



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048381- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:38:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: UN CITOMEGALOVIRUS DE REPLICACIÓN CONDICIONADA COMO
VACUNA CONTRA EL CMV

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de marzo de 2014

P2014/000034

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048381- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:38:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PETITORIO - FORMULARIO Ú

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000034

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/053599

Fecha

Septiembre 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/036465

Fecha

Marzo 14, 2013

6

Título (54) UN CITOMEGALOVIRUS DE REPLICACIÓN CONDICIONADA COMO
VACUNA CONTRA EL CMV

Clasificación Internacional (51) A61K 39/12,

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 09, 2011

(31) Número de Solicitud

61/532,667

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

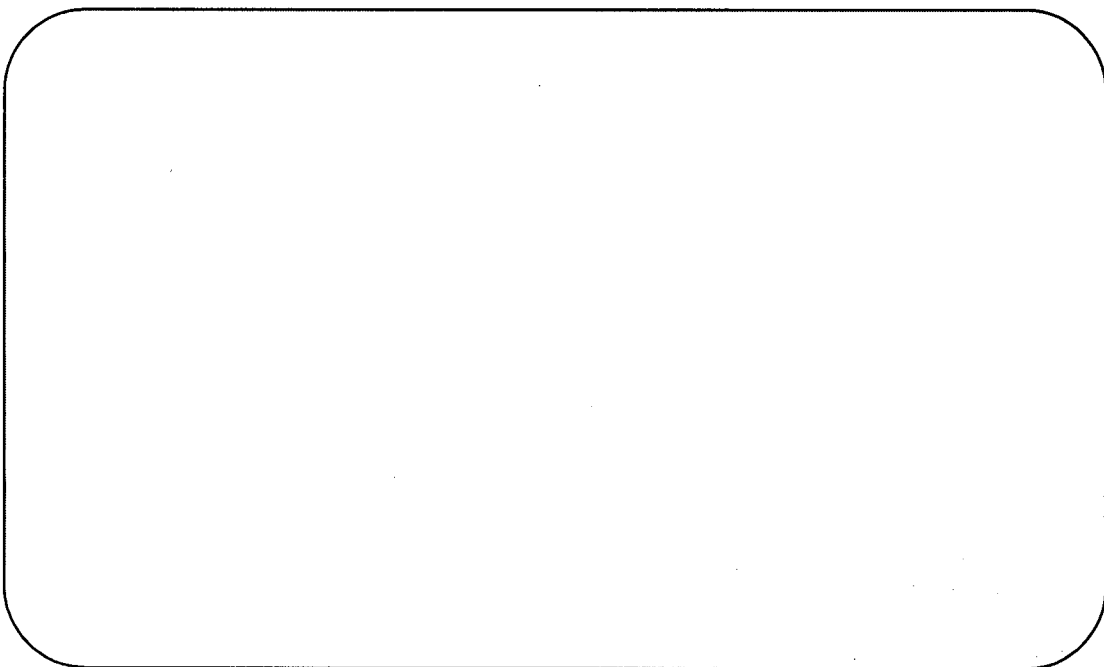
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.
- ☒ Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Secuencias.
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/053599

Tong-Ming FU
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Dai WANG
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de America
Estadounidense

Munceswara Babu MEDI
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022861

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 16:32:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601308901	27/02/2014	8.517.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048381- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:38:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 27 de 2014 - 16:32:25

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>3</u> / <u>6</u> AAAA MM DD		Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14040381	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD <i>X</i>
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 10 ARCHIVOS: 10 EN FORMATO PDF, (0) CUALES FUERON PROCESADOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (5)
--

JH



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048381- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:38:59

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000034

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.
Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/053599 Fecha Septiembre 04, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/036465 Fecha Marzo 14, 2013

6

Título (54) UN CITOMEGALOVIRUS DE REPLICACIÓN CONDICIONADA COMO VACUNA CONTRA EL CMV

Clasificación Internacional (51) A61K 39/12,

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 09, 2011

(31) Número de Solicitud

61/532,667

9

Comprobante de pago No. 14- Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Secuencias.

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

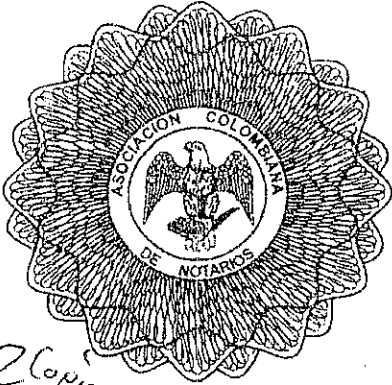
PCT/US2012/053599

Tong-Ming FU
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Dai WANG
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de America
Estadounidense

Muneeswara Babu MEDI
770 Sumneytown
Pike, West Point,
Pennsylvania 19486
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

WK 11657662



2 (copia)

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)

CERO CERO VEINTISEIS. /-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito

Capital, República de Colombia, a los

Quince ----- (15) días del mes de

Enero ----- del año dos mil diez -----

(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-----NOTARIA(O) CUARENTA Y
SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura
pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK
LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA
CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

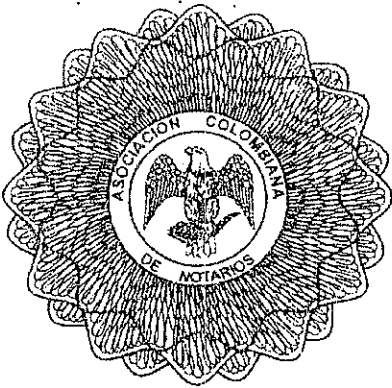
Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS
mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la
cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,
mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de
ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses- -----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.-----

Certificación Notarial- -----

En esta fecha, November 19 -----

El notario Público suscrito Certifica:-----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede -----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.-----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)-----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público-----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla"-----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.-----

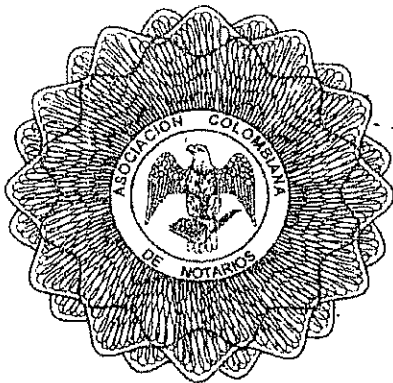
Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- -----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).- -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

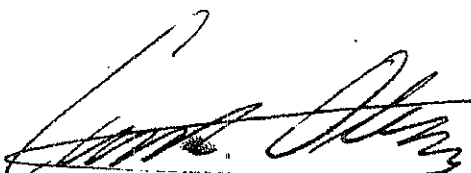
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /

DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - / - - - - -

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -

IVA \$ 11.682.00. - / - - - - -



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd

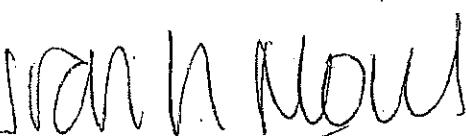
TEL: 6017700



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd

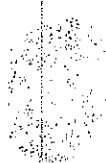
TEL: 6017700



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281

TEL: 6017700



NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.

TEL: 6017700.

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008

Verifique este certificado por internet en:

<https://www1.state.nj.us/TYTR->

StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: jeseser1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 DIC 19 A 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841

Jorge Sierra
UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in

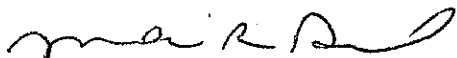
domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907

United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.



Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
HELE LUZ ALDINO LOZANO

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, November 17

2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.

3. That MERCK SHARP & DOHME CORP,

having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters adopted November 3, 2009

C. St. Ruyter
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



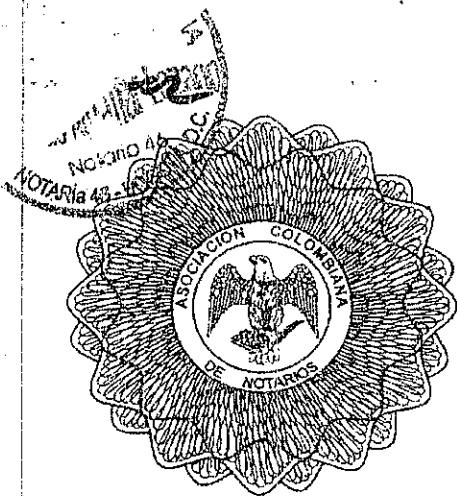
NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Hella Luz Altamir Lozano

Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



WK 11657665



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
 ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
 DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
 NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
 REFERENTE A LA
 PROTOCOLIZACION DE CARLOS
 REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
 PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ. - - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) D

redb.



liber y Tercera 3^a;
 fotocopia de la Escritura Pública No. 26
 de fecha 15 de Enero de 2010
 Tomada de su original que expido en
Siete (7) hojas útiles de papel
 común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

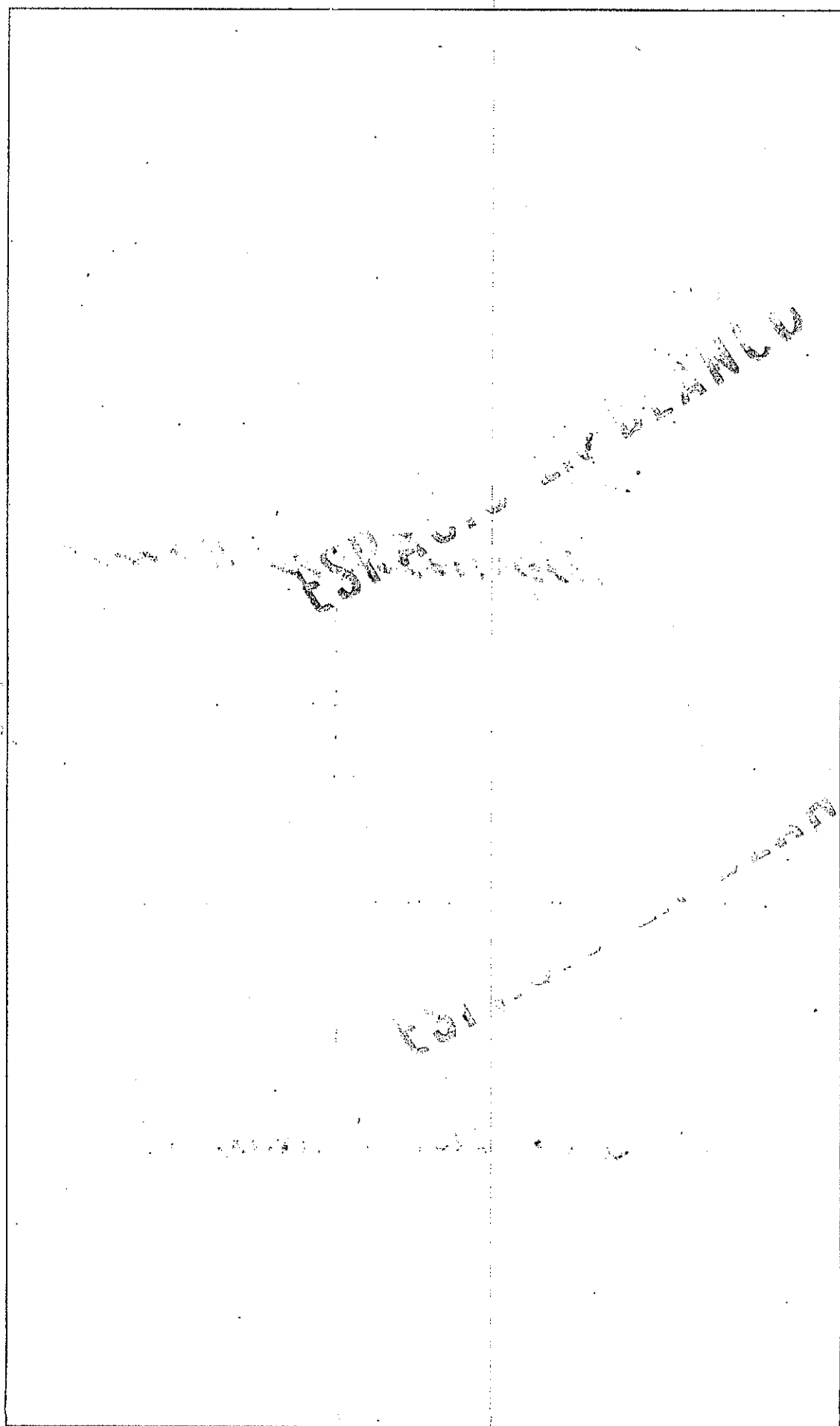
Interesado

Oído en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
 La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Helia Luz Altamira Lozano



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



23109

5/6

PCT REQUESTOriginal (for **SUBMISSION**)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/532,667 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, FU, Tong-Ming
VIII-3-1(i) i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, WANG, Dai
VIII-3-1(i) i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, MEDI, Muneeswara Babu

23109

4/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, FU, Tong-Ming
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, WANG, Dai
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, MEDI, Muneeswara Babu

(43) International Publication Date
14 March 2013 (14.03.2013)(51) International Patent Classification:
A61K 39/12 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2012/053599(22) International Filing Date:
4 September 2012 (04.09.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/532,667 9 September 2011 (09.09.2011) US(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for NZ, US only): **FU, Tong-Ming** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US). **WANG, Dai** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US). **MEDI, Muneswara Babu** [US/US]; 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486 (US).(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

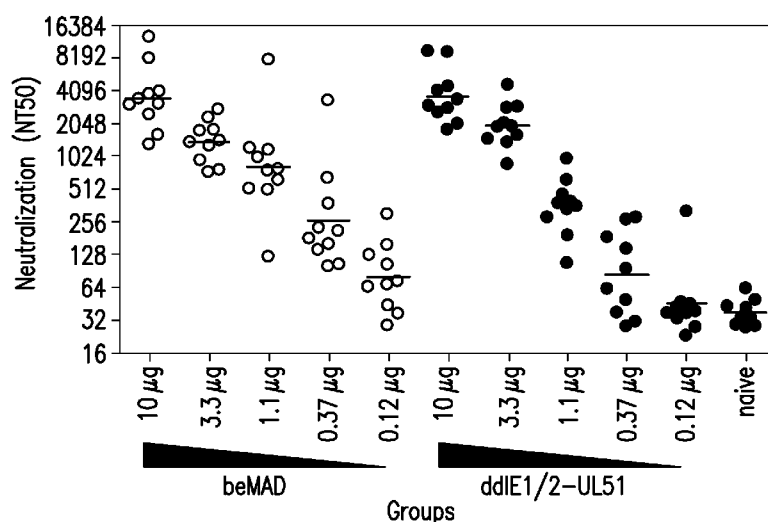
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

[Continued on next page]

(54) Title: A CONDITIONAL REPLICATING CYTOMEGALOVIRUS AS A VACCINE FOR CMV



(57) **Abstract:** The present invention relates to methods of inducing an immune response to cytomegalovirus (CMV) using a genetically modified CMV that is conditionally replication defective. The methods of the invention can be used to treat and/or prevent primary CMV infection, infection due to reactivation of a latent CMV and a super-infection of a different strain of CMV that had been previously encountered. The present invention also relates to a replication defective CMV which has been recombinantly altered to allow for external control of viral replication. Compositions comprising the replication defective CMV are also encompassed by the present invention.



Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

TITLE OF THE INVENTION

A CONDITIONAL REPLICATING CYTOMEGALOVIRUS AS A VACCINE FOR CMV

FIELD OF INVENTION

5 The present invention relates to methods of inducing an immune response to cytomegalovirus (CMV) using a genetically modified CMV that is conditionally replication defective. The present invention also relates to a CMV which has been recombinantly altered to allow for external control of viral replication. Compositions comprising the replication defective CMV are also encompassed by the present invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Cytomegalovirus (CMV), also known as human herpesvirus 5 (HHV-5), is a herpes virus classified as being a member of the beta subfamily of herpesviridae. According to the Centers for Disease Control and Prevention, CMV infection is found fairly ubiquitously in the human population, with an estimated 40-80% of the United States adult population having been infected. The virus is spread primarily through bodily fluids and is frequently passed from pregnant mothers to the fetus or newborn. In most individuals, CMV infection is latent, although virus activation can result in high fever, chills, fatigue, headaches, nausea, and splenomegaly.

15 Although most human CMV infections are asymptomatic, CMV infections in immunocompromised individuals, (such as HIV-positive patients, allogeneic transplant patients and cancer patients) or persons whose immune system has yet fully developed (such as newborns) can be particularly problematic (Mocarski et al., Cytomegalovirus, in Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes and Howley, 2007). CMV infection in such individuals can cause severe morbidity, including pneumonia, hepatitis, encephalitis, colitis, uveitis, retinitis, blindness, and neuropathy, among other deleterious conditions. In addition, CMV infection during pregnancy is a leading cause of birth defects (Adler, 2008 J. Clin Virol, 41:231; Arvin et al, 2004 Clin Infect Dis, 39:233; Revello et al, 2008 J Med Virol, 80:1415). CMV infects various cells *in vivo*, including monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, endothelial cells, epithelial cells, fibroblasts, neurons, smooth muscle cells, hepatocytes, and stromal cells (Plachter et al. 1996, Adv. Virus Res. 46:195). Although clinical CMV isolates replicate in a

variety of cell types, laboratory strains AD169 (Elek & Stern, 1974, Lancet 1:1) and Towne (Plotkin et al., 1975, Infect. Immun. 12:521) replicate almost exclusively in fibroblasts (Hahn et al., 2004, J. Virol. 78:10023). The restriction in tropism, which results from serial passages and eventual adaptation of the virus in fibroblasts, is stipulated a marker of attenuation (Gerna et al., 2005, J. Gen. Virol. 86:275; Gerna et al, 2002, J. Gen Virol. 83:1993; Gerna et al, 2003, J. Gen Virol. 84:1431; Dargan et al, 2010, J. Gen Virol. 91:1535). Mutations causing the loss of epithelial cell, endothelial cell, leukocyte, and dendritic cell tropism in human CMV laboratory strains have been mapped to three open reading frames (ORFs): UL128, UL130, and UL131 (Hahn et al., 2004, J. Virol. 78:10023; Wang and Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330; Wang and Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:18153). Biochemical and reconstitution studies show that UL128, UL130 and UL131 assemble onto a gH/gL scaffold to form a pentameric gH complex (Wang and Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:1815; Ryckman et al, 2008 J. Virol. 82:60). Restoration of this complex in virions restores the viral epithelial tropism in the laboratory strains (Wang and Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330).

Loss of endothelial and epithelial tropism has been suspected as a deficiency in the previously evaluated as vaccines such as Towne (Gerna et al, 2002, J. Gen Virol. 83:1993; Gerna et al, 2003, J. Gen Virol. 84:1431). Neutralizing antibodies in sera from human subjects of natural CMV infection have more than 15-fold higher activity against viral epithelial entry than against fibroblast entry (Cui et al, 2008 Vaccine 26:5760). Humans with primary infection rapidly develop neutralizing antibodies to viral endothelial and epithelial entry but only slowly develop neutralizing antibodies to viral fibroblast entry (Gerna et al, 2008 J. Gen. Virol. 89:853). Furthermore, neutralizing activity against viral epithelial and endothelial entry is absent in the immune sera from human subjects who received Towne vaccine (Cui et al, 2008 Vaccine 26:5760). More recently, a panel of human monoclonal antibodies from four donors with HCMV infection was described, and the more potent neutralizing clones from the panel recognized the antigens of the pentameric gH complex (Macagno et al, 2010 J. Virol. 84:1005).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to conditional replication defective CMV (rdCMV) and the use of rdCMV in compositions and methods of treating and/or decreasing the likelihood of an infection by CMV or pathology associated with such an infection in a patient.

The rdCMV described herein comprises a nucleic acid encoding one or more fusion proteins that comprise an essential protein fused to a destabilizing protein. In the absence of a stabilizing agent, the fusion protein is degraded. Thus, the rdCMV can be grown in tissue culture under conditions that allow for replication (i.e., in the presence of the stabilizing agent) but replication is reduced, and preferably prevented, when administered to a patient (in the absence of the stabilizing agent).

One embodiment of the present invention is a conditional replication defective CMV. The rdCMV comprises a nucleic acid encoding one or more fusion proteins that comprise an essential protein fused to a destabilizing protein. The nucleic acids encoding the wild type essential protein are no longer present in the rdCMV and thus the fusion protein is required for viral replication. In preferred embodiments, the essential proteins are selected from the group consisting of IE1/2, UL51, UL52, UL79 and UL84 and the destabilizing protein is FKBP or a derivative thereof.

Another embodiment of the present invention is a composition comprising an isolated rdCMV and a pharmaceutically acceptable carrier. The composition can further comprise an adjuvant including, but not limited to ISCOMATRIX® adjuvant and aluminium phosphate adjuvant.

Another embodiment of the present invention is use of the rdCMV composition to induce an immune response against CMV in a patient. Patients can be treated prophylactically or therapeutically by administration of the rdCMV of the present invention. Prophylactic treatment provides sufficient protective immunity to reduce the likelihood or severity of a CMV infection, including primary infections, recurrent infections (i.e., those resulting from reactivation of latent CMV) and super-infections (i.e., those resulting from an infection with a different strain of CMV than previously experienced by the patient). In specific embodiments, females of childbearing age, especially early adolescent females, are vaccinated to decrease the likelihood of CMV infection (either primary, recurrent or super) during pregnancy and thus decrease the likelihood of transmission of CMV to the fetus. Therapeutic treatment can be performed to reduce the length/severity of a current CMV infection.

Another embodiment of the present invention is methods of making the rdCMV of the invention comprising propagating the rdCMV on epithelial cells, such as ARPE-19 cells (ATCC Accession No. CRL-2302), in the presence of Shield-1. In some embodiments, the

rdCMV is propagated on epithelial cells on microcarriers or other high density cell culture systems.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 **FIGS. 1A-1B** shows a schematic diagram of the construction of a strain of CMV with restored expression of the pentameric gH complex. **(A)** Strategy for generation of self-excisable Bacterial Artificial Chromosome (BAC) to manipulate AD169 viral genome. **(B)** Repair of the frame shift mutation in UL131 to restore its expression. **(C)** Replacement of GFP with a cre recombinase gene to create a self excisable CMV BAC.

10

FIGS. 2A-2D show the effect of conventional inactivation methods on gH complex immunogenicity. γ -irradiation **(A, B)** and β -propiolactone (BPL) **(C, D)** were used to inactivate gH complex expressing CMV. Inactivation kinetics were determined by plaque assay **(A, C)** while immunogenicity was determined by evaluating sera from mice administered the CMV for
15 neutralizing activity against viral epithelial cell entry **(B, D)**.

FIG. 3 shows the Shield 1 concentration dependent progeny virus production of gH complex expressing CMV with various essential proteins fused to a FKBP derivative. ARPE-19 cells were infected with the rdCMV viruses at a multiplicity of 0.01 PFU/cell for 1 h, washed twice
20 with fresh medium, and incubated in the growth medium containing 0, 0.05, 0.1 0.5 or 2 μ M of Shield-1. Seven days post infection, the cell free virus was collected, and virus titers were determined by TCID50 assay on ARPE-19 cells in the presence of 2 μ M of Shield 1.

FIGS. 4A-4D show growth kinetics of rdCMV in ARPE-19 cells. Cells were infected with
25 viruses containing **(A)** IE1/2, **(B)** UL51, **(C)** IE1/2-UL51 fusion proteins or the **(D)** parental beMAD virus at multiplicity of 0.01 PFU/cell. After one hour, the cells were washed twice with fresh medium, and incubated in the absence (open circle) or presence (closed circle) of 2 μ M of Shield-1. Cell-free virus was collected at the indicated time points after infection, and infectious virus was quantified by TCID50 assay on ARPE-19 cells in the medium containing 2 μ M of
30 Shield-1.

FIGS. 5A-5E Growth kinetics of the IE1/2-UL51 rdCMV in different cell types. (A) MRC-5 (B) HUVEC (C) AoSMC (D) SKMC (E) CCF-STTG1 cells were infected with the rdCMV virus and incubated for one hour. The cells were washed twice with fresh medium, and then incubated in the absence (open circle) or presence (closed circle) of 2 μ M of Shield-1. Cell-free virus was collected at the indicated time points after infection, and infectious virus was quantified by TCID50 assay on ARPE-19 cells in the medium containing 2 μ M of Shield-1.

FIGS. 6A-6C Immunogenicity analysis of the IE1/2-UL51 rdCMV in mice, rabbits and rhesus macaques. (A) Mice were immunized at weeks 0 and 4 with beMAD (open circle) or the IE1/2-UL51 rdCMV (closed circle). (B) Rabbits were immunized at weeks 0, 3 and 8 with 10 μ g beMAD or the indicated rdCMV. (C) Rhesus macaques were immunized at weeks 0 and 8 with 100 μ g beMAD or the IE1/2-UL51rdCMV. In each case, serum samples were collected and analyzed by CMV micro-neutralization assay on ARPE-19 cells. Lines indicate the geometric mean titers of the neutralization (NT50) in each group.

FIG. 7 shows longitudinal neutralizing titers in rhesus macaques vaccinated with the double fusion virus IE1/2-UL51. Groups of rhesus monkeys (n=5) were vaccinated with the indicated vaccine dose or formulations at week 0, 8, and 24 (shown as red triangles), while one group received gb/mf59 (30 mg/dose) at week 0, 4 and 24. The immune sera were collected at indicated time points and evaluated in a viral neutralization assay. The GMT of NT50 titers is plotted longitudinally with the standard error for the group. AAHS: amorphous aluminum hydroxylphosphate sulfate; IMX: ISCOMATRIX; HNS: base buffer.

FIGS. 8A-8D show IFN- γ ELISPOT in rhesus macaques with the double fusion virus IE1/2-UL51 vaccination with either a 100 μ g (A) or 10 μ g (B-D) per dose. Either no adjuvant (A-B), AAHS (C) or ISCOMATRIX (D) were used. PBMC were stimulated with peptide pools representing HCMV antigens. Gray bars representing GMT for each antigen of the group (n=5). Responder rate for each antigen is shown at the top of each antigen within the panels.

FIGS. 9A-9B show vaccination of the double fusion virus IE1/2-UL51 is able to induce T-cell responses of both CD8+ **(A)** and CD4+ **(B)** phenotypes in rhesus macaques. PBMC were collected from monkeys given either a 100 µg or 10 µg dose of vaccine with ISCOMATRIX® as adjuvant. PBMCs were stimulated with peptide pools representing HCMV antigens, followed by staining for IFN-γ and CD4+/CD8+ surface T-cell markers. The data are presented as number of CD4+/CD8+ positive, IFN-γ positive cells per million PBMC. The lines represent the geometric means (GMT) of the group receiving the same vaccine (n=5). The numbers at the bottom of the graphs represent the GMT of both vaccinated groups (n=10). CMV: purified virus; SEB: mitogen used as positive control agent; IMX: ISCOMATRIX.

FIG. 10 shows Merck aluminum phosphate adjuvant (MAPA) can enhance neutralizing antibody titers in monkeys. Rhesus monkeys were immunized with a 30 µg dose of the double fusion virus vaccine formulated in HNS (base buffer), AAHS or MAPA at week 0 and 8. The serum samples were collected at week 12 and evaluated for neutralizing titers. The lines represent geometric means for the group.

FIGS. 11A-11B show gH expressing CMV stability in Hank's balanced salt solution (HBSS) at different temperatures. **(A)** CMV samples in HBSS were stored at the indicated temperatures for 4 days before CMV virus stability was measured using a viral entry assay. **(B)** EC50 values were calculated for the samples using the viral entry assay results. * indicates that the EC50 could not be calculated due to complete loss of infectivity.

FIGS. 12A-12B show the effect of pH on the stability of gH expressing CMV at room temperature. **(A)** CMV samples in buffers with different pH were stored at room temperature for 4 days before CMV virus stability was measured using a viral entry assay. **(B)** EC50 values were calculated for the samples using the viral entry assay results.

FIGS. 13A-13B show the effect of urea alone or in combination with sodium chloride on gH expressing CMV virus stability. **(A)** 2% urea alone or in combination with 150mM NaCl was added to CMV in 25 mM histidine buffer, pH 6 at room temperature for 4 days before CMV

virus stability was measured using a viral entry assay. **(B)** EC50 values were calculated for the samples using the viral entry assay results.

FIGS. 14A-14B show the effect of ionic strength on gH expressing CMV virus stability. **(A)** Increasing concentrations of NaCl (0 mM, 75 mM, 150 mM and 320 mM NaCl) was added to CMV in 25 mM histidine buffer, pH 6 at room temperature for 4 days before CMV virus stability was measured using a viral entry assay. **(B)** EC50 values were calculated for the samples using the viral entry assay results.

FIG. 15 shows the effect of cryoprotectants on gH expressing CMV stability against freezing-thawing cycles. The indicated cryoprotectants were added to CMV in 25 mM histidine buffer, pH 6 and subjected to three freeze-thaw cycles before CMV virus stability was measured using a viral entry assay. EC50 values were calculated for the samples using the viral entry assay results.

FIGS. 16A-16B show the effect of storage temperature on inducing CMV neutralizing antibodies in a mouse immunogenicity study. Mice were immunized on day 0 and boosted on day 21 followed by bleeding on day 28. The mouse serum was tested for neutralizing antibodies against a gH expressing CMV using ARPE-19 cells. NT50 titers were obtained by non-linear curve fitting. **(A)** The CMV samples were stored at different temperatures for 3 months prior to the immunogenicity study. **(B)** The CMV samples were stored at different temperatures for 8 hours following thawing and prior to the immunogenicity study.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to conditional replication defective CMV (rdCMV) and the use of rdCMV in compositions and methods of treating and/or decreasing the likelihood of an infection by CMV or a pathology associated with such an infection in a patient. The rdCMV described herein encodes one or more fusion proteins that comprise an essential protein fused to a destabilizing protein instead of the wild type essential protein. In the absence

of a stabilizing agent, the fusion protein is degraded by host cell machinery. In the presence of a stabilizing agent, the fusion protein is stabilized and not degraded.

Suitable fusion proteins for use in the present invention retain sufficient essential protein activity to facilitate viral replication in a host cell in the presence of a stabilizing agent and cause a decrease (preferably greater than 50%, 75%, 90%, 95%, or 99% reduction) in CMV replication in the absence of a stabilizing agent. Preferably, the essential protein for use in the fusion protein encodes non-structural proteins and are thus not packaged into the rdCMV virions. Suitable essential proteins identified herein include the CMV proteins encoded by the essential genes IE1/2, UL51, UL52, UL79 and UL84.

An example of a destabilizing protein and stabilizing agent is described in US Patent Publication 2009/0215169 which discloses compositions, systems and methods for modulating the stability of proteins using a small-molecule. Briefly, a protein is fused to a stability-affecting protein, FKBP or a derivative thereof. An exogenously added, cell permeable small-molecule, Shield-1 (Shld-1), interacts with the FKBP or derivative thereof and stabilizes the fusion protein. In the absence of Shield-1, the FKBP or derivative thereof directs the fusion protein to be degraded by host cell machinery.

In an embodiment of the present invention, an essential CMV protein is fused to a FKBP or derivative thereof. In the presence of Shield-1, the fusion protein is stabilized. However, in the absence of Shield-1, the FKBP or derivative thereof directs the fusion protein to be degraded by host cell machinery.

In the absence of fusion protein, replication of rdCMV is reduced (preferably by greater than 50%, 75%, 90%, 95%, or 99% as compared to CMV not containing a destabilized essential protein) or prevented.

The recombinant virus to be used in the method of the invention also displays an immunogenic pentameric gH complex on its virion.

Embodiments also include the recombinant CMV or compositions thereof, described herein, or a vaccine comprising or consisting of said CMV or compositions (i) for use in, (ii) for use as a medicament for, or (iii) for use in the preparation of a medicament for: (a) therapy (e.g., of the human body); (b) medicine; (c) inhibition of CMV replication; (d) treatment or prophylaxis of infection by CMV or, (e) treatment, prophylaxis of, or delay in the onset or progression of CMV-associated disease(s). In these uses, the recombinant CMV, compositions thereof, and/or vaccines comprising or consisting of said CMV or compositions can optionally be

employed in combination with one or more anti-viral agents (e.g., anti-viral compounds or anti-viral immunoglobulins; combination vaccines, described *infra*).

As used herein, the term "induce an immune response" refers to the ability of a conditional replication defective CMV to produce an immune response in a patient, preferably a mammal, more preferably a human, to which it is administered, wherein the response includes, but is not limited to, the production of elements (such as antibodies) which specifically bind, and preferably neutralize, CMV and/or cause T cell activation. A "protective immune response" is an immune response that reduces the likelihood that a patient will contract a CMV infection (including primary, recurrent and/or super-infection) and/or ameliorates at least one pathology associated with CMV infection and/or reduces the severity/length of CMV infection.

As used herein, the term "an immunologically effective amount" refers to the amount of an immunogen that can induce an immune response against CMV when administered to a patient that can protect the patient from a CMV infection (including primary, recurrent and/or super-infections) and/or ameliorate at least one pathology associated with CMV infection and/or reduce the severity/length of CMV infection in the patient. The amount should be sufficient to significantly reduce the likelihood or severity of a CMV infection. Animal models known in the art can be used to assess the protective effect of administration of immunogen. For example, immune sera or immune T cells from individuals administered the immunogen can be assayed for neutralizing capacity by antibodies or cytotoxic T cells or cytokine producing capacity by immune T cells. The assays commonly used for such evaluations include but not limited to viral neutralization assay, anti-viral antigen ELISA, interferon-gamma cytokine ELISA, interferon-gamma ELISPOT, intracellular multi-cytokine staining (ICS), and ⁵¹Chromium release cytotoxicity assay. Animal challenge models can also be used to determine an immunologically effective amount of immunogen.

As used herein, the term "conditional replication defective virus" refers to virus particles that can replicate in a certain environments but not others. In preferred embodiments, a virus is made a conditional replication defective virus by destabilization of one or more proteins essential for viral replication. The nucleic acids encoding the wild type, non-destabilized essential proteins are no longer present in the conditional replication defective virus. Under conditions where the one or more essential proteins are destabilized, viral replication is decreased by preferably greater than 50%, 75%, 90%, 95%, 99%, or 100% as compared to a virus with no

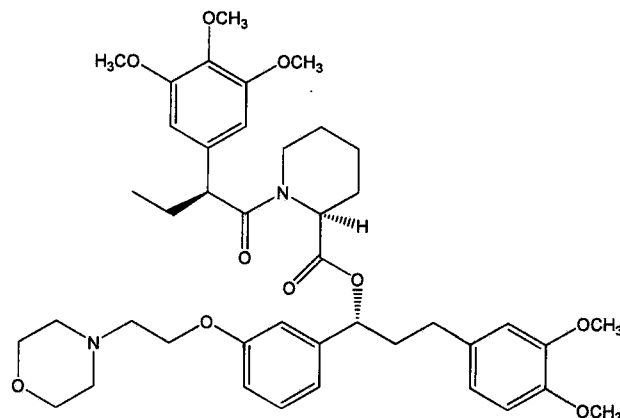
destabilized essential proteins. However, under conditions that stabilize the destabilized essential proteins, viral replication can occur at preferably at least 75%, 80%, 90%, 95%, 99% or 100% of the amount of replication of a CMV that does not contain a destabilized essential protein. In more preferred embodiments, one or more essential proteins are destabilized by fusion with a destabilizing protein such as FKBP or a derivative thereof. Such fusion proteins can be stabilized by the presence of a stabilizing agent such as Shield-1. As used herein, the term "rdCMV" refers to a conditional replication defective cytomegalovirus.

In preferred embodiments, the immune response induced by a replication defective virus as compared to its live virus counterpart is the same or substantially similar in degree and/or breadth. In other preferred embodiments, the morphology of a replication defective virus by electron microscopy analysis is indistinguishable or substantially similar to its live virus counterpart.

As used herein, the term "FKBP" refers to a destabilizing protein of SEQ ID NO:11. Fusion proteins containing FKBP are degraded by host cell machinery. As used herein, the term "FKBP derivative" refers to a FKBP protein or portion thereof that has been altered by one or more amino acid substitutions, deletions and/or additions. The FKBP derivatives retain substantially all of the destabilizing properties of FKBP when fused to a protein and also retain substantially all of the ability of FKBP to be stabilized by Shield-1. Preferred FKBP derivatives have one or more of the following substitutions at the denoted amino acid positions F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I and L106P. The FKBP derivative having the F36V and L106P substitutions (SEQ ID NO:12) is particularly preferred. In preferred embodiments, the nucleic acid that encodes the FKBP or FKBP derivative contains at least some codons that are not commonly used in humans for endogenous FKBP. This decreases the likelihood that the FKBP or FKBP derivative of the fusion protein will rearrange or recombine with its counterpart in human genome. The nucleic acid sequence of SEQ ID NO:13 encodes SEID NO:12 using such codons.

As used herein, the terms "Shield-1" or "Shld1" refer to a synthetic small molecule that binds to wild-type FKBP and derivatives thereof and acts as a stabilizing agent. Binding is about 1,000-fold tighter to the F36V derivative compared to wild-type FKBP (Clackson et al., 1998, PNAS 95:10437-42). Shield-1 can be synthesized (essentially as described in Holt et al., 1993, J. Am. Chem. Soc. 115:9925-38 and Yang et al., 2000, J. Med. Chem. 43:1135-42 and Grimley et al., 2008, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18:759)

or is commercially available from Cheminpharma LLC (Farmington, CT) or Clontech Laboratories, INC. (Mountain View, CA). Salts of Shield-1 can also be used in the methods of the invention. Shield-1 has the following structure:



As used herein, the terms "fused" or "fusion protein" refer to two polypeptides arranged in-frame as part of the same contiguous sequence of amino acids. Fusion can be direct such there are no additional amino acid residues between the polypeptides or indirect such that there is a small amino acid linker to improve performance or add functionality. In preferred embodiments, the fusion is direct.

As used herein, the terms "pentameric gH complex" or "gH complex" refer to a complex of five viral proteins on the surface of the CMV virion. The complex is made up of proteins encoded by UL128, UL130, and UL131 assembled onto a gH/gL scaffold (Wang and Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci USA. 102:1815; Ryckman et al, 2008 J. Virol. 82:60). The sequences of the complex proteins from CMV strain AD169 are shown at GenBank Accession Nos. NP_783797.1 (UL128), NP_040067 (UL130), CAA35294.1 (UL131), NP_040009 (gH, also known as UL75) and NP_783793 (gL, also known as UL115). Some attenuated CMV strains have one or more mutations in UL131 such that the protein is not expressed and therefore the gH complex is not formed. In such cases, UL131 should be repaired (using methods such as those in Wang and Shenk, 2005 J. Virol. 79:10330) such that the gH complex is expressed in the rdCMV of the invention. The viruses of the present invention express the five viral proteins that make up the pentameric gH complex and assemble the pentameric gH complex on the viral envelope.

As used herein, the term "essential protein" refers to a viral protein that is needed for viral replication *in vivo* and in tissue culture. Examples of essential proteins in CMV include,

but are not limited to, IE1/2, UL37x1, UL44, UL51, UL52, UL53, UL56, UL77, UL79, UL84, UL87 and UL105.

As used herein, the term "destabilized essential protein" refers to an essential protein that is expressed and performs its function in viral replication and is degraded in the absence of a stabilizing agent. In preferred embodiments, the essential protein is fused to a destabilizing protein such as FKBP or a derivative thereof. Under normal growth conditions (i.e., without a stabilizing agent present) the fusion protein is expressed but degraded by host cell machinery. The degradation does not allow the essential protein to function in viral replication thus the essential protein is functionally knocked out. Under conditions where a stabilizing agent such as Shield-1, is present the fusion protein is stabilized and can perform its function at a level that can sustain viral replication that is preferably at least 75%, 80%, 90%, 95%, 99% or 100% of the amount of replication of a CMV that does not contain a destabilized essential protein.

Replication Defective CMV

The methods of the present invention use a replication defective CMV (rdCMV) that expresses the pentameric gH complex. Any attenuated CMV virus that expresses the pentameric gH complex can be made replication defective according to the methods of the invention. In one embodiment, the attenuated CMV is AD169 that has restored gH complex expression due to a repair of a mutation in the UL131 gene (see Example 1).

Conditionally replication defective viruses are mutants in which one or more essential viral proteins have been replaced by a destabilized counterpart of the essential proteins. The destabilized counterpart is encoded by a nucleic acid that encodes a fusion protein between the essential protein and a destabilizing protein. The destabilized essential protein can only function to support viral replication when a stabilizing agent is present. In preferred embodiments, methods described in US Patent Publication 2009/0215169 are used to confer a conditionally replication defective phenotype to a pentameric gH complex expressing CMV. Briefly, one or more proteins essential for CMV replication are fused to a destabilizing protein, a FKBP or FKBP derivative. The nucleic acids encoding the wild type essential protein are no longer present in the rdCMV. In the presence of an exogenously added, cell permeable small-molecule stabilizing agent, Shield-1 (Shld-1), the fusion protein is stabilized and the essential protein can function to support viral replication. Replication of the rdCMV in the presence of the stabilizing agent is preferably at least 75%, 80%, 90%, 95%, 99% or 100% of the amount of

replication of a CMV that does not contain a destabilizing fusion protein (e.g, the parental attenuated CMV used to construct the rdCMV). In the absence of Shield-1, the destabilizing protein of the fusion protein directs the fusion protein to be substantially degraded by host cell machinery. With no or minimal amounts of essential protein present, the CMV cannot replicate at an amount to produce or maintain a CMV infection in a patient. Replication of the rdCMV in the absence of the stabilizing agent does not take place or is reduced by preferably greater than 50%, 75%, 90%, 95%, or 99% as compared to a CMV that does not contain a destabilizing fusion protein (e.g, the parental attenuated CMV used to construct the rdCMV).

Using recombinant DNA methods well known in the art, the nucleic acid encoding an essential protein for CMV replication and/or establishment/maintenance of CMV infection is attached to a nucleic acid that encodes FKBP or a derivative thereof. The encoded fusion protein comprises the FKBP or FKBP derivative fused in-frame to the essential protein. The encoded fusion protein is stable in the presence of Shield-1. However, the encoded fusion protein is destabilized in the absence of Shield-1 and is targeted for destruction. In preferred embodiments, the FKBP is SEQ ID NO:11. In other preferred embodiments, the FKBP derivative is FKBP comprising one or more amino acid substitutions selected from the group consisting of: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I and L106P. In a more preferred embodiment, the FKBP derivative comprises the F36V and/or the L106P substitutions (SEQ ID NO:12). In a more preferred embodiment, the FKBP derivative is encoded by SEQ ID NO:13.

The essential proteins targeted for destabilization by fusion with FKBP or a derivative thereof 1) are essential for viral replication; 2) can accommodate the fusion of the destabilizing protein without substantially disrupting function of the essential protein; and 3) can accommodate the insertion of a nucleic acid encoding the FKBP or derivative thereof at the 5' or 3' end of the viral ORF encoding the essential protein without substantially disrupting the ORFs of other surrounding viral genes. In preferred embodiments, the essential proteins targeted for destabilization by fusion with FKBP or derivative thereof encode non-structural proteins and, as such, have a decreased likelihood of being packaged into recombinant CMV virions. Table 1 shows CMV genes that meet the aforementioned criteria.

Table 1: Viral genes selected for construction of FKBP fusion

Viral Gene	Function*	Kinetic phase	Fusion of FKBP	Sequence of Fusion Protein
IE1/2 (UL123/122)	viral transcriptional modulators	Immediate early	N-term	SEQ ID NOS:1-2
UL37x1	Viral gene regulations	Immediate early	N-term	-
UL51	DNA packaging	Late	N-term	SEQ ID NOS:3-4
UL52	DNA packaging and cleavage	Late	N-term	SEQ ID NOS:5-6
UL53	Capsid egress; nuclear egress	Early	C-term	-
UL77	DNA packaging	Early	C-term	-
UL79	Unknown	Late	N-term	SEQ ID NOS:7-8
UL84	DNA replication	Early-Late	C-term	SEQ ID NOS:9-10
UL87	Unknown	?	N-term	-

* according to Mocarski, Shenk and Pass, Cytomegalovirus, in Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes and Howley, 2007

5 The present invention encompasses rdCMV that comprise fusion proteins with an essential protein or derivative thereof fused to the destabilizing protein. Essential protein derivatives contain one or more amino acid substitutions, additions and/or deletions relative to the wild type essential protein yet can still provide the activity of the essential protein at least well enough to support viral replication in the presence of Shield-1. Examples of measuring virus activity are provided in the Examples infra. Methods known in the art can be used to determine the degree of difference between the CMV essential protein of interest and a derivative. In one embodiment, sequence identity is used to determine relatedness. Derivatives of the invention will be preferably at least 85% identical, at least 90% identical, at least 95% identical, at least 97% identical, at least 99% identical to the base sequence. The percent identity is defined as the number of identical residues divided by the total number of residues and multiplied by 100. If sequences in the alignment are of different lengths (due to gaps or extensions), the length of the longest sequence will be used in the calculation, representing the value for total length.

15 In some embodiments, the one or more viral proteins essential for viral replication targeted for destabilization are selected from the group consisting of IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79, UL87, UL37x 1, UL77 and UL53 or derivatives thereof. In a specific embodiment, the one or more viral proteins essential for viral replication targeted for destabilization are selected

from the group consisting of IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79, UL87. In a more specific embodiment, the one or more viral proteins essential for viral replication targeted for destabilization are selected from the group consisting of IE1/2, UL51, UL52, UL79 and UL84.

More than one essential protein can be destabilized by fusion to FKBP or derivative thereof. In some embodiments, the essential proteins function at different stages of CMV replication and/or infection (including but not limited to, immediate early, early or late stages). In preferred embodiments, the combination of viral proteins essential for viral replication targeted for destabilization are selected from the group consisting of IE1/2 and UL51, IE1/2 and UL52, IE1/2 and UL79, IE1/2 and UL84, UL84 and UL51 and UL84 and UL52. In a more preferred embodiment, IE1/2 and UL51 are targeted for destabilization in the same recombinant CMV. In a most preferred embodiment, the fusion protein comprising IE1/2 is SEQ ID NO:1 and the fusion protein comprising UL51 is SEQ ID NO:3. SEQ ID NOS:1 and 3 can be encoded by SEQ ID Nos:2 and 4, respectively. The genome of the rdCMV with the destabilized IE1/2 and UL51 is shown in SEQ ID NO:14.

The FKBP or derivative thereof can be fused to the essential protein either directly or indirectly. In preferred embodiments, the FKBP or derivative thereof is fused to the essential protein directly.

The FKBP or derivative thereof can be fused to the essential protein either at either the N- or C-terminus of the essential protein. In preferred embodiments, the FKBP is fused to the N-terminus of the essential protein.

More than one FKBP or derivative thereof can be fused to the essential protein. In embodiments where there is more than one FKBP or derivative thereof fused to the essential protein, each of the individual FKBP or derivatives thereof can be the same or different. In preferred embodiments, there is one FKBP or derivative thereof fused to the essential protein.

Additional Inactivation Methods

In some embodiments, the rdCMV described *supra* is inactivated further using a chemical or physical inactivation. Examples of such include heat treatment, incubation with formaldehyde, β -Propiolactone (BPL), or binary ethyleneimine (BEI), or gamma irradiation. Preferred methods do not disrupt or substantially disrupt the immunogenicity, including, but not limited to, the immunogenicity induced by the pentameric gH complex. As such, the immune response elicited by the CMV that has been further inactivated is preserved or substantially

preserved as compared to rdCMV with no additional inactivation treatment. In preferred embodiments, the ability of the further inactivated CMV to induce neutralizing antibodies is comparable to those induced by rdCMV with no additional inactivation treatment. Inactivation regimen by any one or combination of the chemical or physical methods is determined empirically to ensure immunogenicity of CMV, including the pentameric gH complex.

Evaluation of Viral Replication

One skilled in the art can use viral replication assays to determine the utility of a particular essential protein fused to FKBP or derivative thereof. Because gene expression/encoded product function should not be substantially affected by the attachment of the FKBP or derivative thereof to the essential protein in the presence of Shield-1, the rdCMV should replicate at a rate that is comparable to the parental CMV in the presence of Shield-1 (preferably at least 75%, 80%, 90%, 95%, 99% or 100% of the parental virus levels). Replication of the rdCMV is substantially altered from the parental CMV in the absence of Shield-1 (reduced by preferably greater than 50%, 75%, 90%, 95%, 99% or 100% as compared to a CMV that does not contain a destabilizing fusion protein).

In preferred embodiments, the rdCMV in the presence of at least 2 μ M Shield-1 replicates preferably at least 90%, more preferably at least 95%, most preferably at least 99%, of the amount that a non-rdCMV replicates.

In one embodiment, a composition comprising the rdCMV of the invention has a viral titer of at least 10^5 pfu/ml, more preferably at least 10^7 pfu/ml, in the presence of at least 2 μ M Shield-1.

Conversely, rdCMV should not replicate substantially in the absence of Shield-1. The quality of a replication defective mechanism is judged by how stringent the control is under the conditions not permissive for viral replication, i.e., the infectious titers of progeny virions under these conditions. The rdCMV of the present invention cannot replicate substantially (either in cell culture or within a patient) without Shield-1 present. Its replication in ARPE-19 cells and other types of human primary cells is conditional, and a molar concentration of Shield-1 greater than 0.1 μ M, preferable at least 2 μ M, in the culture medium is required to sustain viral replication.

In one embodiment, a composition comprising the rdCMV of the invention has a viral titer of less than 2 pfu/ml, more preferably less than 1 pfu/ml, in the absence of Shield-1.

Methods to assess CMV replication can be used to assess rdCMV replication either in the absence or presence of Shield-1. However, in preferred embodiments, the TCID50 is used.

In another embodiment, rdCMV titers are determined by a 50% Tissue Culture Infective Dose (TCID50) assay. Briefly, this dilution assay quantifies the amount of virus required to kill 50% of infected hosts. Host cells (e.g., ARPE-19 cells) are plated and serial dilutions of the virus are added. After incubation, the percentage of cell death (i.e. infected cells) is observed and recorded for each virus dilution. Results are used to mathematically calculate the TCID50.

In another embodiment, the rdCMV titers are determined using a plaque assay. Viral plaque assays determine the number of plaque forming units (pfu) in a virus sample. Briefly, a confluent monolayer of host cells (e.g., ARPE-19 cells) is infected with the rdCMV at varying dilutions and covered with a semi-solid medium, such as agar or carboxymethyl cellulose, to prevent the virus infection from spreading indiscriminately. A viral plaque is formed when a virus infects a cell within the fixed cell monolayer. The virus infected cell will lyse and spread the infection to adjacent cells where the infection-to-lysis cycle is repeated. The infected cell area will create a plaque (an area of infection surrounded by uninfected cells) which can be seen visually or with an optical microscope. Plaques are counted and the results, in combination with the dilution factor used to prepare the plate, are used to calculate the number of plaque forming units per sample unit volume (pfu/mL). The pfu/mL result represents the number of infective particles within the sample and is based on the assumption that each plaque formed is representative of one infective virus particle.

In another embodiment, a hu-SCID mouse model is used to evaluate the ability of an rdCMV to replicate *in vivo*. Briefly, pieces of human fetal tissues (such as thymus and liver) are surgically implanted in kidney capsules of SCID mice. The rdCMV is inoculated 2-3 months later when the human tissues are vascularized. Viral titers are assessed 3-4 weeks after inoculation in plaque assays. The animal experiments can be performed in the absence or presence of Shield-1.

Evaluation of Immune Response

Administration of rdCMV of the invention to a patient elicits an immune response to CMV, preferably a protective immune response, that can treat and/or decrease the likelihood

of an infection by CMV or pathology associated with such an infection in a patient. The immune response is, at least in part, to the pentameric gH complex.

The immune response elicited by the rdCMV can be assessed using methods known in the art.

5 Animal models known in the art can be used to assess the protective effect of administration of the rdCMV. In one embodiment, immune sera from individuals administered the rdCMV can be assayed for neutralizing capacity, including but not limited to, blockage of viral attachment or entry to a host cell. In other embodiments, T cells from individuals administered the rdCMV can be assayed for cytokine producing capacity including, but not
10 limited to, interferon gamma, in the presence of an antigen of interest. Animal challenge models can also be used to determine an immunologically effective amount of immunogen.

 Viral neutralization refers to viral specific antibodies capable of interrupting viral entry and/or replication in cultures. The common assay for measuring neutralizing activities is viral plaque reduction assay. The neutralization assays in this invention refer to serum titrations
15 that can block virus entering cells. NT50 titers are defined as reciprocal serum dilutions to block 50% of input virus in viral neutralization assays. NT50 titers are obtained from nonlinear logistic four-parameter curve fitting.

Manufacture of Replication Defective CMV

20 The present invention encompasses methods of making the rdCMV. The rdCMV of the invention are propagated in the presence of a stabilizing agent such as Shield-1 on epithelial cells, preferably human epithelial cells, and more preferably human retinal pigmented epithelial cells. In additional embodiments, the human retinal pigmented epithelial cells are ARPE-19 cells deposited with the American Type Culture Collection (ATCC) as Accession No.
25 CRL-2302. In some embodiments, Shield-1 is present at a concentration of at least 0.5 μ M in the tissue culture media. In preferred embodiments, Shield-1 is present at a concentration of at least 2.0 μ M in the tissue culture media.

 In some embodiments, the cells used to propagate the rdCMV are grown on microcarriers. A microcarrier is a support matrix allowing for the growth of adherent cells in
30 spinner flasks or bioreactors (such as rotating wall microgravity bioreactors and fluidized bed bioreactors). Microcarriers are typically 125 - 250 μ M spheres with a density that allows them to be maintained in suspension with gentle stirring. Microcarriers can be made from a number of

different materials including, but not limited to, DEAE-dextran, glass, polystyrene plastic, acrylamide, and collagen. The microcarriers can have different surface chemistries including, but not limited to, extracellular matrix proteins, recombinant proteins, peptides and charged molecules. Other high density cell culture systems, such as Corning HyperFlask® and

5 HyperStack® systems can also be used.

The cell-free tissue culture media can be collected and rdCMV can be purified from it. CMV viral particles are about 200 nm in diameter and can be separated from other proteins present in the harvested media using techniques known in the art including, but not limited to ultracentrifugation through a density gradient or a 20% Sorbitol cushion. The protein
10 mass of the vaccines can be determined by Bradford assay.

Shield-1 can be used to control replication of the rdCMV in conjunction with FKBP. After the desired amount of viral propagation in tissue culture cells is completed, the ability to replicate is no longer desirable. Shield-1 is withdrawn from the rdCMV to make the virus replication deficient (e.g., in order to be administered to a patient). In one embodiment, the
15 rdCMV is purified from Shield-1 by washing one or more times. In another embodiment, the rdCMV is purified from Shield-1 through ultracentrifugation. In another embodiment, the rdCMV is purified from Shield-1 through diafiltrations. Diafiltrations is commonly used to purify viral particles. In one embodiment, filters are used with pore size of approximately 750 kilodalton which would only allow Shield-1 to pass through the pores.

20 After purification of rdCMV from Shield-1, there may a small amount be of residual Shield-1 remaining in the rdCMV composition. In one embodiment, the level of Shld-1 in the CMV composition after purification is at least 100-fold below the level needed to sustain replication in tissue culture. In another embodiment, the level of Shield-1 in the rdCMV composition after purification is 0.1 μ M or less. In another embodiment, the level of Shield-1 in
25 the rdCMV composition after purification is undetectable.

Determination of Shield-1 levels in a composition can be detected using a LC/MS (liquid chromatography-mass spectroscopy) or HPLC/MS (high performance liquid chromatography-mass spectroscopy) assays. These techniques combine the physical separation capabilities of LC or HPLC with the mass analysis capabilities of and can detect chemicals of
30 interest in complex mixtures.

Adjuvants

Adjuvants are substances that can assist an immunogen in producing an immune response. Adjuvants can function by different mechanisms such as one or more of the following: increasing the antigen biologic or immunologic half-life; improving antigen delivery to antigen-presenting cells; improving antigen processing and presentation by antigen-presenting cells; achieving dose-sparing, and, inducing production of immunomodulatory cytokines (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30:S266). In some embodiments, the compositions of the invention comprise a rdCMV and an adjuvant.

A variety of different types of adjuvants can be employed to assist in the production of an immune response. Examples of particular adjuvants include aluminum hydroxide; aluminum phosphate, aluminum hydroxyphosphate, amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant (AAHSA) or other salts of aluminum; calcium phosphate; DNA CpG motifs; monophosphoryl lipid A; cholera toxin; *E. coli* heat-labile toxin; pertussis toxin; muramyl dipeptide; Freund's incomplete adjuvant; MF59; SAF; immunostimulatory complexes; liposomes; biodegradable microspheres; saponins; nonionic block copolymers; muramyl peptide analogues; polyphosphazene; synthetic polynucleotides; IFN- γ ; IL-2; IL-12; and ISCOMS. (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30:S266; Klein et al., 2000, J Pharm Sci 89:311; Rimmelzwaan et al., 2001, Vaccine 19:1180; Kersten, 2003, Vaccine 21:915; O'Hagen, 2001, Curr. Drug Target Infect. Disord. 1:273.)

In some embodiments, oil-based adjuvants including, but not limited to, incomplete Freund's adjuvant and MF59, are not used in the compositions of the invention.

In other embodiments, particulate adjuvants including, but not limited to, ISCOMATRIX® adjuvant and/or aluminium phosphate adjuvant are used in the compositions of the invention.

Pharmaceutical Compositions

A further feature of the invention is the use of a recombinant CMV described herein in a composition, preferably an immunogenic composition or vaccine, for treating patients with a CMV infection and/or reducing the likelihood of a CMV infection. Suitably, the composition comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

A "pharmaceutically-acceptable carrier" is meant to mean a liquid filler, diluent or encapsulating substance that may be safely used in systemic administration. Depending upon the particular route of administration, a variety of pharmaceutically acceptable carriers, well known in the art may be used. These carriers may be selected from a group including sugars, starches, cellulose and its derivatives, malt, gelatine, talc, calcium sulfate, vegetable oils, synthetic oils, polyols, alginic acid, phosphate buffered solutions including phosphate buffered saline, emulsifiers, isotonic saline, and pyrogen-free water. In particular, pharmaceutically acceptable carriers may contain different components such as a buffer, sterile water for injection, normal saline or phosphate-buffered saline, sucrose, histidine, salts and polysorbate. Terms such as "physiologically acceptable", "diluent" or "excipient" can be used interchangeably.

Procedures for vaccine formulations are disclosed, for example, in New Generation Vaccines (1997, Levine et al., Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong), which is incorporated herein by reference.

Formulations

In some embodiments, the rdCMV of the invention is administered to a patient to elicit an immune response. It is desirable to minimize or avoid the loss of the rdCMV composition potency during storage of the immunogenic composition. The conditions to support such an aim include but not limited to (1) sustained stability in storage, (2) resistant to stressed freezing-thawing cycles, (3) stable at ambient temperatures for up to a week, (4) maintenance of immunogenicity, (5) compatible with adjuvanting strategy. Conditions that affect rdCMV stability include, but are not limited to, buffer pH, buffer ionic strength, presence/absence of particular excipients and temperature. The compositions comprise buffers to increase the stability of purified rdCMV viral particles suitable as vaccine composition.

The preservation of the integrity of viral particles can be assessed by immunogenicity assays in mice and/or viral entry assays. Viral entry events dependent on the integrity and functions of viral glycoproteins, including the pentameric gH complex. The pentameric gH complex also provides the substantial immunogenicity of rdCMV, thus the two properties are linked.

In some embodiments, the rdCMV is stored in buffer comprising 15-35 mM Histidine and 100-200 mM NaCl at a pH of between 5 and 7. In a more specific embodiment, the buffer comprises 25 mM Histidine and 150 mM NaCl at pH6.

In other embodiments, sugars can be added to provide further stability, such as polyols (including, but not limited to, mannitol and sorbitol); monosaccharides (including, but not limited to, glucose, mannose, galactose and fructose); disaccharides (including, but not limited to, lactose, maltose, sucrose, lactulose and trehalose) and trisaccharides (including, but not limited to, raffinose and melezitose). In a more specific embodiment, the sugar is sucrose. In an even more specific embodiment, the sucrose is between 5-15%.

In preferred embodiments, the rdCMV is stored in buffer comprising 25 mM Histidine, 150 mM NaCl, 9% Sucrose at pH 6.

Administration

A rdCMV described herein can be formulated and administered to a patient using the guidance provided herein along with techniques well known in the art. Guidelines for pharmaceutical administration in general are provided in, for example, *Vaccines* Eds. Plotkin and Orenstein, W.B. Sanders Company, 1999; *Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Edition*, Ed. Gennaro, Mack Publishing, 2000; and *Modern Pharmaceutics 2nd Edition*, Eds. Banker and Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1990.

Vaccines can be administered by different routes such as subcutaneous, intramuscular, intravenous, mucosal, parenteral, transdermal or intradermal. Subcutaneous and intramuscular administration can be performed using, for example, needles or jet-injectors. In an embodiment, the vaccine of the invention is administered intramuscularly. Transdermal or intradermal delivery can be accomplished through intradermal syringe needle injection, or enabling devices such as micron-needles or micron array patches.

The compositions described herein may be administered in a manner compatible with the dosage formulation, and in such amount as is immunogenically-effective to treat and/or reduce the likelihood of CMV infection (including primary, recurrent and/or super). The dose administered to a patient, in the context of the present invention, should be sufficient to effect a beneficial response in a patient over time such as a reduction in the level of CMV infection, ameliorating the symptoms of disease associated with CMV infection and/or shortening the

length and/or severity of CMV infection, or to reduce the likelihood of infection by CMV (including primary, recurrent and/or super).

Suitable dosing regimens may be readily determined by those of skill in the art and are preferably determined taking into account factors well known in the art including age, weight, sex and medical condition of the patient; the route of administration; the desired effect; and the particular composition employed. In determining the effective amount of the rdCMV to be administered in the treatment or prophylaxis against CMV, the physician may evaluate circulating plasma levels of virus, progression of disease, and/or the production of anti-CMV antibodies. The dose for a vaccine composition consists of the range of 10^3 to 10^{12} plaque forming units (pfu). In different embodiments, the dosage range is from 10^4 to 10^{10} pfu, 10^5 to 10^9 pfu, 10^6 to 10^8 pfu, or any dose within these stated ranges. When more than one vaccine is to be administered (*i.e.*, in combination vaccines), the amount of each vaccine agent is within their described ranges.

The vaccine composition can be administered in a single dose or a multi-dose format. Vaccines can be prepared with adjuvant hours or days prior to administrations, subject to identification of stabilizing buffer(s) and suitable adjuvant composition. Vaccines can be administered in volumes commonly practiced, ranging from 0.1 mL to 0.5 mL.

The timing of doses depends upon factors well known in the art. After the initial administration one or more additional doses may be administered to maintain and/or boost antibody titers and T cell immunity. Additional boosts may be required to sustain the protective levels of immune responses, reflected in antibody titers and T cell immunity such as ELISPOT. The levels of such immune responses are subject of clinical investigations.

For combination vaccinations, each of the immunogens can be administered together in one composition or separately in different compositions. A rdCMV described herein is administered concurrently with one or more desired immunogens. The term "concurrently" is not limited to the administration of the therapeutic agents at exactly the same time, but rather it is meant that the rdCMV described herein and the other desired immunogen(s) are administered to a subject in a sequence and within a time interval such that they can act together to provide an increased benefit than if they were administered otherwise. For example, each therapeutic agent may be administered at the same time or sequentially in any order at different points in time; however, if not administered at the same time, they should be administered sufficiently close in

time so as to provide the desired therapeutic effect. Each therapeutic agent can be administered separately, in any appropriate form and by any suitable route.

Patient Population

5 A "patient" refers to a mammal capable of being infected with CMV. In a preferred embodiment, the patient is a human. A patient can be treated prophylactically or therapeutically. Prophylactic treatment provides sufficient protective immunity to reduce the likelihood or severity of a CMV infection, including primary infections, recurrent infections (i.e., those resulting from reactivation of latent CMV) and super-infections (i.e., those resulting from
10 an infection with a different stain of CMV than previously experienced by the patient). Therapeutic treatment can be performed to reduce the severity of a CMV infection or decrease the likelihood/severity of a recurrent or super- infection.

Treatment can be performed using a pharmaceutical composition comprising a
rdCMV as described herein. Pharmaceutical compositions can be administered to the general
15 population, especially to those persons at an increased risk of CMV infection (either primary, recurrent or super) or for whom CMV infection would be particularly problematic (such as immunocompromised individuals, transplant patients or pregnant women). In one embodiment, females of childbearing age, especially early adolescent females, are vaccinated to decrease the likelihood of CMV infection (either primary, recurrent or super) during pregnancy.

20 Those in need of treatment include those already with an infection, as well as those prone to have an infection or in which a reduction in the likelihood of infection is desired. Treatment can ameliorate the symptoms of disease associated with CMV infection and/or shorten the length and/or severity of CMV infection, including infection due to reactivation of latent CMV.

25 Persons with an increased risk of CMV infection (either primary, recurrent or super) include patients with weakened immunity or patients facing therapy leading to a weakened immunity (e.g., undergoing chemotherapy or radiation therapy for cancer or taking immunosuppressive drugs). As used herein, "weakened immunity" refers to an immune system that is less capable of battling infections because of an immune response that is not properly
30 functioning or is not functioning at the level of a normal healthy adult. Examples of patients with weakened immunity are patients that are infants, young children, elderly, pregnant or a

patient with a disease that affects the function of the immune system such as HIV infection or AIDS.

EXAMPLES

5 Examples are provided below to further illustrate different features of the present invention. The examples also illustrate useful methodology for practicing the invention. These examples do not limit the claimed invention.

Example 1: Restoration of the pentameric gH complex

10 An infectious CMV bacterial artificial chromosome clone was constructed so that the encoded virion that expressed the pentameric gH complex consisting of UL128, UL130 and UL131 assembled onto a gH/gL scaffold.

 CMV strain AD169 strain was originally isolated from the adenoids of a 7-year-old girl (Elek and Stern, 1974, Lancet, 1:1). The virus was passed 58 times in several types of
15 human fibroblasts to attenuate the virus (Neff et al, 1979, Proc Soc Exp Biol Med, 160:32, with the last 5 passages in WI-38 human fibroblasts. This passaged variant of AD169 virus, referred in this study as Merck AD169 (MAD169), was used as the parental virus to construct the infectious BAC clone. Neither the parental virus AD169 nor the passaged variant virus MAD169 expressed UL131 or the pentameric gH complex.

20 The MAD169 was used as the parental virus to construct an infectious bacterial artificial chromosome (BAC) clone. A BAC vector is a molecular tool that allows the genetic manipulation of a large size DNA fragment, such as the CMV genome (~230Kb), in *E. coli*. A BAC element along with a GFP marker gene was inserted immediately after the stop codon of US28 open reading frame (between US28 and US29 ORFs in the viral genome) with a LoxP site
25 created at the both ends of the fragment (FIG. 1A). Briefly, a DNA fragment containing a GFP expression cassette flanked by two loxP sites and CMV US28-US29 sequences were synthesized and cloned into pBeloBAC11 vector. The BAC vector was linearized with restriction enzyme Pme I, and cotransfected into MRC-5 cells with MAD169 DNA extracted from purified virions. The recombinant variants, identified by green fluorescence expression, were plaque purified.
30 After one round of amplification, the circular form of viral genome was extracted from the infected cells, and electroporated into *E. coli* DH10 cells. The bacterial colonies were screened

by PCR for the presence of US28 and US29 regions. Candidate clones were further examined by EcoR I, EcoR V, Hind III, Spe I and Bam HI restriction analyses. After screening, one clone, bMAD-GFP, showed identical restriction pattern with the parental MAD169 virus.

The frame-shift mutation in the first exon of UL131 underlying the epithelial tropism deficiency in MAD169 was repaired genetically in *E. coli* (FIG. 1B). Specifically, one adenine nucleotide (nt) from the 7 nt A-stretch in the UL131 gene was deleted (FIG. 1B). Deletion of 1 nt was sufficient to rescue the epithelial and endothelial cell tropism due to UL131, and thus the pentameric gH complex, now being expressed. Expression was confirmed by ELISA and western blot (data not shown). This clone was further modified by removing the BAC segment by LoxP/Cre recombination. The BAC DNA was transfected in ARPE-19 cells, human retinal pigmented epithelial cells (ATCC Accession No. CRL-2302), to recover the infectious virus (FIG. 1C). The resultant infectious virus, termed BAC-derived epithelial-tropic MAD169 virus (beMAD), differs from MAD169 only in two loci, (1) UL131 ORF where a single adenine nucleotide was deleted and (2) a 34bp LoxP site inserted between US28 and US29 ORFs (see Table 2).

The genome of the BAC clone beMAD was completely sequenced. The overall genome structure of beMAD is identical to that reported in the ATCC AD169 variant (GenBank Accession No. X17403), which is comprised of two unique regions, unique long (UL) and unique short (US). Each unique regions are bracketed by two repeat sequences, terminal repeat long (TRL)-internal repeat long (IRL), terminal repeat short (TRS)-internal repeat short (IRS). The growth kinetics of the passaged variant MAD169 and the beMAD derived virus were indistinguishable in MRC-5 cells, a human fibroblast cell line (ATCC Accession No. CCL-171) (data not shown). Because the gH complex is not needed for growth on fibroblast cells, the differences in gH complex expression between the MAD169 and beMAD are not relevant.

25

30

Table 2: Molecular difference of CMV viruses

Virus ID	Genetic composition	Proteins in virions
AD169	ATCC laboratory strain containing frame-shift mutation in UL131 causing deficiency in epithelial tropism	
MAD169	Contains frame-shift mutation in UL131 identical to ATCC AD169	Identical to AD169 from ATCC
beMAD	Repaired frame-shift mutation in UL131; LoxP sequence (34 bp) between US28 and US29 ORFs	Identical to MAD169, with addition of the pentameric gH complex

Example 2: Effect of Conventional Inactivation Methods on gH Complex

The effect of two conventional methods of viral inactivation, γ -irradiation and β -Propiolactone (BPL), were investigated on the CMV expressing gH.

The γ -irradiation was performed on lyophilized virions. Recombinant CMV vaccine at a concentration of 0.15 mg/mL in HNS (25 mM Histidine, 150 mM NaCl, 9% w/v Sucrose, pH 6.0) formulation was lyophilized using a conservative lyophilization cycle (-50 °C freezing and primary drying at -35 °C for ~30 hrs followed by secondary drying at 25 °C for 6 hrs) to obtain dry powder. The vaccine was lyophilized in a 3 mL glass vial with 0.5ml filled in each vial. At the end of lyophilization, the vials were stoppered in a nitrogen environment and the samples were removed, labelled, crimped and stored at -70°C until gamma irradiation. The vials were irradiated under a Co irradiator for the desired dosage of irradiation.

For BPL treatment, a BPL stock solution was added to the crude viral culture supernatant from growth on ARPE-19 cells to reach the final concentrations of 0.01% or 0.1% (v/v). The reaction was terminated with sodium thiosulfate at various time points. The BPL-treated gH expressing CMV were then purified by ultracentrifugation.

The inactivation kinetics for both methods were determined by plaque assay in ARPE-19 cells. Briefly, serial dilutions of viral samples in PBS were made and 0.1 mL was used to inoculate each well of a 6-well plate that had been seeded with ARPE-19 cells. The plates are incubated at 37°C for 1 hr before addition of a 6 mL per well overlay medium containing 0.5% agarose. The plates are incubated for 18 days at 37°C. To visualize the plaques, about 0.5 mL MTT solution at 5 mg/mL (Thiazolyl blue tetrazolium bromide, Sigma M5655) was added to

each well. The plates were incubated at 37°C for 2-4 hr and the plaques were counted under lightbox. (FIGS. 2A and 2C).

Immunogenicity of the inactivated gH expressing CMV was assayed by determining the neutralizing antibody titers induced in mice. Briefly, female Balb/c mice (n=10) were immunized with 2.5 µg of CMV per dose at weeks 0 and 3. The sera was collected at week 4 and evaluated for neutralizing activity against viral epithelial entry. The neutralization titer (NT50) was defined as a reciprocal dilution of serum causing a 50% reduction in viral epithelial entry as compared to the negative control. The results from mouse immunogenicity studies showed that both conventional methods for inactivation had negative effects on neutralizing antibody titers induced by the gH expressing CMV (FIGS. 2B and 2D). The reduction of NT50 titers correlated with the duration of treatment by γ-irradiation or BPL. The prolonged treatments rendered the pentameric gH complex-expressing CMV more like the parental AD169 CMV in terms of immunogenicity in mice. Similar results were observed in rabbits and rhesus monkeys when vaccines inactivated with γ-irradiation or BPL were tested (data not shown). These observations showed that the pentameric gH complex is sensitive to both inactivation methods under the selected inactivation conditions.

Example 3: Construction and screening of FKBP-essential protein fusions

A CMV was constructed using the attenuated AD169 strain backbone that regains its epithelial tropism while being conditionally replication defective. Methods described in Example 1 were used to restore epithelial tropism.

The viral proteins to be fused to the FKBP derivative were selected based on two criteria. First, the proteins of interest were not detected in CMV virions by proteomics analysis (Varnum et al., 2004, J. Virol. 78:10960), thus, decreasing the likelihood that the FKBP fusion protein will be incorporated into virus. Second, the proteins of interest are essential for viral replication in tissue culture.

Using beMAD as the parental virus, the FKBP derivative (SEQ ID NO:12) was fused to 12 essential viral proteins individually, including IE1/2 (SEQ ID NO:1), pUL37x1, pUL44, pUL51 (SEQ ID NO:3), pUL52 (SEQ ID NO:5), pUL53, pUL56, pUL77, pUL79 (SEQ ID NO:7), pUL84 (SEQ ID NO:9), pUL87 and pUL105. A virus with two different essential proteins fused to FKBP was also constructed that fused each of IE1/2 and UL51 the FKBP

derivative (the genome of the rdCMV with the destabilized IE1/2 and UL51 is shown in SEQ ID NO:14). After construction, all recombinant BAC DNAs were transfected into ARPE-19 cells, and cultured in the medium containing Shld-1.

The dependence of viral growth on Shld-1 was examined. The IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79 and UL87 fusion viruses were readily rescued in 2 μ M Shld-1 in plaque assays (data not shown). The UL37x 1, UL77 and UL53 viruses also produced plaques, but the plaques were small, and they grew significantly slower, comparing to the parental beMAD. Increasing the Shld-1 concentration to 10 μ M did not significantly expedite the viral growth (data not shown). The UL56 and UL105 fusions were not recovered, suggesting that tagging of these proteins disrupts the function of these proteins, or expression of neighboring genes.

Varying concentrations of Shld-1 were used in additional experiments to further assess viral replication in the presence or absence of Shld-1. ARPE-19 cells were infected by the gH expressing CMV that also contained a FKBP derivative fused to an essential protein at MOI of 0.01 pfu/ml. After infection for 1 hour, the cells were washed twice with fresh medium to remove the Shld-1 from the inoculums. The inoculums were then added to ARPE-19 cells cultured in medium containing 0.05, 0.1, 0.5 or 2 μ M of Shield-1. Seven days post infection, the cell-free progeny virus in the supernatant was collected and titrated on ARPE-19 cells supplemented with 2 mM of Shield-1. Virus titers were determined by a 50% Tissue Culture Infective Dose (TCID₅₀) assay. Briefly, this dilution assay quantifies the amount of virus required to kill 50% of infected hosts. ARPE-19 cells were plated and serial dilutions of the virus were added. After incubation, the percentage of cell death (i.e. infected cells) was manually observed and recorded for each virus dilution. Results were used to mathematically calculate the TCID₅₀.

As shown in FIG. 3, efficient replication of all FKBP fusion containing CMV depended on Shield-1 concentration, albeit to varying degrees. Lower concentration of Shield-1 in general reduced the titer of progeny virus production. Among the viruses with a single fusion, only UL51 and UL52 absolutely required Shield-1 for replication. Other viruses with a single fusion, IE1/2, UL84, UL79, and UL87, could produce detectable progeny virus in the absence of Shield-1. The regulation was tightest when the FKBP derivative was fused to UL51 or UL52.

The growth kinetics of viruses with IE1/2, UL51, IE1/2-UL51 fusions were compared to the parental beMAD virus in the presence or absence of 2 μ M of Shld-1. As shown in FIG. 4, in the presence of Shld-1, the single or double fusions had growth kinetics comparable

to the parental beMAD. However, in the absence of Shld-1, only the IE1/2 could replicate, albeit at a lower and slower rate than the parental beMAD.

The tightness of the control of virus replication in the double fusion virus was also tested in different cell types (FIG. 5). These cells included human umbilical vein cells (HUVECs), MRC-5 fibroblasts, aortic smooth muscle cells (AoMCs), skeletal muscle cells (SKMCs) and CCF-STTG1 astrocytoma cells. The cells were infected by the IE1/2-UL51 fusion virus at MOI of 0.01 pfu/cell (except for CCF-STTG1 which was infected with a MOI of 5 pfu/cell), and then incubated in the medium in the presence or absence of Shield-1. All cell types were able to support lytic viral replication in the presence of Shield-1. No virus production was detected in the absence of Shield-1.

Example 4: Immunogenicity of the IE1/2-UL51 double fusion virus in animals

The immunogenicity of the IE1/2-UL51 double fusion virus was evaluated in mice, rabbits and rhesus monkeys. Dose dependent neutralizing response against the IE1/2-UL51 double fusion virus or the parental beMAD virus in mice was first compared (FIG. 6A). Six-week-old female BALB/c mice were immunized at weeks 0 and 4 with beMAD or the IE1/2-UL51 double fusion virus at doses ranging from 0.12 µg to 10 µg. Serum samples from week 6 were collected and analyzed by CMV micro-neutralization assay on ARPE-19 cells as described previously (Tang et al, Vaccine, "A novel throughput neutralization assay for supporting clinical evaluations of human cytomegalovirus vaccines" e-published August 30, 2011 at doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.086). The responses were compared at doses of 0.12, 0.37, 1.1, 3.3 and 10 µg. At the low dose range (0.12 to 1.1 µg), the beMAD was slightly more immunogenic with neutralizing antibodies consistently detected when dosage levels were above 0.37 µg. At the high dose range (3.3 and 10 µg), the neutralizing antibody titers induced by the two viruses were comparable.

Next, the immunogenicity of different viruses in rabbits at dose of 10 µg was compared. Female NZW rabbits were immunized at weeks 0, 3 and 8 with 10 µg of beMAD or the indicated fusion viruses. Week 10 sera were collected and analyzed by CMV micro-neutralization assay on ARPE-19 cells (FIG. 5B). The beMAD, single fusion viruses IE1/2 or UL51 and the double fusion virus IE1/2-UL51 could induce significantly higher titers of neutralizing antibodies than MAD169, a virus similar to AD169 and lacking the pentameric gH

complex. This confirmed that expression of the gH complex by the virus significantly increased the immunogenicity of recombinant CMV.

Next, the immunogenicity of 100 µg of the double fusion IE1/2-UL51 virus or the parental beMAD virus was tested in rhesus macaques. Week 12 sera was collected and analyzed by CMV micro-neutralization assay on ARPE-19 cells. The GMT NT50 titers at week 12 (post dose 3) were 11500 or 15600, respectively. These titers were comparable to the NT50 titers seen in naturally infected individuals (FIG. 5C).

The longevity of the double fusion virus IE1/2-UL51 CMV vaccine-induced immune response was demonstrated in rhesus macaques. Animals were vaccinated with either 10 µg/dose or 100 µg/dose double fusion virus IE1/2-UL51 (based on total protein mass). Formulations of 10 µg/dose vaccine with amorphous aluminum hydroxylphosphate sulfate (AAHS) or ISCOMATRIX® adjuvant were also included. Vaccines were administered at weeks 0, 8, and 24 in rhesus macaques (n=5). For comparison, a control group received recombinant gB at 30 µg/dose formulated with MF59 adjuvant at weeks 0, 4 and 24. Geometric means for reciprocal NT50 titers (GMT) for all groups are presented longitudinally (FIG. 7). Prior to vaccination, there was no detectable neutralizing antibody titer >40 for any of the monkeys. Minimal neutralizing activity was detected after the first dose at week 4 for all groups with the neutralizing antibody titers peaking around week 12 and week 28 (four weeks after the second and the third vaccination, respectively). The peak GMT at week 28 for the 100 µg/dose group was 14,500 (about 3-fold higher than the titer of 4,660 for the 10 µg/dose group). ISCOMATRIX® adjuvant, but not AAHS, provided adjuvanting benefit when compared with the 10 µg/dose group. The GMT at week 28 for the ISCOMATRIX® group measured 15,800 whereas the AAHS group was 3,000 and the 10 µg/dose group was 4,660. Minimal neutralizing activity was detected for the control (gB/MF59) group, with the peak GMT never exceeding 200. At study week 72, close to 1 year after completion of the vaccination regimen at weeks 0, 8 and 24, the GMT for the 100 µg/dose group and the ISCOMATRIX® formulation group were maintained at 1400 and 3000, respectively. At this time, the GMT for the 10 µg/dose group and the AAHS group was around 200.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from rhesus macaques were collected at week 28 (4 weeks postdose 3) of the vaccination regimen and were evaluated in the IFN-γ ELISPOT assay. Monkeys were vaccinated with either 100 µg/dose (FIG. 8A) or 10

µg/dose (FIGS. 8B-8D) of the double fusion virus IE1/2-UL51. Additionally, the 10 µg/dose was formulated either with no adjuvant (FIG. 8B) or with AAHS (FIG. 8C) or ISCOMATRIX® (FIG. 8D) adjuvant. The antigens of pooled overlapping peptides representing five HCMV antigens were used to stimulate IFN-γ production *ex-vivo*. The HCMV antigens used were IE1 and IE2 (both viral regulatory proteins) and pp65, gB and pp150 (predominant viral structural antigens). Quality of the T-cell responses was assessed by the magnitude (geometric means) of ELISPOT responses as well as the responder rate to viral antigens. Prior to vaccination, there was no antigen-specific ELISPOT titer in any monkey (data not shown).

At week 28, the geometric means for ELISPOT responses to the five HCMV antigens (i.e., IE1, IE2, pp65, gB and pp150) were 186, 132, 253, 87, 257 spot-forming cells (SFC)/10⁶ PBMC for the 100 µg/dose group versus 21, 24, 107, 111, 33 SFC/10⁶ PBMC for the 10 µg/dose group, respectively (FIGS. 8A and 8B). A responder in each group (n=5) was scored based on cutoff criteria of more than 55 SFC/10⁶ PBMC and more than 3-fold rise in antigen-specific response over dimethyl sulfoxide (DMSO) response. The number of responders to the five HCMV antigens (i.e., IE1, IE2, pp65, gB and pp150) were 4, 4, 5, 1, 3 for the 100 µg/dose group versus 1, 1, 5, 4, 0 for the 10 µg/dose group.

The effect of ISCOMATRIX® adjuvant on T- cell responses to a 10 µg/dose of the double fusion virus IE1/2-UL51 is shown in FIG. 8D. Geometric means of ELISPOT responses to the five HCMV antigens (i.e., IE1, IE2, pp65, gB and pp150) were 114, 53, 491, 85, 113 SFC/10⁶ PBMC, respectively, and the number of responders in the group (n=5) are 3, 2, 5, 3, 3, respectively. The magnitude and breadth of the T-cells responses in the group with ISCOMATRIX® adjuvant were similar to those in the 100 µg/dose group.

The PBMC from animals vaccinated with either a 10 µg/dose or 100 µg/dose double fusion virus IE1/2-UL51 (based on total protein mass) with ISCOMATRIX® were further analyzed in intracellular cytokine staining after being stimulated with HCMV antigens (pp65, IE1, IE2 or whole HCMV virion). The negative control was one naïve monkey not vaccinated with double fusion virus IE1/2-UL51 while the positive control was staphalococcus enterotoxin B (SEB). FIG. 9 shows that the negative control showed minimal responses to all antigen stimulations but responded to the positive control agent staphalococcus enterotoxin B (SEB) as expected. All ten vaccinated monkeys from both groups responded to HCMV-specific antigens with similar magnitude and patterns. The geometric mean values to each antigen were computed

for all ten monkeys. All monkeys showed comparable CD8⁺ (FIG. 9A) and CD4⁺ (FIG. 9B) T-cell responses when their PBMCs were stimulated with CMV antigen peptide pools (i.e., pp65, IE1 and IE2) but preferentially showed CD4⁺ T-cell responses when stimulated with whole HCMV virions. This was not unexpected since whole virions are protein antigens and are likely processed as exogenous antigens and presented by MHC class II molecules to CD4⁺ T-cells. The double fusion virus IE1/2-UL51 can elicit T-cell responses of both CD4⁺ and CD8⁺ phenotypes, similar to those commonly seen in healthy subjects with HCMV infection.

Different formulations of the double fusion virus IE1/2-UL51 with aluminum salts were compared for their ability to generate neutralizing antibodies in rhesus macaques (FIG. 10). 30 µg/dose double fusion virus IE1/2-UL51 was formulated with either HNS (base buffer), amorphous aluminum hydroxylphosphate sulfate (AAHS) or Merck Aluminum Phosphate Adjuvant (MAPA) and administered at weeks 0 and 8. Serum samples collected at week 12 showed that although MAPA enhanced the neutralizing antibody induction, the enhancement was not statistically significant (two-tailed unpaired t-test).

Example 5: Identification of Buffers for Storage

The CMV virus in HBSS (Hank's Balanced Salt Solution) and stored at -70 °C until used was diluted ~10x with appropriate buffer. The residual components of the HBSS buffer in each sample included potassium chloride 0.533 mM, potassium phosphate monobasic 0.044 mM, sodium phosphate dibasic 0.034 mM, sodium chloride 13.79 mM, sodium bicarbonate 0.417 mM and glucose 0.1% w/v. The samples were then stored at room temperature or between 2°C-8°C temperatures for 4 days or freeze thawed. For freezing-thawing, the sample was stored at -70 °C for at least 1 hour and thawed at RT for 30 minutes for either one or three cycles. The stability of the samples was tested on day 4 using a viral entry assay. Briefly, the assay was performed using several different sample dilutions to obtain a response curve and EC50 (µg/mL) values were obtained from the viral entry assay results by non-linear curve fitting. Lower EC50 values represent better stability. EC50 values of the stability samples were compared against -70 °C frozen control sample.

Viral entry assay measures the ability of CMV to infect ARPE-19 cells and express IE1 (immediate early protein 1). The assay is performed in transparent 96-well plates. The IE1 specific primary antibodies and biotinylated secondary antibodies are used to detect

target proteins in fixed cells and fluorescent signal from each well is quantified using an IR Dye 800CW Streptavidin together with Sapphire 700/DRAQ5 (for cell input normalization). The results were plotted as 800/700 Integrated Intensity Ratio (Integ. Ratio) vs. CMV concentration (total protein, $\mu\text{g/mL}$). EC50 values were also obtained from the infectivity assay results using non-linear curve fitting. Since viral infection of ARPE-19 cells relies on integrity of viral glycoprotein antigens, in particular the pentameric gH complex, the EC50 values reflect how well the viral particles are preserved under these conditions.

As shown in FIG. 11, the CMV loses infectivity when stored for four days in HBSS at RT. Moreover, 3 cycles of freezing-thawing in HBSS lead to complete loss of infectivity when assessed by viral entry assay. Thus, HBSS was not an optimal buffer for CMV storage.

The effect of pH on CMV stability at room temperature was examined using the pH range of 3 to 8. The following buffers were utilized: Citrate buffer (25 mM), pH 3.0; Acetate buffer (25 mM), pH 4; Acetate buffer (25 mM), pH 5; Histidine buffer (25 mM), pH 6; HEPES buffer (25 mM), pH 7; Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS), pH 7.5 and Tris buffer (25 mM), pH 8.

The samples were prepared by dilution of the viral bulk 10 times with the appropriate buffer. The samples were stored at RT (25 °C) for 4 days. On day 4, the stability of the samples was measured by utilizing the viral entry assay. The CMV in HBSS stored frozen at -70 °C was treated as a control. The UV-Vis spectra for each of the samples were obtained at time 0 and on day 4 to examine the structural changes and aggregation that occurred during storage.

As shown in FIG. 12, 25 mM Histidine buffer at pH 6 provided better stability for CMV by retaining higher infectivity at RT compared to other pH tested. The second derivative of the UV-spectra indicated similar structural profile of the virus at all pHs (data not shown). No significant aggregation was observed at any of the pH tested as measured by optical density at 350 nm (data not shown).

The effect of urea alone or in combination with sodium chloride on CMV virus stability was tested in 25 mM Histidine buffer, pH 6. Addition of 2% urea alone did not have an effect on CMV stability. However, 2% urea in combination with 150 mM NaCl improved the stability of CMV at RT (FIG. 13).

The effect of ionic strength on CMV stability was examined at pH 6. Increasing concentrations of NaCl (0 mM, 75 mM, 150 mM and 320 mM NaCl) were added to 25 mM Histidine buffer at pH 6. The CMV stability was dependent on ionic strength where higher ionic strength led to better stability (FIG. 14). Presence of urea had no or minimal effect on CMV stability (data not shown).

Additionally, several other excipients (sucrose, sorbitol, glycerol, and proline) were screened for their effect on gH expressing CMV stability at room temperature. Excipients to be tested were added to CMV in 25 mM Histidine buffer, pH 6 at room temperature for 4 days before CMV virus stability was measured using a viral entry assay. EC₅₀ values were calculated for the samples. Among all the excipients tested, 150 mM NaCl alone or in combination with 9% w/v sucrose provided better stability at pH 6 (data not shown). Therefore, the recommended buffer for CMV storage at RT is 25 mM Histidine (pH 6) with 150 mM NaCl with or without 9% w/v sucrose.

The effect of cryoprotectants on CMV stability during freezing-thawing was investigated. As indicated previously (FIG. 11), CMV in HBSS completely lost its infectivity when subjected to three freezing-thawing cycles. Several cryoprotectants (including sucrose, sorbitol, glycerol) were screened for the ability to diminish the freeze-thaw stress on CMV. For each freeze-thawing cycle, the samples were frozen at -70 °C for at least 1 hour and thawed at RT for 30 minutes. The addition of cryoprotectants led to increased stability of the virus. Moreover, 9% w/v sucrose in combination with 150 mM sodium chloride led to significantly enhanced stability of the virus when compared to other cryoprotectants tested (FIG. 15). Therefore, the recommended buffer composition for CMV storage at -70 °C or up to 3 freezing-thawing cycles is 25 mM Histidine, 150 mM NaCl and 9% sucrose (HNS buffer).

HNS buffer was compared with HBSS buffer for protection of CMV stability during three freeze-thaw cycles, refrigeration (2-8 °C) and RT (25 °C). The HNS buffer provided better stability for CMV live virus at all the storage conditions tested (data not shown).

Example 6: CMV Stability in HNS Buffer

The double fusion IE1/2-UL51 CMV virus stock was supplied in HNS buffer and stored at -70 °C until used. The stability study was performed at a concentration of 100 µg/mL (based on total protein content measured by Bradford assay). The bulk virus was diluted with HNS buffer to obtain the final virus concentration. The samples were then stored at appropriate

temperatures and tested as described for up to 3 months. For freezing-thawing, the samples were frozen at -70 °C for at least 1 hour and thawed at room temperature for 30 minutes. The samples were pulled at different time points and kept stored frozen at -70 °C until analyzed.

Total protein content of the samples was measured using a Bradford assay. The
5 total protein content of the samples did not change over the 3 month period (data not shown).

Particle size of the CMV in the samples over time was monitored by measuring the hydrodynamic diameter of the sample using DLS method. This method monitored any aggregation or disruption of the virus particles over time and at different storage temperatures. No real trending was observed with sporadic changes in the particle size of certain samples (data
10 not shown). The results indicated that the virus particles were intact and not aggregated at elevated temperatures.

Example 7: Effect of Storage Conditions on Viral Entry and Immunogenicity

Significant changes in viral entry titers (EC50 values) were observed by
15 subjecting the CMV samples to different storage temperatures (data not shown). Storage at -20 °C resulted in lower viral entry titers compared to 2-8 °C and 25 °C. The titers of 2-8 °C samples were found to be lower viral entry titers compared to 25 °C storage. Based on the EC50 values the storage temperatures were ranked in the following order (from most stable to least stable): 25 °C > 2-8 °C > -20 °C up to a 1 month time point. The viral entry titers were not
20 detectable at the 3 month time point for the samples stored at -20 °C, 2-8 °C and 25 °C.

A mouse immunogenicity study was initiated at the end of the stability study to determine the effect of storage temperature on the ability of CMV to induce CMV neutralizing antibodies. The mice were immunized with 2.5 µg per dose vaccine i.m. on day 0 and boosted on day 21 followed by bleeding on day 28. The mouse serum was tested for neutralizing
25 antibodies against a gH expressing CMV using ARPE 19 cells and NT50 titers were obtained by non-linear curve fitting.

The effect of storage at different temperatures for 3 months on the IE1/2-UL51 double fusion CMV immunogenicity was evaluated. The NT50 titers were dependent on the storage temperature, with higher temperatures resulting in decreased titers compared to -70 °C frozen control although not significantly ($p=0.2584$, one way ANOVA) (FIG. 16A). The NT50
30 titer for formulations stored at -20 °C was lower by less than 2-fold, but the viral entry assay titers for these samples were significantly affected compared to -70 °C frozen control. The

trending of NT50 titers for -20 °C, 2-8 °C and 25 °C stability samples follows the CMV mass ELISA titers obtained for these samples.

5 The effect of storage at different temperatures for 8 hours after thawing on the IE1/2-UL51 double fusion CMV immunogenicity was evaluated. The NT50 titers of the formulations were compared to a -70 °C frozen control. The NT50 titers were not affected (p=0.5865, one way ANOVA) by storing the samples for 8 hours at any of the temperatures tested (FIG. 16B).

10 The effect of the double fusion IE1/2-UL51 CMV storage at 25 °C for different time points after thawing the samples was evaluated in a mouse immunogenicity study. The NT50 titers of these formulations were compared to a -70 °C frozen control. The NT50 titers were not affected (p=0.1848, unpaired two-tailed t-test) by storing the samples at 25 °C for up to a week. At 3 months, the NT 50 titers dropped by a little over 2-fold indicating possible stability issues of the formulation at 25 °C for longer time (data not shown).

15 The effect of 3 cycles of freeze-thaw on the double fusion IE1/2-UL51 CMV formulated in HNS buffer was evaluated by mouse immunogenicity. Three cycles of freeze-thaw (F/T) of the double fusion CMV formulation did not affect the immunogenicity (p=0.2103, unpaired two tailed t-test) compared to a -70 °C frozen control (data not shown).

20 Other embodiments are within the following claims. While several embodiments have been shown and described, various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A conditional replication defective CMV comprising:
 - 5 (a) a pentameric gH complex comprising of UL128, UL130, UL131, gH and gL; and
 - (b) a nucleic acid encoding a fusion protein between an essential protein and a destabilizing protein, wherein the essential protein is selected from the group consisting of IE1/2, UL51, UL52, UL79 and UL84.
- 10 2. The conditional replication defective CMV of claim 1, wherein the destabilizing protein is either FKBP or an FKBP derivative, wherein the FKBP derivative is FKBP comprising one or more amino acid substitutions selected from the group consisting of: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I and L106P.
- 15 3. The conditional replication defective CMV of claim 2, wherein the FKBP derivative is FKBP comprising amino acid substitutions F36V and L106P.
4. The conditional replication defective CMV of any of claims 1-3, wherein the essential protein is IE1/2.
- 20 5. The conditional replication defective CMV of any of claims 1-3, wherein the essential protein is UL51.
6. The conditional replication defective CMV of any of claims 1-3, wherein the
- 25 CMV comprises a nucleic acid encoding at least two fusion proteins, wherein the essential proteins in each of the fusion proteins are different.
7. The conditional replication defective CMV of claim 6, wherein one of the fusion proteins comprises IE1/2.
- 30 8. The conditional replication defective CMV of claim 6, wherein one of the fusion proteins comprises UL51.

9. The conditional replication defective CMV of claim 6, wherein a first fusion protein comprises IE1/2 and a second fusion protein comprises UL51.

5 10. The conditional replication defective CMV of claim 9, wherein

(a) the first fusion protein is SEQ ID NO:1 or an amino acid that is at least 95% identical to SEQ ID NO:1; and

(b) the second fusion protein is SEQ ID NO:3 or an amino acid that is at least 95% identical to SEQ ID NO:3.

10 11. The conditional replication defective CMV of claim 10, wherein the first fusion protein is SEQ ID NO:1 and the second fusion protein is SEQ ID NO:3.

12. The conditional replication defective CMV of claim 10, wherein

15 (a) the first fusion protein is encoded by SEQ ID NO:2 or a nucleic acid that is at least 95% identical to SEQ ID NO:2; and

(b) the second fusion protein is encoded by SEQ ID NO:4 or a nucleic acid that is at least 95% identical to SEQ ID NO:4.

20 13. The conditional replication defective CMV of claim 12, wherein the first fusion protein is encoded by SEQ ID NO:2 and the second fusion protein is encoded by SEQ ID NO:4.

14. The conditional replication defective CMV of claim 9, wherein the genome of the CMV is SEQ ID NO:14.

25 15. A composition comprising the conditional replication defective CMV of any of claims 1-14 and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. The composition of claim 15 further comprising an adjuvant.

30 17. The composition of claim 16, wherein the adjuvant is ISCOMATRIX®.

18. A method of inducing an immune response against CMV in a patient comprising administering to the patient an immunologically effective amount of the composition of any of claims 15-17.

5 19. The method of claim 18, wherein the immune response is protective immune response in a patient against CMV infection.

20. The method of any of claims 18-19, wherein the CMV infection is a primary infection, a recurrent infection or a super-infection.

10

21. The method of claim any of claims 18-20, wherein the patient is human.

22. The method of claim 21, wherein the patient has weakened immunity.

15 23. The method of claim 22 wherein the patient that has weakened immunity has HIV or AIDS or is a transplant recipient.

24. The method of claim 21, wherein the patient is a female of childbearing age.

20 25. Use of a conditional replication defective CMV of any of claims 1-14 in the manufacture of a medicament for inducing a protective immune response in a patient against CMV infection.

25 26. The conditional replication defective CMV of any of claims 1-14 for use in a medicine to treat CMV infection in a patient.

27. A method of making the conditional replication defective CMV of any of claims 2-14 comprising propagating the recombinant CMV in epithelial cells in the presence of Shield-1.

5 28. The method of claim 27, wherein the epithelial cells are human pigmented retinal epithelial cells.

29. The method of claim 28, wherein the human retinal pigmented epithelial cells are ARPE-19 cells deposited with the American Type Culture Collection (ATCC) as Accession No.
10 CRL-2302.

30. The method of claim 27, wherein the Shield-1 is present at a concentration of at least 0.5 μ M.

15 31. The method of claim 30, wherein the Shield-1 is present at a concentration of at least 2 μ M

32. A method of making the composition of any of claims 15-17 comprising:
(a) propagating the conditional replication defective CMV in epithelial cells with
20 Shield-1 added to the media;
(b) collecting the conditional replication defective CMV from the media;
(c) substantially removing the Shield-1 from the conditional replication defective CMV; and
(d) adding the pharmaceutically acceptable carrier to the conditional replication
25 defective CMV.

33. The method of claim 32, wherein the epithelial cells are human pigmented retinal epithelial cells.

30 34. The method of claim 33, wherein the human retinal pigmented epithelial cells are ARPE-19 cells deposited with the American Type Culture Collection (ATCC) as Accession No. CRL-2302.

35. The method of claim 32, wherein Shield-1 is present at a concentration of at least 0.5 μ M in the media during step (a).

5 36. The method of claim 35, wherein Shield-1 is present at a concentration of at least 2 μ M in the media during step (a).

37. The method of claim 32, wherein the removing is by ultracentrifugation or diafiltrations.

10 38. The method of claim 32, wherein the removing decreases the Shield-1 to below 0.1 μ M.

39, A composition comprising the conditional replication defective CMV of any of
15 claims 1-14 in a buffer at a pH between 5-7 comprising:

- (a) between 15-35 mM Histidine; and
- (b) between 100-200 mM NaCl.

40. The composition of claim 39 further comprising between 5-15% Sucrose.

20 41. The composition of any of claims 38-39 wherein the buffer comprises 25 mM Histidine with 150 mM NaCl at a pH of 6.

42. The composition of claim 41 further comprising 9% w/v sucrose.

25 43. The nucleic acid of SEQ ID NO:14.

