagcgcgcg ctctatggg 6660  
 ttgagtgggg gacccatgg catggggtgg gtgagcgcg aggctacat gccgcaaatg 6720  
 tcgtaaactg agaggggctc tctgagtatt ccaagatatg taggtagca tcttcaccg 6780  
 cggatgctgg cgcgcacgta atcgtatagt tctgtagg gagcgaggag gtcgggaccg 6840  
  
 aggttctac gggcgggctg ctctgctcgg aagactatct gcctgaagat ggcatgtgag 6900  
 ttggatgata tggttggacg ctggaagacg ttgaagctgg cgtctgtgag acctaccg 6960  
 tcacgcacga aggaggcgta ggagtcgccc agcttgttga ccagctcggc ggtgacctgc 7020  
 acgtctaggg cgcagtagtc cagggtttcc ttgatgatgt catacttacc ctgtccctt 7080  
 tttttccaca gctcggggt gaggacaaac tcttcgggt ctttccagta ctcttggatc 7140  
 ggaaaccctg cggcctccga acggttaagag cctagcatgt agaactggtt gacggcctgg 7200  
 taggcgcagc atccctttc tacggtagc gcgtatgctt gcgcggcctt ccggagcgag 7260  
  
 gtgtgggtga gcgcaaaggt gtccctgacc atgactttga ggtactgta tttgaagtea 7320  
 gtgtcgtcgc atccgccctg ctcccagac aaaaagtccg tgcgcttttt ggaacgcgga 7380  
 tttggcaggg cgaaggtgac atcgttgaag agtatcttc ccgcgcgagg cataaagttg 7440  
 cgtgtgatgc ggaagggtcc cggcacctcg gaacggttgt taattacctg ggcggcgagc 7500  
 acgatctcgt caaagccgtt gatgttgtgg ccacaatgt aaagtccaa gaagcgcggg 7560  
 atgcccttga tggaaaggca ttttttaagt tcctcgtagg tgagctcttc aggggagctg 7620  
 agcccgtgct ctgaaagggc ccagctcga agatgagggt tggaagcgac gaatgagctc 7680  
  
 cacaggtcac gggccattag catttgcagg tggtcgcaa aggtcctaaa ctggcgacct 7740  
 atggccattt tttctgggt gatgcagtag aaggtaagcg ggtcttctc ccagcggtcc 7800  
 catccaaggt tcgcggttag gtctcgcgcg gcagtcacta gaggctcctc tccgccgaac 7860

ttcatgacca gcatgaaggg cacgagctgc ttcccaaagg ccccatcca agtataggtc 7920  
 tctacatcgt aggtgacaaa gagacgctcg gtgcgaggat gcgagccgat cgggaagaac 7980  
 tggatctccc gccaccaatt ggaggagtgg ctattgatgt ggtgaaagta gaagtcctg 8040  
 cgacgggccc aacactcgtg ctggcttttg taaaaactg cgagtagctg gcagcgggtgc 8100  
  
 acgggctgta catcctgcac gaggttgacc tgacgaccgc gcacaaggaa gcagagtggg 8160  
 aatttgagcc cctcgcctgg cgggtttggc tgggtgctt ctacttcggc tgcttgcct 8220  
 tgaccgtctg gctgctcag gggagttacg gtggatcgga ccaccacgcc gcgcgagccc 8280  
 aaagtccaga tgtccgcgg cggcggtcgg agcttgatga caacatcgcg cagatgggag 8340  
 ctgtccatgg tctggagctc ccgcgcgctc aggtcaggcg ggagctcctg caggtttacc 8400  
 tcgcatagac gggtcagggc gcgggctaga tccaggtgat acctaattc caggggctgg 8460  
 ttggtggcgg cgtcgtatgg ttgcaagagg ccgcatcccc gcggcgcgac tacggtaccg 8520  
  
 cgcgcgggc ggtgggccc gggggtgtcc ttggatgatg catctaaaag cggtgacgcg 8580  
 ggcgagcccc cggaggtagg ggggctccg gaccccgcg gagagggggc aggggcacgt 8640  
 cggcgccgcg cgcgggcagg agctgggtct gcgcgctag gttgctggcg aacgcgacga 8700  
 cgcgcggtt gatctcctga atctggcgcc tctgctgaa gacgacgggc ccggtgagct 8760  
 tgacctgaa agagagtctg acagaatcaa tttcgggtgc gttgacggcg gcctggcgca 8820  
 aaatctcctg cactctcct gagttgtct gatagcgat ctcggccatg aactgctcga 8880  
 tctctctc ctggagatct ccgctccgg ctcgctccac ggtggcggcg aggtcgttgg 8940  
  
 aaatgcgggc catgagctgc gagaaggcgt tgaggcctcc ctcttccag acgcggtgt 9000  
 agaccacgcc cccttcggca tcgcgggcgc gcatgaccac ctgctcgaga ttgagctcca 9060  
 cgtgccgggc gaagacggcg tagtttcgca ggcgctgaaa gagtagttg aggggtgtgg 9120  
 cgggtgttct tgccacgaag aagtacataa cccagcgtcg caacgtggat tcgttgatat 9180  
 ccccaaggc ctcaaggcgc tccatggcct ctagaagtc cacggcgaag ttgaaaaact 9240  
 gggagtgcg cgcgcacac gttaaactct cctccagaag acgtaggagc tcggcgacag 9300  
 tgcgcgcac ctgcgctca aaggetacag gggcctctt tctctctca atctctctt 9360  
  
 ccataagggc ctcccctct tcttctctg gcggcgggtg gggagggggg acacgcggc 9420  
 gacgacggc caccgggagg cggctgacaa agcgtctgat catctcccg cggcgacggc 9480  
 gcatgtctc ggtgacggcg cggccttct cgcggggcg cagttggaag acgcccccg 9540  
 tcatgtccc gttatgggtt ggcggggggc tgccatcgg cagggatacg gcgtaacga 9600  
 tgcactcaa caatgttgt gttagtactc cgcgccgag ggacctgagc gagtccgcat 9660  
 cgaccggatc gaaaacctc tcgagaaagg cgtctaacca gtcacagtgc caaggtaggc 9720

tgagcaccgt ggcgggcggc agcgggcggc ggtcggggtt gtttctggcg gaggtgctgc 9780  
  
 tgatgatgta attaaagtag gcggtcttga gacggcggat ggtcgacaga agcaccatgt 9840  
 ccttgggtcc ggcttgetga atgcgcaggc ggtcggecat gccccagget tegtittgac 9900  
 atcggcgcag gtcttttag tagtcttgca tagcctttc taccggcact tcttcttctc 9960  
 ctctctcttg tcttgcact cttgcatcta tcgctgcggc ggcggcggag tttggccgta 10020  
 ggtggcgccc tcttctccc atgcgtgtga ccccgaagcc cctcatcggc tgaagcaggg 10080  
 ctaggtcggc gacaacgcgc tcggctaata tggcctgctg cacctgcgtg agggtagact 10140  
 ggaagtcatc catgtccaca aagcgggtgt atgcgcccgt gttgatggtg taagtgcagt 10200  
  