1/18

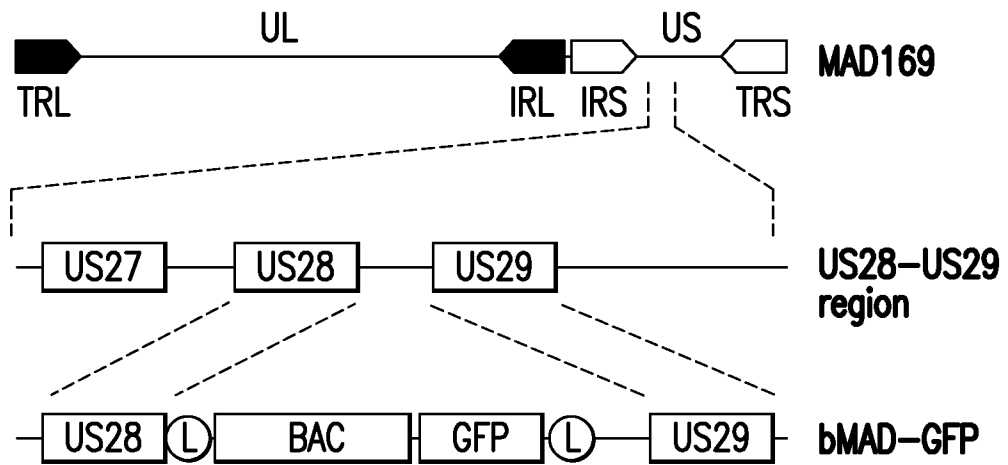


FIG. 1A

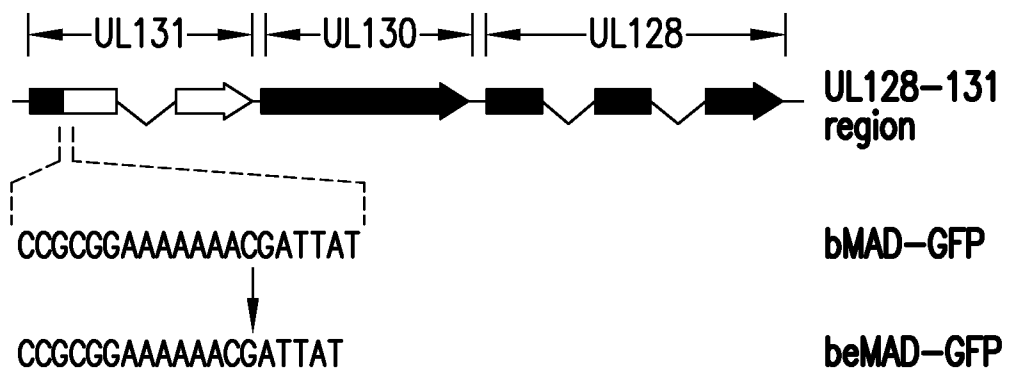


FIG. 1B

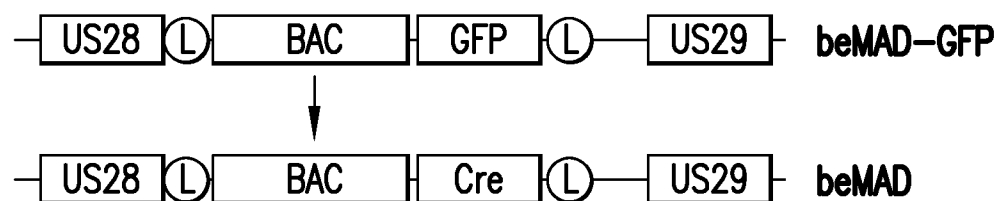


FIG. 1C

2/18

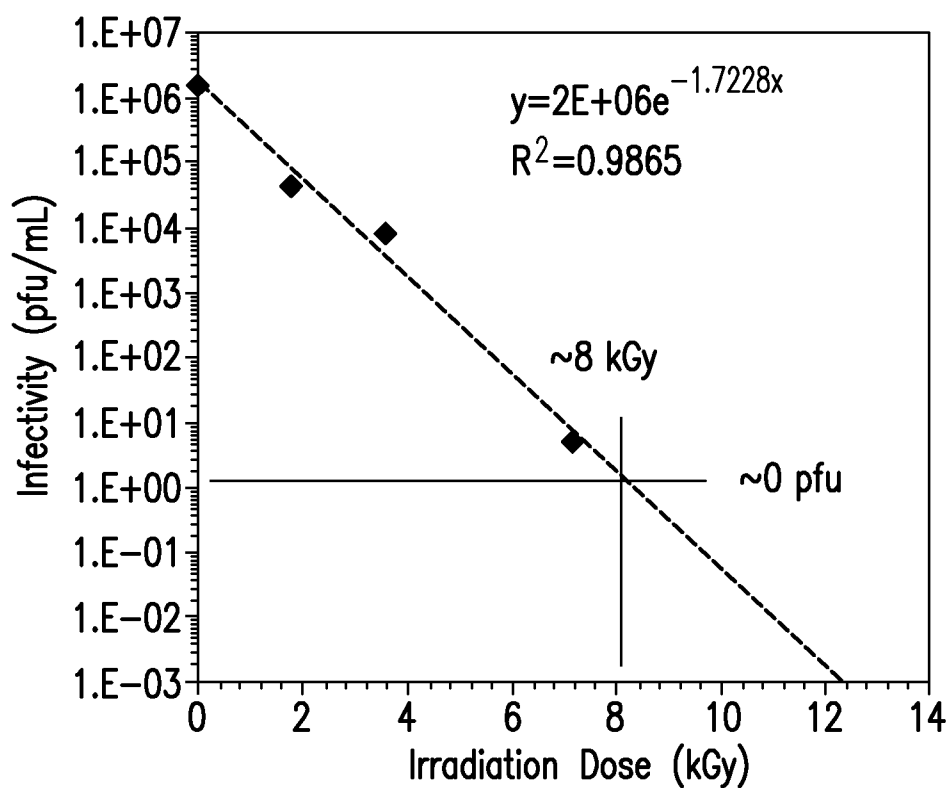


FIG.2A

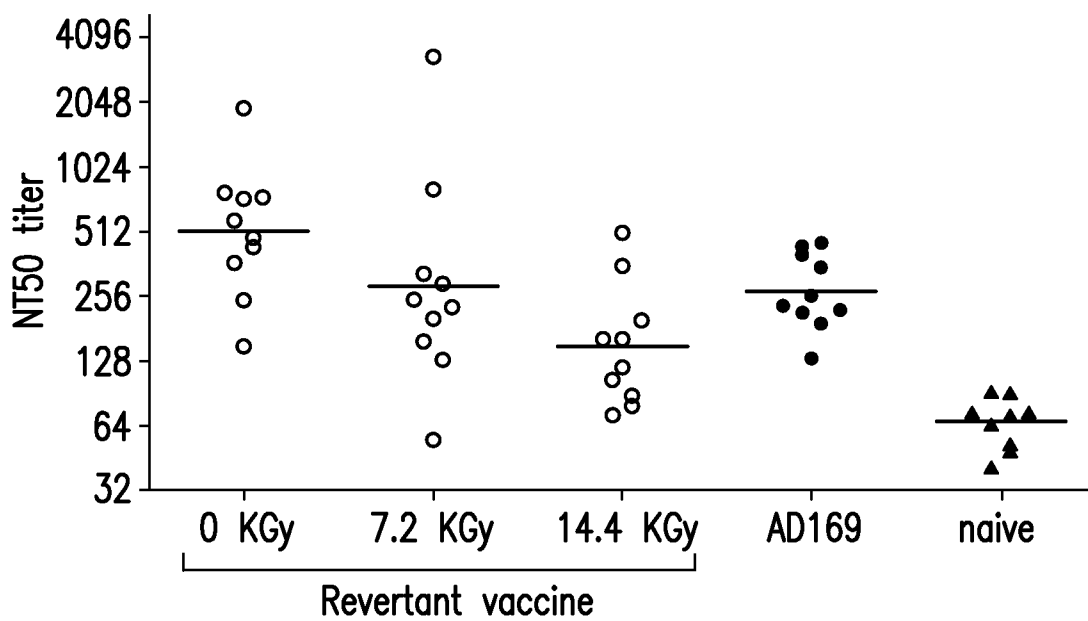


FIG.2B

3/18

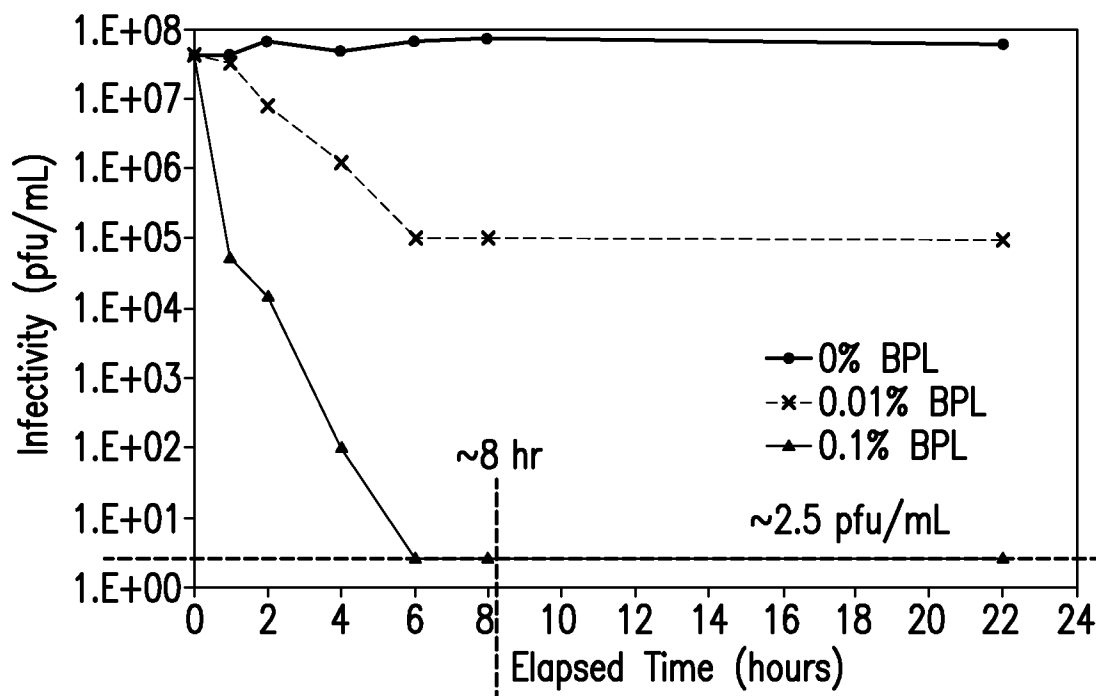


FIG.2C

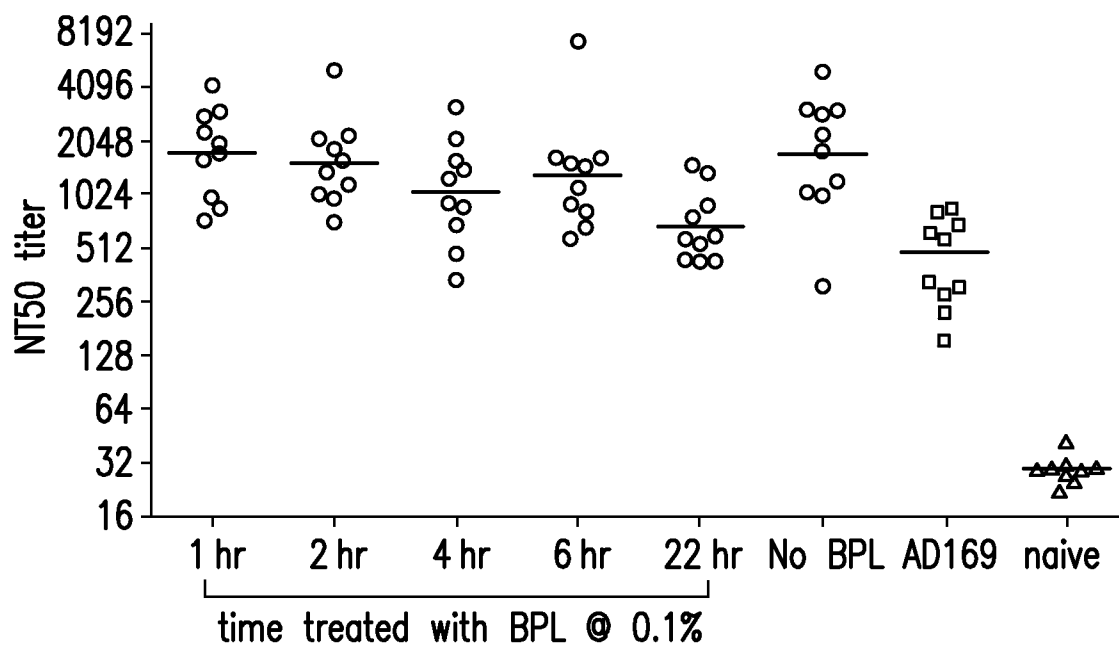


FIG.2D

4/18

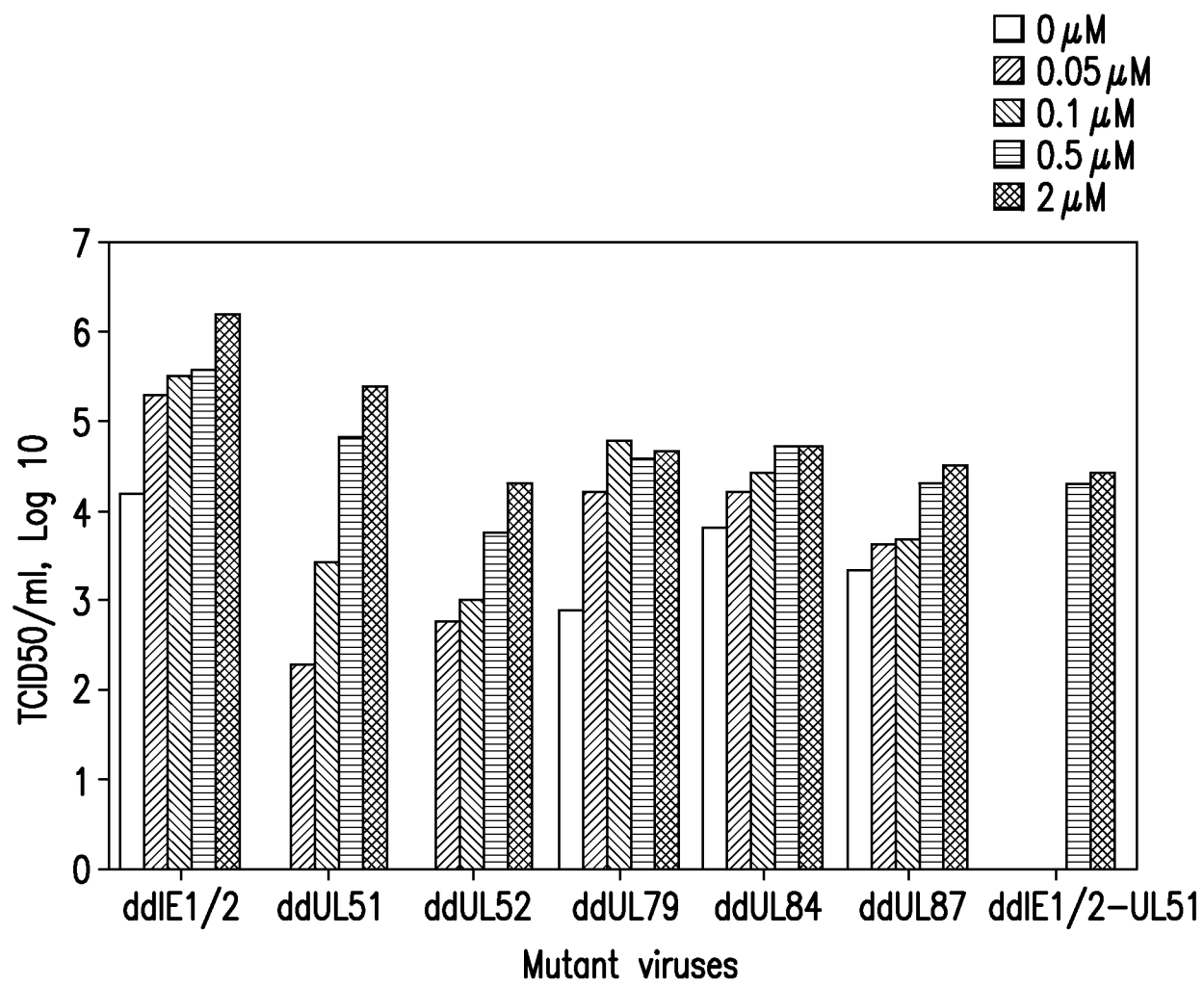


FIG.3

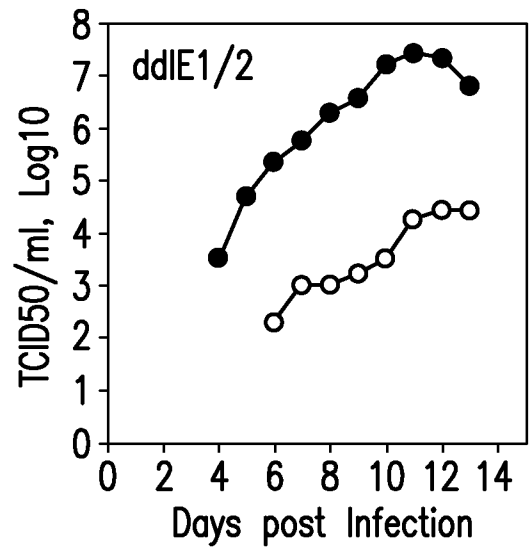


FIG.4A

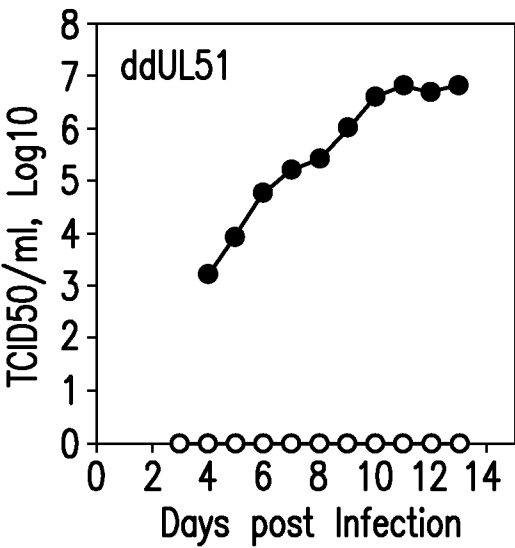


FIG.4B

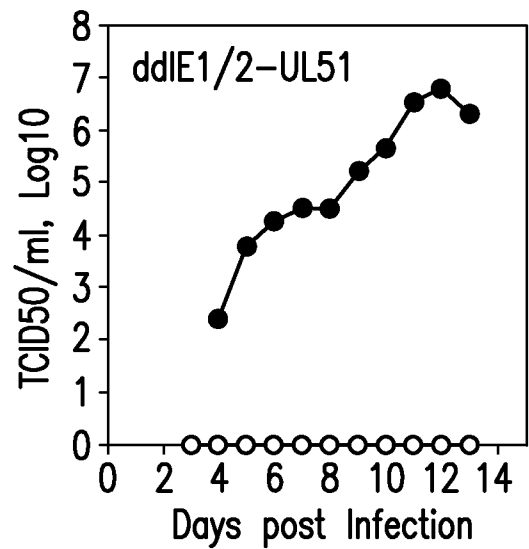


FIG.4C

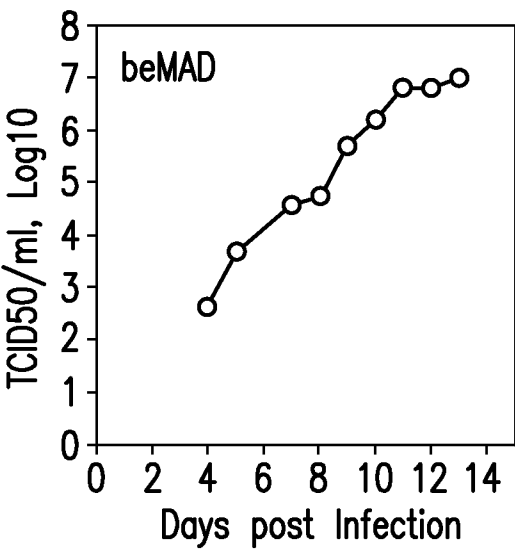


FIG.4D

6/18

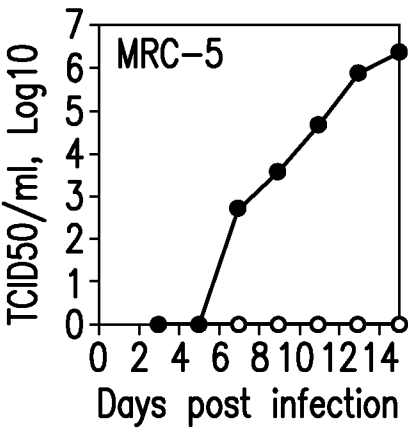


FIG.5A

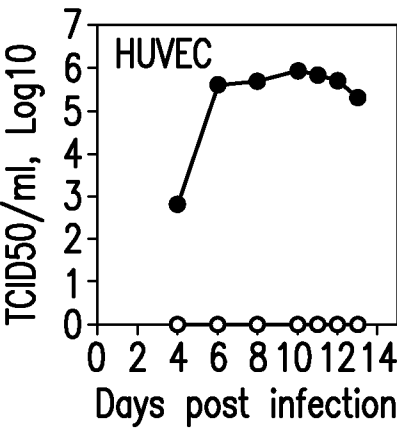


FIG.5B

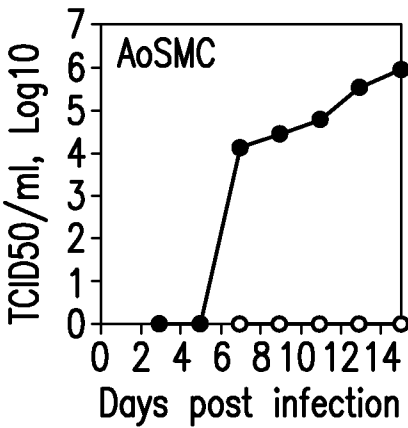


FIG.5C

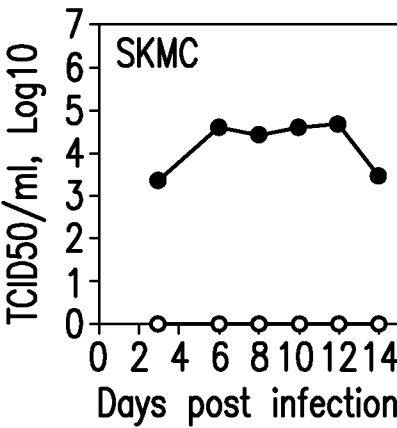


FIG.5D

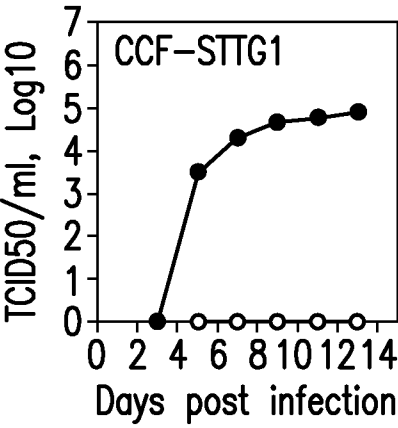


FIG.5E

7/18

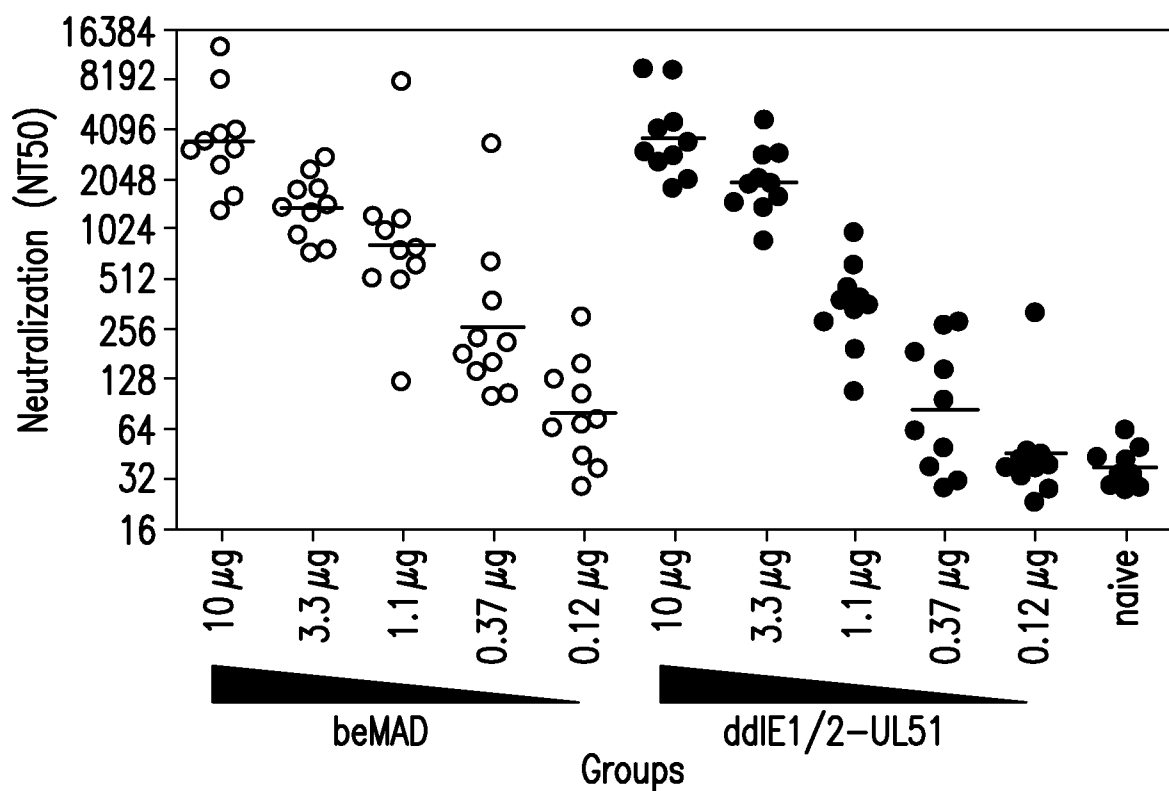


FIG.6A

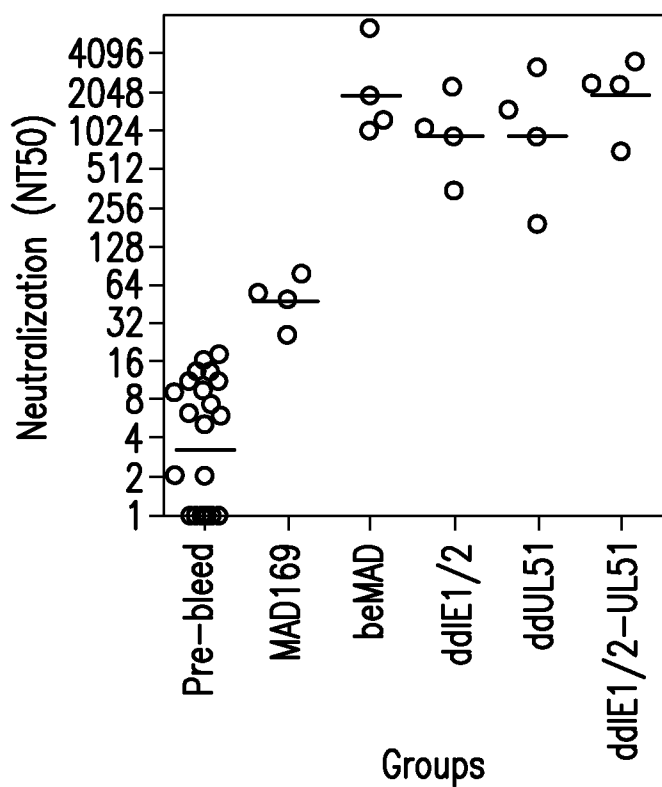


FIG.6B

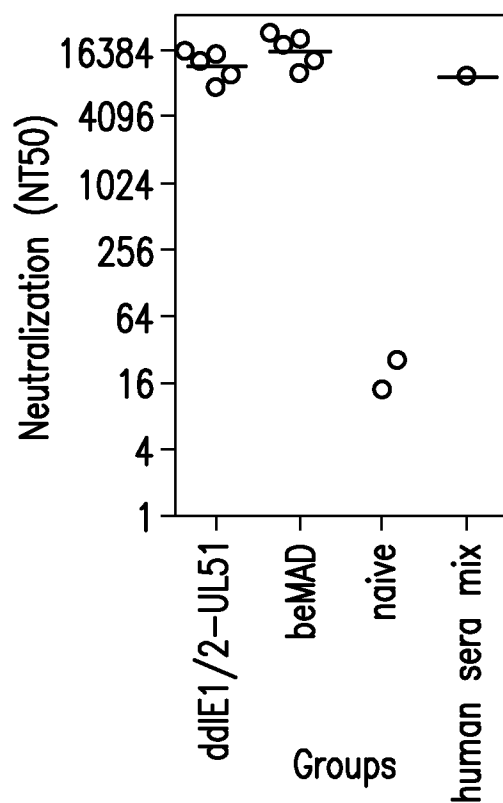


FIG.6C

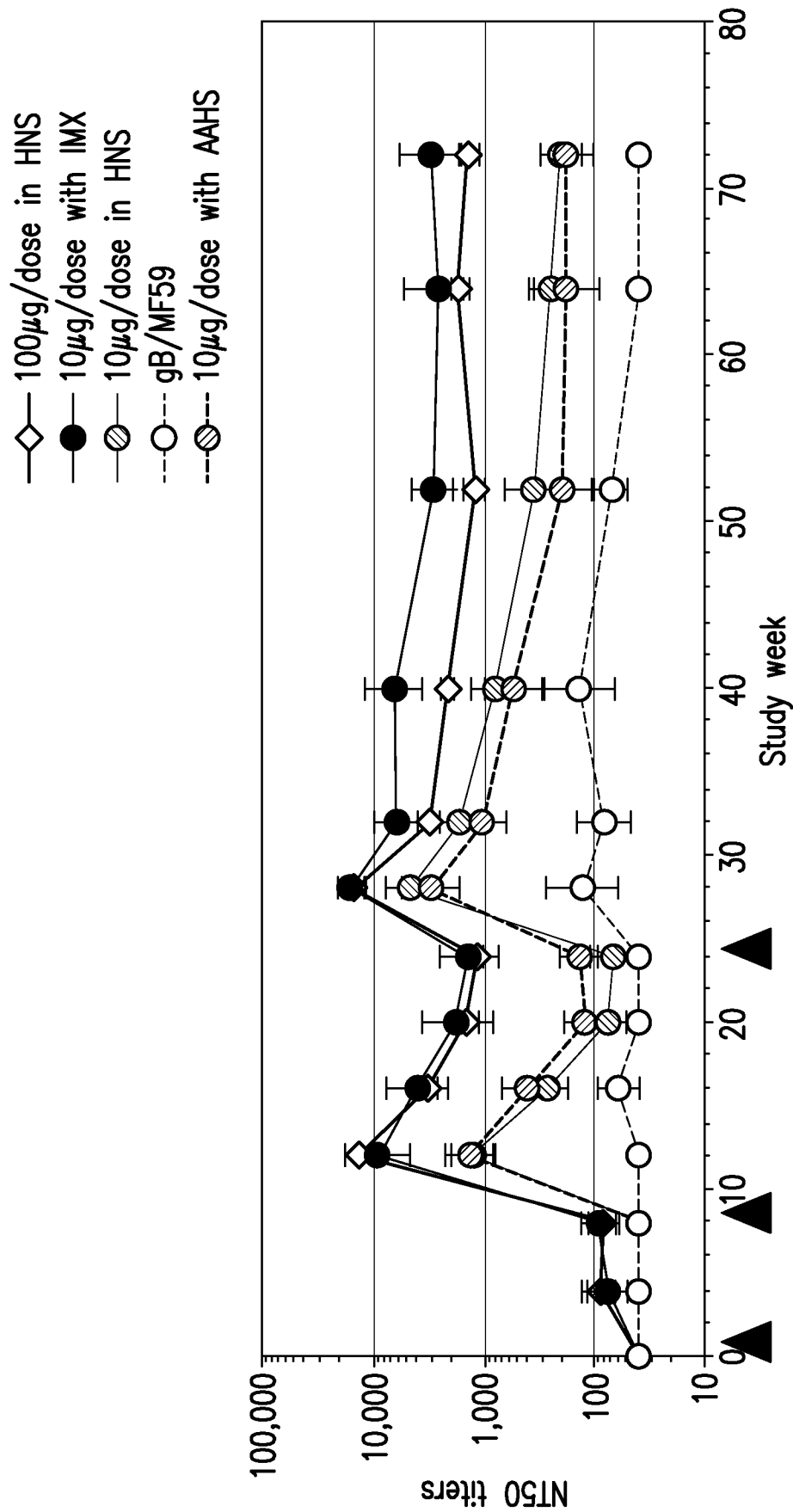


FIG.7

9/18

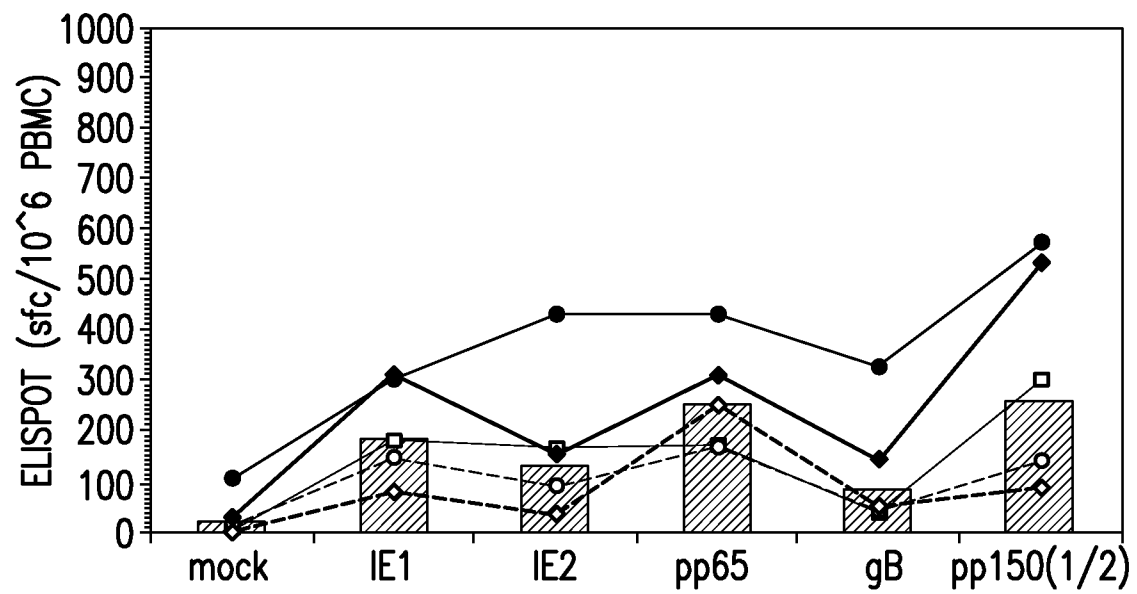


FIG. 8A

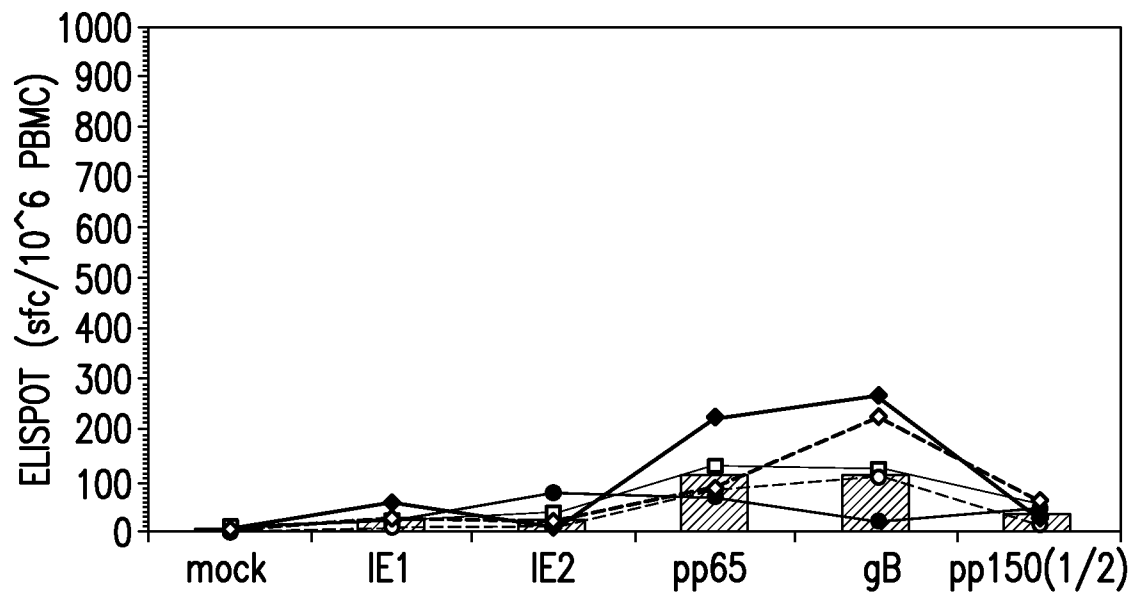


FIG. 8B

10/18

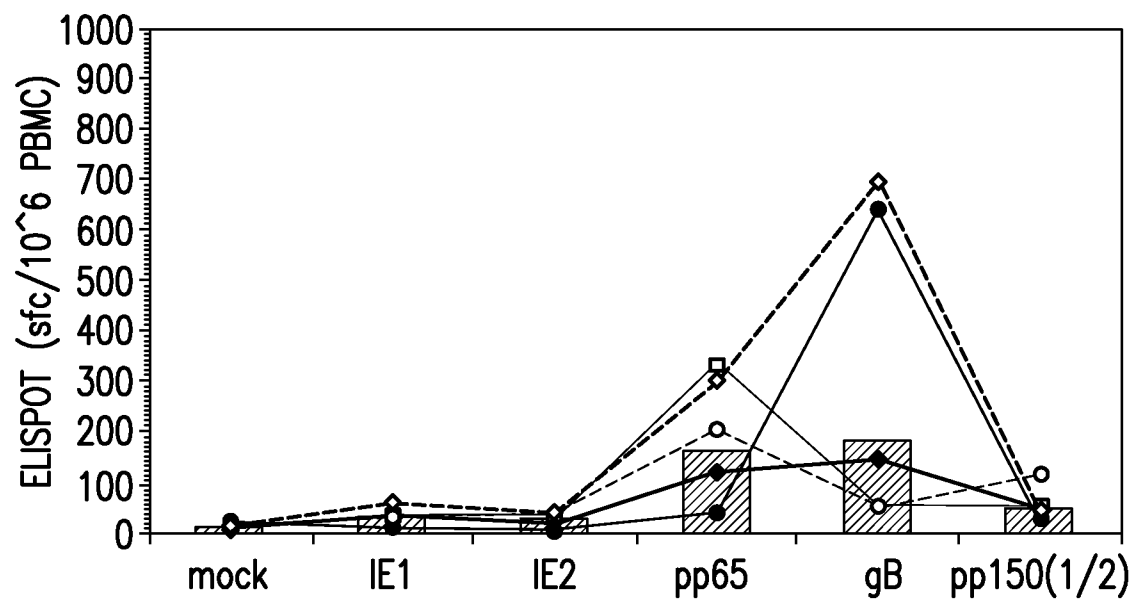


FIG. 8C

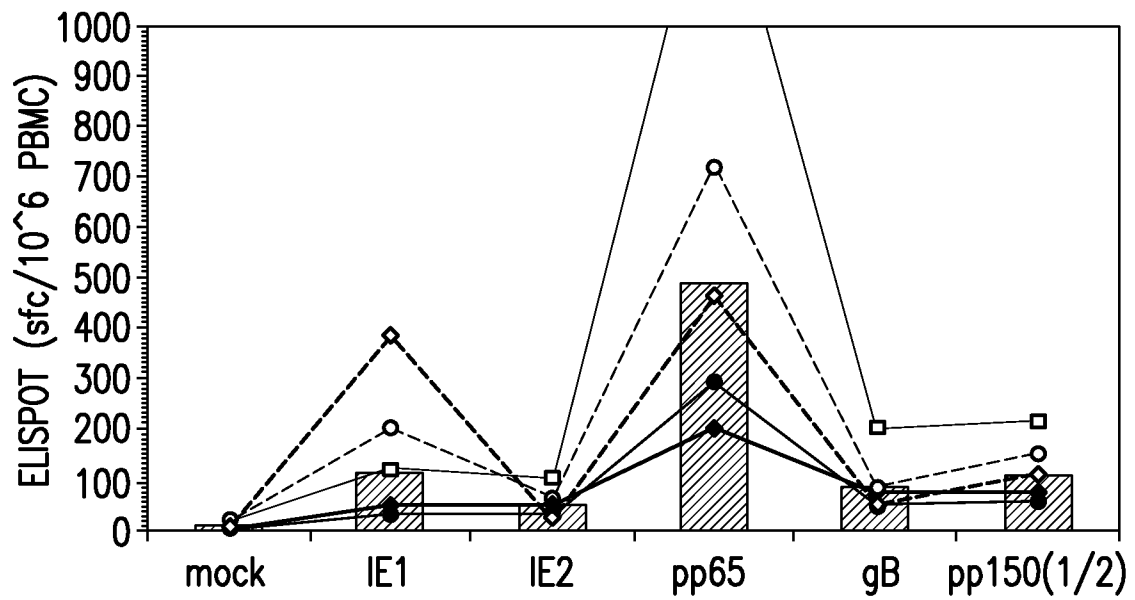


FIG. 8D

11/18

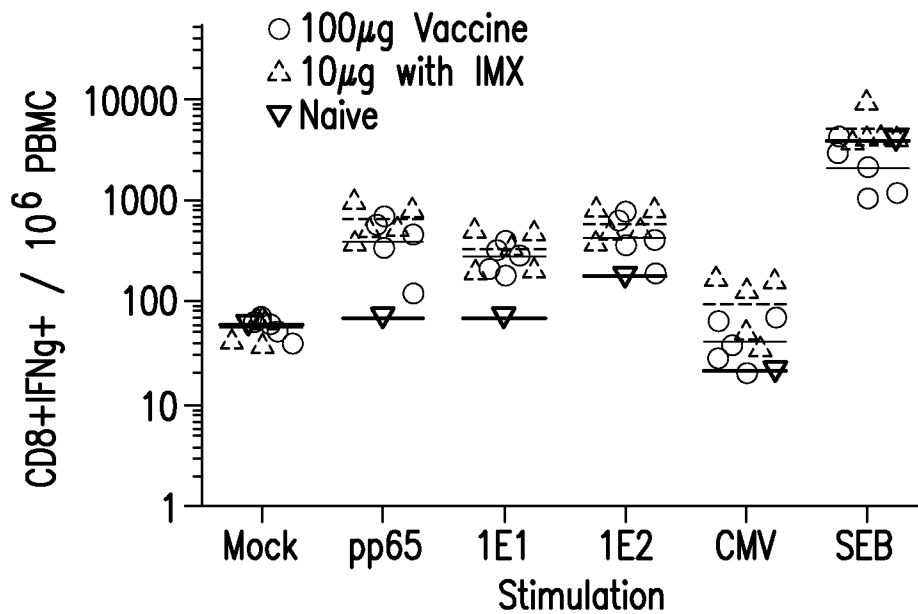


FIG.9A

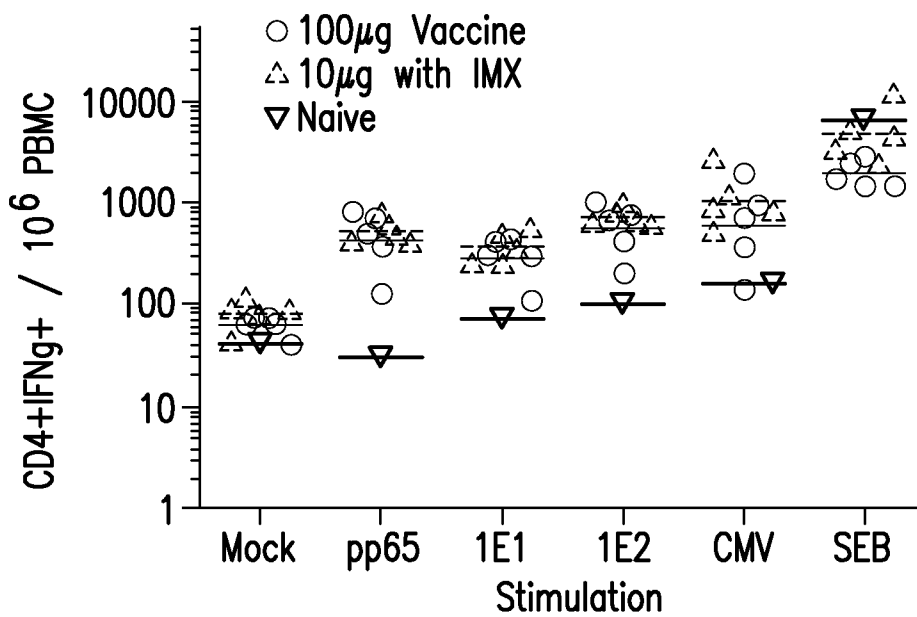


FIG.9B

12/18

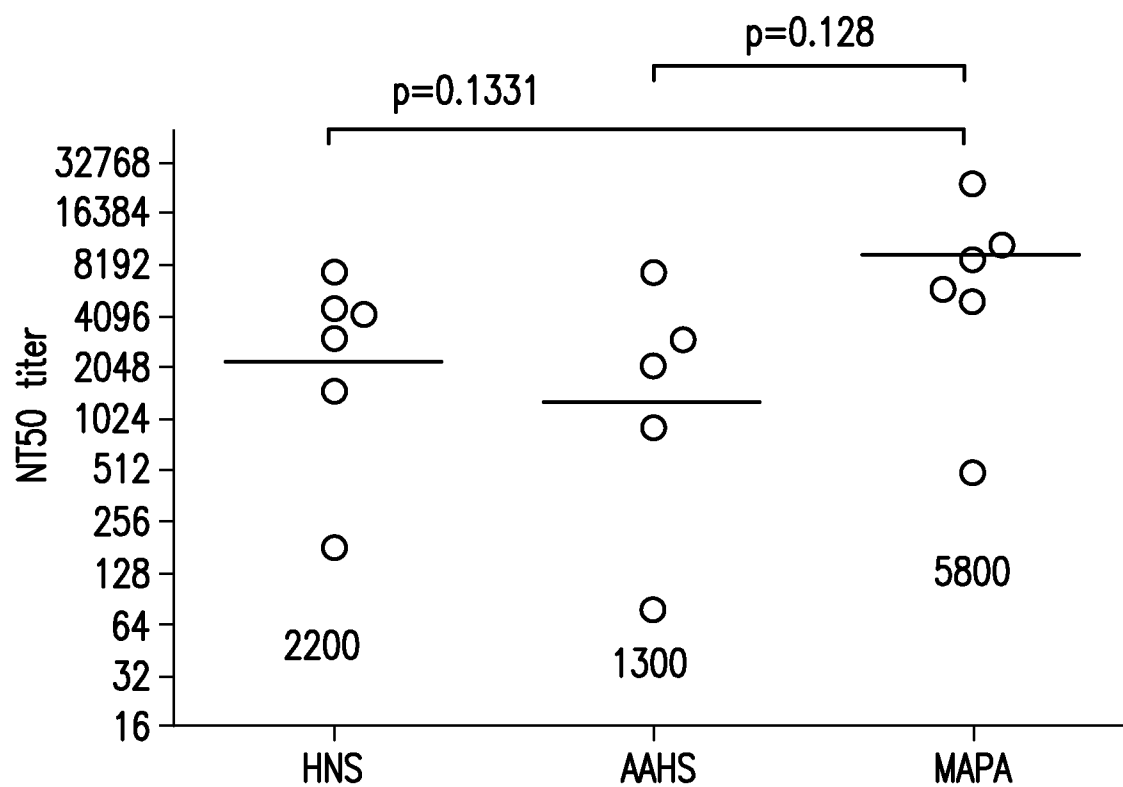


FIG.10

13/18

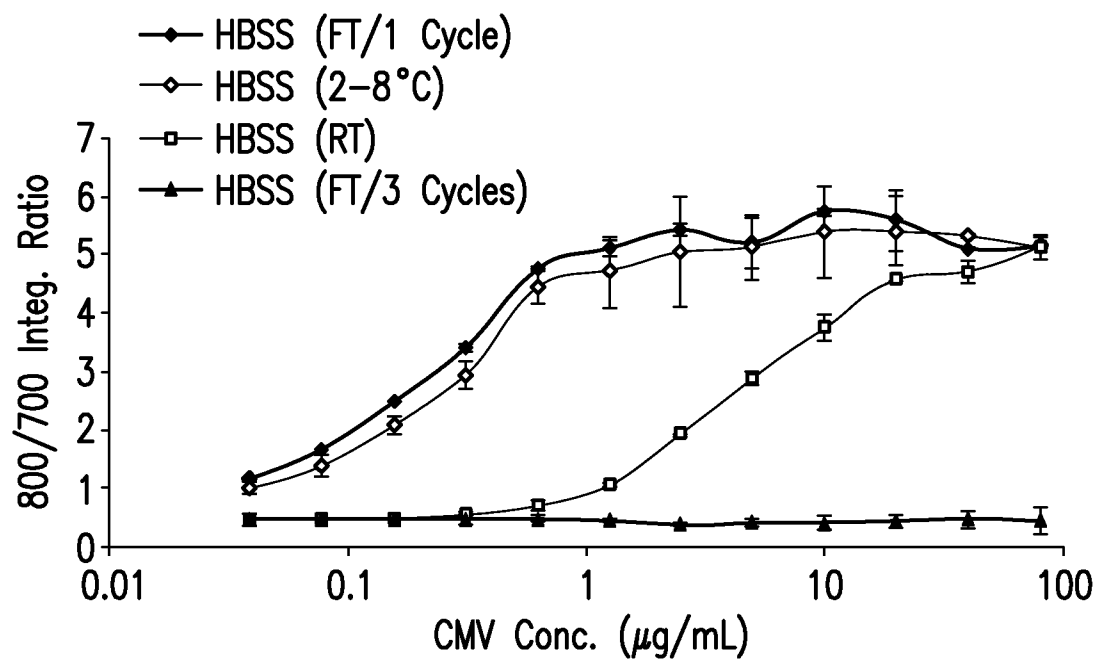


FIG.11A

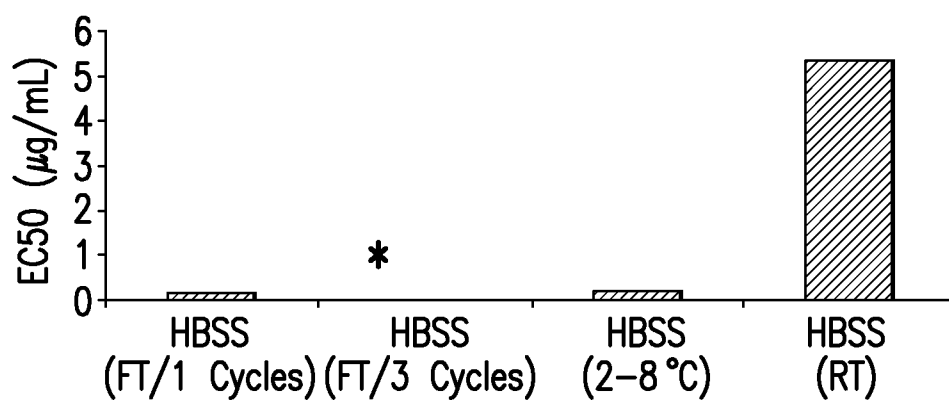


FIG.11B

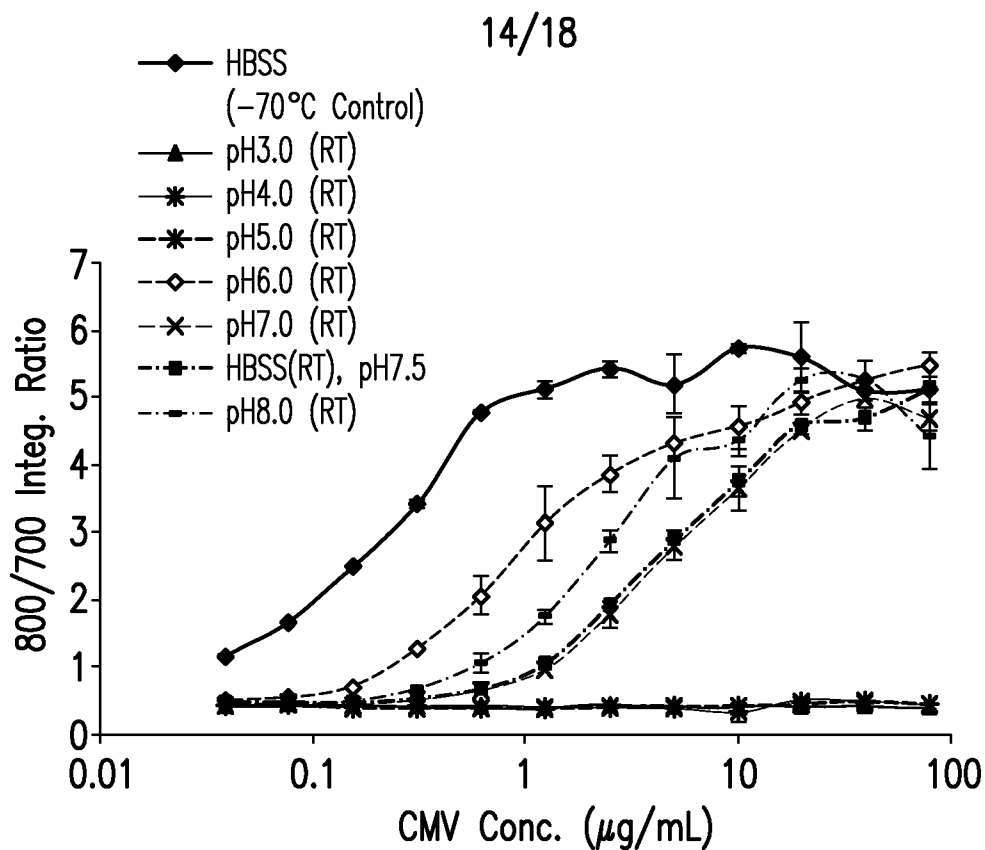


FIG.12A

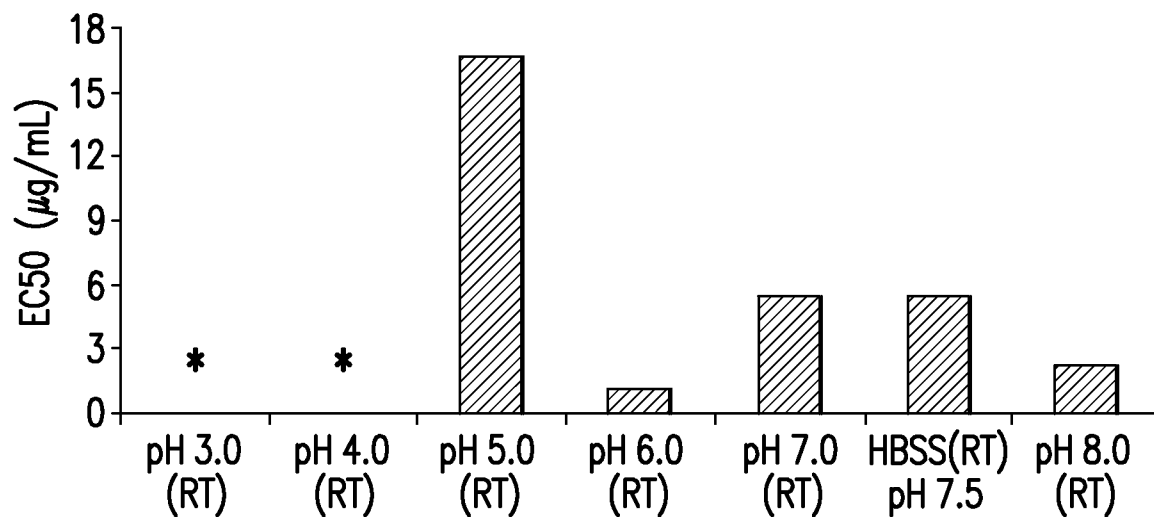


FIG.12B

15/18

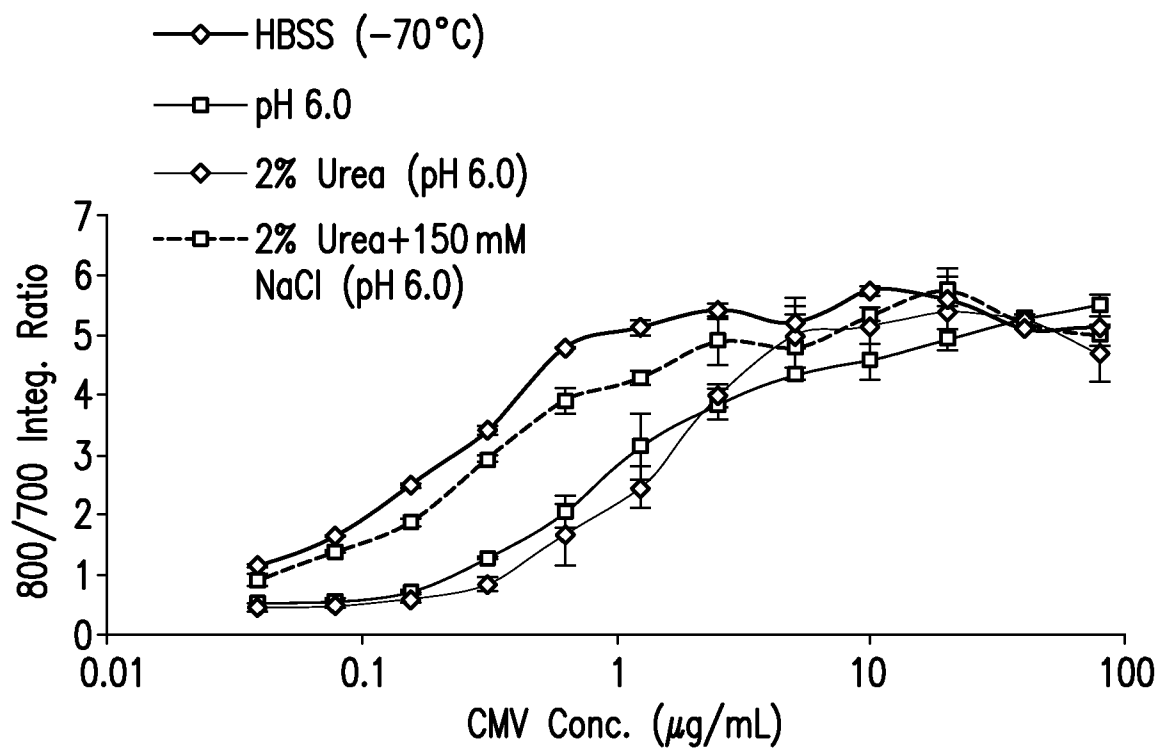


FIG.13A

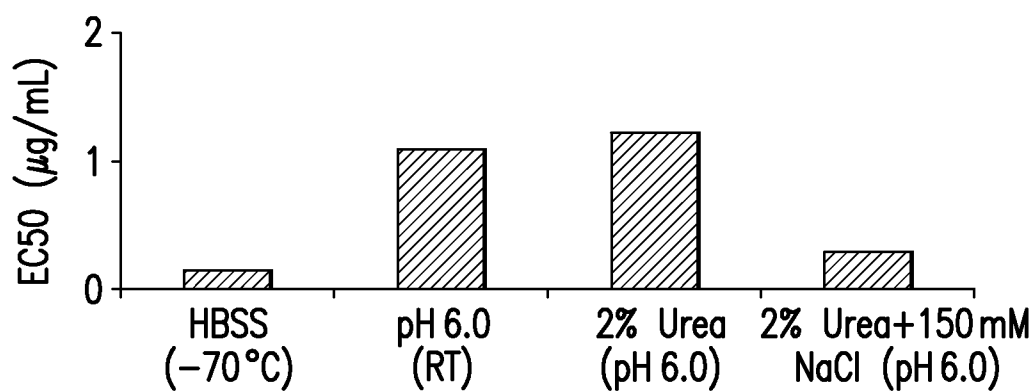


FIG.13B

16/18

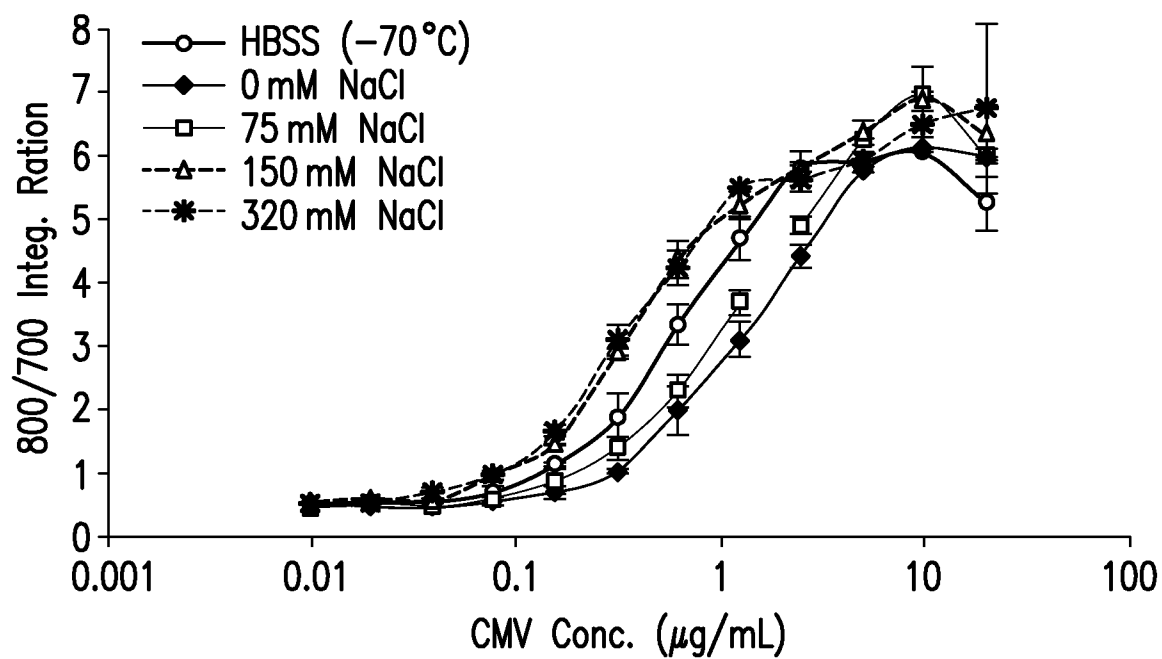


FIG.14A

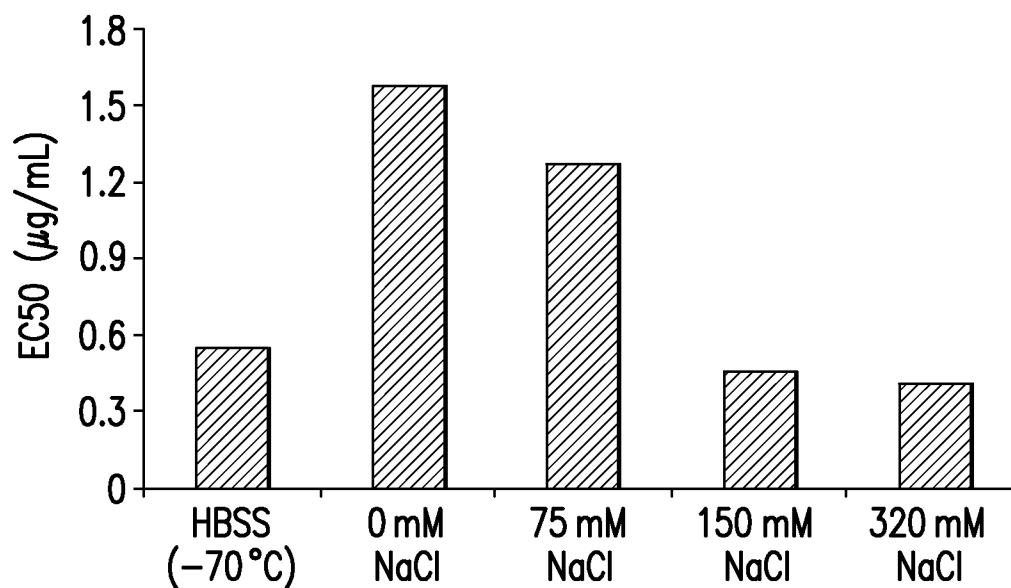


FIG.14B

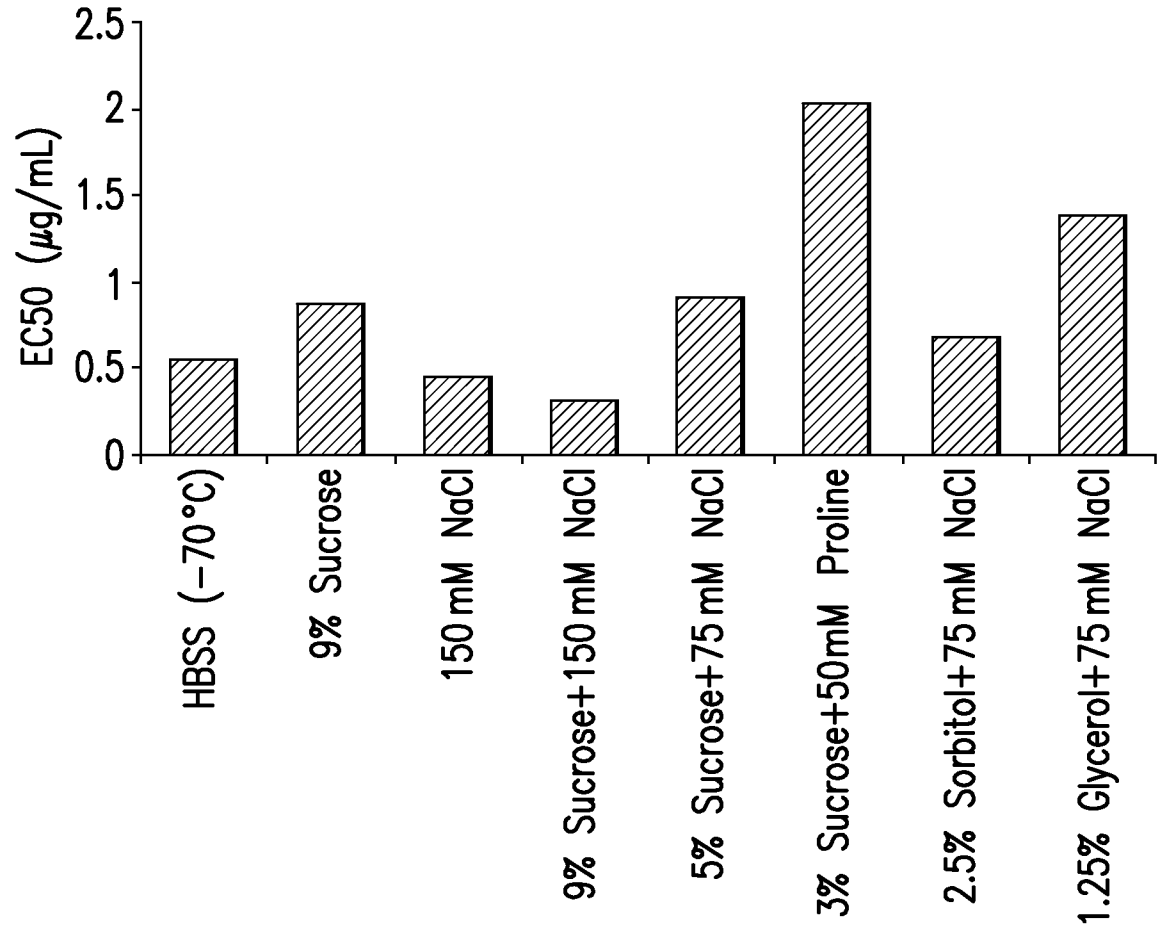


FIG.15

18/18

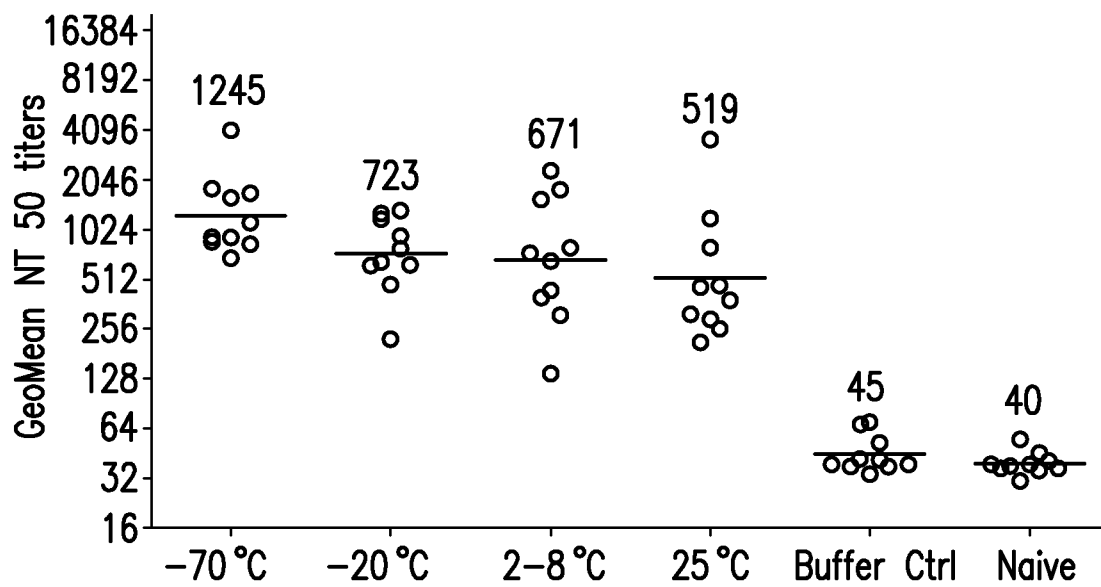


FIG. 16A

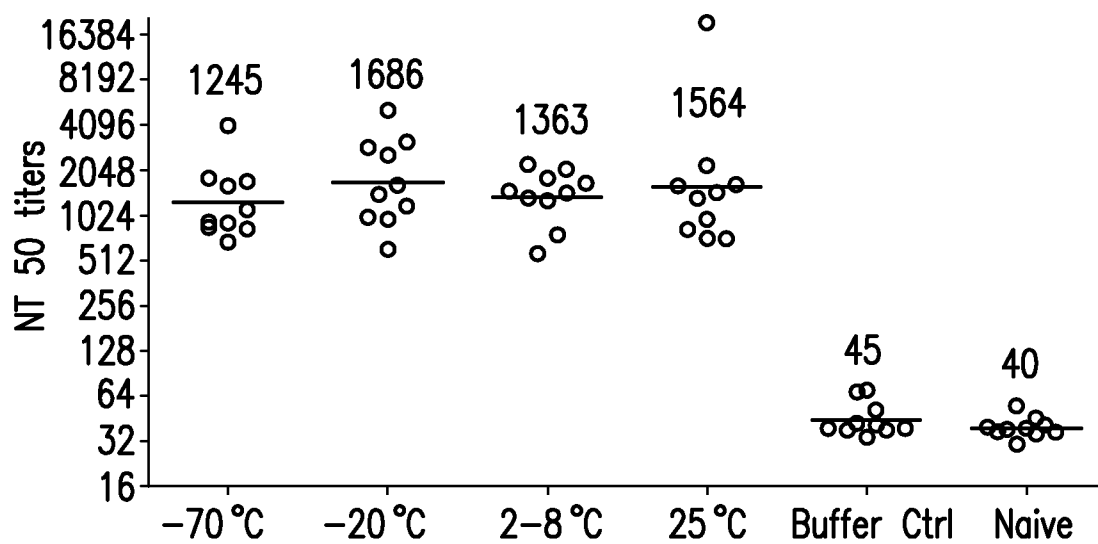


FIG. 16B

TÍTULO DE LA INVENCION

UN CITOMEGALOVIRUS DE REPLICACIÓN CONDICIONADA COMO VACUNA CONTRA EL CMV

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para inducir una respuesta inmunitaria frente al citomegalovirus (CMV) usando un CMV modificado genéticamente que es de replicación defectuosa condicionada. La presente invención también se refiere a un CMV que ha sido alterado recombinantemente para permitir el control externo de la replicación vírica. Las composiciones que comprenden el CMV de replicación defectuosa también están englobadas por la presente invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El citomegalovirus (CMV), también conocido como virus herpes humano (*human herpesvirus 5*, HHV-5), es un virus herpes clasificado como miembro de la subfamilia beta de herpesviridae. Según los centros para el control y prevención de enfermedades, la infección por CMV se encuentra bastante ubicuamente en la población humana, estimándose que se ha infectado un 40-80% de la población adulta de EE.UU. El virus se propaga principalmente a través de los fluidos corporales, y frecuentemente pasa desde las madres embarazadas al feto o al recién nacido. En la mayoría de los individuos, la infección por CMV es latente, aunque la activación del virus puede dar como resultado fiebre alta, escalofríos, fatiga, dolores de cabeza, náuseas y esplenomegalia.

Aunque la mayoría de las infecciones humanas por CMV son asintomáticas, las infecciones por CMV en individuos inmunodeprimidos (tales como pacientes positivos para el VIH, pacientes con trasplante alogénico y pacientes con cáncer) o personas cuyo sistema inmunitario ya se ha desarrollado completamente (tal como recién nacidos) pueden ser particularmente problemáticas (Mocarski y col., Cytomegalovirus, en Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes and Howley, 2007). La infección por CMV en tales individuos puede causar morbilidad grave, incluyendo neumonía, hepatitis, encefalitis, colitis, uveítis, retinitis, ceguera y neuropatía, entre otras afecciones perjudiciales. Además, la infección por CMV durante el embarazo en una causa frecuente de anomalías congénitas (Adler, 2008 J. Clin Virol, 41:231; Arvin y col., 2004 Clin Infect Dis, 39:233; Revello y col., 2008 J Med Virol, 80:1415). El CMV

infecta diversas células *in vivo*, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos, neuronas, células de músculo liso, hepatocitos y células del estroma (Plachter y col. 1996, Adv. Virus Res. 46:195). Aunque las cepas aisladas del CMV clínicas se replican en una variedad de tipos de células, las cepas de laboratorio AD169 (Elek & Stern, 1974, Lancet 1:1) y Towne (Plotkin et al., 1975, Infect. Immun. 12:521) se replican casi exclusivamente en fibroblastos (Hahn y col., 2004, J. Virol. 78:10023). La restricción en el tropismo, que resulta de pases seriados y la eventual adaptación del virus en fibroblastos, ha estipulado un marcador de atenuación (Gerna y col., 2005, J. Gen. Virol. 86: 275; Gerna y col., 2002, J. Gen Virol. 83: 1993; Gerna y col., 2003, J. Gen Virol. 84: 1431; Dargan y col., 2010, J. Gen Virol. 91: 1535). Se han cartografiado hasta tres marcos abiertos se lectura (*open reading frames*, ORFs) en las mutaciones que provocan la pérdida del tropismo hacia las células epiteliales, las células endoteliales, los leucocitos y las dendritas en las cepas de laboratorio del CMV humano: UL128, UL130 y UL131 (Hahn y col., 2004, J. Virol. 78: 10023; Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79: 10330; Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci EE.UU. 102: 18153). Los estudios bioquímicos y de reconstitución demuestran que UL128, UL130 y UL131 se ensamblan en un armazón de gH/gL para formar un complejo pentamérico de gH (Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci EE.UU. 102: 1815; Ryckman y col., 2008 J. Virol. 82: 60). La restauración de este complejo en viriones restaura el tropismo epitelial vírico en las cepas de laboratorio (Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79: 10330).

Se sospecha que la pérdida del tropismo endotelial y epitelial es una deficiencia en las previamente evaluadas como vacunas tales como Towne (Gerna y col., 2002, J. Gen Virol. 83: 1993; Gerna y col., 2003, J. Gen Virol. 84: 1431). Los anticuerpos neutralizantes de sueros procedentes de sujetos humanos con una infección natural por CMV tienen una actividad más de 15 veces mayor contra la entrada vírica epitelial que contra la entrada en fibroblastos (Cui y col., 2008 Vaccine 26: 5760). Los seres humanos con una infección primaria desarrollan rápidamente anticuerpos neutralizantes contra la entrada vírica endotelial y epitelial, pero únicamente desarrollan lentamente anticuerpos neutralizantes contra la entrada vírica en fibroblastos (Gerna y col., 2008 J. Gen. Virol. 89: 853). Adicionalmente, la actividad neutralizante contra la entrada vírica epitelial y endotelial está ausente en los sueros inmunes de sujetos humanos que recibieron la vacuna Towne (Cui y col., 2008 Vaccine 26: 5760). Más recientemente, se ha descrito un conjunto de anticuerpos monoclonales humanos procedentes de donantes con infección por HCMV, y los clones neutralizantes más potentes del grupo reconocieron los antígenos del

complejo pentamérico de gH (Macagno y col., 2010 J. Virol. 84: 1005).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un CMV de replicación defectuosa
 5 condicionada (rdCMV) y al uso del rdCMV en composiciones y métodos para tratar y/o
 disminuir la probabilidad de una infección por CMV o de una patología asociada con dicha
 infección en un paciente. El rdCMV descrito en este documento comprende un ácido nucleico
 que codifica para una o más proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada
 a una proteína desestabilizante. En ausencia de un agente estabilizante, la proteína de fusión se
 10 degrada. Por lo tanto, el rdCMV puede hacerse crecer en un cultivo tisular en unas condiciones
 que permitan su replicación (es decir, en presencia del agente estabilizante) pero la replicación
 está reducida, y preferiblemente anulada, cuando se administra a un paciente (en ausencia del
 agente estabilizante).

Una forma de realización de la presente invención es un CMV de replicación
 15 defectuosa condicionada. El rdCMV comprende un ácido nucleico que codifica para una o más
 proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada a una proteína
 desestabilizante. Los ácidos nucleicos que codifican para la proteína esencial natural ya lo están
 presentes en el rdCMV y por lo tanto se requiere la proteína de fusión para la replicación vírica.
 En las formas de realización preferidas, las proteínas esenciales se eligen del grupo formado por
 20 IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84, y la proteína desestabilizante es FKBP o un derivado de la
 misma.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición que
 comprende un rdCMV aislado y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición
 puede comprender adicionalmente un coadyuvante que incluye, pero no se limita, al coadyuvante
 25 ISCOMATRIX® y al coadyuvante fosfato de aluminio.

Otra forma de realización de la presente invención es el uso de la composición de
 rdCMV para inducir una respuesta inmunitaria frente al CMV en un paciente. Los pacientes
 pueden tratarse profiláctica o terapéuticamente mediante la administración del rdCMV de la
 presente invención. El tratamiento profiláctico proporciona una inmunidad protectora suficiente
 30 para reducir la probabilidad o la gravedad de una infección por CMV, incluyendo infecciones
 primarias, infecciones recurrentes (es decir, aquellas resultantes de la reactivación del CMV
 latente) y sobreinfecciones (es decir, aquellas resultantes de una infección con una cepa diferente

del CMV a la experimentada previamente por el paciente). En formas de realización específicas, las hembras en edad de procrear, especialmente las hembras adolescentes tempranas, son vacunadas para disminuir la probabilidad de infección por CMV (ya sea primaria, recurrente o sobreinfección) durante el embarazo, y disminuir así la probabilidad de transmisión del CMV al feto. El tratamiento terapéutico puede realizarse para reducir la duración/gravedad de una infección recurrente por CMV.

Otra forma de realización de la presente invención son métodos para elaborar el rdCMV de la invención que comprenden propagar el rdCMV en células epiteliales, tales como células ARPE-19 (número de acceso del ATCC CRL-2302), en presencia de Shield-1. En algunas formas de realización, el rdCMV se propaga en células epiteliales sobre microportadores u otros sistemas de cultivo celular de alta densidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las **FIGS. 1A-1B** muestran un diagrama esquemático de la construcción de una cepa de CMV con la expresión restaurada del complejo pentamérico de gH. **(A)** estrategia para la generación de un cromosoma bacteriano artificial (BAC) autoescindible para manipular el genoma de AD169. **(B)** Preparación de la mutación en marco de lectura en UL131 para restaurar su expresión. **(C)** Sustitución de la GFP con un gen cre de recombinasa para crear un BAC autoescindible de CMV.

Las **FIGS. 2A-2D** muestran el efecto de los métodos de inactivación convencionales sobre la inmunogenicidad del complejo de gH. Se usó radiación γ **(A, B)** y β -propiolactona (BPL) **(C, D)** para inactivar el complejo de gH que expresa el CMV. Las cinéticas de inactivación se determinaron mediante un ensayo en placa **(A, C)**, mientras que la inmunogenicidad se determinó evaluando sueros de ratones a los que se administró el CMV para neutralizar la actividad frente a la entrada celular epitelial vírica **(B, D)**.

La **FIG. 3** muestra la producción de la progenie vírica dependiente de la concentración de Shield 1 del complejo de gH que expresa el CMV con varias proteínas esenciales fusionadas a un derivado de FKBP. Se infectaron células ARPE-19 con los virus rdCMV a una multiplicidad de 0,01 UFP/célula durante 1 h, se lavaron dos veces con medio nuevo y se incubaron en el medio de crecimiento que contenía 0, 0,05, 0,1, 0,5 ó 2 μ M de Shield-

1. Siete días después de la infección se recogió el virus extracelular y se determinaron los títulos víricos mediante un ensayo de TCID₅₀ en células ARPE-19 en presencia de 2 µM de Shield 1.

Las **FIGS. 4A-4D** muestran las cinéticas de crecimiento del rdCMV en células ARPE-19. Las células se infectaron con virus que contenían las proteínas de fusión (**(A)** IE1/2, **(B)** UL51, **(C)** IE1/2-UL51 o **(D)** el virus parental beMAD a una multiplicidad de 0,01 UFP/célula. Después de una hora, las células se lavaron dos veces con medio nuevo, y se incubaron en ausencia (círculo abierto) o en presencia (círculo cerrado) de 2 µM de Shield-1. El virus extracelular se recogió en los puntos temporales indicados después de la infección, y el virus infeccioso se cuantificó mediante un ensayo de TCID₅₀ en células ARPE-19 en el medio que contenía 2 µM de Shield-1.

FIGS. 5A-5E Cinéticas de crecimiento del rdCMV IE1/2-UL51 en diferentes tipos celulares. Se infectaron células (**(A)** MRC-5 **(B)** HUVEC **(C)** AoSMC **(D)** SKMC **(E)** CCF-STTG1 con el virus rdCMV y se incubaron durante una hora. Las células se lavaron dos veces con medio nuevo y después se incubaron en ausencia (círculo abierto) o en presencia (círculo cerrado) de 2 µM de Shield-1. El virus extracelular se recogió en los puntos temporales indicados después de la infección, y el virus infeccioso se cuantificó mediante un ensayo de TCID₅₀ en células ARPE-19 en el medio que contenía 2 µM de Shield-1.

FIGS. 6A-6C Análisis de inmunogenicidad del rdCMV IE1/2-UL51 en ratones, conejos y macacos rhesus. **(A)** Los ratones se inmunizaron en las semanas 0 y 4 con beMAD (círculo abierto) o con el rdCMV IE1/2-UL51 (círculo cerrado). **(B)** Los ratones se inmunizaron en las semanas 0, 3 y 8 con 10 µg de beMAD o con el rdCMV indicado. **(C)** Los macacos rhesus se inmunizaron en las semanas 0 y 8 con 100 µg de beMAD o con el rdCMV IE1/2-UL51. En cada caso, se recogieron y analizaron muestras séricas mediante un ensayo de microneutralización del CMV en células ARPE-19. Las líneas indican los títulos geométricos medios de la neutralización (NT₅₀) en cada grupo.

La **FIG. 7** muestra títulos neutralizantes longitudinales en macacos rhesus vacunados con el virus de fusión doble IE1/2-UL51. Grupos de monos rhesus (n=5) se vacunaron con la dosis de vacuna indicada o formulaciones en la semana 0, 8 y 24 (mostradas como

triángulos rojos), mientras que un grupo recibió gb/mf59 (30 mg/dosis) en la semana 0, 4 y 24. Los sueros inmunes se recogieron en los momentos de tiempo indicados y se evaluaron en un ensayo de neutralización vírica. La GMT de títulos de NT50 se representa longitudinalmente con el error estándar para el grupo. AAHS: sulfato e hidroxifosfato de aluminio amorfo; IMX: ISCOMATRIX; HNS: tampón de base.

Las **FIGS. 8A-8D** muestran ELISPOT de IFN- γ en macacos rhesus con la vacunación con el virus de fusión doble IE1/2-UL51 con tanto 100 μ g (**A**) como 10 μ g (**B-D**) por dosis. Se usaron o bien ningún coadyuvante (A-B), AAHS (**C**) o bien ISCOMATRIX (**D**). Las PBMC se estimularon con herramientas de péptidos que representaban antígenos de HCMV. Las barras grises representan GMT para cada antígeno del grupo (n=5). La tasa de pacientes que responden al tratamiento para cada antígeno se muestra en la parte superior de cada antígeno dentro de los paneles.

Las **FIGS. 9A-9B** muestran que la vacunación del virus de fusión doble IE1/2-UL51 puede inducir respuestas de linfocitos T de tanto los fenotipos CD8+ (**A**) como CD4+ (**B**) en macacos rhesus. Se recogieron PBMC de monos a los que se les había administrado tanto una dosis de 100 μ g como una de 10 μ g de vacuna con ISCOMATRIX® como coadyuvante. Las PBMC se estimularon con herramientas de péptidos que representaban antígenos de HCMV, seguido de la tinción para IFN- γ y marcadores de linfocitos T de la superficie CD4+/CD8+. Los datos se presentan como el número de células positivas para CD4+/CD8+, positivas para IFN- γ por millón de PBMC. Las líneas representan las medias geométricas (GMT) del grupo que recibe la misma vacuna (n=5). Los números en la parte inferior de las gráficas representan la GMT de ambos grupos vacunados (n=10). CMV: virus purificado; SEB: mitógeno usado como agente de control positivo; IMX: ISCOMATRIX.

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

Las **FIGS. 11A-11B** muestran la estabilidad del gH que expresa el CMV en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS) a diferentes temperaturas. (A) Se almacenaron muestra de CMV en HBSS a las temperaturas indicadas durante 4 días antes de medirse la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. (B) Los valores de CE_{50} se calcularon para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada vírica. * indica que la CE_{50} no pudo calcularse debido a la pérdida completa de infectividad.

Las **FIGS. 12A-12B** muestran el efecto del pH sobre la estabilidad del gH que expresa el CMV a temperatura ambiente. (A) Muestras de CMV en tampones con pH diferente se almacenaron a temperatura ambiente durante 4 días antes de medirse la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. (B) Los valores de CE_{50} se calcularon para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada vírica.

Las **FIGS. 13A-13B** muestran el efecto de la urea sola o en combinación con cloruro sódico sobre la estabilidad del gH que expresa el virus CMV. (A) 2% de urea sola o en combinación con NaCl 150 mM se añadió al CMV en tampón de histidina 25 mM, pH 6, a temperatura ambiente durante 4 días antes de medirse la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. (B) Los valores de CE_{50} se calcularon para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada vírica.

Las **FIGS. 14A-14B** muestran el efecto de la fuerza iónica sobre la estabilidad del gH que expresa el virus CMV. (A) Se añadieron concentraciones crecientes de NaCl (NaCl 0 mM, 75 mM, 150 mM y 320 mM) al CMV en tampón de histidina 25 mM, pH 6, a temperatura ambiente durante 4 días antes de medirse la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. (B) Los valores de CE_{50} se calcularon para las muestras usando los resultados del ensayo de entrada vírica.

La **FIG. 15** muestra el efecto de crioprotectores sobre la estabilidad del gH que expresa el CMV contra ciclos de congelación-descongelación. Los crioprotectores indicados se añadieron al CMV en tampón de histidina 25 mM, pH 6, y se sometieron a tres ciclos de congelación-descongelación antes de medir la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. Los valores de CE_{50} se calcularon para las muestras usando los resultados del

ensayo de entrada vírica.

Las **FIGS. 16A-16B** muestra el efecto de la temperatura de almacenamiento sobre la inducción de anticuerpos neutralizantes del CMV en un estudio de inmunogenicidad de ratón.

- 5 Los ratones se inmunizaron en el día 0 y se reforzaron en el día 21, seguido de sangrado en el día 28. El suero de ratón se probó para anticuerpos neutralizantes contra un gH que expresa el CMV usando células ARPE-19. Se obtuvieron títulos de NT50 por ajuste de curva no lineal. **(A)** Las muestras de CMV se almacenaron a diferentes temperaturas durante 3 meses antes del estudio de inmunogenicidad. **(B)** Las muestras de CMV se almacenaron a diferentes temperaturas durante 8
- 10 horas tras la descongelación y antes del estudio inmunogenicidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención está dirigida a un CMV de replicación defectuosa condicionada (rdCMV) y al uso del rdCMV en composiciones y métodos para tratar y/o
- 15 disminuir la probabilidad de una infección por CMV o de una patología asociada con dicha infección en un paciente. El rdCMV descrito en este documento codifica para una o más proteínas de fusión que comprenden una proteína esencial fusionada a una proteína desestabilizante en lugar de la proteína esencial natural. En ausencia de un agente estabilizante, la proteína de fusión es degradada por la maquinaria de la célula hospedadora. En presencia de
- 20 un agente estabilizante, la proteína de fusión es estabilizada y no es degradada.

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

- 30 Un ejemplo de una proteína desestabilizante y de un agente estabilizante se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. 2009/0215169, que desvela composiciones, sistemas y métodos para modular la estabilidad de proteínas usando una molécula pequeña. En

resumen, se fusiona una proteína a una proteína que afecta a la estabilidad, FKBP o a un derivado de la misma. Una molécula pequeña permeable a la célula añadida exógenamente, Shield-1 (Shld-1), interactúa con la FKBP o el derivado de la misma y estabiliza la proteína de fusión. En ausencia de la Shield-1, la FKBP o el derivado de la misma dirige a la proteína de fusión para que sea degradada por la maquinaria de la célula hospedadora.

En una forma de realización de la presente invención, una proteína esencial del CMV se fusiona con una FKBP o un derivado de la misma. En presencia de Shield-1, la proteína de fusión se estabiliza. Sin embargo, en ausencia de Shield-1, la FKBP o el derivado de la misma dirige a la proteína de fusión para que sea degradada por la maquinaria de la célula hospedadora.

En ausencia de la proteína de fusión se reduce la replicación del rdCMV (preferiblemente en más del 50%, del 75%, del 90%, del 95% o del 99% en comparación con un CMV que no contiene una proteína esencial desestabilizada) o se evita.

El virus recombinante que se va a usar en el método de la invención también muestra un complejo inmunógeno pentamérico de gH en su virión.

Las formas de realización también incluyen el CMV recombinante o composiciones del mismo, descritos en este documento, o una vacuna que comprende o consiste en dicho CMV o en dichas composiciones (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) terapia (por ejemplo, del cuerpo humano); (b) medicina; (c) inhibición de la replicación del CMV; (d) tratamiento o profilaxis de la infección por CMV o, (e) tratamiento, profilaxis o retraso en el inicio de la progresión de la(s) enfermedad(es) asociada(s) al CMV. En estos usos, el CMV recombinante, las composiciones del mismo y/o las vacunas que comprenden o consisten en dicho CMV o en dichas composiciones, pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos (por ejemplo, compuestos antivíricos o inmunoglobulinas antivíricas; vacunas de combinación, descritas *infra*).

Según se usa en este documento, el término "inducir una respuesta inmunitaria" se refiere a la capacidad de un CMV de replicación defectuosa condicionada para producir una respuesta inmunitaria en un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, al cual se administra, en el que la respuesta incluye, pero no se limita a, la producción de elementos (tales como anticuerpos) que se unen específicamente, y preferiblemente neutralizan, al CMV y/o provocan la activación de los linfocitos T. Una "respuesta inmunitaria protectora" es una respuesta inmunitaria que reduce la probabilidad de que un paciente contraiga

una infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o sobreinfección) y/o mejore al menos una patología asociada a la infección por CMV y/o reduce la gravedad/duración de la infección por CMV.

Según se usa en este documento, el término "una cantidad inmunológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un inmunógeno que puede inducir una respuesta inmunitaria frente al CMV cuando se administra a un paciente que puede proteger al paciente de una infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o sobreinfección) y/o mejore al menos una patología asociada con la infección por CMV y/o reduce la gravedad/duración de la infección por CMV en el paciente. La cantidad debería ser suficiente para reducir significativamente la probabilidad o la gravedad de una infección por CMV. Pueden usarse modelos animales conocidos en la materia para valorar el efecto protector de la administración del inmunógeno. Por ejemplo, pueden ensayarse sueros inmunes o linfocitos T inmunes procedentes de individuos a los que se les ha administrado el inmunógeno para comprobar la capacidad neutralizante de los anticuerpos o de los linfocitos T citotóxicos o la capacidad de producción de citocinas por parte de los linfocitos T inmunes. Los ensayos usados habitualmente para dichas evaluaciones incluyen, pero no se limitan a, ensayo de neutralización vírica, ELISA de antígeno antivírico, ELISA de citocina de interferón-gamma, ELISPOT de interferón-gamma, tinción intracelular de multicitocinas (ICS) y ensayo de citotoxicidad por liberación de ⁵¹Cromo. También pueden usarse modelos de exposición animal para determinar una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno.

Según se usa en este documento, el término "virus de replicación defectuosa condicionada" se refiere a partículas de virus que pueden replicarse en ciertos entornos pero no en otros. En las formas de realización preferidas, un virus se transforma en un virus de replicación defectuosa condicionada mediante la desestabilización de una o más proteínas esenciales para la replicación vírica. Los ácidos nucleicos que codifican para el tipo natural, las proteínas esenciales no desestabilizadas ya no están presentes en el virus de replicación defectuosa condicionada. En unas condiciones en las que se desestabilizan una o más proteínas esenciales, la replicación vírica desciende preferiblemente en más del 50%, del 75%, del 90%, del 95%, del 99% o del 100% en comparación con un virus con ninguna proteína esencial desestabilizada. Sin embargo, en unas condiciones que estabilicen las proteínas esenciales desestabilizadas, la replicación vírica se produce preferiblemente a al menos el 75%, el 80%, el 90%, el 95%, el 99% o el 100% de la cantidad de replicación de un CMV que no contiene una

proteína esencial desestabilizada. En las formas de realización más preferidas, se desestabilizan una o más proteínas esenciales mediante la fusión con una proteína desestabilizante tal como la FKBP o un derivado de la misma. Dichas proteínas de fusión pueden estabilizarse en presencia de un agente estabilizante tal como Shield-1. Según se usa en este documento, el término

5 "rdCMV" se refiere a un citomegalovirus de replicación defectuosa condicionada.

En las formas de realización preferidas, la respuesta inmunitaria inducida por un virus de replicación defectuosa en comparación con su virus vivo homólogo es la misma o sustancialmente similar en grado y/o amplitud. En otras formas de realización preferidas, la morfología de un virus de replicación defectuosa mediante un análisis por microscopía

10 electrónica es indistinguible o sustancialmente similar a la de su virus vivo homólogo.

Según se usa en este documento, el término "FKBP" se refiere a la proteína desestabilizante de la ID. SEC. N°: 11. Las proteínas de fusión que contienen la FKBP son degradadas por la maquinaria de la célula hospedadora. Según se usa en este documento, el término "derivado de FKBP" se refiere a una proteína de FKBP o a una porción de la misma que

15 ha sido alterada mediante una o más sustituciones, deleciones y/o adiciones de aminoácidos. Los derivados de la FKBP conservan sustancialmente todas las propiedades desestabilizantes de la FKBP cuando se fusionan con una proteína, y también conservan sustancialmente toda la capacidad de la FKBP de ser estabilizada por la Shield-1. Los derivados preferidos de la FKBP tienen una o más de las siguientes sustituciones en las posiciones de aminoácidos indicadas

20 F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I y L106P. El derivado de la FKBP con las sustituciones F36V y L106P (ID. SEC. N°: 12) es particularmente preferido. En las formas de realización preferidas, el ácido nucleico que codifica para la FKBP o para el derivado de la FKBP contiene al menos algunos codones que no se usan habitualmente en seres humanos para la FKBP endógena. Esto disminuye la probabilidad de que la FKBP o el

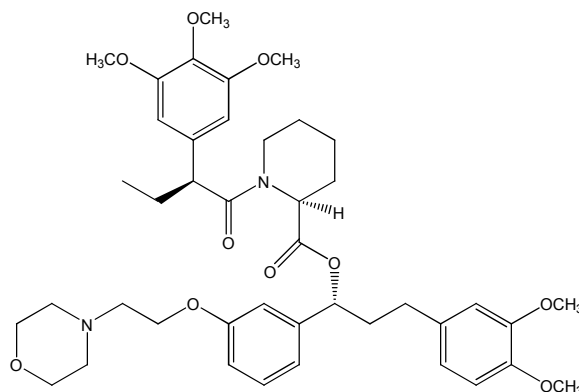
25 derivado de la FKBP de la proteína de fusión se reorganice o se recombine con su homólogo en el genoma humano. La secuencia de ácidos nucleicos de la ID. SEC. N°: 13 codifica para la ID. SEC. N°: 12 usando dichos codones.

Según se usa en este documento, los términos "Shield-1" o "Shld1" se refieren a una pequeña molécula sintética que se une a la FKBP natural y a derivados de la misma y actúa

30 como un agente estabilizante. La unión es aproximadamente 1.000 veces más fuerte al derivado F36V en comparación con la FKBP natural (Clackson y col., 1998, PNAS 95: 10437-42). La Shield-1 puede sintetizarse (esencialmente según se describe en Holt y col., 1993, J. Am. Chem.

Soc. 115: 9925-38 y en Yang y col., 2000, J. Med. Chem. 43: 1135-42 y en Grimley y col., 2008, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18: 759) o está disponible comercialmente en Cheminpharma LLC (Farmington, CT) o en Clontech Laboratories, INC. (Mountain View, CA). También pueden usarse las sales de Shield-1 en los métodos de la invención. La Shield-1 tiene la

5 siguiente estructura:



Según se usa en este documento, los términos "fusionada" o "proteína de fusión"

10 se refieren a los polipéptidos dispuestos en marco como parte de la misma secuencia contigua de aminoácidos. La fusión puede ser directa, de forma que no haya residuos de aminoácidos adicionales entre los polipéptidos, o indirecta, de forma que hay un pequeño conector aminoacídico para mejorar el rendimiento o añadir funcionalidad. En las formas de realización preferidas, la fusión es directa.

Según se usa en este documento, los términos "complejo pentamérico de gH" o "complejo de gH" se refieren a un complejo de cinco proteínas víricas en la superficie del virión del CMV. El complejo está formado por proteínas codificadas por UL128, UL130 y UL131 ensambladas en un armazón de gH/gL (Wang y Shenk, 2005 Proc Natl Acad Sci EE.UU. 102: 1815; Ryckman y col, 2008 J. Virol. 82: 60). Las secuencias de las proteínas del complejo de la

20 cepa de CMV AD169 se muestran con los números de acceso del GenBank NP_783797.1 (UL128), NP_040067 (UL130), CAA35294.1 (UL131), NP_040009 (gH, también conocida como UL75) y NP_783793 (gL, también conocida como UL115). Algunas cepas atenuadas del CMV tienen una o más mutaciones en la UL131, de forma que la proteína no se expresa, y por lo tanto no se forma el complejo de gH. En dichos casos, la UL131 debería repararse (usando

25 métodos tales como los de Wang y Shenk, 2005 J. Virol. 79: 10330), de forma que se exprese el

complejo de gH en el rdCMV de la invención. Los virus de la presente invención expresan las cinco proteínas víricas que forman el complejo pentamérico de gH y ensamblan el complejo pentamérico de gH sobre la cubierta vírica.

Según se usa en este documento, el término "proteína esencial" se refiere a una
 5 proteína vírica que es necesaria para la replicación vírica *in vivo* y en un cultivo tisular. Algunos ejemplos de proteínas esenciales del CMV incluyen, pero no se limitan a, IE1/2, UL37x1, UL44, UL51, UL52, UL53, UL56, UL77, UL79, UL84, UL87 y UL105.

Según se usa en este documento, el término "proteína esencial desestabilizada" se refiere a una proteína esencial que se expresa y ejecuta su función en la replicación vírica, y es
 10 degradada en ausencia de un agente estabilizante. En las formas de realización preferidas, la proteína esencial está fusionada con una proteína desestabilizante tal como la FKBP o un derivado de la misma. En unas condiciones de crecimiento normales (es decir, sin un agente estabilizante presente), la proteína de fusión se expresa pero es degradada por la maquinaria de la célula hospedadora. La degradación no permite que la proteína esencial funcione en la
 15 replicación vírica, por lo que la proteína esencial es anulada funcionalmente. En unas condiciones en las que hay presente un agente estabilizante tal como Shield-1, la proteína de fusión es estabilizada y puede realizar su función a un nivel que puede sostener la replicación vírica, que es preferiblemente de al menos el 75%, el 80%, el 90%, el 95%, 99% o el 100% de la cantidad de replicación de un CMV que no contiene una proteína esencial desestabilizada.

20

CMV de replicación defectuosa

Los métodos de la presente invención usan un CMV de replicación defectuosa (rdCMV) que expresa el complejo pentamérico de gH. Cualquier virus CMV atenuado que exprese el complejo pentamérico de gH puede ser transformado en uno de replicación defectuosa
 25 según los métodos de la invención. En una forma de realización, el CMV atenuado es AD169 que ha restaurado la expresión del complejo de gH debido a la reparación de una mutación en el gen UL131 (véase el Ejemplo 1).

Los virus de replicación defectuosa condicionada son mutantes en los que una o más proteínas víricas esenciales han sido sustituidas por un homólogo desestabilizado de las
 30 proteínas esenciales. El homólogo desestabilizado está codificado por un ácido nucleico que codifica para una proteína de fusión entre la proteína esencial y una proteína desestabilizante. La proteína desestabilizada sólo puede funcionar para apoyar la replicación vírica cuando hay

presente un agente estabilizante. En las formas de realización preferida se usan los métodos descritos en la Publicación de Patente de EE.UU. 2009/0215169 para conferir un fenotipo de replicación defectuosa condicionada a un CMV que expresa un complejo pentamérico de gH. En resumen, se fusionan una o más proteínas esenciales para la replicación del CMV con una

5 proteína desestabilizante, la FKBP o un derivado de la FKBP. Los ácidos nucleicos que codifican para la proteína esencial natural ya lo están presentes en el rdCMV. En presencia de un agente estabilizante de molécula pequeña permeable a la célula añadido exógenamente, Shield-1 (Shld-1), la proteína de fusión es estabilizada y la proteína esencial puede funcionar para sostener la replicación vírica. La replicación del rdCMV en presencia del agente estabilizante es

10 preferiblemente de al menos el 75%, el 80%, el 90%, el 95%, el 99% o el 100% de la cantidad de replicación de un CMV que no contiene una proteína de fusión desestabilizante (por ejemplo, el CMV parental atenuado usado para construir el rdCMV). En ausencia de Shield-1, la proteína desestabilizante de la proteína de fusión dirige a la proteína de fusión para que sea sustancialmente degradada por la maquinaria de la célula hospedadora. Con ninguna o una

15 cantidad mínima presente de la proteína esencial, el CMV no puede replicarse a una cantidad para producir o mantener una infección por CMV en un paciente. La replicación del rdCMV en ausencia del agente estabilizante no tiene lugar o se reduce preferiblemente en más del 50%, del 75%, del 90%, del 95% o del 99% en comparación con un CMV que no contiene una proteína de fusión desestabilizante (por ejemplo, el CMV parental atenuado usado para construir el rdCMV).

20 Usando métodos de ADN recombinante bien conocidos en la materia, el ácido nucleico que codifica para una proteína esencial para la replicación del CMV y/o el establecimiento/mantenimiento de una infección por CMV se une a un ácido nucleico que codifica para la FKBP o un derivado de la misma. La proteína de fusión codificada comprende la FKBP o un derivado de FKBP fusionado en marco con la proteína esencial. La proteína de fusión

25 codificada es estable en presencia de Shield-1. Sin embargo, la proteína de fusión codificada se desestabiliza en ausencia de Shield-1 y es dirigida para su destrucción. En las formas de realización preferidas, la FKBP es la ID. SEC. N°: 11. En otras formas de realización preferidas, el derivado de la FKBP es la FKBP que comprende una o más sustituciones de aminoácidos elegidas del grupo formado por: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G,

30 D100N, E102G, K105I y L106P. En una forma de realización más preferida, el derivado de la FKBP comprende las sustituciones F36V y/o L106P (ID. SEC. N°: 12). En una forma de realización más preferida, el derivado de la FKBP está codificado por la ID. SEC. N°: 13.

- Las proteínas esenciales objeto de la desestabilización por fusión con la FKBP o un derivado de la misma 1) son proteínas esenciales para la replicación vírica; 2) pueden acomodar la fusión de la proteína desestabilizante sin alterar sustancialmente la función de la proteína esencial; y 3) pueden acomodar la inserción de un ácido nucleico que codifica para la
- 5 FKBP o un derivado de la misma en el extremo 5' o 3' del ORF vírico que codifica para la proteína esencial sin alterar sustancialmente los ORFs de otros genes víricos circundantes. En las formas de realización preferidas, las proteínas esenciales objeto de la desestabilización por fusión con FBBP o un derivado de la misma codifican para proteínas no estructurales, y como tales, tienen una probabilidad disminuida de ser empaquetadas en viriones recombinantes de CMV. La
- 10 Tabla 1 muestra los genes del CMV que cumplen los criterios mencionados anteriormente.

Tabla 1: genes víricos seleccionados para la construcción de la FKBP de fusión

Gen Vírico	Función*	Fase cinética	Fusión de la FKBP	Secuencia de la Proteína de Fusión
IE1/2 (UL12 3/122)	Moduladores transcripcionales víricos	Inmediatamente temprana	N-terminal	ID. SEC. N°: 1-2
UL37x1	Regulaciones del gen vírico	Inmediatamente temprana	N-terminal	-
UL51	Empaquetado del ADN	Tardía	N-terminal	ID. SEC. N°: 3-4
UL52	Empaquetado y escisión del ADN	Late	N-terminal	ID. SEC. N°: 5-6
UL53	Salida de la Cápside; salida nuclear	Temprana	C-terminal	-
UL77	Empaquetado del ADN	Temprana	C-terminal	-
UL79	Desconocida	Tardía	N-terminal	ID. SEC. N°: 7-8
UL84	Replicación del ADN	Temprana-Tardía	C-terminal	ID. SEC. N°: 9-10
UL87	Desconocida	?	N-terminal	-

* según Mocarski, Shenk y Pass, Cytomegalovirus, en Field Virology, 2701-2772, Editor: Knipes

y Howley, 2007

La presente invención engloba un rdCMV que comprende proteínas de fusión con una proteína esencial o un derivado de la misma fusionada con la proteína desestabilizante. Los
 5 derivados de la proteína esencial contienen una o más sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos con respecto a la proteína esencial natural pero aún pueden proporcionar la actividad de la proteína esencial al menos lo suficientemente bien para sostener la replicación vírica en presencia de Shield-1. Algunos ejemplos de medición de la actividad vírica se proporcionan en los Ejemplos, *infra*. Pueden usarse métodos conocidos en la materia para
 10 determinar el grado de diferencia entre la proteína esencial del CMV de interés y un derivado. En una forma de realización, se usa la identidad de secuencia para determinar el parentesco. Los derivados de la invención serán preferiblemente idénticos en al menos un 85%, en al menos un 90%, en al menos un 95%, en al menos un 97%, en al menos un 99%, a la secuencia de base. El porcentaje de identidad se define como el número de residuos idénticos dividido por el número
 15 total de residuos y multiplicado por 100. Si las secuencias de la alineación son de longitudes diferentes (debido a huecos), se usará la longitud de la secuencia más larga en el cálculo, representando el valor de la longitud total.

En algunas formas de realización, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica objetivo de la desestabilización se eligen del grupo formado por IE1/2, UL51,
 20 UL52, UL84, UL79, UL87, UL37x 1, UL77 y UL53 o derivados de las mismas. En una forma de realización específica, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica objetivo de la desestabilización se eligen del grupo formado por of IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79, UL87. En una forma de realización más específica, la una o más proteínas víricas esenciales para la replicación vírica objetivo de la desestabilización se eligen del grupo formado por IE1/2,
 25 UL51, UL52, UL79 y UL84.

Puede desestabilizarse más de una proteína esencial mediante la fusión con la FKBP o un derivado de la misma. En algunas formas de realización, la proteína esencial funciona en diferentes etapas de la replicación y/o la infección del CMV (incluyendo, pero no limitándose a, las etapas inmediatamente temprana, temprana o tardía). En las formas de
 30 realización preferidas, la combinación de las proteínas víricas esenciales para la replicación vírica objetivo de la desestabilización se elige del grupo formado por IE1/2 y UL51, IE1/2 y UL52, IE1/2 y UL79, IE1/2 y UL84, UL84 y UL51 y UL84 y UL52. En una forma de realización

más preferida, se eligen IE1/2 y UL51 como objetivo para la desestabilización en el mismo CMV recombinante. En una forma de realización muy preferida, la proteína de fusión que comprende la IE1/2 es la ID. SEC. N°: 1, y la proteína de fusión que comprende la UL51 es la ID. SEC. N°: 3. Las ID. SEC. N°: 1 y 3 pueden estar codificadas por las ID. SEC. N°: 2 y 4, respectivamente.

- 5 El genoma del rdCMV con las IE1/2 y UL51 desestabilizadas se muestra en la ID. SEC. N°: 14.

La FKBP o el derivado de la misma pueden fusionarse con la proteína esencial directa o indirectamente. En las formas de realización preferidas, la FKBP o el derivado de la misma se fusionan directamente con la proteína esencial.

- La FKBP o el derivado de la misma pueden fusionarse con la proteína esencial en el N o en el C terminal de la proteína esencial. En las formas de realización preferidas, la FKBP se fusiona al N terminal de la proteína esencial.

- Puede fusionarse más de una FKBP o derivado de la misma con la proteína esencial. En las formas de realización en las que hay más de una FKBP o de un derivado de la misma fusionado con la proteína esencial, cada una de las FKBP o derivados de la misma individuales pueden ser iguales o diferentes. En las formas de realización preferidas, hay una FKBP o derivado de la misma fusionado con la proteína esencial.

Métodos adicionales de inactivación

- En algunas formas de realización, el rdCMV descrito *supra* se inactiva adicionalmente usando una inactivación química o física. Algunos ejemplos de estas incluyen tratamiento térmico, incubación con formaldehído, β -propiolactona (BPL), o etilenoimina (BEI) binaria, o con radiación gamma. Los métodos preferidos no alteran o alteran sustancialmente la inmunogenicidad, incluyendo, pero no limitándose a, la inmunogenicidad inducida por el complejo pentamérico de gH. Como tal, la respuesta inmunitaria desencadenada por el CMV que ha sido adicionalmente inactivada se conserva o se conserva sustancialmente en comparación con el rdCMV sin ningún tratamiento de inactivación adicional. En las formas de realización preferidas, la capacidad del CMV adicionalmente inactivado para inducir anticuerpos neutralizantes es comparable a las inducidas por el rdCMV sin ningún tratamiento de inactivación adicional. El régimen de inactivación por cualquiera o por una combinación de los métodos químicos o físicos se determina empíricamente para medir la inmunogenicidad del CMV, incluyendo el complejo pentamérico de gH.

Evaluación de la replicación vírica

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

En las formas de realización preferidas, el rdCMV en presencia de al menos 2 μM de Shield-1 se replica preferiblemente al menos un 90%, más preferiblemente al menos un 95%, muy preferiblemente al menos un 99%, de la cantidad que se replica un no rdCMV.

En una forma de realización, una composición que comprende el rdCMV de la invención tiene un título vírico de al menos 10^5 ufp/ml, más preferiblemente al menos 10^7 ufp/ml, en presencia de al menos 2 μM de Shield-1.

Por el contrario, el rdCMV no debería replicarse sustancialmente en ausencia de Shield-1. La calidad de un mecanismo de replicación defectuoso se juzga por cuán riguroso es el control bajo las condiciones que no permiten la replicación vírica el control, es decir, los títulos infecciosos de la progenie de viriones en estas condiciones. El rdCMV de la presente invención no puede replicarse sustancialmente (bien en cultivo celular o bien en un paciente) sin Shield-1 presente. Su replicación en células ARPE-19 y en otros tipos de células primarias humanas está condicionada, y se requiere una concentración molar de Shield-1 mayor de 0,1 μM , preferiblemente de al menos 2 μM , en el medio de cultivo para mantener la replicación vírica.

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

Pueden usarse métodos para valorar la replicación del CMV para valorar la replicación del rdCMV en ausencia o en presencia de Shield-1. Sin embargo, en las formas de realización preferidas, se usa la TCID50.

En otra forma de realización, los títulos del rdCMV se determinan mediante un

ensayo de dosis infectiva de cultivo tisular al 50% (TCID₅₀). En resumen, este ensayo de dilución cuantifica la cantidad de virus necesaria para destruir el 50% de los hospedadores infectados. Las células hospedadoras (por ejemplo, células ARPE-19) se colocan en placas y se añaden diluciones sucesivas del virus. Tras la incubación se observa el porcentaje de muerte celular (es decir, de células infectadas) y se registra para cada dilución de virus. Los resultados se usan para calcular matemáticamente la TCID₅₀.

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

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

Evaluación de la respuesta inmunitaria

La administración del rdCMV de la invención a un paciente desencadena una respuesta inmunitaria frente al CMV, preferiblemente una respuesta inmunitaria protectora, que puede tratar y/o disminuir la probabilidad de una infección por CMV o de una patología asociada

a dicha infección en un paciente. La respuesta inmunitaria es, al menos en parte, contra el complejo pentamérico de gH.

La respuesta inmunitaria desencadenada por el rdCMV puede valorarse usando métodos conocidos en la materia.

5 Pueden usarse modelos animales conocidos en la materia para valorar el efecto protector de la administración del rdCMV. En una forma de realización pueden ensayarse los sueros inmunes de individuos a los que se les ha administrado el rdCMV para valorar la capacidad neutralizante, incluyendo, pero no limitándose a, bloqueo de la unión o de la entrada vírica a una célula hospedadora. En otras formas de realización pueden ensayarse los linfocitos T
10 de individuos a los que se les ha administrado el rdCMV para valorar la capacidad de producción de citocinas, incluyendo, pero no limitándose a, interferón gamma, en presencia o en ausencia del antígeno de interés. También pueden usarse modelos de exposición animal para determinar una cantidad inmunológicamente eficaz de inmunógeno.

La neutralización vírica se refiere a anticuerpos específicos víricos capaces de
15 interrumpir la entrada y/o la replicación en cultivos. El ensayo habitual para medir las actividades neutralizantes es el ensayo de reducción vírica en placa. Los ensayos de neutralización de esta invención se refieren a títulos séricos que pueden bloquear la entrada del virus en las células. Los títulos de NT50 se definen como las diluciones séricas recíprocas que bloquean el 50% de la producción de virus en ensayos de neutralización vírica. Los títulos de NT50 se obtienen a partir
20 de un ajuste no lineal logístico de la curva de cuatro parámetros.

Elaboración del CMV de replicación defectuosa

La presente invención engloba métodos para elaborar el rdCMV. El rdCMV de la invención se propaga en presencia de un agente estabilizante tal como Shield-1 en las células
25 epiteliales, preferiblemente en células epiteliales humanas, y más preferiblemente en células epiteliales humanas retinianas pigmentadas. En formas de realización adicionales, las células epiteliales humanas retinianas pigmentadas son células ARPE-19 depositadas en la (ATCC) con el número de acceso CRL-2302. En algunas formas de realización, la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μ M en el medio de cultivo tisular. En las formas de realización
30 preferidas, la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 2,0 μ M en el medio de cultivo tisular.

En algunas formas de realización, las células usadas para propagar el rdCMV se

hacen crecer en microportadores. Un microportador es una matriz de soporte que permite el crecimiento de células adherentes en frascos de agitación o biorreactores (tales como biorreactores de microgravedad de pared rotatoria y biorreactores de lecho fluido). Los microportadores son típicamente esferas de 125 - 250 μM con una densidad que les permite
 5 mantenerse en suspensión con una agitación suave. Los microportadores pueden elaborarse a partir de numerosos materiales diferentes incluyendo, pero no limitándose, DEAE-dextrano, vidrio, plástico de poliestireno, acrilamida y colágeno. Los microportadores pueden tener diferentes químicas superficiales incluyendo, pero no limitándose a, proteínas de matriz extracelular, proteínas recombinantes, péptidos y moléculas cargadas. También pueden usarse
 10 otros sistemas de cultivo celular de alta densidad, tales como los sistemas HyperFlask® e HyperStack® de Corning.

Puede recogerse el medio de cultivo tisular sin células y puede purificarse el rdCMV a partir de él. Las partículas víricas del CMV tienen un diámetro de aproximadamente 200 nm y pueden separarse de otras proteínas presentes en el medio recogido usando técnicas
 15 conocidas en la materia que incluyen, pero no se limitan a, ultracentrifugación a través de un gradiente de densidad o un cojín de sorbitol al 20%. La masa proteica de las vacunas puede determinarse mediante un ensayo de Bradford.

La Shield-1 puede usarse para controlar la replicación del rdCMV junto con la FKBP. Una vez completada la cantidad deseada de propagación vírica en las células del cultivo tisular, la capacidad de replicarse ya no es deseable. La Shield-1 se retira del rdCMV para hacer
 20 al virus de replicación deficiente (por ejemplo, con objeto de ser administrado a un paciente). En una forma de realización, el rdCMV se purifica a partir de la Shield-1 lavando una o más veces. En otra forma de realización, el rdCMV se purifica a partir de la Shield-1 mediante ultracentrifugación. En otra forma de realización, el rdCMV se purifica a partir de la Shield-1
 25 mediante diafiltraciones. Las diafiltraciones se usan habitualmente para purificar partículas víricas. En una forma de realización se usan filtros con un tamaño de poro de aproximadamente 750 kilodalton que sólo permitirían pasar la Shield-1 a través de los poros.

Después de la purificación del rdCMV a partir de la Shield-1, podría haber una pequeña cantidad de Shield-1 residual remanente en la composición del rdCMV. En una forma
 30 de realización, el nivel de Shld-1 en la composición del CMV después de la purificación es de al menos 100 veces por debajo del nivel necesario para mantener la replicación en cultivo tisular. En otra forma de realización, el nivel de Shield-1 en la composición del rdCMV después de la

purificación es de 0,1 µM o menor. En otra forma de realización, el nivel de Shield-1 en la composición del rdCMV después de la purificación es indetectable.

La determinación de los niveles Shield-1 en una composición puede detectarse usando ensayos de CL/EM (cromatografía líquida-espectroscopia de masas) o HPLC/EM (cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopia de masas). Estas técnicas combinan las capacidades de separación física de la CL o de la HPLC con las capacidades del análisis de masas, y pueden detectar productos químicos de interés en mezclas complejas.

Coadyuvantes

Los coadyuvantes son sustancias que pueden ayudar a que un inmunógeno produzca una respuesta inmunitaria. Los coadyuvantes pueden funcionar mediante diferentes mecanismos tales como uno o más de los siguientes: aumentar la semivida biológica o inmunológica del antígeno; mejorar el suministro del antígeno a las células presentadoras del antígeno; mejorar el procesamiento y la presentación del antígeno por parte de las células presentadoras del antígeno; conseguir un ahorro de la dosis, y la promoción de la inducción de citocinas inmunomoduladoras (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30: S266). En algunas formas de realización, las composiciones de la invención comprenden un rdCMV y un coadyuvante.

Pueden emplearse varios de los diferentes tipos de coadyuvantes para ayudar a la producción de una respuesta inmunitaria. Algunos ejemplos de coadyuvantes en particular incluyen hidróxido de aluminio; fosfato de aluminio, hidroxifosfato de aluminio, coadyuvante de sulfato e hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHSA) u otras sales de aluminio; fosfato de calcio; motivos CpG de ADN; monofosforil lípido A; toxina colérica; toxina termolábil de *E. coli*; toxina colérica; dipéptido de muramilo; coadyuvante de Freund incompleto; MF59; SAF; complejos inmunoestimulantes; liposomas; microesferas biodegradables; saponinas; copolímeros en bloque no iónicos; análogos del dipéptido de muramilo; polifosfaceno; polinucleótidos sintéticos; IFN-γ; IL-2; IL-12; e ISCOMS (Vogel, 2000, Clin Infect Dis 30: S266; Klein y col., 2000, J Pharm Sci 89: 311; Rimmelzwaan y col., 2001, Vaccine 19: 1180; Kersten, 2003, Vaccine 21: 915; O'Hagen, 2001, Curr. Drug Target Infect. Disord. 1: 273.)

En algunas formas de realización, los coadyuvantes basados en aceites que incluyen, pero no se limitan a, coadyuvante de Freund incompleto y MF59, no se usan en las composiciones de la invención.

En otras formas de realización, los coadyuvantes particulados que incluyen, pero

no se limitan, al coadyuvante ISCOMATRIX® y/o al coadyuvante fosfato de aluminio, se usan en las composiciones de la invención.

Composiciones farmacéuticas

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

10 Se entiende que un "portador farmacéuticamente aceptable" significa un agente de relleno líquido, diluyente o sustancia de encapsulación que puede usarse con seguridad para su administración por vía sistémica. Dependiendo de la vía de administración en particular, pueden usarse varios portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Estos portadores pueden elegirse de un grupo que incluye azúcares, almidones, celulosa y sus
15 derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, ácido algínico, disoluciones tamponadas con fosfato, incluyendo disolución salina tamponada con fosfato, emulsionantes, disolución salina isotónica y agua exenta de pirógenos. En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden contener diferentes componentes tales como un tampón, agua estéril para inyección, disolución salina normal o tamponada con fosfato, sacarosa,
20 histidina, sales y polisorbato. Los términos tales como "fisiológicamente aceptable", "diluyente" o "excipiente" pueden usarse de forma intercambiable.

Algunos procedimientos para formulaciones de vacunas se desvelan, por ejemplo, en New Generation Vaccines (1997, Levine y col., Marcel Dekker, Inc. Nueva York, Basel, Hong Kong), que se incorpora al presente documento como referencia.

25

Formulaciones

En algunas formas de realización, el rdCMV de la invención se administra a un paciente para desencadenar una respuesta inmunitaria. Es deseable minimizar o evitar la pérdida de la potencia de la composición de rdCMV durante el almacenamiento de la composición
30 inmunógena. Las condiciones que apoyan dicha aspiración incluyen, pero no se limitan a (1) estabilidad prolongada durante su almacenamiento, (2) resistente a ciclos de estrés de congelación-descongelación, (3) estable a temperatura ambiente durante hasta una semana, (4)

mantenimiento de la inmunogenicidad, (5) compatible con una estrategia coadyuvante. Las condiciones que afectan a la estabilidad del rdCMV incluyen, pero no se limitan a, el pH del tampón, la resistencia iónica el tampón, la presencia/ausencia de excipientes en particular y la temperatura. Las composiciones comprenden tampones para aumentar la estabilidad de las

5 partículas víricas purificadas del rdCMV adecuadas como composición de vacuna.

La conservación de la integridad de las partículas víricas puede evaluarse mediante ensayos de inmunogenicidad en ratones y/o ensayos de entrada vírica. Los ensayos de entrada vírica dependen de la integridad y de las funciones de las glucoproteínas víricas, incluyendo el complejo pentamérico de gH. El complejo pentamérico de gH también proporciona

10 la inmunogenicidad sustancial del rdCMV, por lo que las dos propiedades están relacionadas.

En algunas formas de realización, el rdCMV se almacena en un tampón que comprende histidina 15-35 mM y NaCl 100-200 mM a un pH de entre 5 y 7. En una forma de realización más específica, el tampón comprende histidina 25 mM y NaCl 150 mM a pH6.

En otras formas de realización, pueden añadirse azúcares para proporcionar una

15 estabilidad adicional, tales como polioles (incluyendo, pero no limitándose a, manitol y sorbitol); monosacáridos (incluyendo, pero no limitándose a, glucosa, manosa, galactosa y fructosa); disacáridos (incluyendo, pero no limitándose a, lactosa, maltosa, maltosa, sacarosa, lactulosa y trehalosa) y trisacáridos (incluyendo, pero no limitándose a, rafinosa y melecitosa). En una forma de realización más específica, el azúcar es sacarosa. En una forma de realización aún más

20 específica, la sacarosa está entre el 5-15%.

En las formas de realización preferidas, el rdCMV se almacena en un tampón que comprende histidina 25 mM, NaCl 150 mM, 9% de sacarosa a pH 6.

Administración

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

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

Las vacunas pueden administrarse mediante diferentes vías tales como subcutánea, intramuscular, intravenosa, mucosa, parenteral, transdérmica o intradérmica. La

administración por vía subcutánea e intramuscular puede realizarse usando, por ejemplo, agujas o inyectores a chorro. En una forma de realización, la vacuna de la invención se administra intramuscularmente. La administración transdérmica o intradérmica puede realizarse mediante inyección intradérmica con aguja de jeringuilla o habilitando dispositivos tales como agujas de micras o parches de matrices de micras.

Las composiciones descritas en este documento pueden administrarse de una forma compatible con la formulación de la dosis, y en una cantidad tal que sea inmunogénicamente eficaz para tratar y/o reducir la probabilidad de una infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o sobreinfección). La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para efectuar una respuesta beneficiosa en un paciente con el tiempo, tal como una reducción en el nivel de infección por CMV, una mejora en los síntomas de la enfermedad asociada con la infección por CMV y/o un acortamiento de la duración y/o la gravedad de la infección por CMV, o reducir la probabilidad de una infección por CMV (incluyendo primaria, recurrente y/o sobreinfección).

Los regímenes de dosificación adecuados pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la materia, y preferiblemente se determinan teniendo en cuenta factores bien conocidos en la materia que incluyen la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la vía de administración; el efecto deseado; y la composición en particular empleada. Para determinar la cantidad eficaz del dCMV que se va a administrar en el tratamiento o la profilaxis frente al CMV, el médico puede evaluar los niveles circulantes en plasma del virus, la progresión de la enfermedad y/o la producción de anticuerpos anti-CMV. La dosis para una composición de vacuna consiste en el intervalo de desde 10^3 hasta 10^{12} unidades formadoras de placa (ufp). En diferentes formas de realización, el intervalo de dosificación es desde 10^4 hasta 10^{10} ufp, desde 10^5 hasta 10^9 ufp, desde 10^6 hasta 10^8 ufp, o cualquier dosis dentro de estos intervalos establecidos. Cuando se va a administrar más de una vacuna (es decir, en vacunas de combinación), la cantidad de cada agente de vacuna está dentro de sus intervalos descritos.

La composición de vacuna puede administrarse en un formato de dosis única o en multidosis. Las vacunas pueden prepararse con el coadyuvante horas o días antes de las administraciones, someterse a una identificación del (los) tampone(s) estabilizante(s) y la composición coadyuvante adecuada. Las vacunas pueden administrarse en los volúmenes manejados habitualmente, que varían desde 0,1 mL hasta 0,5 mL.

La cronología de las dosis depende de factores bien conocidos en la materia. Tras

la administración inicial, pueden administrarse una o más dosis adicionales para mantener y/o reforzar los títulos de anticuerpos y la inmunidad de los linfocitos T. Pueden requerirse refuerzos adicionales para mantener los niveles protectores de las respuestas inmunitarias, reflejados por los títulos de anticuerpos y en la inmunidad de los linfocitos T, tal como ELISPOT. Los niveles de dichas respuestas inmunitarias están sujetos a investigaciones clínicas.

Para las vacunas de combinación, cada uno de los inmunógenos puede administrarse conjuntamente en una composición o por separado en diferentes composiciones. Un rdCMV descrito en este documento se administra simultáneamente con uno o más inmunógenos deseados. El término "simultáneamente" no se limita la administración de los agentes terapéuticos exactamente en el mismo momento, sino que más bien significa que el rdCMV descrito en este documento y el (los) otro(s) inmunógeno(s) deseado(s) se administra(n) a un sujeto en una secuencia y en un intervalo de tiempo tal que pueden actuar conjuntamente para proporcionar un aumento en el beneficio con respecto a cuando se administran de otro modo. Por ejemplo, cada agente terapéutico puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos temporales; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deberían administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo como para que proporcionen el efecto terapéutico deseado. Cada agente terapéutico puede administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y mediante cualquier vía apropiada.

Población de pacientes

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

El tratamiento puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende un rdCMV según se describe en este documento. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a la población en general, especialmente a aquellas personas con un

elevado de riesgo de infección por CMV (ya sea primaria, recurrente o sobreinfección) o para quienes la infección por CMV podría ser particularmente problemática (tales como individuos inmunodeprimidos, pacientes de trasplantes o mujeres embarazadas). En una forma de realización, las hembras en edad de procrear, especialmente las hembras adolescentes tempranas, se vacunan para disminuir la probabilidad de una infección por CMV (ya sea primaria, recurrente o sobreinfección) durante el embarazo.

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

Las personas con un riesgo aumentado de infección por CMV (ya sea primaria, recurrente o sobreinfección) incluyen pacientes con una inmunidad debilitada o pacientes que se enfrentan a una terapia que produce una inmunidad debilitada (por ejemplo, que están con quimioterapia o con terapia de radiación para el cáncer o tomando fármacos inmunodepresores). Según se usa en este documento, "inmunidad debilitada" se refiere a un sistema inmunitario que es menos capaz de combatir infecciones porque la respuesta inmunitaria no funciona adecuadamente o no funciona al nivel de un adulto sano normal. Algunos ejemplos de pacientes con una inmunidad debilitada son pacientes que son bebés, niños, ancianos, mujeres embarazadas o un paciente con una enfermedad que afecte a la función del sistema inmunitario tal como una infección por VIH o SIDA.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan ejemplos para ilustrar adicionalmente las diferentes características de la presente invención. Los ejemplos también ilustran una metodología útil para llevar a la práctica la invención. Estos ejemplos no limitan la invención reivindicada.

Ejemplo 1: restauración del complejo pentamérico de gH

Se construyó un clon de un cromosoma artificial bacteriano infeccioso del CMV de forma que el virión codificado que expresaba el complejo pentamérico de gH consistiera en UL128, UL130 y UL131 ensambladas en un armazón de gH/gL.

La cepa de CMV cepa AD169 se aisló originalmente a partir de las adenoides de una niña de 7 años (Elek y Stern, 1974, Lancet, 1: 1). El virus se transfirió 58 veces en varios tipos de fibroblastos humanos para atenuar el virus (Neff y col., 1979, Proc Soc Exp Biol Med, 160: 32, siendo las últimas 5 transferencias en fibroblastos humanos WI-38. Esta variante

5 transferida del virus AD169, denominada en este estudio Merck AD169 (MAD169), se usó como virus parental para construir el clon infeccioso BAC. Ni el virus parental AD169 ni la variante transferida del virus MAD169 expresaron la UL131 ni el complejo pentamérico de gH.

Se usó el MAD169 como virus parental para construir un clon de un cromosoma artificial bacteriano infeccioso (BAC). Un vector BAC es una herramienta molecular que permite

10 la manipulación genética de un fragmento de ADN de gran tamaño, tal como el genoma del CMV (~230 Kb), en *E. coli*. Se insertó un elemento BAC junto con un gen marcador de GFP inmediatamente después del codón de detención del marco abierto de lectura de US28 (entre los ORFs US28 y US29 del genoma vírico) con un sitio LoxP creado en ambos extremos del fragmento (FIG. 1A). En resumen, se sintetizaron un fragmento de ADN que contenía un casete

15 de expresión de GFP flanqueado por dos sitios loxP y las secuencias US28-US29 del CMV, y se clonaron en el vector pBeloBAC11. El vector BAC se linealizó con la enzima de restricción Pme I, y se contranfectó en células MRC-5 con ADN de MAD169 extraído a partir de viriones purificados. Las variantes recombinantes, identificadas por la expresión fluorescente verde, se purifican un en placa. Después de una ronda de amplificación, la forma circular del genoma

20 vírico se extrajo de las células infectadas y se electroporó en células DH10 de *E. coli*. Las colonias bacterianas se cribaron mediante PCR para comprobar la presencia de las regiones US28 y US29. Los clones candidatos fueron examinados adicionalmente mediante análisis de restricción con EcoR I, EcoR V, Hind III, Spe I y Bam HI. Después del cribado, un clon, el bMAD-GFP, mostró un patrón de restricción idéntico al del virus MAD169 parental.

25 La mutación en marco en el primer exón de la UL131 subyacente a la deficiencia de tropismo epitelial en el MAD169, fue reparada genéticamente en *E. coli* (FIG. 1B). Específicamente, se delecionó un nucleótido de adenina (nt) de la extensión A de 7 nt del gen de UL131 (FIG. 1B). La delección de 1 nt fue suficiente para rescatar el tropismo celular epitelial y endotelial debido a la UL131, y por lo tanto, el complejo pentamérico de gH, que ahora estaba

30 siendo expresado. La expresión fue confirmada mediante ELISA e inmunotransferencia western (datos no mostrados). Este clon fue modificado adicionalmente eliminando el segmento BAC mediante recombinación LoxP/Cre. El ADN del BAC fue transfectado en células ARPE-19,

células epiteliales pigmentadas retinianas humanas (número de acceso del ATCC CRL-2302), para recuperar el virus infeccioso (FIG. 1C). El virus infeccioso resultante, denominado virus MAD169 trófico epitelial derivado de BAC (beMAD), difiere de MAD169 únicamente en dos *loci*, (1) el ORF de UL131 donde se delecionó un único nucleótido de adenina, y (2) un sitio

- 5 LoxP de 34 pb insertado entre los ORFs US28 y US29 (véase la Tabla 2).

Se secuenció completamente el genoma del clon BAC beMAD. La estructura global del genoma de beMAD es idéntica a la referida en la variante de ATCC del AD169 (número de acceso del GenBank X17403), que está formada por dos únicas regiones, única larga (UL) y única corta (US). Cada una de las regiones está confinada por dos secuencias repetidas, la repetición terminal larga (TRL)-repetición interna larga (IRL), la repetición terminal corta (TRS)-repetición interna corta (IRS). La cinética de crecimiento de la variante transferida MAD169 y del virus derivado beMAD eran indistinguibles en células MRC-5, una línea celular de fibroblastos humanos (número de acceso del ATCC CCL-171) (datos no mostrados). Debido a que el complejo de gH no es necesario para el crecimiento en células de fibroblastos, las

10 diferencias en la expresión del complejo de gH entre MAD169 y beMAD no son relevantes.

15

Tabla 2: diferencias moleculares de los virus CMV

ID del virus	Composición genética	Proteínas de los viriones
AD169	ATCC cepa de laboratorio que contiene una mutación en marco en UL131 que provoca una deficiencia en el tropismo epitelial	
MAD169	Contiene una mutación en marco en UL131 idéntica a la ATCC AD169	Idéntica a la AD169 del ATCC
beMAD	Mutación en marco reparada en UL131; secuencia LoxP (34 pb) entre los ORFs US28 y US29	Idéntico al MAD169, con la adición del complejo pentamérico de gH

Ejemplo 2: efecto de los métodos de inactivación convencionales sobre el complejo de gH

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

La irradiación γ se realizó sobre viriones liofilizados. Se liofilizó la formulación

de vacuna del CMV recombinante a una concentración de 0,15 mg/mL en HNS (Histidina 25 mM, NaCl 150 mM, 9% p/v de sacarosa, pH 6,0) usando un ciclo de liofilización conservadora (congelación a -50°C y secado primario a -35°C durante ~30 h seguido de un secado secundario a 25°C durante 6 h) para obtener un polvo seco. La vacuna se liofilizó en un vial de vidrio de 3 mL relleno con 0,5 ml en cada vial. Al final de la liofilización, los viales se taparon en un entorno de nitrógeno y las muestras se retiraron, se etiquetaron, se engarzaron y se almacenaron a -70°C hasta la irradiación gamma. Los viales fueron irradiados en un irradiador de Co durante la dosis de irradiación deseada.

Para el tratamiento con BPL se añadió una disolución madre de BPL al sobrenadante del cultivo vírico en bruto procedente del crecimiento de células ARPE-19 hasta alcanzar la concentración final del 0,01% o del 0,1% (v/v). La reacción se terminó con tiosulfato sódico en diversos puntos temporales. Los CMV tratados con BPL que expresaban la gH se purificaron entonces mediante ultracentrifugación.

Se determinaron las cinéticas de inactivación de ambos métodos mediante un ensayo en placa en células ARPE-19. En resumen, se realizaron diluciones sucesivas de las muestras víricas en PBS y se usaron 0,1 mL para inocular cada pocillo de una placa de 6 pocillos que había sido sembrada con células ARPE-19. Las placas se incubaron a 37°C durante 1 h antes de la adición de 6 mL por pocillo de un medio sobrenadante que contenía un 0,5% de agarosa. Las placas se incubaron durante 18 días a 37°C. Para visualizar las placas se añadieron 0,5 mL de una disolución de MTT a 5 mg/mL (bromuro de azul de tiazoliltetrazolio, Sigma M5655) a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37°C durante 2-4 h y las placas se contaron con un negatoscopio. (FIGS. 2A y 2C).

La inmunogenicidad del CMV inactivado que expresaba la gH se ensayó determinando los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos en ratones. En resumen, se inmunizaron ratones hembra Balb/c (n = 10) con 2,5 µg de CMV por dosis en las semanas 0 y 3. Los sueros se recogieron en la semana 4 y se evaluaron para comprobar la actividad neutralizante frente a la entrada epitelial vírica. El título de neutralización (NT50) se definió como una dilución recíproca de suero que provoca una reducción del 50% en la entrada epitelial vírica en comparación con el control negativo. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad en ratones demostraron que ambos métodos convencionales de inactivación tenían efectos negativos sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por el CMV que expresan la gH (FIGS. 2B y 2D). La reducción de los títulos de NT50 se correlacionaba con la duración del tratamiento

por irradiación γ o con BPL. Los tratamientos prolongados hacían que el CMV que expresa el complejo pentamérico de gH fuera más similar al CMV parental AD169 en términos de inmunogenicidad en ratones. Se observaron resultados similares en conejos y en monos Rhesus cuando se ensayaron las vacunas inactivadas con irradiación γ o con BPL (datos no mostrados).

- 5 Estas observaciones demostraron que el complejo pentamérico de gH es sensible a ambos métodos de inactivación en las condiciones de inactivación seleccionadas.

Ejemplo 3: construcción y cribado de proteínas de fusión esenciales de FKBP

- 10 Se construyó un CMV usando el esqueleto de la cepa atenuada AD169 que recupera su tropismo epitelial aun siendo de replicación defectuosa condicionada. Se usaron los métodos descritos en el Ejemplo 1 para restaurar el tropismo epitelial.

- 15 Las proteínas víricas que se van a fusionar con el derivado de la FKBP se seleccionaron según dos criterios. En primer lugar, las proteínas de interés no eran detectadas en viriones del CMV mediante un análisis de proteómica (Varnum y col., 2004, J. Virol. 78: 10960), disminuyendo por tanto la probabilidad de que la proteína de fusión de la FKBP fuera incorporada al virus. En segundo lugar, las proteínas de interés son esenciales para la replicación vírica en cultivo tisular.

- 20 Usando beMAD como el virus parental, se fusionó el derivado de la FKBP (ID. SEC. Nº: 12) con 12 proteínas víricas esenciales individualmente, que incluían IE1/2 (ID. SEC. Nº: 1), pUL37x1, pUL44, pUL51 (ID. SEC. Nº: 3), pUL52 (ID. SEC. Nº: 5), pUL53, pUL56, pUL77, pUL79 (ID. SEC. Nº: 7), pUL84 (ID. SEC. Nº: 9), pUL87 y pUL105. También se construyó un virus con dos proteínas esenciales diferentes fusionadas a la FKBP que fusionaba cada una de IE1/2 y UL51 a los derivados de FKBP (el genoma del rdCMV con las IE1/2 y UL51 desestabilizadas se muestra en la ID. SEC. Nº: 14). Después de la construcción, todos los ADN
- 25 de los BAC recombinantes se transfectaron en células ARPE-19, y se cultivaron en el medio que contenía Shld-1.

- 30 Se examinó la dependencia del crecimiento vírico de los derivados de la Shld-1. Los virus de fusión IE1/2, UL51, UL52, UL84, UL79 y UL87 fueron rescatados fácilmente en ensayos en placa con Shld-1 2 μ M (datos no mostrados). Los virus UL37x 1, UL77 y UL53 también producían placas, pero las placas eran pequeñas, y crecían significativamente más lentamente en comparación con el beMAD parental. Un aumento en la concentración de Shld-1 hasta 10 μ M no aceleró significativamente el crecimiento vírico (datos no mostrados). Las

fusiones UL56 y UL105 no se recuperaron, lo que sugiere que el marcaje de estas proteínas desestabiliza la función de estas proteínas o la expresión de los genes vecinales.

Se usaron concentraciones variables de Shld-1 en experimentos adicionales para valorar adicionalmente la replicación vírica en presencia o ausencia de Shld-1. Se infectaron
 5 células ARPE-19 con el CMV que expresaba la gH que también contenía un derivado de la FKBP fusionado a una proteína esencial a una MOI de 0,01 ufp/ml. Después de la infección durante 1 hora, las células se lavaron dos veces con medio nuevo para eliminar la Shld-1 de los inóculos. Entonces se añadieron los inóculos a células ARPE-19 cultivadas en un medio que contenía 0,05, 0,1, 0,5 ó 2 μ M de Shield-1. Siete días después de la infección se recogió la
 10 progenie de virus extracelulares del sobrenadante y se tituló en células ARPE-19 complementadas con 2 mM de Shield-1. Los títulos de virus se determinaron como un ensayo de dosis infecciosa de cultivo tisular al 50% (TCID₅₀). En resumen, este ensayo de dilución cuantifica la cantidad de virus necesaria para destruir el 50% de los hospedadores infectados. Las células ARPE-19 se colocaron en placas y se añadieron diluciones sucesivas del virus. Tras la
 15 incubación se observó manualmente el porcentaje de muerte celular (es decir, de células infectadas) y se registró para cada dilución de virus. Los resultados se usaron para calcular matemáticamente la TCID₅₀.

Según se muestra en la FIG. 3, la replicación eficiente de todas las FKBP de fusión que contenían CMV dependía de la concentración de Shield-1, aunque en grados
 20 variables. Una menor concentración de Shield-1 reducía en general el título de la producción de progenie de virus. De entre los virus con una única fusión, sólo UL51 y UL52 requerían absolutamente Shield-1 para su replicación. Otros virus con una única fusión, IE1/2, UL84, UL79 y UL87, podían producir una progenie de virus detectable en ausencia de Shield-1. La regulación más rigurosa era cuando se fusionaba el derivado de la FKBP con UL51 o con UL52.

Se compararon las cinéticas de crecimiento de los virus con las fusiones IE1/2, UL51, IE1/2-UL51 con el virus beMAD parental en presencia o ausencia de 2 μ M de Shld-1. Según se muestra en la FIG. 4, en presencia de Shld-1, las fusiones simples o dobles tenían cinéticas de crecimiento comparables a la del beMAD parental. Sin embargo, en ausencia de Shld-1, sólo podía replicarse IE1/2, aunque a una tasa menor y más lenta que el beMAD parental.
 30

También se ensayó la rigurosidad del control de la replicación del virus en los virus de fusión doble en diferentes tipos celulares (FIG. 5). Estas células incluían células de vena

umbilical humana (HUVECs), fibroblastos MRC-5, células de músculo liso aórtico (AoMCs), células musculoesqueléticas (SKMCs) y células de astrocitoma CCF-STTG1. Estas células fueron infectadas por el virus de fusión IE1/2-UL51 a una MOI de 0,01 ufp/célula (excepto para CCF-STTG1, que se infectó con una MOI de 5 ufp/célula), y después se incubaron en el medio en presencia o ausencia de Shield-1. Todos los tipos celulares eran capaces de soportar la replicación vírica lítica en presencia de Shield-1. No se detectó producción de virus en ausencia de Shield-1.

Ejemplo 4: inmunogenicidad de los virus de fusión doble IE1/2-UL51 en animales

Se evaluó la inmunogenicidad de los virus de fusión doble IE1/2-UL51 en ratones, conejos y monos rhesus. En primer lugar se comparó la respuesta de neutralización dependiente de la dosis frente al virus de fusión doble IE1/2-UL51 o el virus beMAD parental en ratones (FIG. 6A). Se inmunizaron ratones hembra BALB/c de seis semanas de edad en las semanas 0 y 4 con beMAD o con el virus de fusión doble IE1/2-UL51 a unas dosis que varían entre 0,12 µg y 10 µg. Se recogieron muestras séricas en la semana 6 y se analizaron mediante un ensayo de microneutralización del CMV en células ARPE-19 según se describió previamente (Tang y col., Vaccine, "A novel throughput neutralization assay for supporting clinical evaluations of human cytomegalovirus vaccines", publicado electrónicamente el 30 de agosto de en doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.086). Se compararon las respuestas a las dosis de 0,12, 0,37, 1,1, 3,3 y 10 µg. En el intervalo de dosis bajas (de 0,12 a 1,1 µg), el beMAD era ligeramente más inmunógeno, con los anticuerpos neutralizantes detectados coherentemente cuando los niveles de dosificación eran superiores a 0,37 µg. En el intervalo de dosis altas (de 3,3 y 10 µg), los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por los dos virus eran comparables.

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

A continuación, la inmunogenicidad de 100 µg del virus de fusión doble IE1/2-UL51 o el virus beMAD parental se probó en macacos rhesus. Se recogieron los sueros en la semana 12 y se analizaron mediante un ensayo de microneutralización del CMV en células ARPE-19. Los títulos de NT50 GMT en la semana 12 (después de la dosis 3) fueron de 11500 o de 15600, respectivamente. Estos títulos eran comparables a los títulos de NT50 observados en individuos infectados de forma natural (FIG. 5C).

La longevidad de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna del CMV del virus de fusión doble IE1/2-UL51 se demostró en macacos rhesus. Los animales se vacunaron con tanto 10 µg/dosis como 100 µg/dosis del virus de fusión doble IE1/2-UL51 (basado en la masa de proteína total). También se incluyeron formulaciones de 10 µg/dosis de vacuna con coadyuvante de sulfato e hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS) o ISCOMATRIX®. Las vacunas se administraron en las semanas 0, 8 y 24 en macacos rhesus (n=5). Para la comparación, un grupo de control recibió gB recombinante a 30 µg/dosis formulado con el coadyuvante MF59 en las semanas 0, 4 y 24. Las medias geométricas para los títulos de NT50 recíprocos (GMT) para todos los grupos se presentan longitudinalmente (FIG. 7). Antes de la vacunación no hubo título de anticuerpos neutralizantes detectable >40 para ninguno de los monos. La actividad neutralizante mínima se detectó después de la primera dosis en la semana 4 para todos los grupos, siendo los máximos títulos de anticuerpos neutralizantes aproximadamente en la semana 12 y la semana 28 (cuatro semanas después de la segunda y la tercera vacunación, respectivamente). La GMT pico en la semana 28 para el grupo de 100 µg/dosis fue 14.500 (aproximadamente 3 veces superior al título de 4.660 para el grupo de 10 µg/dosis). El coadyuvante ISCOMATRIX®, pero no AAHS, proporcionó beneficio adyuvante cuando se comparó con el grupo de 10 µg/dosis. La GMT en la semana 28 para el grupo de ISCOMATRIX® midió 15.800, mientras que el grupo de AHS fue 3.000 y el grupo de 10 µg/dosis fue 4.660. La actividad neutralizante mínima se detectó para el grupo de control (gB/MF59), nunca superando la GMT pico 200. En la semana de estudio 72, próxima a 1 año después de completarse el ciclo de vacunación en las semanas 0, 8 y 24, la GMT para el grupo de 100 µg/dosis y el grupo de formulación de ISCOMATRIX® se mantuvieron a 1400 y 3000, respectivamente. En este momento, la GMT para el grupo de 10 µg/dosis y el grupo de AAHS fue aproximadamente 200.

Se recogieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de macacos rhesus en la semana 28 (4 semanas después de la posdosis 3) del ciclo de vacunación y se evaluaron en el ensayo de ELISPOT de IFN- γ . Los monos se vacunaron con tanto 100 μ g/dosis (FIG. 8A) como 10 μ g/dosis (FIGS. 8B-8D) del virus de fusión doble IE1/2-UL51.

- 5 Adicionalmente, 10 μ g/dosis se formula tanto sin coadyuvante (FIG. 8B) como con AAHS (FIG. 8C) o coadyuvante ISCOMATRIX® (FIG. 8D). Se usaron antígenos de péptidos solapantes agrupados que representaban cinco antígenos de HCMV para estimular la producción de IFN- γ *ex vivo*. Los antígenos de HCMV usados fueron IE1 y IE2 (ambos proteínas reguladoras víricas) y pp65, gB y pp150 (antígenos estructurales víricos predominantes). La calidad de la respuestas
- 10 de linfocitos T se evaluó por la magnitud (medias geométricas) de las repuestas de ELISPOT, además de por la tasa de pacientes que responden al tratamiento a antígenos virales. Antes de la vacunación no hubo título de ELISPOT específico para antígeno en ningún mono (datos no mostrados).

- En la semana 28, las medias geométricas para las respuestas de ELISPOT para los
- 15 cinco antígenos de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fueron 186, 132, 253, 87, 257 células formadoras de puntos (CFP)/10⁶ PBMC para el grupo de 100 μ g/dosis frente a 21, 24, 107, 111, 33 CFP/10⁶ PBMC para el grupo de 10 μ g/dosis, respectivamente (FIGS. 8A y 8B). Un paciente que responde al tratamiento en cada grupo (n=5) se puntuó basándose en los criterios de corte de más de 55 CFP/10⁶ PBMC y un aumento de más de 3 veces en la respuesta específica
 - 20 para antígeno con respecto a la respuesta con sulfóxido de dimetilo (DMSO). El número de pacientes que responden al tratamiento a los cinco antígeno de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fueron 4, 4, 5, 1, 3 para el grupo de 100 μ g/dosis frente a 1, 1, 5, 4, 0 para el grupo de 10 μ g/dosis.

- El efecto del coadyuvante ISCOMATRIX® sobre las respuestas de linfocitos T a
- 25 10 μ g/dosis del virus de fusión doble IE1/2-UL51 se muestra en FIG. 8D. Las medias geométricas de respuestas de ELISPOT a los cinco antígenos de HCMV (es decir, IE1, IE2, pp65, gB y pp150) fueron 114, 53, 491, 85, 113 CFP/10⁶ PBMC, respectivamente, y el número de pacientes que responden al tratamiento en el grupo (n=5) son 3, 2, 5, 3, 3, respectivamente. La magnitud y la anchura de las respuestas de los linfocitos T en el grupo con el coadyuvante
 - 30 ISCOMATRIX® fueron similares a las del grupo de 100 μ g/dosis.

Las PBMC de animales vacunados con un virus de fusión doble IE1/2-UL51 de tanto 10 µg/dosis como 100 µg/dosis (basado en la masa de proteínas total) con ISCOMATRIX® se analizaron adicionalmente en tinción intracelular de citocinas después de estimularse con antígenos de HCMV (pp65, IE1, IE2 o virión de HCMV completo). El control negativo fue un mono sin tratamiento previo no vacunado con el virus de fusión doble IE1/2-UL51, mientras que el control positivo fue la enterotoxina B de Staphylococcus (SEB). La FIG. 9 muestra que el control negativo mostró respuestas mínimas a todas las estimulaciones con antígeno, pero respondió al agente de control positivo la enterotoxina B de Staphylococcus (SEB) como era de esperar. Los diez monos vacunados de ambos grupos respondieron a antígenos específicos para HCMV con magnitud y patrones similares. Los valores medios geométricos para cada antígeno se calcularon para los diez monos. Todos los monos mostraron respuestas de linfocitos T CD8+ (FIG. 9A) y CD4+ (FIG. 9B) comparables cuando sus PBMC se estimularon con conjuntos de péptidos de antígenos del CMV (es decir, pp65, IE1 y IE2), pero preferencialmente mostraron respuestas de linfocitos T CD4+ cuando se estimularon con viriones de HCMV completos. Esto no era inesperado ya que los viriones completos son antígenos de proteína y es probable que se procesen como antígenos exógenos y sean presentados por moléculas del MHC de clase II a linfocitos T CD4+. El virus de fusión doble IE1/2-UL51 puede provocar respuestas de linfocitos T de fenotipos tanto CD4+ como CD8+, similares a aquellos comúnmente observados en sujetos sanos con infección por el HCMV.

Se compararon formulaciones diferentes del virus de fusión doble IE1/2-UL51 con sales de aluminio para su habilidad para generar anticuerpos neutralizantes en macacos rhesus (FIG. 10). El virus de fusión doble IE1/2-UL51 de 30 µg/dosis se formuló con tanto HNS (tampón de base), sulfato e hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS) como coadyuvante de fosfato de aluminio de Merck (MAPA) y se administró en las semanas 0 y 8. Las muestras de suero recogidas en la semana 12 mostraron que aunque el MAPA potenció la inducción de anticuerpos neutralizantes, el potenciamiento no fue estadísticamente significativo (prueba de la t de dos colas para datos desapareados).

Ejemplo 5: identificación de tampones para almacenamiento

El virus CMV, en HBSS (disolución salina equilibrada de Hank) y almacenado a -70°C hasta que se usó, se diluyó ~10x con el tampón apropiado. Los componentes residuales del tampón HBSS en cada muestra incluían cloruro potásico 0,533 mM, fosfato potásico monobásico

0,044 mM, fosfato sódico bibásico 0,034 mM, cloruro sódico 13,79 mM, bicarbonato sódico 0,417 mM y glucosa al 0,1% p/v. Entonces las muestras se almacenaron a temperatura ambiente o a entre 2°C-8°C de temperatura 4 cuatro días o se congelaron y descongelaron. Para la congelación y descongelación, la muestra se almacenó a -70°C durante al menos 1 hora y se
 5 descongeló a temperatura ambiente durante 30 minutos durante uno o tres ciclos. Se ensayó la estabilidad de las muestras en el día 4 usando un ensayo de entrada vírica. En resumen, el ensayo se realizó usando varias diluciones diferentes de muestras para obtener una curva de respuesta y se obtuvieron los valores de la EC50 ($\mu\text{g/mL}$) a partir de los resultados del ensayo de entrada vírica mediante un ajuste no lineal de la curva. Los valores menores de la EC50 representan una
 10 mejor estabilidad. Los valores de la EC50 de las muestras de estabilidad se compararon frente a la muestra de control congelada a -70°C.

El ensayo de entrada vírica mide la capacidad del CMV de infectar células ARPE-19 y de expresar la IE1 (proteína temprana inmediata 1). El ensayo se realiza en placas transparentes de 96 pocillos. Se usan anticuerpos primarios específicos para la IE1 y anticuerpos
 15 secundarios biotinilados para detectar las proteínas objetivo en las células fijadas, y la señal fluorescente procedente de cada pocillo se cuantificó usando un pigmento de IR 800CW de estreptavidina junto con Sapphire 700/DRAQ5 (para la normalización del aporte celular). Los resultados se representaron gráficamente como la proporción de intensidad integrada 800/700 (Proporción Integ.) frente a la concentración de CMV (proteína total, $\mu\text{g/mL}$). También se
 20 obtuvieron los valores de la EC50 a partir de los resultados del ensayo de infectividad usando un ajuste no lineal de la curva. Dado que la infección vírica de las células ARPE-19 se basa en la integridad de los antígenos glucoproteicos víricos, en particular del complejo pentamérico de gH, los valores de la EC50 reflejan lo bien que se conservan las partículas víricas en estas condiciones.

25 Según se muestra en la FIG. 11, el CMV pierde infectividad cuando se almacena cuatro días en HBSS a temperatura ambiente. Además, 3 ciclos de congelación-descongelación en HBSS condujeron a una completa pérdida de infectividad cuando se evaluó mediante el ensayo de entrada vírica. Por lo tanto, el HBSS no era un tampón óptimo para el almacenamiento del CMV.

30 Se examinó el efecto del pH sobre la estabilidad del CMV a temperatura ambiente usando el intervalo de pH de 3 a 8. Se utilizaron los siguientes tampones: tampón de citrato (25 mM), pH 3,0; tampón de acetato (25 mM), pH 4; tampón de acetato (25 mM), pH 5; tampón de

histidina (25 mM), pH 6; tampón de HEPES (25 mM), pH 7; disolución salina equilibrada de Hank (HBSS), pH 7,5 y tampón Tris (25 mM), pH 8.

Las muestras se prepararon mediante la dilución del volumen vírico 10 veces con el tampón apropiado. Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente (25°C) durante 4 días. En el día 4 se midió la estabilidad de las muestras utilizando el ensayo de entrada vírica. El CMV en HBSS almacenado congelado a -70°C se trató como control. Se obtuvieron los espectros de UV-Vis para cada una de las muestras en el momento 0 y en el día 4 para examinar los cambios estructurales y de agregación que se produjeron durante el almacenamiento.

Según se muestra en la FIG. 12, el tampón de histidina 25 mM a pH 6 proporcionó una mejor estabilidad para el CMV reteniendo la mayor infectividad a temperatura ambiente en comparación con otros pH ensayados. La segunda derivada de los espectros UV indicaba un perfil estructural similar del virus a todos los pH (datos no mostrados). No se observó una agregación significativa a ninguno de los pH ensayados, medida mediante densidad óptica a 350 nm (datos no mostrados).

Se ensayó el efecto de la urea sola o en combinación con cloruro sódico sobre la estabilidad del virus CMV en tampón de histidina 25 mM, pH 6. La adición de un 2% de urea sola no tuvo ningún efecto sobre la estabilidad del CMV. Sin embargo, un 2% de urea en combinación con NaCl 150 mM mejoró la estabilidad del CMV a temperatura ambiente (FIG. 13).

Se examinó el efecto de la fuerza iónica sobre la estabilidad del CMV a pH 6. Se añadieron concentraciones crecientes de NaCl (0 mM, 75 mM, 150 mM y 320 mM NaCl) a un tampón de histidina 25 mM a pH 6. La estabilidad del CMV era dependiente de la fuerza iónica, donde la mayor fuerza iónica condujo a una mejor estabilidad (FIG. 14). La presencia de urea no tuvo efecto o era mínimo sobre la estabilidad del CMV (datos no mostrados).

Adicionalmente, se cribaron otros diversos excipientes (sacarosa, sorbitol, glicerol y prolina) para su efecto sobre la estabilidad del gH que expresa el CMV a temperatura ambiente. Los excipientes que iban a probarse se añadieron al CMV en tampón de histidina 25 mM, pH 6, a temperatura ambiente durante 4 días antes de medirse la estabilidad del virus CMV usando un ensayo de entrada vírica. Los valores de CE₅₀ se calcularon para las muestras. De entre todos los excipientes ensayados, el NaCl 150 mM solo o en combinación con un 9% p/v de sacarosa proporcionó una mejor estabilidad a pH 6 (datos no mostrados). Por lo tanto, el tampón recomendado para el almacenamiento del CMV a temperatura ambiente es histidina 25 mM (pH

6) con NaCl 150 mM con o sin un 9% p/v de sacarosa.

Se investigó el efecto de los crioprotectores sobre la estabilidad del CMV durante la congelación-descongelación. Según se indicó previamente (FIG. 11), el CMV en HBSS perdió completamente su efectividad cuando se sometió a tres ciclos de congelación-descongelación. Se

5 cribaron diversos crioprotectores (incluyendo sacarosa, sorbitol, glicerol) para comprobar su capacidad de disminuir el estrés de congelación-descongelación en el CMV. Para cada ciclo de congelación-descongelación, las muestras se congelaron -70°C durante al menos 1 hora y se descongelaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La adición de crioprotectores condujo a un aumento en la estabilidad del virus. Además, un 9% p/v de sacarosa en combinación con
10 cloruro sódico 150 mM condujo a una estabilidad significativamente mejorada del virus cuando se comparó con otros crioprotectores ensayados (FIG. 15). Por lo tanto, la composición de tampón recomendada para el almacenamiento del CMV a -70°C o en hasta 3 ciclos de congelación-descongelación es histidina 25 mM, NaCl 150 mM y un 9% de sacarosa (tampón HNS).

15 El tampón HNS se comparó con un tampón HBSS para la protección de la estabilidad del CMV durante tres ciclos de congelación-descongelación, refrigeración ($2-8^{\circ}\text{C}$) y temperatura ambiente (25°C). El tampón HNS proporciona una mejor estabilidad para el virus CMV vivo en todas las condiciones de almacenamiento ensayadas (datos no mostrados).

20 **Ejemplo 6: estabilidad del CMV en tampón HNS**

Se suministró una disolución madre de virus CMV de fusión doble IE1/2-UL51 en tampón HNS y se almacenó a -70°C hasta su uso. El estudio de estabilidad se realizó a una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$ (basada en el contenido proteico total medido mediante el ensayo de Bradford). El volumen de virus se diluyó con tampón HNS para obtener la concentración final
25 del virus. Las muestras se almacenaron entonces a las temperaturas apropiadas y se ensayaron según se describió durante hasta 3 meses. Para la congelación-descongelación, las muestras se congelaron a -70°C durante al menos 1 hora y se descongelaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las muestras se sacaron en diferentes puntos temporales y se mantuvieron almacenadas congeladas a -70°C hasta su análisis.

30 Se midió el contenido proteico total de las muestras usando un ensayo de Bradford. El contenido proteico total de las muestras no se modificó durante el periodo de 3 meses (datos no mostrados).

Se monitorizó el tamaño de partícula del CMV en las muestras con el tiempo midiendo el diámetro hidrodinámico de la muestra usando el método DLS. Este método monitoriza cualquier agregación o alteración en las partículas del virus con el tiempo y a diferentes temperaturas de almacenamiento. No se observó una tendencia real con cambios esporádicos en el tamaño de partícula de ciertas muestras (datos no mostrados). Los resultados indicaban que las partículas de virus estaban intactas y no estaban agregadas a elevadas temperaturas.

10 **Ejemplo 7: efecto de las condiciones de almacenamiento sobre la entrada vírica y la inmunogenicidad**

Se observaron cambios significativos en los títulos de entrada vírica (valores de la EC50) sometiendo las muestras de CMV a diferentes temperaturas de almacenamiento (datos no mostrados). El almacenamiento a -20°C dio como resultado unos títulos de entrada vírica menores en comparación con 2-8°C y 25°C. Los títulos de las muestras a 2-8°C resultaron ser unos títulos de entrada vírica menores en comparación con el almacenamiento a 25°C. Según los valores de la EC50, se clasificaron las temperaturas de almacenamiento en el siguiente orden (de la más estable a la menos estable): 25°C > 2-8°C > -20°C hasta un punto temporal del mes 1. Los títulos de entrada vírica no eran detectables en el punto temporal del mes 3 para las muestras almacenadas a -20°C, 2-8°C y 25°C.

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

Se evaluó el efecto del almacenamiento a diferentes temperaturas durante 3 meses sobre la inmunogenicidad del CMV de fusión doble IE1/2-UL51. Los títulos de NT50 eran dependientes de la temperatura de almacenamiento, dando las mayores temperaturas una disminución en los títulos en comparación con el control congelado a -70°C, aunque no significativamente ($p = 0,2584$, ANOVA unifactorial) (FIG. 16A). El título de NT50 para las formulaciones almacenadas a -20°C era menos de dos veces menor, pero los títulos del ensayo de

entrada vírica para estos ejemplos estaban significativamente afectados en comparación con el control congelado a -70°C . La tendencia de los títulos de NT50 para las muestras de estabilidad a -20°C , $2-8^{\circ}\text{C}$ y 25°C sigue a los títulos ELISA de la masa de obtenidos para estas muestras de CMV.

5 Se evaluó el efecto del almacenamiento a diferentes temperaturas durante 8 horas después de descongelar sobre la inmunidad del CMV de fusión doble IE1/2-UL51. Los títulos de NT50 de las formulaciones se compararon con un control congelado a -70°C . Los títulos de NT50 no estaban afectados ($p = 0,5865$, ANOVA unifactorial) por el almacenamiento de las muestras durante 8 horas a ninguna de las temperaturas ensayadas (FIG. 16B).

10 Se evaluó el efecto del almacenamiento a 25°C sobre el CMV de fusión doble IE1/2-UL51 CMV en diferentes puntos temporales tras la descongelación de las muestras en un estudio de inmunogenicidad en ratón. Los títulos de NT50 de las formulaciones se compararon con un control congelado a -70°C . Los títulos de NT50 no estaban afectados ($p = 0,1848$, prueba de la t de dos colas para datos desapareados) por el almacenamiento de las muestras a 25°C
 15 durante hasta una semana. A los 3 meses, los títulos de NT 50 cayeron un poco por encima de dos veces, indicando posibles problemas de estabilidad de la formulación a 25°C para un tiempo más largo (datos no mostrados).

Se evaluó el efecto de 3 ciclos de congelación-descongelación sobre el CMV de fusión doble IE1/2-UL51 formulada en tampón HNS mediante una inmunogenicidad en ratón.

20 Tres ciclos de congelación-descongelación (C/D) de la formulación de CMV de fusión doble no afectaron a la inmunogenicidad ($p = 0,2103$, prueba de la t de dos colas para datos desapareados) en comparación con un control congelado a -70°C (datos no mostrados).

Otras formas de realización están en las reivindicaciones que siguen. Aunque se han mostrado y descrito diversas formas de realización, pueden realizarse varias modificaciones
 25 sin desviarse del espíritu y el ámbito de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un CMV de replicación defectuosa condicionada que comprende:
 - (a) un complejo pentamérico de gH que comprende UL128, UL130, UL131, gH y gL; y
 - (b) un ácido nucleico que codifica para una proteína de fusión entre una proteína esencial y una proteína desestabilizante, en el que la proteína esencial se elige del grupo formado por IE1/2, UL51, UL52, UL79 y UL84.
2. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 1, en el que la proteína desestabilizante es la FKBP o un derivado de la FKBP, en el que el derivado de la FKBP es la FKBP que comprende una o más sustituciones de aminoácidos elegidas del grupo formado por: F15S, V24A, H25R, F36V, E60G, M66T, R71G, D100G, D100N, E102G, K105I y L106P.
3. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 2, en el que el derivado de la FKBP es la FKBP que comprende las sustituciones de aminoácidos F36V y L106P.
4. El CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la proteína esencial es IE1/2.
5. El CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la proteína esencial es UL51.
6. El CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el CMV comprende un ácido nucleico que codifica al menos para dos proteínas de fusión, en el que las proteínas esenciales de cada una de las proteínas de fusión son diferentes.
7. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 6, en el que

una de las proteínas de fusión comprende IE1/2.

8. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 6, en el que una de las proteínas de fusión comprende UL51.

5

9. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 6, en el que una primera proteína de fusión comprende IE1/2 y una segunda proteína de fusión comprende UL51.

10 10. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 9, en el que

(a) la primera proteína de fusión es la ID. SEC. N°: 1 o un aminoácido que es idéntico en al menos un 95% a la ID. SEC. N°: 1; y

15 (b) la segunda proteína de fusión es la ID. SEC. N°: 3 o un aminoácido que es idéntico en al menos un 95% a la ID. SEC. N°: 3.

11. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 10, en el que la primera proteína de fusión es la ID. SEC. N°: 1 y la segunda proteína de fusión es la ID. SEC. N°: 3.

20

12. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 10, en el que

(a) la primera proteína de fusión está codificada por la ID. SEC. N°: 2 o un ácido nucleico que es idéntico en al menos un 95% a la ID. SEC. N°: 2; y

25 (b) la segunda proteína de fusión está codificada por la ID. SEC. N°: 4 o un ácido nucleico que es idéntico en al menos un 95% a la ID. SEC. N°: 4.

13. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 12, en el que la primera proteína de fusión está codificada por la ID. SEC. N°: 2 y la segunda proteína de fusión está codificada por la ID. SEC. N°: 4.

30

14. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la reivindicación 9, en el que

el genoma del CMV es la ID. SEC. N°: 14.

15. Una composición que comprende el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

16. La composición de la reivindicación 15 que comprende adicionalmente un coadyuvante.

17. La composición de la reivindicación 16, en la que el coadyuvante es

10 ISCOMATRIX®.

18. Un método para inducir una respuesta inmunitaria frente al CMV en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad inmunológicamente eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 15-17.

15

19. El método de la reivindicación 18, en el que la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora en un paciente frente a una infección por CMV.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-19, en el que la infección por

20 CMV es una infección primaria, una infección recurrente o una sobreinfección.

21. El método de la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que el paciente es un ser humano.

25 22. El método de la reivindicación 21, en el que el paciente tiene una inmunidad debilitada.

23. El método de la reivindicación 22 en el que el paciente que tiene una inmunidad debilitada tiene VIH o SIDA o es un receptor de un trasplante.

30

24. El método de la reivindicación 21, en el que el paciente es una hembra en edad de procrear.

25. Uso de un CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la elaboración de un medicamento para inducir una respuesta inmunitaria protectora en un paciente frente a una infección por CMV.
- 5 26. El CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en una medicina para tratar una infección por CMV en un paciente.
- 10 27. Un método para elaborar el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 2-14 que comprende propagar el CMV recombinante en células epiteliales en presencia de Shield-1.
- 15 28. El método de la reivindicación 27, en el que las células epiteliales son células epiteliales retinianas pigmentadas humanas.
29. El método de la reivindicación 28, en el que las células epiteliales pigmentadas retinianas humanas son las células ARPE-19 depositadas en la American Type Culture Collection (ATCC) con el número de acceso CRL-2302.
- 20 30. El método de la reivindicación 27, en el que la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μ M.
31. El método de la reivindicación 30, en el que la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 2 μ M
- 25 32. Un método para elaborar la composición de cualquiera de las reivindicaciones 15-17 que comprende:
- 30 (a) propagar el CMV de replicación defectuosa condicionada en células epiteliales con Shield-1 añadida al medio;
- (b) recoger el CMV de replicación defectuosa condicionada del medio;
- (c) eliminar sustancialmente la Shield-1 del CMV de replicación defectuosa

condicionada; y

(d) añadir el portador farmacéuticamente aceptable al CMV de replicación defectuosa condicionada.

5 33. El método de la reivindicación 32, en el que las células epiteliales son células epiteliales retinianas pigmentadas humanas.

34. El método de la reivindicación 33, en el que las células epiteliales pigmentadas retinianas humanas son las células ARPE-19 depositadas en la American Type Culture

10 Collection (ATCC) con el número de acceso CRL-2302.

35. El método de la reivindicación 32, en el que la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μM en el medio durante la etapa (a).

15 36. El método de la reivindicación 35, en el que la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 2 μM en el medio durante la etapa (a).

37. El método de la reivindicación 32, en el que la eliminación es mediante ultracentrifugación o diafiltraciones.

20 38. El método de la reivindicación 32, en el que la eliminación disminuye la Shield-1 por debajo de 0,1 μM .

39. Una composición que comprende el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en un tampón a un pH de entre 5-7 que

25 comprende:

(a) entre 15-35 mM de Histidina; y

(b) entre 100-200 mM de NaCl.

30 40. La composición de la reivindicación 39 que comprende adicionalmente entre un 5-15% de sacarosa.

41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 38-39 en la que el tampón comprende Histidina 25 mM con NaCl 150 mM a un pH de 6.
42. La composición de la reivindicación 41 que comprende adicionalmente un 9% p/v
5 de sacarosa.
43. El ácido nucleico de la ID. SEC. N°: 14.

RESUMEN DE LA DESVELACIÓN

La presente invención se refiere a métodos para inducir una respuesta inmunitaria frente a citomegalovirus (CMV) usando un CMV modificado genéticamente que es de replicación defectuosa condicionada. Los métodos de la invención pueden usarse para tratar y/o prevenir una infección primaria por CMV, una infección debida a la reactivación de un CMV latente y a una sobreinfección de una cepa diferente de CMV a la que se había encontrado previamente. La presente invención también se refiere a un CMV de replicación defectuosa que ha sido alterado recombinantemente para permitir el control externo de la replicación vírica. Las composiciones que comprenden el CMV de replicación defectuosa también están englobadas por la presente invención.