 tggccataac ggaccagtta acggtctggt gaccggctg cgagagctcg gtgtacctga 10260  
 gacgcgagta agccctcgag tcaaatacgt agtcgttgca agtccgcacc aggtactggt 10320  
 atcccaccaa aaagtgcggc ggcggctggc ggtagagggg ccagcgtagg gtggccgggg 10380  
 ctccgggggc gagatcttcc aacataaggc gatgatatcc gtagatgtac ctggacatcc 10440  
 aggtgatgcc ggcggcggtg gtggaggcgc gcgaaaagtc gcggacgcgg ttccagatgt 10500  
 tgcgcagcgg caaaaagtgc tccatggtcg ggacgctctg gccggtcagg cgcgccaat 10560  
 cgttgacgct ctagaccgtg caaaaggaga gcctgtaagc gggcactctt ccgtggtctg 10620  
  
 gtggataaat tcgcaagggt atcatggcgg acgaccgggg ttcgagcccc gtatccggcc 10680  
 gtcccctgt atccatcggc ttaccgcccg cgtgtcgaac ccaggtgtgc gacgtcagac 10740  
 aacgggggag tgctctttt ggcttcttc caggcgcggc ggctgctgcg ctagcttttt 10800  
 tggccactgg ccgcgcgag cgtaagcggc taggctggaa agcgaagca ttaagtggct 10860  
 cgctccctgt agccggaggg ttattttcca agggttgagt cgcgggaccc ccggttcgag 10920  
 tctcggaccg gccggactgc ggcgaacggg ggtttgcctc cccgcatgc aagaccccgc 10980  
 ttgcaaatc ctccggaaac agggacgagc ccttttttg ctttccag atgcatccgg 11040  
  
 tgctcggca gatgcgcccc cctctcagc agcggcaaga gcaagagcag cggcagacat 11100  
 gcagggcacc ctcccctct cctaccgct caggaggggc gacatccgcg gttgacgcgg 11160  
 cagcagatgg tgattacgaa cccccgcgc gccgggcccg gactacctg gacttggagg 11220  
 agggcgaggg cctggcgcgg ctaggagcgc cctctctga gcggtacca agggtgcagc 11280  
 tgaagcgtga tacgcgtgag gcgtacgtgc cgcggcagaa cctgtttcgc gaccgcgagg 11340  
 gagaggagcc cgaggagatg cgggatcga agttccacgc agggcgcgag ctgcggcatg 11400  
 gcctgaatcg cgagcgggtg ctgcgcgagg aggactttga gcccgcgcg cgaaccggga 11460

ttagtcccgc gcgcgcacac gtggcggccg ccgacctggt aaccgcatac gagcagacgg 11520  
 tgaaccagga gattaacttt caaaaaagct ttaacaacca cgtgcgtacg cttgtggcgc 11580  
 gcgaggaggt ggctatagga ctgatgcac tgtgggactt tgtaagcgcg ctggagcaaa 11640  
 acccaaatag caagccgctc atggcgcagc tgttccttat agtgcagcac agcagggaca 11700  
 acgaggcatt cagggatgcg ctgctaaca tagtagagcc cgagggccgc tggctgctcg 11760  
 atttgataaa catcctgcag agcatagtgg tgcaggagcg cagcttgagc ctggctgaca 11820  
 aggtggccgc catcaactat tccatgctta gcctgggcaa gttttacgcc cgcaagatat 11880  
  
 accatacccc ttacgttccc atagacaagg aggtaaagat cgaggggttc tacatgcgca 11940  
 tggcgctgaa ggtgcttacc ttgagcgacg acctgggctt ttatcgcaac gagcgcaccc 12000  
 acaaggccgt gagcgtgagc cggcggcgcg agctcagcga ccgcgagctg atgcacagcc 12060  
 tgcaaagggc cctggctggc acgggcagcg gcgatagaga ggccgagtcc tactttgacg 12120  
 cgggcgctga cctgcgctgg gccccaagcc gacgcgcctt ggaggcagct ggggccggac 12180  
 ctgggctggc ggtggcacc gcgcgcgctg gcaacgtcgg cggcgtggag gaatatgacg 12240  
 aggacgatga gtacgagcca gaggacggcg agtactaagc ggtgatgttt ctgatcagat 12300  
  
 gatgcaagac gcaacggacc cggcggctgc ggccggcctg cagagccagc cgtccggcct 12360  
 taactccacg gacgactggc gccaggtcat ggaccgcac atgtcgctga ctgcgcgcaa 12420  
 tcctgacgcg ttccggcagc agcccgagc caaccggctc tccgcaattc tgggaagcgg 12480  
 ggtcccggcg cgcgcaaacc ccacgcacga gaaggtgctg gcgatcgtaa acgcgctggc 12540  
 cgaaaacagg gccatccggc ccgacgagc cggcctggtc tacgacgcgc tgcttcagcg 12600  
 cgtggctcgt tacaacagcg gcaacgtgca gaccaacctg gaccggctgg tgggggatgt 12660  
 gcgcgaggcc gtggcgcagc gtgagcgcgc gcagcagcag ggcaacctgg gctccatggt 12720  
  
 tgcaactaac gccttctga gtacacagcc cgccaactg ccgcggggac aggaggacta 12780  
 caccaacttt gtgagcgcac tgcggctaat ggtgactgag acaccgcaa gtgaggtgta 12840  
 ccagtctggg ccagactatt ttttcagac cagtagacaa ggcttcgaga ccgtaaacct 12900  
 gagccaggct ttcaaaaact tgcaggggct gtggggggtg cgggctccca caggcgaccg 12960  
 cgcgaccgtg tctagcttgc tgaccccaa ctgcgcctg ttgctgctgc taatagcgc 13020  
 cttcacggac agtggcagcg tgtcccggga cacataccta ggtcacttgc tgacactgta 13080  
 ccgcgaggcc ataggtcagg cgcatgtgga cgagcatact ttccaggaga ttacaagtgt 13140  
  
 cagccgcgcg ctggggcagg aggacacggg cagcctggag gcaaccctaa actacctgct 13200  
 gaccaaccgg cggcagaaga tcccctcgtt gcacagtta aacagcgagg aggagcgc 13260  
 tttgcgctac gtgcagcaga gcgtgagcct taacctgatg cgcgacgggg taacgcccag 13320

cgtggcgctg gacatgaccg cgcgcaacat ggaaccgggc atgtatgcct caaacgggcc 13380  
 gtttatcaac cgcctaattg actacttgca tcgcgcggcc gccgtgaacc ccgagtattt 13440  
 caccaatgcc atcttgaacc cgcaactggct accgccccct ggtttctaca cggggggatt 13500  
 cgaggtgccc gagggtaacg atggattcct ctgggacgac atagacgaca gcgtgttttc 13560  
  
 cccgcaaccg cagaccctgc tagagttgca acagcgcgag caggcagagg cggcgtgctg 13620  
 aaaggaaage ttccgcaggc caagcagctt gtccgatcta ggcgctgcgg ccccgcggtc 13680  
 agatgctagt agcccatttc caagcttgat agggctctctt accagcactc gcaccacccg 13740  
 cccgcgctg ctgggcgagg aggagtacct aaacaactcg ctgctgcagc cgcagcgcga 13800  
 aaaaaacctg cctccggcat ttccaacaa cgggatagag agcctagtgg acaagatgag 13860  
 tagatggaag acgtacgcg aggagcacag ggacgtgcca ggcccgcgcc cgcccacccg 13920  
 tcgtcaaagg caccgacctc agcggggctc ggtgtgggag gacgatgact cggcagacga 13980  
  