1/18

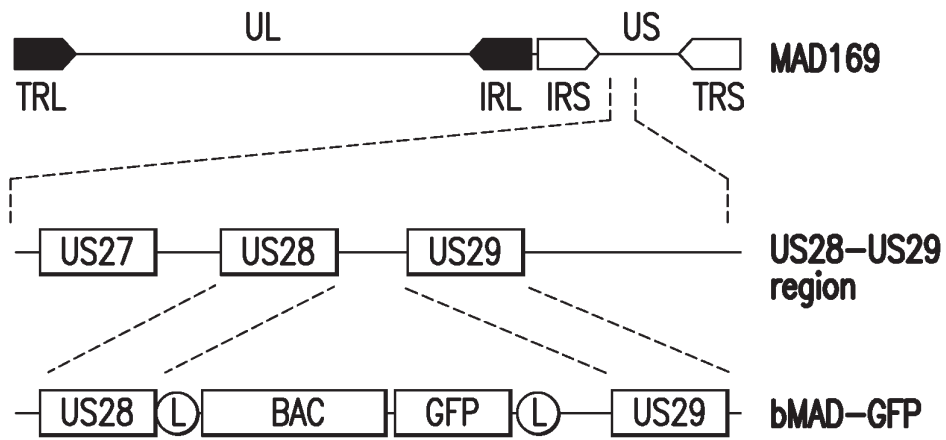


FIG.1A

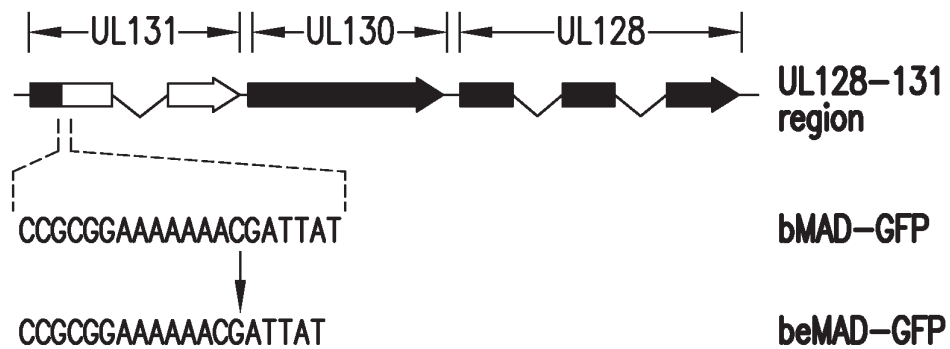


FIG.1B

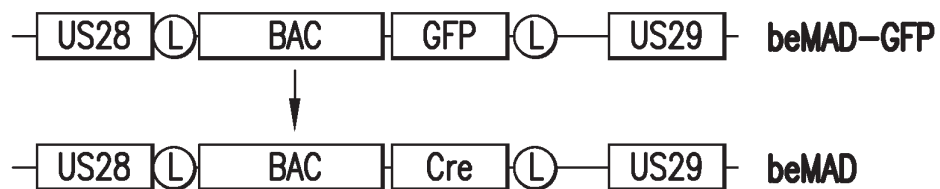


FIG.1C

2/18

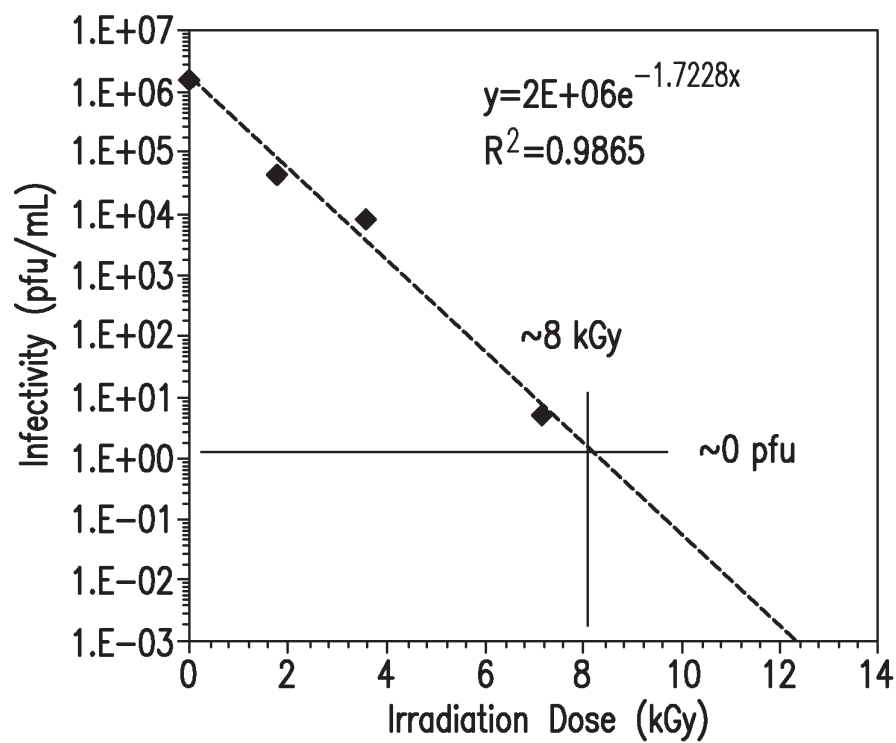


FIG. 2A

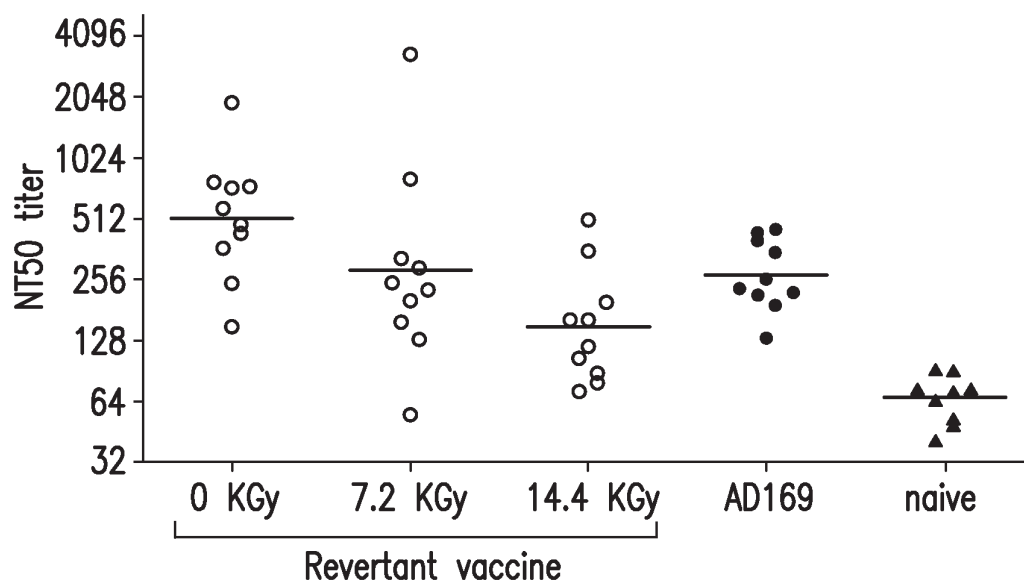


FIG. 2B

3/18

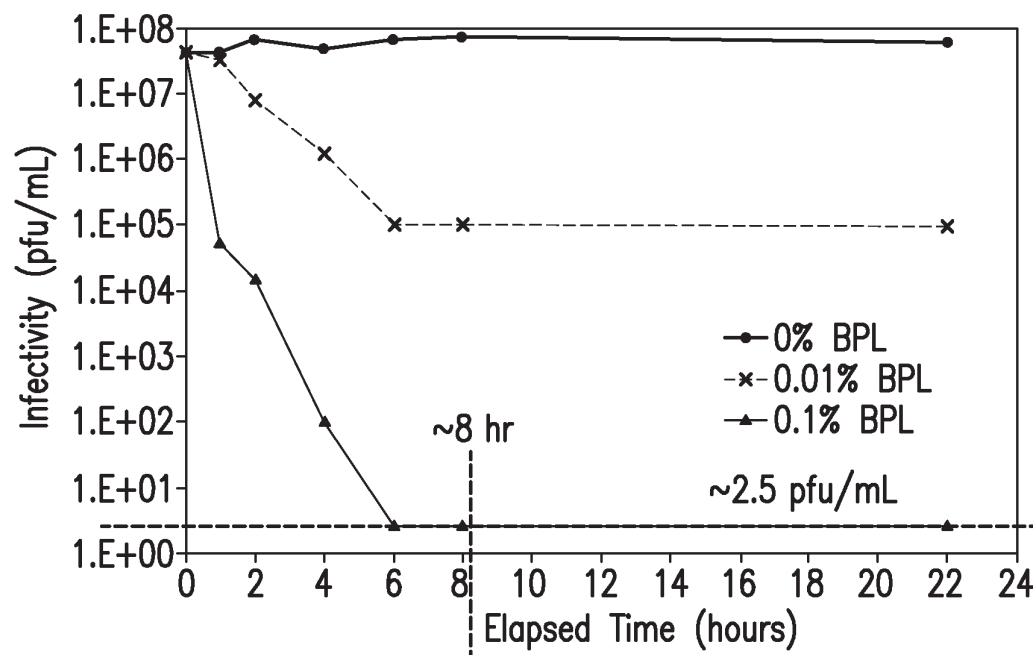


FIG.2C

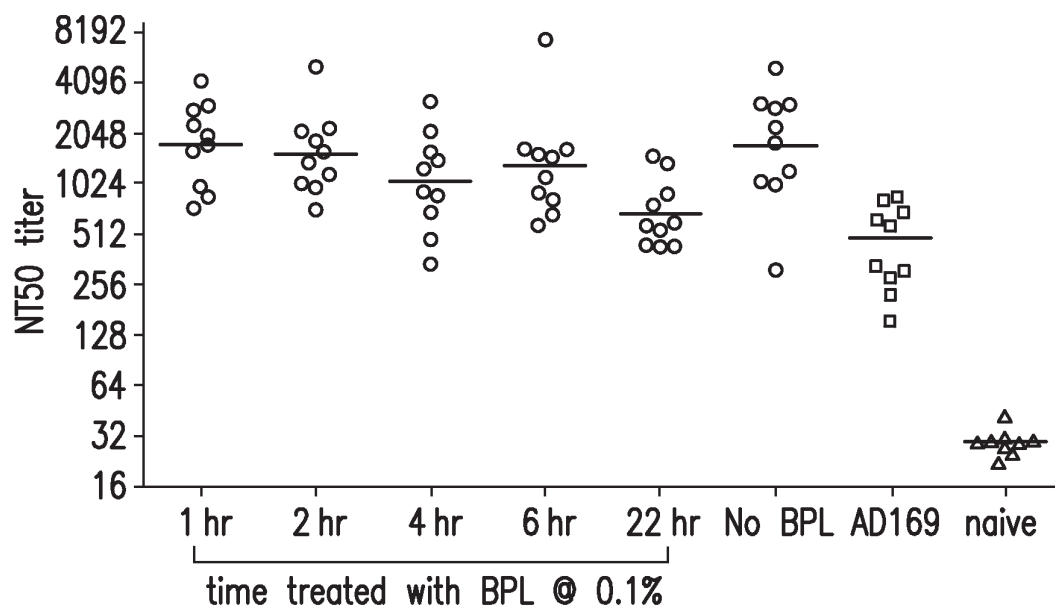


FIG.2D

4/18

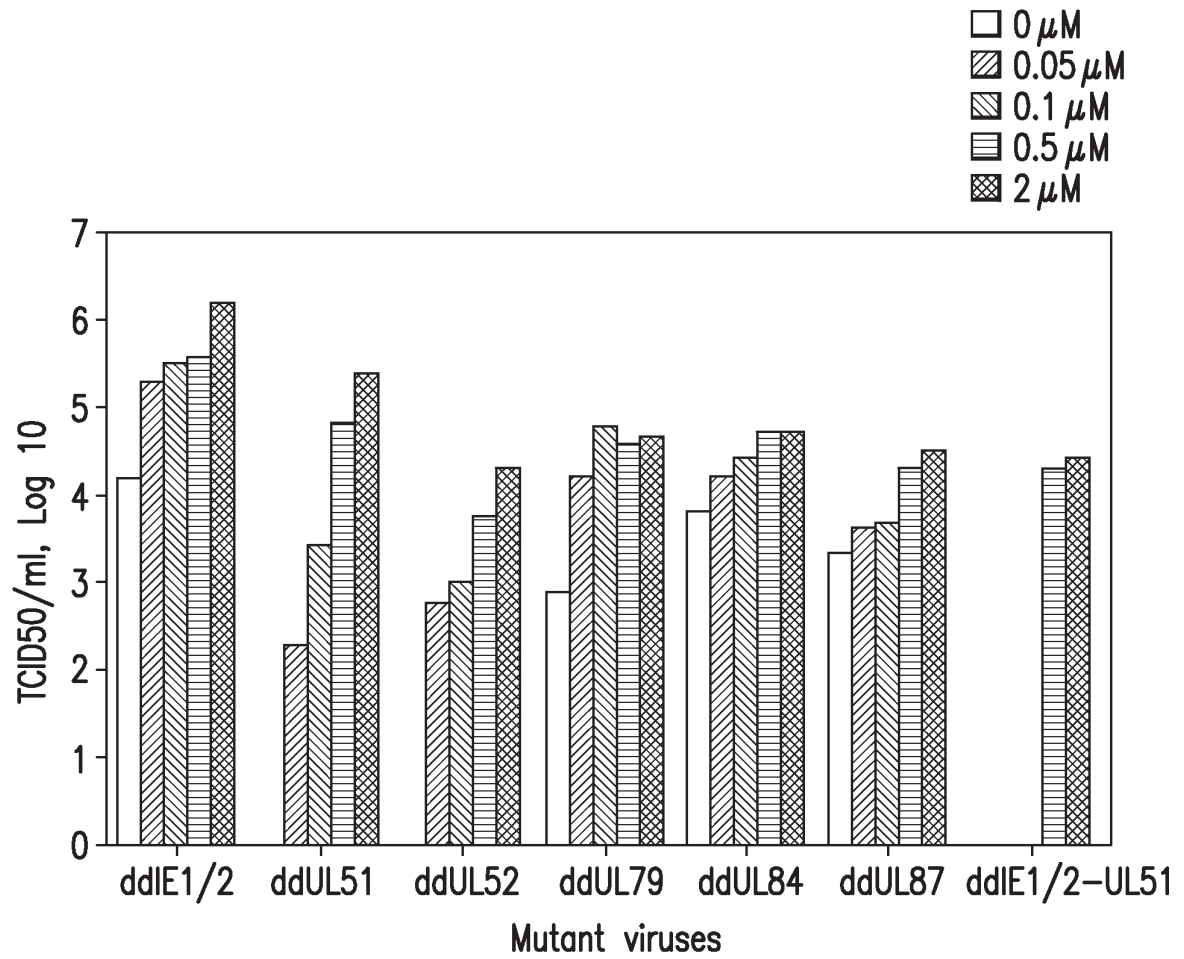


FIG.3

5/18

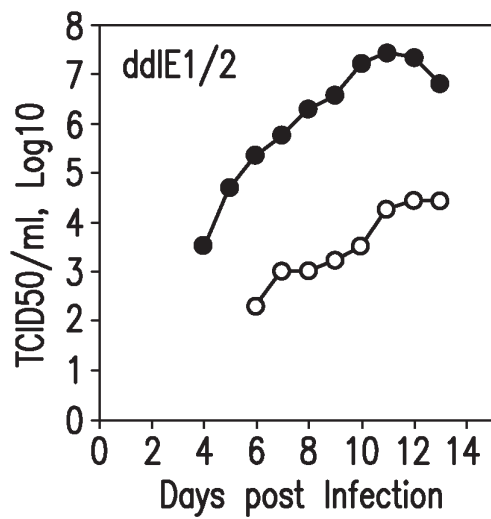


FIG. 4A

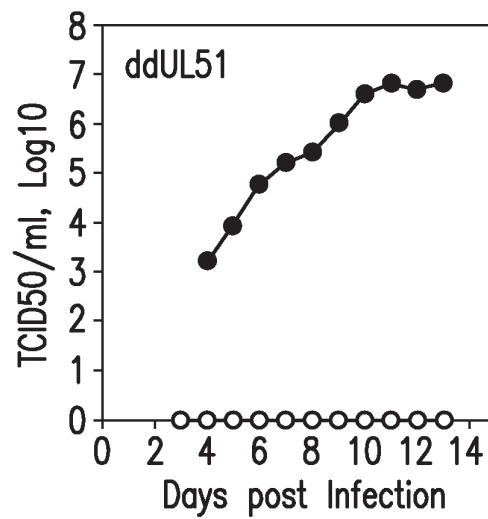


FIG. 4B

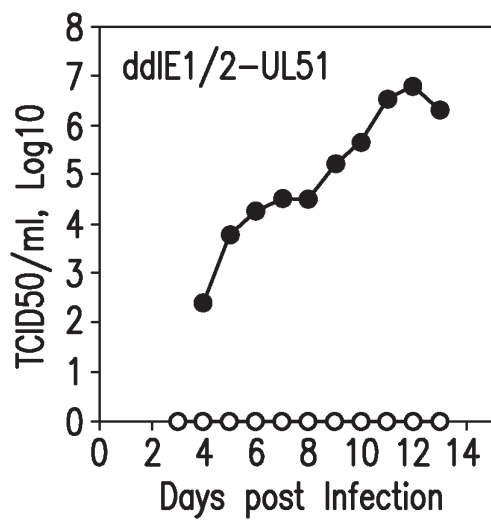


FIG. 4C

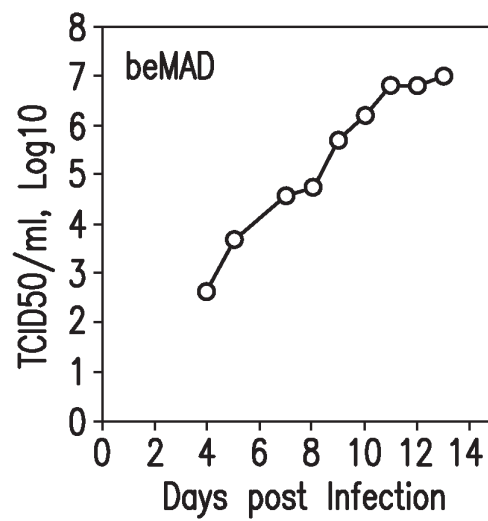


FIG. 4D

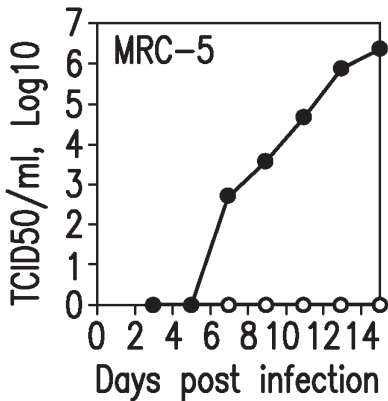


FIG.5A

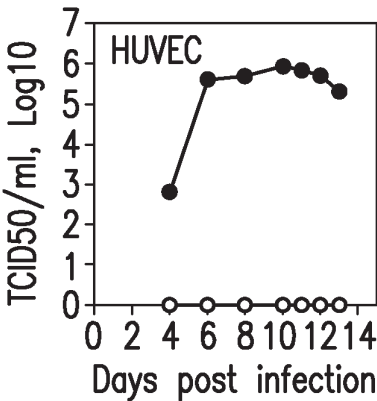


FIG.5B

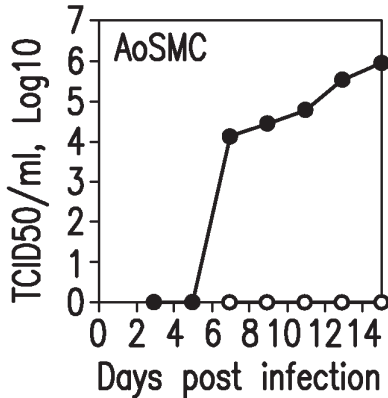


FIG.5C

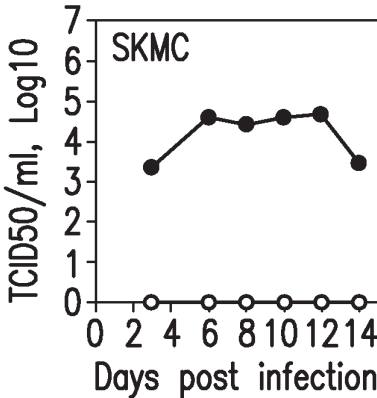


FIG.5D

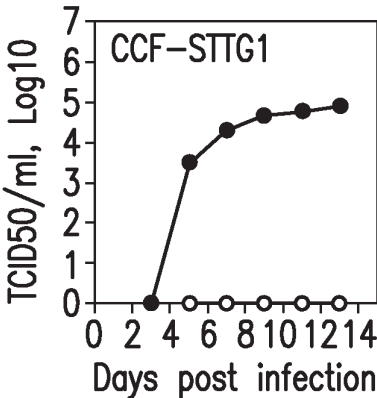


FIG.5E

7/18

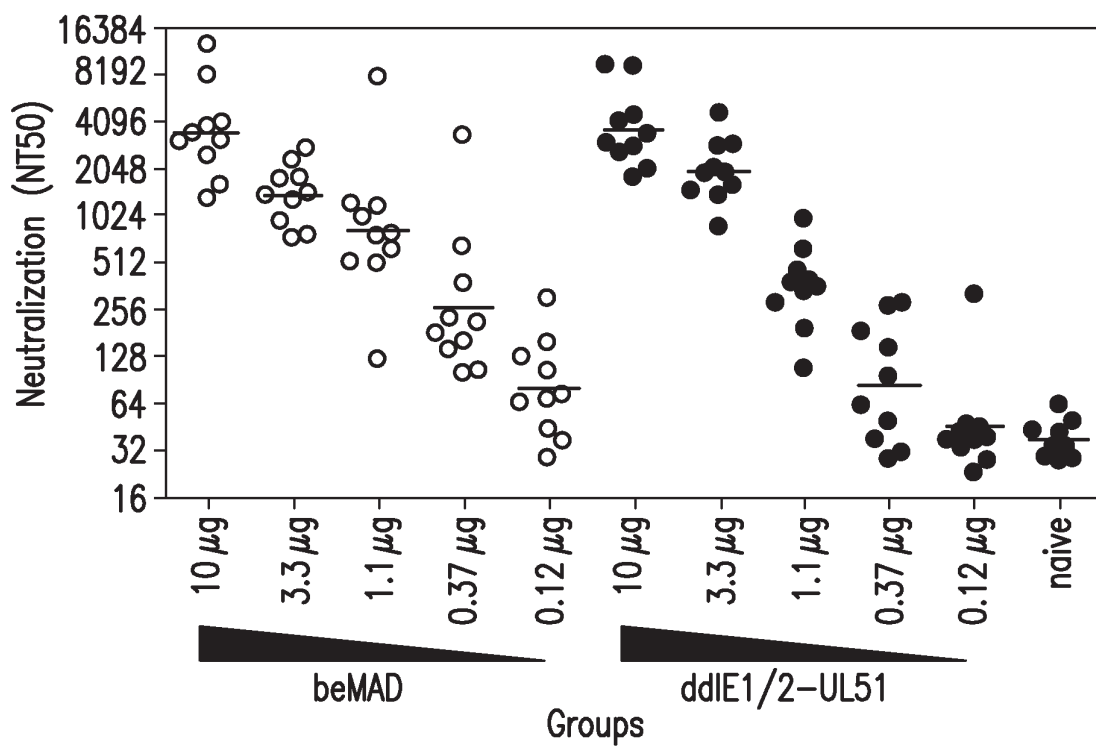


FIG.6A

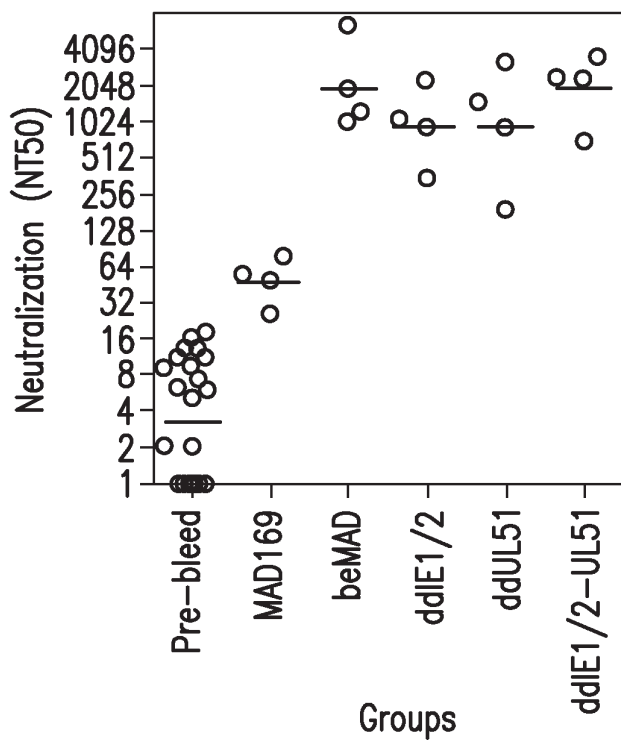


FIG.6B

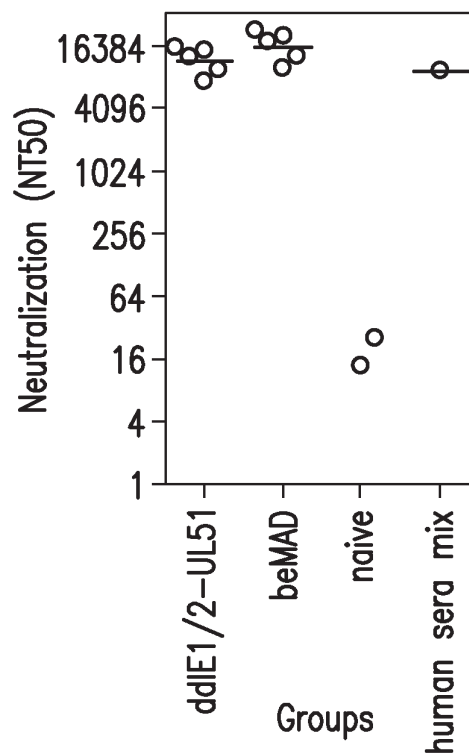


FIG.6C

8/18

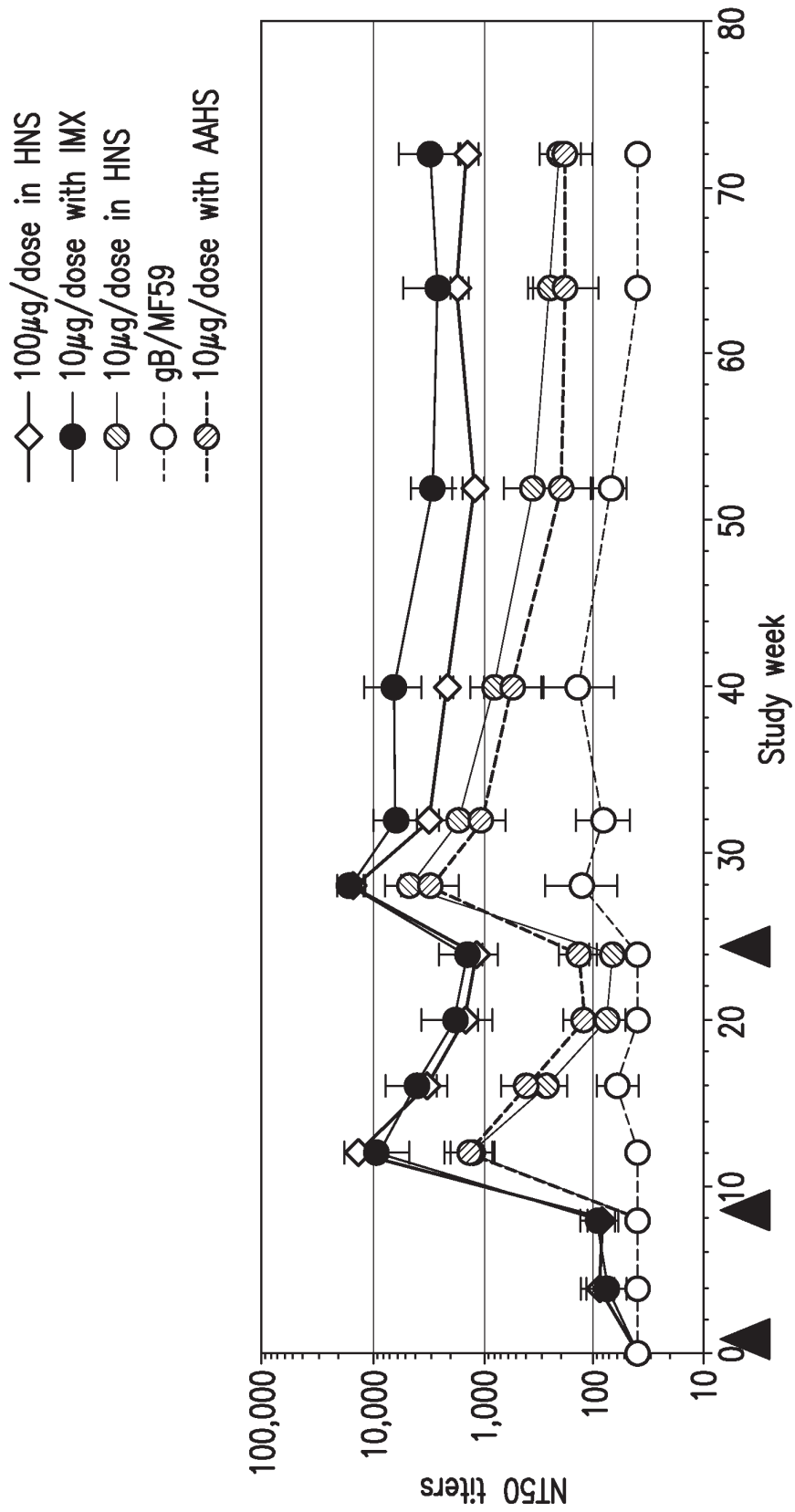


FIG.7

9/18

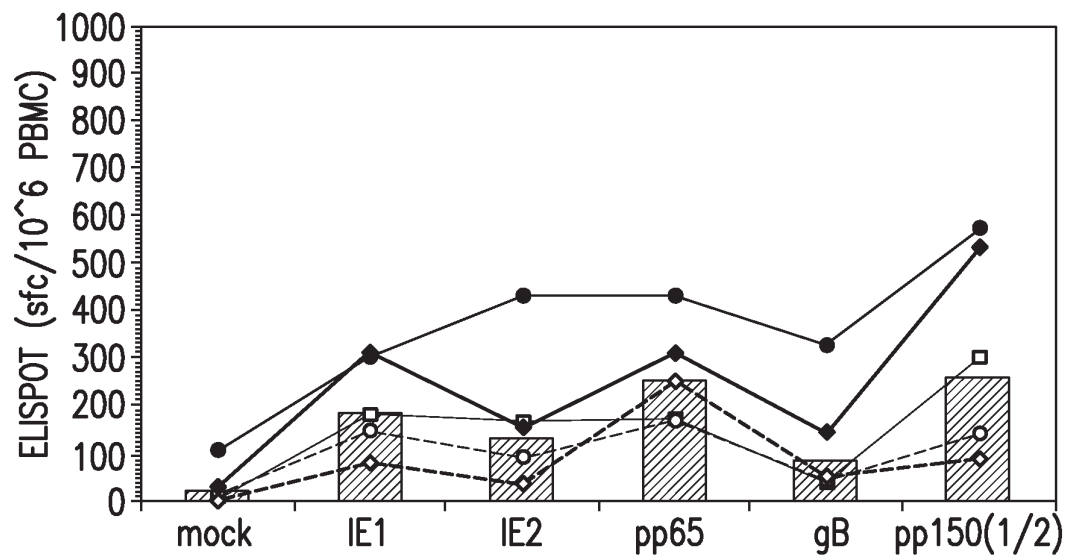


FIG.8A

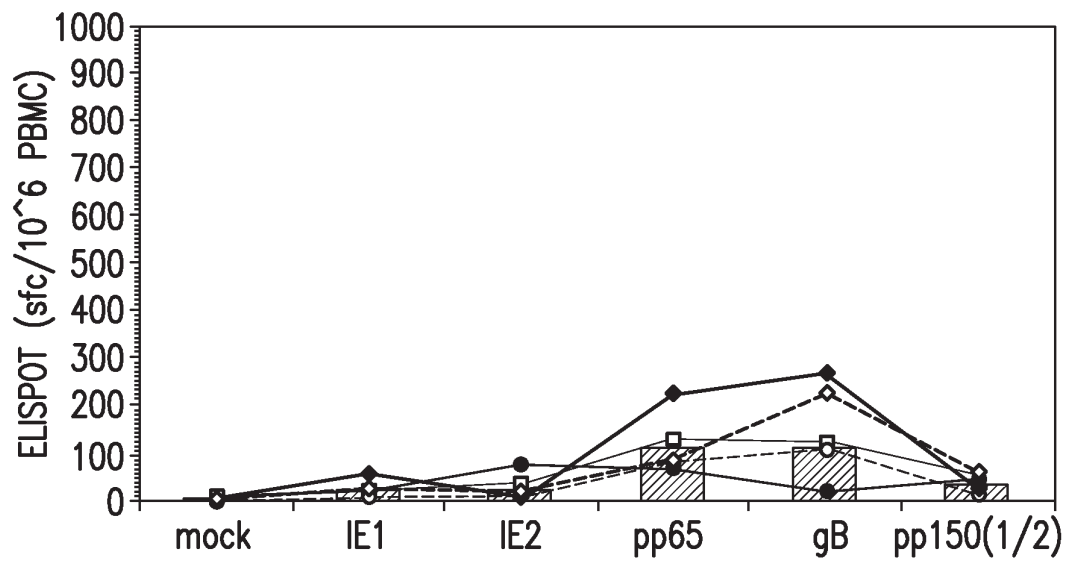


FIG.8B

10/18

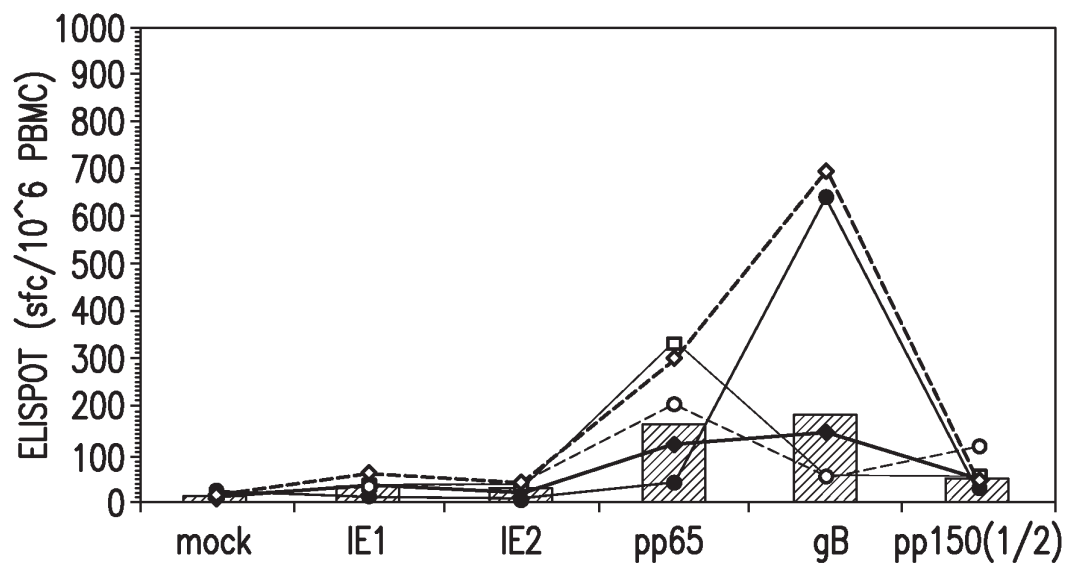


FIG.8C

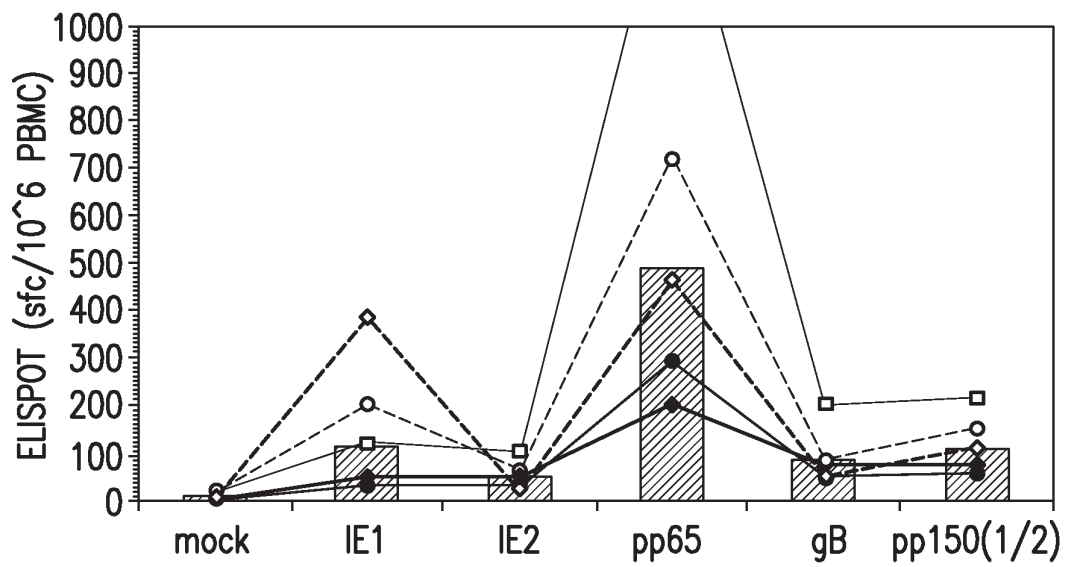


FIG.8D

11/18

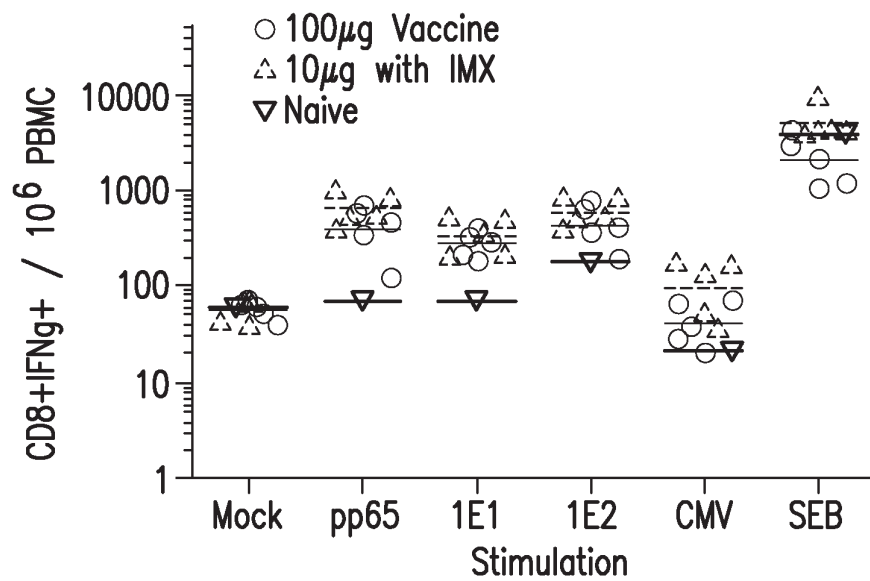


FIG.9A

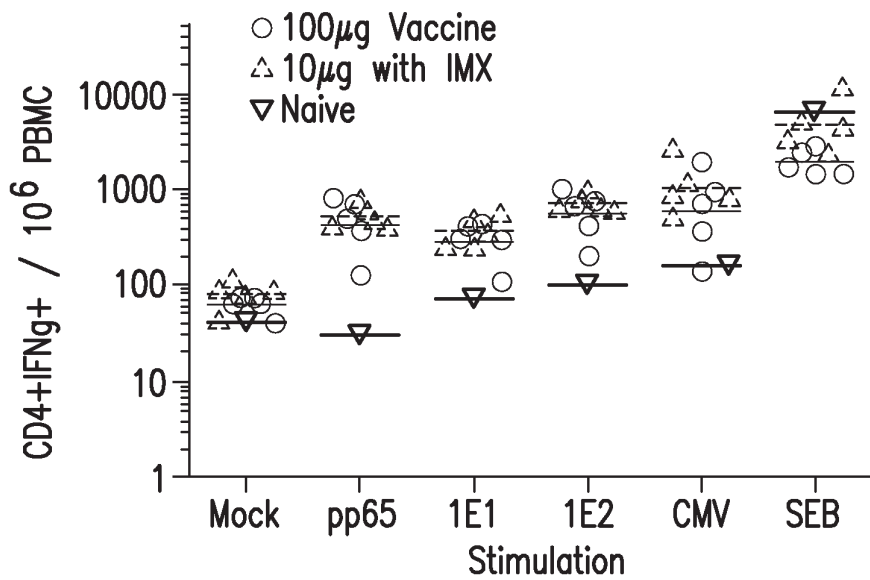


FIG.9B

12/18

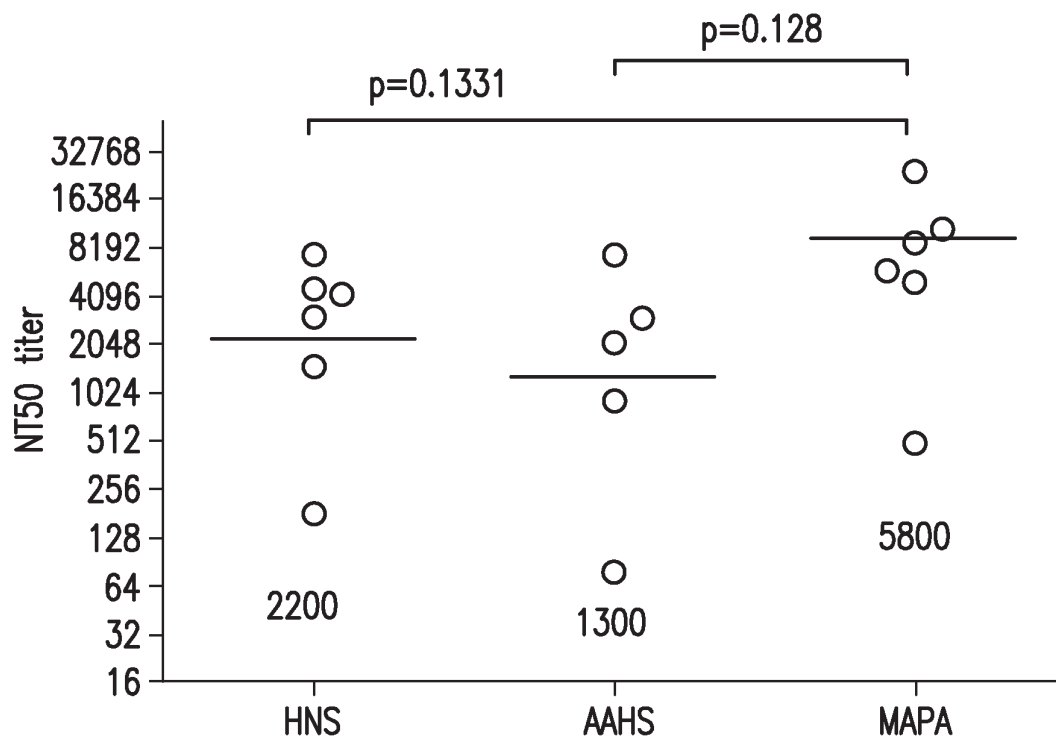


FIG.10

13/18

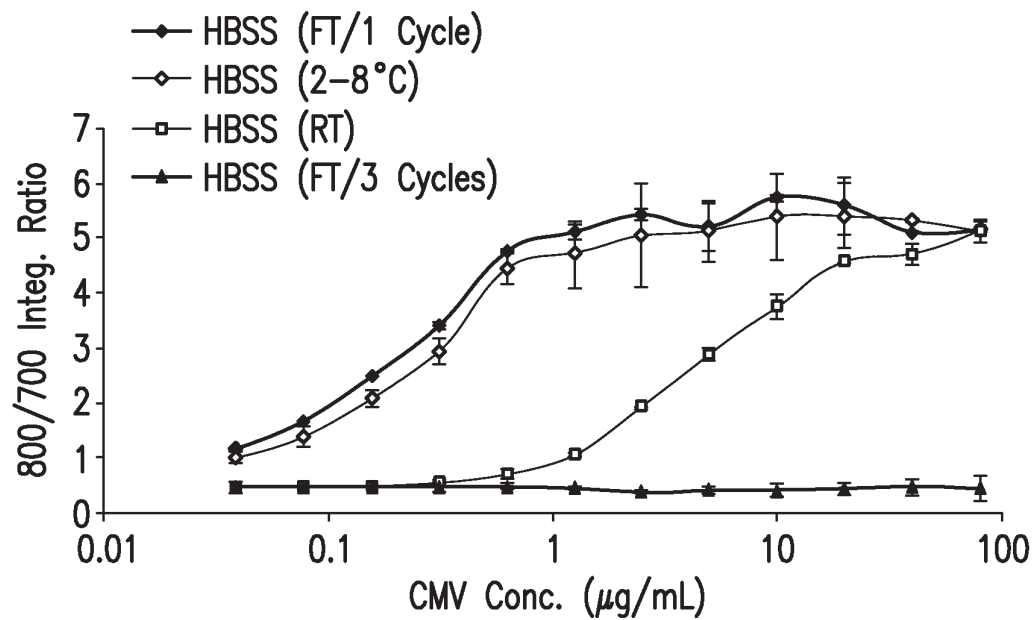


FIG.11A

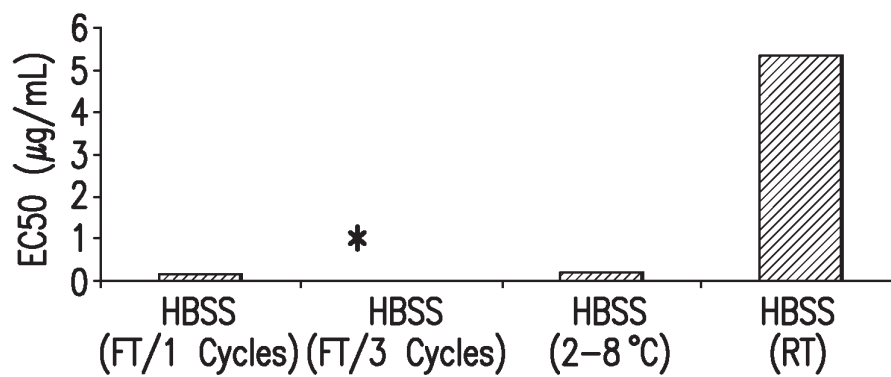


FIG.11B

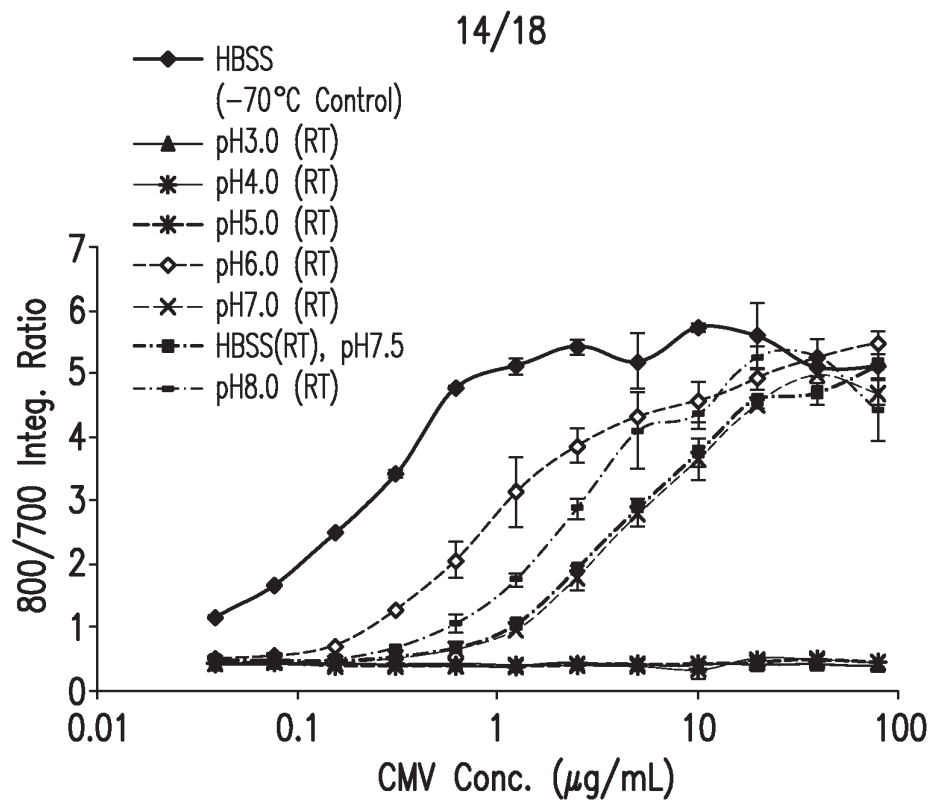


FIG.12A

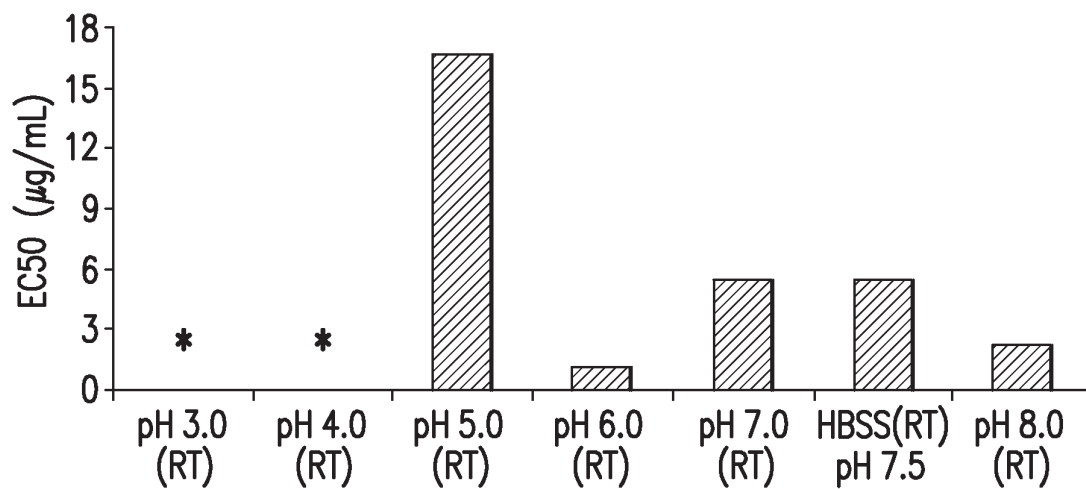


FIG.12B

15/18

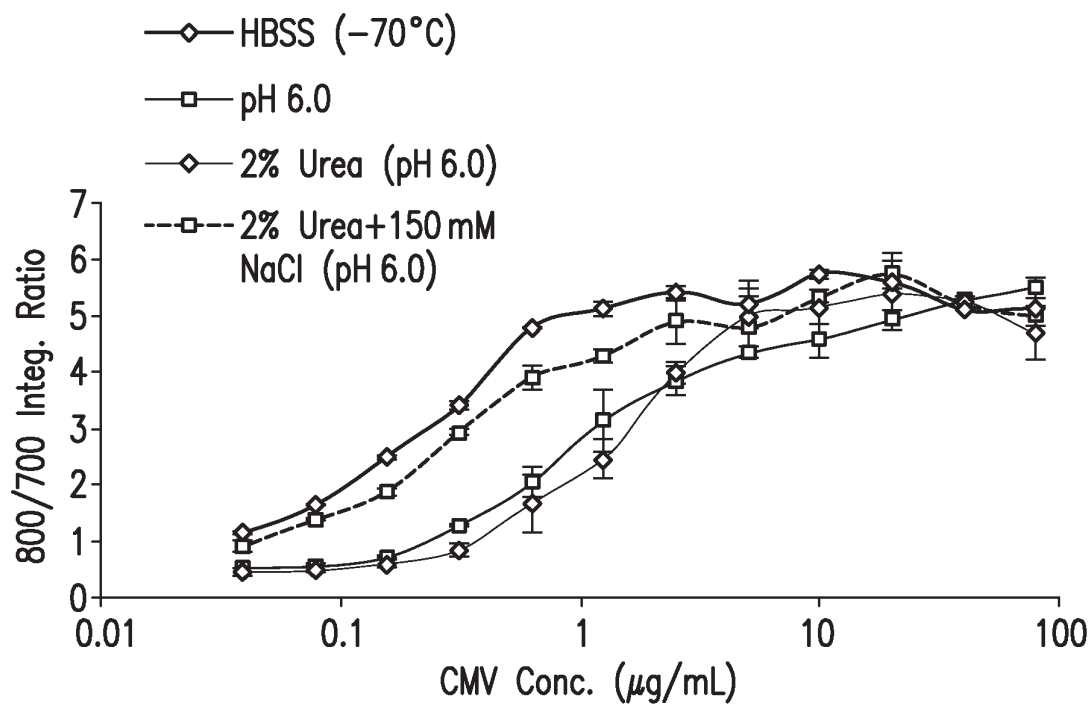


FIG.13A

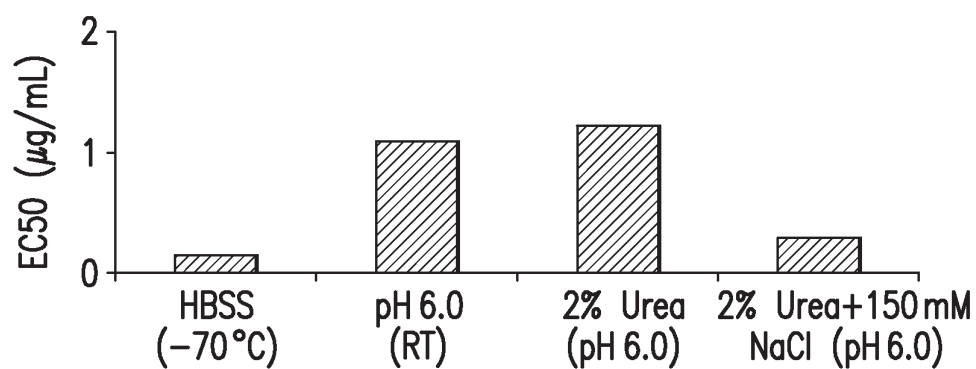


FIG.13B

16/18

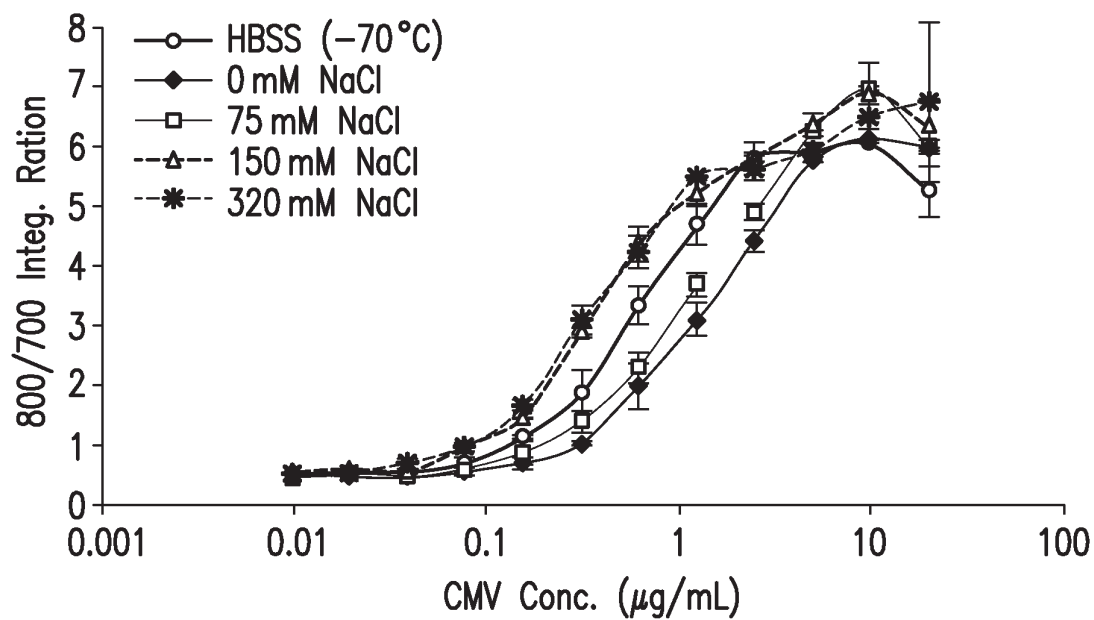


FIG.14A

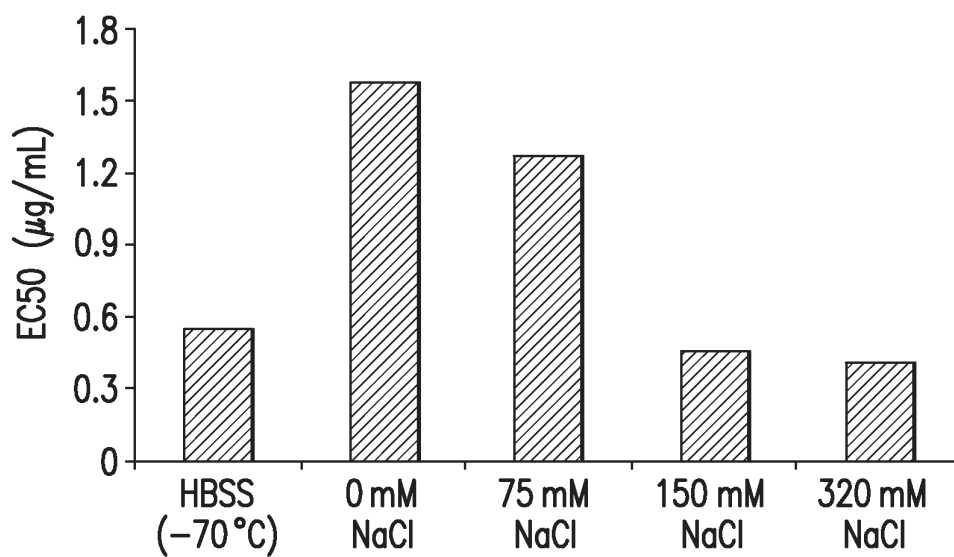


FIG.14B

17/18

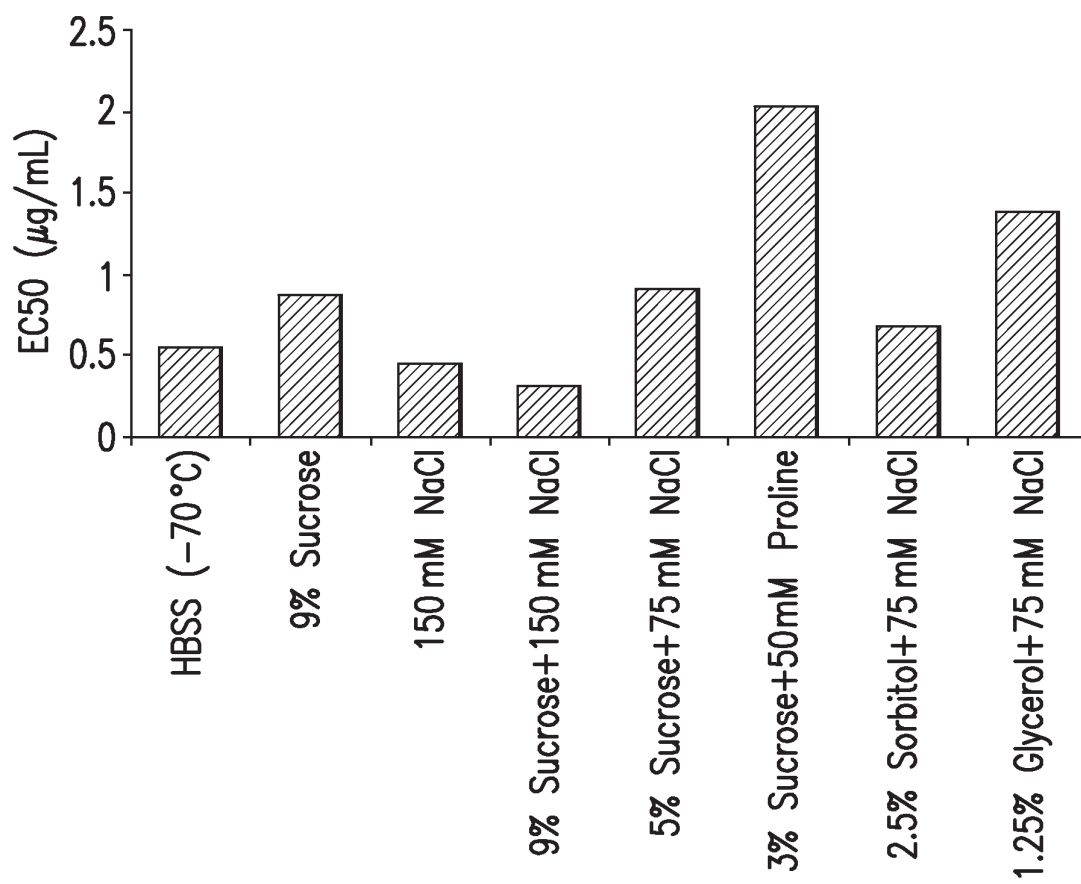


FIG. 15

18/18

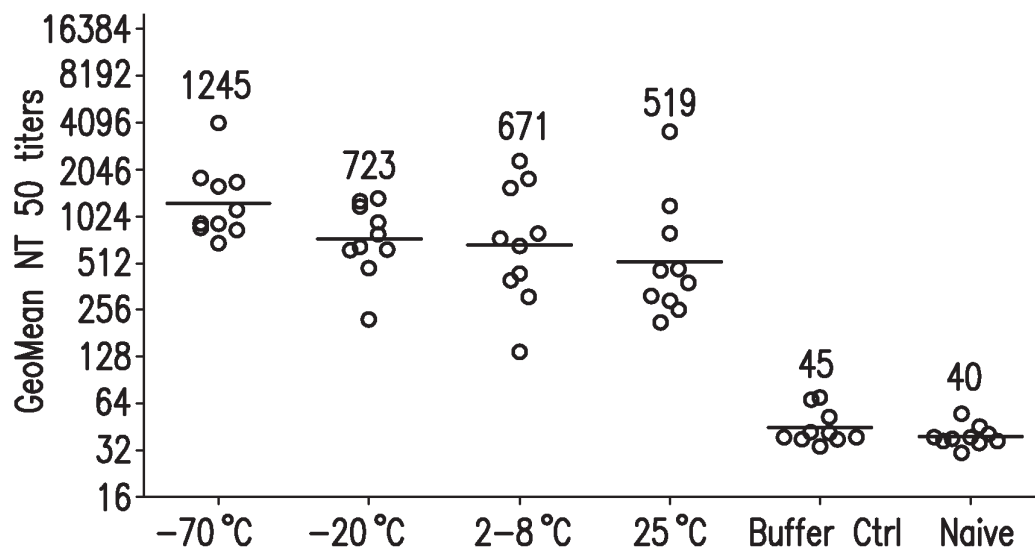


FIG. 16A

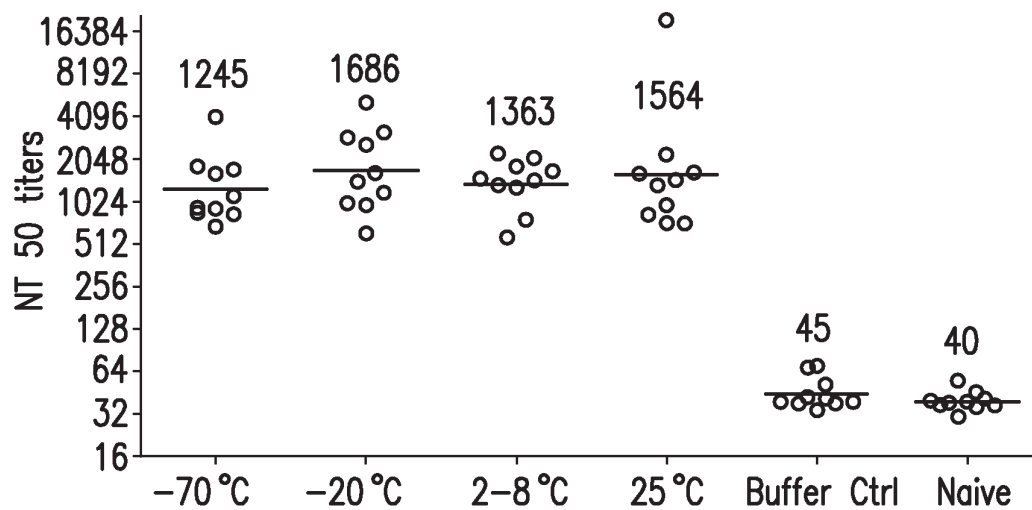


FIG. 16B

23109WOPCTSEQ

SEQUENCE LISTING

<110> Tong-Ming FU
Dai WANG
Muneeswara Babu MEDI

<120> CONDITIONAL REPLICATING CYTOMEGALOVIRUS
AS A VACCINE FOR CMV

<130> 23109-US-PCT

<150> 61/532,667

<151> 2011-09-09

<160> 14

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 1

```

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
 1      5      10      15
Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
 20      25      30
Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
 35      40      45
Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
 50      55      60
Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
 65      70      75      80
Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
 85      90      95
Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Glu Ser Ser Ala
 100     105     110
Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp Glu Gly Pro Ser Ser Lys
 115     120     125
Val Pro Arg Pro Glu Thr Pro Val Thr Lys Ala Thr Thr Phe Leu Gln
 130     135     140
Thr Met Leu Arg Lys Glu Val Asn Ser Gln Leu Ser Leu Gly Asp Pro
 145     150     155     160
Leu Phe Pro Glu Leu Ala Glu Glu Ser Leu Lys Thr Phe Glu Gln Val
 165     170     175
Thr Glu Asp Cys Asn Glu Asn Pro Glu Lys Asp Val Leu Ala Glu Leu
 180     185     190
Val Lys Gln Ile Lys Val Arg Val Asp Met Val Arg His Arg Ile Lys
 195     200     205
Glu His Met Leu Lys Lys Tyr Thr Gln Thr Glu Glu Lys Phe Thr Gly
 210     215     220
Ala Phe Asn Met Met Gly Gly Cys Leu Gln Asn Ala Leu Asp Ile Leu
 225     230     235     240
Asp Lys Val His Glu Pro Phe Glu Glu Met Lys Cys Ile Gly Leu Thr
 245     250     255
Met Gln Ser Met Tyr Glu Asn Tyr Ile Val Pro Glu Asp Lys Arg Glu
 260     265     270
Met Trp Met Ala Cys Ile Lys Glu Leu His Asp Val Ser Lys Gly Ala

```

23109WOPCTSEQ

Ala	Asn	275	Lys	Leu	Gly	Gly	Ala	280	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	285	Arg	Ala	Lys	Lys
Asp	Glu	290	Leu	Arg	Arg	Lys	Met	295	Met	Tyr	Met	Cys	Tyr	300	Arg	Asn	Ile	Glu
305	Phe	Phe	Thr	Lys	Asn	Ser	Ala	310	Phe	Pro	Lys	Thr	Thr	315	Asn	Gly	Cys	Ser
Gln	Ala	Met	Ala	Ala	Leu	Gln	Asn	325	Leu	Pro	Gln	Cys	Ser	330	Pro	Asp	Glu	
Ile	Met	Ala	Tyr	Ala	Gln	Lys	Ile	340	Phe	Lys	Ile	Leu	Asp	345	Glu	Glu	Arg	
Asp	Lys	355	Val	Leu	Thr	His	Ile	360	Asp	His	Ile	Phe	Met	365	Asp	Ile	Leu	Thr
Thr	Cys	370	Val	Glu	Thr	Met	Cys	375	Asn	Glu	Tyr	Lys	Val	380	Thr	Ser	Asp	Ala
385	Cys	Met	Met	Thr	Met	Tyr	Gly	390	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	395	Ser	Glu	Phe	Cys
Arg	Val	Leu	Cys	Cys	Tyr	Val	Leu	405	Glu	Glu	Thr	Ser	Val	410	Met	Leu	Ala	
Lys	Arg	Pro	Leu	Ile	Thr	Lys	Pro	420	Glu	Val	Ile	Ser	Val	425	Met	Lys	Arg	
Arg	Ile	Glu	Glu	Ile	Cys	Met	Lys	435	Val	Phe	Ala	Gln	Tyr	440	Ile	Leu	Gly	
Ala	Asp	Pro	Leu	Arg	Val	Cys	Ser	445	Pro	Ser	Val	Asp	Asp	450	Leu	Arg	Ala	
465	Ile	Ala	Glu	Glu	Ser	Asp	Glu	460	Glu	Glu	Ala	Ile	Val	475	Ala	Tyr	Thr	Leu
Ala	Thr	Ala	Gly	Val	Ser	Ser	Ser	485	Asp	Ser	Leu	Val	Ser	490	Pro	Pro	Glu	
Ser	Pro	Val	Pro	Ala	Thr	Ile	Pro	500	Leu	Ser	Ser	Val	Ile	505	Val	Ala	Glu	
Asn	Ser	515	Asp	Gln	Glu	Glu	Ser	520	Glu	Gln	Ser	Asp	Glu	525	Glu	Glu	Glu	Glu
Gly	Ala	Gln	Glu	Glu	Arg	Glu	Asp	535	Thr	Val	Ser	Val	Lys	540	Ser	Glu	Pro	
545	Val	Ser	Glu	Ile	Glu	Glu	Val	550	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	555	Asp	Gly	Ala	
Glu	Glu	Pro	Thr	Ala	Ser	Gly	Gly	565	Lys	Ser	Thr	His	Pro	570	Met	Val	Thr	
Arg	Ser	Lys	Ala	Asp	Gln			580						585				
		595																

<210> 2
 <211> 2081
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

<400> 2
 atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
 cagacctgtg tgggtgcacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaaagt cgattcctcc 120
 cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180
 gaagaagggg ttgccccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240
 tatgcctatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 300
 gatgtggagc ttctaaaacc ggaagagtcc tctgccaaga gaaagatgga ccctgataat 360
 cctgacgagg gcccttcctc caagggtgcca cgggtacgtgt cggggtttgt gccccccctt 420
 tttttttaat aaaattgtat taatgttata tacatatctc ctgtatgtga cccatgtgct 480
 tatgactcta tttctcatgt gtttaggcc gagacacccg tgaccaaggc cacgacgttc 540
 ctgcagacta tgttgaggaa ggaggttaac agtcagctga gtctgggaga cccgctgttt 600
 ccagagttgg ccgaagaatc cctcaaaact tttgaacaag tgaccgagga ttgcaacgag 660

23109WOPCTSEQ

```

aacccccgaga aagatgtcct ggcagaactc ggtaagtctg ttgacatgta tgtgatgtat 720
actaacctgc atgggacgtg gatttacttg tgtatgtcag atagagtaaa gattaactct 780
tgcattgtgag cggggcatcg agatagcgat aaatgagtca ggaggacgga tacttatatg 840
tgtttgtatc ctccctctaca gtcaaacaga ttaagggttcg agtggacatg gtgcggcata 900
gaatcaagga gcacatgctg aaaaaatata cccagacgga agagaaattc actggcgcct 960
ttaatatgat gggaggatgt ttgcagaatg ccttagatat cttagataag gttcatgagc 1020
ctttcgagga gatgaagtgt attgggctaa ctatgcagag catgtatgag aactacattg 1080
tacctgagga taagcgggag atgtggatgg cttgtattaa ggagctgcat gatgtgagca 1140
agggcgccgc taacaagtgt ggggggtgcac tgcaggctaa ggcccgtgct aaaaaggatg 1200
aaacttaggag aaagatgatg tatatgtgct acaggaatat agagttcttt accaagaact 1260
cagccttccc taagaccacc aatggctgca gtcaggccat ggcggcactg cagaacttgc 1320
ctcagtgtct cctgatgag attatggctt atgcccagaa aatatttaag attttggatg 1380
aggagagaga caaggtgtct acgcacattg atcacatatt tatggatatc ctcactacat 1440
gtgtggaaac aatgtgtaat gagtacaagg tcactagtga cgcttgatg atgaccatgt 1500
acggggggcat ctctctctta agtgagttct gtcgggtgct gtgctgctat gtcttagatg 1560
agactagtgt gatgctggcc aagcggcctc tgataaccaa gcctgaggtt atcagtgtaa 1620
tgaagcgccg cattgaggag atctgcatga aggtctttgc ccagtacatt ctgggggccc 1680
atcctctgag agtctgctct cctagtgtgg atgacctacg ggccatcgcc gaggagtcat 1740
atgaggaaga ggctattgta gcctacactt tggccaccgc tgggtgtcagc tcctctgatt 1800
ctctggtgtc acccccagag tcccctgtac ccgcgactat ccctctgtcc tcagtaattg 1860
tggctgagaa cagtgatcag gaagaaagtg agcagagtga tgaggaagag gaggagggtg 1920
ctcaggagga gcgggaggac actgtgtctg tcaagtctga gccagtgtct gagatagagg 1980
aagttgcccc agaggaagag gaggatggtg ctgaggaacc caccgcctct ggaggcaaga 2040
gcacccaccc tatggtgact agaagcaagg ctgaccagta a 2081

```

<210> 3
 <211> 264
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

```

<400> 3
Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
 1          5          10          15
Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
 20          25          30
Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
 35          40          45
Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
 50          55          60
Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
 65          70          75          80
Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
 85          90          95
Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Ser Trp Ala Lys
 100          105          110
Gln Arg Val Pro Phe Leu Asp Asp Asp Gly Glu Glu Glu Asn Asp
 115          120          125
Val Gln Asp Asp Val Asp Ser Pro Val Pro Thr Arg Pro Leu Val Ile
 130          135          140
Asp Glu Asp Ala Glu Pro Ala Ala Gly Thr Ser Gly Gly Leu Glu Gly
 145          150          155          160
Gly Gly Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Gly His Ala Leu Pro Asp
 165          170          175
Leu Asp Asp Asp Leu Leu Leu Gln Phe Glu Pro Met Leu Pro Arg Val
 180          185          190
Tyr Asp Leu Leu Leu Pro Ser Leu Asp Ala Arg Leu Asn Phe Val Asn
 195          200          205
Ala Gly Gln Lys Tyr Ala Ala Phe Leu Lys Tyr Val His Gly Asp Cys
 210          215          220
Ala Thr Cys Ser His Gly Glu Ile Leu Arg Glu Lys Thr Gln Leu Leu

```

23109WOPCTSEQ

225		230		235		240
Thr	Ala	Ile	Val	Ser	Lys	Leu
				245		
Lys	Asp	Glu	Ser	Ala	Pro	Gly
			260			

<210> 4
 <211> 795
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

<400> 4
 atgggagtg aggtggaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
 cagacctgtg tgggtgacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaagt cgattcctcc 120
 cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180
 gaagaagggg ttgcccatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 240
 tatgcctatg gatgtgggag ttctaaaacc ggaatcctgg gctaagcagc ggggtgccgtt tctggacgat 360
 gatgtggagc agggaggaaa cgacgtgcag gatgacgtgg attctccggt gccgacgcga 420
 gacgcgcgct taaatttcgt gaacgcgggt cagaagtacg ccgccttcct caagtacgtg 600
 cacggcgact gcgcgacctg cagtcacgga gagatcctcc gtgagaagac gcaactatta 720
 acggcgatcg tcagcaagct catggacatt aacggaatcc tggagggaaa agacgagtcg 780
 gcgccgggta aataa 795

<210> 5
 <211> 775
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

<400> 5
 Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
 1 5 10 15
 Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
 20 25 30
 Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
 35 40 45
 Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
 50 55 60
 Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
 65 70 75 80
 Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
 85 90 95
 Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Asn Pro Ser Thr
 100 105 110
 His Val Ser Asn Gly Pro Thr Thr Pro Pro His Gly Pro His Thr
 115 120 125
 Thr Phe Leu Pro Pro Thr Ser Pro Ala Pro Ser Thr Ser Ser Val Ala
 130 135 140
 Ala Ala Thr Leu Cys Ser Pro Gln Arg Gln Ala Val Ser Arg Tyr Ser
 145 150 155 160
 Gly Trp Ser Thr Glu Tyr Thr Gln Trp His Ser Asp Leu Thr Thr Glu
 165 170 175
 Leu Leu Trp His Ala His Pro Arg Gln Val Pro Met Asp Glu Ala Leu

23109WOPCTSEQ

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

23109WOPCTSEQ

Asn	Glu	Ala	Val	Leu	Phe	Gly	Arg	Leu	His	Pro	His	His	Val	Gln	Glu
690						695				700					
Val	Lys	Leu	Ala	Ile	Cys	His	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Arg	Leu	Pro
705					710					715					720
Arg	Arg	Val	Trp	Leu	Cys	Ile	Thr	Leu	Phe	Lys	Ala	Phe	Gln	Ile	Thr
				725					730					735	
Lys	Arg	Thr	Tyr	Lys	Gly	Lys	Val	His	Leu	Ala	Asp	Phe	Met	Arg	Asp
			740					745					750		
Phe	Thr	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Cys	Asp	Ile	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Thr
		755					760					765			
Tyr	Val	Ile	Asp	Lys	Tyr	Val									
770						775									

<210> 6

<211> 2328

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 6

atgggagtg	aggtggaaac	catctcccca	ggagacgggc	gcaccttccc	caagcgcggc	60
cagacctgtg	tgggtgacta	caccgggatg	cttgaagatg	gaaagaaagt	cgattcctcc	120
cgggacagaa	acaagccctt	taagtttatg	ctaggcaagc	aggaggtgat	ccgaggctgg	180
gaagaagggg	ttgcccagat	gagtggtggg	cagagagcca	aactgactat	atctccagat	240
tatgcctatg	gtgccactgg	gcacccaggc	atcatcccac	cacatgccac	tctcgtcttc	300
gatgtggagc	ttctaaaacc	ggaaaatccg	agtacccacg	tgagcagtaa	cggcccaacg	360
actccccctc	acggggccca	caccacgttt	cttcccccca	ccagcccggc	cccgtccacc	420
agctccgtcg	ccgccgctac	cttgtgcagt	ccgcaacgac	aggccgtttc	gcgttacagc	480
ggctggagca	ccgagtacac	ccagtggcac	tcggacttga	caactgagct	gctatggcac	540
gcgcaccggc	gtcaagtacc	tatggacgaa	gcgctggccg	ccgcggcggc	cgcttcatac	600
caggtaaatc	ctcaacaccc	cgccaaccgt	taccgtcatt	acgaattcca	gacgctcagc	660
ctcggcacct	cggaggtaga	cgaactgctc	aactgttggt	cggagaagaa	cacgtgcggc	720
ggcacgcaat	ccaccgtact	caccaatgcg	accaacacca	ctagctgagg	cggagccgtc	780
gccggcagta	gcaacgtagg	acccgccggc	gcttcggccg	cctgcgacct	agatgcagaa	840
ctggccggcc	tcgaaacctc	ggcggccgac	tttgaacaac	tgccgcgact	gtgcgcggcg	900
ctggccatcg	acacgcgctg	taacctatgc	gccatcatca	gcatctgcct	caaacaggac	960
tgcgaccaga	gctggctcct	cgagtacagc	ttgtgtgtct	tcaaatgcag	ttacgcgccc	1020
cgtgcggcgc	tcagcacgct	catcatcatg	tcgagttta	cgcatctgct	gcagcagcac	1080
ttttccgatc	tgcgcatcga	cgacctgttc	cgacaccacg	ttctcacggg	cttcgatttc	1140
cacctgcact	ttttcatcaa	tcgttgcttt	gaaaaacaag	tgggcgacgc	ggttgataac	1200
gagaattgtc	acctgaacca	tctggccgtg	gtgcgggcca	tggtcatggg	tgaagacacg	1260
gtgcctttaca	acaagcctcg	gcgccaaccg	caacagaagc	aaaaaaaaca	cccttatcac	1320
gtcgaagtgc	cgcaagaact	gatcgacaac	tttctagaac	acagctcacc	tagccgcgac	1380
cgcttcgtgc	agctgctttt	ctatatgtgg	gccggcaccg	gcgtcatgag	caccacgcca	1440
ctcacggaac	tcacgcacac	taagttcgcg	cgactagacg	cgttatccac	ggcctcggaa	1500
agagaagacg	caaggatgat	gatagaagaa	gaggaggatg	aagaaggagg	agaaaaagga	1560
ggagacgatc	cgggccgtca	caacggcggt	ggcaccagcg	gggggttcag	cgagagcacg	1620
ctaaaaaaaa	acgtgggtcc	catttaccta	tgtcccgtac	ccgctttttt	taccaagaac	1680
caaaccagta	ccgtgtgtct	gctgtgcgaa	ctcatggcct	gctcctatta	cgataacgtc	1740
gtcctgcgcg	agctgtaccg	ccgcgtcgtc	tcgtattgtc	agaacaatgt	gaagatgggtg	1800
gaccgcattc	agctggtatt	ggccgatctg	ttgcgcgaat	gcacgtcgcc	gctcggcgcg	1860
gcacacgagg	acgtggcgcg	ctgtggactc	gaagcaccga	cctcgcccgg	aggcgactcg	1920
gactaccacg	gctcgagcgg	cgctcgacgc	gcactggcgc	gacccgaccc	gggtattttgc	1980
cacgtcctgc	gtcaggcagg	cgctcacggc	atctacaagc	actttttctg	cgacccgcag	2040
tgccgcggca	acatccgcgt	caccaacgag	gccgtgctct	tcggacgcct	gcacccccac	2100
cacgtccagg	aggtgaaact	ggccatctgt	cacgacaatt	actatataag	tcgacttccg	2160
cgacgtgtgt	ggctctgcat	cacactcttc	aaggcctttc	agattacaaa	acgcacctac	2220
aaaggcaaa	tgcacctggc	ggactttatg	cgcgatttca	cgagctgtgt	ggagagttgc	2280
gacatcaagc	tgggtgaaac	cacgtacgtg	atagacaagt	atgtctag		2328

23109WOPCTSEQ

<210> 7

<211> 402

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 7

```

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
 1      5      10      15
Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
 20      25      30
Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
 35      40      45
Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
 50      55      60
Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
 65      70      75      80
Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
 85      90      95
Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu Met Ala Arg Asp
100      105      110
Glu Glu Asn Pro Ala Val Pro Arg Val Arg Thr Gly Lys Phe Ser Phe
115      120      125
Thr Cys Ala Asn His Leu Ile Leu Gln Ile Ser Glu Lys Met Ser Arg
130      135      140
Gly Gln Pro Leu Ser Ser Leu Arg Leu Glu Glu Leu Lys Ile Val Arg
145      150      155      160
Leu Ile Cys Val Leu Leu Phe His Arg Gly Leu Glu Thr Leu Leu Leu
165      170      175
Arg Glu Thr Met Asn Asn Leu Gly Val Ser Asp His Ala Val Leu Ser
180      185      190
Arg Lys Thr Pro Gln Pro Tyr Trp Pro His Leu Tyr Arg Glu Leu Arg
195      200      205
Gln Ala Phe Pro Gly Leu Asp Phe Glu Ala Ala Val Phe Asp Glu Thr
210      215      220
Arg Ala Ala Arg Leu Ser Gln Arg Leu Cys His Pro Arg Leu Ser Gly
225      230      235      240
Gly Leu Leu Thr Arg Phe Val Gln Arg His Thr Gly Leu Pro Val Val
245      250      255
Phe Pro Glu Asp Leu Ala Arg Asn Gly Asn Ile Leu Phe Ser Leu Gly
260      265      270
Thr Leu Tyr Gly His Arg Leu Phe Arg Leu Ala Ala Phe Phe Thr Arg
275      280      285
His Trp Gly Ala Glu Ala Tyr Glu Pro Leu Ile Arg Ile Ile Cys Gln
290      295      300
Lys Met Trp Tyr Phe Tyr Leu Ile Gly Thr Gly Lys Met Arg Ile Thr
305      310      315      320
Pro Asp Ala Phe Glu Ile Gln Arg Ser Arg His Glu Thr Gly Ile Phe
325      330      335
Thr Phe Ile Met Glu Asp Tyr Arg Thr Phe Ala Gly Thr Leu Ser Arg
340      345      350
His Pro His Arg Pro His Pro Gln Gln Gln Gln His His His Pro Gly
355      360      365
Pro Pro His Pro Pro Leu Ser His Pro Ala Ser Ser Cys Leu Ser Pro
370      375      380
Glu Ala Val Leu Ala Ala Arg Ala Leu His Met Pro Thr Leu Ala Asn
385      390      395      400
Asp Val

```

23109WOPCTSEQ

<210> 8
 <211> 1209
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

<400> 8
 atggggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60
 cagacctgtg tgggtgacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaagt cgattcctcc 120
 cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggatgat ccgaggctgg 180
 gaagaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240
 tatgcctatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 300
 gatgtggagc ttctaaaacc ggaaatggcc cgcgacgaag agaaccgccg cgtcccgcg 360
 gtccgcacgg gcaaattctc ctttacttgc gccaatcatc taatattaca gattagcgag 420
 aagatgtcgc gcggacagcc gctgagctcg ctgcgtttgg aagaactcaa gatcgtacgc 480
 ctcatctgcg tcttcctctt tcaccgcggt ctcgaaacgc tgctactgcg cgaaaccatg 540
 aacaacctgg gtgtctcgga ccacgccgtg cttagtcgca agacgccgca accctactgg 600
 cctcatctgt accgcgaact gcgccaggcc ttcccggggc tggactttga ggcggccgtg 660
 ttcgatgaaa cgcgcgccgc ccgtctcagc cagcgccgtg gtcacccgcg cttgagcggc 720
 ggactgctga cgcgctttgt gcagcgccac accggcctgc cggtcgtttt ccccgaagac 780
 ctggcgcgca acggcaacat cctcttctcc ctaggcacgc tctacggaca ccgcttgttt 840
 cgtctggcgg ccttcttcac gcgccactgg ggtgccgaag cgtacgaacc cttgattcgc 900
 atcatctgtc aaaaaatgtg gtacttttat ctcatcggca ccggcaagat gcgcattacc 960
 cccgacgcct tcgagatcca gcggagtcga cacgagacgg gcatttttac ttttattatg 1020
 gaagattaca gaacgttcgc cggcacgctg tcccggcacc cgcaccgtcc gcacccacaa 1080
 cagcagcagc accaccaccc cgggtccccc catcctcctc tttctcacc tgccctcgcc 1140
 tgtctcagcc cagaggccgt actggccgcc cgcgcccttc atatgccgac gctgggctaac 1200
 gacgtgtga 1209

<210> 9
 <211> 693
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Chemically Synthesized

<400> 9
 Met Pro Arg Val Asp Pro Asn Leu Arg Asn Arg Ala Arg Arg Pro Arg
 1 5 10 15
 Ala Arg Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Ser Asn Ser Ser Arg His
 20 25 30
 Ser Gly Lys Cys Arg Arg Gln Arg Arg Ala Leu Ser Ala Pro Pro Leu
 35 40 45
 Thr Phe Leu Ala Thr Thr Thr Thr Thr Met Met Gly Val Ala Ser
 50 55 60
 Thr Asp Asp Asp Ser Leu Leu Lys Thr Pro Asp Glu Leu Asp Lys
 65 70 75 80
 Tyr Ser Gly Ser Pro Gln Thr Ile Leu Thr Leu Thr Asp Lys His Asp
 85 90 95
 Ile Arg Gln Pro Arg Val His Arg Gly Thr Tyr His Leu Ile Gln Leu
 100 105 110
 His Leu Asp Leu Arg Pro Glu Glu Leu Arg Asp Pro Phe Gln Ile Leu
 115 120 125
 Leu Ser Thr Pro Leu Gln Leu Gly Glu Ala Asn Asp Glu Ser Gln Thr
 130 135 140
 Ala Pro Ala Thr Leu Gln Glu Glu Glu Thr Ala Ala Ser His Glu Pro
 145 150 155 160
 Glu Lys Lys Lys Glu Lys Gln Glu Lys Lys Glu Glu Asp Glu Asp Asp
 165 170 175
 Arg Asn Asp Asp Arg Glu Arg Gly Ile Leu Cys Val Val Ser Asn Glu

23109WOPCTSEQ

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

23109WOPCTSEQ

Leu Leu Glu Leu Glu
690

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Chemically Synthesized

<400> 10
Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
1 5 10 15
Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
20 25 30
Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
35 40 45
Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
50 55 60
Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr
65 70 75 80
Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
85 90 95
Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Lys Glu
100 105

<210> 11
<211> 2082
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Chemically Synthesized

<400> 11
atgccacgcg tcgaccccaa ccttcggaat cgggcccgcg ggccacgagc cagacgaggc 60
ggcggcggtg gcgttggcag caatagcagc cgacacagcg gaaaatgccg ccgccaacgc 120
cgagctctgt cggcgccgcc gctcactttc ctgccacca ctaccaccac gaccatgatg 180
ggcgctcgcca gtaccgacga cgacagtctc ctctgaaaa cgccggacga gctggacaag 240
tacagcggtc cgccgcagac catcctcaca ctgacggata aacacgacat ccgtcagcct 300
cgggtgcacc gcggcaccta ccatctgata cagttgcacc tcgacctcg acccgaagaa 360
ttgctggatc ccttcagat tctgctctct acgctgctgc aattggggga agcgaacgac 420
gagtctcaaa ccgccccgc gacgttgcaa gaagaagaaa cggcggttc ccacgagccc 480
gagaaaaaaa aggaaaaaca agagaagaaa gaagaggacg aggatgaccg caacgacgat 540
cgtgaacgcg gcattctatg cgtggtctct aacgaggatt ctgacgtgcg cccggccttc 600
tctctctttc ccgcacgccc aggtcgcat atcctgcgct cggttaattga ccaacaactg 660
acgcgcattg ccatcgtcg cctatcactc aatctcttcg cgctccgtat catcacgccg 720
ctgttgaaac ggctaccgct acgacgtaaa gccgcgcata acacggcggt acacgactgt 780
ctggcgctgc atctgccaga actcacgttc gagccgacgc tggatataaa caacgtaacg 840
gagaacgcgg cttccgtcgc tgataccgcg gaatcaacgg acgcggatct gacgcccacg 900
ctgacggtgc gcgtacgaca cgcgctgtgc tggcatcgag tggaaaggcg catctcgggg 960
ccgcgtggac tcaccagccg tatctcggcg cgctctcgg aaaccacggc caagacattg 1020
ggacctccg tctttggacg attggagcta gaccggaacg aatcaccgcc ggacctgacg 1080
ctgtcgtcac tcacgctata ccaagacggc atattacgtt tcaacgtgac ctgacgaccg 1140
accgaggcgc cagccgaccc agtggcggtt cgctcggcg tgcgacgca aacggtgcga 1200
cgacctttct tttcgacgc gccactgcct tactttgtac cgccacgctc cggcgcgcg 1260
gacgagggac tggagggtgc cgtcccttac gaattgacgc tgaagaactc gcacacgta 1320
cgtatctacc gccgctttta cgggccttat ctgggtgttt ttgtaccaca caaccgtcag 1380
ggactcaaaa tgcccgttac ggtctggcta ccgcgctcct ggttggaatt aaccgtactg 1440
gtgagcgacg agaacggcgc cacgttccca cgggacgcgc tcctggggcg cctctatattt 1500

23109WOPCTSEQ

```

atctcgtcaa agcatacgtc gaatcgggggt tgcctgtcag caatgacgca ccaagtcaaa 1560
tccacgctac actcgcggtc cacatcccat tcgccgtcgc aacagcagct ctcggtgctg 1620
ggcgcttcca tcgcgctgga ggacctgctg cccatgcgac tggcgctccc ggagacggaa 1680
ccgcaagact gtaagcttac ggaaaaatacg acagagaaga cgagtcctgt cacttttagcc 1740
atggctctgcg gcgatctcgg agtgcagggtg gaaaccatct ccccaggaga cgggcgcacc 1800
ttccccaagc gcggccagac ctgcgtggtg cactacaccg ggatgcttgg agatggaaaag 1860
aaagttgact cctcccggga cagaaacaag ccctttaagt ttatgctagg caagcaggag 1920
gtgatccgag gctgggaaga aggggttgcc cagatgagtg tgggtcaggg agccaaactg 1980
actatatctc cagattatgc ctatggtgcc actgggcacc caggcatcat cccaccacat 2040
gccactctcg tcttcgatgt ggagcttcta gaactggaat aa 2082

```

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 12

```

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
 1          5          10          15
Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
          20          25          30
Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
          35          40          45
Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
          50          55          60
Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr
65          70          75          80
Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
          85          90          95
Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Pro Glu
          100          105

```

<210> 13

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 13

```

ggagtgcagg tggaaccat ctcccagga gacgggcgca ccttcccaa gcgcggccag 60
acctgtgtgg tgcactacac cgggatgctt gaagatggaa agaaagtcga ttctcccgg 120
gacagaaaaca agccctttaa gtttatgcta ggcaagcagg aggtgatccg aggctgggaa 180
gaaggggttg cccagatgag tgtgggtcag agagccaaac tgactatatc tccagattat 240
gcctatggtg cactgggca cccaggcatc atcccaccac atgccactct cgtcttcgat 300
gtggagcttc taaaaccgga a

```

<210> 14

<211> 230966

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Chemically Synthesized

<400> 14

```

gggccgcgtg gtgggtcctc gaggggcggg ggggtgtttt tagcgggggg gtgaaacttg 60
gagttgcgtg tgtggacggc gactagttgc gtgtggtgcg gaggacggcg acggcgaata 120

```

23109WOPCTSEQ

aaagcgacgt	gcgggcgcgca	cggcgaaaaa	aagacgcgtg	tctgtgtctg	tgtgattccc	180
cggggaaaaa	aggaagtccc	cgggggacgg	cagcatgggt	ccctggggac	acacgaaaaa	240
caacgcccgg	gggcgagggg	cgacggccct	ggggaccgcy	ggggaaataa	cggccgcgag	300
gccacacact	cgttcctgcy	aagccgcaca	ccccgaggcc	gcgcacaccg	ccgacacacc	360
ccgccaccac	accccgcgcy	cacacccgcc	acacgcccgc	gacacaccgc	gcacgacaca	420
cccggcacac	gcccgcgaca	caccctgaca	caccctgcca	acacaccccc	gacacaccca	480
acacacgccc	gcgacacacc	cggcacacac	ccacccggcc	gcgccccgac	acacccaaaa	540
caccgcccgt	gcggggccgc	gtggtgggtc	ctcgagggag	tggtgagggc	cgtaagcgtg	600
ttgtgtccga	cgctgcctgc	gcactgccgg	tgctgtgtct	cccacgggtat	ttgttgtcgg	660
caccgggctt	cgggacgggt	tttcggcgcy	ctgcccgtgc	gttccacggg	ccttgccgtg	720
gtcgtttcgg	cgctgcgctt	gtcgggggtt	ttcgagcggt	ctggccgccc	gcgatgccgg	780
ggtgtgtcgg	agacgggggg	tgctgcgggac	ggtgttgggg	ccggggacgg	gggttgcgct	840
ggggccgggg	ctgttcgcgc	cgcgtagggg	aggttacgtt	ggggacgggg	acagtttgcg	900
gcgcggacca	gggaacccac	ctcacctatt	taacctccac	ccactacaac	acacacatgc	960
cgcacaatca	tgccagccac	agacacaaac	agcaccacac	ccacgcccgt	tcacccagac	1020
gcccacacac	cgttaccctt	acaccacagc	aacacacaa	cgcatgtcca	aacctcggac	1080
aaacacgccc	acgaagaaca	ccgcacacag	atggagctcg	acgccgcaga	ctacgctgct	1140
tgccgcacag	cccgcacaac	cctctacgat	caaacacaa	ccctactact	cgcatacccc	1200
aacaccaacc	cacaggacag	cgctcathtt	cccacagaga	atcaacatca	actcacgcat	1260
ccacttcaca	acattggcga	gggcgagca	ctcggctacc	ccgtcccccg	cgcggaatat	1320
cgcgcggcgg	gtggcgactg	ggccgacagc	gcaagcgact	ttgacgcccga	ctgctgggtc	1380
atgtggggac	gcttcggaac	catgggcccgc	caacctgtcg	tcaccttact	gttggcgcg	1440
caacgcgacg	gcctcgctga	ctggaacgtc	gtacgctgcc	gcggcacagg	ctttcgcgca	1500
cacgattccg	aggacggcgt	ctctgtctgg	cgtcagcacc	tggttttttt	actcggaggc	1560
cacggccgcc	gtgtacagtt	agaacgtcca	tccgcgggag	aagcccaagc	tcgaggccct	1620
ttgccacgca	tccgatctac	ccccatctcc	acatctccac	gtcggaaacc	gccgcacccc	1680
ggcacatcca	cgcatcgca	ccaccacac	gcttcgcctc	ggtcagatca	cacgcttttt	1740
cctgtcccat	ctacaccctc	agccacgggt	cacaatcccc	gaaactacgc	cgtccaactt	1800
cacgccgaaa	cgacccgcac	atggcgctgg	gcacaacgcg	gtgaacgtgg	cgctgggatg	1860
ccggccgaga	catttacgtg	tccaaaggat	aaacgtccct	ggtagacggg	gtagggggat	1920
ctaccagccc	agggatcgcg	tctttcgccc	ccacgctgct	tcaccgatat	ccaataaacc	1980
catcccctcg	ccacgacgtc	tccgcgtatc	ttttagcctc	caagaatccg	tccccacgct	2040
cacccatccc	gagcattcca	cacgccataa	caaaccacgg	acacgacaaa	tgcatgcaaa	2100
cttctcattt	atttgttcta	ctactctgtg	ttgtacacag	gagtgaagag	ggtgaaggca	2160
aagaaaaaaa	aaaggaacaa	aataatagat	tagcagaagg	aataatccgt	gcgaccgagc	2220
ttgtgcttct	tttcttataa	ggaggcaaat	atactaggga	aaacataaga	ataggaagaa	2280
accgaggttt	gggagaaaaa	ctgagataaa	atagcgcatt	ttccatacag	aggtttgtgt	2340
tttgttggat	tccaagaggt	ttcaagtgcg	aattctcaaa	ttctcacgag	aatattgtct	2400
tcaagtatcg	acaactgtgg	tccaagattt	ttttttggtc	tttttaggtt	ctgcgaggga	2460
catcacgatg	gatcgttgcg	atgaagtcac	gcgtacgcct	ctggtgtggc	gcggtgtcgt	2520
gacaggagag	tgtgttttca	gtgcagagct	gtcttgattc	ctatatccga	gtatctgttt	2580
tctcgtaagg	acggtaatct	tctttgggtg	aagtacatct	aaaagctgca	aactataatt	2640
taagggtctg	ctctaggtgt	actttgatgc	tggagttttt	cgctgtgttg	atgtgaataa	2700
atctactact	actattatat	gcagaaagag	tgattatgcc	gagacaagat	tgcatgtggt	2760
gaactgtttc	aaaaacgcct	acactctact	tatccgtaaa	cctaaggtaa	tactatgtgt	2820
aagttgtttt	tttttctttt	tgtagtaaaa	tggtgatacg	tgcaattaaa	actgtattcc	2880
atgtttccat	cctttcattt	caactttaaa	ggcggctttg	agagcgaaga	agtgcgagga	2940
taaaaaatgga	tgactccttc	gtgtccaggg	agtcgactac	tgcaacgctg	attgattaaa	3000
agatggtctc	cgatgatgat	gttgttattg	atcgaatcat	ggtgcagaac	ggcgacggag	3060
aggagcgtgt	ccgcccggcg	gaagggtggtc	tctttctctt	ttcttttttc	aagaaatcct	3120
ccatgtgttt	atcgtagtga	tcgaaatcga	ctgatctcgg	gttctttttg	ttggtttctt	3180
ttcggttaat	catgtattgt	tttctttttt	tacagaaaaga	tacttttttt	catgagcaat	3240
tcttcgcccg	gcgcccggcat	gccgagggtg	ggccactgcy	atcagcggca	tgccgacgcc	3300
gacccggggg	tcttggtatt	accgttttct	ctcttctctc	tctacataca	gaccgggtgg	3360
caggagcggg	aaggaatcat	cgctgccttt	cattcttcga	tgattatggt	aatactaaa	3420
cttatctagg	agcatataca	tctaagattg	gagtactagt	agtcgtttgt	ggtttctatt	3480
tttttttata	tttatctatg	acagtttttc	gttttttcgt	tttgataata	atataataaa	3540
aactcatgga	cgtgaaatct	ggcttggttg	tggtgatttc	attctcatta	ttgttgtttt	3600
ctttccgtct	tgccggtgaa	gatgttgcca	tgccggtgtt	gttggtgttg	ctatacaccg	3660
agagagatga	tctttttgtt	cttctggttc	atttcctatg	attgtttggc	tgctgaccga	3720
cgcgtcagga	gtgacagggc	atgcggggaa	tcaggaccgg	acacggggata	atttcatcta	3780
cctatacgga	gatcgcggtc	ctcgccatga	ggatcgcgac	agggcggtcg	agggggcagg	3840
aacacccttg	cggattgaca	ttcttggtgg	tgtttcgttg	ttgtcggtag	ttgttggtga	3900

23109WOPCTSEQ

cgatgaggat	aaataaaaaat	gaccttgttt	ttgttctgtt	ttctcttgtt	gggaatcgtc	3960
gactttgaat	tcttcgagtt	atcggaaaagc	tgaggtaccc	aaatgtctgt	agcttttttc	4020
tttttaccct	cttgttttatc	atctgcgatt	cgtggtaggt	aggagaggga	aatgataatc	4080
cgagattaag	gaaaggagaa	gataaaaaaat	aaaaaaaat	aataaaacag	aagccgaccg	4140
gccgccgacc	cgttccccag	gaccagccta	cgaggaacgg	ataacgcggt	ggcgacggca	4200
gcggtggtgg	cgctgggggt	ggcggcagtg	gtactgctga	tggtagtcgg	gacggaggag	4260
aggcgatgca	tacatacacg	cgatgcatgct	gcatgggtgg	atggtagcggc	cgggagacgc	4320
ggaagagaaa	ctcacataaa	aaggtgacaa	aaagagcggg	tgaaaaaaga	aaacaagatt	4380
cgaccagaca	gaagagaagg	accggggcctt	ggcgaccctt	ccacgactgc	tggtgtcatc	4440
tcggctcctc	cgcttctctc	cggccacggg	cggtctaatc	accgccgttc	tccccatccg	4500
tccgagcgcc	gaccgaccag	ccggccgatt	cgcccgccgg	ggcttctgga	gaacgccggg	4560
gcagcagcga	tctggggaaag	ctgctaaaacc	cctgcgtttt	tatatggtag	ctctgccgag	4620
cgcgggctga	cgcggtgggt	aagcggaaaag	acgtgtgtga	cgaaaaagggg	tcccatggta	4680
tttccagtg	cgatgaggag	atacggtttg	gagcacatac	ggtttagaaa	aagggagttg	4740
tctgtacaag	ggctgaggga	cctctgtctc	catgtgtgta	taaaaaagcaa	ggcacgttca	4800
taatgtaaaa	aagaacacgt	tgtaaaacaag	ctattgtctgt	atcattcggc	tgactatgct	4860
tcattcggac	tgattttctt	ttcctaaccg	cgtaacttaa	agtgattaac	gtatgatatt	4920
tgttccccag	agttatacta	tagtcatcat	cctaaaaattc	agatataaat	gaacacatgt	4980
cgtatgggat	tattaagaaa	ccgaaactct	ccacagttca	ccatcttctt	cgtcattcaa	5040
ccgatgaccc	actccgtaca	acgaatcagt	ctgtgtcgct	atattgcaaa	gcacaagcga	5100
cgtatgcaaa	caacttgaaa	cacaggctgt	tgatttgacg	accgtgtgac	cattattagt	5160
caccaccgtt	atcccatgtt	tcccacccga	tgaaaaaccg	tcttctatca	tcaactgtgg	5220
taagatttcg	accctgcgag	gtattcagtt	tcctcatatc	cataacctgg	attttatcat	5280
taaaccccaa	tattaaacac	ttttttagta	ccccccaccc	accaaaaaat	gtgactggac	5340
cggttcctag	cagctctggg	agccatgttc	aggttgaacc	acagctacag	cgaaaccgag	5400
tccagtgcac	ggtaaccacg	tccagcccct	gcgtatgtac	cagtccaagc	acgtccggct	5460
attgttctac	acaggaaaatc	taactaggct	aacgcaattt	tattccaccg	ttacgcagaa	5520
tactaacaaa	aaaacacaca	aatttaacga	attacacgta	gtttattaca	tgaaaactgt	5580
aagaacacca	attactaag	cgatacaaca	tttagctgac	ttccaagtgc	cacacatcac	5640
cactgtattc	atccatgttt	tcaccgaacc	aacgagacag	atcgaagaag	ccagaatctc	5700
ccgactttaa	attacataaa	tccaacgtat	tatgaccaca	gctcgacaca	caaatagttg	5760
cgttactatt	cacagttaga	ttacctatac	ccgtaaccgt	gcacaaccac	tgatcaccat	5820
tgttaccaaa	aacggttttc	cacttagttg	tcaacggatc	tttcttatgc	gtaatggtaa	5880
aattactacc	agtcgtcgct	tttagctcat	tacgagtatt	atccgcaccc	acatatatca	5940
acgtcatagc	taggcacgct	ataagtaccc	cccccccaca	atggaaatgtt	gccaaaccgg	6000
ttctttcccg	ttatagccat	agcgttccca	ggcaaaaagca	aacgccaaac	ctaattgcagt	6060
gaaaagcgct	tgcagccaga	accagcttat	gtaccagcca	caatcacatc	cggttattgt	6120
ttccacagga	aatccctacca	ggcaaaagccc	ttgtgtttt	gttcttatct	tgtttagcaa	6180
ttcgtaaact	gtcagcctag	cgacgtccgt	ttagatcaaa	agtcacgtat	atagcgagcg	6240
tgtttccatc	cgtttccccg	tcccgccggt	tccgaacaac	ccacccgggt	tcagacaacc	6300
gaccaccaac	agaaatatac	acacagacca	ctgggagttc	agttaaagat	ttcatcaggt	6360
ttattttggc	tgctgctagt	cttttgcttc	ttagaaaaaa	aatacccata	tagagaaata	6420
atgatatgtt	gacaacacat	atggcaggga	tttcttcttc	atcaataaga	tatgcaattc	6480
cccaggagag	agactttcaa	caattgaatt	tacaaaaca	aaattacatc	aggagaaaga	6540
gaggatacat	taataaatat	attatatctg	gtgtatatac	tgaatgctgc	tggttcataa	6600
ggtaacgatg	ctactttttt	taattccaag	atggtttttc	tttggttagtc	ttttgttgac	6660
ttgctgggtc	ctaaaagtgc	gcaaaaacga	ttgtgtgaag	attttatgac	gttggttgac	6720
tagttcatga	gattctgctg	tacgtgtgat	ggttattcgc	tggttcggtc	taagatgagt	6780
atcgtactgt	gtctgcatg	gtcgtctctt	actggcattc	tctcggtgc	ctcttgcttt	6840
catgattgaa	aaggaaaaaaa	ggactccgag	ggcgcgtgca	tcttttactt	ttcgggtttc	6900
tcgttggcgg	gtcagaggta	gtcagatcat	gagactgtcg	tggtcgtatga	aactgtgtct	6960
gctcaagtga	cgctccatttc	ttgtacggag	aaaaaaagtca	tcgggataaa	taaggctata	7020
caaggcggtg	tcaagcgtgc	ggctctaaac	aaattaagcg	atacaaaaat	acagtaatac	7080
gaataataaa	ttacccccct	ccccctgtgg	tcccccgaga	cgagagccac	ccatcggtga	7140
ctctcgacc	acccacgacc	acagagggag	acgggacgaa	gagacgacgc	acagcgccat	7200
ctctctctgg	agcccgggcg	cgtaactgac	tacagctgcy	gcggcggaaga	cagctgcat	7260
ttgtcggccg	acatggccgat	ggatatgggcg	gcggcggaag	tggtccgaggc	agcggggagg	7320
agaggagaga	gaagaggagc	ggggcggtccg	aaggcgagga	tggtatgggtc	tcgccggagc	7380
gcccggcttt	tatggaacac	tcgctgcccg	ttgggtatca	cccacaggaa	gatgagtcac	7440
aacttccaaa	ccatcttgag	acccgagtaa	cggtttacag	gtcgacgccc	agtcagctaa	7500
aaacagcgga	cagtgccacg	ctgtttctgt	tgtggtcttc	tccagtttcc	tcacaccgt	7560
cccggctctc	gtcgtcatcg	gaagaatacc	atgcggcagt	atgcggcagt	cgatccgct	7620
cgacgaacga	gacgcggcga	cgctcttcca	cggccgactg	gttggtgtgg	tgaaagaaga	7680

23109WOPCTSEQ

gcaccagcaa	tcccaggagg	agcaacaagc	cctcacatgt	ccaggaggtc	ggggagaggg	7740
cctgtcggag	atggccgtga	ggcatcacgt	acggcagctg	aggagaaacg	gagaagaaaag	7800
gaaaattacc	gtcagggggc	gggggttctta	ttagagaaaac	agcacgtagg	tcaggatcca	7860
gatgctaattg	gcaatcatga	tgacgatgat	catgcaggcc	aagacgcggc	gcaccaatgc	7920
cgaatccaat	agccgccgtg	cctccggttg	gtggccggcg	gcatctagag	acatgatttg	7980
ggggggaccg	gcggcgcaaa	aagacagggg	gatggacagt	gtcacgggtg	tttgttataa	8040
ttaggacatg	gggaccggaa	gccgagacag	agtactacag	ggtgttgaag	ggtaacgtga	8100
gggagatcat	gtcatgggcg	ggctgaagac	cgtgcgggga	ggattgacgt	gtgcggtgct	8160
tgtggaacac	ggtgttttaa	tatgtatccg	cgtgtaatgc	acgcggtgtg	ctttctggca	8220
ctcagcttgg	taagctatgt	ggccgtctgc	gccgaaacca	aagtcgccac	caactgtctc	8280
gtgaaatcag	aagataccca	tttgacgtgc	aagtgcagtc	cgaataacac	atcatctaata	8340
accggcaatg	gcagcaagtg	ccacgcgatg	tgcaaatgcc	ggatcacaga	acccattacc	8400
atgctaggcg	catactcggc	ctggggcgcg	ggctcgttcg	tggtctacgt	gatagtcctg	8460
ctggtggtct	tctttgtaat	ttacgcgcgc	gaggaggaga	aaaacaacac	gggcaccgag	8520
gtagatcaat	gtctggccta	tcggagcctg	acacgcacaaa	agctggaaca	acacgcggct	8580
aaaaagcaga	acatctacga	acggattcca	taccgaccct	ccagacagaa	agataactcc	8640
ccgttgatcg	aaccgacggg	cacagacgac	gaagaggacg	aggacgacaa	cgtctgataa	8700
ggaaggcgag	aacgtgtttt	gcaccatgca	gacctacagc	acccccctca	cgcttgatcat	8760
agtcacgtcg	ctgtttttgt	tcacaactca	gggaagttca	tcgaacgccg	tcgaaccaac	8820
caaaaaaccc	ctaaagctcg	ccaactaccg	tgccacctgc	gaggaccgta	cacgcacgtg	8880
ggttaccagg	cttaacacta	gccatcacag	cgtagtctgg	cagcgttatg	atatctacag	8940
cagatacatg	cgctcgatgc	cgccactttg	tatcattaca	gacgcctata	aagaaaccac	9000
gcgtcagggc	ggtgcggcgt	tcgcgtgcac	gcgcaaaaat	ctgacgctgt	acaatctcac	9060
ggttaaagat	acgggagctt	acctcctgca	ggatcagtat	accggcgatg	tcgaggcttt	9120
ctacctcatc	atccacccac	gtagcttctg	ccgagccttg	gaaacgcgtc	gatgctttta	9180
tccgggacca	gggagagttg	tggttacgga	ttcccaagag	gcagaccggg	caattatctc	9240
ggatttataaa	cgccagtggt	ccggcctctc	actccattgc	gcctgggttt	cggggaatgat	9300
gatctttgtt	ggcgcgctgg	tcattctgctt	cctgcgatcg	caacgaatcg	gggaacagga	9360
cgctgaacat	ctgcggacgg	acctagatac	ggaacctttg	ttgttgacgg	tggaaggggg	9420
tttacagtaa	aagatgcgtg	tcgcctgccg	aagacctcac	catctcacgt	acaggcatac	9480
ggcgatatata	atcataatat	tctatatatt	gcataagatt	acatgcaaca	gtactactac	9540
caatactgca	tccatcacat	caccaaacac	tgcttctacc	acctttgtga	ccagcgtatt	9600
ttctactccg	aataacaaca	catcaacgac	gccacacaca	tctgtcacct	cacaagcgtc	9660
aaccattggc	aacatcacca	acgttacctc	cgacttgagt	actttcacaa	ccgtatatct	9720
tacattcaat	acatcatatg	ctaataatct	caatacggct	gccactacag	aattgatttc	9780
aacaaataacc	aacactatat	tatcttttac	caacgtaaca	gcaaacgcta	catcatctta	9840
taacacaaca	atcaccgtaa	ctatcacgtc	agatgaaaact	tcgcacaacg	tatccactaa	9900
tactgcactt	ataagcagc	catggcttac	aaattgagc	gccacaacgt	acaccacgta	9960
caaccgtact	aactcttcca	acgcttgta	cacagagaca	acaatcatac	gtttcaaaaga	10020
aactaataca	acaggaatag	aagggagtaa	tgaccacata	aaaggtaatt	ctacgtggga	10080
ttgtctttca	gtcgcttgg	tacgacatta	caatcgatcc	acacacggac	atcatctagg	10140
tcattcgtaa	aacgcacata	cccaatcttg	gtatttggtta	cgcacacctta	cctctcatac	10200
tgtatgtcat	tctcaacatg	aaagaccttc	actgtaccat	gacttatgtc	gttcgtgcaa	10260
caacacagaa	ctacattctg	acgatctaaa	tactaccaat	tcggcgaggt	acagcagagc	10320
ttgttttataa	gaaaattact	tcacaggaca	tcacgaagat	gaaaatttct	acctattagt	10380
aacaccaaaa	aatcatactg	aagctattaa	tgctactttc	gtttgcccta	gatacaaacac	10440
cgatatcgaa	aatgaagata	gagagaaaag	aagtcaacat	actaaacaata	cacatcacca	10500
caaacgtaat	ctctatcata	gctcgcaaa	aagccgcacc	gtatggacca	tcgtgtttgg	10560
ttgtatggcc	tgcatagtgc	gtttttttgc	acgacgagcc	tttaacaaaa	agtaccatat	10620
gttgcaagac	accgtcagtg	aatcagaatt	cattgttcga	tatcacacag	aacatgaaga	10680
ttgagctacg	tttccggggc	gacatcttat	gaagctgaac	aataaaactaa	aacattctgt	10740
aaggctcagc	gttcaaagga	atattaatgc	ccattgagcg	agaactaata	ttgcaatgga	10800
ctggcgattt	acgggttatgt	ggacgatact	aatatccgcg	ttatcagaaa	gctgcaatca	10860
aacctgttcc	tgtcaatgtc	cctgtagtac	taccgttaac	tattccacta	gtactgagac	10920
agccacatca	acatacagta	caacagttat	cagcaataaa	agcacttcag	aatctataaa	10980
ttgtcttact	gcaactgcac	cagcaaccac	cgtttctaca	aaaccgtcga	aaacaaccac	11040
acagatatcc	acaacgacaa	atacaaacgt	tgagactacc	acatgtacca	acaccaccac	11100
gaccgttact	tgtgatggtt	tcaattatac	agtccataaa	agatgcgacc	gcagttacga	11160
ggtaatcaac	gtaacaggat	acgttggtgg	caacataact	ctaaaaaatg	caatcagact	11220
gagaaatggc	acaatgtaga	ctggattcat	tatgagtacc	ccacgcataa	aatgtgcgaa	11280
ttaggcaact	atcaccaaac	aacaccacgg	cacgacatat	gttttgactg	caacgcaccc	11340
tccttaacta	tctacaactt	aaccacaaga	aacgctggaa	aatataccag	gcatcaccgt	11400
gataacgggtc	aagaagaaaa	ttactacgta	acggtgttaa	ttggagacac	aacgttatcc	11460

23109WOPCTSEQ

actcttggca	catgccctgt	aagatataaa	gaatctagga	acactgaaaa	caccattgga	11520
agtaacatca	taaaaacat	tgagaaaagct	aacattcccc	tggaattca	tgctgtatgg	11580
gcaggcgtag	tggatcaggt	ggcgcttata	gcgttgtaga	tgggtagcca	tcgcattccc	11640
aaaaaacgc	attacaccaa	acttcccaaa	tatgatccag	atgaattttg	gactaaggct	11700
taacatgcac	atcaataaac	tttttttaac	caataacatg	tctctgtttt	tttttgtaa	11760
caacctatga	tataaagcgg	tatattcaat	cattactaaa	caaaaaaaca	tgggcatgca	11820
atgcaacact	aaattgttat	tgccagtcgc	actaataccg	gttgtaataca	tcctaattgg	11880
tactctagt	cccatacttt	tacatgaaca	aaaaaaggcg	ttttactggc	gactttttct	11940
gcaaagtcaa	catgtagaag	cacccattac	agtaacgcag	ggagacacag	tctacctaga	12000
tgctagcaat	aatccctgta	attattccag	cttttggtac	cacggtaatt	gcgaactttg	12060
tggatggaac	ggatatctac	gcaatgttac	acattactac	acaaacacat	cgtgttcccc	12120
gcaattcatg	tgcataaacg	aaactaaagg	tctgcagtta	tataatgtaa	cattaaacga	12180
ttcaggtgct	tatactgaac	acgtttacga	atgtgatctt	tcatgtaaaca	ttactactta	12240
taacgaatat	gaaatactca	attacttcga	taactgtaac	tacaccataa	atagcaccaa	12300
gcatattatc	accgtgggtg	cttcacgtca	ttctaaacaa	acaaattccc	acgtatccac	12360
tcacgctggg	tgggcagccg	ccgtgggtgac	ggtaattatg	atctacggtt	tgatccactt	12420
taacgttccg	gcaactctga	gacacaaact	acgaactaga	aacaacgtaa	atcgcatagc	12480
gtgattacaa	agtatcgaca	ctaatttatc	caagataaaa	tttgattact	ccgtgcgggt	12540
ctcaaaaact	gtaagggtccc	gctttttctac	tccatcatga	aggatcgcaa	tagaatactg	12600
ctatgtatca	tctttattttg	catcatgtgc	cttactttga	tttactttta	acgtcgtttg	12660
gttcttactc	cgtctccaga	caaagcggat	ctgcgagtgg	aatttccctc	gttaccctcg	12720
tgtatcggca	tacaatgtgc	tgcatgagaa	cacgcgtgac	acatagcgta	cccctggacg	12780
gtacagttta	tgataacgtc	attcagggga	agtatacatt	actatcgacg	tgttatcaca	12840
gaacacacag	attttctgcg	tgttttataa	aagagcgctc	cgaagcagct	tgagccacac	12900
tacggtccag	atgacgagcg	taatcaaaaa	tatgccgcgc	agtagtcgaa	agccgtactg	12960
agcggtcgag	gcgggtaggg	tgccgaacga	cggatagcgc	tcgttgctat	cttcgactat	13020
aaggatcgcg	accgagtcct	cggccatggg	aaacgtcacc	ctgtgtggct	ggtatgtagc	13080
gtatccgggt	tgggaattgtt	ctgctccagc	tcgggggata	gtgaggaatt	ctcaagggat	13140
acgggaccca	atgactggat	aagagaaggg	tttttccccg	taagatgatc	ctcgtatcac	13200
atgaggtctg	gatatgtata	aatgaagagt	gaaaataggca	cagggaaatca	gatgccagcc	13260
tcgtgatgca	gccgctgggt	ctctcggcga	agaaaattgtc	gtctctgttg	gcttgcaaat	13320
acatgccacc	ttaagcgatg	agtccataaa	gcaccgttgt	ccgggtacgg	tgaaagtgcg	13380
tcggattgta	gcacgtcccc	tttttttgtt	tttgatatgc	ttatcgccac	tgacagtgca	13440
atattttgat	cgtgaggctg	agtatggtta	tgatgcttag	aacgtggaga	ttattaccaa	13500
tggtactact	tgccgcgtac	tgttattgtg	tttttgggac	ttgttcaatc	ggcacgacga	13560
ctgctcccg	ggaatggaag	tctcccgacc	gtcagattcc	taagaatatt	acttgcgcta	13620
actactcagg	gaccatcaac	ggcaacgtta	catttcgagg	tcttcagaac	aaaacggaag	13680
actttttgca	ctggttggtg	gggtgggggt	ataagtccat	ctgttcgttc	ttccgaaac	13740
tccagggcaa	ctataacgaa	caacattaca	gatatgcaag	agcgaacctg	acgtataact	13800
gcacctataa	ccgcttgacg	ttgctaaatc	tgacgacgga	aaacagcgga	aagtactatt	13860
ttaaaaggga	agatgcgaat	ttcacctttt	attactcttg	ttacaacctg	accgtgtcct	13920
aaagaacgca	cgtgaagttc	cacagagccg	cgtggctgta	gctatttgtg	ttacgttgct	13980
tttgaaatgt	taagcgtccc	tacggcgcta	acatgtttct	aggctactct	gactgtgtag	14040
atcccgccct	tgctgtgtat	cgtgtatcta	gaagctcgtg	aaagctcgtg	ttgtcttttg	14100
tgtggttggt	cggtttgctg	ctccatgatt	gtgccgcgtt	cgagtcctgc	tgttacgaca	14160
tcaccgaggg	ggagagtaac	aaggctatat	caagggacaa	agcagcattc	acctccagcg	14220
tgagcaccgg	tacaccgtcc	ctggcgatcg	cgctcctccc	tgatcgatcg	atgctgttgt	14280
cgcgggaggga	agaactcggt	ccgtggagtc	gtctcatcat	cactaagcag	ttctacggag	14340
gcctgatttt	ccacaccacc	tgggtcaccg	gcttcgtctt	actaggactt	ttgacgcttt	14400
tcgccagcct	gtttcgcgta	ccgcaatcca	tctgtcggtt	ctgcatagac	cgtctccggg	14460
acatcgcccc	tcctctgaaa	taccgctatc	aacgtctcgt	cgctaccgtg	tagctagtta	14520
gccagctgtg	tatagtttgt	tgtgttttgc	ttttgcatat	ttgttttcag	tcagagagtc	14580
tgaaaacgggg	tgggaggggac	ttttacgggt	aatgcatgct	aagatgaacg	gggtgggctgg	14640
ggtgcgcttg	gtaactcact	gtttgaatac	gcgctcacgc	acatatgtag	cactcaacat	14700
gttagctttt	gcccgcacgc	cccggggcgt	gccgagctgc	ctttttaata	aagtctgggt	14760
ttccagatac	gcgctgggtt	tgattttgat	ggtttgtgcc	tctgaaagct	ctacgagctg	14820
ggccgtgaca	tccaatcgac	tgccataact	tagcacgata	actacaacag	cggtgcaaga	14880
cgctgaattg	cacggtccgg	caccgttaag	ctgtaatgtg	acccagtggg	gacgttacga	14940
gaatggaagc	acacccgtat	tatggtgcac	tttatgggga	tcacgcacgc	gagtctcatt	15000
aggacaccgt	gtagcgtttg	gctgttcttg	gaaaacattt	tttatttata	acgtttctga	15060
aagtagtggt	ggcacttatt	atcaaaaaag	ttacaactgc	accgacaaac	atataacact	15120
atcttgtttc	aacctaacgg	tggttcctcg	agcggttcaa	agcacaacca	ccgtaatgac	15180
acccacgggtg	gttacaaaact	ccacattcag	tgtgtcactt	gttgcgctcga	gactgacgac	15240

23109WOPCTSEQ

aaattccagc	gcgttttagac	acgctagtta	tcaacggcaa	cagcgtgtcg	gaaacggggac	15300
gttatccaag	aacataacta	acttggcatt	cacctacggc	agctggggcg	tcgcgatgct	15360
gctgttcgcc	gccgtgatgg	tgctcgttga	tttggggttg	cctcaatcgg	cttggcgacg	15420
ctggcggaagc	cacgtggacg	atgaagaacg	tgggtttgtta	atgtaggaaa	taaaaggcac	15480
tgtttgagca	tgactgtttc	caaaccgtaa	cgtggtaaat	aaatcatggc	ttccgacgtg	15540
agctcccatc	ttctaacggg	tacacaatcc	cgttggacaa	tacatcatat	gtacaataaa	15600
ctgttgattt	tggcgtttgt	tacccccgtg	attctggaat	ccatcatcta	cgtgtctggg	15660
ccacagggag	ggaacgttac	cctggtatcc	aacttcactt	caaacatcag	cgcacgggtg	15720
tttcgctggg	acggcaacga	tagtcatctc	atttgctttt	acaaacgtgg	agaggggtctt	15780
tctacgccct	atgtgggttt	aagcctaagt	tgtgcggcta	accagatcac	tatcttcaac	15840
ctcacgttaa	acgactccgg	tcgttacgga	gcagaagggt	ttacgagaag	cggcgaaaat	15900
gaaacgttcc	tgtggtataa	tttgaccgtg	aaaccgaaac	ctttggaaac	tactacagct	15960
agtaacgtaa	caaccatcgt	cacgacgaca	ccaacgggtga	tcggcacgaa	aagtaacgtt	16020
acggggaaacg	ccagtttagc	accacaacta	cgtgccgtcg	ctggattctt	aaatcagacg	16080
cttcgggaaa	acaacacgca	cctggccttg	gtaggtgtta	tcgtatttat	agctctaata	16140
gttgtttgta	ttatgggatg	gtggaagttg	ttatgtagta	aaaccaaagt	atagtgatgt	16200
gctttttatc	agggagaagg	ttttgtgcca	acaatgacta	accctgggct	atatgcatcg	16260
gaaaaattata	acggaaaatta	tgaacttacg	gaagccgcca	atacagcacg	tacaaatagc	16320
agtgactggg	taacgttagg	aaccagtgcg	tcgctgttga	gaagcacgga	gactgcgggt	16380
aaacctagca	acgcgactac	ggttactcca	caacctgtgg	aatacccagc	tggggaagta	16440
caatatcaaaa	gaacgaaaac	acattattct	tggatgctaa	ttattgccat	aattctcatc	16500
atttttatta	tcattctgtct	gcgagcacct	caaaaagtct	acgatcgctg	gaaagacaat	16560
aaacagtacg	gacaagtatt	tatgacggac	acggagctgt	gatgaactac	aatgtataga	16620
tacacgtggc	tgctttgggtg	gataacaata	ttgcttcgta	tacaacagtt	ctatcaatgg	16680
tggaaaccag	atacaacgtc	atgcattcag	aaaacgggat	atgaaggcca	aaacctcagt	16740
ctgcctccta	gtaatgcatt	atcatctaaa	gactataact	tttcatggta	taaagattca	16800
cttaaaagccc	ttaacatggt	atgttattat	actgaaaaac	ttgaagaaat	agatagcaag	16860
ccagatacta	tacgacgatg	ttttttgaat	catacattgt	ttcttattaa	tttaacaagt	16920
cactatagcg	ggatttacta	cttcgattct	ctatacacat	atggttgggt	attacggaca	16980
cctctatggt	acaatgtcac	tgtatatccc	atatacaaaa	cacacatcca	cacaactata	17040
ttgctctatc	cgcctacgtc	cacatataat	tcattaacta	tatcatcatt	tacctcaact	17100
aacttaacac	ataccgcggt	ccactatgcc	gccggtaacg	ttgaagcaca	acacgatact	17160
gccaccccac	atacaatgtg	gatcataccc	ttagttatcg	ttacaacaat	tatcgtttta	17220
atttgtttca	aattttccca	gaaagcttgg	aataaattca	cacaataaccg	atacaacagt	17280
atgctcaccg	ccgcttaaag	aatcaccgtc	gagaaaaacta	aaacgtaaaa	agaatggcca	17340
tgtacgttta	tttttcagct	cactgtttga	ataccgtaaa	cataatgacg	tacatatagc	17400
tgattataca	acaggtgttt	gtgttatgcg	gcgactgatt	aaccatatcg	tgaaccatga	17460
tcittttccga	tggctcgtga	tgaccgcaat	gatattttac	aggtattccg	aaacctgtat	17520
ggagggtcact	gtcagagtag	gtgatccagt	taccctcggt	agtggaacatg	gttatcatcc	17580
aggacaaaaa	gtacactggg	ataaccagtc	atgcgtcggc	attagcaacg	gcgaaaatac	17640
gcacccatc	tgacactacg	accctcctaa	acctggtaga	cgaaagacaa	tgaaaaccac	17700
tccgttacca	tcaccactgt	tgtacgagtg	tcacaattcc	acattaagca	ttcttcatgt	17760
aaacgtctca	gatcccaaaa	actattgcag	gcgaaaaatgt	ccaccaaacg	gtaactgtga	17820
attttccaca	tgtttttaag	tatcactgat	ttccgaacg	acaaccacca	gaaaaccggg	17880
acaaaaaact	acgttgtcgc	gattaaaaac	caccgcaaat	aaacatacgc	agcacaaaag	17940
atccacgcga	agaacgtcac	ctagagatta	caatgtaacg	ggtctgccga	aaggctttgc	18000
ggactcgttt	accggtaacg	tagaggcaca	tagagccaaa	gatgccgcac	acagcgcacg	18060
gatcctcatt	gtcatcatca	ttatcatagt	cgtcatttta	tttttcttca	agattcctca	18120
aagactcaga	gagaaatggg	acaccagagg	atacctttac	aaaggaaccg	acggcctgcc	18180
cactacggac	tacttatcgt	gagcggacgg	atatctccgg	tttcaaacc	actgtttgaa	18240
tataggggaca	gtccctacgg	aacctgagaa	catgtggaaa	tcacctgtgg	tagaatgctg	18300
ctcaggtaca	ttacctttca	tcgtgaaaag	gtactttacc	tagcgatcgc	atgcttcttt	18360
ggtatctaca	tcagtttcca	cgacgcacgc	attctggtac	ctgctaaagt	aggtactaac	18420
gtcacattga	acgcggtaca	tgtgcatgac	ggtgactatg	tgtactgggtc	ttttgggtgga	18480
ggtggagcta	atagattaat	gtgtcgctat	acaccaaggc	tagacgaaat	tcacaaaaac	18540
accaatcgaa	gtttttcatg	tcctacaagt	cacagctctc	ttctcatcaa	tgtaacggaa	18600
gaatatactg	attactatcg	caccatgacc	acattcgtac	atcagtccca	taattggcac	18660
aaccacggca	acaaatggac	tttagacaca	tgttattatg	tatacgttac	ccaaaacgga	18720
acacttccca	ctaccaccac	caaaaaaccc	actacgacca	cgagaacgac	aactaccacc	18780
acaacaaaga	aaacaaccac	cacgagcacg	acaacgacca	ccactaccac	caagaagacg	18840
acgacaagca	ttacccatca	tcgacactcc	aatcccaaag	aatccaccac	ccctaaaacc	18900
cacgtagaac	ttacagtcgg	tttaggagcc	acagacggcg	aaacaccggt	acaaccaagc	18960
ccacagtacc	aacacgtggc	tacacacgcc	ctctgggttt	tagcgggtcgt	aatcgttatt	19020

23109WOPCTSEQ

atcatcatta	tcatttttcta	ctttcgaata	ccgcaaaaagc	tgtggctgct	ctggcagcat	19080
gacaagcacg	gcatcgtgct	catccctcaa	accgatctgt	gagcaagtcg	cgtaggaaat	19140
gattgcatga	aatcactgtg	aaacgccaac	tccgtgccag	ctggcgcggc	ggacagggcct	19200
ttgacgtatt	tgaagccagg	cgcgctctcg	ataccgaaaag	gatccgaggg	ggcttttcaa	19260
agccgacgtc	cctgattccc	ttcataaaagc	tgttgaccgg	ccctagaaaag	accaagagca	19320
tgctgtgggc	ccactgcggt	cgcttcttgc	gttatcatct	gctcccgcgtg	ctgctgtgta	19380
gactgccatt	cttactcctt	ttccagcggc	cgagtgggc	ccacggcttg	gacattgtcg	19440
aggaggacga	gtggctacgg	gagatacaag	gagcgacgta	ccagctgtcc	atagtgcgcc	19500
aagccatgca	gcacgcccga	ttccaagtca	gagcagcgct	ggtcattgacg	cggcgaaaacg	19560
ccgttgacct	ggaccgaccg	ccgctttggg	cgggatcgct	cccgcatttg	cccgtctacg	19620
atgtgcgttc	cccgcggccg	ttgagaccgc	cgatcacaca	gcatcacgcc	gtatcacccg	19680
aactgccgtc	gcgagacggg	atacgttggc	agtaccaaga	gctgcagtat	ctggtggaag	19740
aacaacggcg	gcgaaatcag	tcgcgcaatg	cgattccgag	accctcgttc	ccccctccgg	19800
atccaccatc	gcagccggga	gaggatgcac	gagacgcgga	cgagaacgt	accgaatcac	19860
acatagtagc	agaaagcacc	gtcaggcacg	gtcaggagtg	gaacgcagtg	cggcgacggc	19920
acgaaagacg	gcgctataac	gctctgacgg	tccgcagccg	ggactcgctg	ctcctgacgc	19980
gaatacgctt	ctccaaccaa	cggtgtttcg	gacgcgggcg	tctgagacat	cccgcgggaa	20040
gcggtcccaa	caccggcgga	ccgcgacccg	gcggtgcggg	actccgtcaa	ctacgccaac	20100
aactgacggt	ccgctggcag	ctgttccgcc	tacggtgcca	cggttggaac	cagcaggtct	20160
ctagccagat	cagaacccgc	tgggaggaaa	gcaacgtcgt	gagccagacg	gccacgcgag	20220
tacgtacgtg	gttcgtggaa	agaaccacgt	tttgccgtcg	cacgtgggtt	ccgagacaga	20280
acccggcggc	cgaagcgcaa	gaactggccg	tcataaccgcc	ggcaccacacg	gtgctccggc	20340
agaacgagga	accacgtcaa	cagcttacgg	gagaggagac	aagaaattca	acgcacactc	20400
aacgtgaaga	agtggaggac	gtttcgagag	agggcgcgag	agaagggaat	gatgggagcc	20460
gagcaagtgg	aaacgcagag	agaagggaata	atgcgggaag	atatgatgat	gatcatgagg	20520
ttcaagagcc	gcaggtcact	tatccagcgg	gacaaggaga	actgaatagg	aggtcacagg	20580
aggagaacga	ggaagggtgga	ccgtgtgaat	cgccgccaat	gacgacaaat	acgctgaccg	20640
tggcctgtcc	gccccgagaa	cccccgcatc	gtgccctgtt	tcgtctatgc	ttaggactgt	20700
gggtctcgag	ctacctggtt	cgacggccca	tgacgattta	gaatacaccg	agccattcct	20760
ttattttccc	ccatcccccg	tcgcttatgc	gtgttaaaaca	ctaccaataa	agataatctg	20820
ccaatcgcac	cttatatata	atatgtggtc	gcgtgtggtc	tttttaagga	gctctgaaac	20880
acagacaggt	atgggcggtg	gtcggctgcc	gccgctgtgg	ctgccgctac	tgatcgctg	20940
gagcgagttg	ggcaactgct	gcctcgatgc	gcctccggtg	gtgcgttcgc	cctgtctgca	21000
gccggtgctg	gaccgcaacc	gcgagcggaa	cccgggctca	ccgcagttgc	tgctttacgg	21060
cgaccgtctg	gaggtggcct	gcatcttccc	cgcgcacgac	tggccagagg	tctctatccg	21120
agtccacctc	tgctactggc	ccgagatcgt	gcgttcgctg	gtgggtggacg	cacgcagcgg	21180
tcaggtgtta	cacaacgcag	ccagctgtta	catcgccggc	gggcgctggc	gcttcgagga	21240
cggcgcggtg	gcgcagcgcc	tgagcctctc	gtttcggtc	atcaccgaga	ccgcgggcac	21300
ctacacctgc	gtgctggggc	acgagaccca	cagcttggcg	accgagacca	cggcgctggg	21360
ggccgacgtg	cacgacctgc	gccactcgga	ccgctcctgc	gacctggctt	tcggatcgcg	21420
ctcacagacg	cggtagctgt	ggacgcccga	tccttcagg	ttgcgcagta	taaactgcgg	21480
ttgggagggg	gaacggcacc	gcgtagtcca	ctacatcccc	ggcacctcgg	gtttgtgtcc	21540
ctcgtgcgag	gaggacgagc	gcgaactgtg	cgtgcccttc	atcagccaga	gcattgcgga	21600
caacaactgc	agccgcgggc	atcgagtga	cggcgctatc	cggcgctatc	atctacggag	21660
ggattactgg	ctgacggatc	cgaagatcgg	gttgctggcc	gcgggatcgg	tggccctgac	21720
ctccctctgc	cacctgctgt	gctactgggtg	ttccgaatcg	taccggcgctc	tgaacaccga	21780
ggaggaaaagc	gaggcggcgg	aggaaaactgc	cgcgggagaa	gcctctgcgg	tagcggcggc	21840
ggccgtctct	gaggaagagc	agcggcggga	gtaaacgagg	agagccatga	agcggatgat	21900
tcgcagtcac	ggcaggaaaa	cggaatgtca	gatgacgagc	gccggcgagc	gacgcggctc	21960
cggcgctcgt	gaccccactc	gcggcagcgg	taccgcagcg	ggcagcgcg	ccaacgaacg	22020
ccgcgactcc	gacgtcggtc	ccatcgccca	cagtagcggg	accagacgcg	gttcggcgaa	22080
tgaacgtcc	gcctgtacgc	ggaccgatca	ccagaaggcg	gacattgggc	tgtggttcat	22140
gtttctgggt	tttggaactgt	gttcgtgggt	ggcgatgcgg	tatcgcgcac	aataaatttt	22200
gaatcgatgt	caaggaacgc	gtgttttgta	ttttattggg	aatattggcg	gggataaacc	22260
tgtttcggat	gtttaccctt	aatcttaccg	gggacctcgt	gtcctctcc	tccttcttcc	22320
tcggacaccg	ggctccactgc	tgacgtagg	accgactggg	gtcaaaaagcc	tgggtactta	22380
tgaggagcgc	gcacaaaagga	ccgttaggcg	ccggcatgga	gcgtcgccga	ggtacgggtac	22440
cgctgggatg	ggtgtttttt	gttctttgct	tatctgcctc	ttcctcgtgt	gctgttgacc	22500
tgggtagcaa	gtcctccaac	tcgacctgcc	gcttgaatgt	gacggagttg	gcctcgatcc	22560
atcctgggga	aacgtggacg	ttacacggga	tgtgtatttc	tatctgtctac	tacgagaatg	22620
tgaccgagga	cgagatcatc	ggcgtggcct	ttacttggca	gcataacgag	tctgtgggtg	22680
acctgtgggt	gacacgggaa	gacacgggta	tccgcaattt	cagcgacatc	accactaaca	22740
tcttgcaaga	cggactgaaa	atgcgaaccg	tccctgtgac	taaactgtac	accagccgca	22800

23109WOPCTSEQ

tggtcactaa	tcttaccgtg	ggccgctatg	actgtttacg	ctgcgagAAC	ggtacgacga	22860
aaataatcga	gcgcctctac	gtccgattgg	gctcgctata	tccgagaccg	cccggatccg	22920
ggctcgccaa	acacccctcc	gtaagcgccg	acgaggaaact	gtccgcgacc	ttggcgagag	22980
acatcgtgtt	ggtctcagcc	atcactctgt	tcttcttctt	gttggcccta	cggatccccc	23040
agcgactgtg	tcagcggtg	cgcattcgcc	tgccgcatcg	ataccagcgg	ttacgcaccg	23100
aggactgaac	ggataaccgc	aaaggccacg	tgcaacgttc	acgctgctat	aagaaggcca	23160
tgtcccccgt	ggacgggtct	ctttgacacg	agcgcggcac	gccgttgcca	cgagcatgga	23220
tcacgcgctc	ttcacacact	tcgtcggccg	accccgtcac	tgctcggttg	aaatgttgat	23280
tctggacgaa	caggtgtcta	agagatcctg	ggacaccacg	gtttaccaca	ggcgccgcaa	23340
acatctacct	cgacgtcgcg	ctccgtgcgg	ccccagagg	cccgcgaga	ttcccaaaag	23400
aagaaaaaag	gcggccgtcc	ttctattttg	gcacgatttg	tgctggctgt	ttcgacgact	23460
tttctttcct	cgggaggact	cagagccact	gatgtcggat	ccggcacggt	ctcccgaaga	23520
ggaggagtaa	acaacacacg	gctaagagga	tacatcatca	aagaagatag	gaggggtcaa	23580
aacgcggact	gaaagtatat	aacgccgatc	atgtccgagg	aactgttaat	aaaacgccat	23640
gatgacaatg	tggtgtctga	cgttgtttgt	cgctgggatg	ttgagagtgg	tgggaatgca	23700
cggtgttcgt	tacgggtaca	cggggatttt	cgatgataca	tcgcatatga	cgttgaccgt	23760
tgtggggatt	tttgacgggc	aacacttttt	tacatatcac	gttaattcca	gcgataaagc	23820
gtcaagtcgg	gccaacggta	ccatttcttg	gatggctaac	gtctcggcgg	cctaccccac	23880
ctacctggac	ggggaaagag	ccaaagggtga	ccttattttt	aaccaaaccg	agcaaaacct	23940
gttagagctg	gaaattgcgt	tgggttaccg	gtcacagagc	gtgctgacgt	ggacgcacga	24000
gtgtaatacc	acggaaaacg	gtagttttgt	agccggttac	gagggatttg	ggtgggacgg	24060
ggaaacttta	atggagctca	aggataacct	gacactatgg	acgggccccca	attacgaaat	24120
tagttggttg	aagcaaaaaca	aaacgtacat	cgacggtaaa	attaaaaaca	tcagcgaggg	24180
ggatactaca	atacaaaagga	actatctcaa	gggtaattgc	actcaatggt	ccgtcattta	24240
tagcgggttt	caaccccccg	tcacccaccc	agtggtaaag	ggcgggtgcc	gaaaccagaa	24300
tgacaacaga	gctgaagcat	tctgtacatc	ttacgggttc	tttccagggg	aaattaatat	24360
tacttttatt	cattacgggtg	ataagggtgcc	cgaggatagc	gagcctcaat	gcaatccgct	24420
acttcccacc	ttggatggga	ctttccatca	gggatgttac	gtagccatct	tttgcaatca	24480
aaactacacc	tgccgcgtta	cacacggtaa	ttggacgggtg	gaaatcccca	tcagcgttac	24540
ctcacctgac	gacagttcct	cgggggagggt	ccctgatcac	ccgacagcta	acaaacgcta	24600
taacaccatg	accatcagca	gtgtcctcct	agccctgctt	ttatgcgctt	tgctatttcgc	24660
gttctctgac	tactttacca	ccttgaaaca	atacctacgt	aacctggcct	ttgcgtggcg	24720
ctatcgcaag	gtccggtcgt	catgaccagc	aacggcctgt	atgagctggt	tcgacgtagg	24780
ttaccgcgtg	cccccgtaaa	cacggtcatg	tttctcacgc	gacgcactcg	tgatgggttc	24840
tgcggtcggg	tgacgtccat	cgccacgaat	tcccactaca	ctatgttcgt	gttagatcac	24900
gggtccgtgc	gcatcgagcg	accgagtcag	tcagaagtgg	attgcgccag	tttaatggaa	24960
acgctgaagc	ggattcgggt	acgaaaattcg	tgggtagcgt	cagaagacga	gctagatgtg	25020
agtcgcgggg	acgcgtgaca	caaaaacgctg	tcaggattaa	cgtaggtttt	cgaaataaac	25080
tacgtccgtg	agtgacgcgg	tttcgtgttg	aaacccgcgc	cggttctcac	ggtgggtttat	25140
gatgaaaccg	gcgttgggga	tctacgcggg	ttcctcattc	aacctgcgaa	aagaggaagt	25200
tgcggtaaaa	ccacgtcaat	aaagacgtca	atgacacctc	aatgttgctg	tggaacggtc	25260
tttatatata	caaacgccgt	tatgttcagt	gtccggcaag	atgctcggga	tacgggctat	25320
gctggtgatg	ctggattact	actggataca	gttgataaca	aacaatgaca	ctcgaagcaa	25380
caataccgat	accattcttt	tatctctcct	taccggggcc	aacggagtta	ctcgacagc	25440
catcgggggt	ctgcattcaa	actacaccaa	cttaaccgag	gcattcagat	tcactccagc	25500
aaacacaaca	actaactctt	ccacggaggg	taattggagc	gtgactaacc	taacggagag	25560
ttgcatcaac	cgcggtgagt	cctatctaac	taccatctgg	cttctgaact	gcgctgacaa	25620
caatacttat	tggtagtctg	gaaatgccta	taaccataca	attgacactt	gtaaaaatac	25680
agtttccgga	tatctcttct	tcggcatgtg	ccagctatgg	aaagattggg	ttactaatgc	25740
ttctcacgac	actgtcagaa	ttcagtcggt	gggaaatgaa	atacgctgca	tgctgctccc	25800
tagacagtat	accctcaacg	ccacgggtgga	atgggtacaac	aaatctgaag	gtgacgtacc	25860
agaagaattt	atggactatg	ttatcctgac	ccccttgcca	gtgcttacat	gcggactgca	25920
ggaagcttat	atactcgaca	agggtcgtag	atacatgtat	ttgttttccg	tgctctgcgc	25980
gggaatcaca	ggtaccgtat	ctattatact	cgctcccta	tcgctgctca	tcctcatctg	26040
ttactatcgc	tgtggccggc	ttctgatatg	cccacgcggc	tttgaactct	tgccagaagt	26100
cactgaggaa	gaggaggaaa	aagaaaaatt	gttaacgtac	aaggacattg	aagtcagggt	26160
gcctatccgc	acgcggggcg	tgctcgtccc	ttggatccgg	gagagcaaaa	tgtgggtact	26220
accacccccg	ctgcctccac	gacctcccca	cttaatagaa	ttcccgcggt	ctcctccgcc	26280
gtcgcttggg	cccatgcaca	tggtggtctg	catgccagca	tgacggactt	tgaactttga	26340
gccccaaagc	gtacggacta	catattttcc	ataaatctac	actgaacttg	agcacaaaaa	26400
tactgacaat	ggactgaata	tacagacttt	tatatgatcc	ttgtacagat	gtaaataaaa	26460
tgtttttatt	taaaactggt	cccaatgttc	ttcgggaaatc	atgggggtggg	gacgggggac	26520
gcggtaagga	gcaaaaaccg	gtacatgggg	gggaacatcg	tccagcagta	gcaccagcgg	26580

23109WOPCTSEQ

attgggtagg	ggttgctgcg	gaggtcggtc	gatgacgatg	tcgatctcca	tcggcagatc	26640
cggaacatc	tcttcgtctc	cctcaccgac	cagcactcgg	cgctgttctg	gatgtatatg	26700
atcttgaaaa	agcctccgac	gagctcgcgg	cgcgtagaaa	gccaagcggc	gcaagggccg	26760
gcgagcccga	aagtccatgc	gcacagatgg	catgagtcct	tgagtgcagg	tggtgagctg	26820
gggaacaggg	ctacctcca	tcgcgacggg	gacagtggat	ccatgagaga	ggcgccgcac	26880
gctgcatggc	taaaataccgt	gaatccccctg	acgtcgtctt	tcgtcccga	cgcgatcatgt	26940
tgggggcgag	gcgtaaaccg	tcgaggttga	aaaaccgcgt	atctgcgacc	cgccgggact	27000
acgttgtttt	tcagaagcgg	ccacatgacc	tcgagatgtc	gtcacccaag	gtattttaacg	27060
gcacacagcc	agacgcgttc	gtcagcagcg	acgccgacaa	gacctcagca	tggtctcgag	27120
gctatggatc	ttgagcttac	tagccgtgac	cttgacgggtg	gctttggcgg	caccttctca	27180
gaaatcgaag	cgcaggtaaa	cggaatctgg	ggaattcaac	acaggtaaga	aatacaaaaa	27240
ataacgtgat	tgtgaacgcg	gttatcgtgt	ttttgcagcg	tgacgggtgga	acaacccagt	27300
accagcgctg	atggtagtaa	taccaccccc	agcaagaacg	taactctcag	tcagggggggg	27360
tccaccacgg	acggagacga	agattactcc	ggggagtatg	acgttttgat	tacagacgga	27420
gatggcagcg	aacatcagca	accacaaaag	actgatgaac	acaaagaaaa	tcaagccaaa	27480
gaaaatgaaa	agaagattca	gtaacagcag	accccaaggg	ttaacgatta	tggtgactac	27540
cttgtttttt	attaaaaaagc	tgtaaggttt	tgctctaaaa	acaccccgcc	tccggtcttt	27600
tttcttttgt	attcggcagc	cgaaacacgg	tttcttccca	tagcctgtct	aactagcctt	27660
cccgtgagag	tttatgaaca	tgtatctcac	cagaatgcta	gtttgtagag	gctatgcggg	27720
atgctgcggc	ggcgcgacct	tccctctcca	ccagcccccg	tcaaaacaca	cgcgactcga	27780
gcggttcgta	tgaaaaataa	aaaacagctt	tttatttaca	ggaaacgggga	aaaaaaaggc	27840
acacgggtccg	tgggagacgc	gggttcacgc	gtcgtcaaaa	agttgggtgg	ccactccgta	27900
aggacaggta	ggcttattta	gcttccgcat	gctcctgggt	ccgtaataaa	tgccgttttc	27960
gtggcagcgt	gtcatgccgc	gagtcacaaa	ctccatcaaa	ctgtcggcca	cgatgcaaac	28020
gtgctgattg	ttggcagcaa	agacgcgcat	acagtcgtcc	acgaagagg	tgatcacgtc	28080
gtaggggctc	accaaccagc	ctaaaggctc	cacgtgggta	ctgccgacca	tgaccctcca	28140
gtcgttaatc	tcgctccagt	cgtacagccg	aatcgtggag	acgcgaatga	cgctgtaatc	28200
acccatgacc	atgagtcggc	cgcgatacgt	agcacgccac	tgccgcaacg	cggtgatgtg	28260
catgcagccg	gccagcgctc	taagcgaggc	ggtgtgcggc	agctcctctg	ggacggtgat	28320
gaagtgcag	cgtcgcaaac	cgatgttgag	aaattcagtg	atgctctcgg	ccacaaagg	28380
caacgagtca	gagtagatgt	ggtcgggtcca	caggtacatg	gcgcccagg	cgcccaggta	28440
cagttcagac	ggcacgttgt	gatcgcctt	gtgtttaaga	aaagtgtagg	tgcatagctc	28500
gccgacgaaa	cgagcggct	cggggcagca	gaggtagctg	gccagacgct	gtgcatcccg	28560
tccttcgctc	cgcaccaagc	gccagcgacg	ccggataacg	aggcagcgg	ctttgggcca	28620
gaccagggcc	acgcgttgcc	cggttttcca	cggtcgcgac	gtcttaggag	gcctccagcg	28680
gtcgagcaga	ttgagaaaa	agtccttgat	taccgacatc	gcggtcgcgc	gtcgggtggac	28740
aaaaagaaa	cgggccgatc	cggaaaaaaa	aaacgacggc	aaaacaccgc	cggtgctcag	28800
cgaagggtag	cggagggcca	gaagaggcgg	ccttgacggc	gttggcagcg	aaaaaattgg	28860
cacgcgagtc	aaacgggaag	tagcgtcgg	gttttatgcc	ccaagcagcg	tcgtcgtcac	28920
tcgtggcgtc	acagtcaacg	gtgctgacgt	cctttggggc	agtcggggc	gcgatcgtag	28980
atgccgttgt	ggccgctgaa	acgtcgggtt	tcaaacagca	ggttaagtcc	cagacacatg	29040
aacgtgttga	gattatctcc	cacccggatg	tagcgggtcgt	cgcgacgctc	gcaggcgtag	29100
acggccccgg	tataggcgac	gacgatgggg	ataaggtcga	cgggccagcg	caagttagga	29160
aagggcgctg	tctgcctt	gaggtgacg	gttcccaggc	cgagaacgcg	cattccgaaa	29220
gcggttttga	tggtgcgcag	caagtgaccg	ccttccacgc	tgttttcgaa	acacctgagg	29280
ttgcatagac	gcagttccgt	tcccgccggg	tacgtcaacg	gcatgaactg	cccgtggtgg	29340
cggatgatga	atcgcgccat	ggtatccaaa	ccgaggctcc	aggcgcgcaa	cagcgggcga	29400
aagtagcgct	taaccaacga	cgaggtcagg	tagcgcatgc	agtgcagggt	ctcgacggcg	29460
cgcagcccga	cgcgcgcaaa	ctccatgagg	ttgcgggcca	ggtagtagac	ggcggtgtcc	29520
tcgctgtacat	agcaaaaaac	atagccctcg	tccgagatga	ggcacacagc	ggtcttcttc	29580
tgctgatccg	gcgacaacac	gccctcgctt	acgaagcgac	ccacgaaggc	caggcgcgctc	29640
tggaacaca	ggtagtga	ccaagccttc	acgtcctccg	gtttgaagtc	ctcgtccgtc	29700
tcgatctcct	gcagcactag	gttcagccc	ggcgccgaga	ccacgggcaa	cacctggcct	29760
gcgttgatgc	gcacgtaagc	ttccagacag	cccaggccga	actcggccgt	gagcgccagg	29820
ctagccagat	cgctcatgtg	acgcgccgag	tcagtgggcg	agccccgggg	cccgtcgac	29880
accacgctcc	gtcttcttgt	cctcaccgcg	gccagcggtg	cgaggacact	ttccgcgccc	29940
gaggctgtat	cttcgggtttg	cccgcgggag	ccggccctca	ctatataacg	tcccggcccg	30000
gtctcctcca	tgtatgcagg	taagcaactg	agccgaacgc	acctcagcag	acgagaggat	30060
gtcgtcgcgg	cgtcgcagct	cgtcacgtcg	ctctggcgaa	ccctcgacgg	tgatttatat	30120
cccctcgagc	aacgaggaca	cgccggcgga	tgaggaggcg	gaggacagcg	ttttcacgag	30180
cacgcggggc	cgcagcgcca	cggaagatct	ggatcgcatg	gaggccggtt	gttcgcccta	30240
cagcgtctcc	tcggagcgtc	cgctgcctt	cgagctcgtg	cgcgagaccg	gcggcaccgg	30300
cgccgccaag	aaaccgagcg	aaaagaaacg	atcgtcgtcg	cgctcggaac	cgcatatcgc	30360

23109WOPCTSEQ

agcggg	cctcggg	cgccggc	acccaagg	ggcaagtc	ctaaagtctc	30420
gcgaccg	agtgtgcc	cgctgccc	gaacggcg	ggcggcggtg	gcgacgataa	30480
cagcagcagc	ggcggtagca	gcagtcgcac	caccagtaac	agtagcagaa	gtaccagttcc	30540
cgtggcgcca	ggtagccgt	ccgctgccga	gggcgatgag	ttttccttct	gcgacagcga	30600
catcgaagac	tttgagcgcg	aatgttaccg	ggtcagcgtg	gccgacaatc	tgggcttcga	30660
gcccagcgtg	gtcgcgccgc	agcacgtcga	gtatctcaaa	ttcgtgctgc	aagactttga	30720
cgtgcagcac	ctccgccgcc	tcaacgaatg	catacccatg	ccggccttcg	cgctcaccag	30780
cctcgtcgac	cccgtcttaa	acaacgtagc	gcctggcgag	cgcgatctca	cgcgtcggat	30840
aatcacgcac	gcggtgatca	tcaactatta	ctacgtggcg	caaaagaaaag	cgcgccacat	30900
ggtggaggcc	atacggacca	ccgtgcgggg	cgacacggta	cgccgggtag	ccgcgcaggt	30960
caacaaccag	agccgttcgg	ggcgtgcggc	cgcgctagcg	cttcattttc	tcacgtcacg	31020
aaaaggagtg	acggacggcc	agtacgccac	gtctctgcgg	cggtcgacg	aagagctgcg	31080
gcacgcggc	acgcccgaat	cgccgcggct	caccgaggtt	taccgacgc	tacgcgatta	31140
caacgtgctc	ttctataccg	cccactacac	ctcgcgcggc	gcgctctacc	tctatcggca	31200
aaacctgcag	cggctcaacg	agaaccaccg	ggcgatgctc	cggctgcttt	cggtcgaaga	31260
gatatgcgaa	gagcacacgc	tcaacgatct	ggcgcttcta	gtaggcgtcg	agcttatgat	31320
cacgcacttt	caacgcacca	ttcgcgtgct	gcgctgctat	ctccagcacc	agctgcagag	31380
catctcggag	ctgtgttacc	tcatctatgt	acaactgccg	tcgttgccgcg	aagactacgc	31440
gcagcttagt	gacgtgatct	actgggccgt	cagtcaaaac	tacgactacg	cgctctacgc	31500
gagcagccg	gcgtgtgttg	actttttacg	cgctgtgcgt	cagcaggacg	ccttcatttg	31560
caccgactac	gtgtactgcg	ccctgcgtct	gtcggcctgt	cccgcacagac	ctattatcgg	31620
tgacaccggc	ggcagcagta	gctcccaacg	cctcgtaggc	gagtttatgg	tgcgcgatcc	31680
gctgttgccg	gacccgcgcg	ccaccacact	gcgccagaaa	ctcatcacc	gcgacatatg	31740
cgtggcgccg	ttgcaagcgc	agccctcgag	tcgacacatt	ccggtcgaac	acacgggtgt	31800
ctcctccgct	accctgctca	aaatctttag	ccaagtcccc	cccgcagaac	gcgaagaaga	31860
cacgttacgc	gagatggctc	ttaaagcggt	tatggaagcg	aacggtaatc	accccgaaca	31920
aatctgccga	tccccaccac	ccccgctgcc	accgcgcgac	tatcctcaac	gcgacgagcg	31980
ggaccgtcac	cgctcgcgac	gccgcgacag	cggggaatac	tgttgctgat	ggtgggacga	32040
aacagcaggg	cggaacagtt	tatgatagaa	agtcacagga	aagtatgtgt	tgtttttttt	32100
ttaatgtacc	aagaataaaa	agtgcgtcta	cgaccaaaag	ggtgtgtgga	cgctcgctct	32160
ctctgtcttc	tccgggtttt	tttttcacgt	gttttttcct	tcctattttg	ttacggcaac	32220
agcgctgatg	gcacgttgcc	ggcttcgaac	atcgcgctcg	tgatttcttg	cttgcccggc	32280
gtcacacggg	gacgtagcag	cacgcggctc	acgtagcagg	cgactctcg	gatgacctgg	32340
ccgtcggcgt	cgctcgcgag	gcccgcgagc	ttgccgtgac	gcagtctgcc	ctgcgcagcg	32400
cgctccacgt	cttcaaagta	gctgtgtagc	aggccgcgct	ccagcagctg	cggcagcgag	32460
tcggcgccgc	gcactacaaa	gttctcacgg	ctgatctcgt	agcacagcac	gctgccgctc	32520
gccgccacgc	cggccacgct	gcggtcccaa	ctgaaaaggt	tggcgagtcc	gatgggtgcc	32580
atgacgcgca	actcaccacc	ggtcaccacc	agcagcttcc	agtattctac	gtcgcgcggg	32640
gtgaggatgg	tctcctccac	gtcgcagaca	aacaacgtgt	agccgcgcgg	atagggcaga	32700
tccaggtggc	gaccgcgctg	gcggcgcata	aaatcgctca	aattcaaacc	gccgtcgggt	32760
gcgcgcctac	tcgtcatcgc	cgcgcttgt	cggtcgatga	ccccacgggt	cttataacgc	32820
gccgcgcggg	cttcatgtgg	cgtagacctc	gacctcgta	ggccgaaaac	ggcgtagatg	32880
aagacgtca	aacttttgaa	tgtgggcccc	gtagcgcacc	gagggccccg	gggcggcgac	32940
gacgcggggc	ccgagttcca	gcggggcctt	cgggcgagcg	cggttgccgt	ggttgctcag	33000
ctcggcgctc	gagagcgccg	agctgaactg	cggcagccgc	gtgcgatcct	gcggcgcgct	33060
cccgtgtcgc	agcgagtgcc	agagcaggcg	ctggacgcgc	gccgtctcgg	gcgtcggcgg	33120
cgcgcgacag	ccccggcgca	gcttgaaaac	gtgcaggcac	agcagctcgc	gcttgatgcg	33180
cagcgacacg	ctgcggtagt	cgggaaatcc	ctgcaccagc	tcgagaaaag	cgcagaaggt	33240
ctccacgaac	gtgtcctcgg	tgaagcgaat	gcgcttcaga	tcgtggacgt	gtttgcgaaa	33300
ccgcgacagt	tctcgacgtt	gcacgggggt	ctgagcgagt	cccttgcgca	gcagcgacg	33360
ctcgcttcta	aacagcctga	tgagccgctg	cacgtccccg	ctcaacatac	gtatacacgc	33420
cgtgtactcg	tgacgtatac	tggcgcgcag	cagccgaatg	atacgcaggg	ccagcacggc	33480
gtagagggcc	aggtacatgg	cgtagccgcg	acgcgggttg	gcacaggccc	agcccgcggg	33540
gagcagaaa	tagtcgtcga	tcagcgtctg	cgaccagtcg	gcgaagccca	ggtcacgtga	33600
tacgtgtgcc	tggacgcggg	ccacgtcgcc	ggccgtgagg	tggcggatcg	ccggcaggtg	33660
aaacgcgccc	agggtctcgg	tgcgctccag	cctcagctcg	gcgtgctcca	aacgggaatg	33720
gtggggacgcc	accgcggagg	gcgacaaaaga	ggagtgggtca	ttgccgtcgt	ggttaccgtc	33780
gtggttaccg	ccgttgtcgc	gcccgtcgcc	gcactcgcaa	aaggccgcgt	agaggtcctt	33840
caatgccgct	tcggctcgcg	ccataaacgt	ggcgtygaaa	aaaacggcgg	cgcggtgcgt	33900
ccggtacttg	acgggcaacc	cgcgggcacag	ggccgcgggc	aggcagcggc	cgatgagttc	33960
gcgctcctcg	ggctccagaa	acaggcacag	ggtgccgtcc	aggcgaggt	acagctcctc	34020
ggctcatcgag	catagctgcc	gcaagtaatg	ggtgcgcgtc	ccaaaggtct	tgtaatcgag	34080
caacgtgcac	accacgtatt	gccccgtggc	cacgcgccaga	gcgatgcgtt	tggcggcacg	34140

23109WOPCTSEQ

actgatctct	ggcaagtact	gcgccctcgtg	caccagacgg	cggaaaagcgc	cggcggttgag	34200
ccagcgaaaa	tgctgcggat	cgggcggcaa	gggcacgcct	cgaagcgcgg	cccagacagc	34260
gaggtccgac	tcgagcgta	gaccgcggat	gtcgtacttg	ccgtgcgccg	tagcgcaagg	34320
tgaatggacc	agacagctgc	ggcgaatgta	caccatggcg	tgcttgggat	gtttgggagc	34380
cggcgttttc	tttttctgac	cgccggcggc	cgccagatcc	tcgggcgtgc	gacacaacag	34440
gccggcgcg	acagcctcct	gtcgattacg	aatcggcgctc	aggtaggcgc	gcaggaaactg	34500
gtgacaaaac	tcctcatcat	cacgacagtc	gtcgagatac	tcgtacgtgg	tgagcggatc	34560
gcgaaatagg	cgctcgtcac	cgctcgtcatg	gtcttcttta	gcctgctcct	ccggctgctg	34620
ggttggcagt	ggaggcgggc	gctgatccac	ggggttcatg	actgagagga	agaagaaggt	34680
ggcggcgaag	cgacgcggag	cgacggcggt	aaagccagac	accggctata	tagctagtca	34740
tcacagtctc	ctccttcacg	acgccccgt	gccgctcacg	ctatccagca	cgctacggcc	34800
cgaaaaacacg	tactcgctga	cgctcgta	gggcgagta	tggtgctca	ccggtttcgc	34860
ggcgacgggt	gcgctcgagt	ccaacggcga	gaagcaaaaa	cggcgtgggc	aacgaaacca	34920
gaaggagccc	tgacggataa	aaccgcgcag	cgctcggcc	aacttaacca	gcacgtacc	34980
gtacagcagt	acgtgaatgc	cgccatgcgc	gtccataaat	acggctttgt	tcacggggtt	35040
catccatccg	atgactacaa	aatgggcctg	ttctagcacg	ccgatcacga	aattgttggc	35100
ctcgtcggcc	tcggccacgt	tccacgagcc	gaaagtga	gtacaagcgg	gcgagccgcc	35160
caggcgatc	ttgtaccgg	cgtggagctg	acatacgcgc	agcagattgg	cgcggtcgtg	35220
cagtatctgg	gagagttcgt	acatgcccgc	aaaggtgtgc	ttaaaccacg	cgccctctac	35280
gatctcatcc	acgtagtcgc	gctcaaaaga	gctgtacacg	gcaaagaggc	cgttctcaaa	35340
aaactcgccg	aacgagagcc	ccagcacgta	cacctgttcc	tcgccgggca	ggtacgcaaa	35400
ggcgtgccc	tgcccggaga	cccagatctc	gggcgcgtg	tttgcgtccg	gcacgcattc	35460
gtacacactg	acgaggccga	taaagtacaa	gcggccagcc	tggtgcaggc	acgagaagcg	35520
ccggtagggtc	ttgtgatcgc	gcaccacccc	aaagtactga	gtgtcgccca	gcacgtatgcc	35580
gtgcagcggc	ggccagcaca	gcgggagcca	acgacccgcc	gtggcgcgca	cgtagcgctg	35640
caggtgaacc	ccgctcgac	gctcgcgcg	cttcgggcgc	ttgtgggtcc	aggcatcacg	35700
cagaccgcgc	cagatgctgc	tgaacttggg	ctgcccgcg	agatagagcg	acgagagcga	35760
gtcaaaagtag	cccacgacga	gcctgtcggg	agacacaaga	gcgcgaaaat	caaaccctaga	35820
gcgacgacgg	tgaaaaaacc	gaccagaagc	gcgtgtctca	aacacgctac	tttcggttat	35880
aaaaacaccg	tcgccctatt	tctgggcgcg	tgtacactga	tgactcacct	acgctttttg	35940
aacggcagtc	tcagctcggg	attggcctcg	tacagcgagc	tgcggtccac	ggggccgatg	36000
ctctcgtagc	gaaagctcgt	gatgagcagc	gccagcccca	cgcgacgaa	gccccgtagg	36060
tcgcgcgcca	gccgcacca	cttatcctgc	cccaccagcg	ccgcgtacac	ggtgcccgtg	36120
tcgccgcaga	gaatccgcac	gcggtgaaag	aaggtcttgt	cctcggcgcc	ctcaattttc	36180
cccagcgcca	tgacgggctc	gcgcgtgtac	aacgaacgtt	gaaagcggcg	cagcatcgag	36240
gccgagagcc	ccagatcgcg	cgccgtgcgc	agcactaggg	aatgcttctc	gggccagatg	36300
agggtcagtt	gcgcctcgcg	gtgcgcctct	acgtaggcgc	aacgagcggc	ggtgtcctcg	36360
caggccagca	actcgcggaa	agccagcagc	gaacgtaggt	agcggccgcg	agcggaggcg	36420
cgcgagcgcc	ggcacagctc	ggcccgatgg	tcgggagtga	ccaagggcac	gttaggttgc	36480
agacgcgcgc	agatggattc	gtgcaccggg	tcgcagcgga	tcattgccctt	ggcaaaaaat	36540
ccggccagat	ccgaggccaa	ctcgtaacag	cagtctctct	gcgcgtcgta	ggcgaacacg	36600
gcgccgtacg	cgtaacagaa	cacctggtac	cggcaggtgg	cggtcgagac	cggtccaatg	36660
agatgcagag	ctcggaaattc	gccgaaaaag	tcgttctggc	agtgtccag	atcgatctcg	36720
gtcagcgagt	gcggcgaaatg	ctcgccccgc	accagctaga	tgactgcga	gggccagccc	36780
agcgacagcg	acgagccctc	gaagcgccgc	aagtaacgcc	gcaggccctc	atagtcgcgt	36840
cgcacgcaca	ggtcggccaa	gtcgcgcgtg	caaaaagacct	cgggtaccaa	gcagcgtttg	36900
cgacgcggcc	gacgcgcgtg	cccaggcaga	ggaggaaaggc	gcgacggcgg	cgacgcagag	36960
gaggaagacg	ccgtggccgc	cgagcagccc	ttgcgcaggg	cggacatgcc	ggcagtcggc	37020
gacgatccac	aggagacaaa	aaagcagaag	cagcagtagc	ctcggcgacc	cgctccaccc	37080
cgctctccac	acgctcagcc	gcgactgaac	ggcgggcgcg	gccgctactt	gggtttttat	37140
agccatctgc	cccccgctc	gggcacccgg	gacgcgatcta	cggagacctg	acagcagttg	37200
ggcaacacaa	gatagggaaa	tacaaaagaca	cttttaataa	aaaacgagac	tacttttgtt	37260
gtgtgctccg	taaactgttt	attctcccc	tccgcttcgc	tctggatggg	ctccgggtcc	37320
gtcaacacgc	gactcgcgcg	gcaaaaaggca	cgctgttgac	ggcgcgagag	cccgtcgtga	37380
tagtccatca	tgccccggag	atcgtgcaca	aagcagctgt	cgccgcgcag	aaaccgacgc	37440
agcgtctcca	cgctgcgcag	ctgcggcgcg	gtatcaggag	ccgtcatcgc	tgatgtcgtc	37500
atcgccctga	caggcgcgta	gatggcttcg	cgagatcatg	cgcgttttca	accgccgtga	37560
cacatcaggt	ccatcttgag	ctggcgccgg	gcctcgcgca	ggtgttgac	gcgttgtag	37620
cgggaggcga	gttcggcttc	ttgctcgaac	tcctgctgct	cactgtccga	gaggggtcga	37680
taaaaggcgg	caaagtcctc	caagtcggct	acatgcgccc	tggtgtctgac	gctccaaagc	37740
gtacgcagtc	tgatgaagcg	gacccatcga	gcgtcacggc	acgccgtctt	gaacgcgggg	37800
cccgggaaga	ggttcttctc	cccggcgcg	gagggccgag	cggtttatat	cggtttatat	37860
acaccgtctc	ggacggcggg	acgccgagcc	cgcccgcgcg	ccgctcatcc	ggagacggcg	37920

23109WOPCTSEQ

gaaaccgcga	cgccggagga	aacggggacc	ggcaacgcag	gcggtggcgg	cgaccagatt	37980
atgggggaca	aaccacgct	tgtgaccctg	ttgaccgtcg	ccgtgtcgtc	gccgccaccg	38040
tcgtcgccgc	tgccgctcgt	cagcttcacg	gagctgttgt	taccgccgcc	gtccgtcgcc	38100
gccgctgcgg	tggcggcgac	agcgacgagc	gaggtggcgg	agaaaaaccg	ggagcaagag	38160
gtagcggctg	cggatccgga	gaccgggaat	gagagaagag	aaaacaggga	gaacgaagga	38220
ggggagacga	ggacgacagg	caccaccgcg	gtcaaaaagg	cgacgcgacg	tatccctcgc	38280
caactggcag	agcgcctgcg	gctgtgccgc	cacatggacc	ccgagcagga	ctatcgtctg	38340
ccggcgacgg	acgtggtgac	ctcgtggatc	gaagcgctac	gcgacgcgga	ccgcgacaac	38400
tacggtcgct	gcgtgcgcca	cgccaagatt	caccgttcgg	cctcgacact	gacggcctac	38460
gagtcgtact	tggtgtccat	caccgagcag	tacaacacgg	cctcgaacgt	gacggagaaa	38520
gcttcgtacg	tgcagggtcg	catctttctc	tcgtttcccg	tcattttacaa	caacacgcag	38580
ggctgcggct	acaagtacga	ctgggtccaa	gtggtgacgc	ccaaggcggc	gtacgccgag	38640
ctcttctttc	tgctctgctc	caccagcgag	agctccgtgg	tgctgcaacc	gctcatcacc	38700
aagggcgggc	tctgctcgtc	catggcggtt	tacgacgagg	aaaccatgcg	gcagtcgcag	38760
gcggtgcaga	tcggttttct	gcacacacaa	ctggtcatgg	tgcccttcgt	gccgcacgcc	38820
tgcccgcat	acgccgtgcc	tttcacgcag	ccgggaaaag	cgggctgcgg	cggtgtctcg	38880
agcggcggtt	cggggttggg	ggaggcgggc	ccctttggac	gggtcagcgt	cacgcggcat	38940
ggcgcgacgc	tgctatgtcg	cgtggaccat	ctgacctgga	tcagtaagcg	cgtaaccacg	39000
tacggacaca	aaaaaattac	gcgctacctc	gcgcagttcc	gcggcacgat	ggacgcagac	39060
gaggcagcgc	taccggcgga	ggacgaagcg	tggtatcgct	ccaaaaacgt	gcagtacgaa	39120
ttcatgggtc	tcattttcac	cgtcaacgtg	gattcactat	gcgtggacgc	ggaacagcgc	39180
caactgctgg	gcaccgtggc	cacctccttc	tgtcaccgcg	tctcggacaa	gatcacggcg	39240
cgcaacatgc	cgcgcgcttt	ttccttctac	ctgctgacga	gcgcgcagcg	cggttacgac	39300
ctgcgattca	gccgcaaccc	gtcactcttt	tttagcgggc	acgcgctcaa	ctgtccgctt	39360
ctcaatgagc	ccaacgtgtt	ttcgctcacg	gtgcacgcgc	cttacgatat	ccacttcggg	39420
gtgcaaccgc	ggcagacggt	ggagtggagc	ttgcgtacg	tgagatcac	agaccggtgt	39480
ttcttggtgg	ccaacttgcc	acacgaggac	gccttttaca	cggggctcag	cgtgtggcgc	39540
ggcggcgagc	cgctcaaagt	cacgctgtgg	acgcgcacgc	gttccatcgt	gatcccgcag	39600
ggcaccacca	tcgccacggt	gtatcaaatt	accgagggcg	acggtaacgt	gtactcgtac	39660
aaccaccaca	cgggtgttcg	gcagatgcac	gccgccggaa	caaccacgtt	ctttctgggc	39720
gacatgcaat	tgcccgcgga	caactttctc	acgtctcccc	atccctgacc	ctccgtccgt	39780
ccctctttcc	gcacacgtca	ctatccgatg	gtttcattaa	aaagtacgtc	tgctgtgtgt	39840
tttcttaact	attcctccgt	gttcttaatc	ttctcgatct	tttggaggat	gttctgcacg	39900
gcgtccgacg	gcgtttttgg	gccccccatg	ccggcagaac	ccggttgccg	ccccgtaccg	39960
ctcttctggg	gcgacgatag	gtcgaaagcc	accgttttca	tgcccgctcg	gctcttgacg	40020
ggggaacctt	cggcggcggg	ccccgtcgag	cggcggtgatt	gcaaagccgc	gctcgcccc	40080
ggtttcagga	tggaggggga	ggccacaggc	ggcgcatctg	atacgctgct	tttggccgta	40140
gcgacgggtg	ggtaaacggt	ggttaccgcg	ggatacgtcg	gcgtggtcga	ggcgggcccg	40200
ctgctgcggg	acaggcgacc	cggcgcgcta	ccgctcacgg	ggaccgaggg	cggtcgacct	40260
accaccgcct	tgccgcccc	agtaggtttc	aagggaaggaa	caccgacgcg	gctgcccccg	40320
cctttcaccg	gagacggggg	ggcactcttg	gccggggacg	gagaggctga	cgaaagcatg	40380
gacagcgggc	atgtggcggg	ggacacgaca	tcactctccg	tgggcgacaa	aacggacgcc	40440
gaggctgacg	gctgtcgagc	cgaagaagcg	gaagaggttc	ccgcgccaga	agtcacgttc	40500
cttgatgacg	tcgttttaga	cgaagccggt	tgaggttgcg	acagcggtgg	gggtaccgtc	40560
gacggcggtg	ccgacacctg	tttctctagc	cttccctgaa	ccggcgctcg	cgtcaccgtc	40620
tgcgctcggg	cggacgcgtg	cggcgctcgc	actcgcttgc	ccagcaccgg	tttctggctc	40680
gtggatgtcg	tcgtcattgg	agacgataac	ttagctttac	gtattctgga	cggcgctgac	40740
tgctcggggc	tctgactggg	aggcgaaatg	acgtcgttgt	tgtaatcgga	cgacggtgtt	40800
gtgtgtccca	ggctgacgac	ggagccgggt	tccgaggagt	cgctcgtctc	ctcctcgtcg	40860
tcttcgaccg	gtgactctgc	agtttggtcc	cttaaagccc	aaacctcatc	agcggcgctc	40920
cgagacgctg	tttgtgtcac	cgcggcgctg	ggagtcgacg	gcctccgagg	ggtgggtggac	40980
acggtgtttt	gagaagccgt	ggaagtcgta	ggcatcctga	agggattgta	agccaggtga	41040
ggattcttga	gggcccacgc	gcgttcgcgc	ggccagttgg	cggggttcat	atccccgggc	41100
aacggcgccg	tcggagccca	gggcgagtta	ccgttgaccg	gggtttgggt	acccgcgaag	41160
gtaggtgtcg	gggcgggagc	gggggcccgt	gaaggattga	caggcgctcg	cgtgaggatg	41220
gcagcgccgg	cgccagcagg	aacgttaact	cggcgccga	acgtcaacgt	cggttgtctg	41280
aacttgtagc	cgggtgtgac	gggcgggttt	gcgctcgtct	cggtatccgt	gatgtccacc	41340
agcgtgtcgg	tgaaacgcgg	atcttgacgg	ttggggggat	agccatccga	gctgtcggaa	41400
tcctcgctcg	ccgagaaaaag	atccccctct	gtctccgtga	gcggcctcac	gtcccacgcg	41460
ctgtccccgac	ggacccttcc	cgggctggcc	ttggtcacct	gcggggagac	gagactgaaa	41520
cccgcgtgac	gctgtgtgtg	ttgcgggatg	ttcaagggac	cgctggctcg	tttctgactg	41580
cgcgaggata	acaggccgct	gaaaaatgct	gaaacaccgc	caccactagc	ggcgcccttg	41640
ccgctagttc	ccggttttct	gatgggcgta	aagatgtttt	tctcgtcatc	atcatcgtcg	41700

23109WOPCTSEQ

tcgtcctcat	cggcactgga	gccaaagagc	ctccgggagg	cgctcggttt	acgtgccggg	41760
ggcgggtggt	gctgctgacg	ttgctgcagg	ttctgctgcc	tctcctccca	agccttcagc	41820
tgctgtttct	cacgctgcac	cacctcgtcg	tccacccggt	tctgccgctc	gcgacgcttt	41880
tcctcttcgt	cgtaatagcc	gacggccgcc	gaacgggcag	cgtagggctt	ggcggccggg	41940
gccagagaac	catgggcctc	gaagcggaac	ggtttgtgtc	ccttccaggg	actggcgatc	42000
cagctccagc	cgtccagcgg	ctgcgtgggg	acatgtttct	tgggtaccga	cgagaaggcc	42060
gaaccgccgc	cgagcgagag	gagattggcg	tcacgtcaa	actccaacga	cggcgagcgc	42120
gcgccccaaa	acgtgtgcgc	cgactgtggg	aagctgtcca	cgtagatatc	aaagtcctcg	42180
atgagcagct	ccaacagcgt	gtcggccgag	tcgccgtttt	ccacggcggt	cttgaggata	42240
ttgcgacagt	agttggaatc	aaaggaaaag	cacatgcgca	gctccttgac	cagcagcttg	42300
cagcgctcct	gaatgcgcgc	cagacatttg	cgctccagct	cctccaaga	cctgcgcacg	42360
ttcatgatga	gacggcccgt	gtacacgagc	ttgttgacgg	cgtagaccag	cgccgtgttg	42420
gcgtgccggg	ccagggttaag	gtcgcagcgg	ttcacgcaga	acatgttacg	gcgcacaccc	42480
tccaggtttt	cttcaatgcg	ctgcacctcc	gtatccttga	ggtgcacaaa	ggcgatgggt	42540
tccgtctggc	cgatggctgt	gaccagcgtc	tcgcgcaccg	acatcttggc	cagaatgacc	42600
gcgcttacga	gcgcgcgttc	cacgatctcg	gcacgtgggc	gcacgtccgt	atcgaattcg	42660
gtacgggtcta	gcacagccag	gtggtcacgc	gccttaccac	gatcaccgaa	cgggtaagtg	42720
tagccgcgac	gcgccacggc	cacgcaacgc	acctcgaact	cctcgagcac	tgaggagagg	42780
tcgggggtgt	gaaaacgcag	ctcgcggtag	tatcccaacc	aaagcatgag	ctcgttgaac	42840
agcaccgtat	cgcggtgcag	gcgtttttcg	ccacattttt	tcaggatctt	ggggtgtgcc	42900
tcgagatcca	cgtcgggctt	ttgcgtgaga	tgccgcagaa	agttgaccag	ggctaccaca	42960
tcgcgccgct	gtagaccgat	aaactgcaaa	ctcatgctgg	cttttctcca	gaacccggaa	43020
gcgtcgtcgc	cccggactgc	gcccgcggtc	tgctattcgc	ccacgatgga	caccatcatc	43080
cacaactcgg	tgagcgcccc	acctagaggg	agggggggta	gtttaatagc	ggaggcggat	43140
acgcgggttt	cttttaagcg	ccgctgactt	gtttcttctg	tttttccgcc	ccgtgtgctg	43200
ttccgcccag	acccgcaaca	acactcctcc	gcacatcaat	gacacttgca	acatgacagg	43260
gccgctattc	gccatttcgaa	ccaccgaagc	cgactccaac	acattcatca	tcttcgtggg	43320
cggtccactt	aacgccatag	tgttgatcac	gcagctgctc	acgaatcgcg	tgcttggtta	43380
ttcgacgccc	accatttaca	tgaccaacct	ctactctact	aatTTTTctca	cgcttactgt	43440
gctacccttt	atcgactact	gcaaccagtg	gctgttgccg	gccggcggtg	cctcgtgtaa	43500
attttctatcg	gtgatctact	actcaagctg	cacagtgggc	tttgccaccg	tagctctgat	43560
cgccgccgat	cgttatcgcg	tccttcataa	acgaacatac	gcacgccaat	cataccggtc	43620
aacctatattg	atTTTgtctat	tgacatggct	cgctggacta	attttttccg	tgcccgagc	43680
tgtttacacc	acggtgggtga	tgcatcacga	tgccaacgat	accaataata	ctaattgggca	43740
cgccacctgt	gtactgtact	tcgtagctga	agaagtgcac	acagtgtctg	tttcgtggaa	43800
agtgtgtctg	acgatgggtat	gggggtgccg	acccgtgata	atgatgacgt	ggttctacgc	43860
attcttctac	tcaaccgtat	agcgcacgtc	acagaaaaca	aggagtctga	ccttaacctt	43920
tgtagcgtg	ctactatctc	ccttcgtggc	gctacaaaact	ccctacgtct	ctctcatgat	43980
cttcaacagt	tatgccacaa	ccgcctggcc	catgcagtgt	gaacacctca	cactgcgacg	44040
caccattggc	acgctggcgc	gtgtgggtgcc	ccacctacac	tgctcatta	atcccatcct	44100
gtacgcgctg	ctgggtcatg	attttctgca	acgcatgcgg	cagtgtttcc	gcggtcagtt	44160
gctggaccgc	cgcgctttcc	tgagatcgca	gcagaatcag	cgagctacag	cggagacaaa	44220
tctagcgggt	ggcaacaatt	cacaatcagt	ggctacgtca	ttagacacca	atagcaaaaa	44280
ctacaatcag	accgccaac	gcagcgtgtc	tttcaatttt	cccagcggtg	cgtggaaagg	44340
cggccagaaa	cagcgcgtcca	acgacacatc	cacaaaaatc	ccccatcgac	tctcacaatc	44400
gcatacataac	ctcagcgggg	tatgagcttt	cctgttactt	tattcagaaa	gcaccagaac	44460
ccgtcgccat	ttccctcat	atacgttaca	cgccccctg	atctgtcatc	acggtacaca	44520
gatttcgccc	gactgcggac	gccgacggcc	aatcgcggtg	cgtaggagtg	gcgccccggc	44580
ttcattataa	cgccacgtcg	gagcccctgc	gcgccacaac	gccgtccggc	gcaacttctg	44640
tctcggcacg	gtacgataaa	aacaacgtcc	cccgtcgacg	ttgttttctc	cgagcggtga	44700
tcgtttcccg	ccctctcttc	cctccgcggc	ccccacggcg	gcggcctgct	cgcacggacc	44760
tatactatta	ccgccccacc	gccgtcgtcg	tcatgaactt	catcatcacc	acccgagact	44820
tctccaacga	cgattcagtc	ctgcgagccg	ccgagatgcg	tgacaacgtg	gcaggctcga	44880
tttccaaagc	gtacaagggc	acggtacgcg	ccgaaggcaa	gaagaagctg	ctgctgaagc	44940
acttgcccgt	gccgcccggc	ggctgtctcg	gccgcaacag	caacctcttc	gttttctgca	45000
ccgagcgca	ctaccgcaag	ttccaccaga	gcatcgcaac	gctcaagcgc	gcgcccggcg	45060
aaactggacc	ccacgagatc	cagcaagtca	cgccagatgt	ccgctgccgc	ctgcagccca	45120
gtctccgcga	gccgcccacg	ccggccgacg	agctgcagac	ggctgtgtcg	cgctgtgtcg	45180
cgctcttcaa	ccagctggtt	ttcacggccc	agctgcgcca	ctactgcgag	caccaggaca	45240
aggtgggtgag	ctacgcgcgc	gacgagctga	ctaaacgctg	cggcgaaaaa	tcggcgctgg	45300
acgtggaagt	gcattcaactg	gtagccctgc	tgccacacga	gcgccaccgc	gaactgtgcc	45360
cgctcctcat	cggcttggtg	caccagacgc	cgcatcgtg	ggcgcgctcc	atccgtctca	45420
tcggacacct	gcgccactac	ctgcagaaca	gcttctctaca	cctgttgatg	aactcaggtt	45480

23109WOPCTSEQ

tggatatcgc	acaagttttc	gacggctgtt	accacagcga	ggcctaccgc	atgctcttcc	45540
agatcgggtca	tacggactcg	gtgtcggcgg	ccctggaact	ctcacacggc	gcggcggccg	45600
ggccgccccga	ggccgatgaa	aacaacgacg	agggagagga	ggacgacgac	gagctccgtc	45660
acagcgacccc	ggcgccgctt	cacgagtcga	agaagccccg	caacgcccgt	cgtccccgca	45720
cacgcgtgcc	gcctcacgag	caaaaagccc	aagaaaacga	ggaggaagaa	gaggagctgt	45780
ttccctcctg	caaggcaacc	gcagcattcc	tgcgggcaga	accctccgtc	tccaacgacg	45840
acggcaacgg	cggcgaaacg	tgcgacacgc	tagcgaccgc	cctgcggcat	cgcgccgacg	45900
aagaagacgg	acctctagcc	agccagaccg	ctgtgcgggt	cgccgcgacc	ccctcacctt	45960
cagtcacccc	agcccttacc	cccgtcacgt	cccccataac	cccgttgtgt	atttaacgtc	46020
actggagaac	aataaaagct	tgattttctca	agttccgctc	tggtttttgt	ttcgttttca	46080
aagggagccc	catcatggcc	caaggatcgc	gagccccatc	gggcccggca	ctgcccgttc	46140
tccccgtgga	cgactggctc	aactttcggg	ttgatctatt	tggggacgag	caccggcgcc	46200
tgctgctcga	aatgttgacc	cagggctgct	ccaactttgt	ggggctgctc	aactttggcg	46260
tgcccagccc	cgtatacgcg	ctggaggccc	tggtggactt	ccaggtgcgc	aacgctttta	46320
tgaaggtaaa	gcccgtggcc	caggagatta	tccgtatctg	catactcgct	aaccactacc	46380
gcaacagccg	cgacgtgttg	cgggacctgc	gcacgcagct	cgacgtgctg	tactcggatc	46440
cgcttaagac	gcggctgctt	agagggtcga	tccggctctg	ccgcgctgcg	caaaccggcg	46500
tcaagcccga	ggacatcagc	gtgcacctag	gcgccgacga	tgtgacattc	ggcgtgctaa	46560
aacgagcgct	ggtccggctg	caccgggtac	gcgacgcgct	ggggctgcgc	gcgctctccc	46620
aggccgaggc	gcgctatccg	cgcttcacca	cctacaacct	gctgtttccac	ccaccgccct	46680
tcaccacggg	cgaggcggtg	gatctgtgcg	ccgagaacct	gtccgacgta	acacaacgtc	46740
gtaaccgacc	ggtgctgctg	ctcacctcca	tcaaaccgcc	gggctcacgc	accctggagg	46800
acgcgctaaa	cgacatgtat	ctgttgttga	cgctgcgaca	cttgacgctg	cgacacgcgc	46860
tgagagctaca	aatgatgcag	gactgggtgg	tggaaacgctg	caaccggctt	tgcgacgcgc	46920
tttacttttg	ttacacgcaa	gcccccgaga	cgcggcagac	tttcgtcacg	ctggtgcgtg	46980
ggctggaact	tgcgcgcaa	cacagcagtc	cggccttcca	gccgatgctg	tacaatctgt	47040
tgcagctact	gacgcaactg	cacgaggcca	actgtatcct	ctgcccggga	tattttacatt	47100
tcagcgcgta	caagctgctg	aaaaagatcc	aatcggctct	ggacgcccgc	gagcgcgggc	47160
agttcgggga	cgaggacgaa	gagcaggaga	acgacggcga	gccgcgcgag	gcccagctcg	47220
atctcgaagc	cgatcccacg	gcgcgcgagg	gcgagctctt	tttcttctcc	aagaacctgt	47280
acggcaacgg	tgaggttttc	cgcggtgccg	aacagcccag	ccgctacctg	cgccgacgta	47340
tgttctgtga	acggcccga	accctgcaga	tcttttataa	cttccacgaa	ggcaagatca	47400
ccaccgagac	gtatcacctc	cagcgcatct	atagcatgat	gatcgagggc	gcctctcggc	47460
agacgggcct	gacacccaag	cgcttcatgg	aactcctcga	cagagcgctt	ctggggcagg	47520
agtcggaacc	cgagatcaca	gaacatcgcg	atttatttgc	cgatgttttt	cgccgtcctg	47580
tgaccgacgc	ggcttcttcg	tcgtcccgct	cttcgtcgtc	gtcctcagca	tctccgaatt	47640
ctgtttcgct	gccgtctgcc	aggtcgtcat	ccacacgaac	caccacgccc	gcgctccacgt	47700
acacctcggc	cgggacttct	tctaccacag	gtcttcttgc	ctcttcttcc	ttgtcggggt	47760
cgacccggcat	tagctcccg	gacctggagc	agccgcgccg	gcaacgacgc	cgcatgggtca	47820
gcgtgaccct	cttttcgccc	tactcggtag	cctacagcca	ccaccgacgt	caccgaaggc	47880
gacgcagccc	gccaccgcga	ccccgagggc	cgcccacac	acgcttcag	ggaccgcaca	47940
gcatgccgag	cactagctac	ggcagcgacg	tcgaagaccc	gcgggacgat	ctggccgaaa	48000
acctacggga	tctctgaaa	cggttttttc	tctttttcta	cgtgtctgtc	tcaagatgag	48060
acgtcgatat	caataaaaa	accgtcgacg	tggttttttt	aacagtgtgg	ttttctttat	48120
tgactagcga	agtacacagt	ttacgagtag	aaaagacagg	gaaagggtat	ataaaatgct	48180
gtattatata	caaaaacatg	cacataaaca	aacgggacca	tcgtgctcat	catccccctc	48240
ttgatcagtt	gttcatgtaa	acgtgtggcg	gggtgagggg	cggcattgcc	ttggcggcgc	48300
cggggaataat	gtgccgtcga	ccgacgtcgc	acaccttgaa	acgccgtcgg	cgcacgcagc	48360
ggtcgcagga	cgggatatcc	cagaggaagc	ccatgtaggt	ctcgggggtc	tcgtcgtgaa	48420
agcggtagga	gagttcaaag	tggtgcaacg	agcccgtccg	agctcgcagc	ttctggcgaa	48480
caccctccac	gtcatcggtg	cacagcgaca	gtgctgggct	gtcacacagg	gcctgaagct	48540
cctgcggcca	caggtgcgtg	gccaggggcg	agtccgtcgt	caccagtttg	acgcagtgc	48600
tcagggtctc	ggatgatggc	tcgtacaggg	gactctcagc	ctcctcgtgc	gtcatcacgt	48660
ttcgaggcag	cgacagctcg	tcgtcgtcat	cctcgtcaaa	catgatcatg	gggtcagggg	48720
ttttttttgg	atgttgacag	gtgggtgtct	tttccagacg	cacgatggcc	tcacgccggc	48780
cgctgaaaag	gtggttttcg	tgtcccttct	ttcccatgac	gcaggtgaac	ataaccacgt	48840
cctcgcccaa	acggtagacg	gcgtccatgg	cggggtcgta	gccgtagacg	acgccgaaa	48900
tgtccaccaa	gacgtactgg	cgtacgagga	actctttgcg	ttctggcacc	tcgtggccca	48960
gcgcgcccga	caactgggtg	taacagggtg	tgcgcggcac	ggtagcgatc	atgagctcca	49020
tggtctggat	gctgccgccc	gcgcggacga	cgctgaagga	tgtttccttg	aacttcataa	49080
cctctgtgtt	gtgggtccag	aaggcgaaat	gggtgtcggg	acactcatcg	aaagggctcg	49140
cgatgggtga	ggaagcgtag	cctcgcttgg	tcacctcggc	cgacaggctc	tccacgtcac	49200
cgcggtagag	catgacggcg	ttccagtagt	cgctcgtagt	caccatgggc	cgctggtagt	49260

23109WOPCTSEQ

cgcgcatagt	gtggaagtgg	tcgcggtgac	gaaagccgtt	ccgcagaaa	tccttcatgg	49320
tgggtgccag	ctcgtagacg	cagtcgcgca	ggatcatcgt	gcagtagatg	ccgccgcgct	49380
gcccgatgag	cacgatgagt	tggtagcgca	taaagcccg	accctcgacg	aagccaaaag	49440
ggtgcaggta	ctcctgacag	cagacgtaag	cacctggtag	agaatagaaa	aaatccacgc	49500
acgttgaaaa	cacctggaaa	gaacgtgccc	gagcgaacgt	cctctttcca	ggtgtcttca	49560
acgacgtggg	gcttaccttg	cgaacagacg	gtgcccattc	tgcccacgaa	gggccccagg	49620
gcgctgcgcg	aacggagctg	gatgaagcag	cgttcggggc	aggccacgtg	cagccgggtg	49680
ccgcattcct	gctccagaaa	gtcgttgaga	ccgttaaagt	ccccggctcg	gatggcgatg	49740
cagccgtagg	ccatcagcgt	gtcccgtagg	tcgtccatga	cggactcctc	taccttcgct	49800
cgccgacgct	gcgcttctcc	agccaccgct	gcggtcgaca	gactcctccg	tccgccttcg	49860
gagaactacg	gcgcggcggc	acggccttta	tagacactat	cagcgttgac	gtcagacgat	49920
ccgatgaacg	tcgttttttg	tgctggaact	tccctcgtcc	cgacaaatgt	agcggaaaatc	49980
ttcaagcaaa	tcgcgcagaa	gtccgatgag	gaggatgcaa	aagaggctga	gcaacgcgat	50040
gctgcccgcg	gccacagtac	atatgctcaa	caacgcccag	tgtcccaagg	cgcgactttt	50100
ggctcgaggg	agagccgaac	ggcggtttct	ccacatgacg	gacaacgtgg	tccagtacgt	50160
ccatcctttg	cattccggtg	tccagacggg	aagcgttgtc	atgttatttc	ccgtaactgt	50220
cacgttatgt	tttgttttgt	ttctcgtgag	cttaacggtc	ctcttgagaa	atcgcgggca	50280
catgtcttgt	agaaaagatat	aatcactttc	cgcgattttc	gtcagtggtg	acatcacggt	50340
ggtagtgttt	tctgaagaag	tagcgttgtc	agtgcggttt	gtttcttccc	aacgtacgta	50400
tgattcgaac	ggactcgtgt	gcgctatttg	ccgcaacacg	tagctgtggc	cggtgaagtt	50460
gagcgtcagt	tgtcccacgt	tcacgttcgt	gtcatttcta	aaacatgcta	cttctccggt	50520
aacttccgtg	acgtttatct	cacgactctc	gttcaagaca	cgcaggggaa	accagccttc	50580
caggtgatac	tgaaaaccaa	atttaagcat	gacgctgtgc	catttccgtc	gtgattgatt	50640
aaacggtaca	ttcaagggca	gtctggcttc	ggtcccagaa	caggggccgt	tgtagatttg	50700
cgtgtgattg	cgtgtgcagt	ttaggtggca	gttcatgctc	gtggtgttgg	aagtgcgatt	50760
aacgtccgta	ccgtgttacg	tacatcggag	cgaacacccg	tgtcccgtgc	tccaaagcag	50820
cgtaacaac	agccacacag	aaacctacgt	ggagacgaca	cgggactttt	tattgacgga	50880
gactcacgtt	tctaccctcc	cctttcccgt	aggtaaaaa	ccacgtttat	cacacacgtt	50940
gtttttacct	gaaacccgcg	cagcccgtgg	acgcgacaaa	aaaccgcggc	actagaaaga	51000
aaatgaaaca	agtatgttta	ttaagcagca	tgtggggcta	atagggggga	taactgaggt	51060
atagcaacta	tgaaaaaata	ctacaaaaaa	aaaagctgaa	catggtcatc	tagcagcaaa	51120
gttctccttc	tagaccacga	ccaccatctg	taccacgtcg	ccctccccgg	ccgtgtacac	51180
gacatccctc	accacgaccg	gcggcagcgg	cggcgacgag	gacaactcgc	tctcgacgga	51240
ggccgggacg	acagaggacg	gggggggtgg	ggcggcggag	gacgaagggg	tggcggcggc	51300
agcgggatct	tcttccgaca	cgggcaacgg	caggctcggc	ggcgcggaca	gcacccgttg	51360
cgccggggcg	tgagaaggct	gagccccggt	ggcctggatg	tgggccaacg	aattggctcg	51420
cagcgagtcg	cgatccacga	aggtcatagg	aattttccct	tcgcggatcc	gccgctcaga	51480
ttccaggatg	gcgcgcacgt	agctgttcac	cgactgtgca	aaagtgcgcg	gccccctcgt	51540
attcttgtcg	ccagcgctct	ccagcacctg	cttttcgtag	tccagctggt	ggaagaccat	51600
caccaggtcg	tccatagtgt	gcgcgtgctg	acggacgtgg	gagcgcacct	ccaccgggaa	51660
caaagcgttc	caatactcca	gcacgatagc	accgtgccag	aactgcgcca	tgctgggcgc	51720
caggaaaaac	aggataccgg	agtcgtaggc	gaacacgtcc	cacttgggcg	tcatgaacaa	51780
caccagctga	cgcggtggcc	gcaccgaagc	ttcttcccag	gcctcgatga	ccccgaacat	51840
gatgagctcc	tgggtccacg	gggggcagtg	tcgttccagc	caactgatct	tgctcaggtt	51900
catctgcaga	aactcgtacg	aagggctcga	gatgcacacg	tagagacccg	agtcgtgccc	51960
cagcctggct	ccgcgcttca	tcagtttcct	caccgcgtag	cgaagcgcca	ccttgcccaa	52020
cgccgacgcc	tggatcagtc	cccccacgtc	catctgcgtc	tgtcgccact	cggcctcgtc	52080
cagcaggctc	atgatagcgg	cagtgtatg	cgtaggtcgt	gtcatccttt	ctatccttct	52140
ctatgaatag	cagcaatagc	ggtaaaagtc	cttcttatac	tatcccggag	tctgtggttt	52200
ttttgtttac	ccctgcttac	tggtagact	gctgggggcc	gttggtgctg	agcatccgag	52260
ctcgttgccg	ccgttgccac	aggaaccggt	gtctcccgag	ggcctttttg	agggcttcgc	52320
aggcttctcg	cgcaagtcct	gagaggccct	cggcgtcgat	ggggttcacc	tcgggcgtcc	52380
gagcctcggt	ttcttcttct	tcatcctccc	tttctcctc	cggtgcctcc	cgctctgtgt	52440
cctccgttac	gctctcctcc	ccggcctcgg	ccaagagcgc	ggccaccaag	tccacggacc	52500
gctcgtctc	cgagttctca	ccgtcaatta	gcccatgttg	gcggcgtaac	cggtgcccag	52560
aacgcggggt	gagcgacacat	gcttttttct	ttcttaacca	aggcgggaga	ggatcttcaa	52620
ggcgtttttc	ctggatccag	cggtagctaa	agtacaaaaa	ggccagcagg	cccacgctac	52680
ctaacagatt	cacgtagact	ggagacataa	ttaaagaaag	aagtgaacc	cgctgtggg	52740
tctcacgtcg	tcttgaaaaca	ccgtcttata	tacatgaaga	tgccggacat	gacgcgcca	52800
agacacgtgg	ggttttcccc	ttaggcgacc	cggtttctta	agatgttttt	catcttcgca	52860
cgcgatgtac	tacatcaaa	ggtcggctga	ccgaccgat	tgacgcacag	tttccgagta	52920
cgcgctctc	ggagcacctg	acggtagacc	acccaactca	cgcggatagg	ggacaacact	52980
gacgtgaggg	gcgattcacg	tcactgacgg	gaataagacg	ggtgagggat	ttccaccttt	53040

23109WOPCTSEQ

ttcttaagtg	tgactctctt	tacggtaaat	cgcacctgtg	acctcttaac	ccctcctccc	53100
tggtacccga	taaccgtgaa	aaacacacac	cacacgtcac	gacaccgatc	gattttcttt	53160
attcttagtg	tgatgatagg	taagggcact	cgtgaggatg	tgcaattatc	attatcaagc	53220
ctttttcaag	gcgtagtgat	gatcggtggg	cagaaccccc	aggctcctag	cgatctggga	53280
atagaaggag	gagaacgagc	ccagggccag	aatgccaca	gtgtacatgg	cccagggtctc	53340
cagaccgaac	gtggcgggtc	gcagcttcag	atggtaggcc	acccgctccg	agagtgtgta	53400
atgctcgttc	aggcaacagg	actgcagggtg	ggtagagcca	aaagcgcttt	cgtttacgcc	53460
gcgcacgtgc	accgtctggg	ccgggcaatc	ctggtgttgc	gcgcgaaagt	ggtcctgaca	53520
ggaaattccg	tctacgtggc	ggcgcgtgtt	gttaccact	tcgatcaaca	acgtgttatc	53580
ggcaggatga	tgcgagaacg	cgacgacggt	gttgttgagg	gtctggcggc	aacagtacac	53640
gtcgagcgtc	atgagggccca	tgctgccttg	gtggtacacg	gcgtacgcc	aaccctggaa	53700
cacgagcgga	cataacggac	cgtgagcgga	cgtcacggcg	gcggttgta	ccgtcgtctc	53760
ggcaggagaa	cacaataaac	tcctgatcct	catacacagg	agtccaaccg	tcagaattaa	53820
agtccgcgga	gccataaccg	cgcaagtga	gccgatacga	gtgttgctga	atttgttcat	53880
tctgccgact	gttgctcacg	agcgttcgga	ggcgttgcca	caggctgttg	gccattaaaa	53940
agtcctggcc	cgaatgacga	caagacagag	cccgaggcga	agaaaaaggc	gcccgtcatg	54000
aagacgtagg	caggggaatt	cccataat	tatggcttct	tttaaaagtc	tgtatccgac	54060
tccatccggc	gcttttccca	aaccgtggtc	tcctcgtcgt	ccgactcggg	acccaggagg	54120
tggtaaagtct	tttgccgcac	gtagaaagct	ttcaacgtgg	agcaaaagat	gagaataaag	54180
accccgaaaa	cgaacaaac	cacgccgatc	atgccgatgc	agacgttcat	gtcgacgtag	54240
ccggcggtgc	gtttggcggg	gcggcaaaag	agtgtcatgt	cgtagcgta	caaaaaacaa	54300
cacacaccac	aggccagggtc	gtagcgtagt	tattattccg	tagcagcaat	gatggtacag	54360
tcaagcacat	gctctatccc	cgttaccccg	atgatgcttg	cgccccgtt	gttatattgg	54420
cactgtcccc	gttaatcacc	acgggtgaaca	ccacggccaa	gaaaaatgatc	cctaataatag	54480
cgaccactaa	gagagcaaaa	gtccatttcc	agccgttgtc	aaagtacgcc	cccgtgggtg	54540
gatgcatggt	ggcgggcatt	tccatcatgt	ccatgtcgaa	cgtagtgcgc	ggcgacggcg	54600
aactaaccag	gcagtacggg	ggtcgatagg	gcggtgggct	gcagtcgggt	ggtagcgcg	54660
gtggcggtgga	aaccgtcgtc	gggcacagac	ccatggcctg	ctcgtagggtg	gggggcgcgt	54720
cgtagtgatc	ccggtcgcgg	agcatcggcg	tgggctccat	gtcggtaggca	gtgacggcga	54780
cggtggtaac	tgtggtggag	acggtagcca	cggcgtccgc	ggttcacctt	cgagcaaaaga	54840
gcccccttctt	tttgcgcaaa	cgacggcaaa	acagttctct	gggacaaccg	gtggcgcggt	54900
aagcgggtgc	cacgctttca	gggtgggtaa	aacagtcgcg	ggcgaagcag	tagttgtgtg	54960
agaaccgcaa	gaacccgacg	cgaaaagaagc	ccaggagtcc	gcgcgccaga	aagtgccct	55020
gccgcgtctc	gggatgcacg	ccgaagacgg	cgccgctctc	gttcaccagt	atggagatgt	55080
ccaggcgctg	ctgcgactcc	accggcacgg	cccgaccac	aaatacctgc	agcacgttca	55140
gcgagcacgt	ctcttttaac	cagttgccgt	gggcccggatc	ctcgtaagtc	tggctcccgt	55200
tcaagacgac	cgtagtcagc	gcctcattac	cgtagtcgca	gctgaagatg	gaaccctcgc	55260
gcttcatgca	caggcgccag	aaaggccagca	ggtagcgcg	caacatgaac	tcgcgaccac	55320
gctcgccgcc	ggtagtcgaag	cggacatagc	ccagttcttc	gcgcagcggc	gcgtagttgc	55380
gcaggccctc	ctgcacgaag	ccgcggaaac	cggaccgcga	caccaggtag	agcgattcca	55440
ccacggcgga	gtagacgtag	acgcgaccgc	cttcgcgat	gagtacgggt	agcggtaggc	55500
ggccgatggc	ttcgcaacga	ctcacagtgc	ccaccggcag	caggaaacttg	tcgcagcaca	55560
ggaaggtctt	ctccaaacct	ttaatatattga	gatgtccaaa	gtaaccaacg	cgtaacaggt	55620
cgcagtaggt	gaagaaacaa	ccgtttggcc	agctgagacg	cagcacctgc	ccgctgacgc	55680
gacgaaccag	cttctgcagg	tccttgcgag	gcgtaggagt	gacagagcag	cggaaggctc	55740
cgtaaccag	ctcgacagcc	agcgcgtcct	ccagcgtgcg	ttccttcac	tcgtcgttga	55800
tgctctgacg	gcgcgcggcg	atttcgtcga	aacggggcgc	ggaggcgcg	accgacgcgg	55860
aggtagctccg	aacgcccctc	gtgacgctgc	cgtagggcca	gtcaagaaag	ctaaggctgg	55920
cgtagcgccg	cctaaagtgt	ccgatccgcg	cgggacgtcg	ctgaggagacg	gtggctggtc	55980
tgctggggcg	ggtagcgccg	cgggtgtccg	cgacacggtt	agttatacac	ggaattgagt	56040
cacgtgggac	gttgccagct	gaaaccggcg	tcgtctccgc	cggcgttttc	tccatcacgg	56100
gaccgcgccg	tgcgcgctt	cccaggcacg	cggcccgcgc	tctagccgca	cttttgcttc	56160
ttggtgttag	ggacgaactc	gaacgttaca	gaatcctcgc	tgtagctctc	ctctttcgcg	56220
tcgttgaaagt	aattgccgga	gttgcgatcc	aaaccggcgc	ctcctcctcc	tccgcccgcg	56280
cccgatccac	ctttggacgt	caggtagctg	gtgatcttgt	gctgctcgta	tttttctgtg	56340
gaggaaagac	cgtgtctgtg	atcaccgcgc	cgcccaactt	tgctcatitt	ccgctgaccg	56400
gaaccaccgc	cgccaccgcg	gtcgtgtctt	ttgcccgcac	cgccgcccacc	tcctcccaga	56460
ccgcccagac	ccatgggctc	gttcattgaga	tcgttatcca	gaccggggcc	gtcgtcatgc	56520
agaccgcggg	cattggccag	cgaagagagg	ctgcccgcac	caccgcccgc	gccacgcgac	56580
ttgccgctgt	tcccgcagta	atttttgtcg	aagggatcgc	cacgctggaa	aggttcctcg	56640
gtgagaaaaat	tctccacggc	gaacagaccg	ttgcccgtgg	ccacgtacaa	cagcgtgtcg	56700
tgctccgtaa	cgtgcacggc	cgtgcacggc	agtttggtga	cggcgcaatt	gagcagcgtc	56760
tggtagaagt	tcttcagctg	cacgttgata	cgcattgttt	tcacgccgtg	gaaactgacg	56820

23109WOPCTSEQ

cggttatttg	ctgtgaattc	cagctcgctg	ccgttgggtca	ggataaaactt	gatggccggt	56880
ggaccggcgt	gcaccagaat	ctgcacgggtg	cccgtagggc	agggcgcttt	tttaacgtta	56940
cgcttgacgc	gggtatgcyg	cccgatccac	ttaagcaggt	cgccaccac	gccgaaatct	57000
agatccacgt	gcacggccga	attctcgctt	tcgcgcacaa	tgtcttggcc	gtgcacgcag	57060
gccgagctga	actccatatt	gaaatcgggc	gcgcacatgg	agatcttggc	cgacaggtcc	57120
gagatgtcct	gcacgtagaa	cttggtcagg	tccttgctgg	aagtcaggta	catgaaatta	57180
cccagcagcg	gcgtggaatt	gttaatgggtc	ttgggctgaa	acgacttgct	agtgatgtag	57240
agggcatgagc	tgtaaaaagt	gattttttgac	acgcagtgac	tgcgctaccgt	ttgcaagata	57300
agcgacggcg	tgggcaagaa	ggtaaccgtg	gtgttctcct	tgagcgacacg	gatcacagat	57360
cgagctgct	ggatagccgt	cttgtagcgc	ttcagccgca	gcgccagcgt	cgccggctcc	57420
gagaggcgcg	tcttgcgatc	catcccggac	agcgtgcaag	tctcgactaa	ggagcggcg	57480
cgagcgagcg	aaagttttat	agagagcaca	cacgacgacc	gggaacgctg	cgaagacgcc	57540
cgccgtctaa	taatacagcc	gcgccgagcc	agcgggcccc	cgactaagag	gcacagtact	57600
tatatactcc	gaccttaaag	cgccagtggt	accacttgag	catcctggcc	agaagcacgt	57660
cgggcgctcat	ccccgagtca	tagtagaaaa	ccagggccac	gcactgggtcc	acaaacacgc	57720
tcagggttcac	ggccgccatt	tccacgtcgt	tttggatcgc	cggtgccgcc	tggaacagac	57780
actgcgtcgc	cttgccctcc	tcctgggtgct	gctccaacca	cgcgtaattc	accacgggca	57840
cgcgacggcg	cctccgcacc	acgggtgggga	agtaacactc	acgggtgggc	gggcacaaatg	57900
accacaccgt	ctcctcctcg	aacacgggtg	cgcgcaagc	ccacactgac	ggcgtcacgc	57960
cccacagatg	cgccacctcg	tcgtcgggac	ccaccgccag	aaactgacag	ttgcgcaatc	58020
cgaactcgag	catgtcggcg	cgagcgctt	cccagcgcg	gctggcgatg	gagagccgcg	58080
gcaaccgata	caattcgaaa	atgaatttgc	cctcttgata	gatgggtgct	tcgaaccact	58140
cgagcgcg	caaaccgac	ttgcacaaat	cgacgctagc	gcgcaccgcg	gcaaagtaca	58200
tgtgctcaaa	gatgcgctcg	atcaagtccc	aagaggcaaa	gtacgtgaac	cctaaccgca	58260
tgagcgccgt	gtgcaagcca	gccacgccga	tgtgcagcgg	acgcagtttt	tccagcgcg	58320
tctctaccca	ccattcggag	gccgacatta	gcgcgtccaa	gcgcgcgttg	ccccaaacca	58380
ccgctcggt	caccaactcg	cgacgcacgc	tcaaatcaaa	gtaacgtcgc	gtgttcccca	58440
aaaccacgtc	gggtagatgc	agcttctgct	cgctcgctacg	cgcaaacacg	cagcgagcca	58500
cgttcaccgt	cagccgctgc	accggcatgt	cacactcgcc	aaagtggcac	gacgccatat	58560
cgggactcaa	gcacggcggc	aggcacacgc	tgctcgccat	aatcgagtac	ttgactacgt	58620
gatggacaaa	gaccaccgag	gcacggccct	tgagcgcgca	cagcaacatc	tttttcagaa	58680
aatcgctccgt	gttcacgacc	accttggggc	acgattgctc	gcagcgcgaa	tactctttct	58740
cgaaagccga	ctcctgaccc	aggctccgaga	gccgccggga	gacaggccgc	ccaaacagcg	58800
agtagcgctg	ctcacgcgca	cggtagcgct	tcattaacac	gctaggcacg	ttgaaagcgt	58860
agcaaaccct	cgtaactcc	gacgtgcttt	ctttgagaat	aaagttaatc	acgcggatag	58920
cgccacacgtc	ccacatgtcc	acaaacacac	gtaccacggg	tcgatgcacc	tccttctcgc	58980
gtatcaaatc	gcagtatccc	cccaggcaac	gaatcacgct	gttcacatcg	gcgttaagtc	59040
cggttacgtt	caccgacaca	gaaacgcggc	aatcaaggt	actcatccac	ttgcacatgg	59100
gcgccaact	ggcgtcacgc	gagaaagggt	cgcccgagat	cagaaagtcg	tactgcggca	59160
cgcgatcgaa	acccacggta	gacatggtga	agggtggacag	cgacagctgc	ccatcgcgac	59220
agcgcttcaa	caccgattcc	aacacctcgc	cctcgaaacg	cgcatccaga	tggaacgat	59280
agatgcgcga	gtgcctactg	ttctcgatag	cgcccgtaaa	cgccacggcg	atgcgcaaaa	59340
acacgccgcg	cggtctctcg	tcctgtccgt	gcagttggcg	acacacctta	tccaaacaca	59400
aaatggccgc	gtacaagccc	cagcaaccgg	gcaattccac	aaaacgcgcc	gtctcctcgg	59460
ccagcttggg	tagatcctcc	atgtgacgca	gcacaaaacg	gcgcaccgac	tcacgcgaca	59520
gctccgaagc	gtaacacagt	ggcgtgcggc	tttcacgcgc	ccagttggct	ttgaaataaa	59580
agcgacccaa	cagcaggtcg	caacgcggcg	agtgcgaat	cagacagggg	ccgtggcgca	59640
taatgagctg	aaatagcctg	aaactgccc	aaccggcact	gtgccgcgac	acgggtgtcca	59700
tctcgcgcca	cagcgcttc	ctgtcggacg	gcagctccc	cgccggctcc	tgtacgccgc	59760
aaaagcgaaa	cttgccccag	tagccgtgac	aatgacactt	tttgcccatc	aacatgcgcg	59820
tagcttgtat	cggcggcgag	actttgcaga	gcgaagcccc	gaaatcgctc	tcctcctcga	59880
cactgtccag	ctccatcctg	gtcgcgcggg	ccggattaaa	ggtgctcaga	ccgtactca	59940
cgcgctccacc	gcgactgggc	acggcgggac	cgctgtcacg	cgtaacgac	agcacagacg	60000
gcgtgccgctc	gggagacggc	gactcgggac	gccaactgac	gacgccgcca	ccactcgtaa	60060
aaccgcgtac	acatgtctac	ccgctcgata	cgttggtatt	tccagcggac	gcttccttgc	60120
acccccggg	cagcgcccc	tcctcgagct	cgctgtcatc	tcctccgata	gtatcagcgg	60180
cgacctctgc	cgacgattcc	tccgtctcgg	tttccgcgct	gcggcttgga	atcctacctg	60240
gccggcaccg	atgtgcgggc	accgaggaca	cccgtgttc	ctcgtccgcg	tcagccggat	60300
tcataagttt	acgaggaaaa	taacaaagaa	atcaggtaga	tttcaataaa	gtgagtctag	60360
atggcgccga	caactacggt	ttataaaagtc	tgtgtgcgat	gtgttttttt	cttctgtgtc	60420
tcctccccgt	atgtgtgcag	cgccgctcag	acgaattctc	gaaagtctcc	caattcgacg	60480
ctaaagtgtg	gacgaacggac	gacggacagt	ttgagttctt	tgtgtaccag	gaacgaggtg	60540
tgaatgtcgt	cagccaggca	ccagcccagc	ttttgtatga	ccccggtaca	cagagggatc	60600

23109WOPCTSEQ

tggcgcgggc	gcgtgatgcg	acggttgaca	aagctacagc	gctcgcgggc	gaactttccg	60660
cgtgcaacgt	cgaccaaggt	ctgccagtg	gcatgctgg	aggtgagcac	gtagatgccg	60720
ggacgtgttt	cgggcccgtc	atagtcata	acgatgatta	aatacacgta	ttgcagccgt	60780
ccccgggtct	cttccccacgt	caggtacatg	tctttcggta	tcatcaacgc	gaacacctcc	60840
gttttgagcg	tgttgtaaag	gtagccgcgc	atgacgcagg	tgagcaacga	ggtgatgccc	60900
agcgagacgg	tcttgacgca	gcccagcgtc	tcgagggcgg	ggtgcagcag	atgcggggccc	60960
aggtccagcc	actgcagcgc	ggcgcgcgcg	gccgaggccg	tgtacacgct	ttcgagcagg	61020
cagcgcgctg	tggccgagac	gttgaggggc	cgaatgccta	acaggtaaag	gctaattgtag	61080
aggtgtcgcg	gcgagtcgca	acccgtctcc	atgcggatga	gcagcgcgcc	cggctgcgccc	61140
tcgaactcta	ccaggccctc	gggcacgaag	aaacgcgcgc	tgagcgccctg	gtgatcgggc	61200
tggtagagat	agcgaaccga	tatagtattt	acctcgcgct	tggctttgag	cgccgtcact	61260
agttcattgt	cctcgtcggc	cgggtcgcg	ggccgtttgg	ccaccgcgcg	cgcgcccatg	61320
atggcgaggc	gcacggtaga	tttcaaaaag	ttgatagagc	agctgcgggc	acggggccacg	61380
gacaaagcgg	aggcggtaaa	taccgtgagc	caattggaga	tcggcgcggt	ggatgcccag	61440
gacgtgaccg	cgagcgccgt	gcgcgccttc	gtgggtgctg	tgccgagctc	gggctaccac	61500
tttggtctcg	tgcgtcagaa	cgtggtcttt	tacctcctaa	gccacgccac	ggtacagacg	61560
gcgcgcgacc	cgctgtacgc	cgccgagcag	ttgcacgaac	agctggaccg	cttcctgcga	61620
caccagcacg	acggcgggcg	agacgaggac	cgggtgccgt	tctaccacaa	cggggccacg	61680
ctgacggctt	tccagaagct	gttgacagcc	ctgcgcgaga	tccagaccgt	aatagccgaa	61740
cagagcggcg	gcaccgcggc	ggcgcgggac	ttgatcgcca	gtaacaacgc	gtcgaccgag	61800
cgccgcggca	agaagggcgg	ttcgagttcc	ggggccagc	agccgctggt	ccgccgggtg	61860
atcacgcgag	tggaacggc	tgccacggag	gcgcggccct	acgtcaattg	tcgcgcgctg	61920
gccgaactcc	tggaactgac	ctaccagcgg	ctcatctact	gggctgcac	gctcatgccc	61980
tacgtgttgt	ttcggcgcg	caccgacacc	gaactggaca	cgggtgcttct	gatgcatttt	62040
ttttacacac	actaccgttc	ggttaacggc	gatttggccg	tggagtttca	aaactacgtc	62100
aagaacagcg	tgccgcacat	gagctctttc	gtcagttccg	atatcgacgg	cgaccagaag	62160
cccggtgccc	aacacatgcg	tgacgtcagc	tacaagctgt	tcgtgggtaa	tctgcaagcg	62220
cgtgacgcca	gcggcctcat	gtttcccatc	attagcacgc	gcatctccac	cgtgaacctt	62280
tacctgtcgc	ccgaacgtat	gtttttccac	ccgggtctga	tctcgcgtct	gttgagttag	62340
gaagtttcgc	cgcgcgccaa	cctagacgct	tacgcgcgcg	tgtgcgatcg	cgtgctggaa	62400
gaccacttgc	atacgccgcg	acgcgtgcaa	cggctactag	atctgacgca	gatggtaatg	62460
cgactgggtg	aactcaggtt	caatcacgat	acctgcgcgg	cctacgcaca	aatggcgctg	62520
atccagccgg	ccagtcagaa	gagctcgctc	ttgttcagcg	agatttcgca	gaaactcata	62580
cagatcatct	acaattttta	cacgtttttc	atgtgcctct	atgtgtacag	ccccacgttc	62640
ctgttcgacc	accggcgggc	gttgattttg	gagcagcatc	gatccacgtt	gatcggctcc	62700
aaggaggaa	tacagcacgt	ctggagcaac	gtgacactga	acgtcaatac	gcactttgcg	62760
gttcagtaca	cgaagaaga	ctttgaggca	catacgaagg	gtgccacgga	ggcggagcgc	62820
gagtacttgt	atcgggacgt	gcacagcaag	ttgggcgtgc	acctgtttac	cttgcgtccc	62880
tctcgcggcg	cggccggcgc	ggcctcgcc	ttgcctccgc	ttgacggcgt	cacacgctcc	62940
gacatcttac	gcgaatgcgc	gctcgttaat	ctgaacgaag	gccgcgtcaa	ctacgcctcc	63000
ctgctagcct	tcagccatca	tcccgagttc	cccagcatct	tcgcgcagtt	ggtggtggta	63060
actgagttct	cggagatctt	tggtatcccc	cagggcctgt	ttcaaggcgt	gggttcggcg	63120
cgtcttttcg	cactcattca	gctgtgccgt	gtattgttgc	ccgagcaggt	gacgctgtac	63180
cagaacctgg	tctccattca	caacctgacc	accttcgctc	agcacatcga	cgccgcggtt	63240
tttaagacgg	tacgcgattg	cgtcttcgac	atcgccacga	ctctcgagca	cctcagcgtt	63300
gtacccgtca	cgcccaatgt	ggacctgctg	gccgagctca	tggcgcgctc	cgtagcgcac	63360
aacctgtaca	ccaccgtcaa	cccgtgatc	gaggacgtga	tgcgagcag	cgccggcagt	63420
ctgagaaaact	atctgcgaca	tacgcgactc	tgtttcggtc	tggcgcggtg	ccgggcgcgc	63480
ctctcggagg	acggcgtgac	ggtgtacgtg	gaggtacaag	gtcaatacgg	actacgcgta	63540
cccaccacgc	gtttcgtaga	acagtgcgc	gagctgggtc	gccgcgatcg	gctgttggcc	63600
gagaatctgc	gctggcttga	cgagcgccgt	ctgagtgttc	gcgtgcgcgt	acgtcagatc	63660
agcagcgaca	cagaggaagt	aagccgacac	gccaaagggtc	accgcacggt	ggccagatg	63720
agcaaggcgc	tcaaaaagac	ggcctccaaa	atcaaaagtgt	tggaacacag	cgtgacattg	63780
gcgctcgagc	aggcgcaacg	ttccaatggc	gccgtcgtta	ccgcgggtgca	acgcgcgcta	63840
gccgtctttg	acgtactaag	tcgcgagaac	ttggaacgcc	gcggcgacac	gctctgtctg	63900
acggaagcga	cgagccctact	gcaccgacat	gcgcgcgtag	gcggcgatgac	ctggcccgcg	63960
ggcacggggc	ttgcggcgcc	ggccgaagcg	tactcgcgct	tacgcgagtt	cttgaggcgc	64020
ccctgggaat	cggcgcccca	accgcgcga	ctccgcatga	cgcccgacac	cgatcacgaa	64080
gaatcaacgg	caggcgcgac	gtccgtaccg	gaggtcctgg	gtgcgcgcta	cgaacccgca	64140
cacctggccg	cgagcgacct	attaaactgg	tacatcgctc	ccgtaagcca	ggcgagcag	64200
gacatcttgt	cttcgatcga	cccggccg	ggctcgacat	cgggtgccct	gccggccggc	64260
tcgcatgaa	agtcacacag	gccagctgcc	accagggcga	catcgctcgc	tttgagcgc	64320
gagcgggcaa	tcaatgcgtc	tgcaacggca	tcatgttcct	acacgccttg	cacctgggtg	64380

23109WOPCTSEQ

gaacgagcgc	cgtcctgcag	accgaggcgc	tggacgccat	catggaagag	ggcgcgcgtc	64440
tggacgcgcg	gctagagcgc	gagttgcaaa	agaagctgcc	cgccggcggg	cggctgccgg	64500
tctacagact	gggcgacgaa	gtgccgcgcc	gcctggagtc	gcggttcggc	cggaccgtgc	64560
acgcgctctc	gcggcccttc	aacggcacca	ccgagacgtg	cgacctggac	ggctacatgt	64620
gtccgggcat	cttcgacttt	ctgcggtacg	cgcacgcaa	accgcgtccc	acctacgtac	64680
tcgtcaccgt	caactcgttg	gcgcgcgcgc	tggctttcac	cgaggaccac	atgttgggtct	64740
ttgatccgca	cagctccgcg	gaatgtcaca	acgccgccgt	gtatcactgc	gaggggtctcc	64800
atcaggtgct	gatgggtgctc	acgggcttcg	gcgtgcagct	gtcgcccgtc	ttctactatg	64860
aggccctttt	tctctacatg	ctggatgtgg	cgaccgtacc	agaggctgag	atcgccgcgc	64920
gtttgggtctc	cacctatcgc	gaccgcgata	tcgacctcac	cggcgctcgtc	cgagaaaagcg	64980
cggacacggc	agcgacaacg	accaccgccg	caccttcctt	acctccgctg	cccgaaccca	65040
tcgtcgacccc	gggttgccct	cctggcgctgg	cgcccagcat	tcccgtctac	gatccctcgt	65100
cctcacccaa	aaaaacaccc	gagaaaacgcc	gcaaggacct	cagcggtagc	aaacacggag	65160
gcaaaaagaa	acccccgtcc	acgacgtcca	aaacactggc	caccgcctcc	tcctccccct	65220
cagcgatagc	ggcgccctct	tcctcgtccg	agctaccacc	gtcctacagc	tgcggcggaag	65280
gggcccctgcc	ggcccctgggc	cgctaccaac	agctgggtcga	cgaggtagag	caggagttga	65340
aggctctgac	gctgccgcgc	ttgcctgcca	acaccagcgc	ctggacgttg	cacgcggcgg	65400
gtaccgaaaag	cggcgctaac	gcggcaacgc	ccacggcgcc	gtccttcgac	gaagctttcc	65460
tcaccgatcg	tctccagcag	ctcatcatcc	atgccgtcaa	tcagcgctcg	tgtctgcgtc	65520
gcccctgcgg	tccgcaatcg	gcggcgagc	agggcgtagc	cgcttatctg	ggcctatcca	65580
agaaaactgga	tgccctttctg	ctcaactggc	tgcaccacgc	cctggatctg	cagcgcatgc	65640
acgactacct	gagccacaag	accaccaaaag	gcacgtactc	gacgctggat	cgcgactgc	65700
tggagaaaat	gcaagtctgc	ttcgatccct	acggacgtca	gcacggcccg	gcgctcatcg	65760
cctgggtgga	ggagatgctg	cgctacgtgg	aaagcaagcc	cactaacgaa	ctgtctcaac	65820
gactgcaacg	tttcgtaacc	aagcgaccga	tgcccgttag	cgacagcttc	gtctgcctgc	65880
gacccgtaga	ctttcagcgt	ctgacgcagg	tcacgcaaca	gcgacgtcgg	gtgttgcaac	65940
gtcaacgcga	ggaataccac	ggcgtttacg	agcacttggc	cggcctcatc	accagcatcg	66000
acattcacga	cctagacgcc	agcgatctga	accgacgcga	aatttctgaaa	gcgctgcagc	66060
cgttggacga	caacgccaag	caggaactct	ttcgctggg	caacgcaaaa	atgctagagt	66120
tgcagatgga	cctggaccgt	ctgagcacgc	agctgctgac	gcgcgtgcac	aatcacatcc	66180
ttaacggctt	tttgccggtg	gaggacctga	agcagatgga	acgcgtcgtc	gagcaggtag	66240
tgagactctt	ttacgacctg	cgcgacctga	aactgtgtga	cggcagctac	gaagagggat	66300
tcgtcgtcat	acgcgaacaa	ctgagctacc	tcattgacggg	cactgtgcgc	gacaacgtac	66360
cgctactgca	agagatcctg	cagctgcgac	acgcgtacca	gcaagccacg	cagcaaaaacg	66420
agggtcgcct	cacgcagatc	cacgacctgc	ttcatgtcat	cgagacgctg	gtgcgcgacc	66480
cgggcagccg	cggctcggcg	ctgacactgg	ccttggtaca	ggagcagcta	gctcagctgg	66540
aagcgctagg	cggcctgcag	ctacccgaag	tgcagcagcg	cctacagaac	gcgcaactcg	66600
cgtaagcgcc	cctctacgaa	gaggaagagg	aaacgcagcg	tttcctcgac	ggactctcga	66660
acgacgatcc	gccaacgaa	cagaccatca	agcgacaccc	acaattacgc	gagatgttac	66720
gtcgcgacga	acagacgcgt	ctgcgactca	tcaacgccgt	actgagcatg	ttccacacat	66780
tagtgatgcy	actggcgcg	gacgagtcgc	cgcgaccgac	gttttttgac	gccgtcagtt	66840
tgttgttgca	gcaactgcca	cccgactcgc	acgaacgtga	ggatctgcgt	gccgccaacg	66900
ccacgtacgc	gcagatggtc	aagaaaactgg	agcagatcga	gaaagccggt	accggcgcat	66960
ccgaaaaacg	tttccaagcg	ttacgggagt	tgttttactt	tttcgtaaat	catgaatat	67020
tctttcaaca	tatgggtcgga	cgactggggc	tcggacctca	ggtaacggaa	ctctacgagc	67080
gatataca	cgagatggaa	gaacagcacc	tggaaacggct	agaacgtgaa	tggcaagaag	67140
aggccggcaa	gctcacggta	acttctgtgg	aggacgtgca	gcgtgtcttg	gcccgggcac	67200
cgagccatcg	tgtcatgcat	caaatgcaac	aaacgttaac	caccaagatg	caagactttt	67260
tagacaagga	gaaacgtaaa	caggaagaac	agcaacggca	gctactggac	ggctaccaa	67320
aaaagggtgca	gcaggatttg	caacgcgtgg	tggacgcgct	taaggcgag	atgctctcca	67380
ccatcccgcga	ccaaccactg	gaggccacac	tcgagctgct	cttgggccta	gatcaacgcg	67440
cccaaccgct	actagacaag	ttcaaccagg	acttgctgtc	ggcgctgcag	cagctgagca	67500
aaaaactaga	cgggcgaatc	aacgagtgtc	tgcacggcgt	gctgacgggt	gatgtagagc	67560
ggcgctgtca	cccgcaccga	gaagcggtca	tgcaaaacca	agcctcgcta	aaccacttgg	67620
accaaatttt	gggtccgcaa	cttctgatcc	atgagacgca	gcaggccctg	caacacgccg	67680
tccataaagc	gcagttcatc	gagaagtgtc	aacagggcga	tccaactaca	gccatcacgc	67740
gcagcgagtt	gcagggcgac	tttgacgcgt	accgcagcag	tcaacagaag	atggaggaac	67800
aattacaaga	gactagacaa	cagatgaccg	agactagcga	gcggctagat	cgctcgctgc	67860
gccaggatcc	cgggagcagc	tccgtcacgc	gtgtacccga	gaaacccctt	aagggtcagg	67920
agctggcggg	tcggatcacg	ccccgcgccg	ccgacttcca	gcagcccgtt	ttcaaaaacgc	67980
tgctagatga	gcagggccag	gcggcccggg	aagcgctcag	gcagcaggcc	gatctgctga	68040
atcagaaagt	acagcgcag	ttgcgacaac	tgagcagcga	gctgagcacg	gcgcagaacc	68100
tgtggactga	tctgggtcacg	cgccacaaaa	tgagcggcgg	actggacgtg	accacccccg	68160

23109WOPCTSEQ

acgccaaaggc	gctgatggaa	aagccgctgg	agacacttcg	cgagctgttg	ggcaaagcca	68220
cgcaacaact	gccgtacctg	tcggcggaac	gcacagtgcg	ctggatgctg	gcctttcttg	68280
aggaagccct	tgcgcaaatc	accgcggacc	ctacgcaccc	gcatcacgga	agcaggaccc	68340
actaccggaa	cctgcaacag	caagctgtcg	agagcgccgt	gacgctagcg	catcaaatcg	68400
aacaaaacgc	ggcctgtgaa	aattttattg	cacagcatca	agaggcgact	gccaacggcg	68460
cgtccacgcc	gcgggtcgac	atgggtccagg	cggtggaagc	ggtctggcag	cgactggaac	68520
ccggacgcgt	agccggcggc	gccgcgcgtc	atcaaaaagt	gcaggaaactg	ttgcagcgct	68580
tgggtcagac	gctaggcgac	ctagaactgc	aggaaacggt	ggcgacggaa	tactttgcgc	68640
tgttacacgg	aatccagacc	ttcagctacg	ggctggactt	tcggtcgag	ttggaaaaga	68700
tccgcgatct	gcggactcgt	tttgcggaac	tgccaagcg	acgcggcacg	cgctctcca	68760
acgagggagt	cctgcccaac	ccccggaac	cgcaggcgac	gacttcactg	ggcgcttta	68820
cacgcgggtt	gaacgcgctg	gaacgacacg	tccagctggg	tcaccagtat	ctgctcaaca	68880
agctcaacgg	ctcatcgcta	gtctataggc	tggaaagacat	tcctagcggtg	cttccggcaa	68940
cacacgagac	cgaccccgcg	ctgataatgc	gcgaccgcct	gcgtcgcta	tgcttcgcgc	69000
gtcaccacga	caccttcctt	gaagtggtag	acgtcttcgg	catgcggcaa	atcgtcacgc	69060
aggccggcga	acccattcac	ctgggtcaccg	attatggcaa	cgtagccttt	aagtacttgg	69120
cgctgcgaga	cgatggtcgg	cccctggcat	ggcggcgcgc	ctgtagcggc	ggaggactca	69180
agaacgctcg	caccacacgt	tataaagcca	tcacggtagc	cgtagccggtc	tgtagacat	69240
tgcgcaactt	ctggccacag	atctcgcagt	acgacctacg	accctacctc	acgcagcatc	69300
agagccacac	gcaccccgcg	gagactcaca	cggtgcataa	ccttaagctc	ttttgttatc	69360
tggtgagcac	cgcttggcac	cagcgcatcg	acacgcagca	ggagctgacg	gccgcggatc	69420
gcgtaggcag	cggcgagggt	ggtgacgtag	gggaacagag	accgggcccgc	ggtaccgtgc	69480
tgcgctgag	tctgcaagag	ttttgtgtac	tcatacggcg	tctgtacccc	gagtacatct	69540
acaccgctct	caaatacccg	gtgcagatgt	cactaccctc	cctcacagct	cacctacatc	69600
aggatgtgat	acacgcggtg	gtcaataaca	cacacaaaat	gccccccgac	cacctccccg	69660
aaacaggtcaa	ggccttctgt	atcaccccca	cccaatggcc	cgccatgcag	ctcaataaac	69720
tgttttggga	aaataaaact	gtacagcaac	tgtgccaggt	aggcccgcaa	aaaagcacac	69780
cgcccttagg	caagctatgg	ctctacgcca	tggccacgct	ggtctttcca	caagacatgc	69840
tgcaagtgtc	gtggctagaa	ctgaaacccc	agtacgccga	gacatacgcc	tcggtgtccg	69900
aattgggtaca	gacgttggtt	cagattttca	cgcaacaatg	cgaaatgggtg	accgaggggt	69960
acacgcaacc	gcagctcccc	accggagagc	cggtgcttca	gatgatccgc	gtgccacgtc	70020
aggacacaac	caccacagac	acaaacacga	ccacggagcc	gggactttta	gatgttttta	70080
ttcaaacaga	aaccggcccta	gactacgcgc	tgggctcctg	gcttttcggc	ataccctgtg	70140
gtctcgccgt	gcatgtagcc	gacctgctga	aaggccaacg	tatactagta	gcgcgccacc	70200
tcgaatacac	gtcgcgagac	cgcgacttcc	tccgcatcca	acgctcccgg	gatctcaatc	70260
tcagtcaact	gctccaggac	acgtggaccg	aaacgcgcgt	ggagcactgc	tggctacaag	70320
cccaaatcag	acggctacgc	gattacctgc	gtttccccac	ccgcttagag	tttattcccc	70380
tagtcattta	caacgcacgc	gaccacacgc	tcgtacgcgt	gctgcgaccg	ccctccacgt	70440
tcgaacagga	ccacagtcgg	ctgggtgttg	acgaggccct	ccccaccttc	ccgctgtatg	70500
accaagatga	taactcatcc	gcggacaaca	tcgctgcgtc	tggcgccgct	ccaacaccgc	70560
cggtagcttt	caaccgcgtg	ccagtcaata	ttcagtttct	gcgtgaaaac	ccgccacca	70620
tcgcgcgagt	tcagcagccg	ccgcgccgac	atcgctcatcg	agcggccgcg	gccgcagacg	70680
acgacggaca	gatatagcac	gtacaagacg	atacatcaag	gacagccgac	tctgcattag	70740
tctctaccgc	ctttggcggc	tccgtctttc	aagaaaaaccg	attgggagaa	acaccactat	70800
gccgagatga	acttgtggcc	gtggcgcccc	gcgcggccag	caccagtttc	gcctcgccgc	70860
ctatcacggt	gcttacgcag	aacgtcctca	gtgctctaga	aatactgcgg	ctagtgcgat	70920
tggacctgcg	acaactggcg	caatccgtac	aggacactat	tcaacacatg	cggtttctct	70980
atcttttgta	accgacactg	acagtagcgg	gtaataaaaa	caataggatt	tttatcgttt	71040
ttttatgtta	caaaacaacg	tatcactttc	acggtgattt	attcttgcta	ttccttttcc	71100
ccttgggctg	tcagcgcccg	gtgcgcgaca	cggtaccat	gcgcaacagg	tccagcttaa	71160
aggcgcaact	gtcattaaac	aggctggaca	tgcgcgtgta	cttgctcagc	atggtggcca	71220
acaccgggtg	ggtggcctct	gatatctcgg	tcggcagctc	caaaacgacg	ttaacgacgt	71280
gacggtgttt	ttcgtcccgc	ttgttgccca	ccgtgggtcc	cggcgcggtg	ttagacatgg	71340
ggcaggccgt	gggggggagga	cgaagaggaa	gccgctgcta	aaccgccgcg	cgcttgctgc	71400
acaatgtggc	cgccgacgtg	gcaggcggtc	tgtttaacca	gcgcgcagcc	ccgacacagc	71460
ggggcgccgt	cctcgctttc	caaacagctc	tcgcggtact	cgcccgctcg	acagcgcgcg	71520
cacagcaggc	cggtgccggtg	cgaagtgagg	gcgaggagac	gcgggaccgt	cacgtcgcg	71580
accaccacag	tggagtcgca	ggtgcgtgcc	gcgcagggca	gaatgacgtc	gaaagccagc	71640
cggtagtcgt	acacggcaca	agccgcgttg	aggcccagca	cggttttcca	gcccacgcgt	71700
acgcagcgct	gtccaaagag	cgctctcgag	acgagctcgt	agacgcgctg	ccgcaccacc	71760
cgctgactgc	gcgagagcga	gcagtgacgc	agctcggcgt	gcgtgttgaa	gatgacgctc	71820
ttttcttgac	ggtccccgata	atagaacatc	gagttgagcg	gaaagttttg	ctggcagctg	71880
agcttttctc	taccagaggt	gaggcagtgt	ccgcactgcc	gacagaccac	ggccaccagc	71940

23109WOPCTSEQ

gagcgcgcgt	ccagatggcg	ctcgcacttg	agtcgacaca	gacaccagag	cggcaggtcg	72000
atgacgctgc	cgatgaggcc	gccgcgcagc	gcgccgctga	gtgcaaagag	gacgatcttg	72060
gtgggctcta	cgtagcgcgc	ctgctgtccg	gcgcccgctg	gtcctaccgc	cgcagctgcc	72120
gccgtcgcagc	ctcctccgcg	cgtctcgtcg	tgcagaccca	gtgcccgcga	cggcaccagg	72180
tatcgcggac	acgtgtcgca	aaacgtctgc	accgcttgtc	gggccagtac	gtagagcggg	72240
tttccgcagg	gtaccttccc	ggcgtaccgg	cgcaaggctg	cgatgaggcc	ccgcaactgc	72300
ggcgaccgcg	gctgccgttg	gtgacaccac	tggttacggg	ggtatacggc	caaatcagcg	72360
cgggcgtcga	agcgcttggc	gcgtagtaat	gctaggcacg	gcgagctggt	gggggtgaagc	72420
acgggcagcc	gaaggtccac	cccgaaaagg	aaacggtgaa	ggtcacctag	cagcgaggcg	72480
gtgacaccgt	ccaacaacgc	gtgcagccgc	tcgggcgggt	agagccgcag	acggcgcagc	72540
aggtagtcgg	tgctgtagcg	ttcgaaacgc	agaaaggcca	tcgtgcggac	ggccacggtg	72600
tgcagacagt	ccatgctgta	gacgtaagcg	agaaacacaa	agtagggctt	ggtcataacc	72660
atacgctgaa	agagcgccgt	caccgcctcc	cgctcggctt	gccgacacac	cagccattcg	72720
cgcaggaagc	gttggtagag	acggtcgccc	agctcgcgat	tcagaaagcg	cttatccgtc	72780
acgaagagat	ggagagcaca	agaacgtggc	ccagctgctg	ccagctgctg	ctggaggacc	72840
gccgcagctc	gcgcccga	ctgcgcgggt	ggctgcgacg	tttctaccgc	cgcttcctcc	72900
ggctgcagcg	caccgcggcc	gatcaccagc	tgcacatgga	aatggtcctc	gtgaacgcag	72960
aggggcgcg	agagacggcg	cagagcctgg	tggaaactcat	cagtcgcggg	gtgcggagcg	73020
tgctcggagac	gacgactggc	catgaccgcg	ccacagcaga	gccagcacca	gcagaagagc	73080
cagcaccagc	gggccccagag	tcgcaaagcg	cgcgggcagc	cacggcccag	actgcggctg	73140
cgatggcccc	gagcgcgctc	gccaccacga	tgacggtgcc	caacgataac	cagtcggctc	73200
caaggacggc	gcgcacggcg	gagacggcg	atgacgggtga	tgggtcgaca	cccctcggcg	73260
acgactcacg	tgctcctcca	gaggccgacg	cgcggaccct	ccgacgtcct	ggcccggcgc	73320
tgccgctgcc	gccttccctt	ctcccgcag	agccagcaac	tcctcctcct	cttcacagc	73380
gtctccctcg	cttgcgcatc	cgcacgtccc	catacaggcc	tcacaacgac	acagccgcca	73440
cgacccccgc	gccatgggtg	gcggcggcgg	ccgaggcccc	gcagcggcgc	cgccagcggc	73500
gaccatgggtg	ggagagcaac	tcggatgacg	aggaggagga	gggggagatg	cggtccgaga	73560
ggaccgcttt	cccgcgcttc	gcgtaagcgc	ggccgacatg	cgggcgcgcc	acagggacgg	73620
accgctgccg	ctgtgactgc	ttacggtgac	gtggttccgg	accgccaacg	acgtcgacgc	73680
ggctttcttg	gcgtacagct	cgcgcagcag	attctcgtac	tcgccctcgt	tttcgggtcc	73740
gaaggcgatg	agctcgatgt	tgaagaccga	cgccgaattg	gatttgcgca	ccacgcactt	73800
cgtcagcact	ccgtaggccg	agggcttgat	tccttcgatg	tccttgagcg	tgacgatgag	73860
cgactcggtt	accttaagca	cattgaactc	acctacgtgg	cgcgcggcg	aaacgagctt	73920
gacgggcgct	cgtacaaaac	agcagaggga	gacggcgcag	ccagtgtttt	taaagataaa	73980
acaaggcacg	tggtctgtgc	ggctctccca	gtagctgagt	agatactcga	cacaatagac	74040
cgtgtctgtc	ttgagcatgg	cgtcgcacac	cgagtaattg	gggtttttac	agatgaggcc	74100
ggcatcgggtg	acgcgcagct	cgctgggacc	caacttgagg	atacgccgcg	tggcctgcac	74160
cagatctcga	tggagaacct	tgttcatctc	cattgcacgc	acgccaccgc	cgattttatt	74220
acccggcgcc	gactcgcttt	ttccctccag	gattccgtta	atgtccatga	gcttgctgac	74280
gatcgccggt	aatagttgctg	tcttctcacg	gaggatctct	ccgtgactgc	aggtcgcgca	74340
gtcgcggtgc	acgtacttga	ggaaggcggc	gtacttctga	cccgcgttca	cgaaatttaa	74400
gcgcgcgtcc	agagagggca	gcaacagatc	gtagacgcgc	ggcagcatcg	gctcgaactg	74460
taatagcaga	tcgtcgtcaa	gatcgggtag	cgcgtgtccg	tcttcaccgt	cctcgtcgtc	74520
accaccctcc	ccctcgagcg	caccgcctgc	accagccgcg	ggctccgcgt	cctcgtcgat	74580
caccagcggt	cgcgtcgcca	ccggagaatc	cacgtcatcc	tgcacgtcgt	tttcctcctc	74640
tccgtcgtca	tcgtccagaa	acggcacccg	ctgcttagcc	caggattccg	gttttagaag	74700
ctccacatcg	aagacgagag	tggcatgtgg	tgggatgatg	cctgggtgcc	cagtggcacc	74760
ataggcataa	tctggagata	tagtcagttt	ggctctctga	cccacactca	tctgggcaac	74820
cccttcttcc	cagcctcgga	tcacctcctg	cttgccatgc	ataaaactta	agggcttggt	74880
tctgtcccgc	gaggaatcga	ctttctttcc	atcttcaagc	atcccgtgtg	agtgcaccac	74940
acaggtctgg	ccgcgcttgg	ggaagggtgcg	cccgtctcct	ggggagatgg	tttccacctg	75000
cactcccatt	cttttttccg	cgtcctcaat	cagcggcgcc	gatcgccatg	aatccgagta	75060
cccacgtgag	cagtaacggc	ccaacgactc	cccctcacgg	gccccacacc	acgtttcttc	75120
ccccgaccag	cccggccccg	tccaccagct	ccgtcgcgcg	cgctaccttg	tgcagtccgc	75180
aacgacaggc	cgtttcgcgt	tacagcggct	ggagcaccga	gtacaccag	tggcactcgg	75240
acttgacaac	tgagctgcta	tggcacgcgc	accgcgctca	agtacctatg	gacgaagcgc	75300
tggccgcccgc	ggcggccgcc	tcataccagg	taaaacctca	acaccccgcc	aaccgttacc	75360
gtcattacga	attccagacg	ctcagcctcg	gcacctcgga	ggtagacgaa	ctgctcaact	75420
gttggtgcga	agaaaccacg	tgcggcgcca	cgcaatccac	cgtactcacc	aatgcgacca	75480
acaccactag	ctgcggcgga	gccgtcgcgc	gcagtagcaa	cgtaggaccc	gccggcgctt	75540
cggccgcctg	cgcacttagat	gcagaactgg	cggccctcga	aacctcggcg	gccgactttg	75600
aaacaactgc	gcgactgtgc	gcgccgctgg	ccatcgacac	gcgctgtaac	ctatgcgcca	75660
tcacacagcat	ctgcctcaaa	caggactgcg	accagagctg	gctcctcgag	tacagcttgc	75720

23109WOPCTSEQ

tgtgcttcaa	atgcagttac	gcgccccgtg	cggcgctcag	cacgctcatc	atcatgtccg	75780
agttttacga	tctgctgcag	cagcactttt	ccgatctgcg	catcgacgac	ctgtttccgac	75840
accacgttct	cacggtcttc	gattttccacc	tgcacttttt	catcaatcgt	tgctttgaaa	75900
aacaagtggg	cgacgcggtt	gataacgaga	atgtcaccct	gaaccatctg	gccgtgggtg	75960
gggccatggt	catgggtgaa	gacacggtgc	cttacaacaa	gcctcggcgc	cacccgcaac	76020
agaagcaaaa	aaacaaccct	tatcacgtcg	aagtgcgcga	agaactgatc	gacaactttc	76080
tagaacacag	ctcacctagc	cgcgaccgct	tcgtgcagct	gcttttctat	atgtggggccg	76140
gcaccggcgt	catgagcacc	acgccactca	cggaaactcac	gcacactaag	ttcgcgcgac	76200
tagacgcgtt	atccacggcc	tcggaaaagag	aagacgcgaag	gatgatgata	gaagaagagg	76260
aggatgaaga	aggaggagaa	aaaggaggag	acgatccggg	ccgtcaccaac	ggcgggtggca	76320
ccagcggggg	gttcagcgag	agcacgctaa	aaaaaaacgt	gggtcccatt	tacctatgtc	76380
ccgtacccgc	tttttttacc	aagaaccaaa	ccagtaccgt	gtgtctgctg	tgcgaaactca	76440
tggcctgctc	ctattacgat	aacgtcgtcc	tgcgcgagct	gtaccgcccgc	gtcgtctcgt	76500
attgtcagaa	caatgtgaag	atggtggacc	gcattcagct	ggtattggcc	gatctgttgc	76560
gcgaatgcac	gtcgcgcgtc	ggcgcggcac	acgaggacgt	ggcgcgcgtg	ggactcgaag	76620
cacccacctc	gcccggaggc	gactcggact	accacggcct	gagcggcgtc	gacggcgcac	76680
tggcgcgacc	cgacccggtg	ttttgccacg	tcctgcgtca	ggcaggcgtc	acgggcatct	76740
acaagcactt	tttctgcgac	ccgcagtgcg	ccggcaacat	ccgcgtcacc	aacgaggccg	76800
tgctcttcgg	acgcctgcac	ccccaccacg	tccaggagggt	gaaactggcc	atctgtcacg	76860
acaattacta	tataagtcca	cttcgcgcag	gtgtgtggct	ctgcatcaca	ctcttcaagg	76920
cctttcagat	tacaaaaacgc	acctacaaag	gcaaagtcca	cctggcggac	tttatgcgcg	76980
atttcacgca	gctgttgagg	agttgcgaca	tcaagctggg	ggaccccacg	tacgtgatag	77040
acaagtatgt	ctagcgtgag	cggcgtgcgc	acgccgcgcg	aacgacgctc	ggccttgccg	77100
tccctgctcc	gcaagcgccg	ccaacgcgag	ctggccagca	aagtggcgtc	gacgggtgaac	77160
ggcgctacgt	cggccaacaa	ccacggcgaa	ccgccgtcgc	cggccgacgc	gcgcccgcgc	77220
ctcacgctgc	acgacctgca	cgacatcttc	cgcgagcacc	ccgaactgga	gctcaagtac	77280
cttaacatga	tgaagatggc	catcacgggc	aaagagtcca	tctgcttacc	cttcaatttc	77340
cactcgcacc	ggcagcacac	ctgcctcgac	atctcgccgt	acggcaacga	gcaggtctcg	77400
cgcacgcctc	gcacctcgtg	cgaggacaac	cgcacccctc	ccaccgcctc	cgacgccatg	77460
gtggccttca	tcaatcagac	gtccaacatc	atgaaaaata	gaaactttta	ttacgggttc	77520
tgtaagagca	gcgagctact	caagctctcc	accaaccagc	cgcccatctt	ccaaatttat	77580
tacctgtgc	acgcgcgcaa	ccacgacatc	gtgccttita	tgacgcgccg	ggacggcccg	77640
ttgcacatgc	acgtcatctt	cgaaaacccc	gacgtgcaca	tcccctgcga	ctgcatcacg	77700
cagatgctca	cggcggcgcg	cgaagactac	agcgtcacgc	tcaacatcgt	gcgcgaccac	77760
gtcgttatca	gcgtgctgtg	tcacgccgtc	tcggccagca	gcgtcaagat	cgacgtgact	77820
attttgcaac	gcaagattga	cgagatggac	attcccaacg	acgtgagcga	gtcctttgag	77880
cgctacaaa	agctcattca	ggagctgtgt	cagtccagcg	gcaacaacct	atacgaggag	77940
accacgctgc	cctacgcgat	acggtctccc	ttaaccgcgt	cgccgttgca	cgtagtttcc	78000
accaacggct	gcggccccctc	ctcctcgtcc	cagtccacgc	cgccctcatc	ccaccgcggc	78060
tcgcaggcga	cgcagcccca	ccactactct	caccaccagt	ctcagtctca	gcagcatcat	78120
caccgtcccc	agtcaccacc	gccgcgcgtg	tttctcaaca	gcattcgtgc	gccttgacac	78180
tgtacggcag	aaaagccggc	tccaagtcca	agcgccgcgg	cagcaccatg	tgcaaaaact	78240
tgctccttgc	cgcggttttc	ccgccgggaa	agacgggcga	cagcacgtta	gttacagcct	78300
tgagaacctg	ctcaaaagta	ttgtcggcgt	gaatgggcac	gccgtgctcg	cgcacgtgag	78360
tcggatcttc	ggctacctcg	tagttgcaca	ggcccgacgg	tggtttccgc	gccctcttct	78420
ttgccggctc	tcctcctctc	ctgttgctct	cctctacccc	gccgcgcgtc	gcgtcgtcgt	78480
ccgtgccatc	aatcgcgtcc	gaccgggaaa	ccacgcgggc	gggtacagaa	tcaccgttgt	78540
cggagggaacc	ctgcggcgcc	gtccgggacac	cgggcgcgct	cagaacgtta	aagacccgat	78600
ccccgaccga	gggtagctcc	tcagaacggg	ccgccaatcg	cttaatgacg	gcaatgtgcg	78660
gcaggttaga	ttgacggtac	agcgagatgt	ccttagagag	caccgacgaa	agcaccaggt	78720
cctcgacacg	cacacgggtg	aggtagacat	cgtcgcgggc	ctgcaccaag	cggcgtaaga	78780
tacgccagaa	accgcgtggc	acgccgtact	tcttgacttc	atcgagttag	aggcgcgaca	78840
ggcgacggc	tgcttccgag	acctcgcgat	cctcaaagag	cagcgagagg	acgtcacgcg	78900
tgacgccctt	gacgaactcg	caggccgtct	tgcgaccacg	atccacgccc	ttcatgctca	78960
gacccgaggc	gccctccact	ttgccgatgt	aacgttttct	gcagatcatc	ataagagaga	79020
cgaagaccct	ttcaaatccc	agcttgacgg	gctccacaac	aagacaggcc	gtcacgtagt	79080
gcgccaggct	gggcccacgc	gccaccagag	cctgcggcgt	caggccacga	aagcggacaa	79140
acacgctgtc	cgtgtccccg	tagatgaccc	gcgcctccac	ccgccgttcg	ttcgagcccc	79200
ctgacgatgt	ttcgagcccc	tccggtaacg	cgctgctctc	ctccgaatcc	ccctcccgcg	79260
ttcccactac	atagtcttcc	tgattaaaaa	aattgtgcaa	aaaacacggc	tctgaaaagt	79320
tgtctttgat	gaaccgcgcc	gtgcgtctca	gcattgtcgcg	accgatgcgc	gtgatgctgg	79380
cggcgatggg	cagacacggc	atcataccgt	tgaccacgcc	ggtaaaaccg	tagaaaagcg	79440
tgcacgttac	tttgagcgcc	atctgttcct	tgtcgagcag	catacggcgc	acagggctct	79500