 cagcagcgtc ctggatttgg gagggagtgg caaccgttt gcgcacctc gccccaggct 14040  
 ggggagaatg ttttaaaaa aaaaaagcat gatgcaaat aaaaaactca ccaagccat 14100  
 ggcaccgagc gttggtttcc ttgtattccc cttagtatgc ggcgcgcgcc gatgtatgag 14160  
 gaaggtcctc ctccctccta cgagagtgtg gtgagcgcgg cgccagtggc ggcggcgtg 14220  
 ggttctccct tcgatgtccc cctggaccgg cgttttgtgc ctccgcgta cctgcccct 14280  
 accgggggga gaaacagcat ccgttactct gatttggcac ccctattcga caccacccgt 14340  
 gtgtacctgg tggacaacaa gtcaacggat gtggcatccc tgaactacca gaacgaccac 14400  
  
 agcaactttc tgaccacggt cattcaaac aatgactaca gcccggggga ggcaagcaca 14460  
 cagaccatca atcttgacga ccggtcgcac tggggcggcg acctgaaaac catcctgcat 14520  
 accaacatgc caaatgtgaa cgagttcatg tttaccaata agtttaaggc gcgggtgatg 14580  
 gtgtcgcgct tgcctactaa ggacaatcag gtggagctga aatacgagtg ggtggagttc 14640  
 acgctgcccg agggcaacta ctccgagacc atgaccatag accttatgaa caacgcgatc 14700  
 gtggagcact acttgaaagt gggcagacag aacggggttc tggaaagcga catcggggta 14760  
 aagtttgaca cccgcaactt cagaactgggg tttgaccccg tcaactggtct tgtcatgcct 14820  
  
 ggggtatata caaacgaagc cttccatcca gacatcattt tgctgccagg atcgggggtg 14880  
 gacttaccce acagccgect gagcaacttg ttggcatcc gcaagcggca acccttcag 14940  
 gagggcttta ggatcaccta cgatgatctg gaggggtgta acattcccgc actgttggat 15000  
 gtggacgcct accaggcgag cttgaaagat gacaccgaac agggcggggg tggcgcagge 15060  
 ggcagcaaca gcagtggcag cggcgcggaa gagaactcca acgcggcagc cgcggcaatg 15120  
 cagccggtgg aggacatgaa cgatcatgcc attcgcggcg acacctttgc cacacgggct 15180

gaggagaagc gcgctgaggc cgaagcagcg gccgaagctg ccgccccgc tgcgcaacc 15240  
  
 gaggtcgaga agcctcagaa gaaaccggtg atcaaacc cc tgacagagga cagcaagaaa 15300  
 cgcagttaca acctaataag caatgacagc accttcacc agtaccgcag ctggtacctt 15360  
 gcatacaact acggcgacc tcagaccgga atccgctcat ggaccctgct ttgcaactct 15420  
 gacgtaacct gcggctcgga gcaggtctac tggtcgttgc cagacatgat gcaagaccc 15480  
 gtgaccttcc gctccacgcg ccagatcagc aactttccgg tgggtggcgc cgagctgttg 15540  
 cccgtgcact ccaagagctt ctacaacgac caggccgtct actcccaact catccgccag 15600  
 tttacctctc tgaccacgt gttcaatcgc tttcccgaga accagat ttt ggcgcgccc 15660  
  
 ccagccccca ccatcaccac cgtcagtga aacgttctg ctctcacaga tcacgggacg 15720  
 ctaccgctgc gcaacagcat cggaggagtc cagcgagtga ccattactga cgccagacgc 15780  
 cgcacctgcc cctacgttta caaggccctg ggcatagtct cgccgcgct cctatcgagc 15840  
 cgcacttttt gagcaagcat gtccatcctt atatcgcca gcaataacac aggctggggc 15900  
 ctgcgcttcc caagcaagat gtttggcggg gccaaagaagc gctccgacca acaccagtg 15960  
 cgcgtgcgcg ggcaactacc cgcgccctgg ggcgcgcaca aacgcggcgc cactgggcgc 16020  
 accaccgtcg atgacgcat cgacgcggtg gtggaggagg cgcgcaacta cacgcccacg 16080  
  
 ccgccaccag tgtccacagt ggacgcggcc attcagaccg tgggtgcgcg agccccgcgc 16140  
 tatgctaaaa tgaagagacg gcggaggcgc gtagcacgtc gccaccgccc cgaccgccc 16200  
 actgccccc aacgcgcggc ggcgcctctg cttaaccgcg cacgtcgac cgcccgacgg 16260  
 gcggccatgc gggccgctcg aaggttggcc gcgggtattg tcaactgtcc ccccaggtec 16320  
 aggcgacgag cggccgccc gcagcccgc gccattagt ctatgactca gggtcgcagg 16380  
 ggcaactgtt attgggtgcg cgactcggtt agcggcctgc gcgtccccgt gcgcaccgc 16440  
 cccccgcga actagattgc aagaaaaaac tacttagact cgtactgttg tatgtatcca 16500  
  
 gcggcggcgg cgcgcaacga agctatgtcc aagcgcaaaa tcaaagaaga gatgctccag 16560  
 gtcacgcgc cggagatcta tggcccccg aagaaggaag agcaggatta caagccccga 16620  
 aagctaaagc ggtcaaaaa gaaaaagaaa gatgatgatg atgaacttga cgacaggtg 16680  
 gaactgctgc acgctaccgc gccaggcga cgggtacagt ggaaaggtcg acgctaaaa 16740  
 cgtgttttgc gaccggcac caccgtagtc tttacgccg gtgagcgtc caccgcacc 16800  
 tacaagcgcg tgiatgatga ggtgtacggc gacgaggacc tgcttgagca ggccaacgag 16860  
 cgctcgggg agtttgcta cggaaagcgg cataaggaca tgctggcgtt gccgctggac 16920



gagggcaacc caacacctag cctaaagccc gtaaactgc agcaggtgct gcccgcgctt 16980  
 gcaccgtccg aagaaaagcg cggcctaaag cgcgagtctg gtgacttggc acccaccgtg 17040  
 cagctgatgg tacccaagcg ccagcgactg gaagatgtct tggaaaaaat gaccgtggaa 17100  
 cctgggctgg agcccaggtt ccgctgctgg ccaatcaagc aggtggcgcc gggactgggc 17160  
 gtgcagaccg tggacgttca gataccact accagtagca ccagtattgc caccgccaca 17220  
 gagggcatgg agacacaaac gtccccggtt gcctcagcgg tggcggatgc cgcggtgcag 17280  
 gcggtcgctg cggccgcgtc caagacctct acggaggtgc aaacggaccc gtggatgttt 17340  
  
 cgcgtttcag cccccggcg cccgcgcggt tcgaggaagt acggcgccgc cagcgcgcta 17400  
 ctgcccgaat atgcctaca tccttcatt gcgctaccc ccgctatcg tggctacacc 17460  
 taccgcccc gaagacgagc aactaccga cgcgaacca cactggaac ccgcccgcc 17520  
 cgtcgcgctc gccagccgtt gctggccccg atttccgtgc gcagggtggc tcgcaagga 17580  
 ggcaggacc tggctgtgcc aacagcgcgc taccaccca gcatcgttta aaagccggtc 17640  
 tttgtggttc ttgcagatat ggccctcacc tgccgctcc gtttcccgtt gccgggatc 17700  
 cgaggaagaa tgcaccgtag gaggggcatg gccggccacg gcctgacggg cggcatgcgt 17760  
  
 cgtgcbcacc accggcggcg gcgcbgctc caccgtcga tgcgcggcgg tatcctgccc 17820  
 ctcttattc cactgatcgc cgcggcgatt ggcgccgtgc ccggaattgc atccgtggcc 17880  
 ttgcaggcgc agagacactg attaaaaaca agttgcatgt ggaaaaatca aaataaaaag 17940  
 tctggactct cacgctcgtt tggctctgta actatittgt agaatggaag acatcaactt 18000  
 tgcgtctctg gccccgcgac acggtctcgc cccgttcatg ggaaactggc aagatatcgg 18060  
 caccagcaat atgagcggtg gcgccttcag ctggggctcg ctgtggagcg gcattaaaaa 18120  
 tttcggttcc accgttaaga actatggcag caaggcctgg aacagcagca caggccagat 18180  
  
 gctgagggat aagttagaag agcaaaattt ccaacaaaag gtggtagatg gectgacctc 18240  
 tggcattagc ggggtggtgg acctggccaa ccaggcagtg caaaataaga ttaacagtaa 18300  
 gcttgatccc cgcctccc tagaggagcc tccaccggcc gtggagacag tgtctccaga 18360  
 ggggcgtggc gaaaagcgtc cgcgccccga cagggaagaa actctggtga cgcaaataga 18420  
 cgagcctccc tcgtacgagg aggcactaaa gcaaggcctg cccaccacc gtccatcgc 18480  
 gccccggtt accggagtgc tggccagca cacaccgta acgctggacc tgctcccc 18540  
 cgccgacacc cagcagaaac ctgtgctgcc agccccgacc gccgttgttg taaccgctc 18600  
  
 tagccgcgct tcctgcgcc gcgccccag cgtcccgca tcgttgcggc ccgtagccag 18660  
 tggcaactgg caaagcacac tgaacagcat cgtgggtctg ggggtgcaat cctgaagcg 18720  
 ccgacgatgc ttctgaatag ctaactgtc gtatgtgtgt catgtatgcg tccatgtcgc 18780

cgccagagga gctgctgagc cgccgcgcgc ccgctttcca agatggctac cccttcgatg 18840  
atgccgcagt ggtcttacat gcacatctcg ggccaggacg cctcggagta cctgagcccc 18900  
gggctgggtg agtttccccg cgccaccgag acgtacttca gcctgaataa caagtttaga 18960  
aaccacacgg tggcgcctac gcacgacgtg accacagacc ggtcccagcg ttgacgctg 19020

cggttcatcc ctgtggaccg tgaggatact gcgtactcgt acaaggcgcg gttcaccccta 19080  
gctgtgggtg ataaccgtgt gctggacatg gcttccacgt actttgacat cgcggcgtg 19140  
ctggacaggg gccctacttt taagccctac tctggcactg cctacaacgc cctggctccc 19200  
aagggtgccc caaatccttg cgaatgggat gaagctgcta ctgctcttga aataaaccta 19260  
gaagaagagg acgatgacaa cgaagacgaa gtagacgagc aagctgagca gcaaaaaact 19320  
cacgtatttg ggcaggcgc tttattctgtg ataaatatta caaaggaggg tattcaata 19380  
ggtgtcgaag gtcaaacacc taaatatgcc gataaaacat ttcaacctga acctcaata 19440

ggagaatctc agtggtagca aactgaaatt aatcatgcag ctgggagagt ccttaaaaag 19500  
actaccccaa tgaaacatg ttacggttca tatgcaaac ccacaaatga aaatggaggg 19560  
caaggcattc ttgtaaagca acaaaaatgga aagctagaaa gtcaagtgga aatgcaattt 19620  
ttctcaacta ctgaggcgac cgcaggcaat ggtgataact tgactcctaa agtggattg 19680  
tacagtgaag atgtagatat agaaaccca gacactcata tttcttacat gccactatt 19740  
aaggaaggtg actcacgaga actaatgggc caacaatcta tgeccaacag gcctaattac 19800  
attgctttta gggacaattt tattggtcta atgtattaca acagcacggg taatatgggt 19860

gttctggcgg gccaaagcatc gcagttgaat gctgtttag atttgcaaga cagaaacaca 19920  
gagctttcat accagctttt gcttgattcc attggtgata gaaccaggta cttttctatg 19980  
tggaatcagg ctgttgacag ctatgatcca gatgttagaa ttattgaaaa tcatggaact 20040  
gaagatgaac ttccaaatta ctgctttcca ctgggagggtg tgattaatac agagactctt 20100  
accaaggtaa aacctaaaac aggtcaggaa aatggatggg aaaaagatgc tacagaattt 20160  
tcagataaaa atgaaataag agttggaaat aattttgcca tggaatcaa tctaaatgcc 20220  
aacctgtgga gaaatttct gtactccaac atagcgetgt atttccccga caagctaaag 20280

tacagtctt ccaacgtaaa aatttctgat aacccaaca cctacgacta catgaacaag 20340  
cgagtggtag ctccccggtt agtggactgc tacattaacc ttggagcagc ctggctcctt 20400  
gactatatgg acaacgtcaa cccattaac caccaccgca atgctggcct gcgctaccgc 20460  
tcaatgttgc tgggcaatgg tcgctatgtg cccttcaca tccaggtgcc tcagaagttc 20520  
tttgccatta aaaacctct tctctgccc ggtcataca cctacgagtg gaacttcagg 20580  
aaggatgta acatggttct gcagagctcc ctaggaaatg acctaagggt tgacggagcc 20640

agcattaagt ttgatagcat ttgcctttac gccaccttct tccccatggc ccacaacacc 20700  
  
 gcctccacgc ttgaggccat gcttagaaac gacaccaacg accagtcctt taacgactat 20760  
 ctctccgccc ccaacatgct ctaccctata cccgccaacg ctaccaacgt geccatatec 20820  
 atccccctcc gcaactgggc ggctttccgc ggctgggcct tcacgcgcct taagactaag 20880  
 gaaaccccat cactgggctc gggctacgac cttattaca cctactctgg ctctataccc 20940  
 tacctagatg gaacctttta cctcaaccac acctttaaga aggtggccat tacctttgac 21000  
 tcttctgtca gctggcctgg caatgaccgc ctgcttacc ccaacgagtt taaaataag 21060  
 cgctcagttg acggggaggg ttacaacggt gcccagtgta acatgaccaa agactggttc 21120  
  
 ctggtacaaa tgctagctaa ctacaacatt ggctaccagg gcttctatat cccagagagc 21180  
 tacaaggacc gcatgtactc cttctttaga aacttccagc ccatgagccg tcaggtggtg 21240  
 gatgatacta aatacaagga ctaccaacag gtgggcatcc tacaccaaca caacaactct 21300  
 ggatttgttg gctacctgc ccccacatg cgcgaaggac aggcctacc tgctaacttc 21360  
 ccctatccgc ttataggcaa gaccgcagtt gacagcatta cccagaaaaa gtttctttgc 21420  
 gatcgacccc ttggcgcat cccattctcc agtaacttta tgtccatggg cgcactcaca 21480  
 gacctgggccc aaaaccttct ctacccaac tccgcccacg cgctagacat gacttttgag 21540  
  
 gtggatccca tggacgagcc cacccttctt tatgtttgt ttgaagtctt tgacgtggtc 21600  
 cgtgtgcacc ggccgcaccg cggcgtcatc gaaaccgtgt acctgcgcac gcccttctcg 21660  
 gccggcaacg ccacaacata aagaagcaag caacatcaac aacagctgcc gccatgggct 21720  
 ccagtgagca ggaactgaaa gccattgtca aagatcttgg ttgtgggcca tattttttgg 21780  
 gcacctatga caagcgcttt ccaggctttg tttctccaca caagctcgcc tgcgcatag 21840  
 tcaatacggc cggtcgcgag actggggcg tacactggat ggcttttgc tggaaaccgc 21900  
 actcaaaaac atgctacctc tttgagccct ttggcttttc tgaccagcga ctcaagcagg 21960  
  