23109WOPCTSEQ

gacactcgcg	catgcattcg	cgcacggcac	gccgctgcga	aacccacttg	ttgagcagtt	79560
ccgagagcac	cgagacgcgc	accgaagcac	gcacaaagcg	gtgggtcacg	ccgttctcta	79620
gcgtgacgct	gtatacgctc	gcgggggtcca	cagggtagctc	gccacccggc	accagcaggg	79680
tggagtagca	gaggttggtg	gccatgatga	tggaaagggta	gaggctggca	aagtcgaaca	79740
cgggcacggg	gtcgtttag	taaccacac	cggtctcaaa	caccgtggcg	ccctggtacg	79800
aaaccgccc	agtaccgccc	gcgcccgtgat	tgctcgttga	aacgcccagc	ccgccactac	79860
tgccggagcc	gacgctgaaa	acgcccagcg	tgctactact	gttactgccg	gagccgggtg	79920
aaacgccgtc	ctgactggag	ggcgagatt	gcaaggcg	cgacatctga	aacatagccg	79980
ccacagaacc	cgcgctcgcc	ggcacagcgg	cggtagagat	gatagcagcg	ttaggtgaca	80040
cagcaacgct	attcggttcg	ggcaccgtcg	tacctttgct	gtagtggttg	ggcaggataa	80100
aatcgcgga	ggcgactcg	tccagcagcg	aggtgtagat	acggatctgc	tgtccgtcaa	80160
agatgacacg	ccgcaacgga	atttttagcca	gccgcgcgat	ggccccggcc	tcgtagtgaa	80220
aattaatggt	gttgaacaga	tcgcgcacca	atacggcgctc	ctgcagacag	taacggccta	80280
cctgggcgcg	gccctcggca	ttagccacga	aacaacgcgg	gatgtccttg	taagacaggt	80340
catccttgcg	ttgccgcagg	ttaaagctcgg	ccatagtggt	gagcttatag	ttgggcgagt	80400
tagtcttggt	catgcataca	gggtacatgt	cgataaccac	cgaacccgca	atatacacct	80460
tggtggcggc	cgtgctggcc	ggattgttgt	gagaagccga	gggaaaagcg	gcggcgtagt	80520
gccgcttaaa	accacacggc	gggctgtgta	aaaagaaacg	gccgccctgc	gccgtaggca	80580
acttgacaga	gcgctgcgag	tccaccttat	acaggtactc	gagacgcgtg	aggatgtact	80640
tcaagtcaaa	agagttgatg	ttgtaaccgg	tcacaaaggc	cggcgcgtac	cgttgaaaga	80700
aaagcataaa	gcccagcagc	agctcgatt	cggaaggga	ctcgtagacg	tccacgtctg	80760
ggcccacctg	cccgcaggtg	ccgatcgtaa	agagatgaag	acccgagtg	ccaaagatca	80820
caccctccga	agtgacgccc	cgaccatcgt	tcccgttttg	gatccccctga	tccacggcgg	80880
tgtttcccc	cgtctcgtag	cacacgcacg	agatctgaat	gacaatgtca	tcggacttct	80940
cggcgcaggg	aaaaccaccc	tcgccgctca	tgactcgcgt	atcgaaggac	aggcatcgat	81000
agcgcgcca	cgagctgtcg	tcgggcacag	ccaccaggtc	agagacatcg	cagtctacct	81060
cgatatcaca	agtcgacgcg	cgaccctgct	gccgccagtc	gtaacgattc	acggagcacc	81120
agccgaacgt	ggtgatccgc	cgatcgatga	ccaaacgcgt	cagcggatcc	acacggacct	81180
cgtaacaggg	aaaaccctgc	tccagcagat	actcgccgat	ttttctggcc	atggtccagt	81240
tgctgataga	cacacactgc	aaatcgggca	cggtgcgcgt	cccgtaccca	tagatggagg	81300
tcttggtggc	cggcgtgaca	gacacggcgt	atggcgctcc	cggttcgggc	actagttcgc	81360
ccacgttggc	aatgacctca	cgagcctat	cggtgtcgct	gtactcacag	taaaagtagc	81420
tgcgctggcc	gaaaacggtg	acgcagatac	tgtagccgtg	ttctgtggcc	ccgaagaaac	81480
gcaacacggt	ccccgaaggc	accagatgct	gacgatagcg	cggcgacacg	ttttcgggcg	81540
agtcgaagaa	gagcacggcg	tccgtctgat	cgtaggtgtg	aaaacgaata	ggtcccacca	81600
cgcgacccac	cagggctctc	cgccaaggac	acggccaaac	catgtcatga	ctcaacaaat	81660
gtttaatctc	tcgatagaac	atgagaggca	gccgtcccgt	cttatgcttg	atcaacccc	81720
tctgaccgtg	gaacatgaca	cctcgcggca	cgatctgcaa	aaactgtttc	tgtyggcgcc	81780
gcttgcccga	gcccctgcgc	gagccgggct	gcgaacgcgt	acgccggcca	cccgcgaccc	81840
caccgcccgt	cacgcccgcg	ctcagatacg	ggttgaaaaa	catagcggac	cgtgagaggc	81900
tgacagctta	cgaagcaaaa	tcacaaagaa	aatacacatg	cagcacctag	atatccagtt	81960
taaccccgtg	tatcacaagt	ctctgtgtca	atattttttg	tctagttttt	ttttcctcct	82020
ggttcagacg	ttctcttctt	cgctcggagtc	tttcaagtgt	ctgtagccgt	ttttgcatg	82080
tcgacgccc	ttagcaggtg	taggcttctg	tccctgtgct	tgctgtccag	tctgtccgtc	82140
caaagaattc	gtaccgttct	gctgcgctcg	ctgctctgcg	tccagacggg	ccagggccag	82200
aagcatctgg	taagcctgct	cggttggtgta	aggcggagcc	gccgtggatg	catcagacga	82260
cggtgggtccc	ggtcctttgc	gaccagaatt	ataaacactt	tcctcgtagg	aaggcggagc	82320
ctgtaacgac	gtgtcttttg	tgctgcccga	cgtcacgggtg	gtcccgtcgg	cggacaccag	82380
ataaggaaa	aggttctgca	gcggctgcgt	gcacagacgc	cgctgtcgag	tatagatcaa	82440
ataagtgata	atgactacgg	ctatggccac	gaggtatgat	gtgaagggtc	cgaagggtt	82500
tttgaggaag	gtggcaacgc	cttcgaccac	ggaggccacc	gcgccaccca	cggccccaat	82560
ggctacgcca	acggcctttc	ccgcggcgcc	caggccgctc	atgaggtcgt	ccagaccctt	82620
gaggtagggc	ggtagcgggt	cgactaccct	gtcctccacg	tactttaccc	gctgcttgta	82680
cgagttgaat	tcgcgcgatga	tctcttcgag	gtcaaaaacg	ttgctggaac	gcagctcttt	82740
ctgcgagtaa	agttccagta	ccctgaagtc	ggtattttcc	agcgggtcga	tatccagggc	82800
gactatgctg	tcgacgggtg	agatactgct	gaagctcaatc	atgcgtttga	agaggtagtc	82860
cacgtactcg	taggcgcgag	tcccggcgat	gaagatcttg	aggctgggaa	gctgacattc	82920
ctcagtgccg	tggttgccca	acaggatttc	ggtgtcctcg	cccagttgac	cgtactgcac	82980
gtacgagctg	ttggcgaaat	taaagatgac	cacgggtcgt	gagtagcagc	gtcctggcga	83040
ttccttcacg	ttcatatcac	gcagcacctt	gacgctgggt	tggttgatgg	tcacgcagct	83100
ggccaggccc	aagacatcac	ccatgaaacg	cgcggaatc	ggtttgttgt	aaatggccga	83160
ggaattggct	caggggttga	tcttgctgag	ttccttggaag	acctctaggg	tgccgctgtg	83220
atccacacac	caggcttctg	cgatttgcgc	cagcgcccgg	ttgatgtaac	cgcgcaacgt	83280

23109WOPCTSEQ

gtcataggtg	aactgcagct	gggcgtagac	cagattgtgc	accgattcca	tgctggacaa	83340
atgagttgta	ttattgtcac	tcgtacttct	tctggctcta	tgagtgatat	tcagactgga	83400
tcgattggcc	aaacggtcca	attccaccaa	agatttttgc	ttgatgcctt	gccagaacac	83460
caccagaccg	ccgctgggtt	cgaagacgga	cacgtttccg	tatttttcat	atgtttgatt	83520
gtatgaagta	ttgaaaatct	gctgtaactt	atttatagcc	tcatacacgta	cgcagtccag	83580
cgcgagtcg	gacatgttca	cttcttggtt	cttagacaga	aaagttgcag	tcattttggc	83640
agaagaaaag	tggtacgagt	cttcggcttc	ggaacggata	gtacgttccg	aggcttccca	83700
gaaggtgagc	tggcaggtga	cattcttctc	gtcctgtata	tccaagaga	tcaccgagtc	83760
ggcacgttcg	agaaaaagcca	ccaacctatg	ggtttctggc	gcagcgttgg	gtcttccaaa	83820
gtcggaaaacg	atggtgtagt	tcgggaaaaa	gaaaaacttg	tcggcgtttt	ctccaaagta	83880
gctggcattg	cgattgggtc	cggtgtagaa	aggagaaaatg	taaaccacat	caccctgga	83940
agttgcaaaa	aaatgataag	gatacttgga	gcgcgcagta	gtgatgggtca	gcatacagtt	84000
cagattacag	gtctcacgat	agagccaggt	gctgccgcgg	ctgtgccact	gatccttgac	84060
cgtcacgtaa	cgggtactgt	gggtgttgga	ataatcgctg	ggaattaatt	gcatggtttt	84120
gttttcataa	ctgtccctat	gatatgccac	gaaaaccgtg	cctcctataa	cgcggtctga	84180
ggaactgtag	cattgagcaa	acttggtgat	gtgatgaatc	tcccacatag	gaggcgccac	84240
gtattccgta	ttgtgccca	gcagataagt	ggtgtagatg	taagcgtagc	tacgacgaaa	84300
cgtaaaaacc	ttttggtaga	cccgtacctt	aaagggtgtg	gccacgatgt	tgcgcttgta	84360
gaccaccatg	atgccctcat	ccaagtcttc	attgataggc	ttcatcgagg	tgcagatgat	84420
attacgttca	aagcgaataa	gatccgtacc	ctgggccata	gaacacacgc	gataggggta	84480
cttggtagtg	ttgacttcca	ccacatctcc	gtacttgagg	gtagtgttgt	agatagtctc	84540
gttggtctcta	tgactgacgg	cttcagaaga	cgttacgtgt	tgagaataga	ctgaccgggt	84600
ttgagcagac	gtcgtacgag	aagtatggct	tccattgtga	gtagaagaag	ttgcatggga	84660
agtactagaa	gaggaaaaccg	cagcacccag	acagacgata	cacagggttaa	cgcagactac	84720
caggcaccag	atcctggatt	ccatgttcgt	cgcgggccaa	atccagcagc	gatgaggcgc	84780
gtcgtggctc	cttgcgtgtc	gcgcggacc	tccgggaaac	acccgcagtc	gaggaggagg	84840
gatacggaact	tggcagccaa	ggtcgggtccg	gctccctgaa	gacacccgag	acggccgcgg	84900
cggccgtcag	ggtggaggggc	ttggccacgg	gagctgttgg	cacgtcgcca	ctctcatccg	84960
gtctggacag	atgcctgtag	aggaggagat	atagatcttt	ggacttataa	agacttcctt	85020
cgtagcgaag	cagcagcggc	cactctttgt	tatacgtgag	aatcacatct	ctgtccgggt	85080
gcagttcgtc	gcgcaggcac	gcgatcgaga	gttgtttccc	gaaagtttca	ttatatagtg	85140
cgcaggagag	cacgagctcc	gcacagtgca	tccacatctc	cttctgcagc	acgtttagg	85200
cttgacagtc	cgaaaaattg	aaaaaaccca	tatacttcac	caccatccac	tcactgggat	85260
acacgggtacc	ttccgcgcat	ttgaccaaat	cgctcctgac	gtggggtagt	acgcccgcgt	85320
tgctgcaggc	ataggccatg	tccacattgt	gagagagggg	ataacgatcg	gtgcagtggg	85380
tgaagagggg	cccgttacac	aactcgtaga	tctgctgacc	cagtagcggg	agggattcca	85440
caggcagact	cttgtggatc	aggttattga	ccacatacag	gtgctcatcg	taggtgaact	85500
gatcaccac	gtccaccacg	tcttggctatg	ggtggatttg	gctgcggtac	agaaacccat	85560
tcattgagctt	agagataaa	tccagacaca	agggccccc	tagattgaca	tcgatgagct	85620
tgctagtcag	acgctcctgc	gttttgatgc	aacggatcac	cttgccatag	cccacctccg	85680
agaccttctg	caggtagggc	cgtttgcgca	cgttcacctc	gcgagtgcg	ttgtggatgc	85740
gggagcgcgc	gtccaccaag	tcgagagcct	cggttccgtc	gcagttgcgc	acccgtaagc	85800
cgtttctcgt	gccgtcgccg	tcctgcccac	tcacccctcc	ccctaccact	ttcttgccctc	85860
ctccacgagc	cgggcgcggc	ccaccgttat	tctctgact	gtgagtactg	ctgttgctgt	85920
tgttgtgggc	cgctatcaaa	gtcgtatccc	tccccgacat	cgcttcccgt	ccacgcagg	85980
gaatagcctc	gccctcgggg	ccgtcgcccc	ccgtgccatc	tggcagcgga	cgtcgaatct	86040
cctcgagaat	atgcttgatt	ttggtgtaca	tctcgttgct	ttcgtggagc	ttgttgaaca	86100
ccgggttgct	ctcgaaaagct	tgaatgctga	gggatgtgat	gaggctgatg	atcctgttgg	86160
gggcggcaaa	gaccgacccc	acgaacatgc	gctcctcccc	gtccaacgcc	ttttccccga	86220
gcacgaagat	gtcctccacg	tcttccccgt	acagatggcg	actgatgccg	ttcatgagcg	86280
cccggcacag	ctggtgatac	acatttagct	gctggatggg	gatgccacc	cgcttgacga	86340
taacctccga	ggtacgggac	cagtaggtaa	aatccgacaa	ggaatatatt	cgttccggta	86400
tatccgtaaa	caggttgtac	tccctcagcg	cctcctccgc	ctcctggatg	tagctgtgg	86460
aggccgatga	agaagagaat	aggcttttga	gggccgaaa	gactccagcc	aagtggggga	86520
tgcgcggttg	cagggtccagc	aggctcctgt	ccaccgtctg	gatattcaca	tcggactggc	86580
ttgacggacg	gtggaccgct	atatggttgc	acagcaagcc	ctgcagccgc	ttgttcagcg	86640
agcgggcctg	attcgggatg	atgggtcagct	cctcgtagca	ttgggcgcat	gtcgtccctt	86700
cgacgtacac	ttcctgacgc	gccaccggcg	agatgccgca	taggcgacgg	aggagctcca	86760
gcaactgcgc	gcagacctcc	aggccggcct	ccggcgccag	gatcccgtac	acgtagtcca	86820
ttttgcacag	gaagcgctcg	atgtcgttga	gtgtggccag	actgacgctg	aaacggacgt	86880
tgtccgtaaa	ctggagctcc	acggtgtgat	ggcgatcgca	gcgatccaaa	cggaggacgg	86940
tacggtagaa	ggcgccccgg	tccggctggc	gcagtgtagg	catcagcgcc	cgatccagca	87000
aagccgtatc	ctcgtgcagc	gccttcagca	gcatgtccag	gtagagcgct	agcaacgaac	87060

23109WOPCTSEQ

tctgcgtacg	attctgcgcc	accacctccg	ggtagatctt	ccggtacaga	tacactatag	87120
ccgccgcgtt	tctcttgaac	ggcgtggact	ccgccagtaa	cacgttcgga	tcgcagtact	87180
ttagacactc	cagctccatg	gcgtattcgt	tgcatttcga	acacactacg	catagtttct	87240
gtaacaaatt	catctccatg	actcgactcg	ctcacgtacg	agacgctgtc	gtccgggtctg	87300
gcgccggcca	gagacatgga	gtcgggtgcac	aaataactcg	cgggccgctc	gctatgccga	87360
ctgacgttga	cgttaatata	taacgacgtc	gtcgcgcacg	cggttctctg	tcccgaagct	87420
gttgccggccg	cttgccggcg	aacctcctcc	accaccgccc	ccgccggctc	ctccgcctcg	87480
ggcgacgggg	gctcggagat	gaccggctgt	gtctgacact	cctccccctc	ctcaggcggc	87540
ccgggcgccc	acgcgaatgt	cggagtttgc	cagcgcgccg	gcggtctctg	tctctggtgc	87600
cgccggcgcta	accttcgggg	ctgttgctgc	tggtgatgat	gcgacgccgt	ctgtcgccgc	87660
tggtgcggcg	gtagctgata	cggtgtcgcc	tggtgtctgt	gtgtcggtgg	ctgtgtttgc	87720
tgctgttggt	gcggtctgaa	aagcgccac	gggggctgcg	actgttggtg	ctgttggtgc	87780
gatgctcgtg	gctgcggcgg	ccgttgctgc	ggcgtttgc	ggcggttaca	accggctgcg	87840
tttgccggcg	aataacccgc	tgccccgcgc	gccccgcgtg	ctcccccgga	cgccgccagc	87900
ctcgtcttcg	ccggccatga	cgagaaagca	gccacctccc	gtctcgccgg	gcacgccgaa	87960
gcaaatggag	ttgcccgcga	cggactcgcc	gagaagaaga	ccgccacccc	gcacgccgga	88020
cgccgcgccc	acgccactgg	gcgcgaagag	cgccgacagg	tcgtgcacct	cccccccgcc	88080
ggcgctccgtt	aatcgctggg	cgctcgccgc	cagcacgcgt	cgcaagttct	ccagcgaaaa	88140
gtcctccacg	ccctgtcctt	gcaacgcggc	aaacttgctc	atcagcgacg	cgcccgagcg	88200
ctcgcagcca	tccacgaaga	agagcacatc	gtcggacgcg	gggatctcct	cgcgcacgct	88260
cagaatctcg	tacacggcca	tcacttcggg	gtcgcaatcc	aagttctcgg	cgctccagcg	88320
cagcatgacg	cggtttttta	taagatccgc	gtcaaaaagc	acgttctcgc	ggcgcgagcg	88380
tttgatgagc	acgtcggcca	gacgcgtagc	caagaggtag	cgctggcgca	tgaaacgata	88440
atcttgggccg	ctcatagagc	tcacgttaag	gctgcgttcc	acaccgttgc	ccgaaaagta	88500
gccgatctgc	ccaaactgat	agatctcctt	gctgttggtg	atacccgcat	atttttccac	88560
gctcacgggg	acggtcacca	aggaacgatg	ctcaaaaacg	ctccgtacca	acgattcacg	88620
cgccacagtg	gcggccatgg	gcgccggcac	gcctgcggtc	ttcaagccct	tgacatgcaa	88680
cgcaaatctg	gcgggcgacg	agaaccgcgg	actagcacct	aacacgtgag	gaaactgctc	88740
gtggttctgc	gtcgtaagc	gcgtcgtcaa	cccgtgcagc	gagccgatgt	agtctttgaa	88800
gccataatag	cagaggaatt	tggtatggaa	acggctttcc	acgtaactca	gcacacagtc	88860
tggcgccaca	tccagcagat	cggtgtcctg	atagtcagcc	gtcacagcca	ccagaaaattt	88920
gacgaaagca	ttgaactcgc	ccatgtcacc	tatgggcaca	ttcttgggca	acgcgttggg	88980
acagaccttc	tgccaaaact	gtaagcaggg	gagaccacat	tcaggaaaaga	gtcgtctcgtg	89040
atgtcgatac	agcagaaaatc	ccaagcagcc	cttagccgga	ttacgacgcg	gaacgtgacg	89100
gcggcgaaaa	aacacgctac	ccgcgttgcc	cttgcccgcg	cggtagatgg	gtcgggtttt	89160
cacccgcacc	atgatcaacg	tggtgtaccga	cagccgcgag	agcttgatct	ccatgggcac	89220
cacggcgtag	gtgccctgcg	cgtagacgct	aaagtccagc	aggcggtcgt	gatccgaatt	89280
cttgagcagc	ttgattctgt	tggtgaagag	aaagcccttg	cgcgacgacg	tggtggagaa	89340
cgcgccgtga	atggattgaa	aatgctgcgt	catccatttg	gataccaagt	tggtgggtcaa	89400
cggattgtcc	acaatgtatg	aggtagcggt	aataagcgcc	acgttctgga	tcacgtaaaa	89460
gacggatctg	aaataggcgt	aggctagcag	cggttggaag	gccacggcgt	agggattcag	89520
atccagggtg	aaggcctgcg	tggtgcggcg	cacctcgtcg	cggtgtctct	tgaggcgcac	89580
ctccgaaacg	aaacccaggg	cctcgtcgtc	cacaaacttg	ttgagcgccg	aaaagacggc	89640
cacaaagtgc	cttttgcggt	gcgcgctaaa	ggtatctctg	cccgtcacgg	ggtcgatgag	89700
ccgcatcttg	cggcagtaat	ccaagatgcg	attgagccga	taggtacggg	ccacgctagc	89760
gccaacatg	cgaccgccc	gccccatcat	tcccccgga	tccccaccac	ccccaccacc	89820
acgaccgcca	cccagaccgt	cgctcgggccc	cccgtcacg	tctcgtccac	caccccgccc	89880
agcaccgccc	cccggaaaccc	cgctcgtcacc	tttgccgtcc	aaacccccgt	ccttgggcgtc	89940
gacgttgtaa	cgccgaccga	agctgcccac	aatatccacg	tcgttgagaa	aacgcgactg	90000
cacgggtgatc	acgcagggct	ccttcttggt	ctgcttgggc	accacgggca	agcgggtgcg	90060
cacccgcacg	aaggccgtct	gataaacacg	gtggcaacaa	gtacccccac	aggcctcgca	90120
cagccccgcg	gcgcagccca	ccaggtgatt	cgtagcgtc	gacgaacccg	acaagcccgt	90180
gttgtagacc	gagacacgat	tcagatacca	gacgaagccc	gaaactagct	gcggacacgt	90240
gccacacacc	aacgccaaat	gctgcggccc	atagcgttcg	tccttgagcg	gcgcgcccctg	90300
aaacttgagc	accttgccgc	cgctcgttga	gacgtcttcg	caggccgccc	acaacccgtt	90360
ggtagaactga	atagccttgc	gcaacgtctc	ctgactggcc	gtaccgcccg	cgctgggagt	90420
ccgcgcccgc	gactggagat	acaccagcct	gtgctggtag	agcaccgaat	tagcgtgtaa	90480
gaccaaggcg	gccacgtgcg	tcgagagatg	caacttgagc	tcggtcagcg	cgcggtacag	90540
atcgcggtga	tcggttgctg	tggtcactaa	aggccactcg	gaaaagagca	tagattcggc	90600
aggttggtaa	gccgaatcga	aaaataaccga	ggcaaaaactg	aaggccaact	cgcaaacacc	90660
cgctcactc	agcatcagat	gatccttttc	cagactgctg	agtcgctggc	tcagtgtacc	90720
caagtgcgcg	ttatgtggcg	ccagcttcac	ctgtcgtgca	ctgtcgtgca	caaacgtccg	90780
caacgcccgc	tcgatcagca	cacgcggctc	cgagaagcgc	agcgattgac	accatgacgt	90840

23109WOPCTSEQ

gtacacgtag	tagaaaaagcg	tctcgcttac	ggccggcacg	tagagccctc	gcgccctccac	90900
aaaagcgctg	cgcgcatcca	gcgagacctc	gtcggcttcg	gcgtcaagct	gcaacgaatt	90960
aaagagcgta	ggcgggtaca	acggcacgcg	caccgcctcg	ccgccgtgca	gtcgcaccgt	91020
ggtcgcctcc	tccacgcatg	gaatcagctg	accggcaaaag	agaaaactcct	tcaagccggt	91080
gcccaccacc	acgtgcacag	tcgtctcgga	cgcttgacag	cccaccgccg	cgcacaacgc	91140
cgccagatcg	gtaggcacgc	gatccgcctc	gggcatgtaa	gcctccaacg	cgtaacttctg	91200
gcggggcgctc	tcgcacagcc	gatgcacgtc	tccgtgatcc	tcggtaaaaag	ccacgatgcc	91260
ttgcgtatga	tgaagtaga	gcgcaaaaag	acagaaggac	gtgacttttcg	tgagcaccctc	91320
gccgtcgtaa	caaagcacag	gcgtgcgcac	agagacgccg	aaatccgcct	ccaccgtgag	91380
ccccgccaac	aaaggagcga	tcaccacgct	cgaggaacgg	tcgcatagag	agagagtggc	91440
cagaatctcc	tgcttttctg	cggttaacct	gctgaagtag	agaaaagccg	cgggccccac	91500
cggcgctagc	gcggttagtt	cctcggtggt	catggtggat	gaacggaaga	caatggctac	91560
gccgccactg	agtgaatttt	ataccaagga	aaagttcagc	acgtcatgtt	tgacgcacga	91620
cgctctgagac	accaccgtgg	ccaccactgc	ggcttggtcg	cggttgcgga	ccaccaaagg	91680
cgacaaccgc	aacgatccca	gcaattcgta	agaaaaagcta	accgctacgg	tcaggtagcc	91740
tctcgagacc	agaccgctag	ccgacgcacc	cgcccgcgaa	aatagcgtga	tgttcgggac	91800
ggctttgcgt	caccgccaac	taacgtcggg	agtcgagcac	gtcgtttatc	ctcagcacac	91860
cgctccgatca	caatccggtt	tcccactcag	tcgcacaagc	agcacataaa	aacccccacac	91920
agggcacggt	aaaacaccgt	ccctagaaaa	cggcgttttc	tgctctaccg	tcacccgtat	91980
acacaggcaa	atcccaatcc	cgatccccga	aaacaccgta	cggtgtttgt	gacctccaaa	92040
atcacatcag	ctaacaacc	gtgaaaagtc	acgtttcacg	aacacgggtg	ttttaaatca	92100
caaagaaccg	cctgacggtt	tacaagcaga	aacaccgcac	cacggtggta	caagcgcgat	92160
gaatctggtc	tcgcaacctc	aatcgccgct	atcaccaccg	attttcgctg	cgctccgccg	92220
acaaaacgcc	gtacaagcta	cacaccccaa	aaaccgcgcg	gcctacgggc	gccaaaacctg	92280
tgtgttatct	caacgtcaca	acacgacaca	aaccgcgtaa	cggtggtttcc	cgaacacgta	92340
cgcggcacag	acccccgaca	cgtaactcga	gaccttacag	tttacgagtc	aataaaaacag	92400
gaaaagatcc	gaacttttaa	attgtgtgtt	tttattttcc	catccccctc	tttttaccac	92460
aaaacacatt	tttcgtcttg	taaaaagtaa	ctttcgccca	ttgccatgaa	acaccgtgat	92520
ggggaaacggt	gttgtgtgtc	gactgacgtc	actacggcga	tcagtatcga	cgctcgtgat	92580
acataacggt	gcccgggtgt	tttatttcggg	gcgttgtcgc	gtcttgatgt	aatgtaacct	92640
gaaaccgccg	tgcccaagaa	tgcggaagcc	agcgtgtaat	cataacgggg	ttttgggtac	92700
aatctgacga	catctggcgg	cgagcgtaac	ccatcgaatg	tgccgatcgc	cggtctctacg	92760
tcacaatgac	gcaaaaaacac	actgtaaaaac	ccgcgtagac	agctttcctg	gtcaacgagc	92820
gccatctggt	gtcggcataa	gaacaggcat	caaccccggtg	gccggcgagg	cggtgagcac	92880
ttttgttggg	cacgtgacca	tcagcgcagg	aagcgaggcc	cgtagaaccg	cccaagaggc	92940
ggtgccagat	gccaacgtca	taatcacaag	gtgatttggg	acgtcacgcg	cgcgcacgca	93000
cgcgcgcggt	agaatacagc	gatccctagt	gaagccacac	ccattacgtg	tagccatatc	93060
cgcttacgta	tacagccaca	cccctaggtg	cgccacccta	tctaccaatc	acagaaacgg	93120
atatacaatg	accctccctc	agactccacc	ccttgtagcg	aaatttcaga	taggtggaac	93180
ccgttagggg	tccaccgtcc	tcggtgtacg	tacaggcttc	tccgtctacc	ggaaatatac	93240
acctgtgac	gtagacgcta	ctcccggata	cgctcataa	gctactggac	cctagggggg	93300
agtgtctaca	gggttacgtg	cacgccccct	tacctagggt	atccgcccc	ttcctctgtt	93360
ttggcctagt	aaacttaacg	ccgccgcttc	tcacgtgacc	cctgacaagc	ctacgtcaca	93420
ctcgctgac	cacacctaac	ccggatatac	gtcatctctg	ggaatttcgg	acatacggta	93480
acgtagcgag	cgtagcgagc	tacgtcacgt	atgctgtcgt	catctccggc	ggaaatcatc	93540
tctgatgacg	tagcgagcga	agcgagctac	gtcatcagtc	cgttttacgt	ataccgggatg	93600
ctaggcgacg	ccccgtaggg	gcggagccta	gcttcacccc	ctaggatgca	taccctatat	93660
agcataattc	ttctaacgaa	acgttctacg	aaaacggact	ggcggaacgg	gaaccaccgt	93720
aacccccccc	cctcaccctc	ccccttctcc	tccggaacgg	gggggggcaa	attttttacca	93780
aattttgggca	accatgattt	ccaatgggac	ggcgtttccg	tgcgcatgcg	cagtcggggc	93840
gagtttttgg	ttgtcagggc	gttgccacgc	ggattatggg	atgggtgactc	gagtgcgcat	93900
gcgccgggga	tgccgcatgg	aaaacctata	tataaggagg	ggtgaaccag	gggccccggg	93960
gcgcatgcgc	gggccagggc	ccgcgggagg	gtcgccctgc	gcatgcgccg	gtaaaaattcc	94020
actgtgtgtg	tcgtgcgcat	gcgccagtat	ttttccacta	gaggcggtca	gtgcgcatgc	94080
gtcggtaaaa	ttccactaga	tgtgcgccgt	gcgcatgcgc	cggtattttt	ccactggggc	94140
gccgcacctc	gggagcgcg	gccccgtgcc	gggcatgggc	cgcgggcggtg	gaaaaattacc	94200
gtccgcccc	cctaggcggg	gcatctgaaa	acctataaaa	cccggcggtg	ccgccgcccc	94260
ccggcgagc	ccgcggcagg	gttccggccg	tgctgcggtc	cgcacgctgc	gcccgtctcc	94320
gcctgcctcc	cgccctaccc	cccaccctcc	ccggccgagg	cccggcgccg	gtccgtccgc	94380
gggcccgtcc	caccgcctcg	gagcaccatc	cggggccgtg	ggccggggcac	cgggcgcggc	94440
gcgctccgga	cctcgggcgg	gggtccctcc	cctccccccg	ctcgaccccc	ccatccgacg	94500
ccccggccgg	gctgggaccc	ccgcaccggg	gtcccggttc	ccgtccgtgg	cccggggggga	94560
cccgaagcgg	ggcttccccc	ccccaccctg	ctcctccccg	ggctccggcc	cgggatccct	94620

23109WOPCTSEQ

cgctgctccc	ggcgacctcc	gccggcttcc	cggtccaccc	gccgcggaat	ggacgggacc	94680
cggggctccg	gcccctcccc	tccccccacg	gggggctggg	tcgcggaccc	cggttcctag	94740
gctcggttccg	cgggtggcgga	ccggggatcc	cccacccagc	tccccctccc	ggcccgcctt	94800
gctggctttt	gggcccctgc	gggctttttt	tttccggctg	ggggctcgcg	cggtcggccg	94860
acgacgacgg	taggtggggc	gggtggacgg	tggtggggac	gggcgacgcc	ccggctcgac	94920
ggcaatcggg	cccggaaagg	tgggggctgg	gggcccggtc	aggagctccg	ggagcggggg	94980
cgaccgcgac	ggcttccggg	tctcgcggcg	gctccctctc	ggcggctccg	gttgggctcc	95040
cctccccctc	ctcgaggggc	cggccgccag	tcgtgaccgg	gggtccctcg	gcctagccgc	95100
cggctctcgg	tccgccttat	cctgggcgtt	ggcctgtccc	gtgacgctcc	cctcccccg	95160
tgctcccca	aaaaactccg	cccgaaccgt	cgcggttgc	tggccctggg	cgtaggtcccc	95220
cactcccctc	ccccatcgg	ccgccagcc	ggggtcggcg	cctcggaccc	caccaggctg	95280
tggcgtgtgt	gctggccgat	gcggcgcgga	ggttgggtgt	ggccggaagc	gctcgggggc	95340
gacgggtggg	cgccatgaca	cctcaattgt	cgtcagtacg	cccctccaca	atcaccgtcc	95400
ccacacgatg	ggcccggcga	gtcacccaac	ggttggttcc	gcccagtcgg	gttttttccc	95460
cggacacgaac	gcacgtcccc	gtgggctcca	cggttttccc	accctttcct	ggagggggtcc	95520
ggaacaccgt	gaatccacgg	ggaggggtccc	ggcacggggc	gaggagacca	cgaccgtccc	95580
acccggcgtg	tcgactcgtc	cgagaccggg	gaagggaaca	ggccccacct	tttttttccc	95640
tctccgattt	tgccgtggaa	aacccgtgaa	ccgatacggg	tcgagacggc	cgaaaaaaat	95700
cgagacgaca	atatgacggc	agggcgcgat	cttctcccc	atccgacaaa	accgtgtccc	95760
ttaaaaattc	ccacctttct	ctgttcaaat	ggccccgaaa	ctgtaaaaca	ccgtttgacc	95820
gcaccccaac	cggcgccatc	ttgggtgacct	tctcgacggt	tctctcgctc	gtcatgccgt	95880
tctgagctcc	gacatggcgg	acgagagaaa	atggcgctga	gagcctagga	gcgtttttgc	95940
tccaggcggg	taaaaaaata	gcacgataac	ttttctgtgc	ttttttttga	gacgttttag	96000
aagagctttt	ttctgctcag	agcgaaaaaa	tgatagccct	gaaaaatctc	acgagctctg	96060
ccgagcggcg	ccatcttggg	ggagggggcga	gtcgcgggca	ccgcctcggg	acccccctgg	96120
cgaggcgagt	ccgcggtcgc	cgctgtttcc	gtgatgctac	ctagaggggc	ctgtcggagg	96180
gactcttccc	gttttcgccc	tgaggggctaa	cggtcgctga	cgtaaaacca	tctcgtgctc	96240
gctgagtcac	atccggttgt	tgacaagcga	tggaggaccg	cacccaaagt	gcgccctcta	96300
gtcatcgcg	ctgacccctt	ttataaactg	ctcgaagaaa	agaacacctt	atgtgaaaaa	96360
atacagaatg	atgacaagtt	catccaacac	aaccgctcaa	caacgccata	tctatcagtg	96420
tccaaaaaact	atcttcttat	ctttgaaact	ataaatgctg	cctatataca	tatttagtat	96480
ccaagactct	taccacgtag	acgaaaagaa	gtgatacaat	gatcttgacg	tgtatcgctc	96540
atatcgtgct	agatatattc	agataagacg	cgcaaaacct	agattttctc	tcagtatcat	96600
gaaagaccta	tagctctata	tacgaaccta	gtcatttttag	gacagccgcc	ggagaagccg	96660
acgagggatc	gggcgggtgc	agccagaacc	tcacgcccga	tcccgcctcc	ggtaggcgat	96720
ttgcatctgt	ttggtaaaaa	gctcataagt	ctgtatgtga	cctatatata	ttatacgcta	96780
tgtacaccga	actgtcgtcg	ttgtataaga	agaaaaaact	ctccatattt	atatcgctct	96840
aatttttgct	tgatagacac	gtgtttggaa	cttgttcccc	ccacgttttc	actgtgtata	96900
acaaaaatat	gtgttttctc	aaagatcttg	agggtgtttg	aaacggggga	aacctgcgtt	96960
tgggtgctct	aagccccgga	ctgggacgta	gccggcgctc	ggcacctata	tttttctatt	97020
tttttttaca	aaatatatga	tgaaccaaga	ataaaaactc	agctctcgtc	tatttttaat	97080
atgctctact	tagaaccttt	ttaatgacag	aatgaactcc	atgttatacg	ctctttatat	97140
agttttctct	actaacctt	taaaaaccgt	tccttccctg	ttgtacaaat	catcttttga	97200
tacacaatga	tactatgata	tccctccata	tatctagatc	gatattattc	cgtagagctt	97260
gtcctccttt	tttttctcta	tctcctgtat	ctggagatat	atgttgacca	ccaccgccat	97320
gaccaccaaa	aagctagccg	tcacgactag	aaatgtgtag	gattcggact	ttccgttcga	97380
gaagaaaaaag	agaccgcgtc	tctggacgct	ctttttgtca	gtctgaatcg	acccgggata	97440
cgtaagagag	cggccctaca	tcggggggcg	ctcgagaccg	acgacgttcc	atctgaccag	97500
aaaaaaaaaag	gcacccctcg	gtggcgacct	ctcaccatcg	tttgcccgtc	cgcccgctcc	97560
tcgtagccat	catcatctca	ggctctatcg	gtaccatcgt	tgctcatctga	aaaaaaaaact	97620
gcctcaccca	cctgcgtaaa	aacaccatct	ttccggaggt	gcggtaagac	gggcaaatac	97680
ggctcgtgcc	aggcaaaaaa	aacgcacat	cgacaccaca	ccctcatgag	caccacctgt	97740
cgggtgttgg	cgctctccat	cgttctctac	gaacatctcg	acgcccgggt	gacggacgac	97800
ggcaagacgt	cccggagaag	acgggtgttct	ctcgggcggg	acgctctctg	gatctataat	97860
atctatatga	gctaaacgag	actgtgagta	cgacgaacca	catcatcttt	tttttatgtt	97920
gcttcttttag	aaaatgactt	atgtcgacga	cactcggcat	cagccatctc	gtgaaacacg	97980
ctcgcctttt	gtctctccaa	ggaacactgg	gtccgctgaa	agggaccgtg	taccgaccaa	98040
agcaaaaaaac	acacacgtag	taacatgatc	aaccacgtct	gaatgacacg	aaaacacaat	98100
cgtataacgc	tctattcatg	gaacgaactt	ggaataaaaa	aaccatcgca	ggccagaggc	98160
taagccgaaa	ccgtccgggg	aagcggggcg	gagttttccg	acttagcctt	tggtgctcgt	98220
tgagcctctt	ttttttttct	gattctctga	agaatcaccg	tcacagccct	atgacgcgaa	98280
atcaattgct	agaacataaa	cgttctcaac	aggttatgaa	tgaacaaact	agatgatgct	98340
ataaccttat	atttgtgtga	tatagatagg	tgtgaaattt	gtaggataaa	aagtgtcgtt	98400

23109WOPCTSEQ

gtatgatgca	caacgatcgt	gaaactggag	actgtagctc	tctaccgaat	gcaaatacac	98460
aaatgacatc	gattccccgt	cccacataaa	gaaatgtgct	ttactgtgaa	agaatgaaga	98520
agattcttgt	tcctcgtagc	acggggccct	cgctcgctcg	gcctcttccc	ccctccggga	98580
gaggggacgt	cggggccctc	cgctcgaccg	ggccgaagcc	agtgaatgt	ttactacact	98640
gtcatcagaa	tatatgatgt	atattatttc	ctccaaactc	ctcaccatag	ccaccaattc	98700
gcatcacit	agaaagtagt	agcaaccgcg	gcggcggcga	ccggccggtc	gtcgtctcct	98760
cgctctcaaa	tggtgtacat	gtgcagaaaa	atgtgtaaat	acgtgttatt	tatccccatgc	98820
gtcttgtaga	tagatatatg	tttttatata	cgctatttat	actttatata	tccttttgca	98880
taaccataga	cagtcaagga	ttttaatgat	ttgtcatcc	gcctttgagc	catcgcttag	98940
gagttagttc	ctctatgttc	tcggcccacc	ttttcgacta	cagtagcaaa	cccttgtagt	99000
accacccgga	taaaaaccac	atcatcatcg	tcaccacgac	ctggaaacga	cacacgttcc	99060
cccccaatct	tgggcatgtg	tatatataaa	aagaatggga	gggagaggac	gtggggctcg	99120
agaagaaata	aacgccaaagc	tcgattcgaa	ccaaaaaacc	acatgtgtat	tgtgctttgt	99180
tttttttttt	acggtggggg	aaaaggaggg	ggccgtcatt	aacggaaacc	gtgtatgggg	99240
tccggacacg	aacagtagac	agcttatggg	gaaaaaagct	cacagagaga	aaaaaacacca	99300
agctcaggca	cgctgtacatc	attattatca	tcacgcggata	tctcaccacg	ggtagatgta	99360
gtaccaagga	gtgtgtaaca	ccattttttc	ttttctttgt	aacgggataa	gggacagcaa	99420
tcacacgcga	caacaccctt	cactctcttt	ttagtcatcc	atatcatcgc	tgtaacacag	99480
catgtcctcg	taatcgggcg	tctggcagcg	cattaccacc	gagtcgtctt	cttgcggtac	99540
cgggtggtgt	ggtggtggcg	gcggcggtcg	ctgctgtggt	gttgccgtcg	tactgtgatt	99600
accgttggcg	gactgcaccg	ggatgatggg	ctgcttgggt	ggaacctggg	gtggactgcc	99660
gccgtgagaa	ggcgacggcg	tcacaaagtt	aagctcacca	cggtagctcc	ggacaccggc	99720
gaggggagcc	gggggactgg	gagggaccgc	ggtcgtcttg	tagacgacgg	tgtccccgtg	99780
tcgatccgtg	gctcgtagca	gatcttgact	gctagcgtcg	tcactgtctt	cgctctcttc	99840
cagctcgccc	tcagagtagt	gctgctgtgg	ttgcgacggt	ggctgggagg	gaggagcggc	99900
ggcgatcatt	ggagagggat	gtcgatgact	cccttctctg	tcctttttat	cgtaggctgt	99960
cagcgttgct	gggtccgtcc	tgctttccat	atttgcgtat	tgctcatcgg	tgggatgaat	100020
ttggtctcct	ccccgctgtt	gtccgcccgg	agtggcgtgg	ttgctggcgg	ttgtcgttgt	100080
cgtaccggca	aagacgggtg	gatccaatag	cgactgctcg	tcgaaggagc	agtacgctat	100140
catgaaacga	taggggtgcca	acgcgcgttg	gatgcgcagt	tcgcacatct	cgctctgaca	100200
ctcgtggcac	tgcaggggcg	ctaggatcag	gtccgagaca	gcgccgcagc	ggtaggtacc	100260
catggcggtg	ttagtatcga	actggtcaaa	aaattggggc	gtaccgggtg	cttgcaacgc	100320
gcgacggcgt	agcgagacgg	ccacgcgcga	gaaagagcac	acataggcca	tggcgcggtg	100380
catgggttgc	gagaaggtct	cgggcggacg	cttctgcaga	tcgcagacgt	cgctcgctag	100440
ccaggcgctc	atttgaccgg	gcttcttgac	tagccggttg	agcgtgctgc	aatggtcgcc	100500
ccaggcgtcc	tgggtggtcca	ggatgcagcc	cagggtccagg	ttgttgagtt	tggtgaagag	100560
tagctgacgc	atgccgcccc	ccgtctccag	atagggatcg	tgcgggttga	cgggtagccc	100620
tgtaggtggg	tgtagcttca	tgtagctgag	cgcttctgct	atgatggcca	gcaacgtgtg	100680
caagtgtggg	gcgtgtgaca	cggcgaaagt	cttttccacc	accagcttgc	gcagcaacgg	100740
ttcctccagc	caatcgaact	gttgacgaat	gtgcaacagg	tagtcggtgt	gcatgagctc	100800
gtcgtgtgac	agcaggatgc	gaccgcgcgg	ctgatgatct	tgccggaaagg	cgggtggggac	100860
cttgagatcg	gcggggtagg	gtgccagacg	tagactctcg	gccgtgtagc	gctgaagggtc	100920
gtaaaacggg	gaggtagaac	tcggtgaggt	acccgacgag	gcggcgccgc	gctgcagacg	100980
cgctcttttt	ttcttttcga	tcaaaccgct	gagttgtgtg	agttcgtcct	cgctccatggc	101040
gtccagttcg	tcgtcaataa	gcgccagcat	ctgtgtgtgt	tgccggtccgg	cggacgatcc	101100
gtgatgatta	ttggctgagg	aggggtgaga	agaaccgaaa	gtcgtaggac	aactgggaac	101160
tcggcgacga	agatgcgtcg	aatcgccgcc	gtgatggtgc	ggttcgccgt	catcgttgtc	101220
gtaagactta	ccgtagtggg	gggttaagggg	caccgaggcg	gacgcggcca	cgctcgctt	101280
gaaagaggag	gacgccctat	gtccgccacg	gaagcccgcg	gtgcccatga	tgatgtgtcc	101340
gccggtgccc	ccgagtgcgt	ggcgggaggga	gggtggaaagg	ggaggaggat	agtgggtccg	101400
atcgcccttcg	gtatcatcgt	ctttgtctga	gcgggggtcg	cgtagcgggga	cgcagggtcg	101460
gtgatgatgc	gaggcggcgc	cgacggtatc	ttccgcgaga	tggtgttcgc	tggcggtcgc	101520
tccgttccgt	gtcgacggcg	agggttgact	tcgctcgctg	cggaaacttcc	gtggcacggg	101580
ttcgtaatcc	agacagaagc	gccgtgcgcg	acgggcgcgg	cgttcgcgct	cgctcaggga	101640
agataacgac	ggagcgtcgt	gacggccgcg	tgagtgcagc	tccatggccg	ccgtcgctag	101700
gaaggttcacg	ttcgggacag	ctgatgtata	tatagatgag	accgctgcgg	gggggcgggt	101760
caccggcgcc	gtggaaaagt	aggctcagac	ggcggtcgcc	ggcggcacgg	gcgcgtcggg	101820
cggcttgatt	ttgatggaaa	tgtggacgtt	tttggcgttg	gagtgacact	ttttggtgaa	101880
acagcggtc	cagaggctgg	cccagagcgc	gtagctgtgc	tcggtgcgca	ggtagatgaa	101940
cacctgcacg	gtctcttgcg	ggttgcgggtg	cgtagagtgt	agacagcgaa	aatccccgct	102000
gcgcgcgcgc	tcgcgcgcgt	tgacggccac	gcagcaggcg	ccgtggggct	gaaagaggag	102060
gacgtggggc	gcggtaaact	gctcgctgac	gtgcggttcg	tagtggttgcg	tgagggtgctc	102120
gagcagcggc	ggccacacgc	gggtgacgac	gagccgctgc	aagtcctgtg	cggaaatcgc	102180

23109WOPCTSEQ

agcggcagtg	gcgccgctcg	caccgtacag	gtgataggcg	agcacctcgg	tgagaccgcg	102240
gcgtcgataa	cgctcacgt	taagcgagcg	cgctcgcata	aagttggctt	cggtcgaggg	102300
gcagattttg	tcgcgtacgc	tgagaatgac	gcgtggcggc	ggcgacaggg	gcaacgcggg	102360
caggtcgtgc	ggcgggtggt	ggtgaagcag	gttacgcaga	tccagttggg	cgcgcaaaa	102420
gcctagcggg	tggtcgcggt	aggcgtcggg	cacgatgaac	agcggcaaca	gacggcgatg	102480
catgaaatag	ccgtcgtctt	ggtccatttt	atacatgtag	ggcagacgta	cagagcgctc	102540
atggtggtag	atgcctgtgt	ctaggctgct	ctcgggatgc	gagatggggg	ccagcagcgt	102600
gtgcagttcg	gcgtcgagac	agacggcggt	attgagcacc	tgcgccacgg	cgcgtaaaac	102660
gctgggggtg	acggcgacgg	tgcaaggcgg	gaacggcgtg	atgatgcgca	gccccagttt	102720
gcccttgtag	cggcagtaag	gggggtgacgt	gtcaacggag	gacgttggtt	tttgaaaaac	102780
gccgttatcc	gggacgttat	ttttatcctc	tttcccgctc	tcgtcttcct	ctgtgtcgcg	102840
ctcgtcccgg	taatcgagat	agtcgtcgtc	atcgaaaggc	gcgccggccg	cggtccacggg	102900
cacgctgttg	ggtgggacag	cgcttttgaa	gaaatagacc	gggtgcccgt	cggggtgctg	102960
gtagccaaag	aggctcggcc	atacggctcat	ccagacgcgt	cgtagtccgc	gacatagctc	103020
aaagacgggtg	tgctcgccca	gaccggagac	gccgtcgcgc	agccgtaaat	caaagtcggc	103080
cacaaaaattg	aagacgggca	gacgttcgtt	gaagacttcg	tgctcgcgtg	agtagaactg	103140
tgtctcgggg	ctggtgctgg	ccacgtcgtc	gtcgtgtagc	cacacggtct	cggtcagggc	103200
ctcgtccgag	aaacggctgt	cgggtacgtg	acggagcagg	tcacgcggaa	agaggctgcg	103260
atgccagggt	tcggaggcca	cggcgacgaa	gacgtgctgg	tcattgggca	ggtgtacgcg	103320
gtagacgggg	agcggctcgt	ccagcagcgg	tgccagcgcg	ggctcgggta	gcaggtagcg	103380
acgttgccag	taacgcgtta	gcgtgcgggt	gggtgaagtc	tgggctgtgc	gtagcggaggc	103440
gcatagacgt	aacaagccgg	acagggagcg	ttccagcggg	gagaagacag	actcggaaaag	103500
cgtgttgatg	cgttcgagct	ggcgcgccag	ctgcgtggag	gtgccgaaga	agcccgccag	103560
gtgcgtgccg	tcgatgcggc	cgccgtagcc	ggccagcccc	aagccgtgcg	ggctggctgc	103620
cgagtggggg	gattcgtcga	gacgcagtag	gtgcgtctcc	acgtagtcgt	gtagaaaagt	103680
gtcgagcgag	aagtattttt	gcatgacgtc	cagcagctcg	gtggaaagcc	ggcgcccag	103740
aaaacccgggt	tcgcgcgtgc	actgcgcttc	gggcgcgcgc	tcagcgtcgt	aagccaccac	103800
gcgccggtac	tcgagcaacc	gcgcgcgtgc	cagcgccgtg	cggtaggcca	ggtagacgta	103860
gtgcacgcag	accgtgtcgg	gcagacgcgc	acgttcgcgg	aacgcgttga	tctgcgtgtc	103920
cacctgctct	agctcgggtg	agtcgcggcg	gttgccgcgc	acggcgtagc	ccacgaaagc	103980
ggacacgcgc	tgacggaagg	gcgagcccag	tagcagacgc	gcgaactcgc	ccatggaggc	104040
gtgcgtgggg	atgagtgtgc	ccaggtcgcg	ctgcgcacgt	ctgcgcacgt	actcctccac	104100
ggtggagatg	gtgctgtact	ggccctcgaa	taggtagtag	gccatgggtca	gcagcacctg	104160
gccctcgggtg	tgcccgaaga	cgctgatgaa	ccacgagggc	gaggtggggc	agaggaagac	104220
ctggttgaga	tgacgtagca	cggccgcgtg	gtgaaagtac	accaggtgct	tgaattcgcg	104280
cacctcgccg	ccgtgttcgg	gcgagagcac	gggcgtgccc	aaaagatgcc	ggtagagcgg	104340
ttgcgtctcg	gcctcgtcca	gactggcgat	gagcgccgag	aggggggatgg	gctggcgcg	104400
ggcagagtag	gcgagagctc	gcagcgtttc	gtgtttcacg	gcgaagacgg	gcgccaccgc	104460
ccgcgagtc	gagcactttt	gcgtctgtag	gcgaagataa	acacgtcgcg	agacctgggtg	104520
tttgaccagc	agggggaaga	cgagtggtc	cgctcggtgc	tgcgagagta	cgttggcgac	104580
tatatgagca	gaatcatact	ctgttgcgaa	cagaacgagc	gtcatcgtcg	cgccggcacg	104640
atgcagctgg	cccagcgcc	gtgcgagctg	ctgatgtgcc	gtcgcaaagc	cgcgctgtg	104700
gccgattacg	tgctgtcgtg	gcctagcgag	gacgtggagc	tgcgcgagct	gcaggcggtt	104760
ctggacgaga	actttaagca	gctggagatc	accccgccgc	acctgcgaac	cttttctcgc	104820
gacacggagc	tggtgaacca	cctgctgaag	cgctgcccgc	tctataggca	atgccagagc	104880
aagtgcgcgt	tcctcaaggg	ctatctctcg	gagggctggt	tgctcacac	gcggccggcg	104940
gccgaggtgg	agtgcgaaga	atcgacgcgt	atcctagagg	ccctggacat	tctcatcctc	105000
aaactgggtg	tgggcgagtt	tgccatgtcc	gagggccgaca	gcctggagat	gttgctggac	105060
aagttctcca	cggatcaggc	ctcgtgggtg	gaggtgcagc	gcgttatggg	cctggtggac	105120
atggactgcg	agaaaaagcg	gtacatgctc	gagggccggc	cggctgcgac	ggttgcgcca	105180
ctgacgccac	cggcggtcgt	tcagggggaa	agcggcgctc	gcgaggacgg	ggaaacggtt	105240
gccgcggtg	cggcctttgc	ctgtccctcg	gtttcggact	cgctgatccc	cgaggaaaacg	105300
ggggtcacgc	gtcctatgat	gagtttggct	cacattaaca	ccgtctcctg	tcctaccgtt	105360
atgaggttcg	accagcggct	gctggaagag	ggcgacgagg	aggatgaagt	gaccgtgatg	105420
tcgccgtcac	ccgagcccgt	gcaacagcag	ccgccggctg	agcccgtgca	gcagcagccc	105480
cagggacgcg	ggtctcaccg	tcggcgctac	aaggagctcg	gcgcgcaaga	gacgctgcct	105540
acgaatcacg	aacgcgagat	tttgatctc	atgcgacaca	gccccgacgt	gcctcgggag	105600
gcggtgatgt	caccgaccat	ggtcaccata	cctcctcccc	agataccctt	tgtgggttcc	105660
gcgcgtgaac	tcaggggctg	gaagaaaaag	aaacccacgg	cggcggcctt	gctgtcctcc	105720
gcgtgaacag	cctggcacgt	tttgaaaaac	gtacgtgatc	acggacacga	cgagtacggg	105780
gtttctcata	gacgtacttt	attaggtcag	ggatgacggg	gaggtttcgg	gccgacgtca	105840
aaaataacgt	cattcgtgtt	gacaggcctt	tctgcgtcgg	agctcttttc	atcttcttct	105900
gtctcgtcga	cgatcatgctc	taccggcgag	ggtgtccgtt	gcagcaacgc	gtgctcgggc	105960

23109WOPCTSEQ

gtgtgggtga	aaccgatgtc	gggggtgggc	ggcacgatca	tctgtcctag	ggggtgactg	106020
cccaccggca	gataggtaaa	gcggtgggtg	gtaaaaaccg	ctttggctac	ggtggtgtgt	106080
ggggagatgc	agacgggtgt	gtgcgaagtg	ttgaccaccg	tcacgccggc	cgcggtaccc	106140
gggagccaga	tggtgggtcg	gatgatgaga	tccgattgac	taaactggcg	cacgcccact	106200
atgagggcgc	agataccggg	cgctgcacg	taggccgcgt	caaaatagac	ggtttgcgtg	106260
tgaccgggac	cgatcaccag	cgtctgacgg	gtacgtaacg	aaaagaaacg	gtgttcgttg	106320
ggcggcgga	agttcatgag	ctgccagggg	tctggtacaa	aacaggggaa	aacgccgata	106380
tcgccttcga	tggtgcccgg	aaagatggag	tgaaaagtgt	cggtgaggtt	gacgacatcc	106440
aactgcggga	cttgacgcct	ggattccagc	agctcgggca	tgcaaacgaa	ttgcgcgtcc	106500
aggcatttgt	aaaaggtaat	gccgaaaaaa	ccttcgggga	tatagaggct	gacgcccagc	106560
gaggtgggca	ctttgcgctc	gcgtgatagc	caaatgatgt	gtttattgta	aaaggccagc	106620
tgctgtgtgg	attgtttgac	gatgaaactg	gaaggcatcc	acttgtaagg	aactttgagc	106680
ggtgacggta	atggcgacga	cgcttcatcc	tctcccggat	gctgctcttt	gtcgtatttc	106740
tcctcggtcg	attggggcag	cgtaaatgtg	gtttgaaaa	cgctatcgct	agcgaacgc	106800
acgcagtaac	gcatgttgac	ggatttctcg	gctaggtaga	tgagagcctga	tgacgatgcg	106860
gactcttcct	tcattattaa	cgtaggggtc	tcccagaatc	gctgaaaaacg	ggagcgcggc	106920
agccgcgaca	gtaccagttg	agagtcgatt	cggtcgggtc	acatcgtaag	catcgtggcg	106980
gtggtgtgat	ggagtggaa	acactagtat	taggtctttt	agttttatcg	gtagtggcag	107040
agagttctgg	taacaattca	tccacgtcaa	cctctgcaac	tacatcaaag	tcttctgcta	107100
gcgtataca	taccaaacta	acaacagtgt	caacaacttc	tgcaacaact	acgacgacta	107160
cgaccttata	gacaactagc	actaaactca	gttctaccac	ccacgatcct	aatgtgtaga	107220
gacgacatgc	gaacgatgat	ttttacaagg	cgcattgcac	atcgcatatg	tatgagctct	107280
cactgtccag	ctttgcggcc	tggtggacta	tgcttaatgc	tctaattctc	atgggagctt	107340
tttgatttgt	actacgacat	tgctgcttcc	agaactttac	tgcaaccacc	accaaaggct	107400
attgaggggtg	gacagattta	cagcccggcg	gtgttccggc	ggggtaagggt	ttacatacgt	107460
gggtgaccgg	aggctaaagt	tacgaatctc	atctagaaac	agcagcgagt	ctagatagtc	107520
ccacagggga	tctataaatg	ttctctgaaa	ccccattgat	ggtgacgtag	gtgtagtttt	107580
gttactatcg	gaagctgttt	tgttttccac	gaacatgggt	tcgttgtaat	ataaggagct	107640
catgtcgaga	gtaccgtaaa	tagtgtacgg	cgtttcgtta	cggattagta	cggtcggtgt	107700
tttcataaat	tctgacacgg	cggttcgggt	gcggcttggt	tcacaaaaag	gattttgccc	107760
gtaacgtaga	gtggtatata	cccacgttgc	taggtccctt	aactgtgtgg	ccataatgga	107820
cttcataaag	ctgctatcag	gacgataaag	aattgtagac	gtggaaaccc	gccttgccgg	107880
ggtagtaata	ctataagtca	cgttagtagt	gacggtgaga	gcggcagacg	ttgtatagga	107940
aaagtatggc	gtagtagtac	tctgagtttt	cttagctttt	ttttcgaatt	gttccttaac	108000
gggcgcttgt	ttacgtttta	gttttcgcat	agtgtttttt	aacttggtgc	cgtaatatata	108060
cttgggggacg	cgaaatagat	tccggctcat	ggcgtaaac	aggtagaaac	tgtgtgtaca	108120
gttgcggtgt	gcgtaacgta	aaagcagggc	ggtaaaacct	agaaaaataaa	tcgtttgact	108180
atctacgtta	accttagtcg	gacccacgta	caatttgggt	ttccaacgcg	gtacattgaa	108240
aaacatgggg	ttgaacgtgg	tgaaattacc	gcaaccttgt	tcgccagtat	cattacgttt	108300
ggaaacgttt	agcatttcgg	aaagacaagt	catggaaggc	acagtaccac	aagggtggggg	108360
tctgaatgtt	atcgttttag	ccgtatgatt	gtactgtgag	taaacgtatt	ttgcgggttt	108420
tctaagctgg	gtactataaa	aatcaaacca	cagataggtt	atactataat	tctgaatggg	108480
gcccgtataa	atgtagtatt	gtggaaaact	tgcatgtttc	atagttagat	ttttaaccgg	108540
ttgtttactt	acattgtatt	ttgtagaaat	agtcgtttct	agttgtctca	aaattttcta	108600
cttaagctga	tctaatttat	atttgccctat	cttagacagt	accaagcccc	tccaaggacg	108660
attataaagc	gcttttgaca	taactttaca	gtttatgaaa	gaaacaagca	agaaagatat	108720
agatattaga	aacaccatct	tagggacgtc	tctcaccatc	atctcttttc	tccccatgac	108780
agaggaggag	accccgacac	gtccgtctgc	cttggtggtt	ggcttgccctg	cggtgactca	108840
ctgctgattc	tggtcgtttt	gctgctcatc	taccgttggt	gcacgcgctt	ccaagacgac	108900
ctagtctccc	gcaccttggc	tgtgtaccaa	gcttgatccc	agggcccgat	atgtaaccag	108960
acccataaca	gtacctcgta	aataaagacg	cacagacctc	acgcatatag	taccatcaca	109020
ccgtgtggcg	tgtactttat	tacaacgagc	aagagtggcc	ctaagtattg	gggcccgtac	109080
cgtttttagaa	gattttgtgt	gaatgtcttt	aacttttctg	tcccttttct	cataaactgt	109140
caggttctac	agtcagcatg	tcttgagcat	gcggtagagc	agatagatgc	cgatgatggc	109200
cgatagcgcg	tagacggaca	tcattgaggag	acgactgtcg	gtggcggtcca	cgacgacgtc	109260
agttacttct	tcggaccgtac	cgtttttcaa	agcttagagg	tagtgagttc	gcggagatga	109320
gaccaccact	tcggtgtagg	gatccagggc	gaaaaggagc	tcgtccgagt	cggtcatgta	109380
catgatgttg	atgacgcctt	gcgtgtcgtc	gtattctagc	agggcgcttt	ggcaaaaggc	109440
gcagttttct	agtgaatgt	tgagcgccgc	tgtgatgctg	tgtgtggtgt	gcatgttgcg	109500
cgttagttcg	catttagttt	gactgtccgt	ttgggtgatg	atgaggctct	ggcctacgac	109560
ggtggtggag	acagggtagg	agataccttt	gatcaggtag	tggtttgtta	cgacataact	109620
gacgtgttcg	gagacgggta	gcgcggagaa	ggattcgccg	agcggcagac	aaaacaggtc	109680
ggggaagggtt	tccagcgtgc	ttggttgcat	ggtagatagg	atggagaggg	cggcgggaac	109740

23109WOPCTSEQ

ggtacgagga	acggtggcat	cggggaagag	acgcgtgagg	cgttcgagcg	agtgatcgcg	109800
tcgcccgcta	ctggaacagg	gtgtgtacag	gtcgtctgagg	tattcgtggt	gcggatgagc	109860
tagcaactgc	gtaaagtgtg	atagctcggc	caatgaacag	aggcccgttt	ctacgatgaa	109920
gatttcgcgt	ctctccgctg	tatgtaccaa	catggagtg	acgaggctgc	ccatgaggta	109980
gagttcttgg	cgcgcaagg	ctgaaagaaa	agaggccagg	tgcgttttgt	gtaattgtag	110040
ggcaaagtcg	gcgatctgtc	gtagtgccca	ctggggaatg	agatgttgct	gattctgttt	110100
agaaagtatg	tagaccaggc	gtacgaggct	ggtgatgtcg	gtgatctggt	ccggcgcca	110160
gagggctcgt	ttggccaggt	ccacggctgt	gggatatagc	agcaatgtgg	tgcgtggtgg	110220
tgtttgtgag	aggcaggtga	tcataaattc	ttgtatttgt	aagagtgcgg	cctggcggtc	110280
tagggctcgt	gggatggaga	tttcggtgcc	ggcctcttct	tgtcgggctg	ccgcgaacag	110340
tgctaattgcg	taggcgaagg	ccatttctac	cgtgcggcgg	tccaacattt	gacatcgacc	110400
gcttttgagt	acgtctacag	cgtaacgggtg	aaagctgtta	cgtaacagtg	cgctgaggtc	110460
caggtagtgtg	aagtcgagtg	cggcgtcgag	aaagtccgag	tctttgagat	aggagtgcg	110520
gttttagttga	gctttcttaa	ctagtaccag	gagctcgtgt	ttttcagttt	gtcgtagat	110580
aaagtgtgctg	cgttgatagg	gcgctttgaa	gagtagcgct	ggaagatgac	cgaagataag	110640
cagcatgggt	gtgtcgtcgt	ctatagatac	cgtaactacg	aagaagtcct	cggtcagtgt	110700
gattttaacg	taacgtagt	cgcccatgag	gtaaaagccc	tggtgcagac	agggcgtaac	110760
ggtgctgaaa	agcagatcgt	gtccatcaaa	gaggatacag	gtctggttaa	agtgtggccg	110820
atgtagtccc	gaggtgggtg	gcgatccctt	ccagtcgtgt	ggagtgggtt	ggggtggcat	110880
ccaaacgtga	ggatttgaca	gatcaatggg	cggtggcacg	gtggtgggct	gctgaccag	110940
gctgtcttgt	gccttcagct	gctgcgaaaa	agatcggtag	ctggccagg	ctttggatac	111000
caatgcgtag	gtgttaagtc	tctgttggtg	tctttctagg	gtttcggtca	gatctacctg	111060
gttcagaaac	tgctccgcca	gaggacccgc	aaaaagacat	cgaggcatat	ggaatacata	111120
gtattgatta	tagcttttga	aaaagtgtga	actgatggcg	ttttccctga	cgaccgtgct	111180
gttacggagg	ctgctgttgt	aggtgcaactg	ggtggtgttt	tcacgcagga	agcggatggg	111240
tctcccgtag	gtgttgagta	gtaggtgaaa	tgcgtgaggg	tccagcgctt	cggtatgcgg	111300
gtccgcgcca	tatcgttgcg	aaggtaggtg	actgaggagg	tagacgggtg	agacagtgg	111360
gtaggggggg	aggccggggc	gcatagcgcg	gctgcgccgc	tgggttcagc	ggcgtgatcc	111420
aggtggtggt	tggcggtaca	cccagagagaa	ggagagaaag	gatcccagga	aggggcaccc	111480
gggtgtggcg	ctacgggtta	caaaagtcgc	gtctctgtct	atttaatacg	atgtcattgg	111540
ccgctgcgaa	ggaagaagag	gggacacgcg	ggtaaagccat	gccgtccggg	cggtgggacg	111600
acgctgattc	gacgggggaa	gctctgcgga	gattgcctca	cgctgcgtaag	cggtatcgga	111660
agcgtaaagc	cttggaacatc	taccgtcgcc	tggtgcgggt	ctttccctcg	tttgtggccc	111720
tcaaccgcct	gttgggaggc	cttttcccac	ccgagctgca	aaagtaccgt	cgccgtcttt	111780
tcacgaaagt	acgattaagt	cggcggattc	ccgactgcgt	gttggtgttt	ttaccgccgg	111840
actctgggtc	gcgcggcatc	gtgtattgct	acgtgattga	gttcaaaact	acgtactcag	111900
acgccgacga	tcagtccgtg	cggtggcacg	ccacccacag	cctgcagtag	gccgagggcc	111960
tgcgcagct	caaggcgcg	ttggtggact	ttgattttct	gcgtctgcgg	cgcggtggcg	112020
gtcaagtctg	gagcgtatg	cccagctctg	ttttttttca	gcaaaaggcc	gatcgcccat	112080
ctttttaccg	ggcttttctg	tcggggccgtt	tcgacttgtg	taccgattct	gtcctggact	112140
atctgggacg	gcgtcaggat	gagtcgtgtg	cacacctttt	ggcggctacc	cgctgcgcgtc	112200
ttcttcgaac	gcgcaggagc	aaacgtgctg	cgctgccccg	agcgcgtgct	tcggcggttg	112260
ctggaggacg	cggcggtgac	aatgcgcggc	gggggctggc	gcgaggacgt	gctcatggac	112320
cgggtgcgca	aacggtatct	gcgtcaggag	ctcagggatac	tggttcacag	ggtgcagact	112380
tactgcgagg	atctcgaagg	gcgcgtgtcc	gaggcgagg	cgctgttgaa	ccagcagtcg	112440
gagctcgacg	aaggaccgtc	gccgcggacg	ctgctacaac	caccgtgtcg	tccgcgttct	112500
tcgtccccag	ggaccggcgt	ggcaggagct	tctgccgtcc	cacacggtct	ttatagtcgg	112560
cacgatgcc	tcacgggacc	cgccgcccgc	ccgtctgacg	tggtcgcccc	gtctgacgcg	112620
gtcgccgcgt	cagcgccgcg	cggtgcttct	tctacctggc	tggcgacgtg	cgccgagcgg	112680
ccgttgcccc	ggaacgtacc	tagctacttt	ggaatcacgc	agaacgatcc	ctttatccgc	112740
tttcacaccg	attttgcggg	cgagggtggtc	aacaccatgt	tcgagaatgc	ctctacttgg	112800
acttttctct	ttggtatctg	gtactatcgg	ctcaagcggg	ggttgtagac	gcaaccacgg	112860
tggaaacgag	tgtaccatct	ggcgcagatg	gacaactttt	ccatttcgca	ggagctgctg	112920
ctcggcggtg	tcaacgcttt	ggaaaacgtg	acggtgtatc	cgacgtacga	ctgtgtactc	112980
tccgattttg	aagccgcccgc	ctgtctgctg	gcccgcctacg	gacatgcgct	ttgggagggc	113040
cgcgatccgc	cggactccgt	ggcgacggtg	ttgggtgagc	tccctcagct	gttgcccgct	113100
ctggccgacg	acgtgagtcg	tgagattgcc	gcttggaag	gccccgtcgc	cgcgggtaac	113160
aactattacg	cgtatcgca	ctcgcccgat	ctacgctact	acatgcccct	aagcgtggtg	113220
cgctactatc	acccgggcac	ttttgatcgt	cacgtgctgg	tgcggctttt	ccacaaacgc	113280
ggcgttattc	agcatttgcc	gggctacggg	acgataacgg	aggagctggt	gcaagagcgt	113340
ctgtcggggc	aggtgcgcga	cgacgtgctt	tctctctgga	gtcgacgtct	gctggtcggc	113400
aagctgggtc	gcgacgtgcc	cgcttttgtg	cacgaacagc	aatatctgcy	ttcgggctcg	113460
acctgccttg	ctggcctgct	gttgttgtgg	aaggtgacca	acgcggatag	cgctcttcgct	113520

23109WOPCTSEQ

ccgcgcacgg	gcaaattttac	gttgcccgac	ctgctgggtt	cggatgccgt	agccggcggc	113580
gggttgccc	gggggcgcgc	gggcggcgaa	gaggagggt	acgggggacg	gcacgggcgg	113640
gtacgtaact	ttgagtttct	ggtagcggtac	tacatcgggc	cgtgggtacgc	gcgcgacccc	113700
gcgggtcacgc	tgtagcagct	ctttcccggc	ctggctctgt	tgcccgtagc	cgagagcgtg	113760
cgcagcggct	gggatccctc	acgtcgcgag	gacagcgcg	gaggtggcga	cggcggcggc	113820
gccgtgctca	tgtagctcag	caagagcaac	cccgtggccg	actacatgtt	cgcgagagc	113880
tccaaacagt	acggcgattt	acgtcgccta	gaggtacacg	atgccctgct	ctttcactac	113940
gaacacgggc	tagggcggct	gttgtagctg	accctgccgc	gtcaccgtgt	gtccactctg	114000
ggctcgctccc	tcittaaacgt	caacgatatt	tacgaactgt	tgactttttt	agtgttgggg	114060
tttcttccga	gcgtggcggg	gttgtaattt	ccaccacgtg	tcgctcgcgtg	cataaagggc	114120
gaacgtcctc	ggagagggtg	tattcgttcg	gcgagagcgg	gcggcgggtg	tgggtatgtc	114180
cccttctgtg	gaggagacta	cctcagtcac	cgagtccatc	atgttcgcta	ttgtgagttt	114240
caaacacatg	ggcccgttcg	aaggctactc	tatgtcggcc	gatcgcgccg	cctcggatct	114300
actcatcggc	atgttcggct	ccgttagcct	ggtaaacctg	ctgactatca	tcggttgctt	114360
ctgggtgttg	cgtgttacgc	ggccgcccgt	gtatgcgcg	atttttactt	ggaatctggt	114420
acttagtcag	tttttttcca	tcctggccac	catgttgctc	aagggtatca	tgctgcgtgg	114480
cgtctaaat	ctcagcctct	gtcgttagt	gctctttgtc	gacgacgtgg	gcctatatct	114540
gacggcgttg	tttttcctct	ttctgatact	ggatcgctcg	tcggccatat	cttacggccg	114600
tgatctctgg	catcatgaga	cgcgcgaaaa	cgccggcgtg	gcgctctacg	cggtcgcctt	114660
tgcttgggtt	ctttccatcg	tagccgctgt	gcccaccgcc	gctacgggtt	cactggacta	114720
ccgttggcta	ggctgtcaga	tccctataca	gtatgcgcg	gtggacctca	ccatcaagat	114780
gtgggtttttg	ctggggggcg	ccatgatcgc	cgtactggct	aacgtggtag	agttggccta	114840
cagcgatcgg	cgcgaccacg	tctggtccta	cgtgggtcgt	gtctgcacct	tctacgtgac	114900
gtgtctcatg	ctgtttgtgc	cctactactg	cttcagagtc	ctacgcgggtg	tactgcagcc	114960
cgctagcgcg	gccggcaccg	gtttcggcat	tatggattac	gtggaattgg	ctacgcgtac	115020
ccttctcacc	atgctgtctg	gcattctgcc	gctctttatc	attgcgttct	tctcccgcga	115080
gcccaccaag	gatctggatg	actcctttga	ttatctggtc	gagagatgtc	agcaaaagctg	115140
ccacgggtcat	ttcgtacgtc	ggttgggtgca	ggcgttgaag	cgggctatgt	atagcgtgga	115200
gctggccgtg	tgttactttt	ctacgtccgt	ccgagacgtc	gccgaggcgg	tgaaaaagtc	115260
ctccagccgt	tgttacgccg	acgcgacgtc	ggcggccgtt	gtggtaacga	caaccacgtc	115320
ggagaaaagcc	acgttgggtg	agcacgcgga	aggcatggct	tccgaaaatgt	gtcctgggac	115380
tacgatcgat	gtttcggccg	aaagtctctc	gctcctctgc	accgacggcg	aaaacaccgt	115440
cgctcgggac	gcgacgggtg	cggcattatg	agcggcggcg	ctgtacggca	gcggggagaa	115500
aagtggcaga	taaatcacgt	caggttcaca	cgtcgttagc	cagcgtcggc	atatgaaggg	115560
cgcgggcggc	cagtacggcc	tctgggctga	gacaggacga	ggcagggtga	gaaagaggag	115620
gatggggggg	accgggggtg	tggtgctgct	gctgttggtg	gtgcggacgg	tgcggttgcc	115680
gggacagcgt	gccggcgaac	gttctgtaat	cttcataat	aaaagtaaaa	atgcccgtct	115740
cgtgtcgact	ccgctggatg	tcgaaggcgt	cgggggtaat	gcgcatcttg	ccggtgcccga	115800
tgagataaaa	gtaccacatt	ttttgacaga	tgatgcaaat	caagggttcg	tacgcttcgg	115860
caccccagtg	gcgcgtgaag	aaggccgcca	gacgaaacaa	gcggtgtccg	tagagcgtgc	115920
ctaggagagaa	gaggatgttg	ccgttgccgc	ccaggtcttc	ggggaaaacg	accggcaggc	115980
cggtgtggcg	ctgcacaaag	cgcgtagcga	gtccgcccgt	caagcgccgg	tgacacaggc	116040
gctggctgag	acgggcggcg	cgctttcat	cgaacacggc	cgctcaaaag	tccagccccg	116100
gaaggccctg	gcgtacagtg	cggtacagta	gagggcagta	gggttgccgc	gtcttgccag	116160
taagcacggc	gtgggtccgag	acacccaggt	tgttcatggt	ttcgcgagct	agcagcgttt	116220
cgagaccgcg	gtgaaagagg	aggacgcaga	tgaggcgtac	gatcttgagt	tcttccaaac	116280
gcagcgagct	cagcggtgtg	ccgcgcgaca	tcttctcgct	aatctgtaat	attagatgat	116340
tggcgcaagt	aaaggagaat	ttgcccgtgc	ggacccgcgg	gacggcgggg	ttctcttcgt	116400
cgcgggccat	catcgttcgc	tcggtgagcg	ggtagcgacg	gtgacgacaa	tgacgatgga	116460
cgagcagcag	tcgcaggctg	tggcgcccgt	ctacgtgggc	ggctttctcg	cccgtctacga	116520
ccagtctccg	gacgaggccg	aatgtgctgt	gccgcgggac	gtagtggagc	actggttgca	116580
cgcgaggggc	cagggacagc	cttcgttgct	ggtcgcgctc	ccgctcaaca	tcaaccacga	116640
cgacacggcc	gttgtaggac	acgttgccgc	gatgcagagc	gtccgcgacg	gtcttttttg	116700
cctgggctgc	gtcacttcgc	ccaggtttct	ggagattgta	cgccgcgctt	cggaaaagtc	116760
cgagctgggt	tcgcgcgggc	ccgtcagtc	ctgcgagcca	gacaagggtg	tggagtttct	116820
cagcgcgagc	tacgcccggc	tctcgctctc	cagcgccgcg	tgcgacgacg	tggaggccgc	116880
gacgtcgctt	tcgggctcgg	aaaccacgcc	gttcaaacac	gtggctttgt	gcagcgtggg	116940
tcggcgtcgc	ggtacgttgg	ccgtgtacgg	gcgcgatccc	gagtgggtca	cacagcgttt	117000
tccagacctc	acggcgcccg	accgtgacgg	gctacgtgca	cagtggcagc	gctgcggcag	117060
cactgctgtc	gacgcgtcgg	gcgatccctt	tcgctcagac	agctacggcc	tggtgggcaa	117120
cagcgtggac	gcgctctaca	tccgtgagcg	actgcccgaag	ctgcgctacg	acaagcaact	117180
agtcggcggt	acgggagcgc	agtcatacgt	caaggcgagc	gtttcgccgtg	aggcgccgct	117240
cgatattaaa	gcggcgctccg	ccgagcgttc	gggcgacagc	cgagtcagg	ccgccacgcc	117300

23109WOPCTSEQ

ggcgggctggg	gcgcgcggttc	cctcttcgtc	cccgtcgcct	ccagtcgaac	cgccatctcc	117360
gttacagccg	cctgcgcttc	cagcgtcgcc	gtccgttctt	cccgcggaat	caccgcccgtc	117420
gctttctccc	tcggagccgg	cagaggcggc	gtccatgtcg	cacctctga	gtgctgcggt	117480
tcccggccgct	acggctcctc	caggtgtctac	cgtaggcaggt	gcgtcgcggg	ctgtgtcgtc	117540
tctagcgtgg	cctcacgacg	gagtttattt	acccaaagac	gcttttttct	cgctacttgg	117600
ggccagtcgc	tcggcagtcg	ccgtcatgta	tcccggcgcc	gtagcgcccc	ctccttctgc	117660
ttcgccagca	ccgctgcctt	tgccgtctta	tcccgcgtcc	tacggcgccc	ccgtcgtggg	117720
ttacgaccag	ttggcgccac	gtcactttgc	ggactacgtg	gatccccatt	atccccgggtg	117780
gggtcggcgt	tacgagcccc	cgccgtcttt	gcatccgtct	tatcccgtgc	cgccgccacc	117840
atcaccggcc	tattaccgtc	ggcgcgactc	tccgggcggt	atggatgaac	caccgtccgg	117900
atgggagcgt	tacgacggtg	gtcaccgtgg	tcagtcgcag	aagcagcacc	gtcacggggg	117960
cagcggcgga	cacaacaaac	gccgtaagga	aaccgcggcg	gcgtcgtcgt	cgtcctcgga	118020
cgaagacttg	agtttcccag	gcgaggccga	gcacggccgg	gcacgaaagc	gtctaaaaag	118080
tcacgtcaat	agcgacggtg	gaagtggcgg	gcacgcgggt	tccaatcagc	agcagcaaca	118140
acgttacgat	gaactgcggg	atgccattca	cgagctgaaa	cgcgatctgt	ttgctgcgct	118200
gcagagttct	acgttacttt	cggcggctct	tccctctgcg	gcctcttcct	ccccaaactac	118260
tactaccgtg	tgtactccca	ccggcgagct	gacgagtggt	ggaggagaaa	caccacgggc	118320
acttctatcc	ggagggtgcca	aggtagctga	gcgcgtcag	gccggcggtg	tgaacgccag	118380
ttgccgcctc	gctaccgcgt	cggttctga	ggcggaacg	gccgggcccct	cgacggcagg	118440
ttctttcttc	tgcccggcta	gtgtcgtgtt	agccgcgct	gctgcccag	ccgccgcagc	118500
ttcccagagc	ccgcccacaa	acatggtaga	tctgaatcgg	cggatttttg	tggctgcgct	118560
caataagctc	gagtaagaga	gacgctatat	ttagggtctt	cctctctttt	ttttctacac	118620
cgtgataccc	taataaagca	caccgcggtt	attatcaacg	tctctgtgtt	tttattattt	118680
agaaataaat	acagggaatg	ggaaaaacac	gcgggggaaa	aacaaagaag	tctctctcta	118740
gatgcggggg	cgactgcgtg	gggtgctgga	agtggaaagc	gtgctgatgg	gtgagggtcg	118800
tggcgcgggc	acggaccgca	acgtgctgct	gatgtctgcc	gcggtacgca	cgtcgcccgt	118860
catgtcgctg	cgagataaag	aggtaggtcg	tagtgcggcg	tgctgcacgc	tcaccgttaa	118920
tggtaccaag	tcgtcaaggc	tcgcaaagac	gtgccacgag	gggatgacga	gcgtgagagc	118980
cccgttggtt	ccgcttcgac	gtctttgtcc	ggtcaggatc	agtgcggggg	acagtccggc	119040
ttgggtgtcc	gagtcctcgt	cgccgctggc	ttcctcgaag	ccggcaaaaca	tggcttcgga	119100
cagggggggt	ggcgtcgggtg	tggaggagag	gtcatcttcg	tcgtcctctt	cctcttcttc	119160
ctcctcttcc	tcggtgggtg	gtaatccggg	ggatgcggg	agaaactcgg	agacggcgcc	119220
gcgcatgacg	ttgctccgtg	gaaagagacc	ggcgcgacgc	tgcacctggg	gacgcttgat	119280
tttgtccggt	ttaccgggtg	tgagagtcca	aaacccacgg	cggaaaaaagt	ggatgcggcc	119340
tagcggctgt	cggtgttcca	aatgaacggc	ctgatcgccg	gtcagcgtga	cgcgaggggg	119400
gattcgcaca	cgatcgggta	gcgggcccgg	ttctatggag	acgcccggga	tgttttccgg	119460
gaaaaagatg	gtgtcgtgag	tctgattggt	ctcgaaagca	ttctggatct	gcacgatgta	119520
ctcgggatgt	atgcgcgtca	gcgtaaaaat	tttgggaatc	aacagctgga	agccggtgtc	119580
cggaagcgt	cgtagggtcg	ggtagcgatt	gtgtgcggcc	accacctcgg	cgcgatgcgt	119640
gtaaaccgaa	aagtgcagaa	acacgctggt	cggcgggtgc	ggtgagtcgt	gatgcagaaa	119700
cagcatgatc	cattggcctc	gttcgtccgt	ctccgttttg	tggatgtacg	tgtaggggtc	119760
cgaacaggcc	agctgctcca	gggcgtctac	cagcgtcagc	gggatggcgc	cggcgcgaaa	119820
ggcgaactgg	ctgacaaaaga	tctgccctgc	ctccaaactg	ctgtcggttc	tgccggcgcca	119880
gttcggcggt	acggtgagtc	gcacggccca	gtgcgagacc	gtgcggcgga	tgatggcgcg	119940
cgtctccatt	cgcgcccgat	tttcttcgcc	ggcgcgccgc	tggctctgaa	agagggtcgag	120000
tccgctaacg	ggcacgcggt	ccagcggcag	cgcaaaggcc	agtaccgaga	ccgtgttggt	120060
ttctgagcct	ggcgtcaggc	gtcgtggggc	aaagtgtgtg	aggccacca	gcagtccgtc	120120
ctgttcgccc	accacgcagc	ggcccttgat	gtttaagtcg	gtcagggtcta	cggtgtcgtg	120180
cggagatttg	ttctcctgaa	aacagcagag	aaccgagggc	cggtcacct	ctatgttggt	120240
acgcagggtc	aggagtgcga	gacgaccggc	ttccagcgag	ccgccttcca	cgttggtgat	120300
gagccgaagc	acctggcagt	gcaggcgacc	aaagcttccg	ctggcggtct	cgccctcgct	120360
gatcgcggcc	gcttccgacg	agggtccctc	accgggcgag	gacgatgcct	gagacattgc	120420
gaaggcggga	tggggggagg	gtcaggggat	gcgcaaaagt	gaacgggtct	tcgtgggagg	120480
tcgggaaggg	ttccggcaac	tgctcgcaaat	atagcagcgg	tgacagggtg	ggcgggcaaaa	120540
agttgcgtgt	ctgagtgga	gtgggttttt	atagagtcgt	cctaagcgcg	tgcgcggcgg	120600
gtggctcaac	ctcgggtcct	tttgggcgtc	gagcgatgct	atggcccggg	caaggcgctc	120660
tgccgggtggc	ggcgacgttt	gggtttgcga	gcgggctgcc	atacgcttcc	caattcggcg	120720
aagatgcggt	agatgtcggt	ggcgtcccag	aagaattcct	ggtacttcag	attctgacct	120780
tgaaccgtag	ccaccatggg	caccagggtg	cgggccagga	tgccggcctg	ccagggcggc	120840
caggtgaaca	cggccgggatt	gtggatttcg	ttgtcgggaat	cctcgtcggg	gtcctcttcg	120900
ggcgcgacgg	ttgactcggc	cttaaggcgg	ccgcgtgtca	taacgcccga	cggtcacgcc	120960
gtcgccgagg	atggctgattt	gcgtttgcgg	ccgcgggaag	tggaggcgcc	cgccatggct	121020
ccgcccggcg	tgacgcgggg	cgtcttgcgc	tcggtgggtta	cgagttcttc	gtcggaggtcc	121080

23109WOPCTSEQ

gatccgctgg	tccagacgtc	gtcgtcgccc	tgggcggcac	cctcgtcgtg	ccggtcccag	121140
gtgtgtcgg	actcaagctt	gccctggatg	cgatactggc	tgggtgaagg	ggggtgctcg	121200
ctgtactgag	gcccgcgctg	cagcagcaag	tcgatatcga	aaaagaagag	cgcagccacg	121260
ggatcgtact	gagcaggttc	cacgggtctcg	cgtatggctt	gtacctccag	gaagatctgc	121320
tgcccgttca	tcaacaggtt	acctgagatg	ctcaggcccg	ggatgctctt	gggacacagc	121380
agcccaaaat	gctcgtgtga	ggtaaaaagcc	acatccagca	tgatgtgcga	gatcttggcc	121440
ggtttgatta	tcataatttt	gggacacaac	accgtaaagc	cgttgcgctc	gtggggggcg	121500
atgaagggtt	gcgggttgcg	ggatcatcgtc	aggtcctctt	ccacgtcaga	gcccagcggtg	121560
acgtgcataa	agagcttgcc	ggagggcacg	tcctcgcaga	aggactccag	gtacaccttg	121620
acgtactgg	cacctatcac	ctgcatcttg	gttgcgcgcg	tggttctccat	ggagcaaac	121680
agctcgtgcg	cgcacaccac	gtgccgcagt	gccacgtcct	tggtgggaaa	cacgaacgct	121740
gacgtgtagt	agacgtcggg	ctctttccac	tggttctgct	gacgcgtcca	ggccagtcctc	121800
gagaccgtga	gacgcgcctg	ccacatctgc	ttgcccgcag	cgtgaatcac	agcgtcagct	121860
acgggcaggt	gtcgggtggt	gcgctcggcc	gccgacgggt	agtgggtgcac	gttgatgctg	121920
gggatgttca	gcatcttgag	cggcagcgcg	tacacataga	tcgacatggg	ctcctggctg	121980
gggcagatgc	ttcggccccg	gggggttggt	acgttgaccg	acacgttctc	cacctcgctg	122040
cccgtaaagt	acgtgtgctg	cacctgcagc	tgattgtcgc	cgcggtggca	tggtgctcag	122100
tcgggcgtgt	actgcgatac	caagatcagc	gagggctggc	tcacgcgtac	gtggataccc	122160
gtctgcagga	gtcgcgtctc	gtgcggcagc	accggcggtat	cgccgcgact	aaacacgggt	122220
ttcagcacgt	gccccgaaat	gggacccagt	acggatatca	tttcgggaca	acggcgaccg	122280
cgcgactcca	tgctgcctgc	gcgtacgggt	gtaggcgact	gagcggcgcg	ccctctgcgg	122340
ccgccgcctt	acataggcag	gcgaccaaac	gcggaacccg	aaataaaaaac	gttctacaca	122400
gagacaaccg	cggattattg	agtgtctttt	tttattacaa	aaaaaagagg	cgaagcccca	122460
ccgtcaccac	accccatcac	acaccaccac	cgattttttt	ttgttttaat	cccgtatggc	122520
gcggacgcct	agtgtccgtt	tcccattatc	agggtcctct	gtttagagat	cgccgcagac	122580
catgggctaa	gtgacaggag	tcgtcttctc	tgctgtattt	tccgtaagct	tacagtcttg	122640
cggttccgtc	tccgggggacg	ccagtgcgat	gggcagcagg	tcctccagcg	cgatggaagc	122700
gcccagcacc	gagagctgct	gttgcgcagc	cgaatgggat	gtggaccgcg	agtgtagcgt	122760
ggatttgact	tggtgcgtca	ttgctgacag	gcaaccccg	ttcagcgat	gctttgacga	122820
gataaaatag	aggcgcccca	ggagcgcgtc	ccgtgggaac	gtggcgccgt	tctcgtcgct	122880
caccagtacg	gttaattcca	accaggagcg	cggtagccag	accgtaacgg	gcattttttag	122940
tccttgacgg	ttgtgtggta	caaaaacacc	cacataaggc	ccgtaaaaagc	ggcggtagat	123000
acgtaacgtg	tgcgagttct	tcagcgtcaa	ttcgtaaggg	acgcgcacct	ccagtccttc	123060
gtccgccgcg	ccggagcgtg	gcggtacaaa	gtaaggcagt	ggcgcgtccg	aaaagaaggg	123120
tcgtcgcacc	gtttcgcgtc	gcagccgcag	gcgaaacgcc	actgggtcgg	ctggcgcttc	123180
ggtgcggtcg	caggtcacgt	tgaaacgtaa	tatgccgtct	tggtatagcg	tgagtgcgca	123240
cagcgtcagg	tccggcggtg	attcgttcgg	gtctagctcc	aatcggtcaa	agacggaggg	123300
tcccaatgtc	ttggcgctgg	tttccgagag	gcgcgcgag	atacggctgg	tgagtccacg	123360
cggccccgag	atggcgcttc	ccactcgatg	ccagcacagc	gcgtgtcgta	cgcgaccgt	123420
cagcgtgggc	gtcagatccg	cgtccgttga	ttccgcggtg	tcagcgacgg	aagccgcgtt	123480
ctccgttacg	ttgtttatat	ccagcgtcgg	ctcgaacgtg	agtcttgga	gatgcagcgc	123540
cagacagtcg	tgtaacgccg	tgtagtgctc	ggctttacgt	cgtagcggtg	gccgtttcaa	123600
cagcggcggtg	atgatacggg	gcgcgaagag	attgagtgtg	aggcgacga	tggccatgctg	123660
cgtagtggtg	tggtcaatta	ccgagcgag	gatattggcg	cctgggcgtg	cgggaaagag	123720
agagaaggcc	gggcgcacgt	cagaatcctc	gttagagacc	acgcatagaa	tgccgcgttc	123780
acgatcgtcg	ttgcggtcat	cctcgtcctc	ttctttcttc	tcttggtttt	cctttttttt	123840
ctcgggctcg	tgggaagccg	ccgtttcttc	ttcttgcaac	gtcgcggggg	cggtttgaga	123900
ctcgtcgttc	gcttccccca	attgcagcgg	cgtagagagc	agaatctgga	agggatcccc	123960
caattcttcg	ggtcggaggt	cgaggtgcaa	ctggatcaga	tggtaggtgc	cgcggtgcac	124020
ccgaggctga	cggatgtcgt	gtttatccgt	cagtgtgagg	atggctcgcg	gcgagccgct	124080
gtacttgtcc	agctcgtccg	gcgttttcag	gaggagactg	tcgtcgtcgg	tactggcgac	124140
gcccattcatg	gtcgtggtgg	tagtggtggc	gaggaaagtg	agcggcgggc	ccgacagagc	124200
tcggcggttg	cggcggcatt	ttccgctgtg	tcggctgcta	ttgctgcaa	cgccaccgcc	124260
gccgcctcgt	ctggctcgtg	gccggcgggc	ccgattccga	aggttggggt	cgacgcgtgg	124320
catgctttgt	gtctgcgggc	gcgagagggc	cggctcagcc	tttaaatatg	caggtcgcgg	124380
atttgttatc	gggtgaaacg	tcacacaccg	tgaagcagac	ctgttcgcgg	atgaggtcat	124440
ccagctgtcg	cagcatgacg	aaaagcgccg	acagccgcgc	gatctcgtcg	tcgggcgaca	124500
cgtgctgcgg	ccgcgcgggc	gtgcgcggct	cgccgacgct	gcgctcgcgg	tccagccgca	124560
tcagcagctc	ctggcacttg	acgagcagca	tggagctgtc	ctctagcgcc	aacttgcgca	124620
cgtaggtcat	ggtcagctcc	gaggctaggt	tggccaccat	ggacatggag	aggcaggcgg	124680
tcttcatatg	gatcagcagg	tgctggtcga	tgaccggatc	ggggatgggtg	aaggtggcgt	124740
cgcgaaaagt	aatggtctgc	agctgctgca	cggcagcctt	tacctcctcg	tacgaacggt	124800
cgagcgagaa	gaggcccatg	atgagtagtc	gctgggttgat	ttccagcgcc	agtggcatgg	124860

23109WOPCTSEQ

gtacgatcca	gggcagcacc	agctcccact	ggcccagcgt	cagcaggttc	tcgcgcgcca	124920
gcggtccgtg	gaagagcggc	ggcagcacgc	atagcgcgtc	gcccttctcc	caagtcacgg	124980
gtcccgtgtt	gaggacggtg	tagagcagtc	cgtycgtygg	tacgtgtagg	aggatctggt	125040
tgccttctac	gcgcccgcac	aacgtcagcg	tcatattgcy	cagcaggccg	cgcagtcgta	125100
cgtagccgcy	ggtgtgatct	acgaactggt	gtaggcccag	ctggtagtgc	ttgatgagat	125160
gtagacgitt	cggaatgggc	acaacggccg	ctactagctt	ggtcagtttg	cctacgtcgg	125220
cgatgctgag	cttgtggtcg	aaagtgcaga	agatgttggc	ctccatggcc	gccatagcgg	125280
cggtgaaatc	ctggccgcga	cggaggagag	gcagagacga	acaacgtctg	caccggggcg	125340
ggcgtcagag	cgagcgtggc	gcgtccgggc	ccgcgtttgc	gtctagggtga	ctcgccgcta	125400
acctgcggtc	gtcgccgtcc	tcctcaccgg	acggcctcac	gagttaaata	acatggattg	125460
ctgcagcggg	atgatttcgc	ctacgacgta	gttaccaaag	tgcgtttcgg	acgtagcaaa	125520
agccccggcg	ccacccttga	gtttggtctc	catcagcgcc	agcgtggtyg	tgctgaggat	125580
cggtagcgct	tcctgcgtca	gacggcacgg	gttttcgatg	agttgttccg	tgcccttcgac	125640
gcagacgtac	tgctgttccg	tgctgcggcg	gatgcagtcc	ttggcgcgta	gcaggtaactc	125700
ctcgatgggt	ttgaagagcg	ttttgttggc	gcgataaatc	tcctctgtgt	ttaaagtactg	125760
cgcgcaaggg	ctgtagaatt	tggagttgta	gcctagacgt	tcgcgatgtc	gggtgttgta	125820
gagtacgtcg	ctcagacagc	cggcttgca	ggcccagggg	ttgtgtgtgg	ccgcgaaagt	125880
ctgtgcgtcc	gcttcgcgat	ggtcgtagat	ggccttggtg	gcggcctccg	tgctgtacgg	125940
atcgacggcc	agcatgcagg	aggcacgccc	gcgcggggtg	ttggggatct	taaagtaatt	126000
aacgtccatc	gtcaccggcg	taaggattag	ttcgcacgcg	gccttttgtc	cgtgcaccgt	126060
ggcggcgcca	ttgcgctcgg	acatgctgcc	gaacgtcagc	atagagatgg	tctccgtgtc	126120
taacagttgc	ggccgttcta	cgccggccgc	gtgccggatc	cagcgggtcca	cctcgtcgtg	126180
ccggtacacg	ttcataggga	agacgcgaaa	gaggtcctgc	acgcggacgc	ccatgtcggg	126240
tcgcacgcgg	tttacgtagg	ctacgcaggt	atttgacgtg	taaccagac	ccatgtctac	126300
ggtgttaatg	ttctgcgtga	cgtggtacgt	agtgtctgat	tcgcttccct	ccttggtcac	126360
gatagggttg	ttgatgataa	ctgacgtgca	tgatttgccg	ctgtagagca	gcattgtccac	126420
ctcgaagggtg	tcggtgcgta	cggccgtgag	tcggaatccc	gggtggatgt	gcgccttggt	126480
ctgcagcacc	agtgaactcg	gtgagatttt	gtataacatg	gcggccagcg	tcattgactga	126540
gtgcaacacg	ttgggacagg	tggccgagta	acgcgaaaag	ggcgagcgca	gccagttgtg	126600
gtactcgtgc	gcgaaggctg	tgggtagcgg	gaaaccaccg	tcgtgacggg	gatagtgccg	126660
gaactcggtc	acgtagcggt	taatgtcgtc	gctcaacgcc	gcgcagatgg	tggggtttga	126720
gtagaaacgg	tggaaaggta	cgggtagggt	gtactcgatc	aacgtccttag	gcgcccgtac	126780
gacgcagcag	ccgttgtaaa	gcacgtgctg	acgtgagata	aagtccggca	ggccctgacg	126840
ctgcgcgtgg	tccagaggcg	cgcgcaactc	gagcaccttg	acgtgctcgc	ccacgaattg	126900
cacggccaaa	aacagttcac	gacaggcctg	cagcagcggc	gtatgtgcgt	cgggtggcgac	126960
gtcctccacc	agctcgggtc	gcattctgcc	tacggcttga	cgttgcgccg	ctatcgagtc	127020
ttcgggggtg	acaccgcttg	tgctctcttt	cgacgtcgta	cctgacgtgg	agaccgcggg	127080
ggcggccggc	atcaggagaa	acgcgggtcg	gtaaaagagg	tctactagca	gcgtcttgag	127140
gttgagttccc	aggccgcagg	cccgggttgt	ggtcatggcg	ggcatgaggc	agagataaaa	127200
gaccttttgt	aacgtccatt	cgtcgtcggg	ggcacggtaa	tcgtccacaa	acagcggctc	127260
gtcggcatcc	atggcgccca	aacgcggtac	gtccgaaaacg	ccgtgggtgc	gcgcctcgat	127320
gttggccggg	ttcaacgggt	gccgggtcggc	cactacctgt	acgccttcca	tgttacgcgg	127380
caggtgcgta	acgaaggggg	gccacagccg	gtggtcgtgc	agcgcgttca	cgtaagccga	127440
tagcggttcc	tacgcaggtt	gaccgttgtt	aagtcccggc	agcgcgtgag	tgccggttac	127500
cagacgcagc	acggcgacca	gattgcggta	gtgaaagagc	aactgcgggtg	gtagggcgcc	127560
atcagccagg	tgttcggcga	tcaacgtcac	cagcgcgtag	ctgtgcgcaa	aaaccagcag	127620
ctgacgtgtg	tgaacatgt	tgacgataca	acgtgctacg	aaagtgcgga	ttagcaaaaa	127680
agcgtcgacg	ttgccgtgta	ccagcacgtc	gaccaggtag	caaagctcgg	ggtaattggg	127740
gcttgtcacg	gtggttttga	aaagtgcgaa	cgtctcttcg	tagtcgggtg	gtggccgcag	127800
tcgcatgtgt	tccatgatct	cccaggtycg	cagttcgtgg	aagggggccc	gtgccagtcc	127860
atctggcaaa	ttaccgatga	cgatacgcgg	tgtacacagc	gccaccgttt	cgctgttttc	127920
ctggcagtg	gtaaagtcga	agaaggggtg	cagctcgggtg	tagagcgtga	tgttgccac	127980
ctttagaag	tcggtgacca	caaagtcctg	cttcatttcg	ttcaccgtgc	gcgggacctc	128040
gcgtcgtacg	cggtaaaaaat	gcgggtatgcg	gcgcgccgca	ccgcccattg	gttcctgtctg	128100
aaaacgacac	tcgagcagtc	gttgcatggc	gggttccgag	ggcgggtccg	gttcctgtgaa	128160
ggtctgtaga	cagggcgcg	gctcgtgcag	cacgggtggtg	cacagcgtct	tgagcgcgtc	128220
cacaaagtct	attttttgta	cggcacgggtc	ccggtttagc	aggtaggccg	tgggtgggcaa	128280
cgcgttgca	acggtgtcgt	taagcttaac	tttgctttcc	accgtggtgt	aaccgcgatc	128340
ctcgggcaga	tacagcccta	cggggaagaa	aaacgtcagg	tccacgttac	gttctagcgg	128400
atctttggta	tcggtgtttt	tgtagacgcg	ccgcaagttt	tccataatca	ccgttttttc	128460
gcccagtcgg	atcacgtcca	tgctcagcgg	cgtaagctg	tgccggccgg	cctgcgaaag	128520
cgaagtcgtg	ggcaaatgcg	gttggcccga	agtcagatga	gccttgtagc	agttgaaatc	128580
ggccaggatc	gagtgatagg	atatggcagt	gacggcattt	tcgggactga	gtacaaaatt	128640