 tttaccagtt tgagtacgag tcaactctgc gccgtagcgc cattgcttct tccccgacc 22020  
 gctgtataac gctgaaaag tccacccaaa gcgtacaggg gcccaactcg gccgctgtg 22080  
 gactattctg ctgcatgitt ctccacgcct ttgccaaact gccccaaact cccatggatc 22140  
 acaacccac catgaacctt attaccgggg tacccaactc catgctcaac agtccccagg 22200  
 tacageccac cctcgctgc aaccaggaac agctctacag cttcctggag cgccactcgc 22260  
 cctacttccg cagccacagt gcgcagattia ggagcggcac tttttttgt cacttgaaaa 22320  
 acatgtaaaa ataatgfact agagacactt tcaataaagg caaatgcttt tatttgtaca 22380

ctctcgggtg attatttacc cccaccccttg ccgtctgcg cgtttaaaa tcaaaggggt 22440  
 tctgccgcgc atcgctatgc gccactggca gggacacgtt gcgatactgg tgtttagtgc 22500  
 tccacttaaa ctcaggcaca accatccgcg gcagctcggg gaagttttca ctccacaggc 22560  
 tgcgcaccat caccaacgcg tttagcaggt cgggcgccga tatcttgaag tgcagttgg 22620  
 ggccctccgc ctgcgcgcgc gagttgcgat acacagggtt gcagcactgg aacactatca 22680  
 gcgccgggtg gtgcacgctg gccagcacgc tcttgtcgga gatcagatcc gcgtccaggt 22740  
 cctccgcggt gctcagggcg aacggagtca actttggtag ctgccttccc aaaaagggcg 22800  
  
 cgtgcccagg ctttgagttg cactcgcacc gtagtggcat caaaaggtga ccgtgcccgg 22860  
 tctgggcggt aggatacagc gcctgcataa aagccttgat ctgcttaaaa gccacctgag 22920  
 cctttgcgcc ttcagagaag aacatgccgc aagacttgcc ggaaaactga ttggccggac 22980  
 aggccgcgtc gtgcacgagc caccttgcgt cgggtttgga gatctgcacc acatttcggc 23040  
 cccaccggtt cttcacgata ttggccttgc tagactgctc cttcagcgcg cgctgcccgt 23100  
 tttcgctcgt cacatccatt tcaatcacgt gctccttatt tatcataatg cttccgtgta 23160  
 gacacttaag ctgccttgc atctcagcgc agcgggtgcag ccacaacgcg cagcccgtgg 23220  
  
 gctcgtgatg cttgtaggtc acctctgcaa acgactgcag gtacgcctgc aggaatcgcc 23280  
 ccatcatcgt cacaaagtc ttgttgctgg tgaaggtcag ctgcaaccg cggtgctcct 23340  
 cgttcagcca ggctttgat acggccgcca gagcttccac ttggtcaggc agtagttga 23400  
 agttgcctt tagatcgtta tccactgggt acttgtccat cagcgcgcgc gcagcctcca 23460  
 tgccttctc ccacgcagac acgatcgga cactcagcgg gttcatcacc gtaatttcac 23520  
 tttccgttc gctgggctct tcctcttctt cttgcgtccg cataccacgc gccactgggt 23580  
 cgtcttcatt cagccgccgc actgtgcgct tacctccttt gccatgcttg attagcaccg 23640  
  
 gtgggttgc gaaaccacc atttgtagcg ccacatctt tctttcttcc tcgctgtcca 23700  
 cgattacctc tggatgatgg gggcgcctcg gcttgggaga agggcgcctc tttttcttct 23760  
 tgggcgcaat ggccaaatc cccgccgagg tcgatggccg cgggctgggt gtgcgcggca 23820  
 ccagcgcgtc ttgtgatgag tcttctcgt cctcggactc gatacggcg ctcacccgct 23880  
 tttttggggg cgcccgggga ggcgcggcg acggggacgg ggacgacacg tcctccatgg 23940  
 ttgggggac tcgcgccga ccgcgtccgc gctcgggggt ggtttcgcgc tgctcctctt 24000  
 cccgactggc catttcttc tcctataggc agaaaaagat catggagtca gtcgagaaga 24060  
  
 aggacagcct aaccgcccc tctgagttcg ccaccaccgc ctccaccgat gccgccaacg 24120  
 gcctaccac ctccccctc gaggcacccc cgtttgagga ggaggaagtg attatcgagc 24180  
 aggaccagg ttttgaagc gaagacgacg aggaccctc agtaccaca gaggataaaa 24240

agcaagacca ggacaacgca gaggcaaacg aggaacaagt cgggcggggg gacgaaaggc 24300  
 atggcgacta cctagatgtg ggagacgacg tgctgttgaa gcatctgcag cgccagtgcg 24360  
 ccattatctg cgacgcgttg caagagcgca gcatgtgcc cctcgccata ggggatgtca 24420  
 gccttgccca cgaacgccac ctattctcac cgcgcgtacc ccccaaacgc caagaaaacg 24480  
  
 gcacatgcga gccaaccg cgctcaact tctacccgt attgcccgt ccagagggtc 24540  
 ttgccaccta teacatcttt ttccaaaact gcaagatacc cctatcctgc cgtgcccaacc 24600  
 gcagccgagc ggacaagcag ctggccttgc ggcagggcgc tgtcatacct gatatcgct 24660  
 cgctcaacga agtgcaaaa atctttgagg gtcttggacg cgacgagaag cgcgcggcaa 24720  
 acgctctgca acaggaaaac agcgaaaatg aaagtcactc tggagtgttg gtggaactcg 24780  
 agggtgacaa cgcgcgccta gccgtactaa aacgcagcat cgaggtcacc cactttgcct 24840  
 acccggcact taacctacc cccaagggtca tgagcacagt catgagtgag ctgatcgtgc 24900  
  
 gccgtgcgca gccctggag agggatgcaa atttgcaaga acaaacagag gagggcctac 24960  
 ccgcagttgg cgacgagcag ctagcgcgct ggcttcaaac gcgcgagcct gccgacttgg 25020  
 aggagcgacg caaactaatg atggccgcag tctcgttac cgtggagctt gagtgcacgc 25080  
 agcggttctt tgctgaccgg gagatgcagc gcaagctaga ggaacattg cactacacct 25140  
 ttcgacaggg ctacgtacgc caggcctgca agatctccaa cgtggagctc tgcaacctgg 25200  
 tctcctacct tgaattttg cacgaaaacc gccttgggca aaactgtctt cattccacgc 25260  
 tcaagggcga ggcgcgccgc gactacgtcc gcgactgcgt ttacttattt ctatgctaca 25320  
  
 cctggcagac ggccatgggc gtttggcagc agtgcttggg ggagtgcaac ctcaaggagc 25380  
 tgcagaaact gctaaagcaa aacttgaagg acctatggac ggccttcaac gagcgcctccg 25440  
 tggccgcgca cctggcggac atcattttcc ccgaacgctt gcttaaaacc ctgcaacagg 25500  
 gtctgccaga cttcaccagt caaagcatgt tgcagaactt taggaacttt atcctagagc 25560  
 gctcaggaat ctgcccccc acctgctgtg cacttcttag cgactttgtg ccattaagt 25620  
 accgcgaatg cctcgcgccc ctttggggcc actgctacct tctgcageta gccactacc 25680  
 ttgcctacca ctctgacata atggaagacg tgagcgggtga cggctactg gagtgtcact 25740  
  