23109WOPCTSEQ

gccgtaggtg	gccggcgccg	agaccgtttc	tttgggtgatg	tggcttgaga	gcagcgacat	128700
gatgatctgc	ataacgttgg	ccgtgcttac	catcacgccg	ctgatcttgg	cccccgagct	128760
cgtggtgtac	gtggtggggt	tgtctaggat	gctatcgggt	gccgcttcgg	ccagacgcgt	128820
gaggaacttg	agcacatagt	cgcgatcgcg	cgtgcgattc	agcaaaaaaga	gcgtggccag	128880
cattttggcc	ttgaagctct	gcaagatggt	gcttcgctgg	atgcggttca	gtgcctgtcg	128940
cgccagtgtg	gcgttttcta	ccagcgctcg	caccacaaaag	tacggcgggc	ccttgcgtag	129000
cagtgtctgt	aaaaagctgt	gaatcaagcc	gcgctccatg	gcgtcggccg	tgtttttaag	129060
cgcgcgacg	accgtgtgca	tggcttccac	gttgaggatc	ttgtccaaga	tgggtgccctc	129120
gaatgtctcg	cgcagatacg	tgaggcaggc	tgcgctgagc	tcgaagggga	tgggtgatggg	129180
ggatttttca	ctgtatttgg	tgaccataat	ggtggtctga	cgactagtgg	gcaaaccggc	129240
gccgctggcc	acacgcggca	cctgcacgtg	gaacagcatt	ttgcccgtag	tcagtttatt	129300
gaggtcgtgg	aacttgatgg	cgtgcgccc	cgcgccaag	ccgctggtca	aaaaataaac	129360
ccattccagg	cgattgcaga	aggtgccgaa	gatggcttcg	aagtgaatat	tgtaacgctc	129420
ggggtcatcg	ccgtagtaga	tgcgtaaggc	ctcaaacatc	tcctcgccgg	cgctggtctt	129480
gacgtgctgc	agaaagtcag	tgggaatgcc	tacttttaggc	aggagctcga	gcgccgacca	129540
gttctccatc	gcggcgggcg	cgtgagcgcg	aggcgctcga	gctcggggaa	agcagcgcg	129600
cccggagaat	ggccggcgct	gcgccgcgcc	gcctcggctg	tgacgctcta	atagtcgttg	129660
gcggctccgc	tatgccgcgc	cgggttttac	acgtccccgt	gcacgttcgc	gcctgcaacc	129720
tcaccaaga	gctatcgacg	ggcgaggacg	cccgttttgg	tcgtcccgca	cccgttaacg	129780
tcgaacgggt	gcgcgctgtt	tttgcggtc	tctaccgtgc	ctgtccgata	cacgtgagga	129840
ccgagcccga	cgtgtgtcaag	ctgggtactg	gtcgtctgtt	actgggaccc	gtggccgtac	129900
cctgtttttg	cgacggtgaa	gtggaggggc	acggtgaaca	tctggtacct	acgacgcagt	129960
tttgtcgcgg	gccgctgctc	tacgtgcacc	gacgttggtg	ttgcggatcc	gtgaccgcgg	130020
ggcgcgcgct	gtcctaccac	gttctcgaaa	accacgtggc	cacgcatgtg	ctacgcggat	130080
tgctctcgct	gacggaatgg	aatcgagaat	tgccgagcct	cttttgcgac	tgtcctggcg	130140
gcgggtggcg	ctcgggaacc	gaggaacgct	acgctatggc	ctgcctgccg	cgcgacctca	130200
gcctgcacct	ggacgactat	ccttacctga	tgggtgaaat	cggacgcgta	ctcagtgatca	130260
gcgaggtaga	cgactacgta	accgccgtct	ccggctacct	ggcgagggcc	gcggcgccgc	130320
gcatccaggt	tcactacaag	ctgctctttg	gactcaacgt	gcgtccgcaa	gcgccgtgcg	130380
cgttggacgc	tacacgcgac	ttttttctgc	tggagctgca	aaagctttgg	ctgggcgttg	130440
aatatcacca	cgaagtcacg	tcggagtttt	tcggtcgcgt	actggctcag	ctgcatcgcg	130500
accgcgccc	cgtcatgatg	gcgcttcgct	tgcccagaca	gacggtgtgc	cacctgagca	130560
ccttcggtct	cagtcgcttc	aagcgacagg	tactgtacct	caagctacag	gtgagctacg	130620
gcaagtgccg	gactggtcac	gctgacagaa	gtgggggagg	ggggaacggt	ggaaatcagg	130680
gacaccacaa	cctactgtgt	tatcgacgcc	ttagcgtcac	atttgccgac	acagacacgg	130740
tgtggagaaa	ccttttctac	gtttattacg	aactagctcg	ggatctgggg	tcccatggga	130800
cggaggaccg	acccgtaagc	cgcggttacg	gtgtttcttg	cgcttcgagg	acgtcgcgag	130860
tgtccacgtc	agaactcgag	gtggtttcgg	cgaacggaca	cgcgctgtct	tccaccgcgc	130920
tcccagcgac	gagcgcggtg	cacaagctgt	cactgcccgc	gcacccggcc	gcagatcgcg	130980
ttcgacgtta	cgtatgcatt	atctcgcgtc	tcagtacgc	tcggtacggg	gagagatggc	131040
gtaaacactg	tcaacggcgg	tcggagacgg	gagaagagga	ggaggaagag	acgctggaat	131100
cgggggagac	tgacgccacg	ccgccatttg	actttacggg	gcagcagctg	cgccgggcct	131160
atcaggaaca	ccgacgtcgt	aaacatctag	ccgtgcagcg	ttacgcgccg	tgccgtcgta	131220
agctcatcgg	cgggatggag	tttgccgagg	tgatggcgct	gagtctagac	cgcacgcggc	131280
tcaacgcttt	caacaccaac	cgcggttatca	ataggaaggc	tgcgctctcg	tccatcgccg	131340
cgtcgggtct	cggcgtagcg	gcgccgcggc	ttcccaagaa	catgaccac	agttttgtga	131400
tgtacaagca	cacctttaag	gagcccgctt	gcaccgtcag	cacttttggt	tccaacgacg	131460
ccgtctacat	caactcgctc	aacgtcaata	ttcgcggttc	ctaccccagag	tttctgtact	131520
cgctgggctg	gtaccggctg	cacgttaata	tcgatcactt	ttttctgccg	gccgtggtgt	131580
gcaacagcaa	ctcctcgctg	gacgtgcatg	ggctggagga	ccaggcggtg	attcgctcgg	131640
agcgagcaa	ggtgtactgg	accaccaact	ttccgtgcat	gatctcgcat	actaacaacg	131700
tcaacgtggg	ctggttcaaa	gcggctacgg	ccattgtgcc	gcgcgtctcg	ggcgccgacc	131760
tggaagccat	tctgctcaaa	gaactctcgt	gcatcaagaa	catgcgcgac	gtgtgcatcg	131820
attacggtct	gcaccgtggt	ttcacgcaac	tagagctgcg	caattcgtag	cagatccccct	131880
tcctggccaa	gcagttagtg	ctgtttctgc	gtgcttgctt	gctcaagctg	cacggtcgag	131940
agaagcggct	cagcttggag	cgcttagtat	ttgaggcggc	acagcggggt	ctctttgact	132000
acagcaagaa	cctcacggcg	cacaccaaga	tcaagcacac	ttgtgcgctc	atcggcgagtc	132060
gtctagccaa	caacgtgccc	aagatcctgg	cccgaacaa	aaaagtcaaa	ttggatcacc	132120
tgggcccggaa	cgccaacgtg	ctgacggtgt	gtcggcacgt	ggaagcccac	aagatccctc	132180
gcacgcgcct	caaagtgtta	gtcgaggtgc	tgggcgcggt	gcagagtatc	agcggtacgc	132240
cgcacacgcg	cgaagtgtat	caccagacgt	gttttcgatt	gtgctcgccg	gccgcagcca	132300
catcgggcct	gtgttcatcc	cctcccccat	tgtgtgtgtc	ctcatcttcc	tccgtccctt	132360
ctgtcccaac	ctccgtcagc	gttgacggca	gttctgaacc	cacgtcgccg	cgagcgcggt	132420

23109WOPCTSEQ

ttgcatcacg	atgatggaag	ccgcggccgc	tgccgcccgc	gcgttttcgtc	cggaggagcg	132480
tccgacgccg	ggttggcacg	acgcggcggt	gttaatggac	gacggtacgg	tgcgcgagca	132540
cgcggtttcg	aacggaccgc	tgtcgcaact	gattcgccgt	gtgttaccgc	cgccgcccga	132600
cgccgaagac	gacgtggttt	ttgcttccga	gctgtgtttt	tattgcagcg	gtcgttttaa	132660
ccgcaggtcg	tccgtcttct	ccatctattg	gcagaagcat	agcgatctgg	tgtacgcgct	132720
tacgggcat	acccattgcg	ccaagtgggt	ggtggaatgc	ggtcagttgg	ggagtagtag	132780
gctacggtgg	cgcgacggtg	atgcgagttg	tgaggagcgc	cggggagacg	acgacagcag	132840
ggacgagctg	tacgacgtgc	cgggcattta	tatgattcgc	gtcaacgacg	gcggcagcac	132900
cggccccaga	cacgttat	ggccgggtac	cagcgtgctt	tgggcgcccg	acgttgtgat	132960
cactacggtg	cagcgacgaa	tctcggcggc	gcgcgccctg	gtgaacacgt	tccgccaaata	133020
tttttttttg	ctggaacggc	gctcgcacga	ggagctggtt	ctttgtccgc	ccgagatgga	133080
ggagcgctcta	gcgcccgtgt	tgacagagtg	cacgcgcggt	gattcggaca	tgtttgacgg	133140
tgtgtgtggcc	agcgcttatc	accgtttgcg	aatgagtaat	attccgcggt	catccgcccg	133200
tctgtctggaa	cactgcgtgg	ggctggcggg	tgctaagaag	ctgctcttgc	tcgacgtgcc	133260
gcgtctggag	aactat	tttgtcaagt	ctgtctttac	gagctggacg	aggacgagat	133320
gggcgaggag	atgctgggca	tggtggccgg	aaagcccag	gatgccgccc	tctcggggcg	133380
aagcggcggt	tttctgctac	atcgcaagac	gatgaagctg	gccgcctgtc	tgtgtttggt	133440
gctcaattcg	ctgcatttgc	accaggaggc	gctggaggcc	ttggatcctc	cgccgcccgc	133500
cgctcaggag	aacgaccttg	tcaacgtggt	gctgcgccgt	tattatcgca	gtcacggcgg	133560
cgctgcaggc	cggacgttgg	cggcgcccg	ggctttgtta	gccgactacg	ccgaaacgtt	133620
ttcgcccttg	gggagtttta	cgcgccctgg	ttacgatcgt	ctcgtttctg	ccgatgccgg	133680
cgctcagtcgc	cggcacctgg	tggtctctgt	gcgtgcctag	ctgaccctga	aacggatggc	133740
gtgtatatcg	tcacacaggt	aggtggccat	gatgacggcg	atgataagat	cgcccgagat	133800
acgatttctg	cgcttgcccg	agtaacgcgc	cgctcgtgct	tcggccagcg	tgacgcggtg	133860
caggttctga	atctgtctca	gaagatactc	gatggggctg	tggtctcagct	tgatggtgta	133920
ggagacgagc	tcttgcgagg	ctttgatgta	gcccaggttg	aaacgcgaga	tgaactgttc	133980
cacggccagc	gccttgtcgc	ggcccatgag	gtagaaggcc	tgttcgatgt	ggttctgggt	134040
gggctgtgtg	tagaagagca	cgcggtatgag	cgctgctgct	tgacgcgtct	gtcggatgag	134100
gcaggcgatg	cgacggccg	ccgcctggtt	gggtgtgccc	tccacggcga	tgcgcagttc	134160
gtccaggtaa	gggtgcaggc	tcagcaccga	gatgatcatg	tgccgcccgc	actcggcgat	134220
ggctacctca	gaactctcgg	agaggtcgcg	caaaaagaaa	tgctctaggc	cgtaaatgag	134280
aaactggtgt	cggtaggcgc	ctacggccgc	cacgcccgtg	cccgaggcct	tgcggttgggt	134340
ggtagaaggcc	gggtccagat	acacgtaaaag	cgctctgccc	aaataatcgt	aggcggttgg	134400
ggtgagcgtg	ctgtaacgca	aaatatcgaa	ctcttcgcgg	ctctggtccg	tgatgagcac	134460
gggtttctgc	gagattttat	tggtaccgcc	gatgatctcg	tccatgaaag	cgcccggcat	134520
aaacatgttg	gccgtcttgc	gcacttgcca	ggtgaggctg	atgaagggtg	gcttgtgcag	134580
tcggtagcaa	ggacacgcgg	tggtcgtcgc	cttctccgtg	aagctgtgca	ggtgctcttc	134640
gcacacgtaa	gagacgtagt	tgagcatgtc	aaagggcgca	ttgttaaggc	gcgtcaagaa	134700
acacgtggag	tcactggtag	tggtgggtga	cgatatggaag	atgatcttgg	tggtattctg	134760
ggccaggaac	cccagaatgg	tggtgaaggc	ctctttcttg	atgaagtgcg	cctcgtccac	134820
cagcagcaag	tggaagtttt	gtcctcggat	gctctgtgta	gagaggagac	agaaaaggga	134880
ctcttatgat	tacgcacgct	cgactggaag	cctacagagt	cgggggtggg	ccggacaggt	134940
gagccagggtg	agccgcagg	tgaggcgga	tcgccgtgtg	ccaaccgggc	tgcgacctga	135000
aaaccggaac	actgtcgcgc	acaccggcgc	gcggtgacgc	gcgcccataa	aaacgaaagt	135060
gtcgtcgtcg	cgacccgcc	cagccgccat	ggaactcgtg	ctggcggaac	tcaaccgact	135120
aggggtcgcg	cacgccacta	cggaggatgt	ttttatcttt	gtcgaccgcc	tctttcaaca	135180
cttttcttct	cttttccagg	ccgaggagtc	aggcccgcgc	cgcttggaac	tggtcgcgtc	135240
cggtgttcgag	cacctgacgg	tggtgtgctg	taacgacatc	ctggacgcct	gcagtcaccc	135300
ggacgtgaac	gtcgcggaga	caagcaacac	ctgtcgtccc	tgcccttctc	ctgttccctc	135360
cgcccccaaa	actgtcagcg	gcgctcagac	gtcatgtgcy	acgcctcggg	cgctgtgac	135420
atgaggcacg	tccagaacgc	gtttaccgag	gagatccagt	tacactcgct	ctacgcgtgc	135480
acgcgctgct	ttcgcacgca	cctgtgtgat	ctgggcagcg	gctgcgcgct	cgtctccacg	135540
ctcgaaggct	ccgtctgctg	caagacgggc	ctggtatacg	aggctctcta	tccggtggcg	135600
cgtagccacc	tggttgaacc	catcgaggag	gccgcaactg	acgacgtcaa	catcatcagc	135660
gccgtgctca	gcggcggtga	cagctacctc	atgacgcagc	ccggccgtta	cgccgacgtg	135720
atccaggagg	tggtcgagcg	cgaccgcctc	aaaaagcagg	tggaaggacag	tatttacttc	135780
acctttaata	aggttttccg	ttctatgcat	aacgtcaacc	gtatttccgt	gcccgtcatc	135840
agccaacttt	ttattcagct	tatcatcggt	atctactcaa	agcagaccaa	gtacgacgcg	135900
tgtgtcatca	aggttagtcg	taagaagcgc	gaggacgcgc	ttctgaaaca	gatgcgttcc	135960
gaatatggaa	acgcacctgt	attcggtatc	ggcgtttgaa	gcgcggttcg	ctgacgatga	136020
gcaattgcct	ctacacttgg	tgctcgacca	ggaggtgttg	agtaacgagg	aggccgagac	136080
gctgcgttac	gtctactatc	gtaatgtaga	cagcgcgtgc	cgatccacgg	gccgcgctcc	136140
aggcgagat	gaggacgacg	caccggcctc	cgacgcagcc	gaggacgccg	tgggcggcga	136200

23109WOPCTSEQ

tcgcgcctttt	gaccgcgagc	ggcggacttg	gcagcgggcc	tggttttcgtg	tactaccgcg	136260
cccactggag	ttgtctgatt	acctacgtca	aagcgggtctc	actgtgacgt	tagagaaaga	136320
gcagcgcgtg	cgcatgttct	atgccgtctt	cactacgttg	ggtctgcgct	gccccgataa	136380
tcggctctca	ggcgcgcaga	cgctacacct	gagactgggtc	tggtcccgacg	gcagctatcg	136440
tgactgggag	tttttagcgc	gtgacctgtt	acgagaagaa	atggaagcga	ataagcgcga	136500
ccggcagcac	cagttggcca	cgaccacgaa	tcaccgtcgg	cggggcggac	tgcgtaataa	136560
cttagacaat	gggtcggatc	gccgtttgcc	cgaagcggct	gtggcttctc	tggagacggc	136620
cgtcagtact	ccattttttg	aaattccgaa	cggagcagga	acctcctccg	cgaacggcga	136680
cggcagattc	agtaacctgg	agcagcgggt	agcgcgtttg	ttgcgcggcg	acgaggaatt	136740
catctatcac	gcgggtccat	tggagccgcc	ttccaagata	cgcggtcatg	agttggtgca	136800
gctgcgcctg	gacgtaaatc	cagacctcat	gtacgccacc	gatccgcacg	accgcgacga	136860
ggtcgcgcgt	acggacgagt	ggaaggggtg	cgggtgtctcg	cgtcttcgcg	aggtctggga	136920
tgtgcagcat	cgcggtgcgc	tccgtgtgct	gtggtacgtc	aattcctttt	ggcgcagtcg	136980
cgagctgagc	tacgatgacc	acgaagtcca	actataccgg	gcgttggacg	cttatcgggc	137040
gcgcatcgcc	gtcgagttacg	tgctgattcg	cgccgtgcgc	gacgagatct	acgctgtact	137100
acgacgggac	ggcggcgcgt	tgccacagcg	tttcgcctgc	cacgtgtcac	ggaacatgtc	137160
ctggcgcgtt	gtttgggaac	tttgccgtca	tgcttggcg	ctctggatgg	attgggcgga	137220
cgtgcgtagc	tgtattatta	aggcgctaac	gcctcgtctg	agccgggggtg	ccgccgctgc	137280
cgctcagcga	gctcgtcgcc	agcgcgagcg	ctcggcgccc	aaaccgcagg	agctgctttt	137340
cgggcgcggg	aacgagagcg	gtccgcccgc	cgaacagact	tggtacgctg	acgtggtgcg	137400
ctgcgttcgc	gcgcaagtgg	atttgggcgt	ggaagtgcgc	gcggcgcggt	gtcctcgcac	137460
cgggcttttg	atcgctccgtg	atcgccgcgg	acgcctgcga	cgttggctct	cgcagcccga	137520
gggtgtgcgtg	ctgtacgtca	cgccagactt	ggacttttac	tggtgtctgc	cgggcggcctt	137580
tgccgtctct	tcgcgcgtca	ctcttcatgg	cttggcgcag	cgggctttgc	gagaccgatt	137640
ccagaacttt	gaagcagttc	ttgcaagagg	aatgcatgtg	gaagctgggtc	ggcaagagcc	137700
ggaaacaccg	cgagtatcgg	gccgtcgctt	gccgttccag	gatctttagt	ccggaggacg	137760
acagctcggt	tatcttatgc	cagttgctgt	tgctctaccg	cgacggcgaa	tggatcatct	137820
gtttttgctg	caacggccgt	tatcaaggcc	actatggcgt	gaaccacgta	catcggcgctc	137880
gtcgacgcat	ctgtcatcta	cctaccttgt	accaactgag	cttcggagggt	cctttgggtc	137940
cagccagcat	cgatttcttg	ccaagcttta	gccagggtgac	cagcagtatg	acgtgcgatg	138000
gtattacgcc	cgacgtgatt	tacgaggtct	gcatgttgg	gccccaggat	gaagccaagc	138060
gtatccttgg	caagggctac	gggtgccatg	acctgacctg	tcagaaggca	gtgacgctag	138120
gcggcgcggg	cgcttgggtg	ctgccgcgtc	ccgaaggcta	cacgcttttc	ttttacattc	138180
tgtgttacga	cctgtttacc	tcattgcggca	atcggtgcga	tatcccttcc	atgacgcgcc	138240
tcattggcggc	ggccacggcc	tgccggcagg	cgggttgacg	cttttgacag	gatcacgagg	138300
gacacgtaga	tcccactggc	aattacgtgg	gttgaccccc	cgatatgggc	cgctgtcttt	138360
gttacgtgcc	ctgtggggcc	atgacgcagt	cgctcatcca	caacgaggaa	cccgcgactt	138420
ttttctgtga	gagcgatgac	gccaaagtacc	tatgcgcggt	aggttctaag	accgcggcgc	138480
agggtcacact	gggagacggc	ctggattatc	acatcgggtg	taaggattct	gagggccgat	138540
gggtgcccgt	caagaccgat	gtgtgggacc	tggtcaagggt	agaggaacct	gtgtcacgta	138600
tgatagtgtg	ttctgttcg	gtgcttaaga	acctagtgc	ctaacgggggt	ctgacagttc	138660
acggggagaa	gaaacaagaa	acaacaaaaa	aaaggaggac	atggactcgc	cacggtttgt	138720
ggcaaggcgt	atgttatcat	catggagcta	ctcacgttgg	tggttagtag	actggcaaaa	138780
agcgcgcgtg	tcttggcgcc	gcgggtggcg	atgtgtagta	cgttgtcctt	gttctcgacc	138840
acgtagctgc	gcgcgaagggt	gtggcggcag	cggaaactcga	cctctttgag	cacaaaactgc	138900
gacacgtgct	tttgggtgcg	cacgtagccg	atgctgatgc	cgatcatgtg	cttaagcaga	138960
aacgagataa	tggggatgat	gaaccaagtc	ttgccgtgac	gtcgcggcac	caggaacacg	139020
gtggctttct	gcttaaagat	gtcgtatggag	gtctgcgaga	ggaagtcgat	ctggaaggcg	139080
tggatgagggt	actgcagcac	gcgattggcc	agcacgggga	tcttgggtcac	ggctataaaa	139140
aagatgacgt	gtatcaataa	attcttttga	aacggttcga	gtcggatggc	ttttgcgtcg	139200
ccctcgacgg	cggtactgaa	gccgccgtcg	agccactttt	taaagtcgggt	catgaagttg	139260
ttgatctgct	gaaactgcgg	atcgcggtag	agctcgggtc	acgcgtccag	cttctggtag	139320
gaggcgcgct	gctcctcgga	gcacgggcga	aacgtcagtt	tatcgagcgc	gctcttgagg	139380
cgctcgtgaa	acagcagctc	gcgctggcct	tcctcggggc	agttgtagtc	gcgggtggcg	139440
ccgcagaagg	ccatgagcgg	caggaaggcc	tcgttgacag	agtgggccag	cccagattcg	139500
gggtgcatca	tctggtagcg	cttgcggcac	atgcgtccca	cattggtgaa	ggccgtggag	139560
atgcaggagg	tgggggtggct	cttgcgcttc	tcgagctccg	cgtagcgctc	ctggatcttg	139620
gcggccgagt	ctccgcgcaa	catgatggcg	gcggcggtgg	tgcgagcgga	ggttaggcgg	139680
cagcggcgag	aggagaggaa	aaagatggcg	gccgcgagga	cgacggagga	tccacccgaa	139740
aaccacgttg	ttgcggacgt	ggctcgtggg	acgggcgcgg	tcactcgttc	gtcttcgtcg	139800
tccctagtgg	tgctgctctc	ctcggcgcta	ggctcggacg	aatcttcctc	cgctctcctt	139860
ctcagtttcc	ccctcaact	ccctcaact	ggcgtcaggt	ctccgggggtc	cgccgggggtc	139920
tcaacgtccc	tgtgctcggt	ggaacggatg	gtcgagctgt	cggcgagtc	tccggccgcc	139980

23109WOPCTSEQ

gattttctcgg	tctccgagggc	ttggcgcttc	gaggaggccg	taaatatggc	gctggtggcc	140040
tgcgaggccg	tgtaacctta	cgatcgcttt	cgctaattg	aaacgcccga	cgagaatttc	140100
ttgttggtca	ccaacgtaaat	tccgcgcgaa	tcggccgagg	tgccggtgtt	ggatagcagt	140160
agcagcggtg	gcatagcggtg	gccggaggac	aaaaagaaaa	acgtcgggaa	taaaaccgag	140220
ggggaaaaaga	acggcggtgg	gtctcgggcc	aaacgccgtc	gtagacgacg	cgctccgaaa	140280
aacgacgccc	ccacgcccgtc	ttttctacgt	cgacacgacg	tgctggagcg	tttcgcgccc	140340
gcggctaagc	ctttgcccgtc	gctttgtgtg	cgtagattatg	cgttacgcaa	tgctgaccgt	140400
gttacctacg	acggcggaatt	aatctacggc	agttacctgt	tgtatcgcaa	ggctcacgtg	140460
gagctgtcac	tctccagcaa	caaggtgcaa	cacgtggaag	ccgtgctgcg	acaggtgtac	140520
acgccgggct	tgtagatca	tcacaacgtg	tgcgacgtgg	aggccctgct	gtggctgctg	140580
tactgtggac	cgcgacgtt	ttgcgcgcgt	gacacttgtt	tcggctcgca	aaagaacggt	140640
tgctctttcc	ccgcgttgtt	gcccacaaactc	ttttacgaac	ccgtgcgga	ctatatgacc	140700
tacatgaatc	tggctgagct	gtacgtcttt	gtttggtatc	gcggctacga	attccctgcg	140760
ccgacgccc	aggcgacgac	ggcgggtggt	ggtggtggtg	gtggtggcgg	cgccggggcc	140820
ggcgcttgtg	cggtcgagac	gagcgcgta	gcagcgccgg	tcgatgacgc	cgccgacgag	140880
gtgcatttgc	ctttaaagcc	cgctctcgctg	gaccgtctca	gagaggtgtt	gcaggcggtg	140940
cgcgcccgct	tctcggggcg	cgaggtgccc	gcctggccgg	cctcgtcgcg	cacctgtttg	141000
ttgtgcgcgc	tctacagtca	gaaccgtctc	tgtttagatc	tcgcgcgtga	cgaggcgccg	141060
accgtgagtt	atagccccat	cgttatccaa	gactgcgccg	cggtgtcac	cgacgtcact	141120
ttgagccaca	tcttgcccgg	ccagagcacc	gtctcgcttt	tccccgtcta	ccacgtcggc	141180
aagttgttgg	acgtctcttc	gctgaacgac	gcgggtctca	tcacgttgaa	tctatgacgt	141240
cggtcaacaa	acagctctta	aaggacgtga	tgcgcgtcga	ccttgagcga	cagcagcatc	141300
agtttctgcg	gcgtacctac	ggaccgcagc	accggctcac	cacgcagcag	gctttgacgg	141360
tgatgcgtgt	ggccgctcgg	gaacagaccc	gatacagtca	gcgaacgacg	cagtgcgtgg	141420
ccgcacacct	gttggagcaa	cgggcgcccg	tcgagcaaga	ggtgcaacgc	gcccgcacag	141480
tgcaatccgg	taacgtggag	gacgcgctgg	actctttaac	cgagctgaag	gacacggtag	141540
acgatgtgag	agccaccttg	gtggactcgg	tttcggccgac	gtgcgatttg	gacctggagg	141600
tcgacgacgc	cgtctaacag	gtatagcaat	ctccgtcacg	cctctgttca	gattttatta	141660
aaaaaaaaaac	acaacataac	gacagtgtcg	gtgtggtagc	tagtgcagcc	ttaggaacag	141720
ggaagactgt	cgccactatg	tctccgcac	ttcgggtctcg	ggctcgctcg	gcctcgctcg	141780
gaacgacgac	tcagggtctg	gatccgccgc	cattgcgtcg	tcccagcagg	gcgcgccggc	141840
gccagtggtg	gcgcgaagct	gcgcaggccg	ccgtcaagc	gcgggtgcag	gccgcgcagg	141900
ccgcgcgcgc	cagggtcgcc	cagggtcacg	ttgatgaaaa	cgaggctcgtg	gatctgatgg	141960
ccgacgaggg	cgggcgccgc	gtcaccactt	tgaccaccct	gagttccgtc	agcacaacca	142020
ccgtgcttgg	acacgcgact	ttttccgcat	gcgttcgaag	tgacgtgatg	cgtgacggag	142080
aaaaagagga	cgcggtctcg	gacaaggaga	acctgcgtcg	gcccgtagtg	ccgtccacgt	142140
cgtctcgcg	cagcgccgcc	agcggcgacg	gttaccacgg	cttgcgctgc	cgcgaaactt	142200
cggcactgtg	gtcgatcgag	tacgatcgcg	acggcgagct	gaccagcgta	cgccgcgctc	142260
tcttcaccgg	cggcagcgac	ccctcggaca	gcgtgagcgg	cgcccgcggt	ggacgcaaac	142320
gcccgttgg	tccgccgttg	gtgtcgctgg	cccgcacccc	gctgtgccga	cgctcgtgtg	142380
gcgggtgtgga	gcgggtgctc	gaagaaaacg	acgtggagct	gcgcgcggaa	agtcaggaca	142440
gcgccgtggc	atcgggcccc	ggccgcattc	cgacgccgct	cagcggtagt	tccggggagg	142500
aatccgccac	ggcggtggag	gccgactcca	cgtcacacga	cgacgtgcat	tgcacctgtt	142560
ccaacgacca	gatctcacc	acgtccatcc	gcggccttac	gtgcgaccgc	cgatatgttc	142620
tgcgcccttac	gcatccccgag	ctctgcgagc	tctctatctc	ctacctgctg	gtctacgtgc	142680
ccaaagagga	cgatttttgc	cacaagattt	gttatgccgt	ggacatgagc	gacgagagct	142740
accgcctggg	ccagggtctc	ttcggcgagg	tctggccgct	cgatcgctat	cgcggtgtca	142800
aggtggcgcg	taagcacagc	gagacggtgc	tcacggtctg	gatgtcgggc	ctgatccgca	142860
gcgcgcgccg	tggcgagcaa	cagcagccgc	cgctcgctgt	gggcacgggc	gtgcaccgcg	142920
gtctgtcac	ggccacgggc	tgctgtctgc	tgcaacaacgt	cacggtacat	cgacgtttcc	142980
acacagacat	gtttcatcac	gaccagtggg	agctggcggt	catcgacagc	taccgacgtg	143040
ccttttgac	gttgccgac	gctatcaaat	ttctcaatca	ccagtgtcgt	gtatgccact	143100
ttgacattac	acccatgaac	gtgctcatcg	acgtgaaccc	gcacaacccc	agcgagatcg	143160
tgcgcgccgc	gctgtgcgat	tacagcctca	gcgagcccta	tccggattac	aacgagcgct	143220
gtgtggccgt	ctttcaggag	acgggtacgg	gcgcgccgat	ccccaaactgc	tcgcaccgtc	143280
tgcgcgaatg	ttaccaccc	gctttccgac	ccatcgccgt	gcagaagctg	ctcatctgcg	143340
accgcgacgc	gcgtttcccc	gtagccggcc	tacggcggtta	ttgcatgtcg	gagctgtcgg	143400
cgctgggtaa	cggtgctggc	ttttgctca	tgccgctgtt	ggaccggcgc	ggtctggacg	143460
aggtgcgcat	gggcacggag	gcgttgctct	ttaagcacgc	cggcgcggcc	tgccgcgcgt	143520
tggagaacgg	taagctcacg	cactgtcccg	acgcctgtct	gctcattctg	gcggcgcaaa	143580
tgagctacgg	cgctcgtctc	ctgggcgagc	atggcgccgc	gctggtgtcg	cacacgctgc	143640
gctttgtgga	ggccaagatg	tctcgtgtc	gcgtgcgcgc	ctttcgccgc	ttctaccacg	143700
aatgctcgca	gaccatgctg	cacgaatacg	tcagaaagaa	cggtggagcgt	ctgttggcca	143760

23109WOPCTSEQ

cgagcgacgg	gctgtatttta	tataacgcct	ttcggcgcac	caccagcata	atctgcgagg	143820
aggaccttga	cggtgactgc	cgccaactgt	tccccgagta	accgggacgc	ggaacgtgac	143880
ggttgtctgag	gggaaaaggca	acagagaagg	tacaaaacca	ccggcgggga	aaataccgag	143940
gcgcccgcct	catcatgttg	ggcgtctcga	gtttggacta	cgacgacgat	gaggagctca	144000
cccggctgct	ggcggttttg	gacgatgagc	ccctcagctc	gtttctcatg	aacacctttt	144060
tgctgcacca	ggagggcttc	cgtaatctgc	cctttacggg	gctgctgctg	tcttacgcct	144120
accgcatctt	cgccaagatg	ctgcggggccc	acggtacgcc	agtagccgag	gactttatga	144180
cgcgctggc	cgcgctggct	cgcgacgagg	gtctgcgcga	cattttgggt	cagcggcacg	144240
ccgccgaagc	ttcgcgcgcc	gagatcgccg	aggccctgga	gcgcgtggcc	gagcgggtgc	144300
acgaccggca	cggcggctcg	gacgactacg	tgtggctcag	ccggttgctg	gatttagcgc	144360
ccaactatcg	gcaggtcgag	ctcttcaggt	tgctggaaaa	ggaatcgcg	ggacagtcgc	144420
gcaactcggg	gtggcatctg	ttgcgtatgg	acacggctct	ggccaccaag	ttctacgagg	144480
ccttcgtcag	cggctgtctg	ccgggcgccc	cggcggcgga	cggttcgggt	ggcggcggct	144540
cgcactacac	gggttcgcgc	gccggcgctc	cgccgggcat	ccagttcggg	atcaaacacg	144600
agggcttagt	caaaaacgctg	gtggaatggt	acgtgatgca	cggacgcgag	ccgggtgcgc	144660
acggcctcgg	tctgctcatc	gacccccagt	cggggctgct	gggcgcttcc	atggacctgt	144720
gcttcggcgt	gctcaagcag	ggtagcggtc	gcaccttgct	ggtggaaccg	tgtgcgcgcg	144780
tctacgagat	caagtgcgcg	tacaaatatt	tgcgcaaaaa	ggaggacccc	tttgtgcaga	144840
acgtgctgcg	gaggcacgac	gcggcgggcc	tggcctcgct	ggtgcagtca	cacccgggtg	144900
cgggcgtgga	gttttcgggt	gaacgcgaga	ccccgtcggc	acgcgagttt	ctgctttcgc	144960
acgacgcggc	gctcttcagg	gccacgctca	agcgcgcgcg	cccgtcgaag	ccgcccgaa	145020
cgctgcgcga	gtacctggcc	gatctgctgt	atctcaataa	ggccgagtg	tcggaagtga	145080
tcgtgtttga	cgccaagcac	ctgagtgcag	acaacagcga	cggggacgcc	acgatcacta	145140
ttaacgcgag	tctcggccta	gccgcggggc	acggcgctgg	cggcggcgct	gatcaccacc	145200
tgccggggcag	cccggggcat	tcgccggccg	cgataccttt	cgaggacgaa	aacacgccc	145260
agctgtctgg	ccggctcaac	gtgtacgagg	tagcgcgctt	ttcactgccg	gcttttgtca	145320
atccgcgtca	ccagtattac	tttcagatgc	tcattcagca	gtacgtgctc	agccaatact	145380
atataaagaa	gcatccggac	ccggagcgga	tcgatttccg	cgacctgcct	accgtctacc	145440
tggtctcggc	catcttccgc	gagcgcgagg	aaagcgaact	gggctgcgag	ttgttgccg	145500
gcggctcgcg	tttccactgc	gaccacatcc	cgctcctgct	catcgtcacg	cccgtgggtc	145560
ttgacctcta	gtttacgcgc	catgccgtct	ctaccgtgct	agaccgttgg	agtcgcgacc	145620
tgtcccgcaa	acgcaaccta	ccgatatggg	tgccgaactc	tgcaaacgaa	tatgttgtga	145680
gttcgggtacc	agcggcggtg	agccccgtga	agatgctctg	ggtcgccagg	tgtctctacg	145740
ctcctacgac	aacatccctc	cgacttcctc	ctcggacgaa	ggggaggacg	atgacgacgg	145800
ggaggatgac	gataacgagg	agcggcaaca	gaagctgcgg	ctctgcggta	gtggctgcgg	145860
gggaaacgac	agtagtagcg	gcagccaccg	cgaggccacc	cacgacggct	ccaagaaaaa	145920
gcgggtgcgc	tcgacgtttc	gcgaggacaa	ggctccgaaa	ccgagcaagc	agtcaaaaaa	145980
gaaaaagaaa	ccctcaaaa	atcaccacca	ctcagtaaac	tccattatgc	aggagacgga	146040
cgacctagac	gaagaggaca	cctcaattta	tctgtccccg	ccccgggtcc	ccccggtcca	146100
ggtggtggct	aagcgactgc	cgcgggcccga	cacaccagg	actccgcgcc	aaaagaagat	146160
ttcacaacgt	ccaccacccc	ccgggacaaa	aaagcccgcc	gcctccttgc	ccttttaact	146220
cataaacttt	cagggtctcg	gtacgattcg	cgagtcggga	atgggacacc	cgtgggtgtt	146280
tctccgtgtg	tatatatttt	tttttttttg	tgtgtgtttg	cgcccccggt	tgtctaattg	146340
agtgtttgaa	acacgtaaat	tagctggtgg	aaagacagat	aaacctttta	taaaaaaaaa	146400
agtatgtgct	cccgaacccac	ggctctgcgtg	tctctttttt	atgtccatgt	ctccaagtct	146460
ggtgcgggtg	gcggcggggt	taagcgtcct	cgaagtcttc	atcatcgtcg	tcgtcctctt	146520
cttcgcggag	gcgacggctt	tccaagctgt	cgtggtgact	gagcacagcg	acttcttcgc	146580
cggaggctgt	ggccagcgcc	tggtacttga	cactgccgct	accgcgtccg	cgaaagtagc	146640
ggacggcgcg	acacgtcgta	aacatggccc	atatgaaaaa	gagcatgccg	aacgaccagc	146700
tgatgccggg	gcgggtattcg	ttgctgagga	aggtatcgta	ctgcacgatg	gggtagatga	146760
ggccgcagag	tccaaagaag	gcgcccagg	ggtagccgaa	ttgcaccttg	acgtattgaa	146820
aaaagacggc	ctcgatcagt	aaaaagtaga	tgatggagat	gatagcgtag	accacgaaga	146880
cggctaacac	catgtggcct	gtacgcacga	aaaagtgtt	tccgaagccg	tagcacaggg	146940
ccatggctac	cacgggtgtg	ttgaaaccaa	gcgctacctc	taccaggttg	acgatgagcg	147000
tgcggaactg	caccgtacct	ttgagcttgg	ggtgcagacg	cgagaagaaa	aagagtgagc	147060
gtttgtagct	gcggtagctg	gtgacctgac	aatggctgaa	aatggctcag	cagaaaaagt	147120
gcacggcgcc	catgaaggcg	atcatgctgg	gcagcgtgaa	tgacatgggt	agtgtgaata	147180
ggtggaacgt	gtccatgctg	agaatgaaga	ggaaggctgt	gaggctgtcg	cccatgtacg	147240
aaatgtcgcg	tgtcgactgg	tttaggctca	tgctttgtc	cttgcgcgat	ctgatcttga	147300
tccagcatac	caggtagtag	atgggtcacgg	ctaaaaagac	gagctgcatg	aacacggcgt	147360
agcacaccaa	ctgcaccgag	tctaagaaaa	gcataggcgt	gtgcaggtgc	attacgttgt	147420
aggccgacat	gttgagcctt	tcaaagtcca	cgacgtgata	gtagacgcag	gggtagccca	147480
ggtgcggaaa	attgctcagc	actagatgca	cgctgacgtt	gacaaaagtc	agcaccatga	147540

23109WOPCTSEQ

aaacgataga	agcgctccat	gtccgtgtat	tcaccttatc	cacgtgagag	ggggccatgg	147600
cgatagcggc	ggcccgtctg	ctcgggaggc	gatgggggag	cgccgatgac	gacaggctcg	147660
cgggtcggtta	aatactacga	tgggagccgc	cgcggtcac	gacgcggtt	gagcacgtcc	147720
gggagggtcg	tgaaaaaaga	ccccgcgggc	cttcgcgact	ctcttctgtc	cgaggatgac	147780
cgctcagccg	ccgctgcacc	accgccacca	cccgtacacc	ctgttcggga	ccagctgtca	147840
tctcagctgg	tacggccttc	tagaggcctc	ggtgcctatc	gtacaatgtc	tgtttttgga	147900
tctgggtggc	ggccgtgccc	agccgcggct	tcacacgttc	gtggtgagcg	gtgaccgtct	147960
accgccggct	gaggtgctgt	ctgtgcatcg	cgccagctac	gctgagctgg	cctcggccgt	148020
gactacggac	gccgatgagc	gtcggcgcg	cctagagcag	cgtagcgccg	tggtggcgcg	148080
cggtgtgcta	gaaggcagcg	cgtaaatccg	cggtgtggcg	cgacacctca	cgccgggtgca	148140
gattcagacg	gacgctagtg	gcgtggagat	tttggaggcc	gcaccggcac	tgggctgga	148200
aaccgcagcg	ctgtcgaacg	cgcttagtct	tttccacgta	gccaagctag	tggtcatcgg	148260
ctcgtatccc	gaagtgcacg	agccgcgtgt	ggtcacgcat	accgcggaac	gcgtctccga	148320
agagtatggc	acccacgcgc	acaaaaaatt	gcgtcgcggt	tactacgcct	acgatttggc	148380
catgtcggtt	cgcgctcgca	ctcacaagta	tggtctggag	cgcgacgacg	aggccgtcct	148440
ggcacgcctc	tttgagggtg	gcgaggtgtg	ttttttgctg	acctgtctgc	gtctggtcac	148500
gcctgtcggg	ttcgtggccg	tggcagtgac	cgacgagcag	tggtgtttat	tgctgcagtc	148560
ggcctggact	cacctttacg	acgtgctttt	ccgtggtttc	gctgggcagc	cgccgctacg	148620
cgactacctg	gggcccggacc	tctttgagac	gggcgccgcc	cggtctttct	tttttcccgg	148680
tttcccggcc	gtgcccgtct	acgcggtcca	cggtctgcac	acgttaatgc	gcgagacggc	148740
gttgagcgcg	gcggctgagc	tgctctcggt	gtgcggcctg	cccagacatc	tgggctcgcc	148800
cggaagctg	gaggtggaac	cctgcgcgct	ctcgtcggc	gtgcccagag	atgagtgga	148860
ggcttctcgg	accgagggcg	gcggcgggcg	cggtgcgtct	aatgccacgg	cttttcgcga	148920
gcgaccggcc	ggcgggcgatc	gtcgtggtct	gttgccggcg	ctgccacgtg	acgacggcga	148980
cggtgaaaac	aacgtcgtgg	aagtcagcag	cagcaccggc	ggtgcgcacc	cgccgagcga	149040
cgacgccact	ttcacctgtg	acgttcgcga	cgccacgcta	catcgagtgc	tcacgtgga	149100
tttggtcgag	cgcggtgctg	ccaagtgtgt	acgcgcgcgc	gacttcaatc	cctacgtgcg	149160
ttatagtcat	cgactccaca	cttatgcggt	ttgtgaaaag	tttattgaga	atctgcgttt	149220
tcgctcgca	cgcgctttct	ggcagatcca	gagctgtctg	ggctacatct	ccgagcacgt	149280
tacgtcagcc	tgcgcttcgg	ccggcctttt	gtgggttctg	tcgcgcggcc	accgcgagtt	149340
ttatgtctac	gacggctatt	cggttcacgg	acccgtctcg	gccgaagtgt	gcgtgaggag	149400
tggtgctgac	tggtattggc	gcaaactttt	tggcggcgac	gatccgggtc	ccacctgtcg	149460
tggtcaagag	agcgcgcccg	gcgtgctgtt	ggtctggggc	gacgagcggt	tgggtgggtcc	149520
cttcaacttc	ttctacggca	acggcgggcg	cggtggtagt	ccgctccacg	gggtggtggg	149580
tggtttcgcg	gcgggacatt	gcgggtggcg	ttgttgcgcg	ggctgcgtcg	tactcaccg	149640
ccattctagc	ggcgggcggtg	gtagtggcgt	gggcgacgag	gaccacgcga	gtggcgggcg	149700
tctagatgcc	gctgccggga	gtggtcataa	cggcggtagt	gatcgggttt	ctccctccac	149760
ggcgcccgcg	gcgttaggtg	gctgtgtctg	cgcagccggt	ggcgactggc	tctcggcgtt	149820
gggtcatgtc	ctggggccggc	tgccggcgct	gttacgggag	cgcgtagagc	tgtccgagct	149880
ggaagccgtg	taccgcgaga	tcctctttcg	tttctgtggc	cgccgcaacg	acgtggactt	149940
ttggttactg	cgcttcacgc	ccggtgaaaa	cgaagtaagg	ccgcacgctg	gggtgattga	150000
ctgcgcgccc	ttccacggcg	tggtggccga	gcaggggccag	atcatcgtag	agtcacgcga	150060
tacggcggtg	gcggccgata	tcggctacgg	cgcttatgtg	gacaaggcct	ttgccatgtc	150120
cacggcttgc	gtggaggtct	ggcgcgagac	gttattgtcg	tcctccaccg	cttccaccac	150180
cgcttgttct	ttctcttccg	ttctctcctc	cgccttgccg	tccgtcactt	cgctcctctt	150240
gggcacggcg	acggtgtctc	ctccgtcttg	ttcttcttct	tcggcgactt	ggctcgagga	150300
gcgcgacgag	tgggtgagct	cgctggcggt	tgacgcgcaa	cacgctgcta	agcgggtggc	150360
ttccgagggc	ctgcgggttt	tccgggtcaa	cgcttaacga	gtcacgtagg	ggaactacgt	150420
gggtaagtga	cgtggatact	agtaaaaaaa	gtgcgtcaaa	gctcttagcg	tgtgacgtgg	150480
atactagtaa	aagggtacgtc	aaagctcact	acgtgttgcg	tgtttttttt	ttttctatga	150540
tatgcgtgtc	tagttcgctt	ctcactcttc	ctctcctcgt	tccagcgcg	gcggcgagctt	150600
ggggggtgag	ggcaaatggt	ggtagtgtgg	gttgagcag	tctagcaggc	ccaggcccac	150660
gggccaaccg	tccacgggtct	tgcgctcggt	cagcttgagg	ctgaacgagt	gtgcctcgtc	150720
ctgaccggta	aggcggaaaa	agaagcggtc	taccagctgc	aggcaggtat	gccgcgtctg	150780
ctggaagagc	acgaaggtag	cgggcacgta	ctgcacaatg	tgcggctctt	tttctcaaa	150840
gagcaggtag	agcgcgctgc	agatcagccg	cctggcgctg	tggtgcagca	gccggccgaa	150900
gctttcgcg	acgttcaccg	cgctccaggt	ctggagcagg	tcgtgcaggc	acttgcgcgt	150960
taagttgcaa	ttttccacgc	acgaaataac	ggtacagagc	gcgaagtgca	gcaggttgct	151020
ggctttgacg	atgccgcagc	ggtgtttgag	ccgcagatcc	gagagcctca	cctgcgtgac	151080
ggcgctcttc	gtctcgagca	aaaacacggc	ggagtagcct	agaaaggccg	aggtgcacag	151140
caactcgctg	cggtactcgg	ccatggagac	cagcagcccg	tgctccgtgt	gcagccacag	151200
ctgtcgccg	cgacactgaa	agtcgagcac	ttgcggtccc	atgatcatca	cattctgtct	151260
agtgaaatcc	gtatggacct	ccagcacgcc	gcggatcatc	agggcctcca	tttcgaaatc	151320

23109WOPCTSEQ

ggccgacacg	ctctgggccc	cgccgctcct	cgtctgccgt	gatcaagcgg	cgcggcgcgg	151380
acctttcaag	tgttcctggg	ccgccgctcg	aggcagttcc	cctttctggc	actccgcccg	151440
ccgcttcgcy	gctcatttgg	cgccgacgcy	ccttctcgcy	gctgcaaatc	agctccacgt	151500
atcggaacaa	ccttgctgcy	tcgtaggcgg	cgccacgat	ctcgccgaag	gagagctgca	151560
ggtaggcctc	gggtacgggg	tccagcgtgc	ccagcgccag	gatgtgacac	agatagggca	151620
gggtcacgcy	ctctaccgtg	taattggagt	agacgatggc	ctcttcggcc	ccttgatgcy	151680
tgaccagacg	ccgtaggcga	aaggtagcga	aatactcgtt	ttcccacaac	tgctgagga	151740
agcgttccag	cgactcgtg	ccgggcacga	actgcgagaa	gaagctgttg	gccaccaggc	151800
ggttgtcttc	caccgccagc	ggacggaagg	gcgcccgcgc	gcgcgccttg	cgacgcgcct	151860
ccaacacggg	caggtaggtg	agttcgcgct	gcgcgcgcgc	caggctcatg	gagtcctcgc	151920
gccgcgaggc	gtagcgcggt	agcaggctgc	gcagttcgcy	cacgcgattc	tcccaggctc	151980
ggttaagcgt	gcgcaggctc	tggatctcgt	ccacctgcga	ctggatctgc	tcctccaggc	152040
acttgataac	ctgcttctta	aacaggctgc	ggatgtcccg	ctcgggcgcc	gccggggccg	152100
gtggcgcgcy	cagcagcccc	acgtggcccc	cgggtcctcc	caccacggcg	ccgcggggtc	152160
ccaccacgcy	gggtccgccc	ggaccacgcy	ggcgtagtag	acggttttgg	tccaccagag	152220
aggggggtcag	gtcctgcaga	aaggactcga	cgtgtccttc	gatgccgatg	cgcgatttgc	152280
tgtccgagac	gttaagcaaa	aacttcataa	tggacttttt	ggcgtcgctg	ccccggctcg	152340
gctgtcccat	catctccacc	agcttcttgc	agttgagctc	gtggcggtcg	gcggtcacca	152400
ctttcacagg	aaaggatttg	agcaactggc	agatcttttg	gtggcggcag	agcccgtcgt	152460
agcgagaat	ctcctcgtgc	aggtgtgcca	ccggcggtgt	gaacagcagc	ttgtcgcgct	152520
cataagccag	cggttcggcc	gccacgtaca	agcggatgtg	cttgccgcgc	agctgcgcct	152580
ccagccgctc	cgagcgccac	ttcttgaaga	cgcgtaacct	gggcgcggtg	gctacgcgca	152640
cggcgcccag	gcgctcgccc	acctgcagca	gcagcgccag	gttagcctgc	agcaggctct	152700
gcgccagcgy	gtgtgtctcg	gtggcccgcgt	gcacggccgc	gcgtacaaat	tgcgcccgcgt	152760
cgcccgccct	gctcggttg	gtcttcacgt	ccagcagcgy	taccagtccc	accgttacgc	152820
accaatccac	gtagagacca	tagtcgtcgt	tatcggcgta	ctgatataaa	atgtcgcgga	152880
gcgcgcccag	cacgcccgtt	tgacgcctct	ggcgcaacga	ggcgctccac	accaacagat	152940
actgtccag	gtcctcttct	tccagcgcg	ggtagggaaa	tagcgccgcg	tgcaacttcc	153000
actcctcggc	cacgcgccc	accgtgatgg	tgtcaaagag	cgttttgcac	actccgtaga	153060
gcagctgctt	gcgcagcacg	cacgggtcgc	gcagcacctg	gtgcatgctt	tgcccgcgac	153120
acgtccccag	aaagccgtgc	agcaaccgca	ggaagctcat	cgtctgcccc	gtggggaaaa	153180
tgctgatgac	ggcctcgta	tccacgcgc	ggccacgcgc	caagtacgac	gacgccttga	153240
tcctcaacct	ctcgtcgccc	gccaagatcg	aacggatcgt	cgacaaggtc	aagtccctct	153300
cgcgcgagcy	ctttgcgccc	gaggattttt	cgttccagtg	gtttcgctcc	atcagtcgcy	153360
ttgaacgaac	gacagataac	aacccctctg	ccgcaactac	cgccgcggca	acgacgaccg	153420
ttcactcctc	cgctcctct	tctgccgccc	ctgccgcttc	gtccgaggcc	ggcggcacgc	153480
gcgtgccctg	cgtcgaccgt	tggcccttct	ttcccttccg	cgcgctgctc	gtcaccggga	153540
cggcgggcgc	cggcaagat	tccagcatcc	agtgctggc	ggccaatcta	gattgcgtga	153600
tcaccgggtac	cacgggtatc	gccgcgcaga	acctcagcgc	gatccctcaac	cgactcgtct	153660
cggcgcaggt	caagaccatc	taccgcgtct	tcggcttcgt	cagcaagcac	gtgccgctgg	153720
ctgacagcgc	cgtagccac	gagacgctgg	aacgctaccg	cggtgtcgag	ccgcacgagg	153780
agaccaccat	ccagcgctg	cagatcaacg	atctgtcgc	ctactggccg	gtcatcgccg	153840
acatcgtgga	caaatgctta	aatatgtggg	agcgcaaggc	cgcttcggcc	tccgcccgcy	153900
ccgcagcgcy	cgcctgcgag	gacctctcgg	agctgtgcga	gagcaatatc	atcgtcatcg	153960
acgagtgcgy	cccttatgctg	cgctacatgc	tgcagggtgt	gggtgttttt	tactactttt	154020
acaacgccct	gggcgacacg	cgactttacc	gcgaacgcgc	cgtgccctgc	atcatctgcy	154080
tcggttcgcy	cacgcagacc	gaggcgctgg	agagccgcta	cgaccactac	acgcaaaaca	154140
agagcggtgc	caagggcggt	gacgtgctct	cggcgctgat	tcagaacgag	gtgctcatca	154200
actactgcga	catcgccgac	aactgggtca	tgtttattca	caacaagcgt	tgaccgacc	154260
tggacttttg	cgacctgctc	aagtacatgg	agttcggtat	cccgtcgaag	gaggagcacg	154320
tggcctacgt	ggatcgcttc	gtgcggccgc	ccagctccat	ccgcaacccc	tcgtacgcgc	154380
ccgagatgac	gcggcttttt	ctctcacacg	tcgaggtgca	ggcttacttc	aagcggtcgc	154440
acgagcagat	ccgcctgagc	gagcgccacc	gtctctttga	tctgcccgct	tactgcgtgg	154500
tcaacaaccg	cgcgtaaccg	gagctctgcy	agctggccga	cccgtggggc	gactcgccgc	154560
agccccgcga	gctctgggtc	cgccagaact	tggcgcgcat	cattaactac	tcgcagtttg	154620
tcgaccacaa	cctctcagc	gagatcacca	aggaggcgct	gcgccccgcg	gccgacgtcg	154680
ttgccaccaa	caactcctcc	gtccaggctc	acggaggggg	aggatctgta	atcggggagca	154740
ccggcggcaa	cgacgagacg	gcgtttttcc	aggacgatga	taccaccact	gcgcccagata	154800
gccgtgagac	gctgctcacc	ttgcgcatta	cctacatcaa	gggcagttcg	gtgggagtcg	154860
actctaaggt	gcgggcctgt	gttatcggtat	accagggcac	ggtcgaacgt	ttcgtggaca	154920
tcttgcaaaa	ggacacgttt	atcgaacgca	cgccctgcga	gcaggcgcc	tacgcctact	154980
cgttagtttc	gggcctgctt	ttctcgcca	tgactactct	ctacgtgtcg	ccctacacga	155040
ccgaggagat	gttgcgtgag	ctggcgcgcy	ttgagctgcc	cgacgtgagt	tcgctctgcy	155100

23109WOPCTSEQ

ccgctgccgc	cgccacggcc	gccgctcccc	cttggagcgg	gggagagaat	ccgataaata	155160
atcacgtcga	cgcggtattct	tctcaggggc	gccagagcgt	gccggtatct	caacggatgg	155220
aacatggcca	agaggagacc	cacgacatcc	cctgcctgtc	caaccacccat	gacgactcgg	155280
acgccatcac	ggacgccgaa	ctcatggatc	acaccagtct	gtacgcggat	cccttttttc	155340
tcaaatagct	caagccacct	agcctggcgc	tgctttcttt	cgaggagacg	gtgcacatgt	155400
acactacctt	ccgcgacatt	tttctcaagc	gctaccagct	catgcagcgt	ctcacgggcg	155460
gtcgtctcgc	cacgttgccg	ctcgttacct	acaatcgccg	taacgtgggtg	ttcaaggcca	155520
actgtcagat	cagctcgcag	accggctcct	tcgtgggcat	gctttcgcgt	gtgtcgccgg	155580
cgcagacgta	cacgctcgag	ggctacacca	gcgacaacgt	gctcagtctg	cccagtgacc	155640
gccaccgcat	ccaccccgag	gtgggtgcagc	gcggcctttc	gcggctgggtg	ctacgcgatg	155700
cgcttggggt	cctctttgtg	ctcgacgtta	acgtttcgcg	cttcgtcgcg	tcggcgcagg	155760
gcaagagtct	gcacgtgtgc	accaccgtgg	actacggcct	cacttcgcgc	acggccatga	155820
ccatcgccaa	gagtcagggc	ctgtcgcctc	agaagggtggc	cgtggacttt	ggggaccatc	155880
ccaagaacct	caagatgagc	cacatctacg	tgcccatgtc	gcgagtcacg	gaccccgacc	155940
acctcatgat	gaacgtttaac	ccgttgcgac	cccttatga	gaagaacacc	gctatcacc	156000
cctatatctg	tcgcgcgctc	aaagacaaac	gcaccacgct	tattttttga	cacaacaccg	156060
tgtaaggaaa	acgtgacttt	attgagcagg	gtaaaaacca	cgtacaagaa	ccacgttgct	156120
tatccccaaa	aaaacacaca	ccgtcaggga	acacatcgcc	tatagatagc	ggcactttac	156180
ataaaaccac	cgtacctgca	tcacgggtggc	tcgatacact	ggaaattcaa	taaaaaccac	156240
cggtgtctcc	tgacgggtact	tatcgggtca	gcgtcttttg	agattttctgt	tcgtaaactt	156300
atccgtttcc	ccggtcccg	gtgtctcttc	gcgaggtcga	cagtcgacgg	gtgggtacgt	156360
caagagaaga	aacccgggtg	ggagcgacgc	cgctcgctgg	tatcaacccc	gcggctgacc	156420
gtcgtccggt	aaaggaacaa	cccgtcgtcg	caagccgggt	tcgaccaaga	gaaaaaaccc	156480
gggtgcgggg	ggagacgggt	cgctcttttg	ttgttcgcgg	acggcggtaca	tgccgcgtgg	156540
gtcagtcgac	ggcgtcgtc	cggtgcgtcg	gtcatcattc	tgcttcacat	atatgggttg	156600
tttgtgtttt	tttttataat	gaatacgcac	tgatctctat	cgtgactgcg	cgtgtggcag	156660
agaggatgcc	ttataacatg	tattttgaaa	aattgccaac	agctataaatt	tctctcatgt	156720
agcagaatag	agaccttttg	tcgtcttttt	gtttgtcatt	acttgttttc	cagggaatta	156780
gagagagggg	accgcgcctc	cggcggcggt	gcccgcggac	cccggcccct	tctcgcgtgc	156840
gcggtgtgac	tggttgagcg	aatgagcagc	taggcttggt	ggtgctccgc	gtgcggggga	156900
gaagacgatt	aacaacaaaa	aataagtggg	agtggccggg	gggtctttgt	ccgcgtgcgc	156960
gcccattccg	cgccgggacc	gagcagaaa	tgatgtgtgt	gtacattgat	tttttccttg	157020
acaggaaaaga	aaaaaaaagag	ttttgttttc	ctatgtgaga	ggagaaaagg	atgtgaggag	157080
atgttcgatg	atcgtatggt	acagttatgc	tgtaagggaag	cttttatcgt	gcgtcctgtt	157140
tttcatttga	tgtatatgac	acaattgaaa	cctatcgata	ggcgtatatc	gaggattcat	157200
caattcttag	aatcgtcgtc	tttttggtca	attggacttt	gcccattgtg	gttgctattc	157260
gtggcctgag	gtcatcgtcg	tccacgcagc	cggtgtctata	gcgtgcgggtg	tgatcattgt	157320
gtcgagccag	agaaaagcgc	cctcgcacga	cgtttgcgga	tcggctcgcg	gggtgtgtga	157380
attcctaaga	acataactcag	ctggctcgtc	ttctttgatg	tggtgtgtgc	gtcggaggtc	157440
tgcttcggtt	tcttttttct	ttttagtcga	tggaactttt	cttcgggtacg	ggttcctgtt	157500
atggaagctt	gtgttttcga	acatgaattc	gaaaaaataa	aaaggcctat	cttcgtttca	157560
aaaaaaggac	agatatcaat	cttccttaact	tatatcatgg	taaattcaga	atcctatggg	157620
gtcttattat	ctctaaga	gtcaacatta	tggtctaact	tgtattttccc	tgacgagata	157680
tatatgatcc	gtactactca	gtactactca	tgaacacaa	tatccttact	tacagtcac	157740
ttcgtgagtt	aatgaagtat	aatatcggtc	atcatcaac	ttatctgcta	tgtaacgtac	157800
ccttttaggt	attttgcgtt	tcttaacgag	tgtaaccgcc	tggtgtgaggc	gaaactctga	157860
gaagtctacc	gagtcgagtt	acaagtcact	aaaacactta	cacgagttat	ctatactaaa	157920
atcactatct	atgttggttg	cttaccta	tattatccta	catgacgaag	ctacctccca	157980
acgtaaggta	gggggagagg	agacagaaca	ataaaaaagta	actaatgttt	cttagaactt	158040
acccgctaag	gacttaccaa	actataattca	ccaaaaaaca	acagctacgt	gtttcatttg	158100
ttttaatcta	ccgaagtaaa	aaaaaaaaga	tgattagcta	tccagaacct	acttacttct	158160
taatgtttta	actaaggatg	cctatgggat	tggaaaaaaa	atcacagcaa	cttgctacta	158220
atcagttgac	agcgaagaga	ctcataacaa	agattttctgg	gtaatacggg	tataataatg	158280
cttatggact	aaaggatact	tggaaaaaaa	gaacgggcta	tgactataga	gattcgtcga	158340
gatatcaaac	ttcaaatagg	cggtatcat	tcattggtgt	ggtgactata	tcgtggagaa	158400
aaaatgtgat	cggttagtag	ctagggtgaga	cttacagcta	tccatccgtc	tagtttttcg	158460
ttgtaatgat	gatagtacgt	ctatgggtgg	gatcgatgtt	gggttaacaat	ttgttcgttt	158520
aaaggcttaa	tgtacttatg	ctacatgatg	tattattctt	tgattcatcg	ttcctcctaa	158580
gggggtgtat	gtatgtatgt	actagtcgta	tagtgttcct	aacatcatga	ctattcagac	158640
tatggcttca	tctatcgtgt	ctaaagtcca	cttattctac	tattactata	tatatgcact	158700
actatgtaac	taggatattg	tcctataagg	tgcttcttat	cacggtggct	tgtttatcgc	158760
ttggcggtta	cgagcaagag	ttcatcacgg	accagcggtg	aggcagggca	cacgcgggtc	158820
ggcggcgatg	atgtcccccg	cgaaggggac	aacgaaaaca	agaggccgcc	ggccgcggcc	158880

23109WOPCTSEQ

acggatgCGT	agcggTTaca	caatgTTtgg	ttgagcgttt	tgTTTTcatcg	tcgtggtggt	158940
tttgttGttc	tctgtatata	tcgtgtgggtg	gcttttatcgt	catcattatt	atcatcattc	159000
ttgtttccat	catcacgatg	agttttctcc	gttttctctt	cctccagtgg	tagtcgtgta	159060
tcatcatcaa	tcatcgtagt	gacgtcggtt	ctgctgctgc	tcttgcttct	atggcgggtat	159120
ttctcttcct	ccccctaac	cccatattaa	ctcgtgagtg	tgatggttag	agtggctgct	159180
tgTTTTTTTT	ttcttttctc	tttggaacaa	caaaagagga	taaagatggt	cggtgaatgt	159240
attattatta	tcatcattat	gatacggtcg	cggtcttctt	ctccgatgac	gaaacctgCG	159300
cacatcgaag	aaaagacgag	cgCGcgaacc	gatagccgtc	cgctctgggac	gaaggagaag	159360
atgatgggga	gaggaggaga	gccccagaag	ccagagcgag	aagggagacg	acagacatac	159420
gtcgtcaccg	tcctctggag	gaggcacggc	ggcgtggttt	gttgTTtgga	tgcttgatta	159480
tatctgtttc	tatggggtag	attattatca	ataggcttgg	ttttcaaagg	tcagcctgtg	159540
tattgtcgtg	tctttttttt	tcgttctcat	gatcgcgag	accacacaga	cgTgcgcgtc	159600
tcccaatggc	taggcgttct	ttttaggtag	taattttttg	atcttttttt	tttcttaaca	159660
agcttgGcct	gatttctttt	atctatgatc	gattcttctt	tttctcgggg	gttgcatctt	159720
ccgtgaaagt	aaagtgcac	tactctaagt	ggtaaccata	ttatctgttg	attaggagaa	159780
aaaataattt	tttcgcacga	aatcgatcct	aagtgaggtg	atttacttgc	tatcacacga	159840
aatgattatc	ttttgctgct	aacgtactga	attttttaac	agaattgctt	ctccgtaact	159900
atttccgcag	attcagacag	attgtcaaaa	aagaatacgg	cacagaaaata	gtgggtctgt	159960
ggcttttggg	tcgtgtacat	tcgcgtttgc	gtgtcgagat	ttctacggta	tgtttattct	160020
tcctgcgatg	atgtagggct	cttggtgtaa	gtaggatttc	gagtatctct	cttagagcga	160080
acaaaataat	caaaaaacaa	cagctaggaa	atcgagggtt	actctacgat	aaagtgtctc	160140
tacaaagtga	agaatgttac	gttgTgggtg	aataataaga	ctcgcgtgat	cgatgagtga	160200
tcgagagcgg	ctcgaacctt	ctttaagagc	tttgTTtagt	gcaactttaa	attacaagga	160260
gtagaaaagct	gaaatgaatc	tatgaagggtg	ctattctttg	aatatcttac	tttgtagcgt	160320
tcacattcgt	tattttggata	gagagttgtc	tagagaaaaat	ctgtgattct	ctatgagtgt	160380
tatttttatt	atcctttttg	ggactacgat	ttttcttctt	gttctacata	ccactactac	160440
tcgtaatcac	atacatggac	gaaaaaaaaa	ttcgtcaggc	agtagatacc	agatttctccg	160500
acgttacggc	gtcttttttt	tcttttgaga	gagtatctgc	tgagattgtc	cgTgggtgat	160560
ctagtCGcta	tttttgTtgt	tactagtagt	tttgcacaca	gtttattcag	tatagtTTTT	160620
cttcttgcca	tgatcaatta	agccccacc	cttttttttt	agagaggagg	aatttctgtc	160680
tgatctccag	ccggagacaa	cggcgggtgt	ggtggtggcg	ggagagactt	caaggcaatg	160740
aaaaaaaaaa	tttcgttttg	ccatcaagtg	gtgacgataa	cccgtcagat	tgataattgg	160800
ttcctacaga	aactattcta	accgcggaag	aaagaaattg	aaaaaaaaaa	ttgacaaaaa	160860
catcataaca	taaaggacca	cctacctggg	acgcgcagtt	gggcggcgga	ctgggacggc	160920
atgctgcggc	gatgctgtcg	gtgatggtct	cttcctctct	ggctctgatc	gtcttttttc	160980
taggcgcttc	cgaggaggcg	aagccggcga	cgacgcagat	aaagaataca	aagccgcagt	161040
gtcgtccaga	ggattacgcg	accagattgc	aagatctccg	cgTcaccttt	catcgagtaa	161100
aacctacgtt	ggtaggtcac	gtaggtacgg	tttattgcga	cggtctttct	tttccgcgtg	161160
tcgggtgacg	tagttttcct	cttgtagcaa	ctgtaggacg	actactccgt	gtgggtcgac	161220
ggtacggtgg	tcaaaggctg	ttggggatgc	agcgtcatgg	actggttggt	gaggcggtat	161280
ctggagatcg	tgtttccgcg	aggcgaccac	gtctatcccg	gactcaagac	ggaattgcat	161340
agtatgcgct	cgacgctaga	atccatctac	aaagacatgc	ggcaatgtgt	aagtgtctct	161400
gtggcgggcg	tgtccgcaca	gaggtaaaca	ctgtttcata	gcacgctgtt	ttacttttgt	161460
cgggtctcca	gactctgtta	ggttgcggag	ataaagtcgt	gattagtcgg	ctgtctcagc	161520
aggcggaag	gaaatcggat	aacggcacgc	ggaaaggctc	cagcgagttg	gacacgttgt	161580
ttagccgtct	cgaagagtat	ctgcactcga	gaaagtagcg	ttgcgatttg	cagtccgctc	161640
cggTgtcggt	cacccagtta	ctttaataaa	cgtactgttt	aaccacgttg	cgTcgtagcg	161700
ttgtttgtgg	gtgttgctag	gcgggctgga	aagatgatgt	ataaaatagag	tctgcgacgg	161760
ggttcggcgc	tctgccggct	gcggcgccac	tcgctccacg	gcctccgacg	agcgttgcg	161820
tcgcgctttg	cgccgcccgc	tcatggatct	ccctactacc	gtcgtgcgaa	aatactggac	161880
ttttgcgaat	cctaatacga	tcctgcatca	aagcgtcaat	cagactttcg	acgtgcgcca	161940
gttcgtcttc	gataccgcgc	gtctggtcaa	ctgcgtggac	ggcgtatggc	aggtgctgca	162000
cctcaacaag	ggctggctct	gcgctaccat	tatgcagcac	ggcgaggctt	cggccggcgc	162060
caagacgcag	cagggcttca	tgtctattga	cattacgggc	gacggggagc	tgaggagca	162120
cctctttgta	cgcggcggta	tcgtcttcaa	caaatccgtc	tcctcggtgg	tgggctccag	162180
cggacccaat	gagagcgcgc	tgctcaccat	aacggttaatt	aacggttaatt	tgcaagtgcg	162240
ttactgtcgg	cattacctga	aaaaccacgg	cgaatcctcc	agcggaggcg	gtgggtgcgg	162300
cgccgcgtct	accgcttccg	ccgtctgcgt	gtcctcgctg	ggtggcagcg	gcgggactcg	162360
cgacggccct	tctgcggagg	aacagcaacg	gcgaaggcag	gaacagcgtc	acgaagaacg	162420
gcgcaaaaag	tcgtcctcgt	ctgccggtgg	tggTggaggc	ggcggcgctg	gtggTggcgg	162480
tggcggcggc	gggagcggcg	gtcagcactc	ctcggaactcc	gccaacggac	tgctgcggga	162540
tccccggttg	atgaaccggc	agaaggagcg	cgggcgccct	ccctcctccg	agaacgcagg	162600
tgagtccccg	ccctcctcgc	gtcacggtgc	tttccgagtg	gactcgtgag	cctcccgtag	162660

23109WOPCTSEQ

cgacgagcg	agcaggcgag	cggtgttggt	gcgctgggtg	ttgtgtggat	gataacccatg	162720
tgcttttttcg	tgcgctatgt	gtcgtcccg	ctgtaggctc	tcctcccctc	cgaggagcga	162780
agagacaaaa	gaccaccgca	cagcacgaag	gccatggcgg	cgccggcaag	aacgagacgg	162840
agcagcagtc	cggtggtgct	ggcggtgggtg	gtggcgccgg	cagcgccgc	atgtcgctgc	162900
cgctggacac	gtctgaagcg	gtggcctttc	tcaattactc	gtcctcatcc	tccgcggtct	162960
cttcttcctc	caacaaccac	caccaccatc	atcaccacca	taacgccgtg	acggacgtgg	163020
ccgccggcac	cgacggtgcg	ttacttctac	ccattgagcg	cggagcggtg	gtttcgctgc	163080
cgctcgcgac	gtcgccgtcg	tcacttcttt	cgctccctcg	accagcagc	gcccacagcg	163140
cgggcgagac	ggtgcaggag	tccgaggcgg	cggcgacggc	ggcggctgcg	gggttaatga	163200
tgatgaggag	gatgaggagg	gctccggctg	aggcgccgga	ggcaccaccg	cagtcggagg	163260
aggagaatga	ttccaccact	ccagtctcta	actgccgtgt	tcctccgaat	tcgcaggaat	163320
ccgcggcgcc	tcagcctcct	cgcagtccgc	gttttgatga	cattatacag	tcattgacca	163380
aaatgctcaa	tgattgtaag	gagaaaaagt	tgtgcgatct	ccccctggtt	tccagcagac	163440
tcttgccaga	gacgtcgggc	gggactgtcg	tcgtcaacca	cagcagcgtc	gcgaggaccg	163500
ccgcagctgt	ctccgcagcc	ggcgttgccc	ccccagcagc	cgcattgtccg	ccactcgtca	163560
ccaccggtgt	tgtaccctca	ggttccgtcg	ccggtgtcgc	gcccgttgcc	gccgcaatcg	163620
aaacaccagc	tgctcctccc	cggcccggtg	gtgaaatcaa	gccctacgtg	gtaaaccccg	163680
ttgtcgccac	cgccgcggct	gccagtaact	cttcctcgtc	ttcttcggct	ccactgccgc	163740
cgccgccacc	accgtcgggc	ggacgtcggg	gtcggggccg	gaacaatact	cgaggaggcg	163800
cgggtggttg	cgggtgtaga	aacagccggc	ggcaggctgc	atcgtcgtcg	tcctcctcct	163860
ctcggagatc	gcgacggaga	aacaaccgcc	acgaggacga	ggaggacaac	gacctctgc	163920
tccggttgct	gcaagttgcc	ggcaaccggc	gccggcgagg	gccctcgttc	ctcgaggacg	163980
gactcgaat	tatcgatccc	agcgaggagg	ctgcgatcgc	cgccgcctcg	atcgcgccgt	164040
ttttcgacga	ttaaaaaac	gagccgagac	cggaaaaaat	atgaaacagg	acgcgcttg	164100
acatttgggt	ttccaccctt	tttggtgtgt	gtctatatat	attggtcact	gatttttttt	164160
acaataaaga	gatagacatc	acagttcacc	acctgtctc	cccgtgtgt	ctattatcat	164220
caatcaccca	cagagtcgcc	agtccatggt	cttcggtaa	tgctgttcca	gatacgcgtt	164280
ggccagtata	aaatggtcgt	tgcccacgaa	ggcgcggtg	gtgttgcgcg	gcgacgggtg	164340
gcaggacttg	agtaccaagt	gccgccgtcg	gtcgatcagg	tactcgagg	tgtgcgcgtc	164400
ggcgccccac	agcatgaaca	ccagatgctc	ccggcgctct	gacagcctcc	ggatcacatg	164460
gttactcagc	gtctgccagc	ctaagtgcg	gtgagatcca	ggctgtccgt	gcaccacggt	164520
gaacacgggtg	ttgagcagca	gcacgccgcg	tcgcgccagg	gcgtccaggc	aacccgaggc	164580
cggacgctga	aacccgtcca	ccgtacgcgc	cagtttcgca	aacacggtgt	tgaggaggag	164640
cggcgccggt	cggcccccca	gcgtgccgaa	ggccaggccg	ctggcgctgc	cgctgcagta	164700
cgggtccttg	cccacgatca	ccacgcgcac	ctgctcgggc	ggacacagat	agctccagcg	164760
gtgtacgtgc	tcgggtgccc	ggtacaccat	ctcgagttgc	cgcgccctcc	ccaccgccgc	164820
caccgtgtcg	cgcagcagca	ccgtgtcgtg	gtcgggcaag	ctgaggaagc	ggatccagtc	164880
ggcgctcaga	caaaacacgc	gagcctgtc	gtcgggggtt	aacagagagc	ctttattatc	164940
agcaatgtta	cggagcatcc	actgcttgag	ggccatagcg	cgagtgcagg	ggcagggtga	165000
cgcgctctg	cttcagctcg	ggcggcagtc	cggcgtagta	tttatctagg	tgccgtagta	165060
gcggcggtg	cagctgggtg	gcaggcaga	attccttcac	tgctgtgtac	aggccgtaaa	165120
agagtgtgat	gccctcgggc	gcggcagcgg	tgctcacggg	cagacgcacg	gcgcggttg	165180
tacgcgtgaa	ttcgttgctg	atggccacca	ccacgttaaa	gagagacggt	ggcaccagct	165240
cgaagcctga	cagtggttcc	gtgaagatgc	tcgcgccgta	tgacagtgcg	gtgaggtcgt	165300
agccgcggca	caggctcgcc	acgcacgtgt	acacggccgg	cgagccatcg	ccgcactcgc	165360
tgtagccgcg	catcacctgc	atccagcgcg	gcgtgtgtgc	cgagctcaac	agcgtcagca	165420
gggcccga	ttgatccgga	ttgtgtgaca	gcagggccag	agtgtccagg	aaagcatcgt	165480
ccaacagcac	ggagtggcg	gcctccggcg	taacgggacg	gtaacgaata	agttgcgata	165540
gcgggccatc	gcgtctggtg	acattcacca	acgggcgcag	ccaactttca	tacttgtcac	165600
cctgaaacac	ctcacccaac	aggcatcgac	gcgttagttc	ggggcactcc	gcggggactt	165660
tctcgccggc	ggtaggagcg	acgctgacgg	cgactgagga	aacaatgggc	agcagaaggc	165720
aacaccacag	cagtaccacc	ggtccaggtg	agaaagagaa	gccgcaatcc	ggcgccggc	165780
acatcaagtc	tgccggcacga	tgagagtgtg	acggtaagga	gccagtggc	gccgaaagt	165840
ggcgctcagg	tcttcgatcc	ctaaaacgtt	atatattgca	tccagcaggt	gagccaggct	165900
aaacggattc	acgtaccagg	tttggttacc	cgcgacgatg	acggccagac	cgtgggcgt	165960
acagtggag	aggttcctgg	gtacgaagtg	aactgagtcg	atgtcgcgcc	acggggggaa	166020
tgagacagac	gactggcgca	cgctgtaatc	acaactgtga	ttgacgtgta	gcgtgtaatt	166080
tcggttgac	tcagcctcga	agtagagggg	gaaccacagt	tcgtcgtact	cgctcgtcgc	166140
ctccagttct	ggctcttctt	catccaccgc	aatgtctacg	ctgctctgag	attcctcttc	166200
gtacaggatg	attgacaggt	tatggctaca	caggtcctgg	gcgggaggac	gcgtgggagc	166260
gcgggtgggtg	gtaatgtttt	ccagatcgtc	aaaagtcgga	gtgtagtctg	acgccgtgac	166320
gacaccgctcg	acggagatgg	tagaagttgc	ggccggtgtc	acggtggtga	gtatggatac	166380
agaaggggag	ggggaagtag	cgttcgtacc	gatgggtgtg	gtattattat	tccttgtgtt	166440

23109WOPCTSEQ

tcttgttcca	gaaaccgttg	acgttgagat	gggaatcgac	gtggtgctgg	acgtcagatt	166500
gctgaccgag	gaaaccgtgg	tgggagtggt	gacggtgtta	ctcgtggttg	aagtgcagtt	166560
aggggaggtg	gtagtgttac	cgggtggtgg	gacggtagtg	tttgtcgtgg	cggcggcagc	166620
ggtggtagctg	gtaacgggtg	tcgctgttgg	ttccaccgct	tcacacagta	agcaaaaagca	166680
cagggccggg	aaaagcaacc	agccccgcca	tcgcccgcgc	cgcttcatga	ggtgggcagg	166740
cgaaaagctgg	tgaattcggt	gtacagcggc	aagtggggcg	ccgcgatcga	aggggtacgtc	166800
aacaagctga	cgttgatatt	aaatacgtct	ggctgctttt	ctacgatgga	agcgcacagg	166860
gttacggcgt	caaacaggtc	tttcttgggt	gcgcccagga	cccacatctg	gtatacaccc	166920
gtctcgtggt	acgaagtaga	gcgcggcacc	accggacgga	tgcagtccag	aacgcggttg	166980
ggatcctggt	gaaagaattt	gaacgtgggt	acggcctgtg	gcgtgtgcgg	catcgtctgc	167040
gtgatgagct	gctggcccg	taacacgggt	acgttgtgca	acttgagcag	ggcactcttg	167100
agggcctgga	aagcgttgcc	gcacgaggcg	ctgatctgca	gctgcacggc	cgtggagtcg	167160
tgcagccgca	tgagacgtga	tacctcttcg	aagacgtact	tgtatttgct	ggcaaaaagt	167220
ggcgcgtacc	gacagtcggc	cggcaaaatg	taggtggcgt	taccgccgtt	ggtggccacg	167280
gcgggcgcag	cggccgcgga	ggccggcgta	aacagcgtca	gcggccgggtg	gtggctggta	167340
aggtcgatca	tgggcggcgt	ggtgaccgtg	gcggtggcgg	gcatgacggg	gtttgcggcg	167400
acgggcactc	cggccacagc	ggcggccgcg	gcggccacgg	cggcacttgc	cgagcccaca	167460
cccgcgggca	gtcctccgcc	acccatgacg	ccgcccggga	gagcgtcgcc	cagacagact	167520
tccgcagtg	cgggcgcgct	ctcagcgggt	agtacggttt	gccgatcgac	ctcgcgacga	167580
aagctgtgta	ggaactcact	gtgatccatg	gccgcagggc	ccgagatccc	gggattctgc	167640
gggtgctgac	cgagtgccgg	gcgagttata	tggaaagacga	ttagcttgga	gcggagtttt	167700
gcgtccctag	ctgacctgcg	gatcagcgac	gtgccatagg	gatagactgt	gagcggcgcc	167760
cgcaacggcg	gggtcggccg	ccgctcgtcg	tcacggggcg	gcgcgaggga	ggaggagggtg	167820
gtgggtacga	tcttgacgtg	gttgacgtcc	tgcccgtccg	ggggaaatacg	caaaaaaccc	167880
cgctcggggc	ctaccacgat	ggtgcatggt	gtctttctct	tgttggccgg	ggccagggac	167940
ttgcagatgc	gtgtggagcc	gtagacgatc	tggacgtggt	cctgggagaa	catgaccatc	168000
gccgccaacg	ctcagcgggg	ggacgtgttg	ggaacacaga	ggctgaggga	aaactccgta	168060
gaagtcagcg	aaataaaagac	aacacagcag	ccactcctct	cgtctcgggc	cctaccactg	168120
cttgaagtag	ggcaccgggt	gtttcttttc	ctcaacgggc	tcctccagtc	tcttatagga	168180
ccagtcgccg	cggcgcgcca	gcatgtaggt	cacgtacaaa	agaataatca	ccatgaacac	168240
caggaaaagcc	agcacgccgt	aggccagcag	ccggtcctcg	aacagcgggt	cgctcttgat	168300
aaacacgtga	ttggtggtaa	aacttcggcc	cgcaatctga	acgtggagac	gcacgacagt	168360
atacgtgccc	ttgaggtaga	agacaaaact	gcgtaaccgt	tgtccgttat	acgtcacgtt	168420
actaatattc	cacggcggaa	tgagctgggt	gccctgatgc	agatgcacgg	tgctgttggg	168480
gtgatagagg	ctgctaccgt	tgagcaagca	gtgttcgtgt	tcctgaagca	gcacgcggac	168540
ccgcatcgtg	gtggcggttc	ggcagatccc	gtacacggcg	tagatgggat	aggtgaaaag	168600
gtcccaagtg	gcgttgtgat	ggcggcccca	gctgaagaaa	gagcacgtgt	actcagtggt	168660
ctctgcgcg	ctgagtcctg	agataagcag	ctcttgagca	gtagcgttgt	aggagagatg	168720
tagttttcct	gtggataaaa	ttcataagtt	gtttattttg	ttggcagggt	ggcggggggg	168780
gaaaaggggg	tgaacagaaa	ggtaggtgct	acttaccttc	attatcgggg	gggaaggcgc	168840
taagataccc	cacctgagtg	aagggaccct	tgcagtctgt	ccgtgcataa	caagtaactg	168900
ataaaatgtc	tggatttttg	gtgttattca	acaggataac	tttgacgggt	gcgttttagag	168960
acacttggtc	gtggctgtag	ctggcttcgc	aattcacagt	atacaggtgc	ccctctttct	169020
gcgtcgtggc	tatcacggaa	gtggaggcgg	acgaggtaga	ggtttgtacc	gtggtgtgta	169080
cagcagaagt	gacgttgtta	gaggtactta	ttgacgtagt	agacgtgacg	gtggtattac	169140
taggggaagt	gacggcgctt	gtggtgctac	ttttcacccc	cgggtgcatg	tcgcccaga	169200
gcgcaactac	gagcgcgatc	gccagtacgg	aacacatggt	gccgtgtgac	gagacggcgt	169260
gtggacgagc	tatatgtggc	aggaggtcgc	gtcacctctt	gtgacgccta	aacgtccagc	169320
tccagataaa	agaggcggtta	ataatgaaga	ccacaaaaac	cacttgctgc	agtatgacaa	169380
tcataaaagg	tcgggtgattg	ctacgcctaa	agtacgcggg	attatccacc	agttcatcct	169440
gctgaacaaa	gtggatgatt	gacgtatttg	tgttactatc	cgtgttgttg	accatggatt	169500
tgactaagaa	agtcttgccg	ccaaaagtcc	cgtagagacc	ccagcagggt	acgtgtctat	169560
tcacataagt	tcccggtgcc	cccgtagca	tgtatttcag	ttggtgggta	taattttttc	169620
tgctcgttat	catgtcattg	ctgtagttag	ccttgctggt	gagaaaagcg	gttttcaacg	169680
gggcacttat	catcatccct	gaggccaaaa	agggcgaaat	gcaagctgta	gtgttacaaa	169740
aaatagctca	gttagtgtca	ttgtattgat	aaatgtaagc	catgcttact	tcaggctcat	169800
accaccgat	tccaatcgcg	gccgccatcg	ttaccacgtc	ccatcttccc	agacttacca	169860
ccgccaccac	taacagcgtc	acccccgcac	ggtacatagt	tacctctctg	acgtcgccgg	169920
ctgtcaatga	cgtgcctgcg	tcagtggcta	tgatttatag	cttttgggcc	caaccgcaac	169980
ggatctgtcg	taatctacct	tccacagggc	cgccgcgacg	atgctgaacg	acaggatcag	170040
acagacggcg	tacaaaagtc	ctaggtcggc	gtcgcagcgg	caggtgcgga	tgtctcgag	170100
ggtgggtaga	tgggcgatgc	acaactcttt	ctccccgcgc	ccgtacatcc	catcttgat	170160
cagcagccgt	agcgtggcat	tgatgggtcag	cggggtaacc	aaagaaatca	catagggatg	170220

23109WOPCTSEQ

tgtacaggaa	gtgcagtgac	gggtatccgt	gagatgtaag	tcaccaccct	cctcaccgtc	170280
atcatgaaa	accaggactc	gggtgagacg	acccgatgaa	tactggatct	cccaccacag	170340
tctttgggtcc	aacaccgaga	gggcgcgaaga	gattctaagt	ctccctgggt	tgggggagca	170400
gatgtaagtc	ccgtatgtgc	ctctcgccat	cagggccata	cacatgaggg	ggagaaggac	170460
aattatccgg	gaccacccgc	acccccacat	cacgagacca	gagacggaga	tgtataaaaa	170520
aagctacttt	tattaaacag	cattctcacc	acacgttaat	actgtcacgg	ggaatcacta	170580
tgtacaagag	tccatgtctc	tctttccagt	ttttcactta	ctgagacttg	ttcctcaggt	170640
cctggatggc	tgctcgtatg	gccaggctca	gggtgtccag	gtcttcggga	ggggtctcgg	170700
tgggctgctc	aaactgcccc	acggcgtagg	cttctcgggc	cgtctcgtag	ataggcagca	170760
tgaacccacc	ctggttggtg	gagaagatgc	gcaccatgac	ctgtttggga	aacttttgca	170820
tcaggggcag	gcacaggttg	agagcgccca	acagggtccac	gggggtggca	gcgtggatga	170880
tcatgttgcg	gtaatcgag	gaacgggggc	ataattggtg	ggtgtgcaat	tctttgaggc	170940
tccacgcggc	cttgacgcct	tcgttacaag	catcggctgt	gcgctgcgcc	acttcgggtg	171000
gatgtgtcac	gggcatggtg	tgctccatga	ggaaggaggt	ggagagggcc	aggttgaca	171060
tggtgcccag	gcgacaccgc	accgcatcca	cctcactctt	cacctcatga	ttgcgggtgt	171120
agataatctg	gatgcccttg	ttgttcacct	gcatggtttt	gcaggctttg	atggcctcat	171180
ctaacacctg	gtgcatactg	ggaatcgtga	agggcaggtt	cttgtactca	agagagcgat	171240
tgggtgtgcg	gaacatgcgg	ctcacctcgt	caatcttgac	gcgaccccg	cgagtctgca	171300
cgttgggtgt	gcagaagggg	gtgttcttat	ctttcatgat	attgcgaccc	ttctcgttgt	171360
ccaactcgga	gatgcgtttg	ctcttcttct	tgcggggctc	ggtgctcgcc	ccgccgtgc	171420
tctgatggcc	gcagctcagc	agagaggagg	aggccgcgcc	acaaaaaccg	ccgcgcccac	171480
ggtggctcga	ggtcacggat	gctcctccgc	cactgctgca	tttcatctcc	tcggactcac	171540
tctccgagtc	cgaagccgaa	ctgcaggagg	aggaagacga	agaggaaacta	tcttcatcgg	171600
gccggcccaa	gggatcgagg	agaggagggt	ggttcatctg	ggagagcggg	tgcgtagggag	171660
aggtcactcg	cggcgtgccc	ctgccggtgg	aagggaaga	cgcggtagca	ccgcgggttt	171720
cgacttcttc	accctgttct	tcctcgctat	cacagatcac	gatacagccg	gcggtatcga	171780
taatcttggt	gcggtactgg	atggtaaagt	cgggctcggg	cttgatgtct	tcctgtttga	171840
tgagggggcag	catgataggc	gcgggaggca	cgggcgggtt	aataatcacc	ttgaaaggac	171900
gcgtgggttt	gcgcgggttc	ttacgcgggc	tgagctcggg	agtagcggat	gccccgggga	171960
gaggagtggt	agtaaccgcg	acgctggtgg	gggtcggctt	gttaagaggg	gcgctgctaa	172020
cgctgcaaga	gtgggtttgc	agcgtggggc	cggtgctact	ggaatcgata	ccggcatgat	172080
tgacagcctg	ggcgaggatg	tcacctgatg	gtgataagaa	gacacgggag	acttagtacg	172140
gtttcacagc	cgtagacacg	ttattgagta	ggattacaga	gtataacata	gagtataata	172200
tagagtatac	aatagtgcag	tgggatccat	aacagtaact	gatataatata	tacaatagtt	172260
tactggtcag	ccttgcttct	agtcaccata	gggtgggtgc	tcttgccctc	agaggcgggtg	172320
ggttcctcag	caccatcctc	ctcttcctct	ggggcaactt	cctctatctc	agacactggc	172380
tcagacttga	cagacacagt	gtcctcccg	tcctcctgag	caccctcctc	ctcttcctca	172440
tcactctgct	cactttcttc	ctgatcactg	ttctcagcca	caattactga	ggacagaggg	172500
atagtcggcg	gtacagggga	ctctgggggt	gacaccagag	aatcagagga	gctgacacca	172560
gcggtggcca	aagtgtaggc	tacaatagcc	tcttcctcat	ctgactcctc	ggcgatggcc	172620
cgtaggtcat	ccacactagg	agagcagact	ctcagaggat	cgccccccag	aatgtactgg	172680
gcaaagacct	tcatgcagat	ctcctcaatg	cggcgttca	ttacactgat	aacctcaggc	172740
ttggttatca	gaggccgctt	ggccagcatc	acactagtct	cctctaagac	atagcagcac	172800
agcaccgagc	agaactcact	taagagagag	atgccccgct	acatggtcat	catacaagcg	172860
tcactagtga	ccttgctactc	attacacatt	gtttccacac	atgtagttag	gatataccata	172920
aatatgtgat	caatgtgcgt	gagcaccttg	tctctctcct	catccaaaat	cttaaatatt	172980
ttctgggcat	aagccataat	ctcatcaggg	gagcactgag	gcaagtctctg	cagtgcggcc	173040
atggcctgac	tgcagccatt	ggtggtctta	gggaaggctg	agttcttggt	aaagaactct	173100
atattcctgt	agcacatata	catcatcttt	ctcctaagtt	catccttttt	agcacgggcc	173160
ttagactgca	gtgcaccccc	caacttgta	tgctcgcctt	tgctcacatc	atgcagctcc	173220
ttaatacaag	ccatccacat	ctccccgcta	gcctcaggta	caatgtagtt	ctcatacatg	173280
ctctgcatag	ttagcccaat	acacttcac	tcctcgaaag	gctcatgaac	cttatctaag	173340
atatctaagg	cattctgcaa	acatcctccc	atcatattaa	aggcgccagt	gaatttctct	173400
tccgtctggg	tatatTTTTT	cagcatgtgc	tccttgattc	tatgccgcac	catgtccact	173460
gcaaccttaa	tctgtttgac	tgtagaggag	gataacaaca	catataagta	tccgtcctcc	173520
tgactcattt	atcgctatct	cgatgccccg	ctcacatgca	agagttaatc	tttactctat	173580
ctgacataca	caagtaaatc	cacgtcccat	gcagggttagt	atacatcaca	tacatgtcaa	173640
cagacttacc	gagttctgcc	aggacatctt	tctcgggggt	ctcgttgcaa	tcctcgggtca	173700
cttgttcaaa	agttttgagg	gattcttcgg	ccaactctgg	aaacagcggg	tctcccagac	173760
tcagctgact	gttaacctcc	ttcctcaaca	tagtctgcag	gaacgtcgtg	gccttggtca	173820
cggtgtctc	gggcctaaac	acatgagaaa	tagagtcata	agcacatggg	tcacatacag	173880
gagatagtga	tataacatta	atacaatttt	attaaaaaaa	aaggggggggc	acaaaacccg	173940
acacgtaccg	tggcaccttg	gaggaagggc	cctcgtcagg	attatcaggg	tccatctttc	174000

23109WOPCTSEQ

tcttggcaga	ggactcttcc	ggttttagaa	gctccacatc	gaagacgaga	gtggcatgtg	174060
gtgggatgat	gcctgggtgc	ccagtggcac	cataggcata	atctggagat	atagtcagtt	174120
tggctctctg	acccacactc	atctgggcaa	cccccttctc	ccagcctcgg	atcacctcct	174180
gcttgccctag	cataaaactta	aagggcctgt	ttctgtcccg	ggaggaatcg	actttctttc	174240
catcttcaag	catcccgtgt	tagtgcacca	cacaggctctg	gccgcgcttg	gggaagggtgc	174300
gcccgtctcc	tggggagatg	gtttccacct	gcactcccat	cgtgtcaagg	acggtgactg	174360
cagaaaagac	ccatggaaaag	gaacagtctg	ttagtctgtc	agctattatg	tctgggtggcg	174420
cgcgcgag	caacgagtac	tgctcagact	acactgcctc	ccaccgtaa	cagcaccgca	174480
acgggagtta	cctctgactc	ttatcagaac	acaacaactc	agctgcctgc	atcttcttct	174540
gccgctgcct	taagtcttcc	aaatgctca	gcggtgcaag	cccgtctccc	gagctcattt	174600
tcagacacat	accctaccgc	cacggccttg	tgccgcacac	tggtgggtgt	gggcatcgtg	174660
ctgtgcctaa	gtctggcctc	cactgttagg	agcaaggagc	tgccgagcga	ccatgagtcg	174720
ctggaggcat	gggagcaggg	ctcggatgta	gaagctccgc	cgctaccgga	gaagagccca	174780
tgtccggaac	acgtacccga	gattcgcgtg	gagatcccac	gttatgttta	ataaaaaactg	174840
cgggcaactgg	ggacgggtgt	gttgatatgt	tgaatttgta	aataataaat	gagaccccat	174900
cctgtaaaaa	tacagagtcc	gtgtcagctc	ctgaaggaca	gtgtattggc	atatagccaa	174960
taaagagagt	tgtggcaaag	agccatgtta	tggattagta	atggaaaagta	tcgtcaccaa	175020
taggggagtg	gtcaataatg	gtcaataacc	cacacctata	ggctaagcta	taccatcacc	175080
tataacatga	ggaagcgggg	gtgtatagac	cccaagccaa	aaacagtata	gcatgcataa	175140
gaagccaagg	gggtgggcct	atagactcta	taggcggtac	ttacgtcact	cttggcacgg	175200
ggaatcccg	ttccaatgca	ccgttcccgg	ccgcggaggc	tggatcgggtc	ccgggtgtctt	175260
ctatggaggt	caaaacagcg	tggatggcgt	ctccaggcga	tctgacgggt	cactaaacga	175320
gctctgctta	tatagacctc	ccaccgtaca	cgctaccgc	ccatttgcgt	caatggggcg	175380
gagttgttac	gacatttttg	aaagtcccgt	tgatttttgt	gccaaaacaa	actcccattg	175440
acgtcaatgg	ggtggagact	tggaaatccc	cgtgagtcaa	accgctatcc	acgcccattg	175500
atgtactgcc	aaaaccgat	caccatggta	atagcgatga	ctaatacgt	gatgtactgc	175560
caagtaggaa	agtcaccata	ggtcatgtac	tgggcataat	gccaggcggg	ccattttaccg	175620
tcattgacgt	caataggggg	cgtacttggc	atatgataca	cttgatgtac	tgccaagtgg	175680
gcagtttacc	gtaaatactc	cacccattga	cgtaaatgga	aagtccttat	tggcgttact	175740
atgggaacat	acgtcattat	tgacgtcaat	gggcgggggt	cgttgggcgg	tcagccaggc	175800
gggccattta	ccgtaagtta	tgtaacgcgg	aactccatat	atgggctatg	aactaatgac	175860
cccgtaattg	ataactagta	ataactcaat	gtcaacatgg	gtcaacatgg	cggtaatgtt	175920
ggacatgagc	caatataaat	gtacatatta	tgatattggt	acaacgtatg	caatggccaa	175980
tagccaatat	tgattttatg	tatataacca	atgaataata	tggctaattg	ccaatattga	176040
ttcaatgtat	agatcgatat	gcattggcca	tgtgccagct	tgatgtcgcc	tctatcggcg	176100
atatagcctc	atatcgctctg	tcacctatat	cgaaactcg	atatttgcca	cacacagaat	176160
cgcccaagtc	accaaagtcg	tctatcgcca	tccccgtaa	acgatataag	cgctatcgcc	176220
agatatcgcg	tatgcccaca	aatcactttt	ggaaaactgg	cgatatcagt	tacacagaaa	176280
ctcacatcgg	cgacattttc	aatatgccat	attttcaaat	atcgattttt	ccaatatcgc	176340
catctctatc	ggcgataaac	accactatcg	cgcgacatga	atttagtcgg	cgacagaaat	176400
ctcaaaacgc	gtatttcgga	caaacacaca	ttttattatt	cactgcagca	tatagcccat	176460
tttagcgcg	cacacatcca	gccgtttgtg	ttttttaacg	ctctccagg	actgatccag	176520
gcccacgatc	cgggttatct	tgctgtattc	caggttgatc	catcgatagg	gaacgctgcc	176580
agcggcgccc	agcaggtact	gcgccttgct	gttcattttg	ccgcagcgta	ttcgcccgtc	176640
agcttcgagg	tataacctac	aacacggagg	ggaagggggg	gtacaaaacg	tgaaattaga	176700
cttttttttt	aatgatgttt	tgtccctctg	tcttactttc	ccataggctg	taaggccctc	176760
gaggaagaga	cttacggatt	gtagtgcag	ctcgtcagtt	tgttgtgtac	gacctggcgt	176820
gtcaatgaat	gggtcatggt	ggtgacgatc	ccgcgaatct	cagccgtttt	ctcgggactg	176880
tagcagactt	cgccgtccgg	acaccgcagc	ctgtggattc	atgaaaatct	actctggcat	176940
tcccaggagat	cgtcgatgta	acatggctat	cagaaaactc	gagagacaaa	tccagacgca	177000
ccacagaacg	cagacaatca	taaaaaatag	tacgcgacgg	tgaagcgatt	gcacattttg	177060
aaatcgtaac	agcgttccgg	cgggtggttg	acgtttatga	attcgcaaca	ttcttctgcg	177120
cgcacccgcg	gcacgcggct	gtgacccaat	agcagccaca	acgtcgtcaa	gaacggcgctc	177180
aggtcttttg	gactcatgac	gcgcggtttt	caaaaattccc	tgccgcgcgcg	acgggctcaa	177240
acgatgagat	tgggatgggt	acagaagggt	taagtctggt	tattggcctc	ggtgaacgtc	177300
aatcgcacct	gaaaagacac	gctgtagctc	gggaagcgtg	gggcccagct	ctccagcttc	177360
atcacacaca	tctgataacg	cgtgccatcg	ttgacgacga	agcgtagcag	cttgggtctgc	177420
ttgggcacca	tgtgcgctcc	aaaaatcttg	gcgtcttcca	cgctgatctg	cacgtttccg	177480
tcgctcggtt	tcgaagccgt	ttggggcatc	cgittggagga	tggtctggtt	gcgaccgctc	177540
agataccaga	tcaccttttt	cacccagggtg	gagcttctct	ccaccaagggt	ctggccttcc	177600
cggttgtaga	gcagatacag	ggtctcgttg	cgacactcgg	gacccgttga	tacctgtctg	177660
aaccccgaga	cttgcaaggg	ggaccgtggg	ggcgagggat	agagaaaaag	acagtaaaac	177720
gtcgccgcgt	catgcgggtt	ggaatacgtc	agtttagacc	atggcgggga	cggattcttg	177780

23109WOPCTSEQ

tttgccggtta	gcgtcgacca	cggagacgcc	agacagggcg	ttgcccacaa	cgcgcacaga	177840
agcaggcagt	gaaagtgggtg	acgaagcaga	agccgcagca	tattattttcc	cgtgacgcag	177900
gctaagtggc	aaagagccgc	acgctgaact	cgaggctccg	ggcgtgtggc	gccagcgaac	177960
cgcgccggtt	gaacgtgggtc	cttttgttgg	tgccgccgcg	acggttctga	cgtctaaagt	178020
cgctgatgag	caacgacacc	tcggtcacgt	tgattctgca	agcacagggtt	ccaaacgtca	178080
tttcataccc	catgcggtta	cttagccgtt	acccgttcgc	ccttaccttc	ccgttgtcat	178140
gcacctttag	cgcgtaacct	cacctcttga	gcacgtcaaa	gttgtccaag	ccgtggctcg	178200
catcgtagt	gtagttcaac	gtgaggtcca	cgagctgttc	cacatacttg	taacgggttt	178260
ggtcgggcag	cgcgcgagag	cacgcgtccc	agtaatgcgg	tactcggtaa	taatcgtttt	178320
tttccgcggt	ttcccgctgg	cactgaccca	gcaccacggc	gcacagacaa	acagacagcc	178380
acacccgaca	cagccgcatg	ttgcagactg	agaaagaaag	ctttattatg	agacatcata	178440
cacatagtat	aggcgagggtg	atggggcggg	gaaagagttg	gaaccgaaaag	acaaaaaaaa	178500
aagcctagtc	gtactcgggga	tctctgagcg	agacgggttg	catggcaact	ttcattagtt	178560
tgggaatctg	ccagctgggtg	ctgttcgaag	gttcttccat	ttccgaggcg	gtcagttcat	178620
cgtacaccga	aacgtagtag	ctgatggggg	cctcctcatt	gtccgagagg	tgagattcga	178680
tgggtcaaagg	cgagcctctc	ccataattgg	gattcacgaa	cgacgtgtcc	aagttgccat	178740
ccitttctgaa	atagatgacg	ttctcaggat	catgtttcat	gcgctcgcg	gccgcggacg	178800
cctcctcctc	ctcgtcccag	tcccagattt	ccaaccgctg	ataagggctc	gaggaacaaa	178860
atccggcggg	gatctgagaa	cctcgtcggg	aaccgctgcc	aaacgggctg	ctgccgccac	178920
tgctgtccgt	gtcgtccaac	aggttgacgg	cctcttcgtc	ggcgaaacga	aagcggcccg	178980
gggtgcttga	acacgaggag	taaacctacc	cgatcagtag	cgctatgaag	ctgaaaaatgg	179040
aggtgcctgt	cacgatgtag	aagaggatag	ccagcacttt	catgatttcg	tcattgcgcg	179100
cgctgtgaac	ggaagattcg	cgggcagtg	tcattgttgg	ttcggttgta	ggttcgctac	179160
tcgtgggtgct	ctcgacggta	tttctgctgc	tggtgctagt	agggacggtt	gtgctgctgg	179220
tcataattgt	agcgtcgctg	aagtcgatgt	gaagcagcaa	cccgaacg	accaggacca	179280
ggaatgttgc	gcgaaggaga	ccccgcgggg	ccggcattct	tgagacgtgg	cgacgtggat	179340
ttcttgttat	gtccgcgaac	gacgtgtaac	gaggacgtgg	tttccgcaag	cctctaccga	179400
cgccgcgaca	ccaggtaggt	tatcaaaacg	cgagcccata	tcgccgccat	cattgtaatc	179460
agcaatgtgt	tgaggtagctg	cacgatgaat	ctgtctagtg	acaccagcca	accctctgct	179520
tttgccgggca	agcgcgcttt	cggtgacagg	gtgtatcgta	cgtagccgcg	ggtcaggcgc	179580
gcgttgtagc	ggtacacgca	gaaatctatc	cacaggccaa	cgcccggctg	tagcttcgga	179640
tgggtgataa	tagcgcgggt	acgtacgcgc	cgtggcttta	gaatctccac	ctgtaaggcc	179700
atctcctcca	ggtagtgggt	ctgactgcga	cgacgcgtcc	agttcatgta	aaagtcgggtc	179760
tcgccgtgtc	cgccacgcaa	gaggctgctt	actaatccag	tctacattgt	gccattttctc	179820
agtctgattg	catttttttag	agttatgttg	ccaccaacgt	atcctgttac	gttgattacc	179880
tcgtaactgc	ggtcgcattc	tttatggact	gtataattga	aaccatcaca	agtaacgggtc	179940
gtgggtgggt	tggtacatgt	ggtagtctca	acgtttgtat	ttgtcgttgt	ggatatctgt	180000
gtgggtgtgt	tcgagcgttt	tgtagaaacg	tggtgtgctg	gtgcagttgc	agtagagcaa	180060
tttatagatt	tcgaagtgct	tttatgtctg	ataactgttg	tactgtatgt	tgatgtgggt	180120
gtctcagtag	tagtggaata	gttaacggta	gtactacagg	gacattgaca	ggaacagggtt	180180
tgattgcagc	tttctgataa	cgcgatatt	agtatcgctc	acataaccgt	aaatcgccag	180240
tccattgcaa	tattagttct	cgctcaatgg	gcattaatat	tcccttgaac	gctgagcctt	180300
acagaatgtt	ttagttttat	gttcagcttc	ataagatgtc	tgcccggaaa	cgtagctcaa	180360
cttctatgtt	ctgtgtgata	tcgaacaatg	aattctgatt	cactgacggt	gtcttgcaac	180420
atatgggtact	ttttgttaaa	ggctcgtcgt	gcaaaaaaca	gaactatgca	ggccatacaa	180480
accaaacacga	tggtccatac	ggtgcggctt	ctttgcgagc	tatgatagag	attacgtttg	180540
tggtgatgtg	tattgttagt	atgttgactt	cctttctctc	tatcttcatt	ttcgatatcg	180600
gtgttgatc	tagggcaaac	gaaagtagca	ttaatagctt	cagtatgatt	ttttgggtgtt	180660
actaataggt	agaaaattttc	atcttcgtga	tgctctgtga	agtaattttc	tttaaaacaa	180720
cgtctgtgtg	acctgccgga	attggtgata	tttagatcgt	acagatgtag	ttctgtgttg	180780
ttgcacgaac	gacataagtc	atgggtacagt	gaaggctctt	catgttgaga	atgacataca	180840
gtatgagagg	taaggatgcg	taaccaatac	caagattggg	tatgtgcgtt	cttacgatga	180900
cctagatgat	gtccgtgtgt	ggatcgattg	taatgtcgta	tccaggcgac	tgaaagacaa	180960
ttccacgtag	aattaccttt	tatgggtgaca	ttactccctt	ctattcctgt	tgtattagtt	181020
tctttgaaac	gtatgattgt	tgtctctgtg	tgacaagcgt	tggaagagtt	agtacgggtg	181080
tacgtgtgtg	acgttgtggc	gctgcaattg	gtaaggcattg	gcgtgcttat	aagtgcatga	181140
ttagtggata	cgttgtgcga	agtttcatct	gacgtgatag	ttacgggtgat	tggtgtgtta	181200
taagatgatg	tagcgtttgc	tggtacgttg	gtaaaagata	atatagtgtt	ggattttgtt	181260
gaaatcaatt	ctgtagtggc	agccgtattg	gatataattag	catatgatgt	attgaatgta	181320
gaatatacgg	ttgtgaaagt	actcaagtcg	gaggtaacgt	tggtgatgtt	gccaatgggt	181380
gacgctttgt	aggtgacaga	tggtgtgtgg	gtcgttgatg	tggtgttatt	cggagtagaa	181440
aatacgttgg	ggtagaagca	gtgttggtg	atgtgatgga	atattatgat	tgcatgtattg	181500
gtagtagtac	tggtgcatgt	aactctatgc	agaatataga	atattatgat	tgtatacgcc	181560

23109WOPCTSEQ

gtatgcctgt	acgtgagatg	gtgaggtctt	cggcaggcga	cacgcatctt	ttactgtaaa	181620
tccccgtcca	ccgtcaacaa	caaaggttcc	gtatctaggt	ccgtccgcag	atgttcagcg	181680
tcctgtttccc	cgattcgttg	cgatcgcagg	aagcagatga	ccagcgcgcc	aacaaaagatc	181740
atcattccccg	aaacccaggc	gcaatggagt	gagaggccgg	accactggcg	ttttaaatcc	181800
gagataattg	cccggctctgc	ctcttgggaa	tccgtaacca	caactctccc	tgggtcccga	181860
taaaagcatc	gacgcgtttc	caaggctcgg	cagaagctac	gtgggtggat	gatgaggtag	181920
aaagcctcga	catcgccggg	atactgatcc	tgcaggaggt	agactcccgt	atctttaacc	181980
gtgagattgt	acagcgtcag	attttggcgc	gtgcacgcga	acgccgcacc	gccctgacgc	182040
gtgggtttcct	tataggcgctc	tgtaatgata	caaagtggcg	gcatacgacg	catgtatctg	182100
ctgtagatat	cataacgctg	ccagactacg	ctgtgatggc	tagtgtaag	cctggtaacc	182160
agcgtgcgtg	tacggctctc	gcagggtggca	cggtagtgtg	cgagctttag	gggttttttg	182220
gttggttcga	cggcggttcga	tgaacttccc	tgagtgtgta	acaaaaacag	cgacgtgact	182280
atgacaagcg	tgaggggggt	gctgtaggtc	tgcattgggtc	aaaacacgtt	ctcgccttcc	182340
ttatcagacg	ttgtcgtctt	cgtcctcttc	gtcgtctgtg	cccgtcgggt	cgatcaacgg	182400
ggagtattct	ttctgtctgg	agggctcggta	tggaaatccgt	tcgtagatgt	tctgcttttt	182460
agccgcgtgt	tgttccagct	ttttgcgtgt	caggctccga	taggccagac	attgatctac	182520
ctcggtgccc	gtgttgtttt	tctctctctc	gcgcgcgtaa	attacaaaga	agaccaccag	182580
caggactatc	agcgtagcca	cgaacgagcc	cgcgcgccag	gccgagtatg	cgcttagcat	182640
ggtaatgggt	tctgtgatcc	ggcatttgca	catcgcgtgg	cacttgctgc	cattgccggg	182700
attagatgat	gtgttattcg	gactgcactt	gcacgtcaaa	tgggtatttt	ctgatttcac	182760
gagacagttg	gtggcgactt	tggtttcggc	gcagacggcc	acatagctta	ccaagctgag	182820
tgccagaaaag	cacaccgcgt	gcattacacg	cgatacata	ttaaaacacc	gtgttccaca	182880
agcaccgcac	acgtcaatcc	tccccgcacg	gtcttcagcc	cgcccatgac	atgatctccc	182940
tcacgttacc	cttcaacacc	ctgtagtact	ctgtctcggc	ttccgggtccc	catgtcctaa	183000
ttataacaaa	acaccgtgac	actgtccatc	tccctgtctt	tttgccggcg	cgggtccccc	183060
caaatcatgt	ctctagatgc	cgccggccac	caaccggagg	cacggcgggt	attggattcg	183120
gcattgggtg	gccgcgtctt	ggcctgcattg	atcatcgta	tcattgattgc	cattagcatc	183180
tggatcctga	cctacgtgct	gtttctctaa	taagaacccc	ggcccctgac	ggtaattttc	183240
ctttcttctc	cgtttctcct	cagctgccgt	acgtgatgcc	tcacggccat	ctccgacagg	183300
ccctctcccc	gacctcctgg	acatgtgagg	gcttggtgct	cctcctggga	ttgctgggtg	183360
tcttctttca	ccaccacaac	cagtcggccg	tggagaggcg	tcgccgcgtc	tcgttcgtcg	183420
agggcgcgtg	actgccgcac	gagagcgggt	ggatttcttc	cgatgacgac	ggagaccggg	183480
acggtgatga	ggaaaactgga	gagagccaca	acagaaacag	cgtgggactg	tccgctgttt	183540
ttagctgact	ggcgtgcgac	ctgtaaaccg	ttactcgggt	ctcaagatgg	tttggaagtt	183600
gtgactcatc	ttctgtggg	tgatacccaa	ccggacgcga	gtgttccata	aaagccgggc	183660
gtcggcgga	gaccatgcca	tctcgcctt	cggacgcccc	gctcctcttc	tctctcctct	183720
cctccccgct	gccgcggcca	ttgccggcg	cgcccatacc	atcggcatgt	cggccgacaa	183780
atcgcagctg	tcttcgccc	cgcagctgta	gcagttaacg	tcgccggcct	ccaggaggag	183840
atggcgctgt	gcgtcgtctc	ttcgtcccgt	tccctctgt	ggtcgtgggt	gggtgcgagag	183900
tacacgatgg	gtggctctcg	tctcggggga	ccacaggggg	aggggggtaa	tttattattc	183960
gtattactgt	aattttgtat	cgcttaattt	gtttagagcc	gcacgcttga	caacgccttg	184020
tatagcctta	tttatccccga	tgactttttt	ctccgtacaa	gaaatggacg	tcacttgagc	184080
agacacagtt	tcattcgacca	cgacagtctc	atgatctgac	tacctctgac	ccgccaacga	184140
gaaaaccgaa	agtaaaaaga	tgaccgcgcc	ctcggagctc	ttttttcctt	ttcaatcatg	184200
aaagcaagag	gcagccgaga	gaatgccagt	aagagacgac	catcgcagac	acagtacgat	184260
actcatctta	gaacgaacca	gcgaataacc	atcacacgta	cagcagaatc	tcatgaacta	184320
gtcaaccaac	gtcataaaaat	cttcacacaa	tcgtttttgc	gaacttttag	gaaccagcaa	184380
gtcaacaaaa	gactaacaaa	gaaaaaccat	cttggaatta	aaaaaaagtag	catcgttacc	184440
ttatgaacca	gcagcattca	gtatatacac	cagatataat	atatttatta	atgtatcctc	184500
tctttctcct	gatgtaattt	tgtttttgta	aattcaattg	ttgaaagtct	ctccctgggg	184560
gaattgcata	tcttattgat	gaagaagaaa	tccctgccat	atgtgttgct	aaactatcat	184620
tattttctcta	tatgggtatt	ttttttctaa	gaagcaaaaag	actagcagca	gccaaaataa	184680
acctgatgaa	atctttaact	gaactcccag	tggctgtgtg	gtatatttct	gttggtgggtc	184740
ggttgcttga	acccgggttg	gttggttcgga	aacggcgggg	cggggaaacg	gatggaaaca	184800
gcgtcgtat	atacgtgact	tttgatctaa	acggacgtcg	ctaggctgac	agtttacgaa	184860
ttgctaaaaca	agataggaaac	aaaacaagcg	gggctttgcc	tggtaggatt	tcctgtggaa	184920
acaataaccg	gatgtgattg	tggctgggtac	ataagctggg	tctggctgca	agcgcttttc	184980
actgcattag	gtttggcggt	tgcttttgcc	tgggaacgct	atggctataa	cgggaaagaa	185040
ccggtttggc	aacattccat	tgtggggggg	gggtacttat	agcgtgccta	gctatgacgt	185100
tgatatatgt	ggatgcggat	aatactcgta	atgagctaaa	agcgacgact	ggtagtaatt	185160
ttaccattac	gcataaggaaa	gatccggtga	caactaagtg	gaaaaccggt	tttggttaaca	185220
atgggtgatca	gtggttggtg	aacgttacgg	gtataggtaa	tgctactgtg	aatagtaacg	185280
caactatattg	tgtgtcgagc	tgtggtcata	atacgttgga	tttatgtaat	ttaaagtcgg	185340

23109WOPCTSEQ

gagattcttg	cttcttcgat	ctgtctcgtt	ggttcggtga	aaacatggat	gaatacagtg	185400
gtgatgtgtg	gcacttgga	gtcagctaaa	tgttgatcgt	cttagtgaat	tgggtgttctt	185460
acagttttca	tgtaataaac	tacgtgtaat	tcgttaaaatt	tgtgtgtttt	tttgttagta	185520
ttctgcgtaa	cgggtggaata	aaattgctgt	gacctagtta	gatttcctgt	gtagaacaat	185580
gaccggacgt	gcttggaactg	gtacatacgc	aggggctgga	cgtggttacc	ggctactgga	185640
ctcggtttcg	ctgtagctgt	ggttcaacct	gaacatggct	cccagagctg	ctaggaaccg	185700
gtccagtcac	attttttgg	gggtgggggg	tactaaaaaa	gtgtttaata	tttgggttta	185760
atgataaaa	ccaggttatg	gatatgagga	aactgaatac	ctcgcaggg	cgaatctta	185820
ccacagttga	tgatagaaga	cggttttcca	tcgggtggga	aacatgggat	aacgggtggtg	185880
actaataatg	gtacaacgg	cgtcaataca	acagcctgtg	tttcaagttg	ttcgcatacg	185940
tcgcttgtgc	tttgcaatat	gacgcagcag	actgattcgt	tgtacggagt	gggtcatcgg	186000
ttgaatgacg	aagaagatgg	tgaactgtgg	agagtttcgg	tttcttaata	atcccatacg	186060
acatgtgttc	atttatatct	gaatttttag	atgatgacta	tagtataact	ctggggaaca	186120
aatatcatat	gttaatcact	ttaagttacg	ccgttaggaa	aagaaaatca	gtccgaatga	186180
agcatagtca	cgcgaatgat	acagcaatag	cttgtttaca	acgtgttctt	ttttacatta	186240
tgaacgtgcc	ttgcttttta	tacacacatg	gagacagagg	tccctcagcc	cttgtcacga	186300
caactccctt	tttctaaacc	gtatgtgctc	caaaccgtat	ctcctcatcg	tcacgtgaaa	186360
taccatggga	ccccttttcg	tcacacacgt	ctttccgctt	acccaacgcg	tcagcccgcg	186420
ctcggcagag	ctaccatata	aaaacgcagg	ggtttagcag	cttccccaga	tcgctgctgc	186480
cccggcggtt	tccagaagcc	ccggcggg	aatcggccgg	ctggctcggtc	ggcgctcgga	186540
cggatgggga	gaaccggcgt	gacttagccg	cccgtggccg	ggagaagacg	gaggagccga	186600
gatgacaaca	gcagtcgtgg	aagggtcgcc	aagccccggt	ccttctcttc	tgtctggtcg	186660
aatcttgttt	tcttttttca	accgctcttt	ttgtcacctt	tttatgtgag	tttctcttcc	186720
gcgtctcccg	gccgtaccat	ccacccatgc	agcatgcacg	cgtgtatgta	tgcacgcctt	186780
ctcctccgct	ccgactacca	tcagcagtac	cactgccgcc	acccccagcg	ccaccaccgc	186840
tgccgtcgcc	accgcttat	ccgttccctg	taggttggtc	ctggggaacg	ggtcggcgcc	186900
cggctcggctt	ctgtttttatt	attttttttt	attttttatt	ttctcctttc	cttaatctcg	186960
gattatcatt	tccctctcct	acctaccacg	aatcgcagat	gataaacaag	agggtaaaaa	187020
gaaaaaagct	acagacattt	gggtacctca	gctttccgat	aactcgaaga	attcaaagtc	187080
gacgattccc	aacaagagaa	aacagaacaa	aaacaaggct	attttttatt	atcctcatcg	187140
tcaacaacaa	ctaccgacaa	caacgaaaca	ccaccaagaa	tgtcaatccg	caagggtgtt	187200
cctgccccct	cgacgcgcct	gtcgcgatcc	tcattggcag	gaccgcgatc	tccgtatagg	187260
tagatgaaat	tatcccgtgt	ccggtcctga	ttccccgcac	gccctgcaca	tcctgacgcg	187320
tcggtcagca	gccaaacaat	cataggaaat	gaaccagaag	aacaaaaaga	tcattctctt	187380
cgggtgtatg	caacaccaac	aacaaccgca	tcgcaacatc	ttcatccgca	agacggaaag	187440
aaaacaacaa	taatgagaat	gaaatcacca	caaccaagcc	agatttcacg	tccatgagtt	187500
tttattatat	tattatcaaa	acgaaaaaca	gaaaaactgt	catagataaa	tataaaaaaa	187560
aatagaaacc	acaaacgact	actagtactc	aaagtctaga	tgtatatgct	cctagataag	187620
atttagtatt	accataatca	tcgaagaatg	aaagacgacg	atgatttcctt	accgctcctg	187680
ccacccgggtc	tgtatgtaga	gagagaagag	agaaaaacgg	gaatccaaga	tccccgggtc	187740
ggcgtcgcca	tgccgctgat	cgagtggtcc	ccacctcgcc	atgccggcgc	cgggcgagga	187800
attgctcatg	aaaaaaagta	tctttctgta	aaaaaagaaa	acaatacatg	attaaccgaa	187860
aagaaaccaa	caaaaaagaac	ccgagatcag	tcgatttcga	tcactacgat	aaacacatgg	187920
aagattttctt	gaaaaaagaa	aagagaaaga	gaccaccttc	ccggcgccgg	acacgctcct	187980
ctccgtcgcc	gttctgcacc	atgattcgat	caataaacac	atcatcatcg	gagaccatct	188040
tttaataaat	cagcgttgca	gtagtcgact	ccctggacac	gaaggagtca	tccattttta	188100
tcctcgcact	tcttcgctct	caaagccgcc	tttaaagtgt	aaatgaaagg	atggaaacat	188160
ggaatacagt	tttaattgca	cgtatcacca	ttttactaca	aaaagaaaaa	aaaacaactt	188220
acacatagta	ttaccttagg	tttacggata	agtagagtgt	aggcgttttt	gaaacagttc	188280
agccaatgca	atcttgcttc	ggcataatca	ctctttctgc	atataatagt	agtagtagat	188340
ttattccat	caacacagcg	aaaaactcca	gcatcaaagt	acacctagag	acagccctta	188400
aaatatagtt	tgagcttttt	agatgtactt	acaccaaaga	agattaccgt	ccttacgaga	188460
aaacagatac	tcggatatag	gaatcaagac	agctctgcac	tgaaaaacaca	ctctcctgtc	188520
acgacaccgc	gccacaccag	aggcgtagc	gtgacttcat	cgcaacgatc	catcgtgatg	188580
tccctcgag	aacctaaaaa	gacaaaaaaa	aaatcttgga	ccacagttgt	cgatacttga	188640
agacaattatt	ctcgtgagaa	ccttgagatt	cgcacttgaa	acctcttagg	atccacaaaa	188700
acaacaacct	ctgtatggaa	aatgctgtat	tttatctcag	cttttctccc	aaacctcggt	188760
ttcttcctat	tcttatgttt	tccctagtat	atgtgcctcc	ttataagaaa	agaagcacia	188820
gctcggctgc	acggattatt	ccttctgcta	atctattatt	ttgttccttt	tttttttctt	188880
tgccctcacc	ctcttcactc	cctgtagcaa	cacagagtag	tagacacaat	aaatgagaag	188940
tttgcagta	tttgcgtgt	ccgtgggttt	ttatggcgtg	tggagtgtct	gggatgggtg	189000
gacgtgggga	cggattcttg	aggctacaaa	gatacgcgga	gacgtcgtgg	cgagggggatg	189060
ggtttattgg	atatccggtga	agcagcgtgg	cggcgaaaaga	cgcgatccct	gggctggtag	189120

23109WOPCTSEQ

atccccctac	cccgtctacc	agggacgttt	atccttttga	cacgtaaagt	tctcggcccg	189180
catccacgcg	ccacgttcac	cgcggtgtgc	ccagcgccat	gtgcgggtcg	tttcggcggtg	189240
aagttggacg	gcgtagtttc	ggggatttgt	aaccgtggct	gaggggtgtg	atgggacagg	189300
aaaaagcggtg	tgatctgacc	gagggcgaagc	atgtgggtgg	tgcatgacgg	tggatgtggc	189360
gggggtgcggc	ggtttccgac	gtggagatgt	ggagatgggg	gtgatccgga	tgctgtggca	189420
gagggcctcga	gcttgggctt	ctcccgcgga	tggacgttct	aactgtacac	ggcggccgtg	189480
gcctccgagt	aaaaaaacca	ggtgtcgacg	ccagacagag	acgccgtcct	cggaatcgtg	189540
tgcgcgaaaag	cctgtgccgc	ggcagcgta	gacgttcag	tcagcgaggc	cgtcgcgttg	189600
gcgcgccaac	agtaagggtga	cgacaggttg	gcggcccattg	gttccgaagc	gtccccacat	189660
gcaccagcag	tcggcggtcaa	agtcgcttgc	gtgtgcggcc	cagtcgccac	cgccgcggcg	189720
gatttccgcg	cgggggacgg	ggtagccgag	tgctgcggcc	tcgccaatgt	tgtgaagtgg	189780
atgcgtgagt	tgatgttgat	tctctgtggg	aaaatgagcg	ctgtcctgtg	ggttgggtgt	189840
gggggtatgcg	agtagtaggg	gttgtgtttg	atcgtagagg	tgttggcggg	cctgtgcgca	189900
agcagcgtag	tctgcggcgt	cgagctccat	ctgtgtgcgg	tgttcttcgt	cggcgtgttt	189960
ggtgtgtcgg	cggtgtgcgc	gttgtgtgtt	gtgtgtgtgt	aagggtaacg	tgtgttgggc	190020
gtctgggtga	agcggcggtg	tgtgggtgct	gtttgtgtct	gtggctggca	tgatttgtgcg	190080
gcatgtgtgt	gtttagtagg	gtggagggtta	aatagggtgag	gtgggttccc	tgggtccgcg	190140
cgcaaaactgt	ccccgtcccc	aacgtaacct	cccctacgcg	gcgcgaacag	ccccggcccc	190200
agcgcaacccc	ccgtcccccg	ccccaacacc	gtccccgaca	ccccccgtct	ccgcaacacc	190260
ccggcatcgc	cggcgggcag	aacgctcgaa	aacccccgac	aagcgacgcg	ccgaaacgac	190320
acaggcaagg	accgtggaac	gcaccggcag	ccgcgccgaaa	caccgtcccc	aagccccggtg	190380
ccgacaacaa	ataccgtggg	acgacacgca	ccggcagtcg	gcaggcagcg	tcggacacaa	190440
cacgcttacg	gcccctcaaca	ctccctcgag	gaccaccac	gcggccccgc	accggcggtg	190500
ttttgggtgt	gtcgggggcg	ggccgggtgg	gtgtgtgccc	ggtgtgtcgc	gggcgtgtgt	190560
tgggtgtgtc	gggggtgtgt	tggcaggggtg	tgtcaggggtg	tgtcgcgggc	gtgtgcccgg	190620
tgtgtcgtgc	cgggtgtgtc	gcgggcgtgt	ggcgggtgtg	ccggcggggg	gtgggtggcg	190680
ggtgtgtcgg	cggtgtgcgc	ggcctcgggg	tgtgcggctt	cgcaggaacg	agtgtgtggc	190740
ctcgcggccg	ttatttcccc	cgcggtcccc	agggccgtcg	tccctcgccc	ccgggcgttg	190800
cttttcgtgt	gtccccaggg	acccatgctg	ccgtcccccg	ggaacttcct	cttttccccg	190860
gggaatcaca	cagacacaga	cacgcgtctt	cttttcgcgg	tgcgcgccgc	acgtcgcttt	190920
tattcgccgt	cgccgtcctc	cgcaccacac	gcaactagtc	gccgtccaca	cacgcaactc	190980
caagtttcac	ccccccgcta	aaaacacccc	ccgcgccctc	gaggaccac	cacgcggccc	191040
ggaatggatg	tccgggcgtc	acctagatgg	gtgcgcgccc	gggaggcggc	tgtgcgtctc	191100
agtgttacgc	gcctgccgcg	cgtcttcctt	cgggtagctg	cctttcccag	tccacggcct	191160
tccagactgc	gtggcgccaa	ggcggcgcca	gcacgcgcg	tgcacgtcgc	tgctataaa	191220
agccagctgc	gtgtcgcccc	cggcacacgg	gcgacgaagg	cgtccgcgtg	tctaaaccgc	191280
gtgctcgctg	acgcgggttt	gcttcctata	tagtggacgt	cggaggtgtc	cggcgcccc	191340
gggcccagtg	aacggcatgt	cgccgcgccc	cccgcctctt	ggtcgcggcc	gcggggccgg	191400
agggccttcg	gggggtgggt	cctctcctcc	ttcttcttgt	gtgccgatgg	gagcgccgtc	191460
aacagcgggc	actggtgcga	gtgctgcggc	tacgacgacg	ccggggccacg	gcgtccaccg	191520
ggtagaacc	cgcgggccgc	cgggcgcccc	tccgagtagc	ggcaacaata	gcaacttttg	191580
gcacggcccc	gagcgcctgt	tgctgtctca	gattccgggtg	gagcgccagg	cgctgacgga	191640
gctggaatac	caggccatgg	gcgccgtgtg	gcgcgcggcg	tttttggcca	acagcacggg	191700
ccgcgcctatg	tcgaagtgtg	cgacgcgcga	cgcgggcacg	ctgctgcgcg	tcggacggcc	191760
gtacggattc	tacgcgcggg	tgacgcgcgc	cagccagatg	aacggcggtg	gcgcgacgga	191820
cctgcgtcaa	ctgtcgccgc	gggacgcgtg	gatcgactgt	gtggctaccg	tgggtgcacga	191880
ggtggacccc	gcagccgacc	cgacgggtgg	cgacaaggcc	ggccatccc	aggggtctgtg	191940
cgcgaggac	ggactgtacc	tggcgctggg	cgccgggttc	cgcggtgttc	tgtacgacct	192000
ggcaaaaca	acgctgatcc	tagcggcgcg	cgacgcggac	gagtggtttc	ggcacggcgc	192060
gggcgaggtg	gtgcggctgt	accgctgcaa	ccggctgggc	gtgggcaccc	cgcgcgcgac	192120
gctgtgacct	gagccggcgc	tccgacagac	gttctgctgc	gccgaggagg	cgacggcgct	192180
cggacgggag	ctgcgcgggc	ggtgggccc	cacgacggtg	gcgctgcaga	cgccgggcag	192240
gcgactgcag	ccgatggtac	tgctgggcgc	gtggcaggag	ctggcgagct	acgagccgtt	192300
cgcgctggcg	ccgcaccccc	cgctcgctgt	gacggccgtg	cgctggcacc	tgaaccagcg	192360
tctgtgctgc	ggctggctgg	cgctgggcgc	ggtgtgtccc	gcgcgggtgg	tgggctgcgc	192420
ggcggggccg	gccgagggga	cggcggcggg	gacgacgtcg	ccgcacagcg	cgagcggcac	192480
ggagacggag	gcccgcgggc	gggacgcgcc	gtgcgcgata	gcgggagccg	tgggggtccgc	192540
tgtacctgtg	cctccgcagc	cgtagcggcg	cgccggcggg	ggcgcgattt	gcgtgcctaa	192600
cgcgagcgcg	cacgcgggtg	tcggggcgga	cgcggcagca	gcagcggcgc	cgacgggtgat	192660
ggtgggttcg	acagcgatgg	cgggtccggc	ggcgctgggg	accgtgccgc	gcgccatgct	192720
ggtggtgctg	ctggacgagc	tgggcgcctg	gttcgggtac	tgcccgtgtg	acgggcacgt	192780
gtaccgcgtg	cgggcggaagc	tgctgcactt	tgtcgcgcg	ggcggtgtgtg	gcgcgctggt	192840
gctgggacgc	gagtcggcgc	ccgccgccga	ggccgcgcgg	cggctgtctg	ccgagctgga	192900

23109WOPCTSEQ

ccgcgagcag	tgggagcggc	cgcgctggga	cgcgctgcac	ctgcacccgc	gcgccgcgct	192960
gtgggcgcg	gagccgcacg	ggcagtgagg	gttcatgttt	cggaacaac	gcggtgaccc	193020
cataaatgat	cccctcgcat	ttcgtctttc	ggacgctcga	actctcggtc	tcgacctcac	193080
caccgtcatg	acagagcgtc	aaagtcaatt	gcccgaaga	tatatcggtt	tctatcagat	193140
taggaaacct	ccttggtc	tggaaacacc	tccacccca	tctcgccaaa	ccaaaccgga	193200
cgctgcaacg	atgccccac	cgctcagtc	tcaggcaagc	gtcagctacg	cgctccgata	193260
cgatgacgag	tcctggcgcc	cgctcagcac	agttgacgac	cacaaagcct	ggttgatct	193320
cgacgaatca	cattgggtcc	tcggggacag	cgacccgac	gatataaaac	aacgcagact	193380
gctgaaggcc	actcaacgac	gagggcgccga	aatcgacaga	cccatgacctg	tcgtgcctga	193440
agaatgttac	gaccaacgct	tcactaccga	agggcaccag	gtcatcccg	tgtgcgcgtc	193500
cgaacccgag	gatgacgacg	aagatcctac	ctacgacgaa	ttgccgtcgc	gcccacccca	193560
gaaacataag	ccgccagaca	aacctccgcg	cttatgcaaa	acgggccccg	gcccacctcc	193620
gctgccgcca	aagcaacggc	acggttccac	cgacggaaaa	gtttctgcgc	cccgcagatc	193680
ggagcatcat	aaaagacaga	cccgcaccgc	aaggccgcca	ccgcccgaat	tcggggatag	193740
aaccgcggcc	catctctcgc	aaaatatg	ggacatgtac	ctcgatatgt	gtacatcttc	193800
ggggccacagg	ccacggccgc	cagcacctcc	cgggccgaaa	aaatgtcaaa	cacacgcccc	193860
tcaccacgtt	catcattgaa	agtctctcca	gtccatatgt	tgtagggacg	tgctgtcgtt	193920
ctccgcttgc	tgcaagccc	gttcttccga	gtcgtgtcgc	tgctccagc	gtcgcgcca	193980
agatgggaat	ttgggtcttt	tcacgcgtag	cctcctccac	cacggctgct	gatcgccgtc	194040
actaaggacc	gacacggagg	atgacgagga	gcttctcccc	gactccgcgg	tccgcgaccg	194100
gctacgtagc	gcgtgtccct	gccagtctcc	gcagttaacac	cacacgctcg	gagcagcggt	194160
cacctgtctg	cgccactggg	cctcggcgtg	ctcaggccac	ccgcccggagc	ccggtctgag	194220
ctccgacgca	ggatgcgcgt	actcaacgtg	cgcttccag	tccatacagc	aacaccatag	194280
gtcgtgagag	tcgtcggtta	cccgcgcca	ggccagttcc	cgcatgggaa	ggctggacac	194340
gccgaccgag	aggtcaccga	gcccggacgc	catctcttct	tcctctccgt	cgctgtcatt	194400
aagcagccag	gtcacctcct	ccgctccgcg	gtccgcgggt	ctcgacggac	cgccgcggcg	194460
tcggcaaacac	ggaaaaacagc	acgccagccc	ggccgctaa	ggccgcatgc	ccctgccgccc	194520
caactgaaca	cgcatacccc	gctcaactgc	gttttgccac	ccctgtcagt	gctctcgctc	194580
gagcaccacc	ccgcatctcc	caaccttttt	ccaataaacg	aaaccgacat	gacacacgta	194640
atgggtactc	gtggctagat	ttattgaaat	aaaccgcgat	cccgggcgtc	tcagcacacg	194700
aaaaaacgca	tccacatcat	agacaagtta	cagtccacag	tcacatacac	gataaacaat	194760
accaacaggg	taattgttat	ggagtaaaac	actattgtcc	aggccacatg	cgtgtatgac	194820
ttccgcacca	tcctgtactg	catgttccac	atgtacgcgc	tagacgtgta	atccactcgc	194880
agttcgggga	cgcaacgcag	ccagatcaca	tccccttgca	gtaccagacg	cagggtctagc	194940
gtctcgaaga	tcggcatcac	atctaagttc	cgacggttcc	actttaacga	ctccccggga	195000
acgaactcca	cgctcgtggc	gtgtacgtac	aggttctctc	ccacgccgcc	ataatcgggc	195060
ttcggatcga	agacgaaccg	actcatgttg	cccacgatgc	tcccccgagc	aaacaacttg	195120
ccgttgtcaa	tgtagcaccg	gttgtcctcg	atttgaaacc	agggatgctt	ggccgtggag	195180
ttccaggggc	ggagcgcgct	ttccccggct	tttagtgattc	catcgggcag	gaggatcaag	195240
ggaccatgg	aggtccaaag	acccacccag	gctttccaga	gattgttcat	ggtgaaacag	195300
cgtgtggact	gtacgtcttt	tccaatttta	tatccagag	tagtgacgtg	agcccagcca	195360
cctcccagat	tcctgacgtt	ttgggtgtct	ttcctgccaa	ttcctcccg	aaacttatga	195420
ttatcttagc	ccattccccg	taaaaaataca	cggagacagt	agatagagtt	acgaataaac	195480
cgttttat	attcaagtgt	ctcaggagat	tattgaacga	gcgtggatac	cacgcgctcg	195540
tcagttcatg	gtggcatgtg	gcagccatag	caccagagtc	ccggcgcccg	gtatcagaca	195600
cgctgacct	ccgggcgcct	tcgagtccgt	accccgcggc	ctgggtgtta	gagtccgtac	195660
cttgacgccc	aggtaggttt	caggtagccg	ctggttcgta	cctgttaaat	aaatcgaga	195720
cgggcgctca	cccctacgg	caggagcaca	agaacaacca	gagagaacag	atatacgagc	195780
agggttctga	acagcagacc	ccaattgtcg	tctctcatgc	ttcgctgaag	gtaccagttg	195840
atggtctgag	agctatagtc	catcctcacc	tgaggaaacac	acgcggcata	tttcttggg	195900
tctccccacc	tcgtagacaa	cgtagatgtcc	accatatcca	cggtgtgcgt	caccgggtgc	195960
ccaccgatgt	tccactcgaa	ataggctccg	cgctcatcat	ggtgtactg	ctcaccggac	196020
acctgcagtc	tgtccatgta	agattgagag	acgataccca	cgttcacaaa	gtgtttctcg	196080
gtgaagttgc	ccgacatcct	ccccttgaag	tacagcatgc	ccatatggaa	ccagcattgg	196140
ttctcctcca	ctcgaaagt	ggccgatctg	atctccgata	ccaccacatc	caggggccc	196200
ggcaccgagt	cgcgagtc	caggaacaag	acggccagga	tcgcgagcac	caacaccggc	196260
ttcatggctc	cgaaggtccg	ctgctcggct	ccgctcaccg	ctccggtctg	gctgcagcag	196320
tgcttcgctg	agaagtagcg	tgtggactga	acggtgtttt	tgaatatata	gcgtttcttg	196380
gtgacgttgt	ttcccctacg	tagtaggcaa	ctacgtgcca	aaagaggcgt	tacggtactt	196440
tccgtactgg	gattttccaaa	ccgggacttt	ccacacggcg	gtttcaacac	cgggactttt	196500
cacacgggtga	tttcggcacc	gggacttttc	gcacggcggt	ttcgccaccg	ctgacgttct	196560
catcgccgccc	cacgtcaacg	gtggcgacac	cgtactttcc	catgcggttt	ataaacgtca	196620
agagtcacgt	cagtcgcccc	ccccattac	acggcgatat	cccgatagg	catgagggga	196680

23109WOPCTSEQ

cccggtgtgc	gcgacatgtc	gacgacaggt	gcggttagt	ggtcgtgtcg	cgacatggac	196740
gtgcaggggg	atgtctgtcg	cgatagagtt	gatgtgacag	cccgtacac	ctctctgtcg	196800
cgacatgcat	acacaacggg	ccggcttgtc	ggcgattgtc	gcgacatata	gttatcagtt	196860
agcgaccgga	gttgtctatc	gcgacatata	gtcgactatc	gcgacagaaa	aaataccgtt	196920
cgtagagaat	gccgtgttga	aggaacgcgc	ttttattgag	acgataaaac	agcatcagga	196980
gccacaacgt	cgaatcccac	gtccagtcga	ttcgtatgtt	atgctgcaca	gcaatgctag	197040
aataacaacc	agcagggtaa	tcccgcacaa	taaatacaaa	gtcacagcga	agaatccgtg	197100
tcgttctatc	aagcgaaacg	cgttccaaac	ggccccgtca	cagacgcagt	tattcataag	197160
cgtaacaac	cggtggctag	gatgaatatc	caaatacacag	ggcagtagcc	gacggactcg	197220
ttgacagggtc	agcctaccct	caaggttcct	atcgttcggg	cggtatttgt	gcgttttagg	197280
cctctttttc	gccgcctgca	agcattgggtg	cgcaaagtcc	tcaccagct	gtttccagct	197340
atcatctgca	tctgtgcagt	cccctgtatc	ggtgtaacaa	acgggtctgt	gcgacttcgt	197400
tctcgggaaca	caagcttgtt	gtcgcggaga	cagagagaga	aggggttttcg	ggtcacgcga	197460
agaccgtcga	ccgggggtcg	gcaacgcaca	catcaacaga	aaaccgagac	gaatcaagag	197520
atccatagtg	aaggagtgat	atcgacgtgc	ttacgaaacg	gcgattatat	atgttctcaa	197580
caataaccgcc	ctacgttgta	tgatgtaacg	tgtgacgtga	gtctgatcca	acactgaacg	197640
ctttcgtcgt	gtttttcatg	cagcttttac	agaccatgac	aagcctgacg	agagcggtca	197700
tcggggcatg	aagtacgcat	tacacaaact	ccatataatt	gttacgatag	aatacggaac	197760
ggaggagggt	ttcgccacac	ctatcctgaa	agcgttgcat	tctttatgat	aggtgtgacg	197820
atgtctttac	cattcccacg	gctgctttgc	gtgatgatga	cattcatcat	gtattttccat	197880
tcacacatac	ctttttgtgca	tacggtttat	atatgacct	ccacgcttat	aacgaacct	197940
acagttttatt	agcccttgac	aggataggtc	aaaagattat	atgtaggttt	tccggtaaac	198000
cgaattgtga	tattttctctg	caggaaatag	aacagcctgg	tacctataaa	acggacaatg	198060
cagtactgta	gcagcgtaac	caagtaggtc	cacatgaaca	cgtacaaaat	tatggtaagc	198120
catcgttttt	cataccacag	cctgtagctg	tcgtacatga	atgaggacgg	tcgaggaacc	198180
cagggtagtt	gtaattgggg	gcgacattcg	tactgtccag	aagacaattg	cacgggtttc	198240
agttagatga	gtacttttagc	gatgtcggcg	ggggcgctac	gtttcaccgt	gacgggtgaga	198300
acttgaccgt	cgttttgtat	ttcatgaggc	acgttatata	agccactggg	atcatgaagg	198360
atgacctctg	atgtagatgtg	aggattaaat	tgtccctcaa	accgccaac	gctgggtcatg	198420
tttccaccgt	caattacgca	gctgacgggtg	tgagatacca	cgtatgttga	cttaggtttg	198480
ggggctaatt	gcctttttac	aaattccctt	ctgtatttga	ggtcctgctg	ccactgcttt	198540
tccgtgcgga	aagtcgcac	gtcttccaca	ctgtgtgcca	cgatagacgc	caccaaggta	198600
gtaccagaaa	gcagctggat	ccgcatggca	ttaccgtatg	tcaattagaa	agttgagcgg	198660
acacggttat	cgttcctggc	ggatataagt	atataaacgc	gagttagcct	ttcccgtccg	198720
ttttgtacac	ccgttcccca	cacaaatgac	gaatacgacc	ttttttttta	taaaaataaa	198780
ccacgtgtat	tatataaaaa	catttacata	gaaaagagac	acacggatca	acataaggac	198840
ttttcacact	tttggggtag	acaggcgtgc	caccgcagat	agtaagcgct	ggatacacgg	198900
tacacagtc	tggccagcac	gtatcccaag	agcagcacca	tcgccatata	gatggcgatc	198960
acgaccccca	gctctaagtg	tctgtattca	tagttagtgc	gccgcagggt	atccactgaa	199020
ttcccgtaac	tgaaataacg	tatatggtac	cgaggctggc	accacatggg	tttgcatttg	199080
gtgcacggca	ccaaatgcag	agttagatgg	tccaagtcgg	tgggcaccca	ctggcgcaaa	199140
cggaatacgg	cttcgggtgg	ctccacgagg	cactccgggg	cgtgcagacg	gccccacttt	199200
cgctccgcgac	ggcccgacca	gccgacccga	gccactatcc	ctttctcggg	atagaacgta	199260
ccctgtacac	gtccaacacg	gtccaacacg	cgctccttga	cgacgcagct	ggcctgtag	199320
ctggacacgt	tgtaagcgcg	cggaagcgga	aactgacgtg	ccggcgagac	cacatagttc	199380
ggttcaccgt	gttgtcgcgg	ttcgtcctcc	ctatagtaat	agtagtcgtc	gtcctcatag	199440
gggttgccgg	cgtgagccag	cgttacccaa	cagcagccca	ggccgacgag	gaggcgagc	199500
caccgcctca	tggcggtctt	gccagtcaat	cgctcttagc	ctcttcttcc	cgtgagggtcc	199560
ttccggtggc	gcggtgccga	cctcggaccc	aggacgtat	ccacctcagg	tacacacagc	199620
aggctacctg	gacaccgaag	ctgaacaagg	ctacgtgttt	cacaaactgc	accagtacca	199680
catagaggaa	tgtaggtag	cgctctctccg	caaacagccg	ttccaagtct	gagggcggtta	199740
cccgacggg	caaccagggc	agcctggacg	ccggccggca	atggagcacg	ctccggttac	199800
aggcactgca	ggggtaaacg	gttaacatca	cgtaagagag	tcgtgcgtcc	acctgtggga	199860
gctcagtttc	gtaacgtaga	gccccgtcat	tttccagctg	gggtgcgccg	accttgaaat	199920
gggtcgcgct	ccgctcggtt	ccccaggtgc	cgtaggtctt	cggggcccga	tcggagaagt	199980
tggcagcgac	aagccaggcg	gccacgagta	ccccgtgctg	gacgtaacat	tcggacacgg	200040
aaactggagac	acggtagccg	gacacgtccc	caaaccgcgc	agggtactgg	ggcagacgga	200100
cggacttgct	atttgacaac	ggacagatac	gagacgacga	ggacgcagac	gactcgtcgc	200160
tggaccacga	caaccggagc	gactccttgg	agcggctcga	gagtacactt	actgcgatca	200220
gacaccagtg	ccagaagaag	gaacaggtgg	acggggacca	caggatcata	gccgccggca	200280
ccgcggccgg	ccgcaggaag	ccgcccggcg	gtcgtctgtg	gtgcgggagc	cgaaacaccg	200340
tgcctcttta	tatcttcccg	acgtgacggc	agttattcgt	gtcaggggaa	acccccgtca	200400
cgacgaacgt	gattttgtaag	tgacgcgggg	tgctgacggg	gttcggcccc	agaggtgacg	200460

23109WOPCTSEQ

gagcgcctca	cgtcagtatg	atgtccgatc	cgcgtcagcc	ccgacgtggt	tgtgggtcacc	200520
gaaacccacg	tttatatgga	cggtgagagc	agcgcctgac	cacatgattc	atcataccat	200580
ttctcggaaat	cgggcccacg	ccgggaaagc	acattccttt	tcagtaaaca	acaatgacat	200640
cataacaaat	cattttattc	gcgaggtgga	taataaccgc	atatcaggag	gagggatcgg	200700
gtgatgacgc	agggcccgcg	gaacagtccg	aaataaattt	ttagtattgc	cccatagtgc	200760
cctagatacc	agaggtacgt	taagttcac	aaaacgcca	tcggcgctcc	ggaatcgtat	200820
accgggcaca	cgaagcggtc	ataacaatcc	cgggaggcga	gtgttagggg	agcagagtag	200880
tttcgggggc	ggtttccttc	cggcgacgac	agttccgtgg	gcagcagaat	gtacagcgcc	200940
tcggtagctg	tcgcgggtgcc	ttccacgagg	atgggctgcc	ggtgcccttc	gtgattttcc	201000
ccgtcgtgta	gccaagccga	ggcccgcaca	gtcttaggcg	aggggaattg	tccatagagt	201060
ttcaccgcac	ccttcagtac	atggttctga	ataacacagc	cgcacgtgaa	gtaggtaggt	201120
tctctcgtct	cctccgtggc	tgccgccacc	actcccagcc	accacaacag	gcagatcgcc	201180
agaggggttcc	ggaggcttcc	ccggcgtagc	atgggttttg	gttaaagcaa	aaagtctggt	201240
gagtcgtttc	cgagcgactc	gagatgcact	ccgcttcagt	ctatatatca	ccactggtcc	201300
gaaaacatcc	agggaaaatg	tcgggtgcagc	caacctttca	catacagccc	ccaaaacact	201360
tgaatcactg	ccaccatcat	cagcgtatac	tgccgccgact	taatcgtgag	cgcgtagtac	201420
gccattagac	ggcgatcttc	gaacaatagt	cgttcgatgt	cctctaacga	gctccacagg	201480
ggaacccaag	gcacgaggca	ccgggggttcg	cactctacat	aataagtttg	gcattgggtg	201540
caggggggaaa	agtagaaca	cacgagtttt	gtgcgtttgg	gaacacgata	gtcccggagc	201600
cagtagcggt	ttgcgacgag	gctttcggag	acgtcctcca	ccggcgctcg	cactcgatcc	201660
gcgtagccct	ccagcgctcg	gtagtacacc	cggggtgtcg	gcgtgggcac	ggacaggttc	201720
ccgcgcaggg	tccacagagc	ctccagtcga	ccgcccagtc	ggagcacgca	gcgcgcctcg	201780
gaatactcta	ctcggctact	cgaacatcg	gacagaggcg	gtaacggctc	cgtctccacc	201840
aagggcgag	gttcacgaa	aagagtcaag	gataattcag	gcatactacc	cgcgaccggg	201900
gcccagaggg	ctagaataag	cattacaagg	ttcattctgt	cttacaaggg	aaggctgtta	201960
ccctgtctag	actcaaaagc	tgtaaggctg	tcttatagca	tgtagtcttg	cacgtcacgg	202020
ggaacagggt	ggtgatctag	tgacgtcggg	agaacacggt	gttttagggg	gcggggggaca	202080
aaggacagta	cgacagatta	ggtgatagaa	acgttttttt	ttatttatga	aaaagccagt	202140
gtgccgtgcg	gcctagggcc	ccggcgtagt	ttggatacca	gatggggggc	gtcaggggta	202200
ctaccacgag	cagaaacata	atgacttggt	ccatgtatag	cagcatagcg	gtgctgcagca	202260
ggtcgccgct	cgtgtagcaa	tttgacgggtg	agcgataaag	caccgttaat	gtgtcgcgga	202320
taagcacgat	cttgaggccg	tagatgaagc	tcacagtcag	tgctaaaatg	atgcgttggt	202380
atggttccca	ggactgcacg	gcgatgaaga	cccagagtat	gggaagcatg	aagcttagca	202440
aacagaggat	ggctaaccgt	cggtgcatgt	tccaggccat	gagccaggct	aggcccgtac	202500
accagacgca	gagcatggat	gacaggacat	aggcctggat	taccacgggtg	cgatcgaaac	202560
acagcccgat	ggtggacacg	gatatcgtag	tgagggtggt	atataccatg	accagcatca	202620
gggtcccggg	tcggcgccga	cgttccagcc	agtacgcgtg	gcaacgcaga	gcgcagggta	202680
gcagtgtgct	ccagaagggc	aatgtatcgc	gagcgtaggg	ggccgtcacg	cgccacggta	202740
tgagctgaaa	aaggatggta	gtggctatgg	tggcgctggg	ctggaaacacg	acagtgccgt	202800
agagacgtac	catccagaga	aagtgttgaa	cgctccgcag	ggtgtcttca	tcttttggtga	202860
ttacggtgac	tcgacggatc	ggcggtggtg	acggcgccga	cacgggtggg	ggtttctctt	202920
tcttatggcc	gagtggtctg	ccttggtgaa	actggatctg	taccatgacg	ggtgctcgac	202980
gaacagtcgt	gggggcttta	ggtacccggc	aagttttata	gagaaaagggg	gacgatgggt	203040
ggtggctacg	agccaccggc	accttcgcaa	tacagagatc	tgaaggcggc	aaagacgggtc	203100
gtccaggggca	ggcgccagag	gttgggactg	agcacgatca	gcgtgatttt	aaacatgggtc	203160
accagtccta	cgtagatcag	cagcgagccg	cgtaacgtct	gagcagccgg	cagttcgtcg	203220
cggatgtaac	gcgtgcccga	gaaagtcacg	gtcatcataa	ggaagacgat	ggcgccgtag	203280
ccgtagagta	gaatacgtg	atgatggaac	acggtctggt	cgccgataac	ccagagcggtg	203340
atgaaaaaaaa	cgctggtgag	tacccgtgag	catatgagct	cccaacgctt	agcgcgaaaag	203400
ctgtcccca	ccatgacagc	gccgggtgcaa	gctatccaca	gcgtgaggac	cagtgtgtag	203460
tcgatgagga	tggcgggcag	gtcgggagcac	caggtgtaga	aaaccgtggg	aacggagagg	203520
aggcctacgt	agcccatggt	caataccacg	tcgtcggggg	gcctttcgcc	ctgtatcaag	203580
accaaaccac	agagaaggga	gggggcaaaa	accagcagca	gaggggaaga	ttcatgttga	203640
catatgttgt	gggaatcggg	gatacccagc	caaatcattc	cgcaaaaagc	cgtactgatg	203700
gcgatgtgaa	agaccactag	ggcgtagacc	cggacgagga	cagcaaaaacg	gcgcagccac	203760
ataaggccgt	ggtgcagctg	caggagggaa	gcccatttgcg	gcgaatgtag	cgacggtagc	203820
ggcgggtcca	tgaggcgggt	gatgcgcccg	agtgaaacggg	tgagcgtctc	ggtggagtct	203880
tcttataaac	cagcggagct	caggcagcct	tgctctggaa	cgctcgagtg	gtggtgttga	203940
ggatgacgct	gagcgtgccc	ttgtcaatca	ggtaatgatg	ataggtgccg	agcttgggca	204000
ggtagctgaa	catttgggtcc	cagcgtgccg	accacaccac	ggcggtgagc	atcaggagtg	204060
tggtgtgata	gattagtgtt	tcgggtggcg	aaagtatcag	cgagctgcgg	atgacgtggc	204120
tcacgggcat	tttggtggcg	atgtagcgca	cgtcttgtaa	aaggacggcc	aggatgcagc	204180
ccacgaacac	ggtgtagaga	cacagcaaa	tcttatgtaa	ccaggtgtaa	gtagaagcca	204240

23109WOPCTSEQ

ggacgctgac	catcaccgctc	aaaagtgtgg	aggtaaaaaag	cgcgtcacgc	cacacggagc	204300
tgagacggtg	ctcccaagcc	acgccgtttg	aggccacgaa	caacgtccac	gttaggatga	204360
ggctagaaat	gccgatgggc	gctgtggcgc	acaggttgag	cccggcggtg	gtgaacgaga	204420
gaagcgccac	atacagcgca	aacaccaggc	cgttgtctgg	gtgtctgtga	tcggtgagct	204480
ccagcgcgcc	cagaaccaat	actggtgtgc	agctaagcaa	tagcggcgag	ggatcgctgc	204540
tgcacttgta	gcccagcgag	gggtaaccca	gccaaaccag	cgcgctaata	agtacgctga	204600
aagcggtttc	cagcgctcagc	aatccgtaga	cacgcatgac	aatcgcggtc	cgccgtagcc	204660
aacacacggc	atcttcggaa	actgtggacg	ctgtttccga	ataccgggag	gagatcgctg	204720
ttccctcttc	caaggatcgg	aaagtagcgt	ccgtcgtttc	cgcggacgcg	gcttccctgg	204780
tacgctccgt	ttccgacgac	gcggtttccc	gctgcgtgga	aactgtctcc	atgtcgggac	204840
cgcagcgccc	ggcggcgat	ccgcaaggtc	tcgaagctac	agcttgctag	aggaaaagta	204900
ggtttgcaaa	aagggtgcga	gggtcatgat	tctcagcacc	atcagcagag	tgaaaaccag	204960
actgagaaac	accttgacgg	ccgccaaaag	cgcgcgttcc	agcggcgctc	cgtagcgtag	205020
agccaggggc	gcttcgtgga	aatgcgagac	ggctagacag	gtaatgagca	cgctgaagga	205080
caagacgata	ttaaaagcacc	aggaccaacc	acgcctcaag	atgaccacca	cgattgcccgt	205140
gaagggtcaac	gtgatcaaaag	catggacgac	cacgatctga	cggcggacgc	tacgttcggg	205200
agccaacaac	gctacgcccg	tgcagctgag	aaaggccagt	aagggtgaaca	acgcggccga	205260
gatgaccaac	gtaccgtcca	ggcagagaca	tatcacgatc	aacggcggca	cgtgaagcag	205320
cgtgtaaaaag	agcagaacgc	cgatatgtct	gggatgcgat	gtttcgtaac	agtgaatgaa	205380
gatcactgac	gtgacgggta	tgacaaaagc	gaggctgggc	gaggactccg	tgagacacag	205440
acgagaatgg	gttaaacacc	tcgcggcgcc	cgcgtagcag	aaggcgcgtc	acaacgcggg	205500
caagccggcc	agctgccaac	ccacggcgcc	ataggtgtgc	agcggcacgc	ggcaacagtc	205560
gacccaagcc	agactgcggg	tcgccagccg	ggtctcttgg	atcccggggg	gcacgtagat	205620
gaccgtgcca	tcggtgggta	cttgaaaacc	tttttctctt	ctcatggtgc	gctgcgttct	205680
ctggaaaacgg	ctgctctgtc	cgaaaaccag	ttccgaacga	aaatctaggg	cgagaggggtg	205740
gacaacggcg	tcgacgacga	agcatgggac	aggtcgttcg	gcgttaacgt	catcgcgctg	205800
gacgacggta	gttctaagag	acgtagatcg	ctcagcaggt	cctgacagtt	gcggattccg	205860
aagatcagaa	aaaaaaaggga	aatgaacgta	ataaaagagct	gtagcgacgt	atgcgccaca	205920
tcgctgtggca	taagaacgtg	acggacgaaa	aggacctgct	gcgaaaagtg	accggcggaag	205980
ataaggccca	ccgtgctgta	gaagcccaaa	agcagccgca	ggggccaagt	ccagggccgc	206040
gtgaagacga	tgagaacggt	gaccagaaaag	accacgaccc	agacgccggt	gatgagggtg	206100
aatgtatcgg	acaggggtga	gttgtcgcga	catagtaaga	ctacttccgc	gcagagcaag	206160
gtgatgacca	acgtgagcac	aaacgacgtc	aacacctcgc	ggggctcctg	gcaggcacac	206220
gtgacaccta	gcgcggggat	gtgcgccagg	aggccggcga	gtaatagcac	cagctgtcgg	206280
aacggacgac	ggcagcgcg	gtgccgggtt	cgctgagcga	gaaccggctc	ctcatagcgg	206340
aaatacacga	agagcgcgga	ggccacaggc	accaggagga	gcacctcggg	cgcccagaca	206400
acgtgacaag	gaaaagcccgg	acgcgacttg	agagtcgctg	tagggaagac	cagagagaag	206460
ctaccaacaag	cgccacccgc	cgcggagatt	tggaaagagga	gcaagccggc	gattcggagc	206520
acaacctcga	agcgatgcac	ccagcccagc	tggccaccca	cggccgcttc	atcatagtcg	206580
tcgttgttgc	cgctgtcgaa	cagccgccga	aacacgatct	gtcgtgggtg	cgcggtggga	206640
aagcgcagac	ccatgacagc	cggaggctat	atgaccgcgc	gtctaagacg	cgagatccgt	206700
gggggggactt	ttagatgttt	gggcggcccc	cggttctaac	aggcttgatt	ggtggagacg	206760
gccggcgcgg	cgggtggggg	aaacgacgag	tttttccggt	acgccatggt	tcgctgagg	206820
tttctctgta	cttccgcgaa	aaggtcacag	cccgaataag	aggccgcggt	ggtggccccg	206880
gtggcgcgctg	acgataacca	ggtcatccaa	gcgatgagtt	tgtctaataga	gtcctcgggtg	206940
gtgaagagga	tgagaatgag	caggtacagg	tacaccaggt	tctcatagag	acacaagggtg	207000
agcaggctcag	cctcggacca	cgcgatctca	aacaggcgcg	tggtgtcaaa	gaccgtgacg	207060
accagcatga	agctgagcgc	catggcgtaa	tagcccaaaa	aaagtttgtg	ccccaacggt	207120
acgggctgca	ggtaaaagtgc	gatcaagaac	gcgataacgc	cgatcacaaa	cagcgtgacg	207180
atgacctgcc	atcgacggtg	attatggccg	gctagacccg	tgacgcagct	gcagaggcta	207240
aaaagcacgc	aagccaagag	gcccggagaag	gtcactagcg	tagaggagga	gcaggcgctg	207300
gccacgatca	ccgaaagcgt	cgtgagcacg	ctataaatgg	tgagcaggcc	agggctcggg	207360
ggcgacgtga	acgatccttc	atcgcgtttg	ccgtgcagca	gggccaaca	gatgggtggg	207420
accatcaaac	ttaaggggcg	cataaaagcc	gtgcaacaga	gaaagacggt	gcctttaaga	207480
tgcggaaaaag	ccagcaccag	gcccagacag	agcaagaagg	tgcaggtgcc	ctgcacggcc	207540
acggtgctgt	agaccgcgat	acaaaagtaaa	aagcgcagta	cgctcgttcg	cgacacggag	207600
gaaatcataa	tgactccgcg	cgagggtcgc	gggggtgggg	gcgcccaggc	cgtcccgggtg	207660
gcctctgagt	tcggagacat	gacggcggtg	gcgatcaaaa	ggcgcgtag	agaaaccggt	207720
tatagagtgt	aatagaatca	ccgtcattcc	cacacggcgt	tcccccataa	agtcacgtaa	207780
cactcgagta	agcgtgaaaa	agctttattg	ttgaataaaa	aacacgagta	caacaccgag	207840
ttgcgggtgtc	ctgtctgtct	actgggtggg	gaaggttcat	cgctctgtct	tagaggggaag	207900
gtgggggaatg	tctaagcgtg	cgggaagcgt	tcactctccc	catcttttta	caacaagctg	207960
aggagactca	cgccgctgat	gcgtccgccc	tggtttctcg	cgtagctgctg	caccagacg	208020

23109WOPCTSEQ

tggccgctaa	atatggcgac	gctcatgttt	aggagactca	tgacgatggt	gtacaacacg	208080
acgctgacac	agacgctgtt	tttagacaac	gttccacgct	ggtagatgag	atccaggggtc	208140
tcgtaaaataa	gcacggccga	agcggcggtc	accaccagga	cgtagagtcc	gctgtagatc	208200
ttgctgaccc	acagcacggg	cgaaaaagtaa	agcaataggt	aaaagacgat	gacggaccag	208260
ccgtagccaa	tcccgatgac	tttccagcgc	gtgggattgt	tgccggccag	gtaggtgaga	208320
ccgctgcaga	gaacgaaaaa	gaccatcacc	agggcaaacg	acagaccgat	gacgcgcctt	208380
tctccgcaaa	agcccgtgca	cacggtgatg	ccggtgttga	tcagcaagca	cgccaccgtg	208440
agatgagcaa	aattggtggt	gtgtgggcga	aactcggcga	aaccgcgtag	catagccagc	208500
gtggacacgg	gtacgatgga	ggatagggct	ggcactatgc	cgttggcgca	ctgtcccctg	208560
acatcggggg	aggcgagcca	agccagcaag	cagaccgtga	gggtacaagc	cagctgccac	208620
acgagcccg	gatagacctc	catgagcagc	ttaaagcgtt	tcaaccattg	gaagagctgc	208680
tggttcggcca	ccagcgcggtg	gctgcgatgg	agcggcacga	tggtgaccgt	cggcgactca	208740
tggtgttcgg	aaaccgaggg	ggtgtcgccc	atgtgtccgc	ttacgaccgc	tgctcggtcta	208800
aggtaggcgt	cgatgaaaca	gtccgtctta	tcagcacccg	gttaccgcgg	atttgattga	208860
cgtagcgagt	gtgggtcaaac	cgtagcgcca	ccctgtatcc	gacccgtcgt	catgggctcc	208920
acaaccagag	cctcagaaga	tggtacatgc	cgatgaataa	agccacattt	tcgacataga	208980
ggcgtagcga	gggctgaaaa	ctctccggga	aagaactctg	acaggtgatc	agggacagat	209040
cgtagaattag	catcagcgtc	accgtcaaca	gcgctcgctgc	gtgtaaacgg	agaaagaacg	209100
gggcccgggc	ccgcagcagc	caaagtccca	gcgccgtagc	gcagagcaga	gacaggaccg	209160
acggtagcca	cagccgcccgg	agagacgcgc	caggatcgca	acccaaaagc	gaggccccc	209220
ggcagctgag	atctaccgcc	agggcgagaa	gagccgcgcc	gacaaaaggcc	tgccggcgacg	209280
gctggcacat	cagcaagggtc	agaaaaggcta	gcgcggtgcg	caggcagtaa	gccaacagga	209340
gtgggagttt	gcggggacaa	cggtcgatcg	acggaccgcg	tagcagcagg	aacaggcagc	209400
cgacggggcac	gacgaggctg	agatgagaaa	gcggcgggtg	gtcgtcgtcc	cgcccccgct	209460
cgcatagctc	ggccaccggt	ggcggcatga	gccaccagct	gagcacgctg	agggcgacgg	209520
tggcggtaa	ctggaaggcg	acgaggacgg	agggcgcgag	ccataccgcc	agcctctcta	209580
ggtaggggac	tacctcctcg	acgggtccatt	ctagcgggac	gacatgaagc	atggcgacaa	209640
gcgcggctgc	tgtgaaaacg	ggcacggttt	tataggcatt	aggacttccc	cgctcgactg	209700
gcggctgtca	aagtcccgtt	gtccaaaggc	gcgccgtccg	aaagactaat	ccaacgggga	209760
cccagagagca	tgagcaacaa	cgtagagaaag	atggccatgc	tgtccaggta	gagacagacg	209820
gcgtgacgga	tgcattggtt	aggtgggagc	aaaaagatga	ccataagact	gtcgtaggcc	209880
agaataccca	aaaagaagct	gatagagaag	gcgcacaacg	tcaccactat	cttctgcagc	209940
caatcggtcg	cgcttagcag	agcgagcggtg	aggaacgaaa	gcagcattac	cacgtagacg	210000
cagctgatgc	atttccagcg	acgtcggtca	cggccaccta	gaaacgccag	ccccgtaaag	210060
gagataaaca	acgccagggt	catcacgtag	gaacctacta	gtacgcggct	ttcagagcac	210120
atttggaaaga	tggccgcccgt	caggctgttg	gccaacagat	agatgaaaag	caccgtggcg	210180
ttactaggg	gttcgttgcc	caacgtgtac	gtgatgaaca	tgacagcagat	gggcacgagc	210240
acggtgagaa	agaagctgta	gttctcgag	caaaagtgtg	ggttttgtgg	gaaccccaac	210300
caaaaaacgc	ttcccaagcc	gaagctgaaa	gccagctgaa	agatgaagat	ggcgtagacg	210360
cgagccata	cggtgaactt	tttgaaccac	tcgagagcct	ccatgcggga	gagcagcagc	210420
gcgttagcct	cctgcgcctg	catggtggcg	acggtctcgg	cacaaagccg	ctgcggcgca	210480
cctacccttc	tcttatacac	aagcgagcga	gtggggcagc	gtgacgtggt	cacgccgcgg	210540
acacgtcgat	taggagacga	actggggcga	cgccgctgct	gtggcagcga	ccgtcgtctg	210600
agcagtgtgg	gcgtgcccgg	gctcggaggg	catgaagtag	agcacggaga	caaagaggta	210660
catgaggtcc	atgtacaagc	agagcgcgcc	cgggatataa	ctctcatact	cgatgtcgtg	210720
caggatgtcc	tgcttatcgc	acaccaccga	ggtcacgatg	acggccaaac	cggctatcat	210780
caccaggatc	tactttaccg	cctcgggaaa	aagagaaaaat	acggcgaaac	gtaagagaat	210840
cagcgtggat	gcgcccgtca	atagggaaacg	ctgtaattcc	acgtcgcggg	caaacagata	210900
cgtagcgagc	gtgaggaaac	aaaatagcgt	cactgtggcc	accatggcat	aaatgactga	210960
acgatgacta	aagtgggaagc	ctgacgccgt	gacagccacg	ctggtaagca	acgtgtacgt	211020
cagtaagatc	catactgttt	tgggaaagtt	gggctcggcc	caacgcaaca	gacctaggca	211080
cacgatggag	atcattaagc	aagacagcgt	cagacgcagc	ctggaaaaga	gctgctccaa	211140
ccggtgcggc	aacaccagcc	agcaaaaaggc	gcagacgctc	ataaggatga	ggcattgcac	211200
ccagataagg	atgtagatgc	gcagcaggaa	gaccgaccgg	gctatctgga	cctgaccgcg	211260
gagcgacatg	gcggcaacgc	cgccggttat	gcggagatt	cgctctaaata	cacgaagcga	211320
actagaaaaac	gcacacacgt	gatttgcaaa	aagaaagcag	ctgcgggctt	attattttat	211380
taaaaaattta	tctgtgcaga	atcataagtt	tatgatgaat	aaaaacgggg	aaagggaatc	211440
tgcttttagg	gaccggggtc	tggtccgtcg	tctcccattc	ggtcggggtc	ggggatgggg	211500
acctgtttca	gcgtgtgtcc	gcgggcgtgc	atggcttttg	ctcgcgggcc	gcgtgtgaac	211560
caggcctctt	tctctgtggt	cggcgagctc	tccgacgggt	agggagcctg	ggagtccatc	211620
gcttcaggcc	caccgctcgt	tccctcgacc	gtcgtgtcgt	cctcgttttc	gctattacac	211680
ggggtttctg	gagtatcgcc	tatacggttg	gcgattctcc	gggggcggcc	gctctcgtcc	211740
tcgtcgtctg	tatcgccgcc	cggttaattcg	acgccgcatt	cggtgtacgg	aacgcggcac	211800

23109WOPCTSEQ

atgggcg	gaaagaactt	gggcatgcga	aagcagcggt	gtccatccac	ggtctgcgtg	211860
gtttcatcgt	tatcctccca	taatcccccc	tgtagcgccg	gcagcggttc	gacgctgtga	211920
gaggggaagg	cccagttctg	gttgtcttgc	agcgcgcccg	tgggcagtag	gtccgtgcgg	211980
ccccatgcgc	tgctgttgtt	gggtaccttg	tcagtgccgc	gagtaggtcg	cagaaaccag	212040
tccagagcgc	tctctagctg	cgagcgtgtg	atggtgccca	gtgcgccgtg	ccagcgcagc	212100
acgtctcttt	tcagcgtgtg	gtgacagacg	ggcagctcct	ccaaccgaca	ctcgccgcgc	212160
aatccgcggt	cgaagcggca	gagaccacgc	agtttaagca	gaccgcactt	gagaaacatg	212220
tgaaaattat	cggcaatgcg	atataggtcc	gagtcctcga	tcttgtgtag	gtagaccacg	212280
ccaaacttgt	cgagcagcac	caggccgctg	ggcacaaaag	gcccgtaggc	caggtaatag	212340
cccacgaggc	cgacgcagta	ccactcgcag	cacaagcggt	gacgaataaa	gttcagaaga	212400
tcgcgaaagt	ccgcggccgg	catgtggtca	aaaggccggc	aggcgcgag	gccctcgatg	212460
gagcccagca	tgagcaacgg	ctccacctcg	gtgcgacccg	gcgtgcggat	gaccagggtg	212520
agaccgctca	tttcgcgggc	cgtcttggcc	acggccgcag	cgtagtgagg	gtcgggtgcag	212580
aggaattttt	gcacatgata	gcgcggttcg	gtggtggcga	acggcggttg	tgggtgccga	212640
tacacatatt	cgcaccagag	taggccgttc	ttggaaaagg	ctttgatata	actggccacc	212700
tcgtagagcc	cgtcggcttc	ccagtcgtag	acgtagacgg	tgccgtaatg	acttagcatg	212760
agcacgcagg	gcagttcctg	cgcttgcctg	gtgtttcgtg	ttagatcgct	gtcgggtgga	212820
cgcacggcta	gtacaccgac	ggcttccagg	gtgtcatcgc	agcagagata	gtcggcgggc	212880
agagaacgtg	cgtaaatctg	cgggatggcg	gcctgttcgc	gcatcactag	gaaccagttg	212940
gcgggggttg	gcagtgctac	gggtgttcct	tggtggcggt	gcacgtagg	tctcagcgcc	213000
ggaggatcgt	actggcgag	atagaggcct	tgcagcatcg	ataacgtctt	tgaaagacg	213060
gtgtttctaa	attgaaaaac	gccgtagtcg	cagcgagatg	catcttcgca	gcgctcgtcg	213120
cgctgtcggg	gataggtgcc	ccaggcttcg	gcggcggttc	tggtgagtag	ggacatgccg	213180
gcggagccgt	ctcgacagcg	agtcggataa	agcgcgctgc	gcgaaagctt	aatataggag	213240
cagcgtcaga	cgaatcgcg	ctgggtggccc	gggggggtgg	acgcgccgcc	tacacaaagt	213300
gtccccgaaa	atcgaaactc	ttgaccact	ccggagacaa	atccgtattc	agattgatgc	213360
gtcgagcttc	cacttcggct	tccgaaaact	cgccctccgt	ccggtaggcg	ttaacaatac	213420
gctgaccag	gtgccaacgc	tctttctctg	ccaaacgcgc	ttgctcaaac	cattcgtcta	213480
cgctcctgag	gtcaaagaca	gtgtcctcct	caagggtcaa	gcctagggtc	tcccactcgt	213540
cgctcatcgt	ctcgtagccg	gcggccatac	gcgcggcaac	cgctccttcc	cctcctcttc	213600
tttcaacgtt	gggtaccacg	ttgttttctt	cgggttccat	aggttctgct	ccgctgtcgt	213660
catcatcctc	tccctgtctc	tcacgtccg	ccaaggcgct	gtggattacc	tccaggttct	213720
gattgtcggg	tacgacgtgg	ttatcttcgt	cttcgtcgcg	tggcatgggc	ggcggccgac	213780
ggcggacgac	cggcatggcg	cggccgtcgt	ttccttctgc	ttcctcttca	ccgtctccca	213840
aggaacgcgg	tcgacgacgt	tccgcgaagt	cgccgcggac	cacgcgcgcc	tgccaaatgg	213900
taaacgcgct	ccaaccgtcc	cagttattga	gcatttcggc	gcgaaaacgg	tcgcctcgac	213960
agagccagcg	aaactgccgc	gcgtagtcgc	ggtctacgcc	gctgtcgaac	atggtaaaag	214020
gcagagcgcg	cgcctcgccc	atgtgtacgc	agcctccgtt	gcgttcagc	ctggccgcgc	214080
cccgtagacc	gtgttcgtag	cggcgacgca	gctacacctt	catgaggccg	gcgcgaaaaa	214140
gttcctctag	gctgtcggcc	agccggtaga	tttcaccggc	tagacgctgc	aggggcggcg	214200
agcggtccag	atgcgacttg	acaatcacca	cgtaaaaacg	acagaaacgg	tcgaagatga	214260
tgaggaagga	cgtgtcaaaa	aaaccaccgg	cgcggtaaga	gccacgggca	cccagcaggt	214320
accagcgcca	acgcagttgc	agcgtgacgt	acatttcgca	ctcggccaag	cgggcggctg	214380
gcgtaccctc	gaaggccag	cagtccgta	acgagccgaa	actggtcagg	agtttcaag	214440
ttttggcatg	gcgtccagg	gtatgaaagt	tcacgtcgcg	tccgtgggtg	tcgccaacgc	214500
aggcgcccaa	cgcgtcggcg	tcatgaccgt	gacgcagcag	catcgctacc	acgtcgtgct	214560
gtaccgcgct	agcaaatggc	gtctgtggct	gacggtatac	ggcttcgggt	tacatcatac	214620
cgtaacgcgc	cagctcgtcc	agatgacgcg	cgcacagcag	cagaatctct	tgcgaggggt	214680
cgtagatgta	gaggcgcgta	ccgccaccca	tgcagagcac	cagctccgtc	tcttcgtagt	214740
gatcttccac	catgatcacg	cacttgccca	gcacgataag	gcgttcgggg	caacaaatca	214800
cgctcgtccg	cagctgggtc	cgtagctccg	gcatggtgct	gccggggccg	acctgcagga	214860
accagttgtg	cggaatggcg	agcgacagca	cctggtcgac	gtggttacgg	accagtcgc	214920
gaagcacgct	ggcgctgtac	tggcactcga	agatgccctg	aaagtgcgcc	atgaccgcga	214980
gaaaagtttc	gtagcgcgtg	tggcaataga	ggaattcatc	gtttcgcgta	aacgtgggag	215040
ctccgctctc	ccaacgtgta	cgccacatgt	caaaaagagg	cgccagctag	acaccccgca	215100
aaagaagcag	tgaagaagac	ttctttgtgc	gacacgtttt	attctgcgtc	ctccgctcga	215160
cgttcaaatc	tggaatgtact	cgcgcacacc	cgtagggctc	tttaagggaa	aagggtccga	215220
gtacgtcact	aaccgcgact	gatgcaccag	ggcggtaatc	acccgctccg	cgccctcgcg	215280
cgtcgacgaa	cgcgtcgtca	ccaggcaatg	cagccgcggg	cccgtatcgt	cctgatgacc	215340
agcggcctcg	cgctcggctg	cttccacacc	gacaaatgtc	ggatccaaca	cgtagctctg	215400
cgagttgggt	tcgtagcgg	gtagcaccaa	ggtgttgggg	tccagacgct	cccacgcgcg	215460
ctcgtgcggg	tcaaaacgct	ccgttaaac	cagccagctca	tactgctgct	gcagaataac	215520
ccgctcgcgc	tcgcgtcgct	catcggggcaa	cgcgccgtct	tcgttgaaga	gaatgtcccg	215580

23109WOPCTSEQ

cttgtggtct	acggcacgct	cgtggtggtg	cgggcacagg	tgacggtggt	ccatacgcgt	215640
ctgacgttga	cgctcgcgct	caaaacgccg	gtgtcgaaaag	accatttttca	gcaaccccat	215700
cgggaaaaaac	tccgtgatgg	tgttggcaac	gcgcccgcaca	tagtggttgg	ggtcgtccat	215760
ctggatggcg	tacacggcac	cgaaccagtc	cagcagtacc	agcacttcgg	ccacaaaact	215820
gcgtcccggg	cgcggaagtc	ccgtcacgcc	tagcacatac	cacggcgtgg	ccagattagc	215880
acggacagcc	caccaccaac	gacggctctc	cacctcggtg	agcgacacaaa	agggccaaat	215940
gcggtgtaac	tgctgtaccg	ttttcatcaa	ccgcataatc	accgtaccgt	aacccgggtg	216000
atgcaacttt	acgtcgcaac	ccaggattcg	ttcggccgtg	gcgtacgagc	cctcgggctg	216060
gggtgcattg	agaaaacaaaa	catgcatggt	acgcgcgccc	ttaggatatac	gtcgcggaac	216120
gggtaccgtc	atttctccgca	gagtgggtg	aatcacgctc	cgatacgcga	tctccgaacg	216180
tgacacaccg	taacgtgcc	gttcgtccag	gtttgtcgat	accaacacca	tgactttttc	216240
acgagtgtcg	taggcgtaga	cgcgagaaaa	gcgacccata	aaaaccacgt	acggagtagc	216300
caccatgcc	tcatggtgat	cgcgacgtgg	ctcgggcaac	aaaataacag	cgtatcccaa	216360
cgcgctcaac	ggctcgcggc	aacagatgag	ctttgacgcc	gcctgttttg	cggcggtaat	216420
gatcccgtcc	tccgtacgta	acatcacatg	ccagcccttg	gggggaccca	aggacagaca	216480
gcgtccctcg	ttacgatgaa	cgtaacgcgt	gattttccatt	ggctccaggc	aaaagaacag	216540
ttccttaaaa	tcccgaaca	cttgtcggta	taacgccatg	ggatcctcgg	ccgccacagg	216600
cagcgcgggg	agctccggcg	gcataactgc	agcgcgcgtc	gggcccagaac	ccgcagccgg	216660
atccatcatt	gagcgacact	ctcagccgga	caaccggcgt	caactgacaga	agcccgagcca	216720
aatacagaga	aagcaacgct	acaccgtcac	cccgtccca	agcgcgcggg	aaagtgtctc	216780
gattttttcac	cgctcgttcgc	gacgttgatt	tgccctcggtc	tgagaaccga	cctagcgttc	216840
ggaccggtgc	gcagaaacag	ccggcggtcc	gagccactga	gcggttcaca	gccccggccg	216900
ccgatagtta	ccggagagac	gttcgagctg	caggtacatc	agcgttccc	gcttcgccac	216960
cccgcgcccc	ccccagttta	tactctccga	cgccccgtcc	aacgcgcctg	tggaggggcca	217020
atcggaccgc	gggagctctc	caagtggatg	acaggcacag	ccgagtggcc	gaccgtgaag	217080
agccctcatc	cacctgaaca	gaccgctaac	cgaaggacc	cgagtcgcgt	ccgtcggctc	217140
cgacgtccgt	cgccatctgg	ctccctgctg	ttggctacct	ctcggatttc	aaaaaagagc	217200
acgtgccgat	gacggtgcac	aggaaagagc	caaagtgtca	cggcgtcttt	ttttatttgt	217260
attcctttcc	tgttttgtac	tcgtaaactg	ttgatgttgt	ttttacatcc	aaaagggcaa	217320
gtaagaaaaca	ggatgaggca	tggtaggttt	gggcgtgggg	cgccctcca	gcacggcggc	217380
ccgggcccgc	cggcgggtga	gcacccggcg	ttgcgcggg	tctatcttgt	gtttcttctg	217440
tgcttttttc	ctatcttgtt	ccgcgacggc	ctctttcatc	acgttcagca	tgcgttcctc	217500
gacgcccccc	agggatccctg	gggaggagg	agtccttagt	aggcttccaa	tgttgttttg	217560
tggtttttcg	gtttcttttt	cttggtcgtc	atcgctcgac	gtgtcgtctt	cctcttgatc	217620
ctcttcttcg	tccgagtagt	agacgcatag	tccttggttc	atcaggctgg	gattcatcag	217680
gttctgacgg	ggaatccgct	gtttagtagc	tttaaccgcc	cggtccaggc	gagagctcat	217740
gccgcaccag	acgtgtaac	gccgcacggg	cccgtagcgg	gctgtttgtt	cgctacatg	217800
atcgttgagc	tcttgccaat	attgtttggc	acactccaga	tcggagggtt	gtggatagtc	217860
gggtcggatc	cgcggaatccc	aactgacatc	ggcgggtgcc	gagacttcgt	ccagactgtt	217920
acgcatagag	caccagtcgg	gtcggacgat	aaacctgtcc	ttgcggatta	accatttata	217980
acgtagtctg	tgatggcggt	tagaggcccg	tacacgctcc	acggtcccaa	agcgtccca	218040
gaagggaag	ttttcggtgg	ggcagcgacc	cggcacttcc	agacgttcgg	cgctgtccac	218100
ggcgtagtga	aaacgccggc	cggcctggta	aattttgagc	agaccactg	ttaacaacat	218160
atccagctgt	tcagcaaac	gccagatctc	ggcgcgagac	acgtcaaaat	agaaaaattc	218220
gcaggctcgg	tcgaccagga	tcacgaaatc	ggcgtgaaag	acgcggagg	gtagcgattc	218280
gcccaccaca	cccattatca	tggtttcaca	gcataagcgg	tccacaaaga	acttcaacag	218340
gtcgttgaat	tgctccgtct	ccatacagat	gaagggccag	acgcctttga	ggttctcggc	218400
ctggccgcag	agcagtagcg	gacgtgtcat	ctcgcgccga	gtgcgcagag	gcacgcattc	218460
gccgcgataa	cgacagggtc	cacgtgttag	ttcgtgtgat	ctgttgtcgt	gcaggcgaag	218520
gtcgcagata	atatgatccg	gttgctgtgt	tagcagcgcc	gtgcgcattt	gctcgcgcta	218580
gatggcctcg	cagtgaaca	gcccgtgtcg	cgaaaaactc	tccaaactgt	gcgccaggta	218640
gtaaagcacc	ccgcgatcgc	ggtctagaca	ccacacggtt	tcgtaacgtc	ctaacaggag	218700
caccagacgg	gcctggctag	gtggctcaat	ttcctctaca	tacacgaaaa	agtcgtcatc	218760
gtccgagtc	tcgtcctcag	aagaggaccg	cggccccgtg	actctgggca	acacggtggt	218820
agagaactgc	aggacgccca	gagactcgag	cgattcttcg	cagcagatga	gctgaccca	218880
gggcgttttc	ggcccgtcgg	tgacagccgc	gtggccaaag	atgtcctcaa	actctacaaa	218940
atctagacgc	catccgggtg	gcgctgaaat	ggaagggcta	atgttcatat	cagcatagct	219000
acgaactaag	tggcggatgt	cctgccgcaa	gtcttggcag	agaatgagct	ttcgtaaacc	219060
cttgagggtc	ctccgaacaa	cggccccaga	cgcgtagcga	taggaactggc	gcatggtgcc	219120
gcggcggtga	gcggcacttg	gcagcctatt	ttatggagtt	tcttcagtga	cgtaggttgt	219180
tcacgtcgtt	cgttgggtgc	ggttggcagc	tccggtctgt	aaaccacccg	aaaagactga	219240
catcgacgtc	aaagactcac	gtaatttgga	acatgtcga	ccgcaaagtg	cgtcagaata	219300
gcacgtggct	ttaggacata	aaaagtaaccg	tgagggtctag	acgtgggttt	tgtgattgac	219360

23109WOPCTSEQ

acttacacca	ggtaagccaa	gggacggtga	aactgtatgt	gaggaatctg	ggtgcttaga	219420
cgactaacgt	gtaatgcttt	ttacaggact	gttcgacagg	tgatagtacc	tgtaagggtga	219480
tgaccacctc	tacaaataat	caaaccctaa	cgcaggtgag	caacatgaca	aaccacacct	219540
taaacagcac	cgaaatttat	cagttgttcg	agtacactcg	gttgggggta	tggttgatgt	219600
gcacgtggg	cacgtttctg	aacgtgctgg	tgattaccac	catcctgtac	taccgtcgta	219660
agaaaaaatc	tccgagcgat	acctacatct	gcaacctggc	tgtagccgat	ctgttgattg	219720
tcgtcggcct	gccgtttttt	ctagaatatg	ccaagcatca	ccctaaactc	agccgagagg	219780
tggtttgttc	gggactcaac	gcttgtttct	acatctgtct	ttttgccggc	gtttgttttc	219840
tcacaaacct	gtcgaatggat	cgctactgcg	tcacgttttg	gggtgtagaa	ttgaaccgcg	219900
tgcgaaataa	caagcggggc	acctgttggtg	tggtgatttt	ttggatacta	gccgtgctca	219960
tggggatgcc	acattacctg	atgtacagcc	ataccaacaa	cgagtgtgtt	ggtgaattcg	220020
ctaacgagac	gtcgggttg	ttccccgtgt	ttttgaacac	caaagttaac	atttgcggct	220080
acctggcgcc	catcgcgctg	atggcgatca	cgtacaaccg	tatggtgcgg	tttatcatta	220140
actacgttgg	taaatggcac	atgcagacgc	tccacgttct	tttggttgtg	gttgtgtctt	220200
ttgccagctt	ttgggtttct	ttcaacctgg	cgctattttt	agaatccatc	cgctcttctg	220260
cgggagtgtg	caatgacaca	cttcaaaaacg	ttattatctt	ctgtctatac	gtcggctcagt	220320
ttttggccta	cgttcgcgct	tgtctgaatc	ctgggatcta	catcctagta	ggcactcaaa	220380
tgaggaagga	catgtggaca	accctaaggg	tattcgctcg	ttgctgcgtg	aagcaggaga	220440
taccttacca	ggacattgat	attgagctac	aaaaggacat	acaaagaagg	gccaaacaca	220500
cgaacgtac	ccattatgac	agaaaaaatg	cacctatgga	gtccggggag	gaggaatttc	220560
tgttgttaatt	cgatcctctc	tcacgcgtcc	cctgcacatc	tatttttgct	aattgcacgt	220620
ttcttcgtgg	tcacgtcggc	tcgaagaggt	tggtgtgaaa	acgtcatctc	gccgacgtgg	220680
tgaaccgctc	atatagacca	aaccggacgc	tgctcagtc	tctcgggtgc	tggaaccagac	220740
ggcgctccatg	caccgagggc	agaactgggtg	ctatcatgac	accgacgacg	acgaccgcgg	220800
aactcacgac	ggagtttgac	tacgatgaag	acgcgactcc	ttgtgttttc	accgacgtgc	220860
ttaactcagt	aaagccagtt	acgttgtttc	tgtacggcgt	tgcttttctc	ttcgggtcca	220920
tcggcaactt	cttggtgatc	ttcaccatca	cctggcgacg	tcggattcaa	tgctccggcg	220980
atgtttactt	tatcaacctc	gcggccggccg	atttgtcttt	cgtttgtaca	ctacctctgt	221040
ggatgcaata	cctcctagat	cacaactccc	tagccagcgt	gccgtgtacg	ttactcactg	221100
cctgtttcta	cgtaggctatg	tttgccagtt	tgtgttttat	cacggagatt	gcaactcgatc	221160
gctactacgc	tattgtttac	atgagatatc	ggcctgtaaa	acaggcctgc	cttttcagta	221220
ttttttgggtg	gatctttgac	gtgatcatcg	ccattgccaca	ctttatgggtg	gtgaccaaaa	221280
aagacaatca	atgtatgacc	gactacgact	acttagaggt	cagttaccgc	atcatcctca	221340
acgtagaact	catgcttggg	gctttcgtga	tcccgcctcag	tggtatcagc	tactgtctact	221400
accgcatttc	cagaatcggt	gcggtgtctc	agtcgcgcga	caaaggctgc	attgtacggg	221460
tacttatagc	ggtcgtgctt	gtcttttatca	tcttttggtc	gccgtaccac	ctaaccgtgt	221520
ttgtggacac	gttaaaaactc	ctcaaatgga	tctccagcag	ctgcgagttc	gaaagatcgc	221580
tcaaacgtg	gctcatcttg	accgagtcgc	tcgccttttg	tcactgttgt	ctcaatccgc	221640
tgctgtacgt	cttcgtgggg	accaaagttc	ggcaagaact	acactgtctg	ctggccggagt	221700
ttcgccagcg	actcttttcc	cgcgatgtat	cctggtagca	cagcatgagc	ttttcgcgtc	221760
ggagctcgcc	gagtcgaaga	gagacatctt	ccgacacgct	gtccgacgag	gtgtgtcgcg	221820
tctcacaaat	tataccgtaa	tataacttcg	tatagcatac	attatacgaa	gttattaaaa	221880
aagcgctacc	tcggcctttt	catacaaaacc	ccgtgtccgc	ccctcttttc	cccgtgcccg	221940
atatacacga	tattaaaccc	acgaccattt	ccgtgcatgt	agcgaaccgg	aaaagtttat	222000
ggggaaaaaag	acgtaggaaa	ggatcatgta	gaaaaaacatg	cgggtgtttcc	gatgggtggct	222060
ctacagtggg	tggtggtggc	tcacgttttg	atgtgtctcg	accgtgacgg	tggttttcgt	222120
cgcgcccacg	gtccggggcac	aatcaaccgt	ggtcgcgtct	gagccggctc	cgccgtcgga	222180
aacccgacga	gacaacaatg	acacgtctta	cttcagcagc	acctctttcc	attcttccgt	222240
gtcccctgcc	acctcagtgg	accgtcaatt	tcgacggacc	acgtacgacc	gttgggacgg	222300
tcgacgttgg	ctgcgcaccc	gctacgggaa	cgccagcgcc	tgctgtgacg	gcacccaatg	222360
gagcaccaac	ttttttttct	ctcagtgtga	gcactaccct	agtttcgtga	aactcaacgg	222420
ggtgcagcgc	tggaacacctg	ttcgagagacc	tatgggcgag	gttgcttact	acgggggttg	222480
ttgtatgggtg	ggcgggggta	atcgtgcgta	cgtgatactc	gtgagcggtt	acgggaccgc	222540
cagctacggc	aacgctttac	gcgtgaattt	tgggcgcggc	aactgcacgg	cgccgaaacg	222600
cacctaccct	cggcgctttg	aactgcacga	tggccgcaca	gaccctagcc	gttgcgatcc	222660
ctaccaatgtg	tatttctacg	gtctgcagtg	tcttgagcaa	ctggttatca	ccgcccacgg	222720
cggcggtgggt	atgcgcccgt	gtcctaccgg	ctctcgtccc	accccgtccc	ggccccaccg	222780
gcacgtactg	gagaacgagc	tacatggtct	gtgtgtggat	cttctggtgt	gcgtcctttt	222840
attagctctg	ctgctgttgg	agctcgttcc	catggaagcc	gtgcgtcacc	cgctgctttt	222900
ctggcgacgc	gtggcggttat	cgccgtccac	ttccaagggtg	gatcgcgcgg	tcaagctgtg	222960
tcttcggcgc	atgttttggtc	tggccggcgc	accgtcagtc	gcaccacctg	gggaaaagaa	223020
ggagctaccg	gctcaggcgg	ccttgtcgcc	gccactgacc	acctgggtcac	taccgcccgt	223080
tccgtccacg	cggataacctg	acagtcggcc	gccaccgtac	cagcttcgtc	acgccacgtc	223140

23109WOPCTSEQ

actagtgcg	gtacccacgc	tgctgttata	tacgtcatcc	gacatcgggtg	acacagcttc	223200
agaaacaacg	tgtgtggcgc	acgctactta	tggggaaccc	cggagagccc	ctcgatcgac	223260
ggctacgggt	caggaatgta	ccgttcttac	cgccccgaat	tgccgcatcg	tcaacaacga	223320
cgccgcgggtc	tctgaaggcc	aagaccatgg	agatgcgggt	caccatagcc	tggatgtggt	223380
ttcccagtg	gctgctgata	ctgggggtgt	tgacacctcc	gagtaacggg	tgcaccgtcg	223440
atgttgagcg	aaacgtatcc	attggagaac	agtgcgcct	tcgaaacggg	gcgacgttct	223500
ccaagggaga	catcgaaggt	aacttcagtg	ggcccgctcg	cgtggagttg	gactacgaag	223560
atatcgatat	tactggcgaa	cggcagcgac	tccggttcca	tctcagcgga	ctcgggtgtc	223620
ctacaaagga	aaatataaga	aaagacaatg	aaagcgacgt	caacgggtgga	attcgctggg	223680
ctctatata	acaaaccggc	gacgccaagt	acggtattcg	taaccagcat	ttgagtatac	223740
ggtaaatgta	tcctggggaa	aaaaatacac	aacagctgtt	ggattctgat	ttcagttgcg	223800
aacgtcaccg	gagaccgtcc	acgccgttgg	gaaagaacgc	cgaagtgcct	cccgcgaccc	223860
gcacgtcttc	tacatacagc	gtcctcagcg	ctttttagtg	gtggatcgga	tccggcctca	223920
atatcatctg	gtggaccggc	atcgtgtctc	tggcggtgga	cgctctcgga	cttggcgagc	223980
gttggtgag	gttagcactg	tctcaccggg	acaaacatca	cgcacgcgga	accgcggcgc	224040
tccagtgta	acgcgacatg	ttacttcggc	aacgtcgcgc	ggctcggcgg	ctgcacggcg	224100
tttctgaagg	caaactgcag	gaagagaaga	aacgacagtc	tgctctgggtc	tggaaacgtt	224160
aggcgcgacc	ctttccgtcc	acacatcagc	tgattgtgct	gccccctcct	gtagcgtcag	224220
ctcctcctgc	ggttccctcg	cagccccccg	agtattcgct	tgtgtttccg	cctgtataaa	224280
aataaagaga	cgggaggctg	atcgcgccct	tcagcgcttc	atttgtcttt	actctcgagt	224340
gcgggtcggtg	tctcgctcgt	gagacgagcg	cgccgcccga	caagttcgat	ctcatgtcgc	224400
tcttgagcg	cgaagagagt	tggcgctcgc	tagtcgacta	ctcgacacac	ctgtggtgta	224460
cgtgcggtaa	ctggcagagc	cacgttgaga	ttcaggacga	ggagccaaac	tgcgagcagc	224520
cggagcccg	acactggctg	gaatacgtgg	cggctccagtg	gcaggcccg	gttcgcgatt	224580
ctcacgatcg	ctggtgtctc	tgcaacgcct	ggcgtgatca	cgcttgcgc	ggccggtggg	224640
gtacggcgta	ttcctcgggt	tcctcggcct	cttctcctcg	tttcgtcgcg	gagagcaagt	224700
tcacctgggtg	gaaacgactg	cgccacagta	cccggcgctg	gttgtttcgc	cgccggcgag	224760
ctcgatacac	tccgtctaac	tgtggggaaa	gtagcactag	cagcggccag	agtagcggtg	224820
acgagagtaa	ctgcagtcta	cgcacccacg	gcgtgtacac	acggggtgaa	caacactaat	224880
cgataagtcg	cgtgtaggcg	actggctaca	tcaaccggat	atctgcgggg	atttaaaaaag	224940
acgacccgtt	gtcatccggc	ttagacccaa	ccgtcctttt	atcatcttcc	gtcgccatgg	225000
ctatgtacac	atccgaatcc	gaacgcgact	ggcgtcggtg	aatccacgac	tcgcacggcc	225060
tgtggtcgga	tggcgagagc	tggcgagagc	acctctattg	tgtgtacgac	agccattttc	225120
agcgacgacc	cacgacccga	gccgaacgga	gggcccga	ttggcggcga	cagatgcggc	225180
ggttacaccg	tttgtggtgt	ttttgtcagg	actggaagtg	tcacgcgtta	tacgccgagt	225240
gggacggcaa	agaatccgac	gacgagtcgt	cggcgctctc	ctcgggagaa	gcgccagagc	225300
aacaggtccc	cgcttggaa	accgtgcggg	ccttctcgcg	ggcctaccac	caccgcatta	225360
accgggggtg	gcggggcagc	ccccaccgc	gcaacttgc	gggatacgag	cacgcctcgc	225420
agggtctggcg	gttttgacgt	cgacgggaac	ggcgagagga	cgatcttcgc	acgcgggctg	225480
agccggaccg	cgtggtgttc	cagttagggg	gagtaacccc	tcgccgtcac	cgggaaactt	225540
acgtgtaaga	acacggcggtg	acaataaaca	acatagcgta	aatccccgtg	tgatgtgtgt	225600
gattgacgtt	cgggaaacat	gtccccatca	tcagcgtcac	aattgacgtg	ggttggtcac	225660
tgacgtgcag	gatgttacgc	gagtcagaga	atcgcataag	aacggagttg	tgagcggtt	225720
cccacagag	tctctggcgc	aaaagcacca	taagcctcag	gttccccgag	agggtggtt	225780
acgagaaact	gggataccgc	ccgcattgcca	aacgcgtgcg	ggtgcatgac	tcgttgggat	225840
tgacgcgggt	tatcatgagg	caactcatga	tgtaccgct	ggtgttgccg	ttcacttttc	225900
cgttttacgt	gccgcgggtcc	tagcacgtca	gtggtgacgc	tgataattgc	aacatggccc	225960
atgacgaacc	cgcttgggac	gaacgtcaat	accacgtcaa	accaccgtga	cttggctgaa	226020
cgttgaaaca	taaagccaaa	gcgccgtcgc	cacttggtt	cagagcagcg	cctcggggcg	226080
atgcgacggc	gatgaactta	gagcaactca	tcaacgtcct	tggtctgtct	gtctggattg	226140
ccgctcgtgc	tgtcagccgc	gttggtccgc	atggctccgc	actcgtttat	cttgagcttc	226200
atgatttcta	cgggtatctg	cagctggacc	ttctgggacc	agtgtggcg	gggaatcgct	226260
cagtccggac	ctggagagag	caggcggacc	gagccagagg	gaccttcgct	tggcgttcag	226320
gccttaatac	tagccgcac	ttacctgtcg	gcagcatgta	tcggggctcc	gacgccttac	226380
ccgccggcct	gtatcgtccc	gaagaagagg	tgcttctcct	cttgaatcgc	tgccatgggc	226440
cactgtcaac	gccgaaaaat	gcttgtctgg	ctgaggttgg	tgctcgtaat	gccacttttt	226500
tgtctcgctt	caatgtcggg	gattttcacg	gagcgtcatg	ggaaaacggg	accgctcccc	226560
atggagagcc	cggggtatgc	tgaaattcct	cttaaaattt	cgtaaacgac	gtcgtccagt	226620
cgttgtgccc	cgattcgtag	ggttcatcgt	ctacgtcggt	ttgttcaccg	tcgctgtgca	226680
acgcgtgaaa	caagagcggtg	atgcgcacct	tcggcggtat	gaagaacgat	tacggaaaaa	226740
ccgcgcacgg	cgctggcag	cttttccgtg	acttgggcgc	atgggtccga	gctgcggtat	226800
gggtcacggc	ggcggtgtgt	ttattgacga	agatgacgat	gtgtgactaa	aaacgtccca	226860
gccccagagc	gatattgtttc	aataaaaaaa	atatgtagta	tcataattatg	cgtgtcctgg	226920

23109WOPCTSEQ

tttttcattt	ttggatgtat	gtatcgcata	aaggggtggcg	aggtgtgagg	atgaaacata	226980
tgcagatacg	cagtgttgtt	atccgaacga	aacccgtgta	atgcgtacaa	cggtacttca	227040
gtatgaaagt	cccgtgtgtg	gggggggggg	gcaaataagt	gcgtttgccg	ttgggcgtac	227100
gctacgtttg	tatttctggc	tataatatgt	gcggtcatgt	gtcgtatgtt	ctattgggaa	227160
gggtgtgact	gtaggggtga	taaagtacgg	tgggacgcag	agggacattg	atagaaacag	227220
gttgagcgct	gtacgagttt	cacacgcgtg	atcggcgcca	agaataaaaac	agtggttatt	227280
cgtaaaaagta	tggggggggg	ggggatgttg	tgcgaggttg	ttagatgcat	tgcgtatctg	227340
tattagtagt	tttgcaagcc	gtgggtgctg	ttattgtgac	gtagcaatta	tcgtattgtg	227400
catgtgtcgt	tcatcacaga	gttttagtata	ctaatatgaa	gcgtcgcgag	tattaaagca	227460
attggtgtct	ctgtgctagt	ctaacaacac	ctgtgtaatg	cgtaacaacga	gaaaaaagac	227520
gcgaaagcaa	cgtgtatggg	gggggggggg	aataatattg	ctaatacatgc	gtcttgcagt	227580
acagatagcc	gctgtatctt	acgcgtattg	tgcgaacagt	tccacatcgg	tgtaattgga	227640
tgtctggtag	ttatcactgg	cgctcgttata	acattgtaaa	acaagttttc	gaaacataac	227700
gacagctgca	aaagaaaacc	agttttattga	gcattgtaat	ggtagtgtgt	ggctatatta	227760
gaaaacgtga	cgctcgcgat	gtcgcggcac	aatctggcag	cgggggtcggg	gtaggggtacg	227820
gtgggaggca	tgtacacaga	tggaaacaaaa	gcagaagtaa	cgtagagaagg	agcatacagt	227880
ccagtatcca	gcggttccctg	agtagcacca	cccatcaact	gaatgccctc	atgagtaaaa	227940
gtctgcgggc	gacagccctt	ggggaccggt	ggcatgggac	gatcaatctc	caaaccacag	228000
cgtaaacaccg	ttttcttcca	acgtcgttga	tagacgtcgt	ttttacggtt	actcccaaga	228060
accagaaag	tctcgtccaa	gtcgtaccag	gaatcttctc	cggggagacg	cgacggtttc	228120
caatcctcgt	cgctcgcgtc	caaagcacgt	cccaactcgg	cttgaggagt	caacggttgt	228180
tctgtgggtc	gggtgtagcg	cgagtgtttt	cccttcatga	gcgattcatc	ctccttgcc	228240
ttaggctttt	tggctttttt	gtgtatcatc	tggccgccc	cctccataac	caccgtggcc	228300
aagtccagtc	ccagagcttg	agcgtcggcg	cggcgctcgg	cgctctgcag	gtagtcttcc	228360
acatttgcac	agatggcccg	gtgtttgggtg	gctaggggtga	ggacctcagc	ctcgccgcga	228420
cccggacgta	gcaaaaaagc	caactgcccc	tcgcggtcgc	gcgcccacag	cgcgccgcgc	228480
gggtgcaggt	cgagcgcgct	ccagcgcggc	cgctcccaact	gctcgcggtc	cagctcgggc	228540
agcagccgcc	gcgcggccctc	ggcggcgggc	gccgactcgc	gtcccagcgc	cagcgcgccc	228600
agcacgccc	gcgcgagaaa	gtgcgacagc	tccgcccga	gcgggtacac	gtgcccgtcc	228660
agcgggcagt	acccgaacac	ggcgcccagc	tgcgtccagca	gcaccaccag	catggcgcg	228720
ggcacggtcc	ccgacgccc	cggaccccgc	atcgctgtcg	aaccaccat	caccgtcggc	228780
gccgctgctg	ctgcgcgctc	cgccccgacc	accgcgtgcg	cgctccgctt	aggcagcaa	228840
atcgcccccc	cgccggcgcc	gccgtacggc	tgcggaggca	caggtagacg	ggacccccag	228900
gctcccgtca	tcgcgcacgg	cgctccccgc	ccggcgccct	ccgtctccgt	gccgctcgcc	228960
gctggcggcg	acgtcgtccc	cgccgcccgc	cccgtcgcgc	gccccgccc	gcagcccagc	229020
caccgcgcgc	gcagcacccg	gcccagcgcc	agccagccgc	agcacagacg	ctgggtcagg	229080
tgccgacgca	cggccgtcag	cagcgacgcg	gggtgcggcg	ccgacgcgaa	cggctcgtac	229140
tgcgcagact	cctgcagcgc	gcccagcagt	accatcggct	gcagtcgcct	gccccgcgtc	229200
tgcagcgcca	ccgtcgtgcc	ggccccaccg	cggcgcagct	cccgtccgag	cgccgtcgcc	229260
tcctcggcgc	gcagcaacgt	ctgtcggagc	gccggctgag	gcagcagcgt	cgcgcgcgcc	229320
gtgcccacgc	ccagccggtt	gcagcggtag	agccgcacca	cctcgcccgc	gccgtgcccga	229380
aaccactcgt	ccgcgtcgcg	cgccgctagg	atcagcgtgt	tgtttgccag	gtcgtacacg	229440
aacacgcgga	acccggcgcc	cagcgccagg	tacagtccgt	cctgcgcgca	cagaccctcg	229500
ggatggccgg	cctgttcgcc	caacgtcggg	tcggtcgcgg	ggtccacctc	gtgcaccacg	229560
gtagccacca	gtacgtacca	cgcgctccgc	ggcgacagtt	gacgcagggtc	cgtcgcgccc	229620
acgccgttca	tctggctgcg	cgcgctcacc	cgcgcgtaga	atccgtacgg	ccgtccgagc	229680
ggcagcagcg	tgcccgcgtc	gcgctgcgac	cacttgcgca	tggcgcgcc	cgctcgtgtg	229740
gccaaaaacg	ccgcgcgcca	cacggcgccc	atggcctgg	attccagctc	cgtcagcgcc	229800
tggcgctcca	ccggaatctg	agacagcaac	aggcgctccg	ggccgtgcca	aaagttgcta	229860
ttgttgccgc	tactcggagg	ggcgcccggc	ggcccgcggg	gttctacccg	gtggacgcgc	229920
tggcccggcg	tcgtcgtagc	gcgagcactc	gcaccagtg	ccgctgtgga	cggcgctccc	229980
atcggcacac	aagaagaagg	aggagaggaa	ccaacccccg	aaggccctcc	ggccccgcgg	230040
ccgcgaccaa	ggggcggggg	gcgcggcgac	atgcggttgc	gctgggcat	gggcgcggga	230100
cacctccgac	gtccactata	taggaagcaa	acccgcgtca	gcgagcacgc	ggtttagaca	230160
cgcgagcgcc	ttcgtcggcc	gtgtgcccgc	ggcgacacgc	agctggcttt	tataggcagc	230220
gacgtgacg	gctcgtcgtg	gcgcccgcct	ggcgccacgc	agtctggaag	gccgtggact	230280
gggaaaggca	gctacccgaa	ggaagacgcg	ggcgaggcgc	gtaccactgg	agcgcacagc	230340
cgctcccgg	gcgcgcaccc	atctaggtgg	acgcccagca	tccattccgg	gccgctgggt	230400
gggtcctcga	ggggcggggg	ggtgttttta	gcgggggggt	gaaacttgga	gttgcgtgtg	230460
tggacggcga	ctagttgcgt	gtgggtgcgga	ggacggcgac	ggcgaataaa	agcgacgtgc	230520
ggcgcgacg	gcgaaaagaa	gacgcgtgtc	tgtgtctgtg	tgattccccg	gggaaaagag	230580
gaagtccccg	ggggcagggca	gcatgggtcc	ctggggacac	acgaaaagca	acgcccgggg	230640
gcgaggggacg	acggcccttg	ggaccgcggg	ggaaataaacg	gccgcgaggc	cacacactcg	230700

23109WOPCTSEQ

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 23109	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/53599	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04 September 2012 (04.09.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 09 September 2011 (09.09.2011)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/53599

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 15-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: claims 1-14, drawn to a conditional replication defective CMV comprising:

(a) a pentameric gH complex, and

(b) a nucleic acid encoding a fusion protein between an essential protein and a destabilizing protein.

The first invention (claims 1, 2, 4) is restricted to the F15S derivative of FKBP and IE1/2 essential protein. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional derivative(s) of FKBP and/or essential protein to be searched.

Group II: claim 43, drawn to the nucleic acid of SEQ ID NO: 14.

***** See Supplemental Sheet to continue *****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
claims 1, 2, 4, restricted to the F15S derivative of FKBP and IE1/2 essential protein

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/53599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 48/00; C07H 21/04 (2013.01) USPC - 514/44R; 536/23.4 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 514/44R; 536/23.4 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 435/455, 435/325, 530/350; 530/403 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Patents; Google Scholar: Cytomegalovirus, CMV, human herpesvirus 5, HHV-5, Shield-1, Shld-l, IE1/2, UL51, UL52, IE1/2-UL5l fusion, FKBP, F 15S, stability, destabilization		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	Glass, et al. Conditional and reversible disruption of essential herpesvirus proteins. Nat Methods. 2009, 6(8):577-579; Abstract, pg 577, col 2, Fig 1a	1, 4 ----- 2
A	Saccoccio, et al. Peptides from cytomegalovirus UL130 and UL131 proteins induce high titer antibodies that block viral entry into mucosal epithelial cells. Vaccine 24 March 2011, 29(15):2705-2711; Abstract, pg, 1st full para	1
Y	US 2009/0215169 A1 (Wandless, et al.) 27 August 2009 (27.08.2009) Abstract, para [0069], [0144], [0145], [0212], [0218]; Fig 2A, 4A, 18; claims 1, 5	2
A	US 2010/034777 A1 (Banaszynski, et al.) 11 February 2010 (11.02.2010)	1, 2, 4
A	US 2011/0200633 A1 (Shenk, et al.) 18 August 2011 (18.08.2011) Abstract	1, 2, 4
A	Macagno, et al. Isolation of human monoclonal antibodies that potently neutralize human cytomegalovirus infection by targeting different epitopes on the gH/gL/UL128-131A complex. J Virol. 2010, 84(2):1005-13	1, 2, 4
A	Genini, et al. Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections. J Clin Virol. Epub 04 August 2011, 52(2):113-118	1, 2, 4
A,P	Manley, et al. Human cytomegalovirus escapes a naturally occurring neutralizing antibody by incorporating it into assembling virions. Cell Host Microbe. 15 September 2011 (15.09.2011), 10(3):197-209	1, 2, 4
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 February 2013 (04.02.2013)		Date of mailing of the international search report 25 FEB 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/53599

***** Supplemental Sheet *****

In Continuation of Box III. Observations where unity of invention is lacking:

Another special technical feature of the inventions listed as Group I+ is the specific mutation of FKBP destabilizing protein recited therein. The inventions do not share a special technical feature, because 1) said FKBP was known in the art at the time of the invention, as evidenced by Glass (Abstract, pg 577, col 1, FKBP12 protein, aka ddFKBP) and therefore no significant structural similarities can readily be ascertained among the mutants, and 2) US 2009/0215169 A1 to Wandless, et al. (27 August 2009) (hereinafter "Wandless") discloses a mutant of FKBP (para [0069], "... the variant FKBP protein comprises one or more amino acid substitutions selected from F15S, V24A, H25R, E60G, L106P, D100G, M66T, R71G, D100N, E102G, and K105I. In particular embodiments, the variant FKBP protein additionally has the substitution F36V"). Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Another special technical feature of the inventions listed as Group I+ is the specific essential protein recited therein. The inventions do not share a special technical feature because said essential protein was known in the art at the time of the invention, as evidenced by Glass (pg 577, col 2, HCMV-IE1/IE2 and HCMV UL51) and no significant structural similarities can readily be ascertained among the claimed essential proteins. Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+ and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.