 gtcgctgcaa cctatgcacc ccgcaccgct ccttggtttg caattcgcag ctgcttaacg 25800  
 aaagtcaaat tatcggtacc tttgagctgc agggteccct gcctgacgaa aagtcgcgcg 25860  
 ctccggggtt gaaactcact ccggggctgt ggacgtcggc ttaccttcgc aaattgtac 25920  
 ctgaggacta ccacgccac gagattaggt tctacgaaga ccaatcccgc ccgcaaatg 25980  
 cggagcttac cgctgcgtc attaccaggg gccacattct tggccaattg caagccatec 26040  
 acaaagcccc ccaagagttt ctgctacgaa agggacgggg ggtttacttg gacccccagt 26100

ccggcgagga gctcaaccca atccccccgc cgccgcagcc ctatcagcag cagcccgggg 26160  
  
 cccttgcttc ccaggatggc acccaaaaag aagctgcagc tgccgccgcc acccacggac 26220  
 gagggaggaat actgggacag tcaggcagag gaggttttgg acgaggagga ggaggacatg 26280  
 atggaagact gggagagcct agacgaggaa gcttccgagg tcgaagaggt gtcagacgaa 26340  
 acaccgtcac cctcggtcgc attcccctcg ccggcgcccc agaaatcggc aaccggttcc 26400  
 agcatggcta caacctcgc tcctcaggcg ccgccggcac tgcccgttcg ccgaccaac 26460  
 cgtagatggg acaccactgg aaccagggcc ggtaaagtcca agcagccgcc gccgttagcc 26520  
 caagagcaac aacagcgcca aggctaccgc tcatggcgcg ggcacaagaa cgccatagtt 26580  
  
 gcttgcttgc aagactgtgg gggcaacatc tccttcgccc gccgctttct tctctacat 26640  
 cacggcgtgg ccttccccg taacatcctg cattaactacc gtcatctcta cagcccatac 26700  
 tgcaccggcg gcagcggcag cggcagcaac agcagcggcc acacagaagc aaaggcgacc 26760  
 ggatagcaag actctgacaa agcccaagaa atccacagcg gcggcagcag caggaggagg 26820  
 agcgtgcgt ctggcgccca acgaaccctg atcgaccgc gagcttagaa acaggatfff 26880  
 tcccactctg tatgctatat ttcaacagag caggggcca gaacaagagc tgaaaataaa 26940  
 aaacaggtct ctgcgatccc tcaccgcag ctgcctgtat cacaaaagcg aagatcagct 27000  
  
 tcggcgcacg ctggaagacg cggaggctct cttcagtaaa tactgcgcgc tgactcttaa 27060  
 ggactagttt cgcgcccttt ctcaaattta agcgcgaaaa ctacgtcatc tccagcggcc 27120  
 acaccggcg ccagcacctg tcgtcagcgc cattatgagc aaggaaatc ccacgccta 27180  
 catgtggagt taccagccac aaatgggact tgcggctgga gctgcccag actactcaac 27240  
 ccgaataaac tacatgagcg cgggacccca catgatatcc cgggtcaacg gaatccgcgc 27300  
 ccaccgaaac cgaattctct tggaacagcg ggctattacc accacacctc gtaataacct 27360  
 taatccccgt agttggcccc ctgccttgtt gtaccaggaa agtcccgtc ccaccactgt 27420  
  
 ggtacttccc agagacgcc aggccgaagt tcagatgact aactcagggg cgcagcttgc 27480  
 gggcggcttt cgtcacaggg tgcggtcgcc cgggcagggt ataactcacc tgacaatcag 27540  
 agggcgaggt attcagctca acgacgagtc ggtgagctcc tcgcttggtc tccgtccgga 27600  
 cgggacattt cagatcggcg gcgccggccg ctcttcattc acgcctcgtc aggcaatcct 27660  
 aactctcgag acctcgtcct ctgagccgcg ctctggagge attggaactc tgcaatttat 27720  
 tgaggagttt gtgcatcgg tctactttaa ccccttctcg ggacctccc gccactatcc 27780  
 ggatcaattt attcctaact ttgacgcggt aaaggactcg gcggatggct acgactgaat 27840

gttaagtgga gaggcagagc aactgcgcct gaaacacctg gtccactgtc gccgccacaa 27900  
 gtgctttgcc cgcgactccg gtgagttttg ctactttgaa ttgcccgagg atcatatcga 27960  
 gggcccggcg cacggcgtcc ggcttaccgc ccagggagag cttgcccgtg gcctgattcg 28020  
 ggagtttacc cagcgcctcc tgctagttag gcgggacagg ggaccctgtg ttctactgt 28080  
 gatttgcaac tgcctaacc ctggattaca tcaagatctt tgttgccatc tctgtgctga 28140  
 gtataataaa tacagaaatt aaaatatact ggggctccta tcgccatcct gtaaagcca 28200  
 ccgtcttcac ccgccaagc aaaccaaggc gaaccttacc tggactttt aacatctctc 28260  
  
 cctctgtgat ttacaacagt ttcaaccag acggagtgag tctacgagag aacctctccg 28320  
 agctcagcta ctccatcaga aaaaacacca cctccttac ctgccgggaa cgtacgatgt 28380  
 ggctgcagag cctgctgctc ttgggcactg tggcctgcag catctctgca cccgcccgt 28440  
 cccccagccc cagcacgagc cctggggagc atgtgaatgc catccaggag gcccggcgtc 28500  
 tcctgaacct gactagagac actgctgctg agatgaatga aacagtagaa gtcactctcag 28560  
 aatgtttga cctccaggag ccgacctgcc tacagaccg cctggagctg tacaagcagg 28620  
 gcctgcgggg cagcctcacc aagctcaagg gcccttgac catgatggcc agccactaca 28680  
  
 agcagcactg cctccaacc ccgaaactt cctgtgcaac ccagactatc accttgaaa 28740  
 gtttcaaaga gaacctgaag gactttctgc ttgtcatccc ctttgactgc tgggagccag 28800  
 tccaggagtg acaattgact ctatgtggga tatgctccag cgctacaacc ttgaagttag 28860  
 gcttctgga tgcagcatc tgactttggc cagcacctgt cccgaggatt tgttccagtc 28920  
 caactacagc gacccacct aacagagatg accaacacaa ccaacgggc gcctctacc 28980  
 ggacttacat ctaccacaaa tacaccccaa gtttctgcct ttgtcaataa ctgggataac 29040  
 ttgggcatgt ggtggttctc catagcctt atgtttgtat gccttattat tatgtggctc 29100  
  
 atctgctgcc taaagcgaac acgcgcccga ccacctct atagtccat cattgtgcta 29160  
 caccacaaca atgatggaat ccatagattg gacggactga aacacatgtt cttttctctt 29220  
 acagtatgat taaatgagac atgattctc gagttttat attactgacc cttgttgcc 29280  
 tttttgtgc gtgctccaca ttggetgagg tttctcatc cgaagtagac tgcattccag 29340  
 cttcacagt ctatttgctt tacggatttg tcacctcac gctcatctgc agcctcatca 29400  
 ctgtggtcat cgcctttatc cagtgcattg actgggtctg tgtgccttt gcatactca 29460  
 gacaccatcc ccagtacagg gacaggacta tagctgagct tcttagaatt cttaattat 29520  
  
 gaaatttact gtgactttc tgctgattat ttgcacctc tctgcgtttt gttccccgac 29580  
 ctccaagct caaagacata tatcatgcag attcactcgt atatggaata ttccaagttg 29640  
 ctacaatgaa aaaagcgtc tttccaagc ctggttatat gcaatcatct ctggtatggt 29700

gttctgcagt accatcttag ccctagctat ataccctac cttgacattg gctggaacg 29760  
aatagatgcc atgaaccacc caactttccc cgcgcccgct atgcttccac tgcaacaagt 29820  
tgttgccggc ggctttgtcc cagccaatca gcctcgcgcc acttctccca cccccactga 29880  
aatcagctac tttaatctaa caggaggaga tgactgacac cctagatcta gaaatggacg 29940

gaattattac agagcagcgc ctgctagaaa gacgcagggc agcggccgag caacagcgc 30000  
tgaatcaaga gctccaagac atggttaact tgaccagtg caaaaggggt atctttgtc 30060  
tggtaaagca ggccaaagtc acctacgaca gtaataccac cggacaccgc cttagctaca 30120  
agttgccaac caagcgtcag aaattggtgg tcatggtggg agaaaagccc attaccataa 30180  
ctcagcactc ggtagaaacc gaaggctgca ttcactcacc ttgtcaagga cctgaggatc 30240  
tctgcaccct tattaagacc ctgtgcggtc tcaaagatct tattcccttt aactaataaa 30300  
aaaaaataat aaagcatcac ttacttaaaa tcagtttagca aatttctgtc cagttttattc 30360

agcagcacct ccttgccctc ctcccagctc tggattgca gcttctcct ggctgcaaac 30420  
tttctccaca atctaaatgg aatgtcagtt tctcctggt cctgtccatc cgcaccact 30480  
atcttcatgt tgttgcatg gaagcgcgca agaccgtctg aagatacctt caaccccgctg 30540  
tatccatacc catttaaatg ggtgacacgg aaaccggctc tccaactgtg ctttttctta 30600  
ctctccctt tgatecccc aatgggtttc aagagagtcc ccctgggta ctctctttgc 30660  
gcctatccga acctctagtt acctccaatg gcctgcttgc gctcaaaatg ggcaacggcc 30720  
tctctctgga cgaggccggc aaccttacct ccaaaaatgt aacctgtg agccacctc 30780

tcaaaaaaac caagtcaaac ataaacctgg aaatatctgc accctcaca gttacctcag 30840  
aagccctaac tgggctgcc gccgcacctc taatggtcgc gggcaacaca ctccatgc 30900  
aatcacagge cccgctaacc gtgcacgact ccaaacttag cattgccacc caaggacccc 30960  
tcacagtgtc agaaggaaag ctagecctgc aaacatcagg cccctcacc accaccgata 31020  
gcagtacct tactatcact gcctacccc ctctaactac tgccactggt agcttgggca 31080  
ttgacttgaa agagccatt tatacacaaa atggaaaact aggactaaag tacggggctc 31140  
ctttgcatgt aacagacgac ctaaacactt tgaccgtage aactggtcca ggtgtgacta 31200

ttaataatac ttcttgcaa actaaagtta ctggagcctt gggttttgat tcacaaggca 31260  
atatgcaact taatgtagca ggaggactaa ggattgattc tcaaacaga cgccttatac 31320  
ttgatgtag ttatccgttt gatgctcaaa accaactaaa tctaagacta ggacagggcc 31380  
ctctttttat aaactcagcc cacaacttgg atattaacta caacaaagcc ctttacttgt 31440  
ttacagcttc aaacaattcc aaaaagcttg aggttaacct aagcactgcc aagggttga 31500  
tgtttgacgc tacagccata gccattaatg caggagatgg gcttgaattt ggttcaccta 31560



atgcacaaa cacaaatccc ctcaaaacaa aaattggcca tggcctagaa tttgattcaa 31620

acaaggctat ggttcctaaa ctaggaactg gccttagttt tgacagcaca ggtgccatta 31680

cagtaggaaa caaaaataat gataagctaa ctttgtggac cacaccagct ccatctccta 31740

actgtagact aaatgcagag aaagatgcta aactcacttt ggtcttaaca aaatgtggca 31800

gtcaaaact tgctacagtt tcagttttgg ctgttaaagg cagtttgct ccaatatctg 31860

gaacagtta aagtgcctcat cttattataa gatttgacga aaatggagtg ctactaaca 31920

attccttctt ggaccagaa tattggaact ttagaaatgg agatcttact gaaggcacag 31980

cctatacaaa cgctgttga tttatgcta acctatcagc ttatccaaa tctcacgta 32040

aaactgcaa aagtaacatt gtcagtcaag ttacttaaa cggagacaaa actaaacctg 32100

taactaac cattacta aacggtacac aggaaacagg agacacaact ccaagtcat 32160

actctatgct attttcagg gactggctg gccacaacta cattaatgaa atatttgcca 32220

catccttta cacttttca tacattgctc aagaaggatc aggatcaggt tcagggagtg 32280

gctctaaaa gaagaaaag aagaagtaat aaagtaatcg tttgtttat gtttcaactg 32340

gtttatttt caatgacga aaatttcaag tcatttttca ttcagtagta tagccccacc 32400

accatagc ttatacagat caccgtacct taatcaact cacagaacc tagtattca 32460

cctgccacct cctcccaac acacagagta cacagtctt tctccccgc tggccttaa 32520

aagcatcata tcatgggtaa cagacatatt cttaggtgtt atattccaca cggtttctg 32580

tcgagccaaa cgctcatcag tgatattaat aaactccccg ggcagctcac ttaagtcat 32640

gtcgtgtcc agctgctgag ccacaggctg ctgtccaact tgcggttct taacggcgg 32700

cgaaggagaa gtccacgct acatgggggt agagtcataa tcgtgcatca ggataggcg 32760

gtggtgctgc agcagcgcg gaataaactg ctgccgccg cgctccgtcc tgcaggaata 32820

caacatggca gtggtctct cagcgatgat tcgcaccgcc cgcagcataa ggcgccttgt 32880

cctccgggca cagcagcga ccctgatctc acttaaatca gcacagtaac tgcagcacag 32940

caccacaata ttgttcaaaa tcccacagtg caaggcctg tatccaaagc tcatggcggg 33000

gaccacagaa cccacgtggc catcatacca caagcgcagg tagattaagt ggcgaccct 33060

cataaacag ctggacataa acattacct ttttggcatg ttgtaattca ccacctccc 33120

gtaccatata aacctctgat taacatggc gccatccacc accatctaa accagctggc 33180

caaaacctgc ccgccgcta tacctgcag ggaaccggga ctggaacaat gacagtggag 33240

agcccaggac tcgtaacat ggatcatcat gctcgtcatg atatcaatgt tggcacaaca 33300

caggcacacg tgcatacaact tcctcaggat tacaagctcc tcccgcgtta gaaccatatic 33360  
 ccaggaaca acccattcct gaatcagcgt aaatcccaca ctgcaggaa gacctcgac 33420  
 gtaactcacg ttgtgattg tcaaagtgtt acattcgggc agcagcggat gatcctccag 33480  
 tatggtagcg cgggtttctg tctcaaaagg aggtagacga tccctactgt acggagtgcg 33540  
 ccgagacaac cgagatcgtg ttggtcgtag tgcctatgcca aatggaacgc cggacgtagt 33600  
 catatttctt gaagcaaac caggcgggg cgtgacaaac agatctgcgt ctccggtctc 33660  
 gccgcttaga tcgctctgtg tagtagttgt agtatatcca ctctctcaa gcatccaggc 33720  
  
 gccccctggc ttcgggttct atgtaaactc ctctatgcgc cgctgccctg ataacatcca 33780  
 ccaccgcaga ataagccaca cccagccaac ctacacattc gttctgcgag tcacacacgg 33840  
 gaggagcggg aagagctgga agaaccatgt tttttttttt attccaaaag attatccaaa 33900  
 acctcaaat gaagatctat taagtgaacg cgtccctc cggtggcgtg gtc aaactct 33960  
 acagccaaag aacagataat ggcatttgta agatgttgca caatggcttc caaaaggcaa 34020  
 acggccctca cgtccaagtg gacgtaaagg ctaaacctt cagggtgaat ctctctata 34080  
 aacattccag caccttcaac catgccaaa taattctcat ctgccacct tctcaatata 34140  
  
 tctctaagca aatcccgaat attaagtccg gccattgtaa aaatctgctc cagagcggcc 34200  
 tccaccttea gcctcaagca gcgaatcatg attgcaaaaa ttcaggttcc tcacagacct 34260  
 gtataagatt caaaagcggg acattaacaa aaataccgag atcccgtagg tcccttcgca 34320  
 gggccagctg aacataatcg tgcaggtctg cacggaccag cgcggccact tccccccag 34380  
 gaaccatgac aaaagaacc acactgatta tgacacgcat actcggagct atgctaacca 34440  
 gcgtagcccc gatgtaagct tgttgcattg gcggcgatat aaaatgcaag gtgctgctca 34500  
 aaaaatcagg caaagcctcg gccaaaaaag aaagcacatc gtagtcatgc tcatgcagat 34560  
  
 aaaggcaggt aagctccgga accaccacag aaaaagacac catttttctc tcaaacatgt 34620  
 ctgcgggttt ctgcataaac acaaaataa ataacaaaa aacatttaa cattagaagc 34680  
 ctgtcttaca acaggaaaa caacccttat aagcataaga cggactacgg ccatgccggc 34740  
 gtgaccgtaa aaaaactggt caccgtgatt aaaaagcacc accgacagct cctcggctcat 34800  
 gtccggagtc ataagtgaag actcggtaaa cacatcaggt tgattcacat cggtcagtgc 34860  
 taaaaagcga ccgaatagc cggggggaat acataccgc aggcgtagag acaacattac 34920  
 agccccata ggaggtataa caaaattaat aggagagaaa aacacataaa cacctgaaaa 34980  
  
 acctcctgc ctaggcaaaa tagcaccctc cgctccaga acaacataca gcgcttccac 35040  
 agcggcagcc ataacagtca gccttaccag taaaaaagaa aacctattaa aaaaacacca 35100  
 ctgcacacgg caccagctca atcagtcaca gtgtaaaaaa gggccaagtg cagagcgagt 35160

atatatagga ctaaaaaatg acgtaacggt taaagtccac aaaaaacacc cagaaaaccg 35220  
 cacgcgaacc tacgcccaga aacgaaagcc aaaaaacca caacttcctc aaatcgtcac 35280  
 ttccgttttc ccacgttacg tcacttccca ttttaagaaa actacaattc ccaacacata 35340  
 caagttactc cgcctaaaa cctacgtcac ccgccccgtt cccacgcccc gcgccacgtc 35400  
  
 acaaactcca ccccctcatt atcatattgg ctccaatcca aaataaggta tattattgat 35460  
 gatgttaatt aaggatccnn ncggtgtgaa ataccgcaca gatgcgtaag gagaaaatac 35520  
 cgcatcaggc gctcttcgc ttcctcgtc actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg 35580  
 cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat 35640  
 aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaagc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc 35700  
 gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc ccccctgacg agcatcaca aaatcgacgc 35760  
 tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcgtt tccccctgga 35820  
  
 agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt 35880  
 ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggtg 35940  
 taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc 36000  
 gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa gacacgactt atcgccactg 36060  
 gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc 36120  
 ttgaagtggg ggctaacta cggtacact agaaggacag tatttggtat ctgcgctctg 36180  
 ctgaagccag ttacctcgg aaaaagagt gtagctctt gatccggcaa acaaaccacc 36240  
  
 gctggtagcg gtggttttt tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct 36300  
 caagaagatc cttgatctt ttctacgggg tctgacgctc agtggaacga aaactcacgt 36360  
 taagggattt tggcatgag attatcaaaa aggatcttca cctagatcct tttaaattaa 36420  
 aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa cttggtctga cagttaccaa 36480  
 tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgtctat ttcgttcac catagttgcc 36540  
 tgactcccc tcgtgtagat aactacgata cgggagggct taccatctgg cccagtgct 36600  
 gcaatgatac cgcgagacc acgtcaccg gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca 36660  
  
 gccggaaggg ccgagcgcag aagtggctct gcaactttat ccgcctccat ccagtctatt 36720  
 aattgttgcc ggaagctag agtaagtagt tcgccagtt atagtttgcg caacgttggt 36780  
 gnnnnnnaaa aaggatcttc acctagatcc ttttcagta gaaagccagt ccgcagaaac 36840  
 ggtgctgacc ccgatgaat gtcagctact gggctatctg gacaaggaa aacgcaagcg 36900  
 caaagagaaa gcaggtagct tgcaaggcgc ttacatggcg atagctagac tggcggttt 36960  
 tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc ctctggtaag gttgggaagc 37020

cctgcaaagt aaactggatg gctttctcgc cgccaaggat ctgatggcgc aggggatcaa 37080

gctctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgatgat tgaacaagat ggattgcacg 37140

caggttctcc ggcgccttgg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa 37200

tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgcagcgca ggggcgcccg gttctttttg 37260

tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt 37320

ggctggccac gacgggcggt ccttgcgcag ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa 37380

gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc 37440

ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg 37500

ctacctgcc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg 37560

aagccggtct tctcgalcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg 37620

aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga ggatctctc gtgacctatg 37680

gcatgcctg ctgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcacgact 37740

gtggccggct ggggtgtggc gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg 37800

ctgaagagct tggcggcgaa tgggetgacc gcttctctgt gctttacggt atcgccgctc 37860

ccgattcgca gcgcatgcc ttctatgcc ttcttgacga gttcttctga attttgttaa 37920

aatttttgtt aaatcagctc attttttaac caataggccg aaatcgcaa catcccttat 37980

aaatcaaaag aatagaccgc gataggggtt agtgttgttc cagtttgaa caagagtcca 38040

ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa ccgtctatca gggcgatggc 38100

ccactacgtg aacctacc caaatcaagt tttttcggt cgaggtgccg taaagctcta 38160

aatcggaacc ctaaaggag ccccgattt agagcttgac ggggaaagcc ggcgaacgtg 38220

gcgagaaagg aagggaagaa agcgaagga gcggcgctc gggcgctggc aagtgtagcg 38280

gtcacgctgc gcgtaaccac cacaccgcg cgttaatgc gccgnnnnnn nnnnnnnnn 38340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnn nntaat 38366

**【심사관 직권보정사항】**

**【직권보정 1】**

**【보정항목】** 청구범위

**【보정세부항목】** 청구항 8

**【변경전】**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서

**【변경후】**

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서